



# El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad

Andreu Prados-Bo<sup>1</sup>, Sonia Gómez-Martínez<sup>1</sup>, Esther Nova<sup>1</sup> y Ascensión Marcos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Inmunonutrición, Departamento de Metabolismo y Nutrición, Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), España.

## Resumen

La obesidad es un importante problema de salud pública, ya que está relacionada con varias enfermedades crónicas, incluyendo diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedades cardiovasculares y cáncer, entre otras. La microbiota intestinal se considera uno de los nuevos factores que participan en la obesidad y los trastornos metabólicos. Animales y seres humanos obesos tienen alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en comparación con sus homólogos delgados. Además, se ha observado en ratones libres de gérmenes que el trasplante de la microbiota procedente de ratones bien obesos o delgados influye en el peso corporal, lo que sugiere que el ecosistema intestinal juega un papel importante en el control ponderal. Asimismo, determinadas cepas de probióticos podrían regular el peso corporal al influir en las funciones metabólicas, neuroendocrinas e inmunológicas del hospedador. Con todo ello, nuestro conocimiento sobre la influencia que la microbiota intestinal tiene sobre la obesidad va avanzando, por lo que cabe considerar que la modulación de su composición mediante probióticos podría ofrecer una nueva vía para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

(Nutr Hosp 2015;31(Supl. 1):10-18)

DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8702

Palabras clave: *Microbiota intestinal. Probióticos. Obesidad.*

## Abreviaturas presentes en el cuerpo del trabajo

FAO: Organización de Alimentación y Agricultura.  
OMS: Organización Mundial de la Salud.  
GALT: sistema inmunitario asociado al tubo digestivo (del inglés *Gut-Associated Lymphoid Tissue*).  
HMP: *Human Microbiome Project*.  
SNC: sistema nervioso central.  
SEPyP: Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos.  
ufc: unidades formadoras de colonias.  
GABA: ácido gamma-aminobutírico.  
IMC: Índice de Masa Corporal.  
PBS: solución salina (*phosphate buffered saline*).  
LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG.

**Correspondencia:** Ascensión Marcos.  
E-mail: amarcos@ictan.csic.es

## ROLE OF PROBIOTICS IN OBESITY MANAGEMENT

### Abstract

Obesity is a major public health issue as it is related to several chronic disorders, including type-2 diabetes, high blood pressure, dyslipemia, cardiovascular diseases and cancer, among others. Novel research shows that the gut microbiota is involved in obesity and metabolic disorders, revealing that obese animal and human subjects have alterations in the composition of the gut microbiota compared to their lean counterparts. Moreover, it has been observed in germ-free mice that transplantation of the microbiota of either obese or lean mice influences body weight, suggesting that the gut ecosystem is a relevant target for weight management. Certain strains of probiotics may regulate body weight by influencing the host's metabolic, neuroendocrine and immune functions. Taken together, our knowledge about the influence of gut microbiota on obesity is progressing. Therefore, modulation of its composition through probiotics may provide new opportunities to manage overweight and obesity.

(Nutr Hosp 2015;31(Supl. 1):10-18)

DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8702

Key words: *Gut microbiota. Probiotics. Obesity.*

LPL: lipoproteínlipasa.

Fiaf: *Fasting-Induced Adipocyte Factor*.

Colesterol-LDL: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*).

FISH: hibridación fluorescente *in situ* (del inglés *fluorescence in situ hybridization*).

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (del inglés *polymerase chain reaction*).

LPS: lipopolisacárido.

## Introducción: papel de la microbiota intestinal en la salud y en la enfermedad

Los probióticos han sido definidos por la Organización de Alimentos y Agricultura (FAO, *Food and Agriculture Organization*) de las Naciones Unidas y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "microorganismos vivos que proporcionan un bene-

ficio a la salud del hospedador cuando son ingeridos en las cantidades adecuadas”<sup>1</sup>. El término probiótico fue utilizado por primera vez en 1965 para describir microorganismos vivos no patógenos, como bacterias mutualistas del intestino, con efectos beneficiosos para el huésped, prevención o tratamiento de enfermedades<sup>2</sup>. En los últimos 15 años su consumo se ha universalizado gracias a su inclusión, entre otros, en numerosos productos lácteos fermentados. Los probióticos pueden representar una forma directa de optimizar la relación entre la microbiota y el organismo. La microbiota intestinal se define como el conjunto de comunidades de microorganismos vivos que colonizan el intestino. Juntamente con las estructuras propias del tubo digestivo, la microbiota intestinal contribuye de modo importante a las dos funciones principales del tracto gastrointestinal: nutrición, por la digestión y absorción de nutrientes; y defensa, por desarrollo de sistemas de prevención y rechazo de posibles agresiones desde el mundo exterior<sup>3</sup>. Las funciones principales de la microbiota intestinal o bien sus componentes o sus metabolitos se resumen en la tabla I.

