



REVISIÓN

Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad



Laia Fontané^a, David Benaiges^{a,b,c,*}, Albert Goday^{a,b,c}, Gemma Llauroadó^{a,b,c}
y Juan Pedro-Botet^{a,b,c}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

Recibido el 25 de enero de 2018; aceptado el 28 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 25 de mayo de 2018

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Microbiota intestinal;
Probiótico;
Síndrome metabólico

Resumen La microbiota intestinal tiene un papel determinante en el control del peso corporal. En la presente revisión se exponen las diferentes vías por las que puede modular la homeostasis energética del huésped, en base a su capacidad modificadora del metabolismo del individuo y su contribución en la regulación del aprovechamiento energético. Con las evidencias actuales, no está claro cuál es el perfil de microbiota que se atribuye a la presencia de obesidad, aunque en modelos animales parece relacionarse con una mayor proporción de bacterias del filo Firmicutes, en detrimento de las del filo Bacteroidetes. Otros factores claramente implicados serían la diversidad en la microbiota intestinal o sus posibles cambios funcionales. Son necesarios más estudios en humanos para poder esclarecer cómo la disbiosis puede influir en el control ponderal. Por otra parte, los probióticos afectan directamente la microbiota intestinal, modulando su composición y, posiblemente, su funcionalidad. Un gran número de estudios en humanos han evaluado el impacto de los probióticos en la obesidad. A pesar de que esta intervención puede tener un potencial efecto beneficioso, es preciso esclarecer qué cepas de probióticos deben recomendarse, en qué dosis y durante cuánto tiempo.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 96002@parcdesalutmar.cat (D. Benaiges).

KEYWORDS

Obesity;
Gut microbiota;
Probiotic;
Metabolic syndrome

Influence of the microbiota and probiotics in obesity

Abstract Gut microbiota plays a key role in the control of body weight. In the present review the different ways in which it can modify the energy homeostasis of the host are exposed, based on its capacity to modify the metabolism of the individual and its contribution in the energy consumption regulation. With the current evidence, it is not clear what microbiota profile is associated with the presence of obesity, although in animal models it seems to be related to a higher proportion of bacteria of the Firmicutes phylum, to the detriment of those of the Bacteroidetes phylum. Other factors clearly involved would be the diversity in the gut microbiota or its possible functional changes. More studies in humans are needed to clarify how dysbiosis can influence weight control. On the other hand, probiotics directly affect the gut microbiota, modulating its composition and, possibly, its functionality. A large number of studies in humans have evaluated the impact of probiotics on obesity. Although this intervention may have a potentially beneficial effect, more effort is needed to clarify which strains of probiotics should be recommended, at what dose and for how long.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia de obesidad está en continuo crecimiento en todo el mundo, especialmente en los países industrializados y representa uno de los problemas de salud global más importantes, al ser vinculada con la aparición de múltiples comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, la esteatosis hepática no alcohólica y la enfermedad cardiovascular, entre otras. Según datos del Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España, estudio poblacional más reciente de factores de riesgo cardiovascular realizado en el país, un 16,5% de la población tiene sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] 25-30 kg/m²), un 21,7% presenta obesidad leve o moderada (IMC 30-40 kg/m²), y un 1,2% obesidad grave o mórbida (IMC > 40 kg/m²)¹.

Desde un punto de vista simplista, la fisiopatología de la obesidad se puede explicar por un balance energético positivo, con una mayor energía ingerida que consumida, que mantenido durante un largo periodo de tiempo conduce al acúmulo de grasas en los adipocitos y, en consecuencia, un incremento ponderal. Sin embargo, la fisiopatología de esta enfermedad es mucho más compleja, e intervienen factores adicionales como el metabolismo basal, factores genéticos y ambientales. Estos últimos son los que más impacto tienen en la evolución ponderal de los individuos². De los factores ambientales, los hábitos alimentarios y la actividad física juegan un papel predominante, aunque existen otros aspectos relacionados con el entorno muy implicados en la aparición de la obesidad.

Entre ellos, cabe destacar la composición de la microbiota del individuo y los procesos de disbiosis o desequilibrio que se produzcan y que puedan originar un cambio en la composición y/o función de la misma. En la última década se ha empezado a relacionar de forma muy estrecha tanto la composición como los cambios en la microbiota intestinal con la obesidad, tanto en modelos experimentales como humanos^{3,4}. Además, los microorganismos probióticos han

aumentado su popularidad debido al creciente número de estudios que demuestran que ciertas cepas presentan propiedades promotoras de la salud⁵. A continuación, se revisa el papel de la microbiota en la fisiopatología de la obesidad y el impacto del tratamiento con probióticos.

