



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

INGESTA DE ALIMENTOS PROBIÓTICOS Y BENEFICIOS PARA LA SALUD

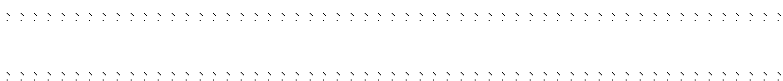


FACULTAD DE FARMACIA

Isabel Guillén Morales



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

**INGESTA DE ALIMENTOS PROBIÓTICOS Y BENEFICIOS
PARA LA SALUD**

Alumna: Isabel Guillén Morales.

Presentación: 8 de Julio 2016

Departamento de Nutrición y Bromatología,

Toxicología, y Medicina Legal.

Tutora: M^a Lourdes Morales Gómez.

Trabajo bibliográfico.



FACULTAD DE FARMACIA

RESUMEN

La obesidad es considerada actualmente uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Debido a su creciente prevalencia y a su alta comorbilidad con otras enfermedades son cada vez más los estudios que intentan abordar esta enfermedad desde diferentes perspectivas. Gracias al desarrollo tecnológico y a los grandes avances en el campo de la genómica nutricional se ha conseguido establecer un nexo de unión entre nutrición, obesidad, microflora y probióticos. Existen numerosos estudios que demuestran que la modificación de la microbiota puede desencadenar en el hospedador una tendencia a la obesidad y a otras enfermedades metabólicas e inmunológicas. Dicha afirmación se basa en estudios metagenómicos recientes, los cuales han determinado que existen diferencias en la microbiota intestinal de individuos delgados y obesos. Las diferencias observadas se basan fundamentalmente en la presencia, en los individuos obesos, de una microbiota con capacidad de extraer una mayor cantidad de energía de la dieta. Entran en juego así los probióticos, los cuales han sido tradicionalmente utilizados para paliar enfermedades sobre todo a nivel gastrointestinal. Aunque aún no se conoce bien el mecanismo de acción de los mismos, hay estudios que señalan que la modificación de la microbiota ejercida por determinadas cepas de probióticos podría ofrecer una nueva vía para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Los hallazgos demuestran que las acciones son realizadas por cepas específicas de probióticos, destacando aquellas pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Es necesario profundizar en el estudio de los probióticos para poder así esclarecer los diferentes mecanismos de acción y definir objetivos claros. Se pone además en entredicho si las empresas encargadas de la comercialización de los mismos siguen criterios de calidad adecuados y respetan las normas de etiquetado.

Palabras claves: Obesidad, probióticos, Firmicutes, Bacterioidetes, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

ÍNDICE

1. Introducción	5
2. Objetivos	7
3. Metodología	7
4. Resultados y discusión	
4.1. Problema actual de la obesidad	8
4.2. Microbiota	
4.2.1. Importancia para el ser humano	12
4.2.2. Influencia en la absorción de nutrientes. Mecanismos	14
4.2.3. Cómo se ve afectada por la dieta y las posibles consecuencias de su modificación. Relación con la obesidad	19
4.3. Probióticos	
4.3.1. Funciones y caracterización	23
4.3.2. Mecanismos e influencia en la modificación del peso corporal. Experimentos realizados	27
4.3.3. Alimentos probióticos en el mercado. Perspectivas futuras	30
5. Conclusiones	34
6. Bibliografía	35

1. INTRODUCCIÓN

La palabra probiótico deriva del griego *pro* y *bios* y significa “a favor de la vida” (Lilly y Stillwell, 1965). Lilly y Stillwell fueron los primeros en usar el término probiótico, lo emplearon con la finalidad de describir aquellas sustancias que, secretadas por un organismo, tienen la capacidad de estimular el crecimiento de otro. Más concretamente, los probióticos eran considerados “especies de protozoos que, durante su fase de crecimiento logarítmica, producen sustancias capaces de aumentar dicha fase logarítmica en otras especies”.

Después de años de investigación y desarrollo, la definición más aceptada a nivel internacional es aquella que describe a los probióticos como **microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, ejercen efectos beneficiosos sobre la salud del hospedador** (FAO/WHO, 2002).

Para poder entender el mecanismo de acción de los probióticos y los posibles efectos que podemos llegar a conseguir con la administración de los mismos, tenemos que conocer en profundidad la flora bacteriana intestinal y los microorganismos que la componen.

El término “microflora” o “microbiota” intestinal hace referencia al ecosistema microbiano que coloniza el tracto gastrointestinal. La población microbiana del intestino humano incluye unos 100 billones de bacterias de unas 500 a 1.000 especies distintas. El estómago y el duodeno albergan un reducido número de microorganismos que se adhieren a la superficie mucosa o en tránsito, típicamente menos de 10^3 células bacterianas por gramo de contenido. Las secreciones ácidas, biliares y pancreáticas destruyen la mayor parte de microorganismos ingeridos, y la actividad motora propulsiva impide una colonización estable de la luz. El número de bacterias a lo largo del yeyuno y el íleon aumenta progresivamente, desde alrededor 10^4 en el yeyuno hasta 10^7 unidades formadoras de colonias por gramo de contenido en el extremo ileal, con un predominio de aerobios Gram negativos y algunos anaerobios obligados (Guarner, 2007).

La relación del anfitrión con su flora es de **simbiosis**, el anfitrión proporciona hábitat y nutrientes, y la microbiota contribuye de modo importante a la fisiología del anfitrión. La composición de la microbiota viene condicionada por los alimentos y bebidas que ingerimos, y a su vez, esta composición va a influir en el aprovechamiento e integración en nuestro cuerpo de determinados nutrientes. Por tanto, la alimentación juega un papel fundamental en la homeostasis de la microbiota intestinal, si la alimentación no es correcta (exceso de calorías, falta de micronutrientes...) la microbiota se verá afectada y modificada. Esta posible modificación de la microflora no solo es perjudicial para la salud intestinal del hospedador, sino que además puede conllevar a una tendencia a la obesidad o al padecimiento de otras enfermedades (Turnbaugh y cols., 2008).

Entran en juego ahora los probióticos; además de una alimentación correcta, la ingesta de probióticos puede contribuir a la mejora y reequilibrio de la microflora intestinal, y por lo tanto, a la mejora de la salud del hospedador. La aplicación de la genómica nutricional a la industria alimentaria ha conducido a la producción de alimentos nutrigenómicos, llamados actualmente “alimentos funcionales”, dentro de los cuales se ven incluidos los probióticos (Sutton, 2007).

Durante los últimos años la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo. Lo confirman los últimos estudios realizados por la organización mundial de la salud (OMS), que afirman que, en todas las regiones del mundo, independientemente de su estado económico, se han más que duplicado las tasas de obesidad entre los años 1980 y 2008 (Grupo de trabajo OMS, 2015).

Hasta ahora, los beneficios de los alimentos con probióticos se habían centrado en la función intestinal. Dada la gran importancia que ha adquirido en estos últimos años la obesidad, sobre todo en los países más desarrollados, y la posible relación de la microbiota intestinal con dicha patología, nos ha parecido de gran interés indagar en la relación entre ingesta de alimentos probióticos y posibles beneficios para la salud en relación a la obesidad.

2. OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivo:

- Profundizar en el papel de la microbiota humana en la patología de la obesidad.
- Recopilar y contrastar las diferentes publicaciones que asocian los probióticos con la obesidad.
- Entender la relación entre la microflora, los probióticos y la posible tendencia a la obesidad.
- Establecer los beneficios científicamente probados de la ingesta de alimentos probióticos sobre la obesidad.

3. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha procedido a la revisión bibliográfica de artículos e investigaciones publicados en diferentes bases de datos de carácter científico tal como Pubmed, Medline o NCBI (Centro Nacional para la Información Biotecnológica). Así, las fuentes de información usadas han sido revistas de impacto como Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), Science, Nature, National Academy of Sciences of USA y The Journal of Nutritional Biochemistry entre otras. Han sido consultadas también noticias y declaraciones realizadas por diferentes organismos de relevancia mundial como son la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la FAO (Organización de las naciones unidas para la agricultura y la alimentación).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Problema actual de la obesidad

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Un IMC igual o superior a 25 indica sobrepeso y un IMC igual o superior a 30 manifiesta un problema de obesidad (OMS, 2015).

La obesidad es, actualmente, uno de los principales problemas de salud pública debido a su creciente prevalencia y a su alta comorbilidad con diversas enfermedades como el síndrome metabólico, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. La obesidad se produce como consecuencia de un desequilibrio positivo y prolongado entre la ingesta de comida y el gasto energético, que conlleva un aumento excesivo de la grasa corporal (Sanz y cols., 2009). El estilo de vida sedentario, caracterizado por la poca actividad física y unido a la llamada “dieta del oeste”, donde predomina el consumo de grasas saturadas, son los principales desencadenantes de esta nueva epidemia llamada obesidad (Fock y Khoo, 2013). Es correcto pues el término epidemia, ya que afecta a un porcentaje desorbitado de personas alrededor de todo el mundo, concretamente en Estados Unidos es el problema de salud más importante, ya que afecta a un tercio del total de la población (Flegal y cols., 2010).

Datos y cifras proporcionados en enero de 2015 por la OMS (OMS, 2015):

- Desde 1980, la obesidad ha aumentado en todo el mundo de forma radical.
- La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la

obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal.

- En 2013, más de 42 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso.
- En 2014, el 39% de las personas adultas (más de 1.900 millones de personas) tenían sobrepeso; un 38% de los hombres y un 40% de las mujeres.
- En 2014, alrededor del 13% de la población adulta mundial (más de 600 millones de personas) eran obesos; un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres.