La microbiota intestinal podría considerarse un órgano más, integrado en la fisiología del individuo<sup>4</sup>. Se ha llegado a considerar que en el cuerpo humano hay 10 bacterias por cada célula humana<sup>5</sup>. Se estima que el tracto gastrointestinal está colonizado por unos 10<sup>14</sup> microorganismos pertenecientes a más de 1.000 especies de tres Dominios –*Eukarya*, *Archaea* y *Bacteria*–, en su mayoría pertenecientes al Dominio *Bacteria*<sup>6</sup>. Durante los últimos años dos grandes proyectos llevan a cabo la tarea de descifrar la estructura y funcionalidad de la microbiota intestinal humana así como su relación con enfermedades. Por un lado, el Proyecto MetaHIT (<http://www.metahit.eu>) financiado por la Unión Europea, y, en segundo lugar, el *Hu-*

*man Microbiome Project (HMP)* (<http://hmpdacc.org>), subvencionado por el *National Institute of Health* de los Estados Unidos. El genoma colectivo de las especies microbianas que viven asociadas al ser humano (microbioma), principalmente en el hábitat intestinal, tiene una capacidad codificante aproximadamente unas 150 veces mayor a la del genoma humano, aportando funciones metabólicas adicionales al huésped<sup>9</sup>. Cuando el microbioma se agrupa por genomas pertenecientes a diversas especies, se denomina metagenoma. El metagenoma intestinal de individuos sanos de diferentes poblaciones humanas se puede clasificar en tres enterotipos, según posean la microbiota significativamente enriquecida en *Ruminococcus*, *Bacteroides* o *Prevotella*<sup>10</sup>. Otros trabajos han relacionado directamente los enterotipos con la dieta, concretamente el enterotipo *Bacteroides* se relaciona con dietas ricas en proteína y grasa animal y el enterotipo *Prevotella* con una dieta rica en carbohidratos<sup>11</sup>.

En los últimos años se están produciendo grandes avances que aportan una nueva perspectiva al papel de la microbiota intestinal en la función digestiva y de su relación con enfermedades gastrointestinales crónicas. Además, también se ha puesto de manifiesto que diversas enfermedades que tienen poca relación aparente con el intestino conllevan cambios notables en la microbiota, como la obesidad, la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad atópica, la encefalopatía hepática y más recientemente la esquizofrenia y el autismo, debido a que se han encontrado interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central (SNC)<sup>12</sup>. En estas enfermedades caracterizadas por un desequilibrio (disbiosis) en la composición bacteriana de la microbiota intestinal en comparación con el patrón considerado normal, los probióticos son una estrategia prometedora.

**Tabla I**

*Funciones principales de la microbiota intestinal*<sup>7,8</sup>

*1. Funciones nutritivas y metabólicas:*

- Fermentación de los carbohidratos de la dieta no digeribles (polisacáridos y oligosacáridos) y del moco endógeno. Constituye una fuente de energía importante para la proliferación bacteriana y produce ácidos grasos de cadena corta que el huésped puede absorber, con lo que se favorece la recuperación y absorción de iones como el calcio, hierro y magnesio.
- La diversidad genética de la comunidad microbiana proporciona enzimas y actividades metabólicas que no están presentes en el genotipo humano.
- Síntesis de ciertas vitaminas (K, B<sub>12</sub>, biotina, ácido fólico y pantoténico).
- Síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco o la urea.
- Modulación del metabolismo de la grasa.

*2. Funciones de protección:*

- Efecto “barrera”: a través de diferentes mecanismos la microbiota intestinal previene la invasión de microorganismos patógenos.

*3. Funciones tróficas:*

- Control de la proliferación y diferenciación de las células epiteliales.
- Desarrollo y modulación del sistema inmunitario asociado al tubo digestivo o GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*). El 80% de las células inmunocompetentes del organismo están alrededor de la luz del tubo digestivo y la producción más importante de inmunoglobulinas tiene lugar en la mucosa gastrointestinal. Además, existe una comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema gastrointestinal y la microbiota, a través de diferentes péptidos.

En relación a la interacción de la microbiota intestinal con el sistema nervioso, desde hace algún tiempo los neurobiólogos han explorado el posible impacto de la microbiota intestinal en la función del cerebro y cómo esto podría modular el comportamiento (eje microbiota intestinal-sistema gastrointestinal-SNC). Por ejemplo, se sabe que al menos dos tipos de bacterias de la microbiota del intestino humano producen ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio del SNC que está involucrado en depresión, ansiedad y trastornos cardiovasculares<sup>13</sup>. La investigación emergente sugiere que las alteraciones en la microbiota intestinal pueden tener manifestaciones inmunes y no inmunes más allá del medio gastrointestinal. En estudios recientes se afirma que los probióticos pueden ser utilizados en los estados de estrés y en la enfermedad crónica. Diversos trabajos realizados tanto en humanos como en animales apoyan la idea del efecto inmunomodulador de los probióticos en general. Concretamente en este sentido, se han estudiado con mayor profundidad dos modelos de estrés psicológico como son el asociado con exámenes académicos y la anorexia nerviosa, observándose que en ambas situaciones el consumo de estos productos permite modular la inmunocompetencia, mediante la regulación de las concentraciones de citoquinas, inmunoglobulinas y la función linfocitaria. También están bien documentados los efectos inmunomoduladores beneficiosos de los probióticos en modelos físicos de estrés como cáncer, diarrea, deporte, llegando incluso a veces a aconsejarse el consumo de estos productos para paliar en cierta medida los perjuicios producidos por dichas situaciones. Bajo condiciones de estrés los probióticos pueden jugar un papel importante en la regulación de la homeostasis. Sin embargo, los mecanismos de inmunomodulación que mitigan los cambios causados por el estrés deben ser aclarados, para lo cual es necesario seguir investigando<sup>14-16</sup>.