La microbiota intestinal

La microbiota intestinal se puede definir como el conjunto de comunidades de microorganismos vivos colonizadores del intestino. En el momento previo al nacimiento, el intestino es estéril y se coloniza por completo durante el primer año de vida. El tipo de parto y la lactancia materna desempeñan un papel significativo en la estabilización de la microbiota⁶. A continuación, la microbiota se modifica con la edad, los hábitos dietéticos y los factores ambientales, entre los cuales cabe destacar la antibiototerapia⁷. De forma paralela, investigaciones recientes muestran que el 80-90% de los filotipos de bacterias del intestino humano son miembros de dos filos, Bacteroidetes (gramnegativos, e.g. *Bacteroides* y *Prevotella*) y Firmicutes (grampositivos, e.g. *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*), seguidos de las Actinobacterias (gramnegativas, e.g. Bifidobacteria) y las Proteobacterias (gramnegativas, e.g. *Helicobacter*, *Escherichia*)⁸⁻¹⁰.

La importancia de la microbiota radica en la implicación que tiene en el metabolismo del ser humano¹¹, ya que participa en la modulación de la nutrición del huésped y del consumo de energía a través de la producción de vitaminas (K, ácido fólico y B12), absorción de electrolitos y minerales, fermentación de componentes indigeribles de la dieta por el huésped y producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)¹⁰; además influye en la homeostasis del epitelio intestinal, desarrollo del sistema inmunitario, protección frente a patógenos o metabolismo de fármacos^{11,12}.

Microbiota y obesidad

De entre todas las funciones anteriormente planteadas, desde hace poco más de 10 años está empezando a aumentar la inquietud relacionada con el papel de la microbiota intestinal en la homeostasis energética y, muy especialmente, su comportamiento con enfermedades metabólicas como la obesidad. Existen múltiples estudios, tanto en modelos animales como en humanos, que relacionan la alteración de la microbiota intestinal con la presencia de obesidad.

Estudios en modelos animales

Papel de la microbiota en la regulación del metabolismo

La microbiota por sí sola puede causar aumento de peso. En este sentido, la microbiota derivada de ratones genéticamente obesos o que han desarrollado obesidad a través de la dieta puede provocar la acumulación de grasa, sin que esto esté mediado por un incremento en la ingesta. Las primeras evidencias del papel de la microbiota en la obesidad nacieron de los estudios realizados en ratones «*germ-free*» (GF), el intestino de los cuales es estéril, comparándolos con ratones convencionales¹³. En condiciones basales, los ratones convencionales tenían un 40% más de grasa corporal que los GF, independientemente de la ingesta. Además, después de la colonización de los roedores GF con la microbiota intestinal de los convencionales, se produjo aumento significativo del peso corporal y un incremento del 60% de la masa grasa, un crecimiento significativo de la síntesis hepática de triglicéridos, de la secreción de leptina y un desarrollo de resistencia a la insulina, independientemente de la ingesta y del gasto energético total. Así mismo, la transferencia de la microbiota intestinal de ratones convencionales a ratones GF provocó un aumento significativo de peso y de masa grasa, comparados con el trasplante de microbiota de ratones delgados¹⁴.

Existen dos principales mecanismos por los que la composición de la microbiota podría ser un promotor de la obesidad: por alteración de la homeostasis energética del huésped y por un aumento de la inflamación sistémica (fig. 1). El primer mecanismo afectaría la predisposición del huésped a aprovechar una mayor cantidad de calorías de los alimentos y, por tanto, al desarrollo de obesidad y de mayor adiposidad¹³. Esto se puede producir por diferentes vías: a) un mayor aprovechamiento de monosacáridos que habitualmente no serían digeribles, secundariamente a un desarrollo del epitelio intestinal por parte de la microbiota, aumentando la densidad de los capilares de las vellosidades intestinales¹⁵; b) una mayor producción de AGCC, que son aprovechados como fuente energética por los colonocitos¹⁶; c) promoviendo el depósito de triglicéridos en los adipocitos. Este mecanismo sería causado por la disminución, por parte de la microbiota, de la expresión intestinal de la hormona *fasting-induced adipocyte factor*, la cual inhibe la lipoproteína lipasa, encargada de la captación celular de ácidos grasos a partir de lipoproteínas y de la acumulación de triglicéridos en los adipocitos¹³; y d) la supresión, por parte de la microbiota intestinal, de la liberación de la *AMP-activated protein kinase* lo que conduce a una reducción de la oxidación de AG mitocondriales, cetogénesis,

captación de glucosa y secreción de insulina y potenciación de la lipogénesis y síntesis de colesterol y triglicéridos¹⁷⁻¹⁹.

El segundo mecanismo que hace referencia a un proceso de inflamación sistémica fue descrito por Cani et al.²⁰, que observó, después de administrar una dieta rica en grasas a un grupo de ratones, un incremento de la proporción de bacterias gramnegativas en la microbiota intestinal y, de esta forma, un aumento de la absorción intestinal de fragmentos de bacterias como, por ejemplo, los lipopolisacáridos, generando la llamada «endotoxemia metabólica», muy relacionada clásicamente con la inflamación crónica y con otras enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad.

Tipo de microbiota y su influencia sobre la obesidad

Una vez constatado el impacto de la microbiota en el metabolismo del huésped, las investigaciones se centraron en esclarecer qué tipo de microbiota se asociaba de forma más directa con el aumento ponderal. Por una parte, se ha relacionado la presencia de ciertas cepas de microorganismos con la presencia de obesidad. En modelos animales se ha podido concluir de forma más o menos unánime que el aumento en la proporción de bacterias grampositivas (Firmicutes) en detrimento a las gramnegativas (Bacteroidetes, actinobacterias y proteobacterias) se relaciona con la presencia de obesidad^{4,8,21}.

