

Prebióticos y obesidad: ¿relación simbiótica?

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Trabajo Final de Máster

Máster Universitario de Nutrición y Salud


Autora: Paola María Pérez Hernández

Tutora del TFM: Andrea Arroyo Fernández

1º Semestre 2021



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

 Reservados todos los derechos. Está prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la impresión, la reprografía, el microfilm, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

Índice

Resumen	4
Abstract	5
1. Introducción	6
2. Objetivos	10
3. Preguntas investigables	11
4. Metodología	11
5. Resultados	13
6. Discusión	33
7. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación	37
8. Conclusiones	40
9. Anexo	42
10. Bibliografía	49

Resumen

El desorbitado aumento del sobrepeso y la obesidad mundial ha puesto a la comunidad científica en la búsqueda de dianas terapéuticas alternativas a las poco exitosas restricciones energéticas. Los avances en secuenciación genética de los últimos años han hecho que la microbiota cobre especial protagonismo en la salud humana, quedando demostrada a través de diversos estudios, su implicación con la obesidad.

Los nuevos estilos de vida basados en dietas altas en grasas y azúcares y bajas en fibras han contribuido a modificar la diversidad de la microbiota con consecuencias en la salud. La fibra alimentaria es el sustrato del que se nutre la microbiota intestinal a través de la fermentación anaeróbica en el colon, atribuyéndosele la capacidad de modularla. Los prebióticos van un paso más allá: realizan una modificación “selectiva”, influyendo en determinados taxones suponiendo una llave para obtener resultados concretos en grupos bacterianos específicos.

Hay diversos estudios que relacionan el consumo de prebióticos con cambios favorables en el sobrepeso y obesidad: reducción del peso corporal y la masa grasa, control sobre el apetito/saciedad y mejora de variables bioquímicas como la sensibilidad a la insulina, glucemia... Se han sugerido varios mecanismos por los que se obtienen dichos resultados como la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), la estimulación de hormonas gastrointestinales, la inflamación crónica de bajo grado, el metabolismo de lipoproteínas y ácidos biliares, el aumento del tono del sistema receptor endocannabinoide... Pero aun no se ha establecido una causa sólida que lo justifique. La mayoría de los estudios están realizados en animales y los realizados en humanos están limitados en el tiempo y en el número de voluntarios. A parte, es importante tener en cuenta las variaciones individuales en las respuestas: la microbiota inicial determinará qué se fermenta y la rapidez con la que se hace. A pesar de la falta de estudios más contundentes que ayuden a vincular los mecanismos por los cuales las fibras prebióticas repercuten positivamente en el control del peso, los beneficios demostrados los ubican como una herramienta clave promotora de salud.

Palabras clave:

Prebióticos, microbiota intestinal, sobrepeso/obesidad, apetito/saciedad

Abstract

The exorbitant increase in overweight and obesity worldwide has put the scientific community in search of alternative therapeutic targets to the unsuccessful energy restrictions. Advances in genetic sequencing in recent years, have made the microbiota take on a special role in human health, its involvement with obesity being demonstrated through various studies.

New lifestyles based on diets high in fat and sugar and low in dietary fiber have contributed to modifying the diversity of the microbiota with consequences in our health. Dietary fiber is the substrate from which the intestinal microbiota is nourished through anaerobic fermentation in the colon, being attributed the ability to modulate it. Prebiotic go one step further: they carry out a “selective” modification, influencing certain taxa assuming a key to obtain precise results in specific bacterial groups.

There are several studies that link the consumption of prebiotics with favorable changes in overweight and obesity: reduction of body weight and fat mass, control of appetite/satiety and improvement of biochemical variables such as insulin sensitive, blood glucose... Several mechanisms have been suggested to obtain these results such as the production of short chain fatty acid (SCFA), the stimulation of gastrointestinal hormones, chronic low-grade inflammation, the metabolism of lipoproteins and bile acids, increase in the tone of the endocannabinoid receptor system... but there's not a solid thing established yet to justify it. Most of the studies are carry out on animals and those carried out on humans are limited in time and in the numbers of volunteers. Besides, it is important to take into account individual variations in answers: the initial microbiota will determine what is fermented and how quickly it is done. Despite the lack of stronger studies that help link the mechanisms by which prebiotic fibers have a positive impact on weight control, the demonstrated benefits place them as key health-promoting tool.

Key words

Prebiotics, gut microbiota, overweight/obesity, appetite/satiety

1. Introducción

Sobrepeso, obesidad y su alarmante aumento:

El sobrepeso y la obesidad son un verdadero problema de salud pública que crece de forma desorbitada, cobrándose cada año 2,8 millones de muertes. La prevalencia se ha triplicado desde 1975 a 2016 y su distribución no es exclusiva de los países desarrollados: afecta a todo el planeta. La OMS¹ la define como “cantidad anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”. En datos numéricos se calcula mediante el índice de masa corporal (IMC) que se obtiene de la división del peso corporal en Kg entre la talla en metros al cuadrado. Se establece que existe sobrepeso cuando este índice está entre 25 y 29,9 y obesidad cuando es igual o superior a 30:

Clasificación del IMC	
Insuficiencia ponderal	< 18.5
Intervalo normal	18.5 - 24.9
Sobrepeso	≥ 25.0
Preobesidad	25.0 - 29.9
Obesidad	≥ 30.0
Obesidad de clase I	30.0 - 34.9
Obesidad de clase II	35.0 - 39.9
Obesidad de clase III	≥ 40.0

Imagen 1: Índice de masa corporal. Fuente: OMS¹

Si las tendencias crecientes persisten, se estima que un 18% de los hombres tendrán un IMC igual o superior a 30 en 2025 y un 18% de las mujeres también. La proyección de obesidad para el 2030 es que alcance el 20% de la población adulta mundial². Estos datos son verdaderamente alarmantes cuando los asociamos al impacto sobre la salud y la calidad de vida que producen el sobrepeso y la obesidad: enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, cáncer,

osteoartritis, discapacidad laboral, apnea del sueño... Suponen una causa importante de mortalidad, pero también una causa importante de discapacidad y gasto económico asociado³.

Causas y factores relacionados: el papel de la microbiota intestinal

El sobrepeso y la obesidad se han relacionado con un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas. El aumento en la ingesta de alimentos de alto contenido calórico que ha sustituido a los modos de alimentación previos y un descenso en la actividad física debido al sedentarismo, los medios de transporte y la creciente urbanización, parecen ser los principales causantes⁴. Pero la realidad es que detrás de esta patología existe una **etiología multifactorial**: dieta, genética, factores hormonales, psicológicos, sociales, ambientales... Algunos estudios han demostrado que los polimorfismos en el gen FTO tienen una fuerte asociación con la obesidad poligenética en humanos. Sin embargo, estudios como el de Chang et al.⁵ han demostrado que esta predisposición genética tiene un efecto relativamente pequeño en el desarrollo de la obesidad en comparación con factores ambientales, como los patrones alimentarios y la actividad física. Las estrategias de prevención y tratamiento propuestas hasta ahora han ido encaminadas a la reducción de la ingesta calórica y al aumento del gasto energético, sin mucho éxito a largo plazo. Esto es debido a que no se han tenido en cuenta factores hormonales, metabólicos y adaptaciones neuroquímicas complejas y persistentes que pueden influir en la recuperación del peso perdido, así como el abandono de los hábitos dietéticos⁶.