La mayoría de los probióticos comerciales son principalmente bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Para la selección de probióticos se buscan cepas no patogénicas del contenido intestinal o de heces de individuos sanos que cumplan las caracte-

rísticas que se esquematizan en la tabla II.

El uso de los probióticos ocupa un lugar cada vez más importante en la Medicina Clínica. Según se desprende de las declaraciones consensuadas del *Workshop* “Probióticos y salud. Evidencia científica”, la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP) apuntó ya en 2010<sup>17</sup> que los efectos beneficiosos para la salud deben demostrarse mediante estudios realizados en población humana con metodología científica adecuada. Por otro lado, los efectos saludables demostrados para una cepa microbiana específica no son extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie y dependen del número de unidades formadoras de colonias (ufc). Además, una cepa microbiana con categoría de probiótico por haber demostrado eficacia en una indicación concreta no es necesariamente válida para otras indicaciones.

### Microbiota intestinal y su relación con la obesidad

La obesidad es el resultado de un aumento de la grasa corporal y, según la OMS<sup>18</sup>, en adultos se define a partir de un valor de Índice de Masa Corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>. La prevalencia de la obesidad ha aumentado en las últimas dos décadas y se ha convertido actualmente en una crisis mundial de salud pública por sus comorbilidades asociadas tales como diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedades cardiovasculares y cáncer, entre otras<sup>19</sup>.

El desarrollo de la obesidad en una persona está determinado por una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales, culturales, sociales y el gasto energético, el cual está altamente influenciado por el nivel de actividad física de cada individuo. Recientemente, la microbiota intestinal se considera uno de los nuevos factores que participan en la obesidad y los trastornos metabólicos asociados. Animales y seres humanos obesos parecen presentar alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en comparación con sus homólogos delgados<sup>20</sup>. Sin embargo, por prometedora y atractiva que resulte esta hipótesis hay que tomarla aún con cautela, puesto que no todos

**Tabla II**

*Características que debe cumplir un probiótico (adaptado de FAO/OMS 20061)*

- Seguro (no patógeno, ni inflamatorio y sin resistencia a antibiótico).
- Resistente al pH del estómago, jugos pancreáticos y ácidos biliares.
- Adhesión a mucus o a células epiteliales.
- Proliferación/colonización en el tracto digestivo (temporal).
- Actividades deseables (inmunoestimulación, actividad anticarcinogénica,...).
- Con efectos beneficiosos validados clínicamente para condiciones específicas. El probiótico debe mantener activa su capacidad beneficiosa cuando alcanza los lugares donde interacciona con el hospedador.
- Estabilidad y viabilidad durante la vida útil del producto en el que se administra, el cual debe contener la cantidad de microorganismos necesarios para proporcionar el beneficio.

los resultados de investigación son consistentes. Recientemente se han buscado las relaciones entre IMC y composición taxonómica del microbioma intestinal utilizando las bases de datos o la información extraída de los grandes proyectos metagenómicos HMP y MetaHit y algunos otros más pequeños, y los autores llegan a la conclusión de que la variabilidad entre estudios es mucho más grande que la variabilidad entre sujetos obesos y delgados, y no es posible identificar una “firma” taxonómica única para la obesidad en el microbioma intestinal<sup>21,22</sup>. En consecuencia, aún queda mucho por hacer en esta materia. Con todo ello en perspectiva, cabe considerar que la modulación de la composición de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos podría ofrecer una nueva vía para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad<sup>20</sup>.

#### *Microbiota intestinal y obesidad: evidencia a partir de estudios con ratones*

La hipótesis de que la microbiota intestinal podría actuar como un factor favorecedor del almacenamiento de grasa en el organismo surge a partir de la observación de Bäckhed y col.<sup>23</sup> en 2004 de que los ratones sin microbiota intestinal (ratones axénicos), a pesar de consumir un 30% más de alimento que los ratones convencionales (colonizados con microbiota intestinal) de la misma edad y peso, tenían un 42% menos de grasa corporal total. El trasplante de la microbiota intestinal de ratones convencionales donantes al tubo digestivo de ratones axénicos receptores (convencionalización) produjo en tan solo 10 días un aumento del 57% de su grasa corporal total, y a las 2 semanas habían desarrollado resistencia a la insulina, todo ello pese a la disminución del consumo de alimentos y al aumento de actividad. El mecanismo implicado se basa en el hecho que la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), una enzima implicada en la captación celular de ácidos grasos a partir de las lipoproteínas y en la acumulación de triglicéridos en los adipocitos, aumenta en los animales convencionalizados. Esta mayor actividad LPL se debe a la inhibición por la microbiota intestinal de la hormona Fiaf (*Fasting-Induced Adipocyte Factor*), que se expresa constitutivamente en la mucosa intestinal de los ratones axénicos y que actúa como inhibidor circulante de la LPL. La hormona Fiaf sería, por lo tanto, un mediador clave en la capacidad de la microbiota de promover el almacenamiento de grasa en los adipocitos del huésped. Como consecuencia, los ratones axénicos se ven protegidos de la ganancia de peso cuando reciben durante 8 semanas una dieta hipercalórica.