Tal y como podemos ver en las Figuras 1 y 2, América es el continente más perjudicado por esta enfermedad.

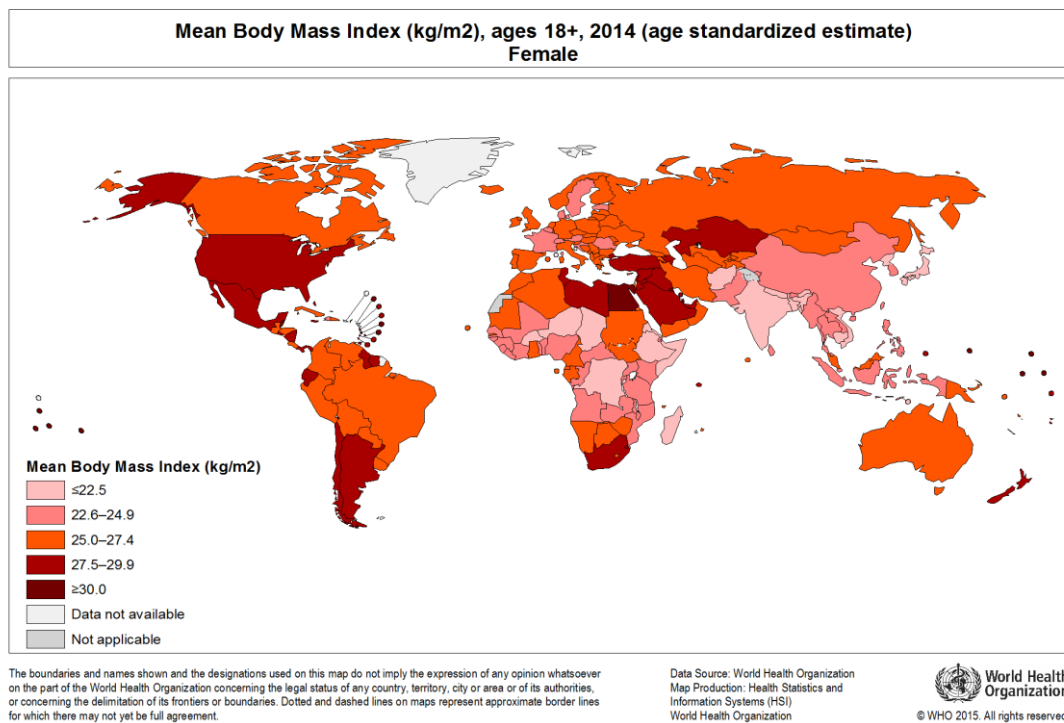


Figura 1. Valores medios por países de Índices de Masa Corporal de la población femenina (OMS, 2015).

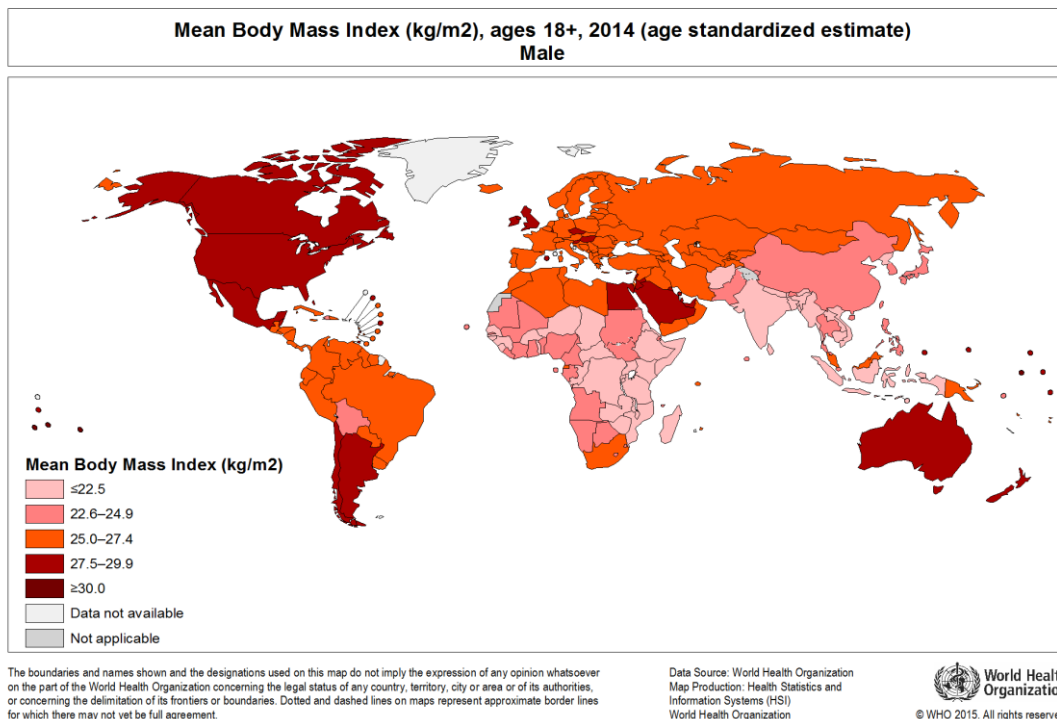


Figura 2. Valores medios por países de Índices de Masa Corporal de la población masculina (OMS, 2015).

Tanto el tipo de alimentación como la cantidad de actividad física que realizamos están condicionados por el mundo en el que vivimos, un mundo que ha sufrido un cambio drástico en la alimentación a su vez que ha fomentado un estilo de vida sedentario a causa de la industrialización y de progresos en la automatización y en los transportes (Reid y cols., 2003). El problema principal reside en la falta de adaptación de nuestro genoma a estos cambios en el estilo de vida y la alimentación. En el transcurrir de los años, donde nuestra forma de vida y nuestras costumbres han cambiado a una velocidad excesiva, nuestro genoma ha permanecido casi intacto (tasa de mutación de apenas el 0,3% por millón de años) consiguiendo así un fenotipo enfermo causado por la ingestión de calorías en exceso y la carencia de micronutrientes (Constantin y Wahli, 2013).

La posesión de este fenotipo enfermo conduce no solo a problemas de obesidad sino también a determinadas alteraciones metabólicas tales como el aumento de triglicéridos, reducción de lipoproteínas HDL, aumento de la presión sanguínea y aumento de la cantidad de glucosa en sangre. Este conjunto de modificaciones dentro del organismo constituyen la principal manifestación del llamado síndrome metabólico, el cual aumenta considerablemente el riesgo de sufrir otras enfermedades como la diabetes tipo II o ciertas patologías cardíacas.

Dada la gran importancia que ha adquirido en estos últimos años la obesidad, sobre todo en los países más desarrollados, vamos a centrarnos en la influencia que ejerce la flora bacteriana en la absorción, transporte y almacenamiento de nutrientes y por lo tanto, su posible relación con la alimentación y la obesidad. Elucidar las diferentes acciones que ejerce la microbiota en el cuerpo humano nos va a permitir comprender ciertas funciones de los probióticos y establecer así una relación entre ingesta de alimentos probióticos y posibles beneficios para la salud en relación a la obesidad.

4.2. Microbiota

4.2.1. Importancia para el ser humano

La falta de correlación anteriormente comentada entre la casi inexistente evolución del genoma y la gran cantidad de cambios en el estilo de vida ha promovido el desarrollo de nuevas áreas de investigación en el campo de la nutrición, nos estamos refiriendo concretamente a la “**genómica nutricional**”, la cual estudia la influencia entre los genes y la nutrición. Podemos diferenciar, dentro de esta “genómica nutricional”, dos áreas de estudios diversas; la primera llamada nutrigenética, la cual estudia las diferentes variaciones interindividuales en respuesta a estímulos externos relacionados con la dieta y la ingestión de alimentos y que pueden influenciar el posible desarrollo de ciertas enfermedades (cómo influyen los genes en la absorción de nutrientes); la segunda área es la nutrigenómica, esta ciencia estudia la acción que ejercen los nutrientes sobre la estructura y expresión del genoma humano (como influye la alimentación en los genes) (Gómez, 2007). Así, el genoma humano es sensible al entorno nutricional, en una doble dirección, los efectos de la dieta están influidos por los genes y al mismo tiempo los nutrientes modulan la expresión de los propios genes (Ordovas, 2006).

Dentro de la nutrigenómica encontramos la metagenómica, que hace referencia al genoma de la microbiota intestinal, se estudia la influencia del mismo en el hospedador y las consecuencias que puede traer su modificación. El **metagenoma** es considerado nuestro segundo genoma y abarca el genoma de todos los microorganismos que viven en nuestro cuerpo, contiene 150 veces más genes que nuestro propio genoma (Lepage y cols., 2013).

Recientes estudios han demostrado que a pesar de la variabilidad interindividual del metagenoma, existe un importante “corazón fijo” de genes que participan en rutas metabólicas tales como la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), la síntesis de aminoácidos y vitaminas y la degradación de polisacáridos complejos (Qin y cols., 2010). De esta forma, la metagenómica nos permite examinar las diferencias en la composición

de la microbiota en las diferentes poblaciones según la edad, costumbres, enfermedades y exposición a determinados factores (Burcelin y cols., 2012).