Otros autores parecen indicar que la microbiota puede ser modulable a través de la dieta. Turnbaugh et al.²² colonizaron ratones GF con heces humanas y los alimentaron con una dieta occidental *versus* una dieta baja en grasas y rica en polisacáridos vegetales durante 2 semanas y, posteriormente, trasplantaron su microbiota a ratones GF. Los ratones GF que recibieron la microbiota de los ratones alimentados con la dieta occidental ganaron más adiposidad que los roedores que se trasplantaron de los alimentados con una dieta baja en grasas. En otro estudio, se obtuvo un aumento de Firmicutes en ratones alimentados con una dieta alta en grasas, además de presentar una menor cantidad de Proteobacterias y Actinobacterias (i.e. *Bifidobacterium* spp.)²³. También se vio un incremento en la ratio entre Firmicutes y Bacteroidetes, tanto en roedores con fenotipo obeso como delgado, cuando eran alimentados con una dieta rica en grasas²⁴.

Estudios en humanos

Pocos años después del inicio de los estudios en modelos animales, empezaron a aparecer los primeros trabajos centrados en la determinación de la microbiota intestinal en humanos y su relación con la obesidad.

Tipo de microbiota y su influencia sobre la obesidad

Así como en modelos animales se ha podido concluir de forma más o menos unánime que el aumento en la proporción de bacterias grampositivas (Firmicutes) en detrimento a las gramnegativas (Bacteroidetes, Actinobacterias y Proteobacterias) se relaciona con la presencia de obesidad, los estudios en humanos no resultan tan concluyentes. De hecho, existen una serie de trabajos que defienden esta idea. En el 2006, un año después de su primera observación experimental en ratones⁸, Ley et al.⁹ confirmaron que los sujetos obesos, en comparación con los delgados, tenían una mayor proporción de Firmicutes y una relativa menor cantidad de Bacteroidetes. Este estudio también mostró que

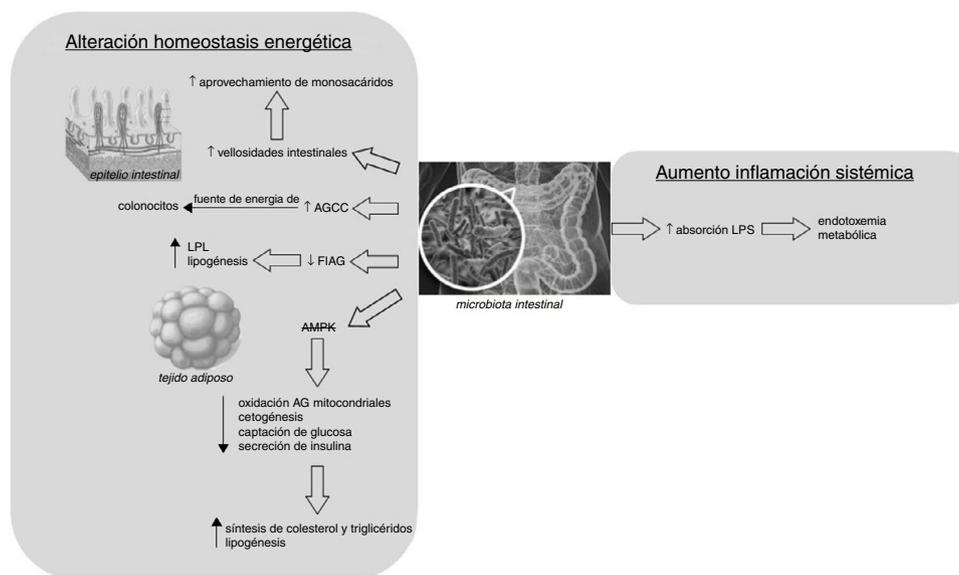


Figura 1 Mecanismos de acción de la microbiota como promotora de la obesidad.

AGCC: ácidos grasos de cadena corta; AMPK: del inglés, *AMP-activated protein kinase*; FIAF: del inglés, *fasting-induced adipocyte factor*; LPL: lipoproteína lipasa; hormona LPS: lipopolisacáridos.

la ratio entre Firmicutes y Bacteroidetes se acercó al perfil de una persona delgada, después de una pérdida de peso a través de una dieta baja en grasas o hidratos de carbono durante 18 meses. De forma similar, Santacruz et al.²⁵ observaron una reducción en el número de Bacteroides y un incremento en la presencia de Estafilococos, Enterobacterias y *Escherichia coli* en mujeres embarazadas con obesidad comparadas con embarazadas con normopeso. Otros trabajos que avalan esta línea de investigación observaron un aumento significativo en el nivel de especies de *Lactobacillus* (género perteneciente al filo Firmicutes) en pacientes obesos²⁶. Especialmente, una alta presencia de *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) y un bajo nivel de *Lactobacillus casei/parcasei*, *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*) y *Bifidobacterium animalis* se asociaron a obesidad²⁷. Otros estudios no constatan una relación tan concluyente entre la proporción de estas bacterias y la obesidad. Turnbaugh et al. al analizar una cohorte de parejas de gemelos detectaron una mayor cantidad de Bacteroidetes y Actinobacterias, en sujetos delgados comparados con obesos, pero sin diferencias significativas en la proporción de Firmicutes. Cabe destacar que este estudio también detectó que los sujetos obesos tenían menor diversidad en su microbiota².