En la búsqueda factores implicados en esta problemática mundial, así como en posibles tratamientos con mejor proyección a largo plazo, entra en juego el papel de la microbiota con un importante descubrimiento: puede influir en la cantidad de energía que se obtiene de los alimentos. Otras de sus implicaciones tienen que ver con la inmunidad de la mucosa, la permeabilidad intestinal, el tiempo de tránsito intestinal del alimento y su acción en los procesos inflamatorios (7). La asociación y el papel causal desempeñado por las bacterias intestinales en la obesidad representa uno de los hallazgos asombrosos de los últimos años. En 2004, un ensayo clínico en ratones fue pionero en demostrar esta asociación: se analizó un grupo de ratones libres de gérmenes comparándolo con un grupo de ratones convencionales. Posteriormente se implantó en el grupo libre de gérmenes, microbiota del intestino distal (ciego) de los ratones convencionales. Este hecho supuso un aumento del 60% en el contenido de grasa corporal y la resistencia a la insulina en 14 días a pesar de la reducción de la ingesta de alimentos, revelando que la microbiota promueve la absorción de monosacáridos de la luz intestinal y la lipogénesis

hepática (8). Posteriormente, en 2005, se analizó la diferencia en la composición de las bacterias intestinales entre ratones genéticamente obesos con ratones salvajes magros bajo la misma dieta rica en polisacáridos: se observó un aumento de firmicutes con respecto a bacteroidetes en ratones obesos. Cabe destacar, que, aunque la mayoría de las especies de intestino de ratón son únicas, la microbiota humana y de ratón son similares en el nivel de división con predominio de firmicutes y bacteroidetes (9). A raíz de este estudio y con el fin de determinar el efecto de las bacterias intestinales en la epigenética, se realiza un estudio comparativo en el que se implanta en 2 grupos de ratones libre de gérmenes microbiota de ratones magros y microbiota de ratones obesos respectivamente. Los resultados revelan un aumento significativamente mayor de grasa en ratones colonizados con microbiota obesógena, atribuyéndole la capacidad para generar energía (10). Se abrió un nuevo horizonte que ponía en el punto de mira a la microbiota intestinal como causa-efecto, entre otros, de la obesidad.

Presente y futuro: modular la microbiota intestinal como clave para la salud

Por microbiota entendemos la clasificación taxonómica de microorganismos (principalmente bacterias) localizadas en un lugar específico, en este caso que nos atañe, en el tracto gastrointestinal. Está formada por más de 500 especies cuyo genoma (denominado microbioma) tiene, aproximadamente 150 veces más genes que nuestro propio genoma humano (11). Tras el nacimiento, el tracto gastrointestinal del recién nacido es colonizado por las bacterias de la madre. Este hecho viene determinado por el tipo de nacimiento (cesárea o parto vaginal), por el pronto contacto piel con piel, la alimentación a través de lactancia materna o fórmula, el uso temprano de antibióticos... La microbiota continua desarrollándose toda la infancia, alcanzando su "madurez" en la adolescencia. Se localiza desde el estómago, duodeno y yeyuno (en menor proporción) para aumentar considerablemente en el íleon, haciéndose mucho más abundante en el colon (bacterias de tipo anaeróbico) (12). Las bacterias constituyen los microorganismos más numerosos de la microbiota intestinal. Estos se clasifican en "filos bacterianos" de los cuales, 4 representan el 97% de la microbiota: los firmicutes (60-65%), bacteroidetes (20-25%), proteobacteria (5-10%) y actinobacteria (3%) (13).

La microbiota intestinal realiza diversas funciones esenciales para el buen funcionamiento del organismo: elimina patógenos, refuerzan la barrera intestinal impidiendo su permeabilidad, sintetiza vitaminas como el ácido fólico y niacina y algunos aminoácidos... Pero quizás su función mas característica es la **fermentación** de polisacárido indigeribles que usan como sustrato en el

colon. De esta forma se generan ácidos grasos de cadena corta (SCFA): acetato, propionato y butirato. Se estima que estos SCFA contribuyen a aportar entre 80 y 200 kcal/día a los seres humanos (14). Estos son absorbidos rápidamente por los colonocitos. El butirato es usado por el epitelio del colon como fuente de energía, el propionato por el hígado y el acetato entra en la circulación sistémica y llega a tejidos periféricos (15). A parte de la función energética, tiene función de señalización de moléculas: activan los receptores GPR41, GPR43, promueven la secreción de leptina, el péptido PYY y el péptido similar al glucagón (GLP-1) cuyas funciones están relacionadas con mecanismos de saciedad tan beneficiosos en el control de peso corporal (14).

Esto abre la puerta a que una dieta adecuadamente suplementada en fibra sea clave en el manejo de la obesidad a través de la modulación de la microbiota intestinal.

A propósito de esta revisión: prebióticos, microbiota y peso corporal

Actualmente no existe duda de la importancia de la microbiota en la salud. Constancia de ello es la variedad de estudios actuales que la relacionan con el buen funcionamiento del sistema inmune, el sistema nervioso, el estado nutricional y metabólico... En párrafos anteriores se han citado diferentes factores que condicionan la microbiota del ser humano en edades tempranas, pero ¿esos factores determinarán de forma exclusiva y permanente la microbiota de un individuo? La respuesta es no.

La dieta es el factor modulador más importante de la microbiota, tanto es su composición como en su función. La plasticidad de la microbiota permite que, al manipular factores externos como la dieta, se pueda remodelar los microbios intestinales para mejorar la salud. El principio es claro: la microbiota utiliza el alimento como combustible y en función de este, actuarán las especies más adecuadas. Cada uno de los macro y micronutrientes ingeridos tendrán acciones diferentes sobre la microbiota y es de especial interés los “carbohidratos accesibles a la microbiota”: grupo de carbohidratos indigeribles, comúnmente llamados “fibras”, que excluyen a la celulosa e incluyen almidones resistentes. Este término fue acuñado por Sonneburg et al (16) para describir hidratos de carbono que son utilizados como fuente de energía de la microbiota y que tendrán efectos sobre esta. Con el término de “prebiótico”, se denomina a un grupo de “carbohidratos accesibles a la microbiota” con capacidad para alimentar bifidobacterias y lactobacillus, modular la inflamación,

el síndrome metabólico y controlar el apetito/saciedad y por ende, obtener beneficios en el control de peso corporal (17).

2. Objetivos

Objetivo general:

- Determinar la relación entre el consumo de fibra prebiótica y la reducción del peso corporal y/o masa grasa

Objetivos específicos:

- Definir el concepto de “prebiótico”
- Determinar los efectos del consumo de fibra prebiótica en la modulación de la microbiota intestinal
- Determinar los mecanismos por los cuales los prebióticos influyen en el peso corporal y/o masa grasa
- Establecer recomendaciones de ingesta de fibra prebiótica a través de los alimentos como estrategia para la consecución de un peso corporal saludable

3. Preguntas investigables

1. ¿En humanos, la suplementación dietética con fibras prebióticas frente a una alimentación baja en estas tiene efectos sobre la pérdida de peso?
2. En individuos que reciben suplementación prebiótica ¿se producen cambios en la microbiota con respecto a los que no la reciben?

3. ¿Es posible indicar a individuos con sobrepeso/obesidad dietas ricas en fibras prebióticas frente a dietas bajas en fibra como estrategia para la pérdida y control del peso corporal?

4. Metodología

Se ha realizado una revisión exploratoria de la literatura de artículos científicos cuyo tema principal fuera el uso de prebióticos y el impacto de estos en el sobrepeso y/o obesidad. La temática se dividió en 3 bloques bien diferenciados:

1. Fibra alimentaria: prebióticos
2. Microbiota intestinal y prebióticos
3. Microbiota, prebióticos y obesidad: ensayos clínicos

Para las dos primeras partes, se buscó y revisó literatura científica en inglés en las principales bases de datos de salud: Medline, Pubmed y CINAHL. También se consultaron páginas web de organismos oficiales como la OMS. Para ello se emplearon las siguientes palabras claves y operadores booleanos: “dietary fiber or prebiotics”, “gut microbiote and prebiotics”, “types of dietary fiber”, “prebiotics and health” “gut microbiote and health”. Se aplicaron los siguientes filtros: “texto completo gratuito”, “libros y documentos” y “revisiones sistemáticas” con filtro para fecha de publicación: posteriores a 2010. De los resultados obtenidos, se realizó una primera lectura del resumen, descartando todo el que no tenía información relevante sobre prebióticos y su implicación en la microbiota. Posteriormente, se realizó una lectura crítica y detallada de la información extrayendo la relevante. Se crearon tablas y se añadieron imágenes para agilizar la lectura y facilitar la comprensión de esta.