Debido a la relación de simbiosis que existe entre el hospedador y la microflora es importante conocer los genes que componen la misma (metagenoma), la expresión de éstos y su influencia en la salud del hospedador. Los estudios con colonización intestinal controlada han permitido identificar tres funciones primarias de la microflora intestinal (Macdonald y Monteleone, 2005):

- Funciones de nutrición y metabolismo, como resultado de la actividad bioquímica de la flora, que incluyen recuperación de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, producción de vitaminas y efectos favorables sobre la absorción de calcio y hierro en el colon.
- Funciones de protección, previniendo la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes con potencial patógeno.
- Funciones tróficas sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, y sobre el desarrollo y modulación del sistema inmune.

Así, los nutrientes ingeridos a través de la dieta tienen la capacidad de modular la expresión de determinados genes en el organismo hospedador y de modificar la microbiota. Al mismo tiempo, la microbiota no solo va a influir en el aprovechamiento de los nutrientes, sino que interacciona también con los genes del hospedador como vemos en la Figura 3.

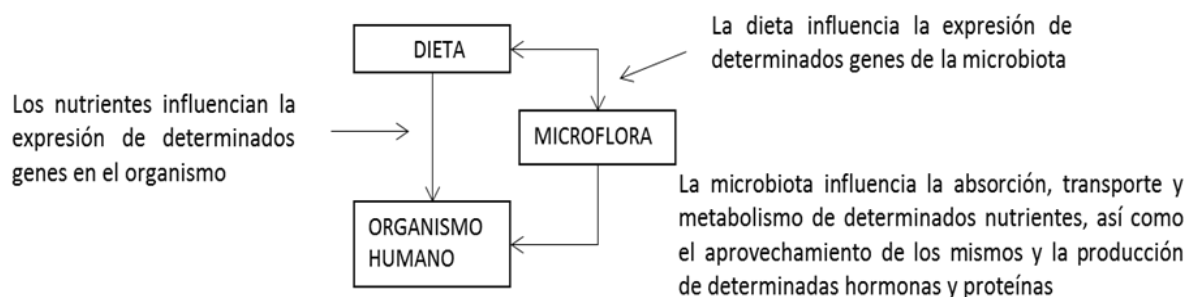


Figura 3. Interacción entre la dieta, la microflora y el organismo hospedador.

La microbiota intestinal, debido a la relación de mutualismo que tiene con el hospedador, es capaz de influenciar sistemas fisiológicos mediante la modificación de la motilidad intestinal, de la homeostasis de la barrera intestinal, de la absorción de nutrientes y de la distribución de la grasa (Kashyap y cols., 2013). Como consecuencia de esta influencia de la microflora sobre la funcionalidad de diversos tejidos podemos establecer una clara relación con posibles enfermedades y patologías desarrolladas en dichos tejidos – obesidad, enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), diabetes y síndrome metabólico. La influencia de la microbiota en la posible inducción de la obesidad y en el metabolismo del hospedador empieza con la percepción sensorial de los alimentos. Existen estudios que han demostrado la relación entre la microflora y la percepción de alimentos como grasas saturadas y endulzantes como la sacarosa (Ojeda y cols., 2016). La microbiota está también relacionada con la saciedad, la motilidad y a absorción de grasas a través de la regulación del sistema nervioso entérico y enteroendocrino.

4.2.2. Influencia de la microbiota en la absorción de nutrientes. Mecanismos.

En 2004, Bäckhed y cols. demostraron que los ratones libres de gérmenes, a pesar de consumir un 30% más de alimento que su congéneres convencionales (con microbiota), tenían un 42% menos de grasa total. Al ser colonizados por microbiota de ratones convencionales, incrementaron, en solo 10 días, su grasa corporal total en un 57%, todo ello, pese a la disminución del consumo de alimentos y al aumento de actividad. Partiendo de este hecho, toca ahora elucidar cuales son los mecanismos y rutas metabólicas que emplea la microbiota y de qué forma se pueden modificar mediante la dieta y el uso de probióticos.

La microbiota juega un papel fundamental a la hora de extraer energía de los diferentes alimentos, existen diferentes polisacáridos procedentes de plantas y carbohidratos complejos que no son digeribles por el hospedador. Los microorganismos que habitan en el colon tienen la capacidad de expresar ciertas enzimas capaces de realizar la fermentación de polisacáridos no digeribles, transformándolos así en ácidos grasos de

cadena corta (sí absorbibles) y gases como dióxido de carbono, metano e hidrógeno (Wong y cols., 2006). La colonización del intestino por parte de la microflora eleva la utilización de polisacáridos indigeribles, modula genes que afectan la deposición grasa y energética, incrementa el ingreso de glucosa en el intestino y la fermentación de carbohidratos hasta ácidos grasos de cadena corta en el intestino distal, su absorción y adicional estimulación de la síntesis di novo de triglicéridos en hígado (Bäckhed y cols., 2004).

Entre los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) producidos a nivel intestinal destacamos el acetato, el propionato y el butirato; la proporción de los mismos a nivel intestinal varía de 40:40:20 a 75:15:10 dependiendo de la dieta del hospedador (Macfarlane y Macfarlane, 2003).

- El acetato es el principal SCFA en la sangre y es considerado una importante fuente de energía para los tejidos periféricos incluyendo el hígado, donde actúa como sustrato de la gluconeogénesis y de la síntesis de colesterol (Cook y Sellin, 1998).
- El propionato consigue atravesar en gran medida los colonocitos y pasar a la sangre para posteriormente ser transportado al hígado donde, al igual que el acetato, sirve como sustrato de la gluconeogénesis y la síntesis de colesterol (Reilly y Rombeau, 1993).
- El butirato, en cambio, es el nutriente de elección de las células epiteliales de colon (Cook y Sellin, 1998).

Estudios han demostrado, a través de la comparación de muestras fecales de humanos obesos y humanos con normopeso, que la cantidad de SCFAs aumenta notablemente en los obesos, destacando sobre todo el aumento de propionato, potenciándose así la formación de glucosa y colesterol (Schwiertz y cols., 2009).

Como podemos ver en la Figura 4, la microbiota intestinal tiene la capacidad de modificar el metabolismo energético del hospedador. Partiendo de la formación de SCFAs y monosacáridos, es capaz de influenciar la expresión de determinados genes del hospedador a través de complejos mecanismos (Xu y cols., 2003).

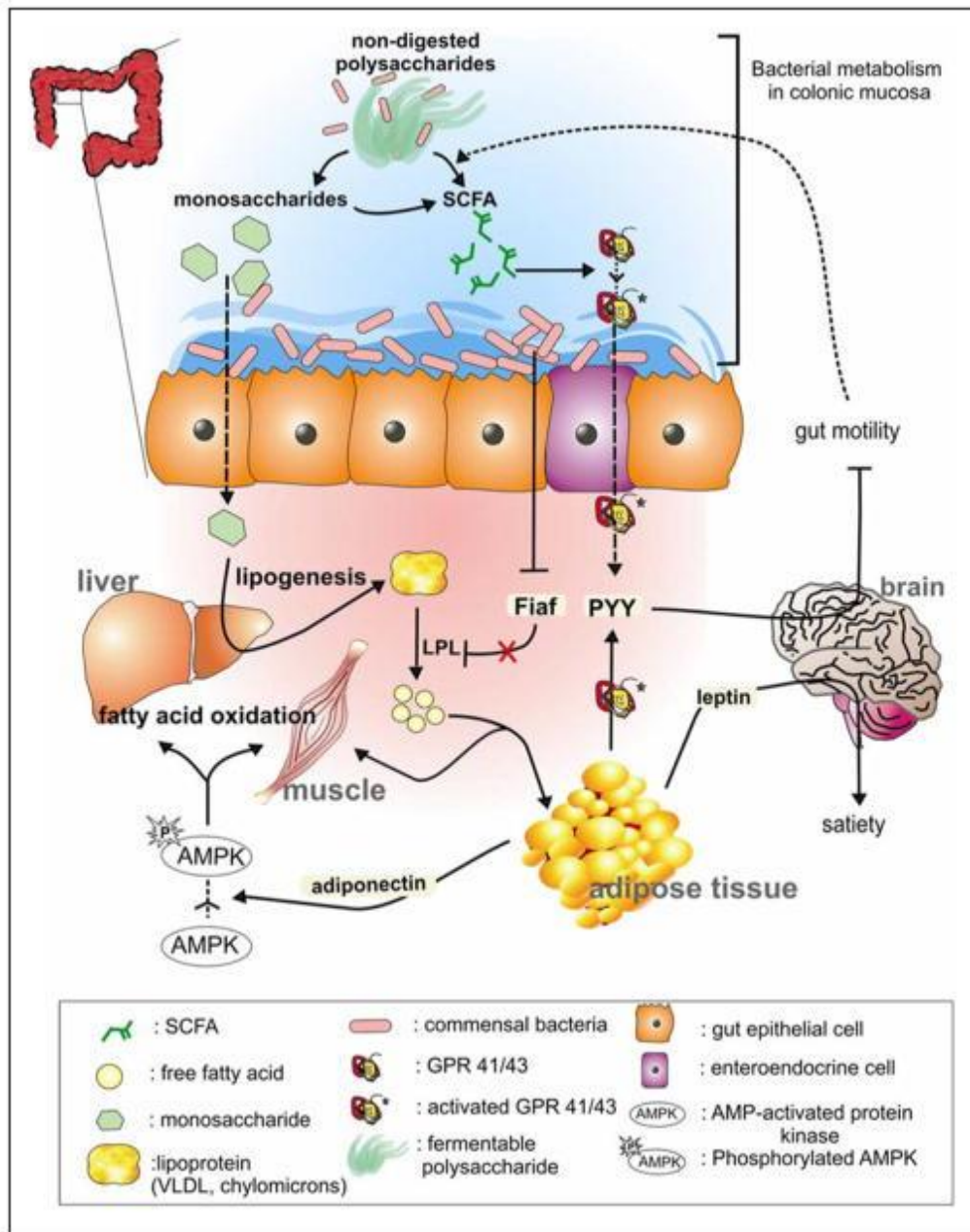


Figura 4. Función reguladora de la microbiota en el metabolismo energético del hospedador (Krajmalnik-Brown y cols., 2012).

