

PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA OBESIDAD EMPLEO DE PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

Laura Gabriela Piña Ronces*
Nantli Ashima Rodríguez Murguía**
Claudia Mercedes Gómez Navarro***
María de Lourdes Reyes Escogido****

Palabras clave:

Microbiota intestinal,
obesidad, probióticos,
prebióticos.

Keywords: Intestinal
microbiota, obesity,
probiotics, prebiotics.

Resumen

Desde hace mucho tiempo se sabe que la microbiota humana desempeña un papel importante en la salud digestiva. Sin embargo, investigaciones recientes indican que esta microbiota puede estar relacionada con aspectos más generales de la salud como la obesidad. Gracias a análisis metagenómicos se ha determinado que existen diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre individuos con y sin obesidad. Las diferencias radican en que los individuos con obesidad presentan una menor diversidad microbológica que los individuos normopeso. Además, su microbiota presenta una mayor capacidad para recuperar energía de la dieta y participa en el desarrollo de un estado de inflamación crónica de bajo grado en el organismo. Para subsanar la deficiencia de ciertos grupos bacterianos que desempeñan funciones benéficas para el organismo se plantea el uso de probióticos y prebióticos como una estrategia eficaz para modular la microbiota intestinal con el fin de reducir determinados factores de riesgo asociados a la obesidad. En esta revisión se consideran datos científicos que fundamentan estas propuestas. También se recopilan resultados recientes obtenidos de investigaciones enfocadas en estudiar la relación de la microbiota intestinal y la obesidad.

*Estudiante de la Maestría
en Investigación Clínica,
Universidad de Guanajuato,
laura_pina06@hotmail.com

**Estudiante de la Maestría en
Nutrición Clínica, Universidad
Iberoamericana León,
lapizlavanda@gmail.com

***Estudiante de la Maestría
en Investigación Clínica,
Universidad de Guanajuato,
claumeche@hotmail.com

****Profesora Investigadora del
Departamento de Medicina y
Nutrición, División de Ciencias
de la Salud, Universidad de
Guanajuato, ml.reyes@ugto.mx

Abstract

Long, it is known that the human microbiota plays an important role in digestive health. However, recent research indicates that this microbiota may be related to more general aspects of health such as obesity. Thanks to metagenomic analysis, it has been determined that there are differences in the composition of the gut microbiota between individuals with and without obesity. The differences are that obese individuals have lower microbial diversity than those individuals with normal weight. Moreover, its microbiota has a greater ability to recover energy from the diet and participate in the development of a state of chronic low-grade inflammation in the body. To remedy the deficiency of certain bacterial groups played functions beneficial for the body's use of probiotics and prebiotics as an effective strategy to modulate the gut microbiota in order to reduce certain risk factors associated with obesity arises. This review will consider scientific data underlying these proposals. Recent results obtained from studies focusing on the relationship between the gut microbiota to obesity are also collected.

Introducción

Los microorganismos presentes en el intestino desempeñan un papel fundamental en la salud digestiva e influyen considerablemente en el sistema inmune. Los tejidos inmunitarios del tracto gastrointestinal constituyen la parte más grande y compleja del sistema inmunitario humano (Pflughoeft KJ y Versalovic J., 2012). La mucosa intestinal es una gran superficie que recubre el intestino y que está expuesta a antígenos patógenos (causantes de enfermedades) y antígenos ambientales no patógenos (sustancias que provocan que el sistema inmunitario produzca anticuerpos). En la luz intestinal, los microorganismos desempeñan un papel vital en el desarrollo de un sistema inmunitario robusto y equilibrado (Cho I y Blaser MJ, et al., 2012). Sin embargo, las alteraciones en el equilibrio de la microbiota intestinal de una persona, pueden aumentar el riesgo de infecciones con la aparición de patógenos oportunistas (Nicholson JK, et al., 2012).

Existen datos que demuestran que personas con determinadas enfermedades (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad del intestino irritable, alergia) tienen una microbiota diferente a la de personas sanas, aunque no se puede determinar si la enfermedad causa la alteración de la microbiota o al contrario, la alteración de la microbiota causa la enfermedad (Ley RE, et al., 2012). La composición de la microbiota intestinal es muy variable entre sujetos. Los investigadores han descubierto que, incluso aunque la composición varía de persona a persona, distintas composiciones pueden tener funciones similares. En consecuencia, se ha señalado que es más importante para la salud la función de la microbiota, que la composición (Wu GD y Lewis JD., 2013).