Para la parte 3, se realizó una búsqueda de artículos en inglés en las principales bases de datos: Medline, Pubmed y CINAHL. Para ello se emplearon las siguientes palabras claves y operadores booleanos: “prebiotics and obesity”, “prebiotic and weight loss” y “prebiotics and overweight” con los filtros: “free full text”, “meta-analysis”, “randomized controlled trial” y “systematic review”. Se obtuvieron 37 estudios, de los cuales se excluyeron los asociados a enfermedades no metabólicas como cáncer y todos aquellos que no tuvieron una relación con la pérdida de peso, sobrepeso y obesidad. A partir de la lectura de revisiones sistemáticas y metaanálisis se ampliaron estudios que cumplieran criterios. Finalmente, 13 ensayos clínicos controlados cumplieron con los requisitos de uso de prebióticos con impacto en el sobrepeso y/o obesidad, no discriminándose entre estudios animales y humanos. Se realizó una lectura extensa de los mismos, ampliando

información cuando fue necesario con otros estudios clínicos relacionados. Posteriormente se organizaron los datos en 2 tablas: ensayos en animales y ensayos en humanos, ambas con el mismo formato y organizados en orden creciente de fecha de publicación (desde los más antiguos a los más actuales). Se puso especial interés en la metodología del ensayo y los resultados obtenidos: variaciones en las sensaciones auto-notificadas de hambre/saciedad, variaciones en la ingesta, cambios en variables antropométricas (IMC, masa grasa, peso, circunferencia abdominal...), así como modulación de la microbiota y cambios séricos de hormonas gastrointestinales, marcadores de inflamación, insulina, glucemia, perfil lipídico...

En base a la información obtenida se elaboró la discusión.

5. Resultados

Fibra alimentaria: prebióticos

La importancia de la fibra en la dieta ha sido descrita desde tiempo remotos. En el Papiro de Eberts (1500 A.C), se recomienda el consumo de frutas, dátiles, zumos... como tratamiento a afecciones, sobre todo gastrointestinales¹⁸. En la época contemporánea, el interés por la fibra alimentaria aparece con fuerza gracias al trabajo de Burkitt et al. (1974) quienes establecieron la relación entre una dieta baja en fibra con enfermedades degenerativas¹⁹. La primera definición de fibra viene de la mano de Trowel et al. ²⁰ en 1976: *“polisacáridos vegetales y lignina, que son resistentes a la hidrólisis por las enzimas digestivas del ser humano”*. A lo largo de los años, el concepto de fibra ha ido cambiando y evolucionando a la par que su protagonismo e importancia para la salud.

No existe una única definición de fibra. La EFSA²¹ la define como: “carbohidrato no digerible más la lignina, incluidos los polisacáridos sin almidón (celulosas, hemicelulosas, pectinas, gomas,

mucílagos), oligosacáridos resistentes (fructooligosacáridos, galactosacáridos y otros), almidón resistente y lignina. Indicaron una ingesta mínima de 25 gr/día de fibra en un adulto. Estas recomendaciones fueron basadas en los efectos para la salud relacionados: menor riesgo de enfermedades coronarias, diabetes tipo 2 y un mejor mantenimiento del peso corporal. Existen diferentes tipos de fibras (Ver Anexo: Tabla 1) y su clasificación es diversa atendiendo a diferentes propiedades: solubilidad, viscosidad, alimentaria o no alimentaria...

En la actualidad, existe multitud de evidencia científica en torno a los beneficios de la fibra. Barber et al.²³ realizaron una revisión de artículos disponibles, cuyos resultados más relevantes quedan resumidos en la Tabla 2:

Motilidad intestinal	Prevención y tratamiento del estreñimiento
Sensibilidad a la insulina	Mejoras en la sensibilidad a la insulina y mejor índice glucémico
Microbiota intestinal	Mejoría en la diversidad del microbioma y aumento en la producción de SCFA
Enfermedad cardiovascular	Disminuye el riesgo y la mortalidad asociada

Tabla 2. Fuente: Barber et al.²³

Más allá de las clasificaciones basadas en su estructura química, las definiciones de fibra se están adaptando a la función fisiológica que ejercen²⁴. Su principal propiedad es la **fermentabilidad**. Para Escudero et al.¹⁹ la fermentabilidad es la capacidad de fermentar. Esto se define como un proceso anaeróbico que tiene lugar en el intestino grueso por los microorganismos que forman la microbiota intestinal. El 50% de la fibra será fermentada (excepto la lignina) y la restante será expulsada a través de las heces. De este proceso se obtiene ácidos grasos de cadena corta (SCFA): acetato, propionato y butirato, gases como hidrógeno, anhídrido carbónico y metano y energía. Diferencian entre dos tipos de fermentaciones: **sacrolítica** (fermentación de hidratos de carbono) y **proteolítica** (fermentación de aminoácidos de la cual se originan compuesto perjudiciales como el amonio, aminos y fenólicos). De la capacidad para fermentar y sus efectos en la salud del individuo, adquiere relevancia el concepto de prebiótico.

La primera definición surge hace casi 30 años de la mano de Gibson et al.²⁵ tras investigaciones sobre la plasticidad de la microbiota y sus repercusiones en la salud. Dicho concepto ha ido evolucionado (Tabla 3) hasta llegar al establecido por la Asociación Científica Internacional de

Probióticos y Prebióticos (ISAPP)²⁶, que no solo se limita a los carbohidratos, sino otras sustancias como los polifenoles y ácidos grasos poliinsaturados que podrían actuar como prebióticos.

Año	Definición	Referencia
1995	<i>ingredientes alimentarios no digeribles que afectan de forma beneficiosa al huésped al estimular selectivamente el crecimiento y / o la actividad de una o un número limitado de especies bacterianas que ya residen en el colon y, por tanto, intentan mejorar la salud del huésped</i>	Gibson et al. ²⁵
2002	<i>Sustancia no digerible que proporciona un efecto fisiológico beneficioso en el huésped al estimular selectivamente el crecimiento o la actividad favorable de un número limitado de bacterias autóctonas</i>	Reid et al. ²⁶ ISAAP
2004	<i>Ingredientes fermentados selectivamente que permiten cambios específicos, tanto en la composición como en la actividad de la microflora gastrointestinal que confieren beneficios sobre el bienestar y la salud del huésped</i>	Gibson et al. ²⁷
2008	<i>un componente alimenticio no viable que confiere un beneficio para la salud del huésped asociado con la modulación de la microbiota</i>	Pineiro et al. ²⁸ FAO
2010	<i>Ingrediente fermentado selectivamente que da como resultado cambios específicos en la composición y / o actividad de la microbiota gastrointestinal, lo que confiere beneficio(s) al huésped salud</i>	Gibson et al. ²⁹ ISAAP
2016	<i>Un sustrato que es utilizado selectivamente por microorganismos hospedadores que confieren un beneficio para la salud</i>	Gibson et al. ³⁰ ISAAP

Tabla 3. Concepto de prebiótico. Fuente: elaboración propia

No todas las fibras se pueden clasificar como prebióticas; sin embargo, la mayoría de los prebióticos se pueden clasificar como fibras dietéticas. Para Gibson et al.³⁰, los prebióticos no son las únicas sustancias capaces de producir cambios en la microbiota (Figura 1). La diferencia radica en que lo hacen de forma “**selectiva**”: actúan sobre unos microorganismos concretos y esto se traduce en **beneficios para la salud** del huésped. Esta es también, la principal diferencia con la fibra dietética. La evidencia científica se ha centrado principalmente en la acción sobre los lactobacillus y bifidobacterias pero, con el descubrimiento del microbioma se ha evidenciado la existencia de un abanico mucho más amplio de microorganismos que podrían beneficiarse de los prebiótico.