Contrariamente a la hipótesis inicial, figuran múltiples estudios opuestos a la idea de que los Firmicutes son el grupo más abundante de bacterias en el intestino de individuos con sobrepeso. Duncan et al.²⁸ no detectaron diferencias de filos entre sujetos obesos y no obesos. Incluso, no observaron cambios significativos cuando examinaron el porcentaje de Bacteroidetes en las heces de pacientes obesos que seguían una dieta para mantener el peso o un programa de pérdida de peso. En concordancia, otro estudio²⁹ objetivó incluso más Bacteroidetes en sujetos obesos que en individuos con normopeso y evidenció que un género de Bacteroides (i.e. *Prevotella*) estaban especialmente elevados en sujetos obesos. Por otro lado, se objetivó cómo estas mismas personas,

después de una pérdida de peso secundaria a un *by-pass* gástrico, veían aumentada su proporción de gammaproteobacterias (clase de filo Proteobacteria) y disminuida la de Firmicutes. Del mismo modo, Schwartz et al.³⁰ y Collado et al.³¹ identificaron que la ratio entre Firmicutes y Bacteroidetes cambió a favor de los segundos en pacientes con sobrepeso u obesidad. La razón por la cual estos estudios no resultan tan concordantes entre ellos es debido a que presentan una metodología menos estandarizada, una población menos homogénea y un estilo de vida y de alimentación más divergentes en comparación con los modelos animales.

En conjunto, todos estos datos dan credibilidad al hecho de que la relación entre obesidad y microbiota no se deba a la proporción existente entre los grandes grupos de bacterias, sino a pequeños cambios o modulaciones más específicos dentro de cada especie^{32,33}. Es este sentido, hay estudios que apoyan que los niveles bajos de Bifidobacterias (perteneciente a las Actinobacterias)^{25,30,31,34} y altos en *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (del filo de los Firmicutes)^{31,34} están relacionados con la presencia de obesidad. Un ejemplo es el trabajo de Kalliomäki et al.³⁴, donde se observó un mayor número de *Bifidobacterium* spp. en niños con un peso normal a los 7 años, respecto aquellos que empezaban a presentar sobrepeso. La relevancia de este estudio recae en que sus resultados respaldan la idea de que cambios en la composición de la microbiota podrían preceder al sobrepeso³⁴. Paralelamente, también observaron que la cantidad de *S. aureus* era inferior en niños con normopeso que en aquellos que presentarían sobrepeso años más tarde. Los autores propusieron a *S. aureus* como un desencadenante de inflamación de bajo grado. En concordancia, Collado et al.³¹ observaron mayor cantidad de *Bacteroides* spp. y *S. aureus* en muestras de heces de mujeres con sobrepeso, frente a mujeres con normopeso. También encontraron una correlación positiva entre el total

de *Bacteroides* spp. y el IMC, tanto antes como durante el embarazo. Cabe destacar una mayor presencia de bifidobacterias no solo en mujeres con peso normal en relación con las que presentaban sobrepeso, sino también en las mujeres con menor aumento de peso durante el embarazo.

¿Solo el tipo de microbiota influye en el control del peso?

Recientemente se ha realizado una extensa evaluación de la relación entre el IMC y la composición taxonómica del microbioma intestinal en el conjunto de datos del *Human Microbiome Project*. Los resultados se compararon con los obtenidos en otro gran estudio metagenómico de la microbiota intestinal, el estudio MetaHit, juntamente con otros dos estudios más pequeños que muestrearon específicamente individuos delgados y obesos. No hubo asociación entre el IMC y la composición taxonómica o diversidad del microbioma en la cohorte del *Human Microbiome Project*³⁵. Además, hallaron que la variabilidad entre estudios superaba con creces las diferencias en la composición entre individuos delgados y obesos, y concluyeron sugiriendo que no existe una firma taxonómica simple de obesidad en la microbiota intestinal. Idéntica conclusión fue alcanzada en un metaanálisis que analizaba taxones indicadores en el microbioma y características generales de la microbiota asociados a la obesidad³⁶.

Otro punto importante a destacar es que ciertos estudios, en vez de correlacionar el tipo de microbiota presente con el riesgo de desarrollar obesidad, defienden la idea de que es la escasa diversidad de la microbiota intestinal lo que podría predisponer a un aumento de peso³⁷⁻³⁹. Este hecho, estaría estrechamente ligado a la evidencia de que la pérdida de diversidad en la microbiota intestinal de la población occidental⁴⁰⁻⁴² podría influir en el aumento de las tasas de sobrepeso y obesidad en el mismo entorno.