Los microorganismos desempeñan un papel vital en el desarrollo de un sistema inmunitario robusto y equilibrado

En los últimos años, diversos estudios de investigación han estudiado la relación de la microbiota intestinal con la obesidad así como con otras enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus (Turnbaugh PJ, et al., 2012). Sin embargo hasta ahora se desconoce si la composición de la microbiota alterada es una causa o una consecuencia de estos trastornos (Clarke SF, et al., 2012).

Las evidencias sobre la asociación entre la microbiota intestinal y el riesgo de sufrir obesidad se han generado gracias a estudios con modelos animales (Ley RE., 2010). Si bien es cierto que los modelos animales arrojan datos interesantes, muchos de ellos no son extrapolables a humanos por lo cual no se puede concluir con certeza sobre el comportamiento de estas asociaciones en humanos. Este ámbito de investigación es relativamente nuevo y se requieren más estudios, especialmente en humanos, para comprender cómo y hasta qué punto la composición de la microbiota intestinal influye en las diversas funciones metabólicas del organismo.

Obesidad

La obesidad humana resulta de la acumulación del exceso de tejido adiposo, está asociada a un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético; sin embargo, este no es un desorden único sino un grupo heterogéneo de condiciones con múltiples causas. El incremento en la prevalencia de obesidad es influido por factores conductuales y ambientales, tales como el consumo excesivo de alimentos ricos en energía y un estilo de vida sedentario, aunado a factores genéticos, endocrinos, metabólicos, psicológicos y sociales (Ehrlich SD y Warcoin J., 2011).

Recientemente, la microbiota intestinal se ha incluido como uno de los factores ambientales que pueden influir en la obesidad, así como en otras enfermedades metabólicas (Clarke SF, et al., 2012).

La microbiota intestinal afecta el metabolismo del huésped mediante el incremento en la extracción de energía, la modulación del sistema inmunológico y la alteración del metabolismo de lípidos. También es conocido que tanto la presencia física de bacterias como sus metabolitos pueden ser responsables de estos efectos (Cani PD., 2011).

Composición de la microbiota del tracto gastrointestinal humano

En el organismo humano se aloja una comunidad microbiológica diversa y dinámica, se ha estimado que unos 10¹⁴ microorganismos residen en varias partes del cuerpo, como en la superficie de la piel y los tractos gastrointestinal, genitourinario y respiratorio. El tracto gastrointestinal posee el mayor número de microorganismos (Fig. 1). En el colon se han reportado hasta 10¹² microorganismos que han establecido con el individuo una asociación simbiótica y una estabilidad funcional (Cho I y Blaser MJ., 2012). La microbiota del tracto gastrointestinal (TGI) humano se encuentra dominada por

Se ha estimado que unos
10¹⁴ microorganismos
residen en varias partes
del cuerpo

miembros de cuatro divisiones o filos bacterianos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria* (Nicholson JK, et al., 2012). En conjunto, la microbiota gastrointestinal de un humano comprende más de 10,000 diferentes filotipos, la mayoría de los cuales no han sido caracterizados. De esta manera, la microbiota participa en la homeostasis del individuo, al proporcionarle una serie de funciones clave, como la degradación de polisacáridos no digeribles de la dieta, la regulación del almacenamiento de la energía obtenida, la biotransformación de xenobióticos, síntesis de vitaminas, modulación del sistema inmune y además presenta un efecto protector de la barrera intestinal (Cho I, Blaser, et al., 2012).