Por otra parte, se ha observado un aumento en la concentración relativa de *Firmicutes* y una reducción de *Bacteroidetes* asociado a la obesidad, al comparar la microbiota intestinal distal de ratones genéticamente obesos *ob/ob* (deficientes en leptina) con sus compañeros de camada delgados (*ob/+* o *+/+*)<sup>24</sup>. El consumo

de una dieta alta en grasa se asocia a una inflamación crónica sistémica de bajo grado y altera la microbiota intestinal. Mujico y col.<sup>25</sup> pusieron de manifiesto que en un modelo en ratones de obesidad inducida por una dieta alta en grasa (21,3% de carbohidratos, 18,4% de proteínas, 60,3% de grasas y 6,5% de fibra), la suplementación con 1500 mg/kg/día de un compuesto derivado del ácido oleico (BTSA-Biotecnologías Aplicadas S.L.) contrarrestó la disbiosis intestinal inducida por el alto contenido en grasa en la alimentación de los ratones de este grupo y se asoció a una reducción significativa del peso corporal. Estos resultados ponen de manifiesto el papel de determinados ácidos grasos de la alimentación en la prevención de la obesidad, un efecto mediado por cambios en la composición de la microbiota intestinal.

El impacto que ejerce el consumo de probióticos sobre diferentes parámetros relacionados con la obesidad se ha estudiado administrando diferentes cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en ratones. Se han llevado a cabo múltiples estudios con metodologías bastante similares que han mostrado reducción de peso corporal en ratones alimentados con dieta alta en grasa a los que se les administraba o suplementaba la dieta con una o varias cepas probióticas. En general estos ensayos mostraban también un menor peso del tejido graso de diversas localizaciones abdominales. Sin embargo, estos estudios han puesto de manifiesto diferencias entre especies y cepas en cuanto a su efecto anti-obesidad, así como en cuanto a los que parecen ser los mecanismos implicados en los hallazgos descritos. Estos mecanismos incluyen la modulación de la absorción y excreción de grasa, la reducción de la endotoxemia y la inflamación y la modulación de numerosos genes implicados en la lipogénesis hepática y/o la lipólisis de tejido adiposo. Sin ánimo de ser exhaustivos, éstos que se describen a continuación serían algunos de los trabajos publicados en modelos animales de obesidad.

En un estudio con ratones, el grupo al que se le administraron  $1 \times 10^8$  bacterias viables del probiótico *Lactobacillus sakei* NR28 durante 3 semanas mostró una reducción significativa en el peso corporal total, debido a que la ganancia de peso durante el experimento y el contenido de grasa epididimal fueron menores, en comparación con el grupo control de ratones alimentados únicamente con 10 mL de solución salina (PBS, *phosphate buffered saline*). A diferencia del grupo tratado con *L. sakei* NR28, al grupo al que se le administraron  $1 \times 10^8$  bacterias viables del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), mostró una reducción significativa solo en el contenido de grasa epididimal<sup>26</sup>. En otro estudio<sup>27</sup>, en ratones con obesidad inducida por una dieta alta en grasas (45% de grasas, 35% de carbohidratos y 20% de proteínas), se evaluó el efecto de la administración durante 8 semanas de  $10^8$  y  $10^9$  unidades formadoras de colonias (ufc)/día de la cepa probiótica *Bifidobacterium breve* B-3 sobre el peso corporal y la microbiota intestinal. Tanto el grupo

de ratones al que se le administraron  $10^8$  ufc/día como al que se le administraron  $10^9$  ufc/día de la cepa *B. breve* B-3, mostraron una reducción significativa en el contenido de grasa epididimal de la yema de los dedos, en comparación con el grupo control de ratones que solo recibió la dieta alta en grasas con las mismas características que los grupos experimentales y utilizando como vehículo leche desnatada. Es de destacar que la cepa *B. breve* B-3 mejoró los niveles séricos de colesterol total, glucosa basal (en ayuno) e insulina, siendo los efectos dosis-dependientes. Por otro lado, la cepa *B. breve* B-3 aumentó tanto a nivel de colon como de la grasa epididimal la expresión de los genes de proglucagón y adiponectina, ambos relacionados con el metabolismo lipídico y la sensibilidad a la insulina. Finalmente, el contenido en bacterias del género *Bifidobacterium* en el contenido cecal y en heces aumentó significativamente con la administración de la cepa *B. breve* B-3, en comparación con el grupo control. Los resultados de este experimento ponen de manifiesto el potencial de la cepa estudiada *B. breve* B-3 en la reducción del riesgo de obesidad. Por otro lado, Bomhof y col.<sup>28</sup> observaron que el efecto beneficioso de la cepa probiótica *Bifidobacterium animalis* subespecie *lactis* BB-12 sobre el perfil metabólico de ratas obesas solo se manifestaba cuando se administraba conjuntamente con el prebiótico oligofructosa. Este resultado pone de manifiesto que la combinación en conjunto de un probiótico junto al prebiótico puede tener un papel potencial en el manejo de la obesidad.

#### *Microbiota intestinal y obesidad: evidencia a partir de estudios con humanos*

Varios estudios ecológicos han revelado la asociación entre la composición de la microbiota intestinal y el peso corporal y el importante papel desempeñado por la dieta en estas interacciones<sup>29</sup>.

