

## La obesidad y su relación con el consumo de probióticos Obesity and its relationship with the consumption of probiotics.

Ximena J. Rodríguez-Reyes <sup>a</sup>, Ernesto Alanís García <sup>b</sup>, Luis Delgado-Olivares <sup>c</sup>, Nelly S. Cruz-Cansino <sup>d</sup>

### Abstract:

Obesity is a very common disease in the world, one of the main factors that cause the development of this disease is the high intake of calories (found mostly in fast food or high in calories) compared to energy expenditure, this because It is easily within our reach, another cause that causes this condition is sedentary life and the lack of knowledge about the consumption of these products in the long term, Mexico in particular occupies the first places in population with this condition, this, as already specified above is due to lifestyle, sedentary lifestyle, bad habits, high-calorie diets, lack of knowledge on the subject, among others. As we well know, this disease brings with it an extensive list of consequences and even the development of more diseases, which is why attention must be paid from the first symptoms, in relation to this the microorganisms that inhabit our intestinal microbiota (IM) and dysbiosis have also been studied, to learn about its role in this condition. Today, obesity is a topic of interest to the world, and therefore a review is necessary to know the relationship dysbiosis-obesity-IM. The consumption of probiotics, their mechanism of action, and what is the function of their consumption in relation to obesity have been studied. Various studies are needed to prove that probiotics contribute positively to obesity.

### Keywords:

*Obesity, probiotics, dysbiosis, gut microbiome*

### Resumen:

La obesidad es una enfermedad muy común en el mundo, uno de los factores principales que la provocan es la alta ingesta de calorías (mayormente presente en comida rápida o de alta en calorías) comparado con el gasto energético, esto debido a que se encuentra fácilmente a nuestro alcance. La falta de conocimiento sobre el alto consumo de estos productos y una vida sedentaria contribuyen al desarrollo de esta enfermedad. México, en especial, ocupa los primeros lugares en población con este padecimiento, para evitar contraerla debemos tomar en cuenta hábitos saludables, y el consumo de probióticos contribuye de cierta manera, pero no al cien por ciento. Como bien sabemos, esta enfermedad trae consigo una extensa lista de secuelas e incluso el desarrollo de más enfermedades, es por ello que se debe prestar atención desde los primeros signos, con relación a ello también se ha estudiado a los microorganismos que habitan nuestra microbiota intestinal (MI) y la disbiosis, para conocer su papel en este padecimiento. Hoy en día, la obesidad es un tema de interés para el mundo, y por consiguiente es necesaria una revisión para conocer la relación disbiosis-obesidad-MI. Se ha estudiado el consumo de probióticos, su mecanismo de acción, y cuál es la función del consumo de estos con relación a la obesidad. Se necesitan diversos estudios para comprobar que los probióticos contribuyen positivamente en la obesidad.

### Palabras Clave:

*Obesidad, probióticos, disbiosis, microbiota intestinal*

### Introducción

En la actualidad, la obesidad es un padecimiento preponderante que afecta la salud de la sociedad. Los

<sup>a</sup> Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0001-9655-9818>, Email: ro356750@uaeh.edu.mx

<sup>b</sup> Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0003-1540-4908>, Email: ernesto\_alanis@uaeh.edu.mx

<sup>c</sup> Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-3506-8393>, Email: ldelgado@uaeh.edu.mx

<sup>d</sup> Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-6771-3684>, Email: ncruz@uaeh.edu.mx

estudios sobre esta enfermedad indican que hay diversos factores que se involucran en el desarrollo de este padecimiento como lo son, el desequilibrio entre la ingesta diaria recomendada (IDR) y el gasto de energía, estilos de vida poco saludables, sedentarios y la carga genética<sup>1</sup>. En 2008, un panel de expertos de la Obesity Society indicó que “la obesidad es una patología complicada, con diversos contribuyentes causales, incluyendo elementos que están fuera del control de los pacientes; es causa de sufrimiento; también contribuye a una mala salud, un deterioro funcional, disminución de calidad de vida, a enfermedades graves y una mayor mortalidad; un tratamiento exitoso, aunque difícil de lograr, produce importantes beneficios”<sup>2</sup>, esto quiere decir que esta enfermedad trae consigo muchas secuelas nada favorables.

Por otro lado, se ha demostrado que cambios en la estructura de la microbiota intestinal (MI), sus metabolitos (control de la homeostásis) y los AGCC (Ácidos Grasos de Cadena Corta) (reguladores de procesos fisiológicos y patológicos) se han relacionado con el desarrollo de esta enfermedad<sup>3</sup>.

Los microbios que habitan la MI se pueden dividir en: eucarios, bacterias y arqueas. Aproximadamente el 90% de las bacterias fecales corresponden a dos de los filos más importantes en el tracto gastrointestinal; *Bacteroidetes* y *Firmicutes* y la relación entre ambos filos tiene una gran influencia en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, por el contrario, una irregularidad entre estos dos filos dan lugar a la disbiosis lo que podría ser un factor en la obesidad<sup>1,4</sup>. La disbiosis intestinal da paso a enfermedades metabólicas, esto puede ser causado por una mayor permeabilidad intestinal y propagación de LPS (Liposacárido bacteriano) a través de circulación, esto también promueve una inflamación de bajo grado y resistencia a la insulina<sup>5</sup>.

Por esa razón es necesario un estudio a fondo sobre el impacto que podría tener el consumo de probióticos sobre los pacientes con obesidad. Se ha demostrado que la diversidad de las cepas bacterianas puede ayudar a restaurar un perfil metabólico en el huésped con obesidad, así como se indicó en estudios con animales<sup>1</sup>. Se recomienda una combinación de estilos de vida saludable junto con tratamiento de probióticos para tener mejores resultados en IMC y grasa visceral<sup>6</sup>.