**SUSTANCIAS QUE MODIFICAN LA
MICROBIOTA**

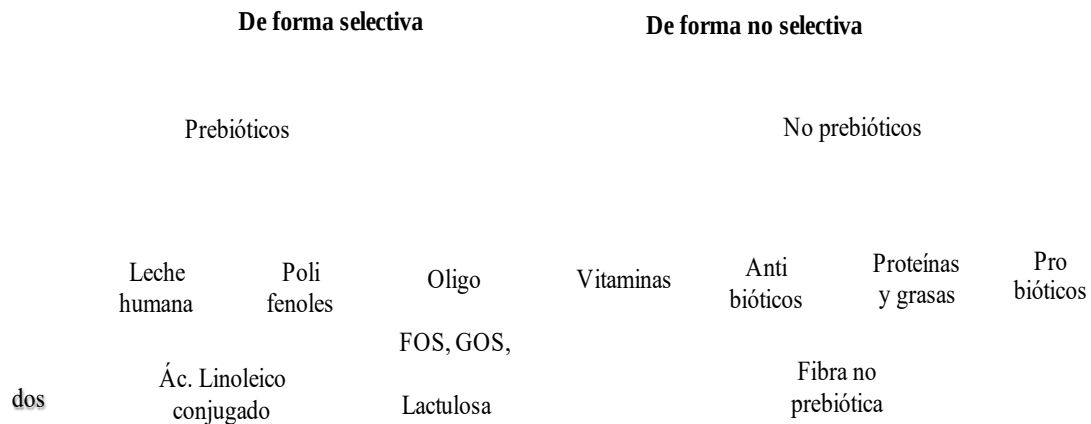


Figura 1. Fuente: Adaptación de Gibson et al.³⁰

Así pues, se determinó que la clasificación de un ingrediente alimentario como prebiótico requiere una demostración científica de que³¹⁻³³:

Resiste la acidez,
la hidrólisis y absorción
en tracto
gastrointestinal superior



Es fermentado por
la microiota



Estimula de forma
selectiva la microbiota

Figura 2. Fuente: elaboración propia

Los prebióticos dietéticos de los que mayores estudios hay son los oligosacáridos no digeribles FOS y GOS, afirmación que confirman Rastall et al.³⁴ y Gibson et al.³⁰ Son fermentados principalmente por bifidobacterias. Esto es debido que poseen unas enzimas (β -fructanosidasa β -galactosidasa) capaces de romper los enlaces de los oligosacáridos FOS y GOS respectivamente.

En Europa, cualquier declaración en un alimento debe ser aprobada previamente por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). En la actualidad, el único prebiótico autorizado es la inulina de la achicoria a la que se le confiere la propiedad de: “mejora la función intestinal”³⁵. Al margen de las declaraciones alimentarias, son numerosas las fuentes alimentarias que los poseen: puerro, espárragos, remolacha, ajo, achicoria, cebolla, alcachofa de Jerusalén, trigo, miel, plátano, cebada, tomate, centeno, soja, leche materna, leche de vaca, guisantes, judías, algas³³...

Los efectos beneficiosos de los prebióticos en la salud han sido demostrados mediante evidencia científica. Entre ellos destacamos:

- Aumento de microorganismos beneficiosos, en especial bifidobacterias y lactobacilos
- Producción de metabolitos beneficiosos: SCFA
- Incremento en la absorción de calcio, magnesio, zinc y hierro
- Disminución de la fermentación proteolítica

• Disminución de poblaciones de bacterias patógenas intestinales
• Disminución del riesgo de alergia
• Efectos sobre la permeabilidad intestinal
• Modulación del sistema inmune
• Mejora del tránsito intestinal
• Reducción de la presión arterial, así como los niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos y fosfolípidos en sangre; además de la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos en el hígado minimizando el riesgo de desarrollar diabetes, obesidad y aterosclerosis.

Tabla 4: Beneficios de los prebióticos. Fuentes: Corzo et al. ³⁶ y Carlson et al. ³⁷

Microbiota intestinal y prebióticos

La microbiota intestinal esta formada por una comunidad microbiana densa y diversa que reúne a más de 100 millones de microorganismos. Gracias a los avances y la aplicación de tecnologías de secuenciación (técnicas metagenómicas del gen bacteriano 16S rARN de las muestras de heces) se ha podido mejorar el conocimiento de la variedad, clasificación y concentraciones relativas de géneros o especies de microorganismos que la componen; así como las interacciones entre sí y con el medio que les rodea. El proyecto del Microbioma Humano (<https://www.hmpdacc.org>) surge con tal objetivo: conocer las interacciones de los humanos con sus microbiomas en términos de salud³⁸.

El intestino grueso es uno de los órganos más diversos y metabólicamente activos del cuerpo humano. Hasta 1000 especies diferentes de bacterias residen en el colon con poblaciones microbianas que comprenden aproximadamente 10^{10-12} ufc/g (unidades formadoras de colonias)³⁹. El genoma colectivo de la microbiota, el microbioma, contiene unas 150 veces más genes que nuestro propio genoma⁴⁰, codificando más de 3 millones de genes que producen miles de metabolitos, mientras que el genoma humano consta de aproximadamente 23.000 genes⁴¹.

La microbiota intestinal se compone de varias especies de microorganismos, incluyendo bacterias (más abundantes), levaduras y virus. Los estudios metagenómicos de ADN de muestras fecales han permitido la clasificación taxonómica en filos, clases, órdenes, familias, géneros y especies⁴²:

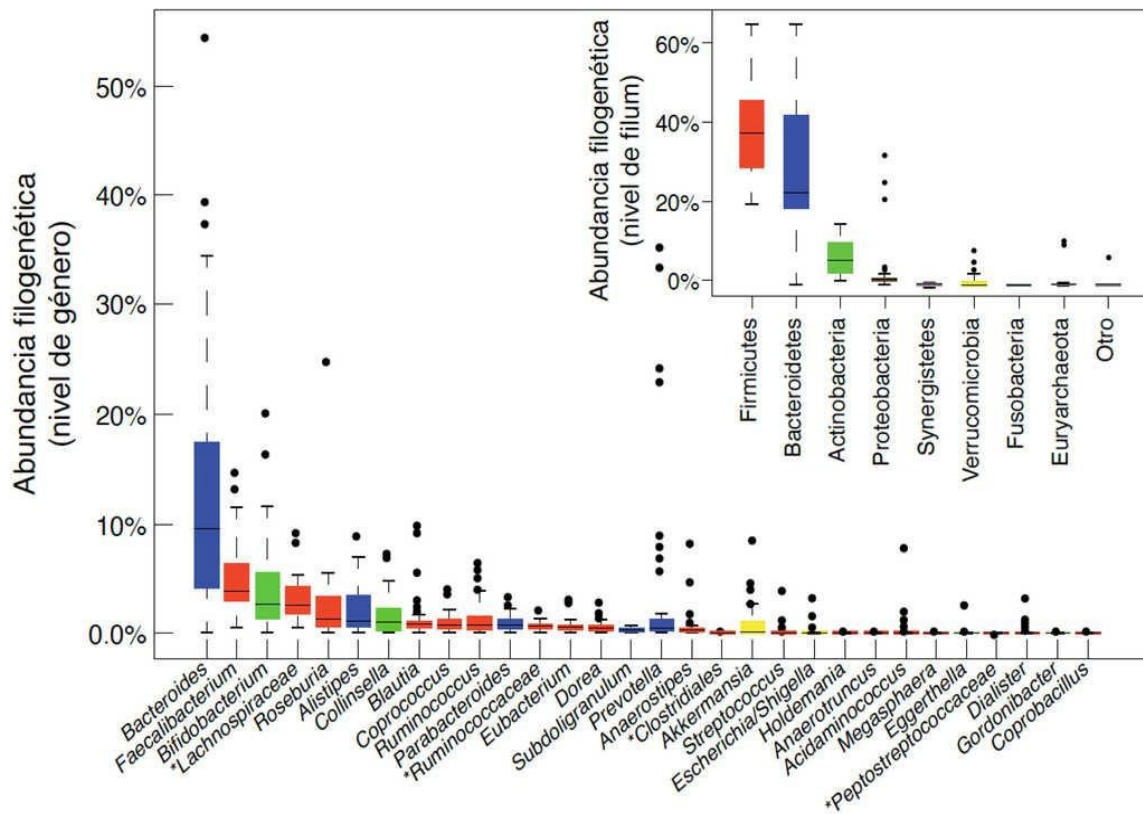


Figura 3: Phylum y géneros mas abundantes en la microbiota intestinal. Fuente: Arumugan et al.⁴²