Estudios observacionales realizados en humanos establecen asociaciones entre determinados componentes de la microbiota intestinal, la obesidad y la regulación del peso corporal<sup>30</sup>. Se ha observado que los adultos humanos obesos sometidos a una dieta hipocalórica (tanto baja en grasa como baja en hidratos de carbono) muestran incrementos significativos en las proporciones fecales del *phylum Bacteroidetes* o subgrupos del género *Bacteroides*, junto a una paralela pérdida de peso, acompañados en algunos casos de reducciones del *phylum Firmicutes* o sus subgrupos (*Clostridium*)<sup>30</sup>. Asimismo, se ha asociado con la obesidad una menor proporción de *Bacteroidetes* y una mayor proporción de *Actinobacteria*, tras comparar la microbiota fecal de sujetos obesos y delgados en gemelos humanos<sup>31</sup>.

El estudio multicéntrico EVASYON<sup>32</sup> (Desarrollo, implantación y evaluación de la eficacia de un programa terapéutico para adolescentes con sobrepeso/obesidad; [www.estudioevasyon.com](http://www.estudioevasyon.com)) ha probado que tanto

una dieta baja en calorías como el aumento de la actividad física inducen cambios en la estructura de la microbiota intestinal de los adolescentes obesos, que se correlaciona con la reducción del *z-score* de la pérdida de peso y del IMC<sup>33,34</sup>. Las proporciones de *Clostridium histolyticum*, *Clostridium lituseburense* y *Eubacterium rectale/Clostridium coccooides* disminuyeron significativamente, mientras que las proporciones entre los grupos de *Bacteroides-Prevotella* aumentaron, después de la intervención en adolescentes que experimentaron una reducción significativa de peso (8,1% de su peso corporal) según se determinó por hibridación fluorescente *in situ* (FISH)<sup>33</sup>. Cuando se analizó la microbiota mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real, se detectó un aumento en el número de grupos *Bacteroides fragilis* y *Lactobacillus* y una reducción del grupo *Clostridium coccooides* y de los números de *Bifidobacterium longum* en aquellos adolescentes que experimentaron una importante pérdida de peso tras la intervención. La eficacia de las intervenciones sobre el estilo de vida en las pérdidas de peso parece estar influenciada por la composición de la microbiota de cada individuo. No obstante, también existen estudios contradictorios y no se conoce con certeza qué grupos bacterianos son los realmente relevantes en la obesidad<sup>35</sup>.

Además de asociarse a cambios específicos de *phylum* y grupo en la microbiota, la obesidad también se correlaciona con una menor diversidad bacteriana. Las personas poco activas y obesas tienden a presentar una menor diversidad microbiana, que se acompaña de mayor adiposidad, resistencia a la insulina y un fenotipo inflamatorio más pronunciado comparado con aquellos individuos que presentan una alta diversidad microbiana<sup>36,37</sup>.

Hasta la fecha, han sido pocos los estudios que se han llevado a cabo en humanos para examinar el efecto de los probióticos sobre el peso corporal. Comparado con los resultados mayoritariamente favorables de los estudios realizados con animales, los ensayos clínicos con humanos presentan poca evidencia para recomendar el papel de los probióticos contra la obesidad (Tabla III).

#### **Conclusiones**

Cada vez hay mayor evidencia sobre el hecho de que la microbiota intestinal puede ejercer un alto impacto sobre el estado nutricional y la salud del hospedador, a través de la modulación neuroinmunoendocrina. De hecho, actualmente se considera uno de los nuevos factores que participan en la etiología de la obesidad (Fig. 1). En modelos animales, las modificaciones de la microbiota intestinal inducidas por probióticos han conducido a una mejora del proceso inflamatorio en paralelo a la mejora de la sensibilidad a la insulina y disminución de la adiposidad, así como de marcadores de riesgo cardiovascular. No hay demasiados ensayos

**Tabla III**

Estudios de intervención en humanos con probióticos y simbióticos y relación con ganancia de peso y biomarcadores metabólicos\*