Por lo que la presente revisión pretende identificar los factores que conlleva el consumo de probióticos y su relación con la obesidad. Resaltando los beneficios de la diversidad microbiana en el intestino y la salud del huésped.

## Metodología

Este artículo resume investigaciones publicadas de estudios acerca de la microbiota intestinal y la relación que tienen entre los probióticos y la obesidad. Las bases de datos consultados en esta investigación fueron PubMed y Google Académico y Scielo de artículos publicados en inglés, desde el año 2017 hasta el 2022. Mediante el uso de los términos “Gut Microbiota, obesity and probiotics”. Con los parámetros mencionados anteriormente se encontraron un total de 82 artículos y se revisaron, eligiendo los más adecuados de acuerdo con la información requerida.

## ¿Qué es la obesidad?

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define al sobrepeso y obesidad como una acumulación excesiva de grasa que presenta riesgo para la salud. La causa principal de este padecimiento es una carga excesiva de la ingesta diaria con una vida sedentaria o poco activa, entre otras causas<sup>7</sup>. Esta condición afecta a casi todas las funciones del cuerpo y aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles<sup>8</sup>. Según ENSANUT 2018, en México, se ha registrado que las estadísticas de mujeres con sobrepeso y obesidad son de 76.8%, mientras que en hombres son del 73.0%, aumentando la probabilidad de mortalidad, discapacidad y muerte prematura, entre otros padecimientos<sup>9</sup>.

## Tamizaje

El Índice de Masa Corporal (IMC) es un valor que se obtiene al dividir el peso en kg entre la altura en m<sup>2</sup>. Además del IMC, se pueden obtener resultados por medio del perímetro de la cintura ya que el exceso de grasa abdominal puede aumentar el riesgo de presentar este padecimiento y desarrollar enfermedades cardíacas, obesidad, entre otras y, por último, los análisis de sangre<sup>10</sup>. Si bien, convendría tener mejores métodos de tamizaje para medir riesgos de morbilidad o mortalidad, ya que con el IMC no es posible identificar con precisión la masa grasa abdominal y central<sup>11</sup>. Ahora bien, para definir si se padece sobrepeso u obesidad se toman en cuenta los siguientes valores proporcionados por la OMS (Organización Mundial de la Salud): Sobrepeso con un IMC igual o mayor a 25 y obesidad igual o mayor a 30<sup>12</sup>.

## Genes relacionados con el desarrollo de la obesidad

Muchos de los genes han sido estudiados e identificados como contribuyentes a la obesidad, por ejemplo, el FTO por sus siglas en inglés, que ha sido registrado como el gen con mayor relación con la obesidad, aunque puede ser modificado gracias a la epigenética (por cambios en el estilo de vida, dieta o actividad física). Se puede decir que existen pocas mutaciones génicas que explican un bajo porcentaje de los casos de obesidad como las mutaciones de la leptina o en el receptor de ésta, para poder comprender la relación genética-obesidad es necesario estudiar el sistema nervioso central (SNC), que está relacionado con la regulación del apetito y saciedad<sup>2,13</sup>. A continuación se explicará un poco más sobre el sistema nervioso central en relación con la obesidad.

### El papel del sistema nervioso central en la regulación del mecanismo de la leptina

En caso del SNC, el hipotálamo es el que regula la ingesta y el gasto de energía homeostática, integrando señales hormonales de la periferia y comunicándolas al resto del SNC. Un ejemplo claro es la leptina, secretada por el tejido adiposo. A medida que aumenta la adiposidad, los niveles de leptina también aumentan, pero esto puede conducir al desarrollo de resistencia a nivel transportador, es decir, una menor cantidad de leptina llegará a nuestro cerebro, lo que significa una menor señalización o aviso para la regulación del peso corporal. Es así como el acceso reducido al cerebro es la fuente de la resistencia a la leptina en obesidad y esto conlleva a un aumento de peso<sup>2,14</sup>.

## Disbiosis

La disbiosis puede ser perjudicial y estar relacionada con la aparición de diversas enfermedades y trastornos crónicos, en pacientes con obesidad se produce principalmente por un desequilibrio de microorganismos intestinales (*Firmicutes* o *Bacteroidetes*).<sup>15,16</sup> Como resultado de la disbiosis se percibe que la MI y sus componentes provocan una inflamación de bajo grado. En cuanto a su relación con la obesidad, la alteración de los niveles de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) se deben a la disbiosis en la MI, además, se encontró en algunos estudios que las personas propensas a ganar peso, con dislipidemias, resistencia a la insulina y la inflamación de bajo grado presentaban una baja diversidad bacteriana intestinal<sup>17</sup>.

## La MI en la prevención de la obesidad

La MI es una nueva partición entre la salud y la enfermedad, ya que muchas enfermedades están relacionadas con la MI desequilibrada, es decir, disbiosis, esta se relaciona con disturbios en el metabolismo<sup>18,19</sup>. El hombre comúnmente vive con dietas poco saludables, medicamentos y expuesto a infecciones<sup>18</sup>. No olvidemos mencionar que la MI es un moderador de diversos procesos, por ejemplo la homeostasis energética, metabolismo de L-triptófano, glucosa y lípidos<sup>19,15</sup>. Una de las funciones de la MI es fermentar alimentos que no son aptos para digerirse en el intestino grueso<sup>20</sup>. Por ejemplo, los carbohidratos, los péptidos y la proteína de la dieta que no son bien digeridos, son fermentados por la MI, en el ciego y el colon, dando como productos principales los AGCC<sup>3</sup>. Tener una diversidad natural de microorganismos en el intestino, ayuda a conservar una salud óptima y, gracias a sus enzimas, se facilita la digestión y síntesis de vitaminas, ayuda a reducir el antojo de alimentos dulces, mantienen un correcto estado del sistema inmunológico y benefician el bienestar intestinal, esto gracias a la diversidad<sup>15</sup>.