Cada individuo tiene un perfil único de microbiota que se verá modelado desde el nacimiento. Simpson et al.⁴⁰ y Rinninella et al.⁴³ concordaron que la microbiota alcanza su madurez entre los 2-3 años de vida, permaneciendo “relativamente” estable en el tiempo. Enumeraron una serie de factores del huésped y ambientales que la condicionan:

Factor influyente	Descripción	Referencia
Destete	Introducción a la alimentación sólida como determinante de la microbiota adulta: consumos elevados en fibra se asocian a una microbiota saludable y mayor diversidad	Simpson et al. ⁴⁰
Edad	Edades avanzadas se asocian a una menor estabilidad en la composición y una mayor diversidad. Sobre los 3 años se alcanza una microbiota similar a la de un adulto	Tiihonen et al. ⁴⁴
Antibióticos	Los antibióticos (en especial los de amplio espectro) afectan negativamente a la diversidad, abundancia y estabilidad de la microbiota	Cotter et al. ⁴⁵
Ejercicio	El ejercicio físico influye positivamente en la diversidad de la microbiota	Clarke et al. ⁴⁶
Dieta	El contenido en fibra de la dieta condiciona la microbiota cualitativamente. Los patrones dietéticos habituales se asocian con la composición de la microbiota.	De Filippo et al. ⁴⁷
Tipo de parto	Condiciona la colonización inicial. Vía vaginal: microbiota fecal y vaginal. Cesárea: microbiota de piel y medio	Dominguez-Bello et al. ⁴⁸
Lactancia	La lactancia materna provee una microbiota con mayor riqueza (sobre todo de bifidobacterias) y diversidad que la lactancia artificial	Roger et al. ⁴⁹
IMC	Un IMC normal o con sobrepeso se ha asociado a una mayor diversidad de microbiota en comparación con IMB bajos	Bai et al. ⁵⁰
Fenotipo	La microbiota está condicionada por la genética del individuo y la composición única de su microbioma	Holscher et al. ⁵¹

Tabla 5: Factores que condicionan la microbiota. Fuente: Simpson et al.⁴⁰ y Rinninella et al.⁴³

De entre

los diferentes factores que influyen en la microbiota, Simon et al.⁴⁰ sugirieron que la composición **de la dieta y las modificaciones** e intervenciones en esta tienen un marcado impacto en la diversidad de la microbiota. Dentro de la dieta, la fibra tiene un papel importante dado que los microorganismos que componen la microbiota obtienen energía a través de los productos intermedios y finales de la fermentación de esta.

Los efectos de la fibra dietética sobre la microbiota están ampliamente documentados. Holscher⁵¹ afirmó que el crecimiento y metabolismo microbiano dependen de la disponibilidad de sustrato, siendo la fibra y los prebióticos los principales implicados. Determinó que las bacterias poseen diferente capacidad para metabolizar carbohidratos, dependiendo de las enzimas que tengan disponibles (glucósidos hidrolasas, polisacáridos liasas y esterases). Unas podrán metabolizar docenas de carbohidratos mientras otras serán más específicas. De la fermentación de estos se

obtendrá, principalmente, ácidos grasos de cadena corta (SCFA), constituyendo un indicador importante de fermentación bacteriana en el colon. Las concentraciones de SCFA varían a lo largo del tracto gastrointestinal, con concentraciones más altas en el colon proximal y ciego y decrecientes en el distal (debido a la absorción). Los principales mecanismos de acción y sus vías metabólicas de producción son descritos en la tabla 6. Los SCFA no actúan únicamente a nivel local sino pueden hacerlo como moléculas de señalización regulando diferentes procesos biológicos que serán ampliados posteriormente (ver AnexoTabla 7).

SCFA	Biosíntesis	Productores	Efecto/acción	Referencia
Acetato	1. Vía Acetil-CoA: a partir de acetil CoA	La mayoría de las bacterias: Akkermansia muciniphila, Bacteroides, Bifidobacterium, Prevotella, Ruminococcus	SCFA más abundante en circulación periférica donde actúan como moléculas de señalización, pudiendo traspasar la barrera hemato-encefálica	- Louis et al. ⁵³ - Rey et al. ⁵⁴ - Holscher. ⁵¹
	2. Vía Wood-Ljungdahl: a partir de CO ₂ y CO	Blautia hydrogenotrophica, Clostridium, Streptococcus		
Propionato	1. Vía del succinato	Bacteroides, Phascolarctobacterium succinatutens, Dialister, Veillonella	Acción local y hepática donde interviene en la gluconeogénesis. Su metabolización es prácticamente hepática	- Louis et al. ⁵³ - Scott et al. ⁵⁵ - Holscher. ⁵¹
	2. Vía del acrilato con lactato	Megasphaera elsdenii, Coprococcus catus		
	3. Vía del propanodiol	Salmonella spp., Roseburia inulinivorans, Ruminococcus obeum		
Butirato	1. vía de butirato: fosfotransbutirilasa/butirato cinasa	Coprococcus, Coprococcus eutactus	Fuente de energía de los colonocitos y enterocitos, se consume localmente	- Duncan et al. ⁵⁶ - Louis et al. ⁵³ - Holscher. ⁵¹
	2. vía de acetato CoA-transferasa	Anaerostipes, Coprococcus catus, Eubacterium rectale, Eubacterium hallii, Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia		
Otros productos resultantes de la fermentación de carbohidratos complejos son: hidrógeno, metano, lactato y dióxido de carbono³⁹				

Tabla 6: Principales SCFA, productores y acciones. Fuente: adaptación de Koh et al.⁵²

El papel de los prebióticos en la modulación de la microbiota ha quedado científicamente demostrado, si bien es cierto, que la mayoría de los estudios se han realizado en animales. La siguiente Tabla (Tabla 8) se muestran los resultados obtenidos tras estudios de intervención en humanos:

PREBIOTICO USADO	DESCRIPCION ESTUDIO	RESULTADOS	REFERENCIA
Inulina	Ensayo doble ciego aleatorizado cruzado: 42 adultos divididos en 2 grupos. grupo 1 suplementado con 12 gr/día inulina durante 4 semanas y grupo 2 placebo	↑ bifidobacterium, anaerostipes y bilophila	Vandeputte et al. ⁷¹
Inulina	Ensayo clínico doble ciego: 32 adultos divididos en 2 grupos. Grupo 1: consumió 10gr inulina/día. Grupo 2: placebo. Duración 3 semanas	↑ bifidobacterium y lactobacillus el grupo suplementado con inulina ↓ bacteroides prevotella Sin cambios en SCFA fecales	Costabile et al. ⁷²
Inulina	Ensayo doble ciego aleatorizado: 15 individuos divididos en 2 grupos: grupo 1 consume 7,7 gr inulina, grupo 2 consume cereales (placebo). Duración: 3 semanas	↑ bifidobacterium en grupo que tomó inulina. Sin cambios en SCFA fecales	Kleessen et al. ⁷³