Finalmente, cabe subrayar que, igual que en modelos animales, en el caso de los humanos también se puede concluir que una dieta hipocalórica modifica la composición de la microbiota, en general aumentando la proporción de Bacteroidetes y disminuyendo la de Firmicutes, además de acompañarse de una pérdida de peso^{9,43,44}. Incluso un estudio realizado en adolescentes con sobrepeso muestra que cierta composición de la microbiota intestinal podría potenciar la eficacia de las intervenciones dietéticas en la pérdida de peso⁴⁵.

Probióticos y obesidad

El abordaje clásico de la obesidad consiste en instaurar cambios en el estilo de vida y restringir la cirugía bariátrica para los casos más graves. El tratamiento convencional con alimentación y actividad física tiene como principal limitación su escasa eficacia, tanto a corto como a largo plazo⁴⁶. Por otro lado, la cirugía bariátrica que es el tratamiento más eficaz para la obesidad, puede conseguir la remisión de las comorbilidades^{47,48}. A pesar de ello, la cirugía no está exenta de potenciales complicaciones, por lo que aparece la necesidad de buscar nuevas estrategias terapéuticas para el control de la obesidad, coadyuvantes a la mejora del estilo de vida, como nuevos fármacos o el empleo de probióticos como tratamiento. Es en este contexto en el que se

inician los primeros estudios para analizar la eficacia de los probióticos como posible vía para el control de la obesidad.

Los probióticos fueron definidos por la *Food and Agriculture Organization* y por la Organización Mundial de la Salud como «microorganismos vivos que proporcionan un beneficio a la salud del hospedador cuando son ingeridos en las cantidades adecuadas»⁴⁹. Estos microorganismos no colonizan de forma permanente el intestino y deben mantenerse vivos a lo largo de todo el trayecto del tubo digestivo; por lo tanto, para ser considerados como buenos candidatos, una cepa bacteriana debe presentar algunas características que contribuyan a su colonización en el huésped: tolerancia al bajo pH gástrico, resistencia a las sales biliares y adhesión al epitelio del hospedador⁵⁰.

Los probióticos se comunican con el huésped a través de receptores de reconocimiento de patrones de células intestinales, tales como receptores de tipo *toll*, y estos pueden ejercer múltiples funciones en el organismo del individuo. Los mecanismos de acción de los probióticos asociados al control de la obesidad podrían ser la modulación de las funciones de la microbiota endógena que afecta a su interacción con el huésped, la exclusión competitiva de patógenos, la mejora de la función de la barrera epitelial y otras respuestas inmunes innatas, la modulación de la absorción y excreción de grasa, la reducción de la endotoxemia y la inflamación y la modulación de numerosos genes implicados en la lipogénesis hepática o en la lipólisis de tejido adiposo⁵¹⁻⁵⁴.

Estudios en modelos animales

Existen gran número de estudios (tabla 1) que observaron una disminución del peso y de la masa grasa en roedores que sufrían obesidad, a través de la introducción de diferentes cepas de *Lactobacillus*: *Lactobacillus gasseri* SBT2055 durante 24 semanas⁵⁵, *L. plantarum* LG42 durante 12 semanas⁵⁶, *Lactobacillus curvatus* HY7601 y *L. plantarum* KY1032 durante 18 semanas⁵⁷, *L. reuteri* ATCC PTA 4659⁵⁸; entre otros¹¹. También se notaron otros cambios metabólicos como un descenso de los niveles de leptina⁵⁵, reducción de la resistencia a la insulina⁵⁸ o modulación de genes proinflamatorios o relacionados con la oxidación de ácidos grasos en el hígado y tejido adiposo⁵⁷.

Se han realizado estudios similares en modelos animales referentes al tratamiento con Bifidobacterias en la obesidad, apreciándose disminución del peso o de la masa grasa: *Bifidobacterium breve* B-3 durante 8 semanas⁵⁹, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* SPM 1204, *Bifidobacterium longum* SPM 1205 y 1207 durante 7 semanas⁶⁰ o *Bifidobacterium L66-5* durante 6 semanas³². También se registró una disminución de la colesterolemia, glucemia e insulinemia⁵⁹ o disminución de la concentración de leptina o lipasa⁶⁰, entre otros efectos beneficiosos.

Estudios en humanos

A día de hoy, han sido pocos los estudios realizados en humanos para examinar el efecto de los probióticos en el peso corporal. En comparación con los resultados mayoritariamente favorables de los estudios en modelos animales, los trabajos con humanos presentan poca evidencia para

Tabla 1 Uso de los probióticos para el control del peso: estudios en modelos animales