### Estructura y desarrollo de la MI

La composición de la MI inicia con el feto en el útero y se desarrolla junto con el huésped y se mantiene en la edad adulta<sup>21</sup>. El establecimiento de la MI conlleva dos fases; la primera se desencadena durante la lactancia, que corresponde a Bifidobacterias y la segunda en el proceso de ablactación, dominado por *Bacteroidetes* y *Firmicutes*<sup>22,23</sup>. Es importante mencionar que el desarrollo de la MI se ve afectado también por el método de parto que se lleve al nacer, los bebés nacidos por vía vaginal obtienen una MI abundante en lactobacilos (72% de microbiota fecal) debido a la alta carga de lactobacilos en la vagina, en cambio los que nacen por cesárea retrasa la colonización de bacteroides (41%) pero es colonizada por anaerobios como *Clostridium*<sup>24</sup>. La composición de la MI varía a lo largo del tracto digestivo, por ejemplo, en el estómago habitan pocas especies mientras que en el colon es densamente poblado con aproximadamente 10<sup>12</sup> células por cada gramo de sustancia intestinal. La mayoría de las bacterias situadas en el intestino son anaerobios, pero en el ciego se reconocen altas cantidades de aeróbicos<sup>25</sup>. *Firmicutes* y *Bacteroidetes* corresponden al 90% de la población de bacterias en la MI, es por eso por lo que son los más dominantes<sup>26</sup>. Los *Firmicutes* incluyen bacterias Gram-positivas con paredes celulares rígidas o semirrígidas que son predominantemente de los géneros *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* y *Ruminococcus*. En el caso

de los *Bacteroidetes* incluyen aproximadamente 7000 especies diferentes de bacterias Gram-negativas que son predominante de los géneros *Bacteroides*, *Alistipes*, *Parabacteroides*, *Prevotella* <sup>4</sup>.

### Rol de la MI en la obesidad

Anteriormente se mencionaron los dos filos más importantes de la MI, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, su relación tiene una influencia en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Su relación se considera disbiosis, es por ello por lo que el filo de *Firmicutes* está relacionado con la obesidad y *Bacteroidetes* con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>4</sup>. Diversos estudios han demostrado la relación entre estos filos con la obesidad, uno de ellos fue con adultos ucranianos, en donde la relación F/B de  $\geq 1$  presentaban aproximadamente un 23% más probabilidades de padecer sobrepeso de los que tenían  $F/B < 1$  <sup>4</sup>. Por lo tanto, la MI de personas que padecen obesidad, en su mayoría predomina el filo de *Firmicutes* y tiene menor proporción de *Bacteroidetes* <sup>40</sup>. El filo de *Firmicutes* tiene más enzimas del metabolismo de HCO que favorecen a la metabolización de este macronutriente y permite una mayor absorción de energía, *Lactobacillus* pertenece a este filo, es por ello por lo que un aumento de este género provoca obesidad<sup>26</sup>. Ahora bien, los *Bacteroidetes* tienen la capacidad para digerir los polisacáridos de la dieta, por lo tanto, este filo es más abundante en personas delgadas que en personas que padecen obesidad mórbida <sup>40</sup>.

### Características y funciones de la MI

Algunas características son muy específicas para que se pueda llevar a cabo la colonización. Se mencionarán a continuación algunas características de la MI <sup>21</sup>.

1. Enzimas suficientes para poder utilizar los nutrientes disponibles.
2. Patrón molecular correcto de la superficie celular para fijarse en el hábitat correcto.
3. Capacidad para evadir bacteriófagos.
4. Los microbios deben resistir el estrés físico y químico del intestino para proliferar sin lavarse.
5. También debe sobrevivir el estrés seco y tóxico del entorno del huésped al saltar a otros huéspedes.

Las funciones de la MI se dividen en tres apartados (figura 1): metabólicas, defensivas y tróficas.



## FUNCIONES DE LA MI



Figura 1. Funciones de la MI <sup>38</sup>

### Interacción de AGCC con la MI

Los Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC), son indispensables para el metabolismo del huésped como ya se mencionó anteriormente, también son útiles para producción de energía, dar forma al entorno intestinal y también son fuente de energía para los colonocitos del huésped <sup>19,3</sup>. En los seres humanos, hay tres AGCC principales que son el butirato, propionato y acetato, representan >95% de este contenido de AGCC en el intestino. Estos son producidos mediante bacterias como *Lachnospiraceae* y *Roseburia* y actúan como fuente de carbono para las células epiteliales intestinales, se encargan de la fermentación de fibra dietética por parte de la MI, este proceso se da principalmente en el colon debido al nivel de sustrato para la fermentación colónica y así se forman los AGCC <sup>27,28,29</sup>. Estos son aprovechados por el epitelio intestinal para mantener su función <sup>28</sup>. Los

AGCC son absorbidos de manera correcta en la luz intestinal por las células epiteliales intestinales, el butirato se absorbe mediante el transportador MCT1, tanto en la membrana apical como en la baso lateral de células epiteliales del colon, mientras que el acetato se absorbe por las células epiteliales y el hígado<sup>30</sup>. En la tabla 1 se exponen las diversas funciones de los AGCC en el huésped.

### Ácidos grasos en la obesidad

Los lípidos tienen funciones vitales en el organismo, estos consisten en triglicéridos, esteroides y fosfolípidos<sup>32</sup>. Los ácidos grasos ayudan en la síntesis de triglicéridos fuente de energía como las prostaglandinas. El colesterol es un precursor de esteroides y ácidos biliares<sup>33</sup>. Además, forman componentes principales de las biomembranas celulares, regulan la permeabilidad y son moduladores de vías celulares del sistema inmunitario<sup>32</sup>.

Ahora bien, hablaremos sobre los defectos en el metabolismo de los lípidos. Este se clasifica como dislipidemia y se caracteriza por la elevación de colesterol, triglicéridos o ambos, también puede ser por niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad<sup>34</sup>.