Probiótico y dosis	Diseño del estudio	Número de sujetos	Duración	Medidas antropométricas y biomarcadores metabólicos	Referencia bibliográfica
Yogur convencional (200 g/día) Yogur con <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (LG2055) (200 g/día)	Simple ciego, controlado con placebo, intra-sujeto	Sujetos con hipertrigliceridemia, n = 20 (15 hombres y 5 mujeres), edad: 51,1 ± 6,6 años, IMC: 24,2 ± 2,5 kg/m <sup>2</sup> (hombres) y 25,5 ± 1,4 kg/m <sup>2</sup> (mujeres) Periodo control: yogur sin LG2055 (4 semanas) Periodo de lavado (4 semanas) Periodo experimental: yogur con LG2055	4 semanas	Reducción de los niveles séricos postprandiales y en ayuno de ácidos grasos libres. No se observó ningún cambio en el peso corporal, IMC ni en la circunferencia de la cintura.	38
Yogur probiótico con <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (200 g/día) vs. yogur convencional (200 g/día) (control)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico	Sujetos sanos con sobrepeso: IMC entre 24,2-30,7 kg/m <sup>2</sup> y área de grasa visceral abdominal entre 81,2-178,5 cm <sup>2</sup> Grupo <i>L. gasseri</i> SBT2055: n = 43 (29 hombres y 14 mujeres), edad: 48,3 ± 9,3 años, IMC: 27,5 ± 1,7 kg/m <sup>2</sup> , área de grasa visceral abdominal: 127,3 ± 24,6 cm <sup>2</sup> Grupo control: n = 44 (30 hombres y 14 mujeres), edad: 49,2 ± 9,1 años, IMC: 27,2 ± 1,7 kg/m <sup>2</sup> , área de grasa visceral abdominal: 119,3 ± 21,4 cm <sup>2</sup>	12 semanas	Reducción hasta un 4,6% de las áreas de grasa visceral abdominal y subcutánea; reducción del peso corporal total (1,4%), IMC (1,5%) y circunferencia de cintura (1,8%) y cadera (1,5%) en el grupo tratado con el yogur probiótico con <i>L. gasseri</i> SBT2055. Aumento de la adiponectina de alto peso molecular tanto en el grupo experimental como en el grupo control.	39
Yogur con 10 g de 1,39x10 <sup>9</sup> ufc/mL de <i>Lactobacillus amylovorus</i> (LA) (110 g/día) Yogur con 10 g de 1,08x10 <sup>9</sup> ufc/mL de <i>Lactobacillus fermentum</i> (LF) (110 g/día) Yogur convencional (control) (100 g/día)	Aleatorizado, doble ciego, cruzado	Sujetos sanos con sobrepeso, n = 28 (10 hombres y 18 mujeres), edad: 46,3 ± 2,4 años, IMC inicial: 31,6 ± 0,7 kg/m <sup>2</sup>	43 días	Reducción de la masa grasa corporal después del tratamiento con <i>L. amylovorus</i> y <i>L. fermentum</i> , sin cambios en el peso corporal.	40
Leche fermentada con: Grupo 1: <i>Streptococcus thermophilus</i> , 10 <sup>7</sup> ufc/mL y <i>Lactobacillus acidophilus</i> , 10 <sup>7</sup> ufc/mL (~10 <sup>9</sup> ufc/día) Grupo 2: <i>S. thermophilus</i> , 10 <sup>8</sup> ufc/mL y <i>L. rhamnosus</i> , 10 <sup>8</sup> ufc/mL (~10 <sup>10</sup> ufc/día) Grupo 3: <i>Enterococcus faecium</i> , 10 <sup>7</sup> ufc/mL (~10 <sup>9</sup> ufc/día) y <i>S. thermophilus</i> , 10 <sup>9</sup> ufc/mL (~10 <sup>11</sup> ufc/día) Grupo 4: leche fermentada químicamente Grupo 5: dos cápsulas placebo	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, intervención en paralelo	Grupo 1, n = 16 (4 hombres y 12 mujeres), edad: 38,6 ± 8,40 años, IMC: 30,2 ± 2,80 kg/m <sup>2</sup> Grupo 2, n = 14 (4 hombres y 10 mujeres), edad: 37,9 ± 8,98 años, IMC: 30,2 ± 2,62 kg/m <sup>2</sup> Grupo 3, n = 16 (4 hombres y 12 mujeres), edad: 37,8 ± 8,00 años, IMC: 30,1 ± 2,40 kg/m <sup>2</sup> Grupo 4, n = 14 (5 hombres y 9 mujeres), edad: 39,4 ± 7,86 años, IMC: 30,0 ± 2,37 kg/m <sup>2</sup> Grupo 5, n = 10 (3 hombres y 7 mujeres), edad: 38,3 ± 10,12 años, IMC: 29,9 ± 3,48 kg/m <sup>2</sup>	8 semanas	Reducción del colesterol-LDL y niveles aumentados de fibrinógeno en el grupo 3. Sin efectos sobre el peso corporal ni la masa grasa.	41

Estudios de intervención en humanos con probióticos y simbióticos y relación con ganancia de peso y biomarcadores metabólicos\*