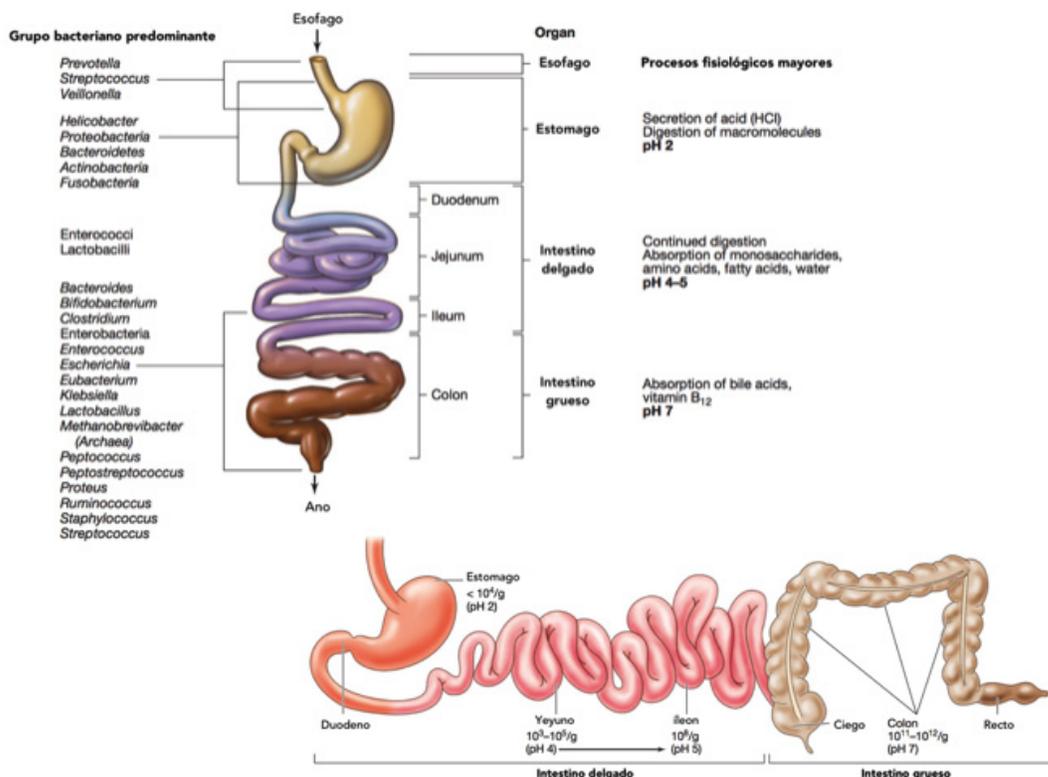


Figura 1. Especies bacterianas presentes en tracto gastrointestinal humano.

Microbiota intestinal y obesidad

Perfil de la microbiota intestinal en la obesidad

El consumo de dietas ricas en grasas y proteínas y baja en fibra se ha asociado con una pérdida de la integridad de la barrera intestinal y con el desarrollo de endotoxemia metabólica, caracterizado por un aumento sérico de lipopolisacáridos (LPS), componentes de la pared celular bacteriana, y un estado de inflamación sistémica de bajo grado que se asocia a la obesidad (Cani PD, et al., 2011).

La obesidad humana está asociada con una menor abundancia de **Bacteroidetes** intestinales

Varios estudios han reportado que la microbiota intestinal difiere dependiendo del peso corporal. En concordancia con resultados de estudios animales, parece ser que la obesidad humana está asociada con una menor abundancia de Bacteroidetes intestinales y una mayor abundancia de Firmicutes. Sin embargo, este resultado ha sido cuestionado por otros estudios, utilizando técnicas moleculares de última generación, en donde no se encontraron diferencias en las proporciones de estos dos grupos microbianos al comparar la composición de la microbiota de sujetos delgados con la de sujetos obesos. En otro estudio, sujetos con sobrepeso y obesidad presentaron una relación de Bacteroidetes y Firmicutes en favor de Bacteroidetes, contrario a lo reportado en el primer estudio (Clarke SF, et al., 2012). Un estudio realizado con ratones a los cuales se les implantó una microbiota humana, y que fueron alimentados con una dieta alta en grasas y azúcares, mostró al final del estudio un incremento del grupo Firmicutes y un descenso del grupo de Bacteroidetes (Goodman AL, et al., 2011), como se puede observar estos dos grupos bacterianos son los que responden independientemente de la alteración causada.

Se ha observado un descenso de microorganismos productores de butirato

En cuanto a la funcionalidad microbiológica, se ha observado un descenso de microorganismos productores de butirato, como *E. rectale*, *Faecalibacterium* y *Roseburia*, tanto en individuos con obesidad (Elli M, Colombo O y Tagliabue., 2012) como con diabetes tipo 2 (Qin J, et al., 2012).