Den Besten et al., realizó un estudio con ratones alimentados con dieta alta en grasa (60%) por doce semanas, reportando que la suplementación oral con

acetato de sodio incorporada a la dieta (5% peso/porción de peso), dio una eliminación del aumento de peso, inducido por la dieta alta en grasa (30%), en comparación con ratones control alimentados con una dieta alta en grasa sin la suplementación<sup>35</sup>.

En cuanto al butirato, se ha demostrado que la suplementación oral y dietética de éste previene la obesidad y la resistencia a la insulina inducidas por una dieta rica en grasas. Por otro parte, un estudio realizado por Gao y colaboradores con ratones C57BL/6J, mantenidos con una dieta alta en grasas y butirato de sodio al 5%, se observó una menor ganancia de peso corporal y un contenido muscular más alto en la intervención dietética que con la dieta alta en grasas control<sup>36</sup>.

En relación con la obesidad, las células L que son células enteroendócrinas secretan GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y péptido YY (PPY), estas hormonas provocan saciedad y aumentan la eliminación periférica de glucosa<sup>3</sup>.

Las proteínas que no son digeridas también son un sustrato para los AGCC. Por ejemplo, la MI puede producir acetato a partir de la glicina, alanina, treonina, glutamato aspartato y lisina. El butirato se puede sintetizar a partir del glutamato y lisina y, por último, el propionato se produce a partir de alanina y treonina<sup>37</sup>.

**Tabla 1.** Función de los AGCC en el huésped<sup>30</sup>.

AGCC	Función
<b>Butirato</b>	Forma la fuente de energía para colonocitos humanos, se produce a partir del acetato, lactato, aminoácidos y varios carbohidratos mediante la glucólisis de butiril-CoA:acetato y CoA_transferasa. Cuenta con actividad anticancerígena, ya que induce la apoptosis a las células del cáncer de colon, hay evidencia de que puede activar la gluconeogénesis intestinal con efectos beneficiosos sobre la homeostasis de la glucosa.
<b>Propionato</b>	Producido en el intestino mediante aminoácidos, carbohidratos, lactatos y 1-2 propandiol. Fuente de energía para células epiteliales, también se transfiere al hígado donde desempeña un papel importante en la gluconeogénesis. Se piensa que es una molécula importante para la saciedad por su interacción con receptores intestinales o ácidos grasos. En la conversión de propionato a glucosa en gluconeogénesis, origina la homeostasis energética, ya que al reducir la glucosa también reduce la adiposidad.
<b>Acetato</b>	Es el más abundante y es esencial para crecimiento e más bacterias, producto de fermentación neta para la mayoría de las bacterias intestinales. Dentro del cuerpo humano se transfiere a los tejidos periféricos y es útil para el metabolismo del colesterol y la lipogénesis. Igualmente se demostró en un estudio con ratones que juega un papel importante en el apetito.

## Factores que influyen en la MI

Como bien se sabe es fundamental mantener una MI estable para salvaguardar nuestra salud, ya que la relación de microbioma-huésped puede cambiar a simbiótica patógena<sup>23</sup>. Entre los factores reportados que se asocian a un microbioma disbiótico están la dieta, los lípidos y ácidos biliares, carbohidratos, fibra, antibióticos, alcohol, ejercicio, genética, epigenética, y la edad.

### La dieta como factor modificable de la MI

La dieta es uno de los factores que tiene mayor influencia en la composición de la MI, ya que personas que padecen obesidad en comparación a personas con un peso normal tienen diferentes patrones dietéticos, además que este factor está ligado indiscutiblemente con enfermedades metabólicas como lo son la obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares<sup>36,39</sup>. La dieta es un componente importante para la relación entre los humanos y residentes microbianos, los microbios intestinales utilizan los nutrientes ingeridos para procesos biológicos fundamentales y estos tienen impacto en la fisiología y salud humana<sup>39</sup>. Se ha informado que el consumo de algunos macronutrientes, ácidos grasos, prebióticos y probióticos podrían tener un impacto en la composición de la MI y en la regulación génica en el hígado, músculo y tejido adiposo<sup>40</sup>.

### Lípidos y su relación con los ácidos biliares

Algunos estudios han demostrado que la MI es una pieza clave para el metabolismo de los lípidos mediante el receptor de ácidos biliares<sup>41</sup>.

Una vez que los ácidos biliares se producen en el hígado a partir del colesterol, son secretados en el intestino delgado, donde facilita la solubilización y absorción de los lípidos<sup>39</sup>.

Los lípidos de la dieta inducen cambios en la estructura de la comunidad microbiana, pero específicamente el tipo de lípido establece si estos son beneficiosos o perjudiciales para el huésped. Por ejemplo, se ha demostrado que los ácidos grasos saturados promueven disbiosis ya que enriquecen bacterias reductoras de sulfato que promueven el H<sub>2</sub>S, esta disbiosis promueve la inflamación intestinal<sup>42</sup>.

### El consumo de carbohidratos en relación con la MI

Los nutrientes pueden interactuar con los microorganismos para promover o inhibir su crecimiento

y su capacidad para extraer energía, este factor también afecta a su cinética de crecimiento. Los carbohidratos principales en este mecanismo son los no digeribles llamados glicanos, derivados de plantas, animales, hongos y fuentes de algas<sup>43</sup>. Los hidratos de carbono (HCO) simples solos causan una rápida remodelación de la MI y disfunción metabólica en animales de experimentación, ahora bien, los HCO complejos exhiben muchos monosacáridos no digeribles para los humanos, es por ello por lo que los microbios intestinales contienen cientos de enzimas degradadoras de HCO y lo utilizan como su principal fuente de energía<sup>39</sup>.