Los SCFAs y demás compuestos resultantes de la acción de la microbiota representan alrededor de un 10% de la energía total absorbida por el hospedador, dichos SCFAs contribuyen a la estimulación a nivel hepático de la gluconeogénesis y de la lipogénesis. La producción de triglicéridos se produce a través de la activación, por parte de los SCFAs absorbidos, de la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP) y de la proteína de unión al elemento de respuesta del esteroles (SREBP) (Towle, 2001). Los triglicéridos formados son secretados al torrente circulatorio en forma de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y en forma de quilomicrones. En las personas obesas, con altos niveles de SCFAs además de la modificación de los niveles sanguíneos de colesterol se pueden producir cambios en la sensibilidad a la insulina, llegando incluso a desencadenar una resistencia a la misma.

Dichos SCFAs pueden actuar además como moléculas de señalización interactuando así con determinados receptores ligados a proteína G como son los receptores Gpr41 y Gpr43 expresados fundamentalmente por las células enteroendocrinas del epitelio intestinal (Brown y cols., 2003). Son principalmente el butirato y el propionato los que actúan como ligandos del receptor Gpr41, el cual estimula la secreción de leptina, hormona que proporciona al cerebro una sensación de saciedad (Xiong y cols., 2004). Tanto el propionato como el butirato y el acetato actúan como ligandos del receptor Gpr43, el cual cuando está activado se encarga de inhibir respuestas inflamatorias (Maslowski y cols., 2009). Además de estos mecanismos, la activación de dichos receptores estimula la expresión del péptido YY (PYY), el cual disminuye la motilidad intestinal, aumentando así el tiempo de la digestión y permitiendo a las células intestinales absorber una mayor cantidad de energía (Samuel y cols., 2008).

Estamos viendo la gran relación de la microbiota con la absorción y metabolismo de los nutrientes, no podemos decir que la microbiota tenga un efecto obesogénico o anorexígeno en el hospedador, pero lo que sí podemos afirmar es que el desequilibrio de la misma puede inclinar la balanza hacia un lado o hacia otro. Ponemos el ejemplo de una dieta alta en carbohidratos y grasas, además de aumentarse los niveles en sangre de SCFAs y colesterol, la flora se modificaría para ser capaz de metabolizar la gran cantidad

de polisacáridos y grasas que tiene a su disposición. Si un individuo posee esta flora modificada, la cual está habituada a extraer grandes cantidades de SCFAs, le costará trabajo adelgazar aun poniéndose a “dieta”, ya que los microorganismos pertenecientes a esta flora extraerán una cantidad mayor de lo normal de SCFAs. Un estudio realizado por Turnbaugh en 2006, consiguió secuenciar parte del metagenoma de ratones a partir de muestras obtenidas a nivel cecal de ratones obesos y ratones con normopeso. Se observó que la microbiota de los ratones obesos tenía la capacidad de fermentar mucha más cantidad de polisacáridos en comparación con la microbiota de los ratones con normopeso (Turnbaugh, 2006).

No solo a este nivel puede haber complicaciones, tal y como hemos dicho, los SCFAs, a través de un determinado mecanismo producen la liberación de leptina (hormona saciante). Si el organismo del individuo ha estado habituado a altos niveles de SCFAs, en el momento en el que se disminuyan la cantidad de los mismos la sensación de saciedad será mucho más difícil de alcanzar que si lo comparamos con una persona normal.

Pero no todo queda ahí, el balance de energía está también asociado a otro modulador llamado Fasting-induced adipocyte factor (Fiaf) (Backhed y cols., 2004). Fiaf es un inhibidor circulante de la lipasa lipoproteica (LPL), la cual hidroliza los triglicéridos circulantes convirtiéndolos en ácidos grasos libres (AGL). Estos AGL se depositan principalmente en el tejido adiposo y en una mínima cantidad en el músculo. Ciertos microorganismos presentes en la microbiota tienen la capacidad de disminuir la expresión de Fiaf, aumentándose así la cantidad de LPL circulante. La actividad incrementada de LPL conduce a una mayor incorporación de ácidos grasos a la célula y a la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo (Preiss-Landl y cols., 2002).

Los adipocitos juegan un papel importante en la obesidad en cuanto a la producción de hormonas. Hemos mencionado anteriormente la leptina, la cual hemos dicho que estimula la sensación de saciedad, pero hemos de destacar también el importante papel de la adiponectina. Esta proteína desarrolla un importante papel cuando se encuentra

asociada a AMPK¹, enzima que funciona monitoreando los niveles de energía en el organismo. Tras su activación por parte de la adiponectina, la AMPK estimula la oxidación de ácidos grasos en tejidos periféricos y conduce a una disminución de los niveles de glucógeno en el hígado e incremento de la sensibilidad a la insulina (Backhed y cols., 2007). En estados de obesidad, la cantidad de adiponectina disminuye, causando así la desactivación de AMPK, decrece por tanto la oxidación de ácidos grasos y aumenta la entrada de estos al hígado (Yamauchi y cols., 2002).

4.2.3. Cómo afecta la dieta a la microbiota y posibles consecuencias de su modificación.

Relación con la obesidad.

Gracias a los grandes avances en el campo de la genómica nutricional se ha conseguido secuenciar el ARN de parte de los microorganismos que componen la microbiota intestinal. Esta secuenciación del ARNr 16S bacteriano ha permitido la identificación de determinados microorganismos, anteriormente desconocidos o insuficientemente valorados, los cuales tienen la capacidad de ejercer un impacto sobre la salud del hospedador tanto a nivel psicológico como en relación con enfermedades metabólicas como la obesidad. Además de esto, se ha demostrado que la disbiosis² de la microbiota intestinal está involucrada en el posible desarrollo de la obesidad (Ley y cols., 2006).

Aproximadamente el 90% de la microbiota gastrointestinal pertenece a dos filos principales: Firmicutes y Bacteroidetes. El filo más amplio es aquel que denominamos Firmicutes donde se ven incluidos más de 250 géneros, incluyendo Lactobacillus, Mycoplasma, Bacillus y Clostridium. En cambio, el filo de los Bacteroidetes incluye unos 20 géneros, de entre los cuales destacamos los Bacteroides (Bajzer y Seeley, 2006).

¹ Proteín quinasa activada por AMP, complejo enzimático capaz de fosforilar enzimas que participan en el consumo y generación de ATP, disminuye o incrementa la expresión de ciertos genes involucrados en procesos como la lipogénesis.

² Cambios cualitativos y cuantitativos en la flora intestinal y que producen efectos negativos en el hospedador.

En el restante 10% de la microbiota intestinal se incluyen microorganismos tanto Gram positivas (Actinobacteria) como Gram negativas (Proteobacteria y Verrumicrobia) (Esteve y cols., 2011).

Hay autores que han demostrado que la composición de la microbiota intestinal está relacionada con la obesidad (Sanz y cols., 2009), concretamente Ley y cols. (2005) han asociado la obesidad a **aumentos en la abundancia relativa de Firmicutes y reducciones proporcionales en la abundancia de Bacteroidetes.**

Un estudio realizado por Turnbaugh y cols. (2006) comparó la microbiota extraída de la parte cecal de 5 ratones obesos, que habían seguido una dieta rica en grasas y azúcares, con aquella de 5 ratones con dieta baja en polisacáridos y normopeso. Los resultados se muestran en la Figura 5.

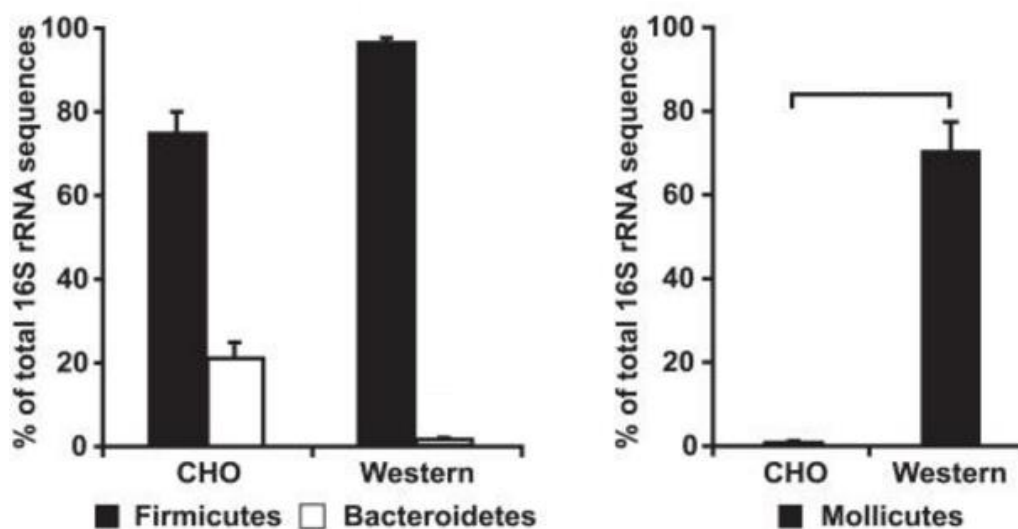


Figura 5. La Obesidad Inducida por la Dieta (DIO) produce alteraciones en la composición de la microbiota intestinal (Turnbaugh y cols., 2006).