GOS	Ensayo clínico: 18 individuos consumen durante 3 semanas caramelos con galactoligosacáridos en dosis graduales hasta los 10gr/día con seguimiento semanal de muestras de heces	↑ bifidobacterium con consumo de GOS>5gr/día. En especial los géneros adolescentes, longum y catenulatum. ↓ bacteroides	Davis et al. ⁷⁴
Inulina y FOS	Ensayo clínico: 17 individuos toman 20gr inulina enriquecida con FOS durante 4 semanas	↑ bifidobacterium longum y adolescentis	Joonssens et al. ⁷⁵
FOS vs GOS	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego cruzado: 35 adultos tratados con FOS o GOS durante 14 días (16 g/día)	↑ bifidobacterium en ambos grupos suplementados	Liu et al. ⁷⁶
GOS	Ensayo aleatorizado doble ciego: 62 sujetos intolerantes a lactosa. Grupo1 suplementado con GOS (incremento gradual hasta 15Gr/día), grupo 2 placebo. Duración: 35 días	↑ Bifidobacterium, lactobacillus y faecalibacterium	Azcarate-Peril et al. ⁷⁷
Mezcla inulina y oligofructosa	Ensayo doble ciego controlado formado 30 mujeres obesas. Grupo 1: suplemento de mezcla de inulina y oligofructosa 50:50 16gr/día. Grupo 2: placebo. Duración: 3 meses	↑ bifidobacterias y F. prausnitzii	Dewulf et al. ⁷⁸

Tabla 8: El papel de los prebióticos en la modulación de la microbiota: estudios científicos.

Los cambios selectivos en géneros de la microbiota tras las intervenciones con fibras prebióticas son indiscutibles. A pesar de esto, durante los estudios se observó que las diferencias interindividuales fueron importantes. Flint et al.⁶⁸, Davis et al.⁷⁸ y Martínez et al.⁷⁹ lo atribuyeron a la genética del individuo y la composición única de su microbiota como causante de la variabilidad. Ze et al.⁸⁰ ahondó más en el tema determinando que los individuos pueden carecer de determinadas especies microbianas. Zhao et al.⁸¹ determinó que pudiera deberse a la carencia de cepas que posean la capacidad enzimática adecuada.

Microbiota, prebióticos y obesidad: ensayos clínicos

El creciente aumento de la obesidad a nivel mundial a puesto a la comunidad científica en la búsqueda de los mecanismos fisiológicos implicados. La microbiota intestinal tiene un papel destacado en la etiología de la obesidad y se han propuesto diferentes mecanismos para relacionarla. Como se ha mencionado con anterioridad, Bäckhed et al.⁸ fueron pioneros en establecer el vínculo entre la microbiota y la obesidad en su ensayo con ratas libres de gérmenes que se encontraban protegidas de la obesidad inducida por la dieta. Se les realizó un implante de microbiota de ratón convencional (convencionalización) y el resultado fue espectacular en poco tiempo: un incremento del 60% de la grasa corporal en tan solo 14 días, con aumento de la glucemia, insulinemia y leptinemia. A partir de entonces, han sido numerosos los estudios realizados con el fin de encontrar una etiología que los vincule de forma fehaciente. En la siguiente tabla, se recoge a modo resumen, los principales mecanismos con los que se ha relacionado el papel de la microbiota con la obesidad (Tabla 9), (ver Anexo: figura 4). Seguidamente, se exponen los estudios hallados según criterios metodológicos descritos en modelos animales (ver Anexo: Tabla 10) y humanos (ver Anexo: Tabla 11).

MECANISMOS QUE RELACIONAN EL PAPEL DE LA MICROBIOTA CON LA OBESIDAD

	MECANISMOS PROPUESTO	MEDIADORES	ORGANO/SISTEMA	REFERENCIA
METABÓLICO	↑ Producción Ácidos Grasos cadena corta	Hidrosilasas bacterianas descomponen los carbohidratos de la fibra obteniendo energía que absorben los colonocitos (aporta hasta un 10% de la energía diaria del individuo)	Colon, íleo distal y recto	Bäckhed et al. ⁸
	Oxidación de ácidos grasos	↓ AMPK (proteína quinasa activada, encargada de monitorear la energía en la célula): ↑ manoil-coA → ↓ carnitina palmitoiltransfera I (CPT-1) → ↓ oxidación de ácidos grasos (y por tanto un mayor almacenamiento)	Hígado, músculo, colon	Bäckhed et al. ⁸
	Lipogénesis hepática "de novo"	↑ chREBP (proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos) y SREBP1 (la proteína de unión al elemento de respuesta esteroides 1) → ↑ lípidos hepáticos y almacenamiento de triglicéridos	Hígado	Bäckhed et al. ⁸
	Ácidos Biliares	Transforma ác. Biliares primarios en secundarios que se unen a TGR5: ↑ GLP1 (mejora metabolismo glucosa y sensibilidad insulina) y ↓ triglicéridos hepáticos	Colon	Khan et al. ⁸²
HORMONAL	Supresión de la FIAF/ANGPTL4 (fasting-induced Adipocyte Factor/ factor adipocito inducido por ayuno)	Inhibe la LPL: ↓ FIAF → ↑ LPL (lipoproteinlipasa) → ↑ del almacenamiento de grasa	Hígado, intestino y tejido adiposo	Bäckhed et al. ⁸
	↑ péptido YY (PYY)	Los SCFA actúan con ligandos acoplados a GPR41 tras la ingesta: activa el SNS a través del vago propiciando la saciedad. ↓ vaciado gástrico (freno íleo)	Hipotálamo, colon	Samuel et al. ⁸³
	Expresión receptores GPR43 y GPR41	Estimulan la producción de GLP1 y PYY respectivamente: GPR43 → ↑ GLP1 → saciedad, ↓ tránsito, ↑ secreción insulina, ↓ glucagón (evita depósito de energía) GPR41 → ↑ PYY, mejora sensibilidad insulina	Hígado, cerebro, páncreas, tejido adiposo blanco	Kimura et al. ⁸⁴

INFLAMACION	Inflamación crónica de bajo grado	Endotaxemia metabólica: dietas ↑ grasas → ↑ LPS (lipopolisacárido bacterias Gram -) → ↓ bifidobacterias → pérdida de integridad pared intestinal, ↑ marcadores inflamatorios (TF α , IL-1, IL-6 y PAI-1)	Endotelio intestinal, inflamación sistémica	Cani et al. ⁸⁵
	Estimulación sist. Endocanabinoide (ECB)	EI ↑ LPS en obesidad y diabetes → estimulación de ECB → ↑ sistema apelina/ARN m RPJ en tejido adiposo → repercusiones en sist. Cardiovascular y glucosa	Estómago, intestino delgado y grueso, sist. cardiovascular	Geurts et al. ⁸⁶

Tabla 9: Mecanismos que relacionan el papel de la microbiota con la obesidad. Fuente: Adaptación de Khan et al.⁸⁷

Cani et al.⁸⁸ fueron los primeros en relacionar los prebióticos con el aumento de hormonas gastrointestinales (ver Anexo Tabla 12). Comprobaron que la inulina tenía el potencial de aumentar los niveles de proglucagón y GLP-1 (hormonas anorexígenas) y disminuir la grelina (orexígena) en ratas, atribuyéndosele capacidad de actuar como neurotransmisores en el sistema nervioso central (figura 5).