### El consumo de fibra en relación con la MI

Es bien conocido que una buena relación de los grupos de bacterias en el colon es necesaria para mantener la homeostasis y preservar la salud, pero la falta de conocimiento sobre el mantenimiento de una MI saludable o estable complica el desarrollo adecuado de nuestra MI<sup>44</sup>. Se ha demostrado que un alto consumo de fibra ayuda a prevenir cáncer de colon y a preservar su salud, esto debido a que la fibra libera metabolitos que ejercen efectos reguladores sobre la inflamación y proliferación de la mucosa colónica<sup>45</sup>. Otros beneficios del consumo de fibra dietética es mantener la integridad de la barrera de la mucosa del intestino, promueve un perfil más saludable en pacientes con DM2 ya que controla niveles de glucosa<sup>32</sup>. Por otro lado, el insuficiente consumo de fibra en la dieta puede desatar una disminución en la fermentación microbiana y un rendimiento menor de los AGCC<sup>3</sup>.

### Antibióticos

El consumo de antibióticos es un arma de doble filo, ya que destruye microbios patógenos y beneficiosos, provocando disbiosis, los efectos de la administración de antibióticos en la MI está relacionado al tipo de antibiótico, dosis y duración<sup>15</sup>. El uso a temprana edad de antibióticos cambia la composición de la MI con una gran abundancia de proteobacterias y menor población de actinobacterias, también disminuye la diversidad general de la MI del bebé y selecciona bacterias resistentes a los antibióticos<sup>23</sup>. En un estudio con 15 ratones libres de gérmenes, realizado por Ng et al. (2019), se observó que el consumo de estreptomina provoca alteraciones en el huésped, por ejemplo, a través del daño de la mucosa en donde induce la muerte de bacterias. Por otro lado, el tratamiento de estreptomina con ciprofloxacina ayuda a la recuperación de carga bacteriana durante el tratamiento con antibióticos<sup>46</sup>. Después de la administración de antibióticos por tres días, una disminución de 1,1-2,0 log ufc/mL en cantidad de

bacterias pertenecientes a *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*. Así mismo, el aumento (2,0-5,5 log ufc/mL) de la cantidad de supuestas bacterias oportunistas, como *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.* y *Citrobacter spp.*<sup>47</sup>.

## Alcohol

Diversos factores favorecen al establecimiento de la MI, como ya lo vimos anteriormente, la dieta es uno de ellos. Por otro lado, el consumo de alcohol es uno de los elementos que alteran su funcionamiento, rompe la función de la barrera intestinal que aumenta la permeabilidad de la mucosa y permite la entrada de bacterias en el tejido sanguíneo llegando a diversos órganos como el hígado o el cerebro, cambiar el pH fecal lo que promueve el crecimiento de patógenos, cambiando secreciones de metabolitos involucrados en la barrera intestinal<sup>48,49</sup>.

## Ejercicio

En cuanto al ejercicio, es un factor positivo para la MI, ya que tiene una influencia en varios indicadores del rendimiento físico, la recuperación y patrones de enfermedad, señalización a través de miocinas o citosinas, modulación de la activación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal y el efecto sobre las vías metabólicas asociadas con el rendimiento. Incluso se ha dado a conocer que un estilo de vida activo y saludable se asocia con aumentos de AGCC, como el butirato que se encarga de regular el equilibrio energético del huésped y obtener mayor disponibilidad de nutrientes<sup>50,51</sup>.

Estaki et al. (2016) propuso que el ejercicio pudiera utilizarse como apoyo terapéutico en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la disbiosis, como en este caso la obesidad, entre otras<sup>15</sup>. Se ha reportado que, si se cumple con la recomendación de dieta y actividad física de la OMS, se presentan abundancias relativas de tres especies del género *Bacteroidetes*: *B. uniformis*, *B. ovatus*, y una especie sin clasificar; por lo tanto, las personas con carga microbiana más diversa parecen ser más estables, evitan la disbiosis y son resistentes a invasiones patógenas<sup>51</sup>.

## Genética

Como se sabe, la genética del huésped afecta la riqueza de las especies que lo habitan y además contribuye a la susceptibilidad de patógenos. Los receptores del reconocimiento de patrones detectan microorganismos en los intestinos, es así como modulan la composición del microbioma y la enfermedad asociada. Zoetendal et al. (2001) realizó un estudio con microbiota fecal en

diferentes grados de parentesco. El primero fue con unos gemelos monocigóticos que vivieron separados durante años y mostraron grandes similitudes en sus perfiles microbianos en cambio las parejas matrimoniales que vivían en el mismo contexto y con hábitos de alimentación comparables no lo hicieron<sup>25</sup>.

## Epigenética

La epigenética envuelve la metilación del ADN, esto quiere decir que hay modificaciones en algún segmento del ADN en donde se agregan grupos metilo a la molécula, esto sin embargo no cambia la secuencia. Este elemento relaciona los factores ambientales con la actividad genética alterada, al igual que cambio en hábitos de obesidad<sup>52</sup>.

## Edad

En este factor se debe tomar en cuenta la edad cronológica y la edad biológica, ya que ciertos cambios incluyendo la composición de la MI están relacionados con esta última<sup>53</sup>. Una buena diversidad se relaciona con la edad biológica, no con la cronológica. Se ha observado que durante el envejecimiento se desencadenan cambios en la MI, por ejemplo, el aumento de proteobacterias y reducción de probióticos como bifidobacterias y moléculas neuroprotectoras como lo son los AGCC<sup>54</sup>. Se sabe que la disbiosis está relacionada con un envejecimiento no saludable y reducción de longevidad<sup>53</sup>.