Además de esta variación en la proporción relativa de Firmicutes y Bacteroidetes se observó también un gran aumento en los niveles de Mollicutes³ (microorganismos pertenecientes al grupo de los Firmicutes) en aquellos ratones que habían seguido la llamada dieta del Oeste.

Otra de las modificaciones a destacar es la **disminución en la diversidad de los microorganismos que componen la flora intestinal** (Turnbaugh y cols., 2006). Un estudio realizado por Schloss y Handlesman en el 2005 demostró, tal y como podemos ver en la Figura 6, que la DIO (Obesidad Inducida por la Dieta) se asocia a una disminución de la diversidad de la flora bacteriana cecal. Usando el índice de Shannon⁴, se realizó una comparación de la biodiversidad a nivel cecal entre ratones que habían seguido la dieta del oeste y ratones con dieta normal. Los fenotipos aislados fueron definidos y caracterizados según su secuencia de ARNr 16S usando el programa informático DOTUR⁵.

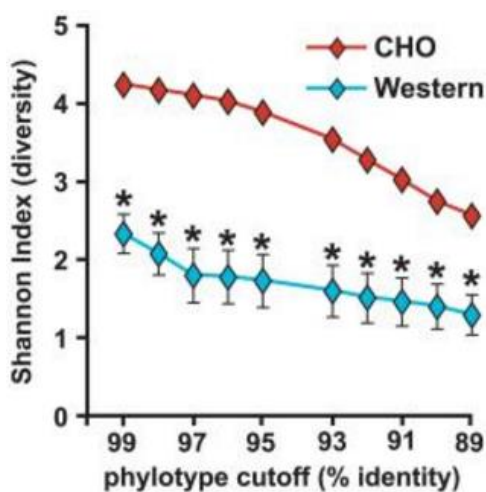


Figura 6. Comparación de la diversidad bacteriana cecal usando el índice de Shannon (Schloss y Handlesman, 2005).

³ Término que se usa para describir las bacterias que carecen de pared celular tales como Mycoplasma. Usamos el término solo en el sentido filogenético para hablar de una clase de bacterias con una historia evolutiva común basada en su ARN 16S.

⁴ Índice usado para medir la biodiversidad específica de una población, contempla la cantidad de especies presentes en el área de estudio (riqueza de especies), y la cantidad relativa de individuos de cada una de esas especies (abundancia).

⁵ Programa informático creado por Schloss y Handlesman en el 2005 y usado para la definición de las unidades taxonómicas operacionales y para la estimación de la riqueza de especies.

Si vamos un paso más allá descubrimos que esta modificación de la microbiota incita además, a una mayor tendencia a la obesidad. Hay estudios que refuerzan la hipótesis de que **determinados microorganismos presentes en la microbiota pueden inducir la expresión de un fenotipo obeso**. La presencia de ciertos microorganismos o un número anormalmente elevado de determinadas cepas puede modificar la capacidad por parte del hospedador de utilizar la energía disponible en los alimentos. Para comprobar esta hipótesis, Turnbaugh, procedió al trasplante de parte de la microbiota cecal de ratones con Obesidad Inducida por la Dieta (DIO) a ratones sin microbiota. Hizo lo mismo con ratones que seguían una dieta normal, parte de la microbiota cecal de uno de estos ratones fue trasplantada a ratones libres de gérmenes. Ambos grupos de ratones (todos con peso inicial similar) se sometieron a una dieta equilibrada durante 14 semanas, posteriormente fueron sacrificados y su porcentaje de masa grasa se midió utilizando una técnica llamada Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA). El resultado (Figura 7) corroboró la hipótesis anteriormente mencionada: Los ratones que poseían una microbiota asociada a DIO tenían un porcentaje de masa grasa mayor con respecto a sus congéneres con microbiota normal. Usando la prueba T-Student's para comparar ambas muestras se observó la siguiente diferencia de peso: 43.0 ± 7.1 vs 24.8 ± 4.9 ; $p < 0.05$ (Turnbaugh y cols., 2008).

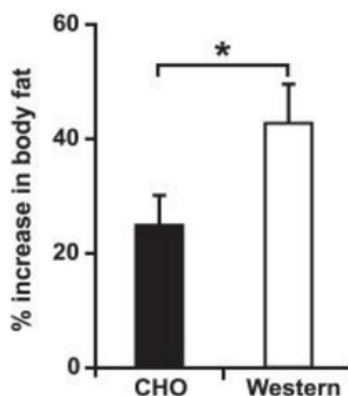


Figura 7. Incremento de peso en ratones con microbiota normal en comparación con ratones con microbiota asociada a DIO. (Turnbaugh y cols., 2008).

La llamada dieta del oeste provoca cambios que comienzan a nivel de la microbiota intestinal para finalmente desembocar en modificaciones tanto a nivel hepático como biliar y por supuesto intestinal.

4.3. Probióticos

4.3.1. Funciones y caracterización.

Los probióticos son, tal y como hemos dicho anteriormente y según la definición de la FAO, microorganismos vivos que, cuando son administrados a un huésped en cantidades adecuadas, le confieren beneficios a la salud (FAO/WHO, 2002). Entre las funciones más básicas y conocidas que realizan los probióticos podemos destacar la reducción de la incidencia o gravedad de las infecciones gastrointestinales, la mejora de las defensas del organismo y la mejora de las funciones intestinales (Howlett, 2008). Pero actualmente, gracias a los avances en la tecnología y a los diferentes estudios y experimentos realizados, se ha demostrado el importante papel que juegan los probióticos en la mejora de complicaciones y enfermedades asociadas a desórdenes metabólicos incluyendo la obesidad y la resistencia a la insulina (Sheng y cols., 2014).

Son varios los criterios a seguir a la hora de elegir una cepa probiótica. Además de corroborar que dicha cepa sea segura y no provoque daños, hemos de verificar que tenga la capacidad de conferir beneficios al hospedador. Los probióticos han de sobrevivir y mantener intactas sus características hasta alcanzar la parte de tracto gastrointestinal donde realizan el efecto deseado. Aunque todavía existe poca información sobre las dosis y la frecuencia de consumo necesaria para garantizar la efectividad de los probióticos, en general, se considera necesario que diariamente entre 10^9 y 10^{10} organismos viables alcancen el intestino delgado. Por ello, se sugiere que estos productos mantengan unos valores de viables de 10^6 - 10^7 CFU/mL o g ya que muchos se degradarán durante el proceso de digestión (Ouweland y cols., 2002).

La cepa seleccionada debe satisfacer una serie de requisitos tecnológicos, como por ejemplo que sea cultivable a gran escala, estable genéticamente y que mantenga sus propiedades a la hora de ser introducido en un producto de venta al público. Es necesario además que los efectos beneficiosos para la salud vengán demostrados por estudios clínicos realizados en un número adecuado de sujetos y en comparación con un placebo,

dichos estudios deben ser ciegos⁶ y randomizados⁷. El conjunto de directrices para la evaluación de los probióticos para uso alimentario puede resumirse en el siguiente esquema publicado por la FAO/WHO, en mayo de 2002 (Figura 8):