Probiótico y dosis	Diseño del estudio	Número de sujetos	Duración	Medidas antropométricas y biomarcadores metabólicos	Referencia bibliográfica
Probiótico ( <i>L. acidophilus</i> NCFM, $\sim 10^{10}$ ufc/mL/día) vs. SiO <sub>2</sub> /lactosa (placebo)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, intervención en paralelo	Hombres y mujeres sanos con intolerancia a la glucosa y/o diabetes mellitus. Grupo probiótico, n = 21, edad: 55 ± 15,2 años, IMC: 28,1 ± 7,0 kg/m <sup>2</sup> Grupo placebo, n = 24, edad: 60 ± 12,9 años, IMC: 28,7 ± 6,1 kg/m <sup>2</sup>	4 semanas	Sensibilidad a la insulina conservada en el grupo probiótico y disminuida en el grupo placebo. Sin efectos en marcadores inflamatorios plasmáticos. La estimulación mediante lipopolisacárido (LPS) indujo inflamación sistémica en ambos grupos.	42
Yogur probiótico con <i>B. lactis</i> Bb12 y <i>L. acidophilus</i> La5 ( $\sim 10^9$ ufc) Yogur convencional (control) Sin yogur (control)	Aleatorizado, triple ciego, controlado, intervención en paralelo	Mujeres sanas, Grupo probiótico, n = 30, edad: 60,7 ± 7,0 años, IMC: 24,0 ± 2,4 kg/m <sup>2</sup> Grupo convencional, n = 30, edad: 58,5 ± 6,8 años, IMC: 23,0 ± 2,4 kg/m <sup>2</sup> Grupo sin yogur n = 30, edad: 59,3 ± 7,3 años, IMC: 23,8 ± 3,0 kg/m <sup>2</sup>	6 semanas	Sin efecto sobre el peso corporal, IMC y niveles de lípidos séricos.	43
Yogur probiótico con <i>B. lactis</i> Bb12 y <i>L. acidophilus</i> La5 ( $10^6$ ufc/g, $\sim 10^8$ ufc/día) vs. yogur convencional (control)	Aleatorizado, doble ciego, controlado, intervención en paralelo	Pacientes con diabetes tipo 2, Grupo probiótico, n = 30 (12 hombres y 18 mujeres), edad: 51,00 ± 7,32 años, IMC: 29,14 ± 4,30 kg/m <sup>2</sup> Grupo control, n = 30 (11 hombres y 19 mujeres), edad: 50,87 ± 7,68 años, IMC: 28,95 ± 2,65 kg/m <sup>2</sup>	6 semanas	Reducción de la glucosa basal (en ayuno) y hemoglobina A1c. Incremento de la actividad de la superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa de los eritrocitos y del estado antioxidante total; disminución de la concentración sérica de malondialdehído. Sin efectos sobre la insulina y la actividad catalasa de los eritrocitos.	44
Yogur probiótico con <i>L. casei</i> Shirota ( $10^8$ ufc/mL, $\sim 10^{10}$ ufc/día) Tratamiento estándar con yogur/no placebo Control sano con yogur/no placebo	Aleatorizado, controlado, intervención en paralelo	Pacientes con síndrome metabólico, grupo probiótico, n = 13, edad: 51,5 ± 11,4 años, IMC: 35,4 ± 5,3 kg/m <sup>2</sup> Pacientes con síndrome metabólico, grupo tratamiento estándar, n = 15, edad: 54,5 ± 8,9 años, IMC: 31,6 ± 3,6 kg/m <sup>2</sup> Grupo control sano, n = 10, edad: 40,6 ± 15,2 años, IMC: 25,2 ± 2,6 kg/m <sup>2</sup>	3 meses	Sin efectos en ninguno de los parámetros estudiados.	45
Simbiótico con <i>L. acidophilus</i> y <i>B. bifidum</i> : $10^8$ ufc/mL, $\sim 10^{10}$ ufc/día; fructooligosacáridos: 2 g/día y placebo	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, intervención en paralelo	Mujeres con diabetes tipo 2 Grupo simbiótico: n = 9, edad: 55,47 ± 2,0 años, IMC: 27,70 ± 0,78 kg/m <sup>2</sup> Grupo placebo, n = 9, edad: 56,89 ± 1,7 años, IMC: 28,21 ± 0,85 kg/m <sup>2</sup>	30 días	Incremento del colesterol-HDL sérico y reducción de la glicemia basal (en ayuno) en el grupo simbiótico.	46

\*La edad de los sujetos y el IMC se reproducen como media ± desviación estándar. A no ser que se especifiche lo contrario, los sujetos del estudio estaban clínicamente sanos.

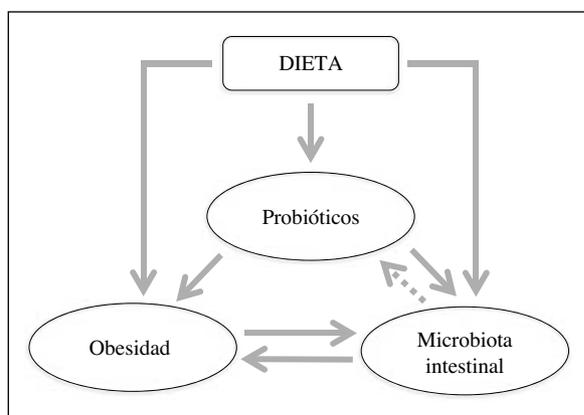


Fig. 1.—Resumen esquemático de las relaciones entre dieta, obesidad y microbiota intestinal.

realizados en humanos con el fin de investigar si la administración de probióticos ejerce efectos protectores sobre las disfunciones metabólicas e inmunes asociadas con la obesidad. Sin embargo, los hallazgos indican que la modulación de la composición de la microbiota intestinal podría ser de utilidad como estrategia de intervención para tratar y prevenir la obesidad, así como los trastornos metabólicos asociados. Es necesario continuar avanzando en la identificación de las bacterias que favorezcan o puedan prevenir la obesidad y su evaluación debe realizarse mediante estudios de intervención en humanos. En este sentido, habrá que tener presentes una serie de factores que pueden ser claves a la hora de interpretar los resultados y llegar a conclusiones válidas, como son: 1) la cepa o conjunto de cepas de probióticos, 2) la dosis de administración, 3) el tiempo durante el que se administra el/los probiótico/s, 4) las características físicas de los sujetos a los que se les realiza la administración (edad, género, genética, etc.), 5) las condiciones nutricionales de los sujetos que lo reciban (incluyendo IMC, composición corporal, actividad física, patologías), y 6) el número de sujetos (quizá el factor más controvertido hasta el momento), ya que la mayoría de los estudios realizados adolece de una *n* lo suficientemente alta y esto limita la potencia del estudio o el carácter confirmativo de los resultados. Para discutir sobre las conclusiones alcanzadas en los distintos estudios será relevante tener en cuenta la bondad de los estudios y el tipo de revisión por pares a que se hayan sometido para su publicación.