## Definición de probióticos

El término "probióticos" surgió por primera vez en 1974 y ha evolucionado a lo largo de los años a la actualidad, ahora se le conoce como microorganismos vivos no patógenos, comprenden diferentes tipos de microbios y se clasifican por género, especie y cepa que cuando se administran correctamente brindan un beneficio para la salud del huésped. Se pueden encontrar en diferentes presentaciones como píldoras, alimentos fermentados, gotas y polvos. Pueden incluir *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus clausii*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* y levaduras, incluyendo *Saccharomyces boulardii* y *Saccharomyces cerevisiae*. Muchos probióticos contienen mezclas de 2 o más especies individuales<sup>55,56,57</sup>. Un probiótico debe contar con la capacidad de

sobrevivir a la naturaleza del intestino, es decir, pH, enzimas, sales biliares, etc <sup>58</sup>.

### Probióticos monocepa y multicepa

Aunque la comparativa entre los probióticos monocepa y multicepa es escasa (tabla 2), se conoce por medio de estudios que los probióticos multicepa ayudan a impedir la unión y propagación de microorganismos patógenos, igualmente ayudan a la prevención de enfermedades gastrointestinales, en comparación con los probióticos Monocepa <sup>59</sup>.

Las personas con sobrepeso u obesidad son excelentes postulantes para el consume de cepas probióticas, ya sea en preparaciones multicepa o monocepa <sup>58</sup>. La relación probióticos/obesidad ha demostrado que la manipulación de la MI mediante probióticos puede contribuir al restablecimiento de la relación disbiótica *Firmicutes/Bacteroidetes*, es decir, contribuye a mejorar la salud metabólica del huésped durante su padecimiento con la obesidad <sup>4,60</sup>. Los probióticos recomendados para el control de esta enfermedad son en su mayoría bacterias con géneros *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*), *Bifidobacterium* (*B. infantis* y *B. longum*) y levaduras de *Saccharomyces* <sup>4,60</sup>.

### Uso de probióticos en la obesidad

**Tabla 2.** Tabla comparativa de probióticos Monocepa y Multicepa <sup>58,59</sup>

MONOCEPA	MULTICEPA
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>S. boulardii</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>L. rhamnosus</i> y <i>B. longum</i> mostraron una mayor actividad para reducir la duración de vómitos en niños con infección por rotavirus, administración de probiótico monocepa.</li> <li>● También, los probióticos monocepa <i>L. casei</i> cepa Shirota dieron un efecto positivo en diarrea aguda en niños.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Con base en estudios <i>in vitro</i>, estos probióticos inhiben la adhesión y crecimiento de microorganismos patógenos, mejor que los monocepa.</li> <li>● Aumentan efecto positivo en el huésped con las interacciones sinérgicas bacterianas.</li> <li>● En un estudio, los probióticos multicepa demostraron mayor eficacia en la prevención de infecciones gastrointestinales.</li> <li>● Se comprobó que reduce las concentraciones de lípidos, mejora la sensibilidad a la insulina, cambia la estructura de la MI.</li> </ul>

Algunos mecanismos de acción que podemos encontrar en el tratamiento para la obesidad con probióticos son los siguientes: efectos antagónicos sobre el crecimiento de microorganismos patógenos y adherencia competitiva a la mucosa del epitelio intestinal (actividad antimicrobiana), aumento de la producción de capa de moco intestinal, reducción de permeabilidad intestinal (función de barrera) y por último la modulación del sistema inmunológico gastrointestinal (inmunomodulación). Los *Bifidobacterium* (*B. infantis* y *B. longum*) contribuyen a regular el metabolismo del huésped <sup>1</sup>. Se ha demostrado que algunos probióticos solos o en mezclas simbióticas pueden actuar en contra de la obesidad a través de mecanismos específicos de especies y cepas. Por ejemplo, el consumo en adultos de especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* llevó a una

reducción del peso corporal, IMC, circunferencia de cintura y masa grasa <sup>1</sup>.

En un estudio en ratones que fueron alimentados con una dieta HFD (dieta alta en grasa), HCD (dieta alta en sacarosa) o normal durante 13 semanas, se les proporcionaron probióticos durante las últimas 4 semanas de dieta, los resultados fueron que el peso corporal aumentó más en ratones con dieta HFD en comparación con HCD, los probióticos aplazaron el aumento de peso en HFD y HCD, es decir, se demostró que los probióticos pueden mitigar a la obesidad inducida por la dieta, esto en parte a la modulación de la MI, en especial la inducida por (HCD) <sup>61</sup>.

Sin embargo, aún hacen falta estudios en humanos que puedan comprobar esta teoría, es importante tomar en cuenta la heterogeneidad en los subgrupos para poder



obtener resultados más exactos en cuanto a cepas, dosis y tiempo de intervención <sup>62</sup>.

### Beneficios

Sus efectos beneficiosos se han demostrado en diversos trastornos referentes a enfermedades metabólicas <sup>63</sup>. Se enlistarán algunos de los beneficios que aportan <sup>63,64</sup>:

- Modula función de la barrera epitelial: Estudios han demostrado que varias cepas de probióticos mejoran directamente la expresión y localización de proteínas de unión estrecha.
- Eliminación competitiva de patógenos en presas intestinales: Los probióticos pueden prevenir los efectos nocivos de patógenos que habitan en el huésped puede ser por adhesión a la mucosa intestinal (producción de proteínas que facilitan la unión a la mucosa) o por producción de sustancias antimicrobianas (los probióticos producen ácidos orgánicos capaces de pasar a través del patógeno).
- Modulación de células dendríticas: Estas células están involucradas en el reconocimiento de ligandos microbianos mediante sus receptores de reconocimiento de patrones (PRR).

- Modulación del sistema inmunológico y la inflamación: Las células epiteliales intestinales (IEC) y las células dendríticas (DC) son las células inmunitarias del huésped y se encargan de formar la barrera mucosa que protege el tejido del huésped de agentes patógenos, esto a través de la producción de péptidos.

### Mecanismos de acción

En la Tabla 3 se enlistan los mecanismos de acción del consumo de probióticos en los diferentes espacios de desarrollo del huésped. Adicionando que el consumo de probióticos ayuda a acrecentar la cantidad de producción de los AGCC, humedad, frecuencia y volumen de defecación<sup>58</sup>.