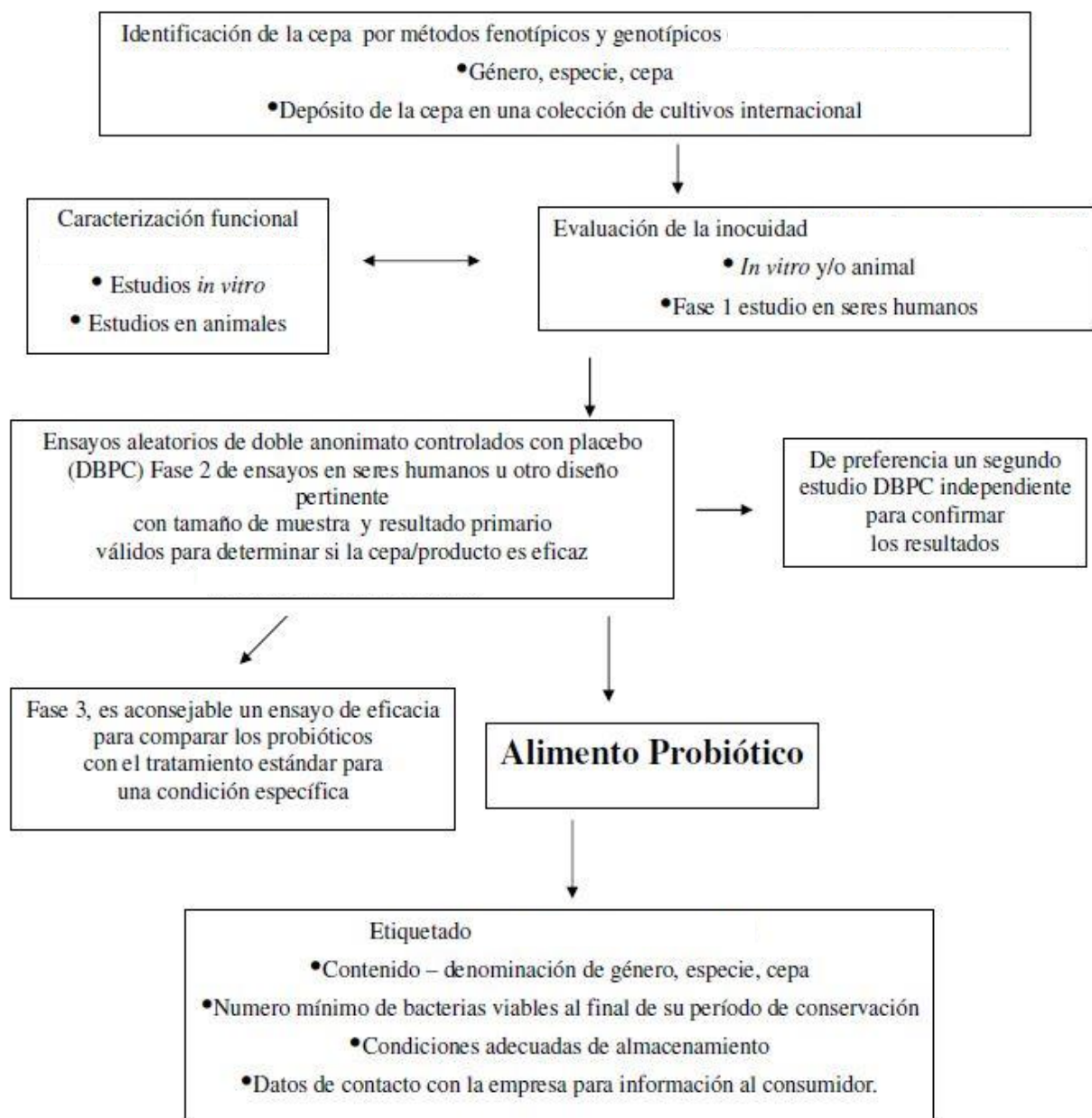


Figura 8. Guía para la evaluación de probióticos de uso alimentario (Grupo de trabajo FAO/OMS, 2002).

⁶ Estudios en los que el paciente no sabe si está tomando el producto a estudiar o el placebo.

⁷ Asignación aleatoria de los sujetos que pertenecerán al grupo experimental y al grupo placebo.

Es esencial que los microorganismos que componen una cepa probiótica sean correctamente identificados a nivel de género, especie y cepa, para garantizar que se trata de microorganismos presumiblemente inoos y de grado alimentario (GRAS). Cabe destacar además que los efectos beneficiosos no se pueden atribuir de forma generalizada a un género o especie, sino que dependen de la cepa. Por eso, es necesario profundizar en su identificación a nivel intraespecífico, mediante métodos de caracterización fenotípica y genotípica, a fin de asociar un determinado efecto con una cepa concreta, y poder realizar su seguimiento en estudios tecnológicos, clínicos y epidemiológicos (Sanz y cols., 2003).

Las pruebas «in vitro» para la selección de probióticos de uso en humanos incluyen (Collins y cols., 1998):

- a) Resistencia a la acidez gástrica y a las sales biliares.
- b) Adherencia al mucus y las células epiteliales, ya que se consideran propiedades que los probióticos deben poseer para ejercer efectos inmunomoduladores y excluir la adhesión de patógenos.
- c) Habilidad para reducir la adhesión de la flora competitiva y actividad antimicrobiana que favorezca el desplazamiento de patógenos.
- d) Capacidad para hidrolizar las sales biliares.

Pese a que las bacterias utilizadas se consideran seguras (GRAS) es necesario demostrarlo realizando una evaluación de la inocuidad de la cepa, las cuales se ven sometidas a las siguientes pruebas de caracterización (FAO/OMS, 2002):

- a) Resistencia a antibióticos, verificando la ausencia de genes de resistencia transferibles.
- b) Actividades metabólicas perjudiciales (p. ej., producción de ácido D-láctico).
- c) Estudios epidemiológicos sobre posibles efectos adversos en los consumidores.
- d) Determinación de la producción de toxinas y capacidad hemolítica, si la cepa pertenece a una especie potencialmente productora.
- e) Ausencia de infectividad en animales inmunodeprimidos.

Para declarar que un producto tiene un efecto probiótico, deben seguirse una serie de especificaciones, las cuales fueron propuestas por la FAO en el 2002. En la etiqueta de dicho producto debe figurar:

- El nombre de todos los microorganismos, con su género, especie y cepa.
- El número mínimo viable de cada cepa de microorganismos. Este número debe reflejar la cantidad de los mismos presentes a la fecha de caducidad, no la del momento de producción.
- La información sobre las condiciones apropiadas de almacenamiento.
- Declaraciones sobre su eficacia y estos deben ser verdaderos y claros. Deben estar basados en estudios documentados de eficacia en humanos para cada cepa presente en el producto. También debe contemplar el efecto del vehículo o ingredientes activos adicionales.
- Indicaciones sobre su uso, incluyendo el nivel de consumo recomendado basado en los estudios de eficacia llevados a cabo en humanos. Se debe definir a qué consumidores puede beneficiar el producto en el caso de los suplementos probióticos, aunque en el caso de alimentos y bebidas probióticas toda la población es considerada como posible consumidor.

Doce años después de que la FAO hiciera público su informe acerca de los probióticos, la Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology ha publicado un nuevo documento realizado por expertos de la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISSAPP) con el fin de actualizar los conocimientos adquiridos sobre los probióticos durante estos años. Uno de los principales objetivos de este documento es revisar el nivel de evidencia necesaria para distintas indicaciones de salud y destaca que los probióticos requieren niveles más altos de evidencia. Se busca además conseguir directrices más claras para la definición y uso de probióticos. La definición propuesta por la FAO, que sigue siendo aplicable dentro de las comunidades científicas, industriales y reguladoras, deja lugar a malas interpretaciones (como por ejemplo usar el término para componentes bacterianos o bacterias con efectos no caracterizados para la salud). Se ve reforzada además la idea de que el sólo hecho de que se administren microorganismos

vivos no justifica que un producto pueda denominarse probiótico. Es imprescindible que se demuestre científicamente que tales microorganismos ejercen un efecto beneficioso en la salud del consumidor. Cabe destacar además el uso erróneo del término probiótico, el cual es a veces descrito como sinónimo de supuestos microorganismos beneficiosos presentes en la microbiota. Cierto es que muchos de los microorganismos que constituyen la microbiota humana son fuentes de probióticos, pero hasta que estos microorganismos no vengán aislados y correctamente caracterizados no se pueden definir como probióticos (Hill y cols., 2014).

4.3.2. Mecanismos e influencia en la modificación del peso corporal. Experimentos realizados.

Diferentes estudios reafirman la hipótesis de que los probióticos juegan un papel importante en la mejora de enfermedades como la obesidad y la resistencia a la insulina. Se ha demostrado además que modificando la microbiota con probióticos se puede modificar el metabolismo del hospedador. Destacan varias cepas de **Lactobacillus** y de **Bifidobacterium** que han demostrado tener efectos beneficiosos, muchos de los cuales provienen de modificaciones a nivel de la homeostasis de la glucosa y de la reducción de la esteatosis hepática. Algunas de las cepas pertenecientes a estos géneros han demostrado además poder influenciar el peso corporal y actuar sobre el desarrollo de las reservas de grasa en humanos (Firouzi y cols., 2013). Cada cepa actúa de una manera diferente, con lo cual, los resultados obtenidos variarán según la cepa administrada. No todas las cepas son igual de potentes en términos de influencia sobre el peso corporal, modificación de las reservas energéticas, metabolismo de la glucosa, marcadores inflamatorios o niveles de colesterol en plasma. Debido a los diferentes mecanismos de acción de cada una de las cepas debemos considerar que los efectos son “cepa-específicos”.

Entre las diferentes especies sometidas a estudio adquieren una gran importancia aquellas pertenecientes al género **Lactobacillus**. Podemos destacar cepas como

L.rhamnosus PL60 y *L.plantarum PL62* que han demostrado ser capaces de reducir la cantidad de grasa acumulada en el tejido adiposo de ratones. Esta habilidad se basa en la capacidad que tienen dichos microorganismos de producir **ácido linoleico conjugado** (CLA) (Lee y cols., 2006). Estudios realizados en ratones y en humanos han demostrado que determinadas cantidades de CLA en el tejido adiposo pueden reducir la masa corporal (Blankson y cols., 2000). El organismo humano no es capaz de producir niveles importantes de CLA a partir de ácido linoleico, es por ello que estas cantidades de CLA han de ser administradas a través de la dieta mediante el uso de probióticos (Chin y cols., 1992). Experimentos realizados por Rosberg-Cody y cols. (2011) demostraron obtener cantidades significativas de CLA en el tejido adiposo de ratones tras el uso de probióticos. Entre los estudios realizados con diferentes cepas de *Lactobacillus* podemos destacar los siguientes:

- A ratas con diabetes inducida por alto consumo de fructosa durante 8 semanas se les administró *L. acidophilus NCD14* y *L. casei NCDC19*, los resultados obtenidos indicaron una mejora de los marcadores de glucemia sanguínea y el metabolismo lipídico (Yadav y cols., 2007).
- Ratones libres de gérmenes fueron colonizados con parte de microbiota intestinal de bebé humano y se les administró durante 28 días un simbiótico de *L. paracasei NCC2461* y *L. rhamnosus NCC4007*. En ellos se observó una disminución de los niveles de lipoproteínas plasmáticas VLDL y LDL. En el mismo modelo de ratones se administró galactooligosacárido combinado con *L. rhamnosus NCC4007*, se observó una reducción de lipoproteínas y triglicéridos plasmáticos, además de reducción de lípidos renales (Yadav y cols., 2008).
- Estudios realizados por Yoo y cols., (2013) demuestran que ciertas cepas de *L. plantarum* y *L. curvatus*, a una dosis de 10^{10} CFU/día de cada una de las cepas (duración del experimento: 9 semanas), tienen la capacidad de disminuir la expresión de la LPL y de ciertos genes encargados del transporte de ácidos grasos. Disminuyendo los niveles de LPL se formarán menos ácidos grasos, posteriormente, el depósito de

dichos ácidos grasos en el tejido adiposo disminuirá gracias a la inhibición de la expresión de ciertos genes que se encargan del transporte de los mismos.