Varios grupos de investigación han centrado sus estudios en determinar cómo un cambio de peso del individuo afecta a la microbiota intestinal. Uno de ellos monitoreó la microbiota intestinal de 12 sujetos obesos que participaron en un programa de reducción de peso el cual se basaba en dietas restringidas durante un periodo de un año. Luego de la pérdida de peso, se encontró que la proporción de Bacteroidetes incrementó mientras que la de Firmicutes disminuyó recíprocamente (Schwartz A, et al., 2010). En otro estudio, se determinó la composición de la microbiota en un grupo de adolescentes de 13 a 16 años con sobrepeso y obesidad, sometidos durante 10 semanas a restricción energética y ejercicio. Como resultado, los participantes que perdieron más de 4 Kg de peso corporal mostraron un incremento significativo en la población de *Bacteroides fragilis*, y se observó que la relación *Bacteroides/Prevotella*, correlacionó positivamente con el nivel de peso perdido (Elli M, Colombo O y Tagliabue A., 2010).

Modificaciones de la microbiota intestinal observadas en la obesidad

El sistema inmune asociado al intestino es capaz de reconocer determinados agentes exógenos (ej. componentes estructurales o toxinas microbianas) y secretar mediadores celulares (ej. inmunoglobulinas, citoquinas.) responsables del desencadenamiento de la respuesta inmune. Algunas bacterias están adaptadas a la mucosa intestinal, como *Bacteroides thetaiotamicron*, que es capaz de digerir glicanos derivados del mucus cuando no quedan polisacáridos del residuo alimenticio, y *Akkermansia muciniphila*, que crece exclusivamente en el mucus y se asocia a una mucosa intestinal sana (Png CW., 2010).

El sistema inmune asociado al intestino es capaz de reconocer determinados agentes exógenos

El aumento de la permeabilidad intestinal permite el paso a la circulación sanguínea de LPS y otros componentes del peptidoglicano de la pared celular bacteriana, que desencadenan una inflamación de bajo grado que se asocia a la obesidad. Los cambios en la microbiota intestinal asociados al consumo de una dieta rica en grasas son la reducción de *Bifidobacterium*, *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccooides* y *Bacteroides*. Se ha establecido una correlación negativa muy significativa entre el número de bifidobacterias y el nivel de endotoxemia causado por LPS (Cani PD., 2011). Recientemente, Lam y cols. realizaron un estudio en ratones, encontrando que la administración prolongada de una dieta rica en grasa saturada estaba asociada con una disminución específica del contenido en *Lactobacillus* y un aumento del *Oscillibacter*. En general, la mayoría de los estudios realizados asocian la obesidad y las dietas ricas en grasas y proteínas con el desarrollo de disbiosis y con una reducción en la diversidad genética de la microbiota intestinal (Ehrlich SD., 2011).

Mecanismos que asocian la microbiota intestinal a la obesidad

Inflamación

Para estudiar la interacción entre el ambiente intestinal y la dieta (modulada por la composición bacteriana) se han utilizado ratones genéticamente idénticos, en los cuales se ha observado que responden diferente al administrarles una dieta alta en grasas, algunos tienden a ganar peso mientras que otros presentan resistencia a ganarlo. Las ratas con tendencia a ganar peso presentan inflamación ileal, disminución en la actividad de la fosfatasa alcalina intestinal (enzima que desintoxica el componente bacteriano conocido por causar inflamación, LPS) y un aumento en la activación del sistema inmune innato de la pared luminal, lo cual no se presenta en las ratas resistentes a ganar peso. Sin embargo, ambos grupos de ratas redujeron su carga bacteriana cuando se les administró una dieta alta en grasas. En otro estudio se utilizaron ratas a las cuales se les inactivó el gen que codifica para la proteína CD14, esta proteína actúa como receptor de los LPS bacterianos desencadenando una reacción inflamatoria, por lo cual al inactivar dicho gen no se presenta dicha respuesta inflamatoria, las ratas fueron alimentadas con una dieta rica en grasa, observando que dichas ratas no aumentaron de peso pese a la dieta suministrada, por lo que la interacción proteína-LPS es importante en el desarrollo de obesidad (Wells JM, Rossi O, Meijerink M y van Baarlen P., 2011).

En conclusión, las ratas con tendencia natural a ganar peso, al ingerir una dieta alta en grasas, presentan inflamación intestinal y la inflamación por sí misma puede ocasionar ganancia de peso en ratas normales, mientras que la ausencia de inflamación protege a las ratas de la ganancia de peso. Por lo que se ha planteado que el ambiente inflamatorio es integral en el desarrollo de la obesidad.