### Contraindicaciones/efectos adversos.

Para poder obtener efectos benéficos en el consumo de los probióticos, se debe conocer a fondo la dosis adecuada, al igual que las recomendaciones y limitaciones dependiendo de cada paciente <sup>65</sup>, en la tabla 4, se muestran algunos efectos adversos que se pueden presentar al consumirlos de manera inadecuada.

**Tabla 3.** Mecanismos de acción de los probióticos <sup>65</sup>.

Impacto nutricional	Producción de vitaminas (K, B, B1, B6) y poseen ácidos grasos de cadena corta.
Patogenoresistencia	Las especies reactivas de oxígeno (ROS) en probióticos pueden inhibir el crecimiento de organismos patógenos.
Acciones de inmunidad	Tienen capacidad de actuar como antiinflamatorio, activando la inmunidad de las células asesinas naturales.
Xenobioticometabolismo natural	Los probióticos pueden funcionar como xenobioticos, además pueden metabolizar medicamentos como el paracetamol, mediante la inhibición de sulfotransferasas hepáticas.

**Tabla 4.** Efectos adversos del consumo de probióticos <sup>65</sup>.

Problemas en el sistema digestivo	Se registraron infecciones de la sangre en un pequeño número de personas que consumían probióticos ( <i>Lactobacillus</i> o <i>Bifidobacterium</i> ) y tenían problemas digestivos como síndrome de intestino corto, colitis, etc.
Levadura/ Alergia a hongos	Productos que contiene <i>Saccharomyces boulardii</i> pueden causar reacciones adversas a quienes padecen alergia a la levadura.
Válvulas cardíacas no funcionales	Los probióticos a base de lactobacilos pueden causar una infección en el revestimiento del corazón y vulva cardíaca, esto es inusual pero los pacientes con estos problemas deben dejar de tomar probióticos antes de cirugía.

## Conclusión

Finalmente, se llegó a la conclusión que el consumo de probióticos en la obesidad puede contribuir a la recuperación de la MI (los filos principales en esta reacción son *Lactobacillus*, *Bacillus* y *Saccharomyces*), ya que esta ayuda a recuperar su estabilidad, sin embargo esto es un simple apoyo secundario, principalmente se deben tomar en cuenta la calidad de vida que tenemos, es decir, nuestros hábitos alimentarios y actividad física son los principales factores que pueden ayudarnos a evitar padecer esta enfermedad, además que con una alimentación saludable podemos lograr conservar una MI normal y equilibrada. No obstante, algunos esperan más estudios en humanos para poder obtener resultados más puntuales en cuanto a dosis para el consumo seguro de estos productos.

## Referencias

- [1] Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019; 11(11):2-28.
- [2] Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Medical Clinics of North America*. 2018; 102(1):13-17.
- [3] Murugesan S, Nirmalkar K, Hoyo-Vadillo C, García-Espitia M, Ramírez-Sánchez D, García-Mena J. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2017; 37(4):621-631.
- [4] Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The Influence of Probiotics on the *Firmicutes/Bacteroidetes* Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms*. 2020; 8(11):1-6.
- [5] Belizário JE, Faintuch J. Microbiome and Gut Dysbiosis. *Experientia Supplementum*. 2018; 109(9):473.
- [6] Cerdó T, García-Santos J, G. Bermúdez M, Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients*. 2019; 11(3):9.
- [7] Chang JY, Park JH, Park SE, Shon J, Park YJ. The fat mass- and obesity-associated (FTO) gene to obesity: Lessons from mouse models: Metabolic traits in Murine FTO models. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26(11):1674-86.
- [8] Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019; 92(92):4.
- [9] Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19. Salud Pública de México*. 2020; 62(6, Nov-Dic):683.
- [10] Evaluación de obesidad: Prueba de laboratorio de MedlinePlus. medlineplus.gov. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/evaluacion-de-obesidad/#:~:text=L%20evaluaci%C3%B3n%20de%20obesidad%20utiliza>
- [11] Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews*. 2020; 41(3):5.
- [12] OMS. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2018. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [13] Czajkowski P, Adamska-Patrano E, Bauer W, Fiedorczuk J, Krasowska U, Moroz M, et al. The Impact of FTO Genetic Variants on Obesity and Its Metabolic Consequences is Dependent on Daily Macronutrient Intake. *Nutrients*. 2020; 12(11):2.
- [14] Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*. 2019; 11(11):2.
- [15] Bell V, Ferrão J, Pimentel L, Pintado M, Fernandes T. One Health, Fermented Foods, and Gut Microbiota. *Foods*. 2018; 7(12):2-3.
- [16] Cheng L, Qi C, Zhuang H, Fu T, Zhang X. gutMDisorder: a comprehensive database for dysbiosis of the gut microbiota in disorders and interventions. *Nucleic Acids Research*. 2019; 48:554-60.
- [17] Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(1):40-54.
- [18] Dogra SK, Doré J, Damak S. Gut Microbiota Resilience: Definition, Link to Health and Strategies for Intervention. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 11:1-10.
- [19] Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2019;20(4):1-4.
- [20] de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller N, Álvarez-Quintero R, Velásquez-Mejía E, Sierra J, Corrales-Agudelo V, et al. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients*. 2018; 11(1):2.
- [21] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2018; 76(3):473-6.
- [22] Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International*. 2017; 66(4):515-22.
- [23] Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2018; 356(5):413-23.
- [24] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017; 474(11):1823-36.
- [25] Gomma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2020; 113:2019-40.
- [26] Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 74(9):1251-62.
- [27] Hu J, Lin S, Zheng B, Cheung PCK. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2018; 58(8):1243-9.
- [28] Manrique Vergara D, González Sánchez ME. Ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico) y patologías intestinales. *Nutrición Hospitalaria*. 2017; 34:58-61.
- [29] Neurath MF. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17(2):76-77.
- [30] Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*. 2021; 80(1):37-49.