Referencia	Animales	Cepa (dosis)	Duración del tratamiento	Principal resultado
Miyoshi et al., 2015 ⁵⁵	29 ratones con obesidad inducida por dieta	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (5x10 ⁸ UFC)	24 semanas	↓ peso y masa grasa ↓ leptina
Park et al., 2014 ⁵⁶	40 ratones con obesidad inducida por dieta	<i>Lactobacillus plantarum</i> LG42 (10 ⁷ UFC y 10 ⁹ UFC)	12 semanas	↓ peso y masa grasa
Park et al., 2013 ⁵⁷	36 ratones con obesidad inducida por dieta	<i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 (5x10 ⁹ UFC) y <i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032 (5x10 ⁹ UFC)	18 semanas	↓ peso y masa grasa Modulación de genes proinflamatorios o relacionados con la oxidación de ácidos grasos en el hígado y tejido adiposo
Fåk et al., 2012 ⁵⁸	39 ratones con síndrome metabólico	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 4659, DSM 17938 y L6798 (10 ⁹ UFC)	12 semanas	↓ peso y masa grasa (solo para ATCC PTA 4659) ↓ resistencia a la insulina (insulinemia en ayunas)
Kondo et al., 2010 ⁵⁹	18 ratones con obesidad inducida por dieta	<i>Bifidobacterium breve</i> B-3 (10 ⁸ o 10 ⁹ UFC)	8 semanas	Supresión de aumento de peso Mejoría en los niveles de colesterolemia, insulinemia y glucemia basal
An et al., 2011 ⁶⁰	36 ratas macho	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i> SPM 1204, <i>Bifidobacterium longum</i> SPM 1205 y 1207 (10 ⁸ -10 ⁹ UFC)	7 semanas	↓ peso y masa grasa ↓ tensión arterial
Yin et al., 2010 ³²	48 ratas macho	<i>Bifidobacteria</i> L66-5, L75-4, M13-4 y FS31-12 (10 ⁸ UFC)	6 semanas	↓ peso en L66-5 y mejoría en el aumento de peso en M13-4 ↓ trigliceridemia y colesterolemia

UFC: unidad formadora de colonias; ↓: disminución.

recomendar el uso de probióticos en el tratamiento de la obesidad.

Basado en la larga tradición de uso de bacterias lácticas en humanos sin efectos nocivos para la salud, estas bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* tienen un historial de seguridad establecido y han recibido el estatus de GRAS (generalmente reconocido como seguro) por la *Food and Drug Administration*. Por esta razón, estos dos grupos de bacterias han sido las más evaluadas (tabla 2). No todos los estudios demuestran una relación positiva entre el uso de probióticos y el control de la obesidad. Así, mientras unos relacionan la toma de diferentes cepas de bacterias (*L. gasseri* SBT2055, *L. gasseri* BNR17, *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, *L. plantarum* TENSIA, *Lactobacillus* spp. Puritan's Pride, *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb12 y *L. casei* DN001) con pérdida de peso⁶¹⁻⁶⁷, otros observaron cambios metabólicos positivos sin modificación de los parámetros ponderales⁶⁸⁻⁷¹. Por el contrario, diferentes trabajos no mostraron cambios significativos con el uso de probióticos como tratamiento para la obesidad⁷²⁻⁷⁴.

Los diferentes hallazgos se podrían atribuir a la diversidad metodológica de los estudios, a la baja homogeneidad de la población analizada, al tamaño muestral, a la gran disparidad de cepas estudiadas y al corto tiempo de intervención empleado.

En conclusión, los estudios realizados han confirmado la influencia de la microbiota en el metabolismo del huésped, destacando su regulación sobre la homeostasis energética y su papel patogénico. A pesar de todo, se requieren extensos estudios epidemiológicos antes de confirmar si la relación entre microbiota y obesidad se debe a la diversidad en la flora bacteriana, a la presencia de especies en concreto en el intestino, a los posibles cambios funcionales de la microbiota intestinal o a una combinación de diferentes factores.

En cuanto al papel de los probióticos como tratamiento para la obesidad, las evidencias disponibles son controvertidas, por lo que son necesarios estudios adicionales para poder valorar el uso terapéutico de probióticos en el tratamiento de la obesidad.