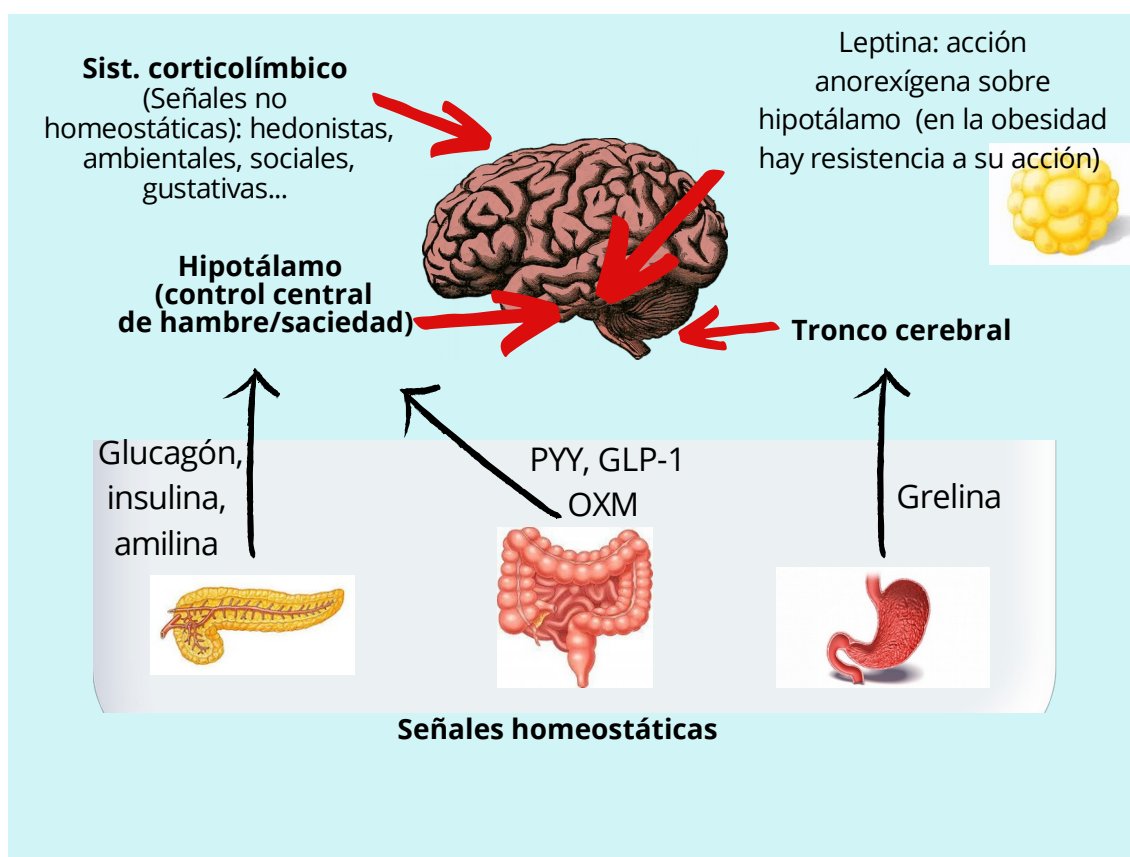


Figura 5: Relación intestino-cerebro. Fuente: propia, adaptada de Hussain et al.¹¹⁰. Las señales no homeostáticas se procesan a través del sistema corticolímbico modulando los centros del apetito del hipotálamo. Las señales homeostáticas, pueden hacerlo de forma directa desde el intestino al tronco cerebral a través del nervio vago, a través del postrema o directamente al hipotálamo a través de la eminencia mediana. Las señales neuronales, nutritivas y hormonales convergen directa e indirectamente en el hipotálamo formando una red de comunicación entre el intestino, el páncreas, el hígado, el tejido adiposo, el tronco cerebral y el hipotálamo.

Estos resultados se basaron en la función del sistema nervioso central como encargado de procesar las señales homeostáticas y no homeostáticas y regular las sensaciones de hambre y saciedad y, por consiguiente, la ingesta. El hipotálamo tiene un papel destacado en la coordinación del control central del apetito. Integra las señales y modula el apetito en respuesta a ellas a través de centros corticales superiores, pertenecientes a la memoria y recompensa alimentaria, el sistema nervioso simpático y parasimpático, influyendo en la motilidad gástrica y la secreción hormonal, entre otros procesos relevantes para la homeostasis energética⁸³.

Los SCFA resultantes de la fermentación de prebióticos actúan como moléculas de señalización uniéndose a receptores acoplados a las proteínas G de las células L enteroendocrinas del intestino, adipocitos y células mononucleares de sangre periférica. Estos receptores son GPR41 y GPR43 (ver Anexo tabla 7) y se encargarán de la secreción de PYY y GLP-1 respectivamente. Una de las hipótesis propuestas es la acción sobre la secreción de hormonas anorexígenas como el péptido tirosina-tirosina (PYY) y el péptido similar al glucagón (GLP-1) que actuarán sobre las neuronas aferentes vagales con su correspondiente acción sobre las respuestas de apetito-saciedad a nivel del sistema nervioso central. Kimura et al.⁸⁴ describieron que GPR43 actúa como un sensor del exceso de energía postprandial en el tejido adiposo blanco, regulando el gasto energético: suprime la señalización de insulina en los adipocitos lo cual inhibe la acumulación de grasa en tejido adiposo y promueve el metabolismo de lípidos y glucosa. Tanto GPR43 como GPR41 mejoran la sensibilidad a la insulina y activan el sistema nervioso simpático a nivel del ganglio para prevenir el exceso de depósito de energía en el tejido adiposo y aumentar el gasto en otros tejidos como el hígado y los músculos (figura 6).

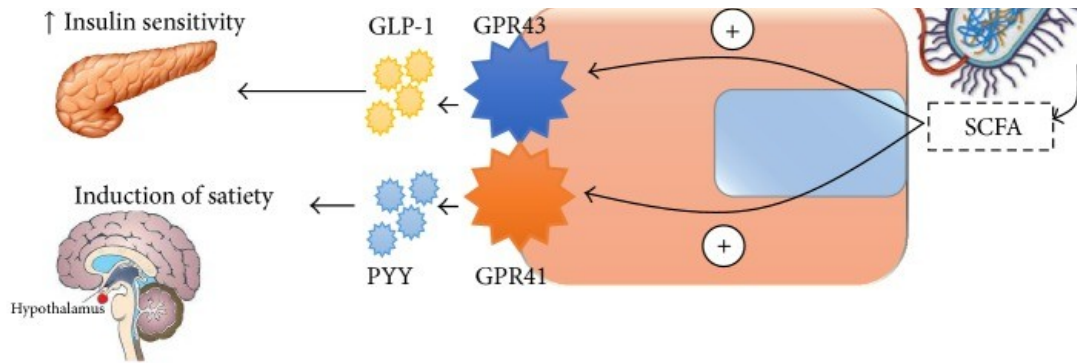


Figura 6. Fuente: Khan et al.⁸⁷ Los SCFA actúan sobre receptores GPR43 y GPR41 de las células L del intestino para secretar GLP-1 y PYY respectivamente. GLP1 actúa

en las células β -pancreáticas estimulando la secreción de insulina y mejorará la sensibilidad en tejidos diana como el hígado. PYY actuará a nivel de SNC induciendo saciedad.

Parnell et al.⁹⁰ también observaron aumentos de GLP1 y PYY con disminución de la grelina en su estudio con ratas con una puntualización: el efecto de los prebióticos sobre el control del peso corporal y el apetito-saciedad es dosis dependiente. Valoraron que, a niveles mayores de fibra prebiótica, mayores eran los cambios en las hormonas gastrointestinales. Posteriormente, Parnell et al.⁹⁷, realizaron una nueva intervención en humanos en la que destaca la reducción de la ingesta energética y el peso corporal sobre todo de masa grasa, en relación con el aumento de PYY y la disminución de la grelina.

Por otro lado, Bomhof et al.⁹². realizaron un estudio en el que comparaban los efectos de los prebióticos y probióticos en ratas. Obtienen reducciones del peso corporal, de masa grasa y de la ingesta, con aumentos de GLP1 y PYY a favor de los prebióticos y no de los probióticos.

Algunos años después del primer estudio en ratas de Cani et al.⁹⁶, realizan un ensayo en humanos con resultados similares pero con una correlación débil: los prebióticos aumenta la fermentación hasta 3 veces más que el grupo control, con aumento de GLP1 y PYY y disminución del apetito con leve saciedad. Concluyeron que la correlación entre las hormonas gastrointestinales y la sensación de hambre-saciedad

descrita por los participantes era baja, dejando en el aire los mecanismos implicados en él.