- [31] Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1–24.
- [32] Raman M, Almutairdi A, Mulesa L, Alberda C, Beattie C, Gramlich L. Parenteral nutrition and lipids. *Nutrients.* 2017;9(4):388.
- [33] DeBose-Boyd RA. Significance and regulation of lipid metabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 2018;81:97.
- [34] Matey-Hernandez ML, Williams FMK, Potter T, Valdes AM, Spector TD, Menni C. Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia. *Physiol Genomics.* 2018;50(2): 117–126.
- [35] Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity. *Nutrients.* 2019;11(8):1943.
- [36] McNabney S, Henagan T. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: A focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance. *Nutrients.* 2017; 9(12):1348.
- [37] Zhao J, Zhang X, Liu H, Brown MA, Qiao S. Dietary protein and gut Microbiota composition and function. *Curr Protein Pept Sci.* 2018; 20(2):145–154.
- [38] Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as major disruptors of gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:572912.
- [39] Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science.* 2018; 362(6416):776–80.
- [40] Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S, Tuccinardi D, Barrea L, Savastano S, et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes Suppl.* 2019; 9(1):10–19.
- [41] Yu Y, Raka F, Adeli K. The role of the gut Microbiota in lipid and lipoprotein metabolism. *J Clin Med.* 2019; 8(12):22-27.
- [42] Wisniewski PJ, Dowden RA, Campbell SC. Role of dietary lipids in modulating inflammation through the gut Microbiota. *Nutrients.* 2019; 11(1):117.
- [43] Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16(1):35–56.
- [44] Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and lifestyle: A special focus on diet. *Nutrients.* 2020; 12(6):1776.
- [45] Wilson AS, Koller KR, Ramaboli MC, Nesengani LT, Ocvirk S, Chen C, et al. Diet and the human gut microbiome: An international review. *Dig Dis Sci.* 2020; 65(3):723–40.
- [46] Ng KM, Aranda-Díaz A, Tropini C, Frankel MR, Van Treuren W, O’Loughlin CT, et al. Recovery of the gut Microbiota after antibiotics depends on host diet, community context, and environmental reservoirs. *Cell Host Microbe.* 2019; 26(5):650-665.e4.
- [47] Ermolenko E, Rybalchenko O, Borshev Y, Tarasova E, Kramskaya T, Leontieva G, et al. Influence of monostrain and multistain probiotics on immunity, intestinal ultrastructure and microbiota in experimental dysbiosis. *Benef Microbes.* 2018; 9(6):937–949.
- [48] Wang S-C, Chen Y-C, Chen S-J, Lee C-H, Cheng C-M. Alcohol addiction, gut Microbiota, and alcoholism treatment: A review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17):6413.
- [49] Calleja-Conde J, Echeverry-Alzate V, Bühler K-M, Durán-González P, Morales-García JÁ, Segovia-Rodríguez L, et al. The immune system through the lens of alcohol intake and gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(14):7485.
- [50] Mohr AE, Jäger R, Carpenter KC, Kerksick CM, Purpura M, Townsend JR, et al. The athletic gut microbiota. *J Int Soc Sports Nutr.* 2020; 17(1):24.
- [51] Aragón-Vela J, Solis-Urra P, Ruiz-Ojeda FJ, Álvarez-Mercado AI, Olivares-Arancibia J,-Díaz J. Impact of exercise on gut Microbiota in obesity. *Nutrients.* 2021; 13(11):3999.
- [52] Ling C, Rønn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism.* 2019; 29(5):1028–44.
- [53] Kim S, Jazwinski SM. The gut Microbiota and healthy aging: A mini-review. *Gerontology.* 2018; 64(6):513–520.
- [54] Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer’s disease. *J Neuroinflammation.* 2019; 16(1):118-217.
- [55] Sanders ME, Merenstein D, Merrifield CA, Hutkins R. Probiotics for human use. *Nutr Bull.* 2018; 43(3):212–25.
- [56] Liu Y, Tran DQ, Rhoads JM. Probiotics in disease prevention and treatment. *J Clin Pharmacol.* 2018; 58 Suppl 10:64–79.
- [57] Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019; 25(5):716–29.
- [58] Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition.* 2019; 10:S49–66.
- [59] Trush EA, Poluektova EA, Beniashvilli AG, Shifrin OS, Poluektov YM, Ivashkin VT. The evolution of human probiotics: Challenges and prospects. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020; 12(4):1291–9.
- [60] Breton J, Galmiche M, Déchelotte P. Dysbiotic gut bacteria in obesity: An overview of the metabolic mechanisms and therapeutic perspectives of next-generation probiotics. *Microorganisms.* 2022; 10(2):452.
- [61] Kong C, Gao R, Yan X, Huang L, Qin H. Probiotics improve gut microbiota dysbiosis in obese mice fed a high-fat or high-sucrose diet. *Nutrition.* 2019; 60:175–84.
- [62] Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Tsigalou C, Dalamaga M. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Current Obesity Reports.* 2020; 9(3):179–92.
- [63] Yousefi B, Eslami M, Ghasemian A, Kokhaei P, Salek Farrokhi A, Darabi N. Probiotics importance and their immunomodulatory properties: YOUSEFI et al. *J Cell Physiol.* 2019; 234(6):8008–18.
- [64] Molina-Tijeras JA, Gálvez J, Rodríguez-Cabezas ME. The immunomodulatory properties of extracellular vesicles derived from probiotics: A novel approach for the management of gastrointestinal diseases. *Nutrients.* 2019; 11(5):1038.
- [65] Banerjee S. Recommendation and limitation of probiotics supplements. *Current Trends in Pharmacy and Pharmaceutical Chemistry.* 2021; 3(3):19–22.