Las ratas con tendencia a ganar peso presentan inflamación ileal

Proteína 4 asociada a angiopoyetina (ANGPTL4)

La ANGPTL4 (proteína 4 asociada a angiopoyetina por sus siglas en inglés) funciona como un mediador por medio del cual la microbiota intestinal regula el peso corporal. Esto fue demostrado

utilizando dos grupos de ratones libres de gérmenes (GF), uno de los grupos no produce la ANGPTL4 mientras que el otro sí. Los ratones fueron alimentados con una dieta rica en grasa, se observó que los ratones que producen ANGPTL4 presentaron una ganancia excesiva de peso a diferencia de los que sí producían la ANGPTL4 (Kau AL., 2011) Esta proteína está localizada primariamente en el tejido adiposo blanco y marrón, así como en el hígado, y tiene una expresión muy baja en el intestino delgado. La aceleración de la ganancia excesiva de masa adiposa puede ser explicada parcialmente por la supresión de la lipogénesis hepática *de novo* y por la inhibición del almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo blanco. Se cree que el último efecto es causado por una producción excesiva de ANGPTL4, conocida previamente como factor adiposo inducido por ayuno en el intestino de ratones libres de gérmenes. La ANGPTL4 inhibe a la lipoproteína lipasa (LPL), bloqueando así la disociación de ácidos grasos de los triglicéridos para su captura en los tejidos y aumentando la oxidación de ácidos grasos y las proteínas desacoplantes, reduciendo potencialmente la cantidad de reservas de grasa en los ratones libres de gérmenes.

Ingesta de alimento y gasto energético

El papel de la microbiota intestinal en el gasto energético en humanos se desconoce casi por completo, sin embargo existe información limitada generada de experimentos en modelos animales. Gracias a esto se ha determinado que la tasa metabólica basal, el rendimiento cardíaco y la temperatura corporal de ratas GF son menores que los de ratas con una microbiota implantada, lo cual indica que la microbiota puede afectar el gasto energético. Observaciones recientes también indican que el consumo de oxígeno es entre 25 y 40% más bajo en ratas GF que en las implantadas con microbiota. La comparación de gasto energético en ratones colonizados con diferente microbiota intestinal podría ser necesaria para demostrar el papel de esta en el gasto de energía (Duncan SH., 2007).

Empleo de prebióticos y probióticos

Los probióticos son definidos por la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) como microorganismos vivos que, administrados en adecuadas cantidades, ejercen un efecto beneficioso sobre el huésped (Guarner F, et al., 2008). Las bifidobacterias y lactobacilos son tradicionalmente los probióticos más utilizados en intervenciones nutricionales (Gomes AMP y Malcata FJ., 1999). El suministro de probióticos se considera una alternativa para restablecer algunos de los cambios en la microbiota intestinal asociados a la obesidad. Se ha observado que la administración de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* a ratones reduce la permeabilidad intestinal, mejora la integridad de las uniones estrechas entre células epiteliales y reduce los niveles de marcadores inflamatorios como LPS plasmático y citoquinas (Paschetta E., 2012). Un resultado similar se observó en ratones administrados con una dieta suplementada con *Bifidobacterium* mejorando la función de barrera intestinal dañada por el consumo de dietas altas en grasas. De esta manera, se ha observado que el suministro en leche fermentada con *Lactobacillus gasseri* SBT2055 durante 12 semanas reduce la adiposidad abdominal y el peso corporal en adultos con sobrepeso y tendencia a la obesidad (Kadooka Y., 2010). La administración perinatal de *Lactobacillus rhamnosus*

Microorganismos vivos que, administrados en adecuadas cantidades, ejercen un efecto beneficioso sobre el huésped

GG a embarazadas también se ha asociado con un descenso en la ganancia excesiva de peso en los niños durante los primeros cuatro años de vida. Por otro lado, el suministro de *Lactobacillus salivarius* Ls-33 durante tres meses a adolescentes obesos no presentó efectos sobre el peso corporal, biomarcadores de inflamación o síndrome metabólico (Gøbel RJ., 2010).