- Ritze y cols., (2014) realizaron un experimento durante 8 semanas con ratones hembra, a los que administraron una dosis de $5 \cdot 10^7$ CFU/día de *L. rhamnosus GG*. Los resultados demostraron una disminución de los niveles de la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP), disminuyéndose como consecuencia la producción de triglicéridos y de ácidos grasos. Se observaron también modificaciones a nivel de la Acetil-Coa carboxilasa (ACC)⁸ y de la alanina transaminasa (ALT). Esta última enzima es una de las enzimas clave en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (enfermedad relacionada en muchos casos con la obesidad), la ALT se almacena principalmente en el hígado y aumenta excesivamente cuando hay problemas hepáticos.

Otra de las especies que han adquirido una gran importancia son aquellas pertenecientes al género **Bifidobacterium** (incluidos dentro del filo Actinobacteria). Ciertas especies como *B. breve* y *B. dentium*, juegan un papel similar a *Lactobacillus*, ya que son también productores eficientes de CLA (Coakley y cols., 2003). Ratones que siguieron una dieta rica en grasas demostraron reducir su aumento de peso tras la administración de *B. breve* (Kondo y cols., 2010). Además de su actuación a nivel del ácido linoleico, diferentes cepas de *Bifidobacterium* han demostrado actuar a otros niveles, como por ejemplo el hígado, donde consiguen disminuir la reserva de lípidos (Yin y cols., 2010).

Corroborando lo que hemos dicho anteriormente, el mecanismo de acción no solo varía de un género o una especie a otra, sino también entre cepas de la misma especie. En animales obesos o enfermos, la administración de estas cepas busca además modificar la microbiota con el fin de que se asemeje a aquella que poseen los animales con normopeso o sanos.

⁸ Enzima que regula la biosíntesis y oxidación de ácidos grasos usando como cofactor la biotina, cataliza la reacción de adición de un grupo bicarbonato al acetato para obtener malonato.

4.3.3. Alimentos probióticos en el mercado. Perspectivas futuras.

Como consecuencia de la creciente preocupación de la sociedad por una alimentación más saludable, se han introducido en el mercado una gran cantidad de productos que contienen probióticos a los que se les atribuyen el llamado efecto “bifidus”, lo que les confieren un gran atractivo comercial. El interés por los mismos ha aumentado considerablemente durante los últimos años, concretamente en el oeste de Europa el consumo de probióticos (alimentos y suplementos) mueve más de 1,4 billones de euros al año (Saxelin, 2008). Sin embargo, actualmente no existe ninguna declaración de propiedad saludable para los probióticos en la UE.

Con la entrada en vigor del reglamento de la UE sobre las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables (1924/2006/CE), los fabricantes de alimentos probióticos deben presentar toda declaración de propiedad saludable ante la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) para que evalúe su base científica antes de ser aceptada o rechazada por la Comisión Europea. De momento, a pesar de las múltiples solicitudes realizadas, **ninguna declaración nutricional y de propiedad saludable para probióticos ha recibido la evaluación positiva de la EFSA.** Según esta misma legislación, el propio término probiótico es considerado como una declaración de propiedad saludable no autorizada. La Comisión Europea considera que el término “probiótico” implica que el producto proporciona un beneficio para la salud, lo que podría inducir a error a los consumidores (Asociación de las empresas dietéticas y complementos alimenticios, 2016).

La principal dificultad con la que se encuentran los productores de probióticos la constituye las exigencias de la EFSA, los requisitos para conseguir las declaraciones de propiedad saludables en el etiquetado de los productos son muy difíciles de conseguir. Los estudios que han demostrado cierta evidencia científica sólo pueden ser atribuidos a una cepa específica analizada en un determinado tipo de población, por lo que no se puede generalizar a todas las poblaciones y estados fisiológicos.

Los productos que contienen probióticos comercializados actualmente se pueden dividir en tres tipos:

1. Los alimentos fermentados convencionales a los que se les adicionan probióticos y que se consumen, principalmente, con fines nutritivos (yogures, leche, quesos, etc.).
2. Las leches cultivadas y fermentadas, utilizadas, básicamente, como vehículos de bacterias probióticas (ej. leche acidófila).
3. Los suplementos dietéticos o preparaciones farmacéuticas liofilizadas.

Estudios realizados sobre la viabilidad y la identidad de las cepas de productos probióticos comercializados, (incluyendo productos lácteos y suplementos alimentarios) indican que, en productos lácteos, los valores de bacterias lácticas alcanzan valores altos entre 10^5 y 10^9 UFC/mL. Por el contrario, en los suplementos, éstos son, en algunos casos, reducidos entre 10^3 y 10^6 UFC/mL, limitando su potencial efectividad (Sanz y cols., 2003).

Los principales probióticos integrantes de alimentos que están actualmente en el mercado son las bacterias pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que son comensales del tracto gastrointestinal del humano. Hoy en día, los yogures y otras leches fermentadas constituyen los principales vehículos para el aporte de probióticos, ya que, además de las propiedades funcionales de las bacterias inoculadas, estos alimentos tienen gran aceptación en los distintos grupos de población y son fáciles de digerir. En la Figura 9 se muestra un número importante de productos probióticos comercializados en España (Sanz y cols., 2003).

Dentro del mercado de los probióticos, además de leche, yogures y determinados suplementos de venta en farmacia existen otras formas de ingestión de probióticos actualmente en comercio. Aunque se requiere el uso de tecnología sofisticada podemos encontrar zumos con probióticos, quesos, helados, gominolas y chicles (Saxelin, 2008).

<i>Fabricante</i>	<i>Producto</i>	<i>Cepas probióticas</i>
Danone	Bio	<i>Bifidus essensis</i>
	Bio fibra	<i>Bifidus essensis</i>
	Actimel	<i>Lactobacillus casei</i> inmunitas
Nestlé	LC1	<i>Lactobacillus</i> LC1
	LC1 GO	<i>Lactobacillus johnsonii</i>
	Bio Calcio	<i>Bifidus lactis</i>
	Sveltesse Bio Calcio plus	<i>Bifidus lactis</i>
	Nidina (leche de continuación)	<i>Bifidus lactis</i>
Hero	Native 2 (leche de continuación)	<i>Bifidus, Streptococcus thermophilus</i>
	Hero Baby 2 y Junior 3 (leche de continuación)	<i>Bifidus</i> B _B y B _L
Kaiku	Bio Kaiku	<i>Bifidus</i> activo
	ACTIF	<i>Lactobacillus</i> LGG
Clesa	BioClesa	<i>Bifidus</i> activo
	Asturiana	Bifidobacterias
El caserío	Natur activa	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
	Mamma Luise Bio (queso fresco)	<i>Lactobacillus reuteri</i>
Forlasa	Bio el Ventero	<i>Bifidus</i> activo
GarcíaVaquero	Bio queso natural	<i>Bifidus lactis, Lactobacillus acidophilus</i>
Postres Montero	Bio enriquecido	<i>Bifidus</i> activo
Triballat (noyal)	Varai (queso fresco)	<i>Bifidus, Lactobacillus acidophilus</i>
Santiveri	Probifidus	<i>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus gaserii, Bifidus longum</i>
	Yokant	<i>Lactobacillus acidophilus, Bifidus bifidus</i>
	Bacil	<i>Lactobacillus acidophilus, Bifidus bifidus</i>

Figura 9. Derivados lácteos probióticos que se comercializan en España (Sanz y cols., 2003).

Otra alternativa orientada a la mejora funcional de los alimentos mediante la modulación de la flora intestinal la constituyen los prebióticos. Son ingredientes alimentarios no digeribles que, selectivamente, favorecen el desarrollo de un determinado grupo de microorganismos, existente ya en el tracto gastrointestinal del individuo (Aggett y cols., 2003). Entre éstos se pueden mencionar la lactulosa, que favorece el desarrollo de los lactobacilos, y la inulina galacto y fructoligosacáridos, que favorecen el desarrollo de las bifidobacterias. En esta línea, se han desarrollado también **simbióticos** que consisten en las combinaciones de probióticos y prebióticos. El uso concomitante de prebióticos con determinados probióticos puede mejorar la acción de estos últimos en el hospedador (Bindels y cols., 2015).

El futuro de los productos probióticos está en conseguir el reconocimiento de las propiedades saludables que se le atribuyen. Por ello, los probióticos siguen siendo objeto de continuos estudios científicos relacionados con la salud gastrointestinal y cuentan con el respaldo de entidades como la NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en Europa y la AGA (American Gastroenterological Association) en Estados Unidos. El hecho de que aún no se haya conseguido ninguna declaración de propiedad saludable no implica que los probióticos no puedan jugar un papel fundamental en el mantenimiento y mejora de la salud tal y como demuestra la gran cantidad de bibliografía publicada.