## Referencias

- Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization Expert Consultation (WHO). Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. En: FAO Food and Nutrition Paper 85, 2006, ISBN 92-5-105513-0. Disponible en: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>.
- Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965; 147(3659):747-748.
- Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(4):675-683.
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307(5717):1915-1920.
- Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36(5):305-312.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464:59-65.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361(9356):512-519.
- Chassard C, Lacroix C. Carbohydrates and the human gut microbiota. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16(4):453-460.
- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489(7415):242-249.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346):174-180.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334(6052):105-108.
- de Vos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev* 2012; 70(Suppl 1):S45-56.
- Saulnier DM, Ringel Y, Heyman MB, Foster JA, Bercik P, Shulman RJ, et al. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes* 2013; 4(1):17-27.
- Marcos A, Wärnberg J, Nova E, Gómez-Martínez S, Alvarez A, Alvarez R, et al. The effect of milk fermented by yogurt cultures plus *Lactobacillus casei* DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress. *Eur J Nutr* 2004; 43(6):381-389.
- Nova E, Toro O, Varela P, López-Vidriero I, Morandé G, Marcos A. Effects of a nutritional intervention with yogurt on lymphocyte subsets and cytokine production capacity in anorexia nervosa patients. *Eur J Nutr* 2006; 45(4):225-233.
- Solis B, Nova E, Gómez-Martínez S, Samartín S, Mouane N, Lemtouni A, et al. The effect of fermented milk on interferon production in malnourished children and in anorexia nervosa patients undergoing nutritional care. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(Suppl 4):S27-33.
- Guarner F, Requena T, Marcos A. Declaraciones consensuadas del Workshop: "Probióticos y Salud: Evidencia Científica". *Nutr Hosp* 2010; 25(5):700-704.
- World Health Organization (2000). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. En: Technical Report Series. World Health Organization. Geneva.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384(9945):766-781.
- Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013; 34(1):39-58.
- Finucane MM, Sharpton TJ, Laurent TJ, Pollard KS. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PLoS One* 2014 Jan 8;9(1):e84689. doi: 10.1371/journal.pone.0084689.
- Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett* 2014; 588(22):4223-4233.
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(44):15718-15723.
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(31):11070-11075.

25. Mujico JR, Baccan GC, Gheorge A, Díaz LE, Marcos A. Changes in gut microbiota due to supplemented fatty acids in diet-induced obese mice. *Br J Nutr* 2013; 110(4):711-720.
26. Ji YS, Kim HN, Park HJ, Lee JE, Yeo SY, Yang JS, et al. Modulation of the murine microbiome with a concomitant anti-obesity effect by *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus sakei* NR28. *Benef Microbes* 2012; 3(1):13-22.
27. Kondo S, Xiao JZ, Satoh T, Odamaki T, Takahashi S, Sugahara H, et al. Antiobesity effects of *Bifidobacterium breve* strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74(8):1656-1661.
28. Bomhof MR, Saha DC, Reid DT, Paul HA, Reimer RA. Combined effects of oligofructose and *Bifidobacterium animalis* on gut microbiota and glycemia in obese rats. *Obesity* (Silver Spring) 2014; 22(3):763-771.
29. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444:1022-1023.
30. Sanz Y, Rastmanesh R, Agostoni C. Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we? *Pharmacol Res* 2013; 69(1):144-155.
31. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457(7228):480-484.
32. Marqués M, Moleres A, Rendo-Urteaga T, Gómez-Martínez S, Zapatera B, Romero P, et al. Design of the nutritional therapy for overweight and obese Spanish adolescents conducted by registered dietitians; the EVASYON study. *Nutr Hosp* 2012; 27(1):165-176.
33. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, Garagorri JM, Moreno LA, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes* (Lond) 2009; 33(7):758-767.
34. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity* (Silver Spring) 2009; 17(10):1906-1915.
35. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012; 12(5):611-622.
36. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 2014; 63(12):1913-1920.
37. Gootteland M. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2013; 6(4):155-162.
38. Ogawa A, Kadooka Y, Kato K, Shirouchi B, Sato M. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 reduces postprandial and fasting serum non-esterified fatty acid levels in Japanese hypertriglycerolemic subjects. *Lipids Health Dis* 2014; 13:36.
39. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akay Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(6):636-643.
40. Omar JM, Chan YM, Jones ML, Prakash S, Jones PJH. *Lactobacillus fermentum* and *Lactobacillus amylovorus* as probiotics alter body adiposity and gut microflora in healthy persons. *J Func Foods* 2013:116-123.
41. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, Hansen AS, Manders M, Astrup A. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(4):288-297.
42. Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, Møller K, Svendsen KD, et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br J Nutr* 2010; 104(12):1831-1838.
43. Sadrzadeh-Yeganeh H, Elmadfa I, Djazayeri A, Jalali M, Heshmat R, Chamary M. The effects of probiotic and conventional yoghurt on lipid profile in women. *Br J Nutr* 2010; 103(12):1778-1783.
44. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition* 2012; 28(5):539-543.
45. Leber B, Tripolt NJ, Blattl D, Eder M, Wascher TC, Pieber TR, et al. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label, randomized pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(10):1110-1115.
46. Moroti C, Souza Magri LF, de Rezende Costa M, Cavallini DC, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis* 2012; 11:29.