Reduce la adiposidad abdominal y el peso corporal en adultos con sobrepeso y tendencia a la obesidad

En relación con el posible empleo de bifidobacterias, además de la mencionada asociación negativa del género *Bifidobacterium* con la obesidad, *Bifidobacterium breve* se considera una especie candidata para el control de la adiposidad debido a su capacidad para modificar la composición lipídica corporal, como es la transformación del ácido linoleico de la dieta en ácido linoleico conjugado en el tejido adiposo de ratas y cerdos (Wall R., 2012). La respuesta al metabolismo corporal de ácidos grasos tras el suministro de bifidobacterias en la alimentación se ha demostrado que **es dependiente de cepa y no está asociada a la especie** (Kondo S., 2010).

Los prebióticos se definen como “componentes alimentarios no digeribles que influyen beneficiosamente sobre el hospedador por estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad de una sola bacteria o número limitado de bacterias en el colon (Guarner F., 2008). Algunos estudios realizados con individuos obesos, que incluían la ingesta de ingredientes alimentarios con efecto prebiótico, capaces de estimular selectivamente un número limitado de especies de la microbiota intestinal que confieren beneficios en la salud, han mostrado resultados caracterizados por una tendencia a disminuir la ingesta de alimentos debido al aumento de la sensación de saciedad (Sanders ME., 2013). Este efecto se ha observado con fibra de tipo inulina, y no se presenta con fibra no fermentable como la celulosa microcristalina, indicando que existe un papel de la microbiota colónica en la modulación de la saciedad (Weichselbaum E., 2009). Los mecanismos implicados en la saciedad tras el consumo de oligofruktosa e inulina se han asociado a la formación de H₂ como producto de la fermentación intestinal, que a su vez se ha correlacionado con el incremento de niveles plasmáticos de los péptidos GLP-1 y PYY, que son moléculas que participan en la regulación de la homeostasis energética al reducir la sensación de apetito (Cani PD., 2009).

También se han observado efectos de determinadas fibras no digeribles en la homeostasis lipídica, que podrían estar relacionados con un incremento en la formación de ácidos grasos de cadena corta, en concreto de ácido propiónico, que causa un descenso en la síntesis de triglicéridos en el hígado. Un estudio posterior asignaba al ácido butírico un papel en la prevención de obesidad inducida por dieta en ratones al mejorar la sensibilidad a la insulina, promover el gasto de energía e inducir la función mitocondrial (Weichselbaum E., 2009). Adicionalmente, el descenso de pH causado por la fermentación de prebióticos y la producción de butirato incrementan los niveles de mucina del epitelio intestinal (Neyrinck AM., 2011).

Disminuir la ingesta de alimentos debido al aumento de la sensación de saciedad

La alimentación con probióticos y prebióticos, por tanto, se considera una estrategia eficaz para modular la microbiota intestinal y su metabolismo con el objeto de actuar frente a la obesidad.

Conclusiones

La predisposición al incremento de reservas de tejido adiposo es multifactorial, factores conductuales y genéticos, cambios en la dieta, sedentarismo, además de cambios dinámicos en la microbiota. La microbiota intestinal puede jugar un papel intrigante en el desarrollo de la obesidad y las enfermedades asociadas a esta, aunque todavía debe establecerse una clara relación causal.

Así, la microbiota intestinal debe ser considerada como un factor de riesgo además de factores clásicos, como genética del anfitrión y factores ambientales para el desarrollo de enfermedades metabólicas. Esto permitiría el diseño de herramientas de diagnóstico apropiadas y estrategias terapéuticas para tratar las consecuencias causadas por disbiosis entre la microbiota intestinal y su anfitrión.

Para prevenir y retrasar la aparición de enfermedades metabólicas

El suministro en la dieta de prebióticos y probióticos de los que se disponga evidencia científica de su efecto beneficioso, podría servir como herramienta adicional, como tratamiento nutricional para frenar la tendencia al aumento de la obesidad y diabetes en la población, mediante la modulación del perfil de la microbiota intestinal para prevenir y retrasar la aparición de enfermedades metabólicas. Además, de diseñar estrategias de intervención frente al sobrepeso y la obesidad en etapas tempranas de la vida. ■

El diseño de herramientas de diagnóstico apropiadas y estrategias terapéuticas

REFERENCIAS ■

Brandtzaeg P (2009). Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol.* 70:505- 15.

Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, et al. (2009). Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr.* 90:1236-43.

Cani PD (2011). *Lipides et inflammation postprandiale: impact du microbiote intestinal.* OCL. 18:11-3.