La explotación de probióticos, prebióticos y simbióticos a largo plazo como agentes promotores de la salud dependerá del desarrollo de un mayor número de estudios que prueben su eficacia en humanos y permitan alcanzar el grado de especificidad propuesto entre cada cepa probiótica y el beneficio concreto que proporciona, así como de la transmisión de información fiable al consumidor y de la medida en la que la calidad del producto final cubra sus expectativas (Stanton y cols., 2001).

5. CONCLUSIONES

Los microorganismos que componen la microbiota humana juegan un importante papel en la nutrición del hospedador y en la extracción de energía, así como en el correcto funcionamiento de diversos órganos.

Se ha demostrado que el uso de probióticos puede causar la modificación de la microbiota e influir en el funcionamiento de diversos mecanismos del cuerpo humano. Aunque aún no se puede hablar de un modelo de probiótico a utilizar en el tratamiento de la obesidad, los resultados observados tras el uso de probióticos en animales nos confirman que muchas de las cepas mencionadas pueden ser utilizadas estratégicamente con el fin de mejorar ciertos parámetros bioquímicos.

Dado lo expuesto en este trabajo, la meta principal sería lanzar al mercado un producto con probióticos el cual posea una declaración de propiedad saludable que afirme que puede ser utilizado contra la obesidad. Para alcanzar este objetivo se requieren numerosos estudios que sean aceptados por la EFSA.

Estamos ante un campo muy dinámico desde el punto de vista científico y comercial y, por ello, resulta necesario actualizar y contrastar periódicamente la información científica, los avances en las regulaciones aplicables a estos productos y la información que finalmente está recibiendo el consumidor.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Edwards CA, Goulet O, Hernell O, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition: Nondigestible carbohydrates in the diets of infants and young children: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:329–337
- Asociación de las empresas dietéticas y complementos alimenticios. Es necesario apoyar el uso del término “probiótico”. Febrero 2016.
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hopper Lora V, Koh joven G, Nagy A et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 2004; 101(44) 15.718-15.723.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104(3):979–984.
- Bajzer M, Seeley R. Obesity and gut flora. *Nature.* 2006; 444(7122):1009-10.
- Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr.* 2000; 130(12):2943–2948.
- Bindels LB, Neyrinck AM, Salazar N, Taminiau B, Druart C, Muccioli GG, et al. (2015) Non Digestible Oligosaccharides Modulate the Gut Microbiota to Control the Development of Leukemia and Associated Cachexia in Mice. *PLoS ONE* 10(6): e0131009.
- Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D et al. The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem.* 2003; 278(13):11312–11319.
- Burcelin R, Garidou L, Pomie C. Immuno-microbiota cross and talk: the new paradigm of metabolic diseases. *Semin Immunol.* 2012; 24(1):67-74.
- Chin SF, Liu W, Storkson JM, Ha YL, Pariza MW. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J Food Compost Anal.* 1992; 5(3):185–197.
- Coakley M, Ross RP, Nordgren M, Fitzgerald G, Devery R, Stanton C. Conjugated linoleic acid biosynthesis by human-derived *Bifidobacterium* species. *J Appl Microbiol.* 2003; 94(1):138-45.
- Collins JK, Thornton G, O’Sullivan GO. Selection of probiotic strains for human applications. *Int Dairy J.*1998; 8: 487-490.
- Constantin N, Wahli W. Nutrigenomic food. What will we be eating tomorrow?. *Nutrafoods.* 2013; 12 (1):3-12.

- Cook SI, Sellin JH. Review article: short chain fatty acids in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(6):499–507.
- Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiote co-evolve with insulin resistance? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14(5):483-90.
- Firouzi S, Barakatun-Nisak MY, Ismail A, Majid HA, Nor Azmi K: Role of probiotics in modulating glucose homeostasis: evidence from animal and human studies. *Int J Food Sci Nutr* 2013. 34(6):780-786.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA.* 2010; 303(3):235-241.
- Fock KM, Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28 (S4):59-63.
- Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization (WHO); Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London Ontario: s.n., 2002.
- Gómez A. Nutrigenética y nutrigenómica. La relación entre la alimentación, la salud y la genómica. *Offarm* 2007; 26(4): 78-85.
- Grupo de Trabajo FAO/OMS. "Borrador de Directrices para la Evaluación de los Probióticos en los Alimentos." Londres, Ontario, Canadá, 30 de abril y 1 de mayo de 2002.
- Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr. Hosp.* 2007; 22 (2): 14-19.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al., "Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-514.
- Howlett, J. Functional foods: from science to health and claims 1ª edición. Bruselas: ILSI Europe; 2008.
- Kashyap PC, Macrobal A, Ursell LK, Larauche M, Duboc H, Earle KA, et al.: Complex interactions among diet, gastrointestinal transit and gut microbiota in humanized mice. *Gastroenterology* 2013; 144(5):967-977.
- 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.
- Krajmalnik-Brown R, Ilhan Z-E, Kang D-W, DiBaise JK. Effects of Gut Microbes on Nutrient Absorption and Energy Regulation. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2012; 27(2):201-214.

- Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2006; 1761(7):736–744.
- Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*. 2013; 62(1):146-158.
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102 (31): 11070 -11075.
- Ley RE, Turnbaugh P, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444(7122):1022-1023.
- Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-promoting factors produced by microorganism. *Science*. 1965; 147(3659):747-748.
- Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science*. 2005; 307(5717):1920-1925.
- Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*. 2003; 62(1):67–72.
- Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009; 461(7268):1282–1286.
- Ojeda O, Bobe A, Dolan K, Leone V, Martinez K. Nutritional modulation of gut microbiota – The impact on metabolic disease pathophysiology. *J Nutr Biochem*. 2016; 28:191-200.
- Ordovas JM. Nutrigenetics, Plasma Lipids, and Cardiovascular Risk. *J Acad Nutr Diet* 2006; 106(7) 1074-81.
- Organización Mundial de la Salud. *Obesidad y sobrepeso. Informe de un Grupo Científico de la OMS*. Ginebra: OMS; 2015. Nota descriptiva nº 311.
- Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek* 2002; 82:279-289.
- Preiss-Landl K, Zimmermann R, Hammerle G, Zechner R. Lipoprotein lipase: the regulation of tissue specific expression and its role in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13(5):471–481.
- 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(7285):59-65.
- Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential use of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16(4): 658–672.

- Reilly KJ, Rombeau JL. Metabolism and potential clinical-application of short-chain fatty-acids. *Clin Nutr.* 1993; 12:97–105.
- Ritze Y, Bárdos G, Claus A. *Lactobacillus rhamnosus* GG Protects against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *PLoS ONE.* 2014;9:481
- Rosberg-Cody E, Stanton C, O’Mahony L, Wall R, Shanahan F, Quigley EM, et al. Recombinant lactobacilli expressing linoleic acid isomerase can modulate the fatty acid composition of host adipose tissue in mice. *Microbiology (UK)* 2011; 157:609–615.
- Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(43):16767–16772.
- Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Ecofisiología Microbiana y Nutrición. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Valencia. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil «La Fe». Valencia. Acta Pediatr Esp.* 2009; 67(9): 437-442.
- Sanz Y, Collado MC, Dalmau J. Probióticos: criterios de calidad y orientaciones para el consumo. *Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Valencia. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil «La Fe». Valencia. Acta Pediatr Esp.* 2003; 61: 476-482.
- Saxelin M. Probiotic formulations and applications, the current probiotics market, and changes in the marketplace: a European perspective. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46(2) S76–S79 discussion S144-151.
- Schwiertz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity.* 2009; 18(1):190–195.
- Schloss PD, Handelsman J. Introducing DOTUR, a computer program for defining operational taxonomic units and estimating species richness. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; 71:1501–1506.
- Shen W, Gaskins HR, McIntosh MK. Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. *J Nutr Biochem.* 2014; 25(3):270-280.
- Stanton C, Gardiner G, Meehan H, Collins K, Fitzgerald G, Lynch PB, et al. Market potential for probiotics. 2001. *Am J Clin Nutr* 73: 476-483.
- Sutton KH. Considerations for the successful development and launch of personalised nutrigenomic foods. *Mutat Res.* 2007; 622(1-2):117-121.

- Towle HC. Glucose and cAMP: adversaries in the regulation of hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(24):13476–13478.
- Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Marked alterations in the distal gut microbiome linked to diet-induced obesity. *Cell host & microbe*. 2008; 3(4):213-223.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444:1027–1031.
- Wong JMW, de Souza R, Kendall CWC, Emam A, Jenkins DJA. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40(3):235–243.
- Xiong YM, Miyamoto N, Shibata K, Valasek MA, Motoike T, Kedzierski RM et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(4):1045–1050.
- Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, et al. A genomic view of the human–*Bacteroides thetaiotaomicron* symbiosis. *Science*. 2003; 299(5615):2074–2076.
- Yadav H, Jain S, Sindá PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition* 2007. 23; 62-68.
- Yadav H, Jain S, Sindá PR. Oral administration of dahi containing probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* delayed the progression of the streptozotocin-induced diabetes in rats. *J Dairy Res* 2008. 75; 189-195.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002; 8(11):1288–1295.
- Yin YN, Yu QF, Fu NA, Liu XW, Lu FG. Effects of four Bifidobacteria on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(27):3394–3401.
- Yoo SR, Kim YJ, Park DY, Jun UJ, Jeon SM, Ahn YT, et al. Probiotics *L. plantarum* and *L. curvatus* in Combination Alter Hepatic Lipid Metabolism and Suppress Diet-Induced Obesity. *Obesity*. 2013; 21(12):2571-2578.