Tabla 2 Uso de los probióticos para el control del peso: estudios en humanos

Referencia	Diseño	Sujetos	Cepa (dosis)	Duración del tratamiento	Principal resultado
Agerholm-Larsen et al., 2000 ⁶⁸	DBPCR	70 sujetos con sobrepeso u obesidad	<i>Enterococcus faecium</i> (10 ⁹ UFC), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (10 ⁹ UFC), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (10 ¹⁰ UFC) y dos cepas de <i>Streptococcus thermophilus</i> (10 ⁹ UFC, 10 ¹⁰ UFC o 10 ¹¹ UFC)	8 semanas	↓ colesterol LDL ↑ fibrinógeno con <i>E. faecium</i> (10 ⁹ UFC) + <i>S. thermophilus</i> (10 ¹¹ UFC) Sin efectos sobre el peso corporal ni la masa magra
Brahe et al., 2015 ⁷²	SBPCR	50 mujeres obesas posmenopáusicas	<i>Lactobacillus paracasei</i> N19 (9,4 x 10 ¹⁰ UFC)	6 semanas	Sin efectos
Kadooka et al., 2010 ⁶¹	DBPC	87 sujetos con alto IMC	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (5 x 10 ¹⁰ UFC)	12 semanas	↓ peso, IMC, grasa visceral y subcutánea, circunferencia cadera y cintura ↑ adiponectina en plasma
Kadooka et al., 2013 ⁶²	DBPC	210 adultos con alta adiposidad abdominal	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (5 x 10 ¹⁰ UFC)	12 semanas	↓ IMC, grasa visceral y subcutánea, circunferencia cadera y cintura
Gøbel et al., 2012 ⁷³	DBPC	50 adolescentes con obesidad	<i>Lactobacillus salvarius</i> LS-33 (10 ¹⁰ UFC)	12 semanas	Sin efectos
Jung et al., 2013 ⁶³	DBPCR	62 sujetos con obesidad	<i>Lactobacillus gasseri</i> BNR17 (6 x 10 ¹⁰ UFC)	12 semanas	↓ peso y circunferencia de la cadera
Larsen et al., 2013 ⁶⁹	DBPCR	50 adolescentes con obesidad	<i>Lactobacillus salvarius</i> Ls-33 (10 ¹⁰ UFC)	12 semanas	↑ Bacteroides, Prevotellae y Porphyromonas
Leber et al., 2012 ⁷⁴	Ensayo abierto	28 sujetos con obesidad y síndrome metabólico y 10 controles sanos	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota (10 ¹⁰ UFC)	3 meses	Sin efectos
Luoto et al., 2010 ⁶⁴	DBPCR	159 mujeres embarazadas	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53103 (10 ¹⁰ UFC)	4 semanas preparto + 6 meses posparto	↓ IMC de los hijos en los primeros años de vida (1-10 a)
Omar et al., 2013 ⁷⁰	DBPCR	28 sujetos obesos	<i>Lactobacillus amylovorus</i> y <i>Lactobacillus fermentum</i> (1,39 x 10 ⁹ UFC y 1,08 x 10 ⁹ UFC)	43 días	↓ masa grasa, sin cambios en el peso corporal
Rajkumar et al., 2013 ⁷¹	SBPCR	60 sujetos con sobrepeso	Bifidobacteria, Lactobacilli y <i>Streptococcus thermophilus</i> (112,5 x 10 ⁹ UFC)	6 semanas	Mejoría perfil lipídico y resistencia a la insulina (HOMA-IR). ↓ PCR
Sharafedtinov et al., 2013 ⁶⁵	DBPCR	40 adultos con obesidad	<i>Lactobacillus plantarum</i> TENSIA (1.5 x 10 ¹¹ UFC/g)	3 semanas	↓ grasa corporal, IMC y presión arterial
Woodard et al., 2009 ⁶⁶	Ensayo abierto	40 sujetos con obesidad mórbida después de un <i>by-pass</i> gástrico	<i>Lactobacillus</i> spp. Puritan's Pride (2,4 x 10 ⁹ UFC)	6 meses	↓ peso a los 3 meses
Zarrati et al., 2013 ⁶⁷	DBCR	75 sujetos con alto IMC	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La5, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 y <i>Lactobacillus casei</i> DN001 (10 ⁸ UFC/g)	8 semanas	↓ peso, IMC

DBPC: ensayo clínico randomizado doble ciego; DBPCR: ensayo clínico randomizado doble ciego con placebo; IMC: índice de masa corporal; LDL: *low density lipoprotein*; PCR: proteína C reactiva; SBPCR: ensayo clínico randomizado simple ciego con placebo; UFC: unidad formadora de colonias; ↓: disminución; ↑: aumento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Gra-ciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev*. 2012;13:388-92.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480-4.
- Nieuwdorp M, Gijlmanse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the micro-biome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology*. 2014;146:1525-33.
- Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol*. 2014;5:1-10.
- De LeBlanc AM, de LeBlanc JG. Effect of probiotic administra-tion on the intestinal microbiota, current knowledge and poten-tial applications. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16518-28.
- Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143:754-8.
- Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2011;31:15-31.
- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:11070-5.
- Ley R, Turnbaugh P, Klein S, Gordon J. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022-3.
- DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:460-9.
- Fukuda S, Ohno H. Gut microbiome and metabolic diseases. *Semin Immunopathol*. 2014;36:103-14.
- Jia W, Li H, Zhao L, Nicholson JK. Gut microbiota: a poten-tial new territory for drug targeting. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:123-9.
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:15718-23.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gor-don JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027-31.
- Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med*. 2011;62:361-80.
- den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54:2325-40.
- Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Man-chester 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 U S A*. 2008;105:16767-72.
- Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a meta-bolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol*. 1999;277:1-10.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mecha-nisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104:979-84.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761-72.
- Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obe-sity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008;3:213-23.
- Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiom: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*. 2009;1, 6ra14.
- Murphy EF, Cotter PD, Healy S, Marques TM, O'Sullivan O, Fouhy F, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut*. 2010;59:1635-42.
- Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, et al. High-fat diet determines the compo-sition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*. 2009;137:1716-24.
- Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, Segura MT, Martín-Lagos JA, Anjos T, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemi-cal parameters in pregnant women. *Br J Nutr*. 2010;104: 83-92.
- Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Moni-toring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS One*. 2009;4:1-8.
- Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes*. 2012;36: 817-25.
- Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1720-4.
- Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:2365-70.
- Schwartz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obes (Silver Spring)*. 2010;18:190-5.
- Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct compo-sition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:894-9.
- Yin YN, Yu QF, Fu N, Liu XW, Lu FG. Effects of four *Bifidobacteria* on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol*. 2010;16:3394-401.
- Million M, Lagier JC, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:305-13.
- Kalliomäki M, Collado M, Salminen S, Isolauri E. Early differen-ces in fecal microbiota composition in children may. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:534-8.
- Finucane MM, Sharpton TJ, Laurent TJ, Pollard KS. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PLoS One*. 2014;9:1-5.
- Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett*. 2014;588:4223-33.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541-6.
- Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disap-pearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:887-94.
- Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014;63:1913-20.
- De Filippo C, Cavalieri D, di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota

- revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:14691–6.
41. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv*. 2015;1:e1500183.
 42. Schnorr SL. The diverse microbiome of the hunter-gatherer. *Nature*. 2015;518:S14–5.
 43. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri M, Moreno LA, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes*. 2009;33:758–67.
 44. Vriese A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JBL, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia*. 2010;53:606–13.
 45. Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Marti A, Martin-Matillas M, Campoy C, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obes (Silver Spring)*. 2009;17:1906–15.
 46. Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, Clark JM, Delahanty LM, Hill JO, et al. Four-Year Weight Losses in the Look AHEAD Study: Factors Associated With Long-Term Success. *Obes (Silver Spring)*. 2011;19:1987–98.
 47. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683–93.
 48. Braunwald E, Jensen MD, Fahrenbach K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724–37.
 49. Food, Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization Expert Consultation (WHO). Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. *Food Nutr Pap*. 2001;85:71.
 50. Schrezenmeier J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr*. 2001;73 Suppl:361S–4S.
 51. Prados-Bo A, Gómez-Martínez S, Nova E, Marcos A. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. *Nutr Hosp*. 2015;31:10–8.
 52. Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab*. 2012;61:160–74.
 53. Fontana L, Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Munoz-Quezada S, Gil A. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *Br J Nutr*. 2013;109 Suppl:S35–50.
 54. Van Baarlen P, Wells JM, Kleerebezem M. Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends Immunol*. 2013;34:208–15.
 55. Miyoshi M, Ogawa A, Higurashi S, Kadooka Y. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 accompanied by inhibition of pro-inflammatory gene expression in the visceral adipose tissue in diet-induced obese mice. *Eur J Nutr*. 2014;53:599–606.
 56. Park JE, Oh SH, Cha YS. *Lactobacillus plantarum* LG42 isolated from gajami sik-hae decreases body and fat pad weights in diet-induced obese mice. *J Appl Microbiol*. 2014;116:145–56.
 57. Park DY, Ahn YT, Park SH, Huh CS, Yoo SR, Yu R, et al. Supplementation of *Lactobacillus curvatus* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. *PLoS One*. 2013;8:e59470.
 58. Fåk F, Bäckhed F. *Lactobacillus reuteri* prevents diet-induced obesity, but not atherosclerosis, in a strain dependent fashion in apoE^{-/-} mice. *PLoS One*. 2012;7:1–8.
 59. Kondo S, Xiao J, 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;74:1656–61.
 60. An HM, Park SY, Lee DK, Kim JR, Cha MK, Lee SW, et al. Anti-obesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium* spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis*. 2011;10:116.
 61. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:636–43.
 62. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2013;110:1–8.
 63. Jung SP, Lee KM, Kang JH, Yun SI, Park HO, Moon Y, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Korean J Fam Med*. 2013;34:80–9.
 64. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:1531–7.
 65. Sharafedinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, Sentsova TB, Songisepp E, Stsepelova J, et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients—a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutr J*. 2013;12:138.
 66. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, Peraza J, Chong K, Hernandez-Boussard T, et al. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1198–204.
 67. Zarrati M, Salehi E, Nourijelyani K, Mofid V, Zadeh MJH, Najafi F, et al. Effects of probiotic yogurt on fat distribution and gene expression of proinflammatory factors in peripheral blood mononuclear cells in overweight and obese people with or without weight-loss diet. *J Am Coll Nutr*. 2014;33:417–25.
 68. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, Hansen S, Manders M, Astrup A. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54:288–97.
 69. Larsen N, Vogensen FK, Gøbel RJ, Michaelsen KF, Forstten SD, Lahtinen SJ, et al. Effect of *Lactobacillus salivarius* Ls-33 on fecal microbiota in obese adolescents. *Clin Nutr*. 2013;32:935–40.
 70. Omar JM, Chan YM, Jones ML, Prakash S, Jones PJH. *Lactobacillus fermentum* and *Lactobacillus amylovorus* as probiotics alter body adiposity and gut microflora in healthy persons. *J Funct Foods*. 2013;5:116–23.
 71. Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, Varikuti SR, Challa HR, Myakala SP. Effect of probiotic (VSL# 3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:348959.
 72. Brahe LK, Le Chatelier E, Pridi E, Pons N, Kennedy S, Blædel T, et al. Dietary modulation of the gut microbiota—a randomized controlled trial in obese postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2015;114:406–17.
 73. Gøbel RJ, Larsen N, Jakobsen M, Mølgaard C, Michaelsen KF. Probiotics to adolescents with obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:673–8.
 74. Leber B, Tripolt NJ, Blattl D, Eder M, Wascher TC, Pieber TR, et al. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label, randomized pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:1110–5.