- Cho I, Blaser MJ (2012). The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 13:260-70.
- Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, et al. (2012). The gut microbiota and its relationship to diet and obesity. *Gut Microbes* 3(3):186-202.
- Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl. Environ. Microbiol.* 73:1073-8.
- Ehrlich SD, Warcoin J. (2011). Patente WO 2011/107482 A2: Method of diagnosis of obesity.
- Elli M, Colombo O, Tagliabue A (2010). A common core microbiota between obese individuals and their lean relatives? Evaluation of the predisposition to obesity on the basis of the fecal microflora profile. *Med Hypotheses.* 75:350-2.
- Gøbel RJ, Larsen N, Jakobsen M, Mølgaard C, Michaelsen KF (2012). Probiotics to obese adolescents; RCT examining the effects on inflammation and metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* DOI: 10.1097/MPG.0b013e318263066c.
- Gomes AMP and Malcata FJ. (1999). Bifidobacterium spp. and Lactobacillus acidophilus: biological, biochemical, technological and therapeutical properties relevant for use as probiotics. *Trends in Food Science & Technology.* 10: 139-157.
- Goodman AL, Kallstrom G, Faith JJ, Reyes A, Moore A, Dantas G, Gordon JI (2011). Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 108:6252-7.
- Guarner F, Khan A, Garisch J, Eliakim P, Gangl A. (2008). Probióticos y Prebióticos. *Guías prácticas de la OMGE.* Organización Mundial de Gastroenterología. 1-22.
- Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. (2010). Regulation of abdominal adiposity by probiotics (Lactobacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 64:636-43.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI (2011). Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 474:327-36.
- Kondo S, Xiao JZ, Satoh T, Odamaki T, Takahashi S, Sugahara H, et al. (2010). Antiobesity effects of Bifidobacterium breve strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem.* 74:1656-61.
- Lam YY, Ha CW, Campbell CR, Mitchell AJ, Dinudom A, Oscarsson J, et al. (2012). Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One* 7:e34233.
- Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, et al. (2008). Evolution of mammals and their gut microbes. *Science.* 320:1647-51.
- Ley RE (2010). Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26:5-11.

- Molinaro, Paschetta E, Cassader M, et al. (2012). Probiotics, prebiotics, energy balance, and obesity mechanistic insights and therapeutic implications. *Gastroenterology Clinics of North America* 41(4):843-854.
- Nava GM, Carbonero F, Croix JA, Greenberg E, Gaskins HR (2012). Abundance and diversity of mucosa-associated hydrogenotrophic microbes in the healthy human colon. *ISME J.* 2012; 6:57-70.
- Neyrinck AM, Possemiers S, Druart C, Van de Wiele T, De Backer F, Cani PD, et al. (2011). Prebiotic effects of wheat arabinoxylan related to the increase in bifidobacteria, Roseburia and Bacteroides/Prevotella in diet-induced obese mice. *PLoS One.* 6:e20944.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S (2012). Host-Gut Microbiota. *Metabolic Interactions.* Science. 336:1262-7.
- Pflughoeft KJ, Versalovic J (2012). Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol.* 7:99-122.
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 490:55-60.
- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Ras - tall R, Rowland I, et al. (2010). Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 104:S1-63.
- Samuel BS, Gordon JI (2006). A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 103:10011-6.
- Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, et al. (2013). An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 62(5):787-796.
- Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity.* 18:190-5.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 457:480-4.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 444:1027-31.
- Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC (2011). Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr.* 141:769-76.
- Van den Abbeele P, Van de Wiele T, Verstraete W, Possemiers S (2001). The host selects mucosal and luminal associations of coevolved gut microorganisms: a novel concept. *FEMS Microbiol Rev.* 35:681-704.
- Wall R, Marques TM, O'Sullivan O, Ross RP, Shanahan F, Quigley EM, et al. (2012). Contrasting effects of *Bifidobacterium breve* NCIMB 702258 and *Bifidobacterium breve* DPC 6330 on the composition of murine brain fatty acids and gut microbiota. *Am J Clin Nutr.* 95:1278-87.



Weichselbaum E (2009). Probiotics and health: a review of the evidence. *Nutrition Bulletin* 34:340-373.

Wells JM, Rossi O, Meijerink M, van Baarlen P (2011). Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. *Proc Natl Acad Sci USA*. 15:108 Suppl 1:4607-14.

Wu GD & Lewis JD (2013). Analysis of the human gut microbiome and association with disease. *Clinical Gastroenterology Hepatology* 11(7):774-777.