En el lado opuesto, Frost et al.⁹¹ realiza un estudio que vincula el acetato (SCFA que atraviesa la barrera hematoencefálica) con la pérdida de peso sin que medien las hormonas intestinales. Para ello, se administró el ácido graso intracerebral en ratas obteniendo reducciones en la ingesta y reducciones del peso corporal sin aumentos de PYY y GLP1. Refirieron una actuación directa a nivel del hipotálamo de forma independiente de las hormonas gastrointestinales.

Siguiendo la misma línea, Chambers et al.⁹⁹ realizan un estudio en humanos de larga duración utilizando un éster sintético de inulina propionato comparándolo con inulina. El objetivo era que llegase gran cantidad de propionato al colon sin que se viese afectado por la absorción del intestino delgado y en cantidades equivalentes a ingestas elevadas de fibra (>30 gr/día) sin los efectos secundarios de estas. Los efectos a corto plazo del éster fueron: reducción de la ingesta energética en un 13,8%, aumento significativamente mayor de PYY y GLP1. A largo plazo: disminución progresiva y continua del peso y tejido adiposo abdominal, con disminución subjetiva del apetito pero sin cambios en PYY y GLP1. Esto sugirió que el control de apetito y la ingesta a largo plazo puede estar mediada por mecanismos no relacionados con PYY y GLP1 tal y como proponían Frost et al.⁹¹

Everard et al.⁸⁹ realizan un ensayo en ratas y centran sus hallazgos en los taxones bacterianos como implicados en la obesidad. Observaron que, administrando prebióticos a ratas obesas, aumentan los bacteroidetes, disminuyen los firmicutes y se produce una disminución de la grasa corporal. Para ellos, los cambios en la composición de la microbiota se asocian con inflamación de bajo grado y un aumento del lipopolisacárido bacteriano (LPS): poliglicano de superficie de las bacterias gram negativas que libera citocinas inflamatorias. Esto conduce a la llamada “endotaxemia metabólica”. Para estos autores, los prebióticos suponen una herramienta a través de la cual modular la microbiota revirtiendo estos efectos. Estos hallazgos ya habían sido descritos por Cani et al.¹¹¹ cuando alimentaron a ratas con una dieta alta en grasa y observaron modulaciones de la microbiota y un aumento del LPS plasmático. La dieta alta en grasas producía una degradación de bacterias Gram negativas que liberan LPS. Demostraron que este era capaz de atravesar la barrera intestinal unido a receptores CD14- TLR o toll like receptors: un conjunto de proteínas que forman parte del sistema inmunitario innato y se localizan en la membrana de las células del epitelio

intestinal. Como respuesta a esta unión, se desencadenarán mediadores inflamatorios como TNF, IL1 y IL6.

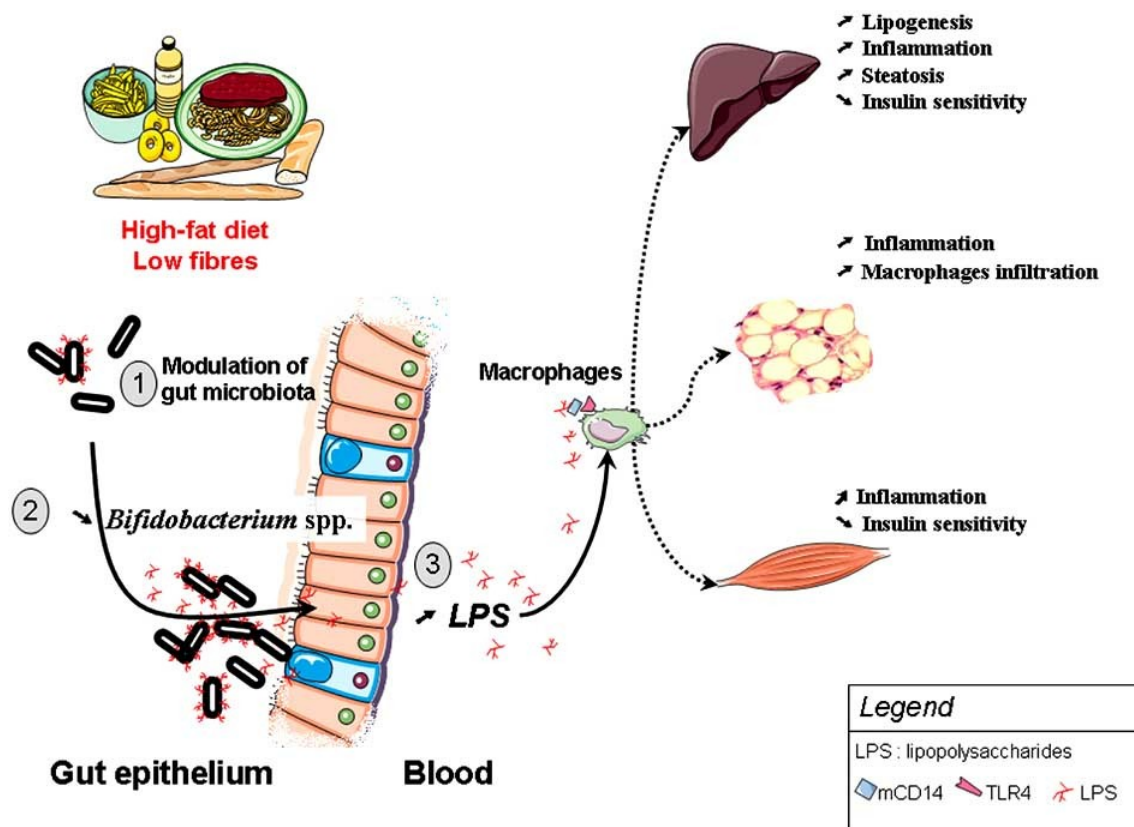


Figura 7: La dieta alta en grasas modula la microbiota (con especial reducción de bifidobacterias) que liberan LPS capaz de migrar unido a receptores CD14-TLR4 produciendo inflamación de bajo grado asociada a desórdenes metabólicos: obesidad, resistencia a la insulina, esteatosis hepática... **Fuente: Cani et al.**¹¹²

Everard et al.⁹³ realizan un estudio posterior en ratas con resultados similares: modulación importante de la microbiota con reducción de la dominancia firmicutes/bacteroidetes (niveles predominantes de firmicutes relacionados con la obesidad) y aparición de nuevos filos. Vinculan el LPS con la inflamación de bajo grado y la resistencia a la insulina asociada a la obesidad, así como con una disminución de la capa mucosa del intestino con alteración de la función barrera. Observan disminución de la leptina sérica en el grupo prebiótico.

Nihei et al.⁹⁵ emplearon el prebiótico de última generación “ciclodextrina” en ratas sometidas a dietas con diferentes porcentajes grasos. Observaron un aumento muy escaso en el peso de las suplementadas con prebióticos, con respecto al alto peso ganado en las que no recibieron prebiótico; así como una alteración de la microbiota a favor de los bacteroidetes. Por el contrario, Dewulf et al.⁹⁸ observaron en humanos una disminución de LPS acompañada de un descenso de la masa grasa y perímetro abdominal con un aumento de firmicutes y una disminución de bacteroidetes.

Nicolucci et al.¹⁰⁰ observaron cambios en el peso y masa grasa en niños (en especial troncal) asociados a cambios en la microbiota: aumento de bifidobacterias con disminución de bacteroidetes en el grupo suplementado con prebióticos. Midieron niveles séricos de interleucina 6 con disminución en el grupo prebiótico. Esto fue asociado a una reducción de la inflamación de bajo grado que produce endotaxemia metabólica.

El factor común en los 3 primeros estudios es el descenso del LPS. En el último, se asocia a una disminución de citoquinas proinflamatorias igualmente asociadas a la inflamación de bajo grado que la LPS. No se encontró concordancia entre los aumentos y disminuciones de bacteroidetes y firmicutes en los 4 estudios.

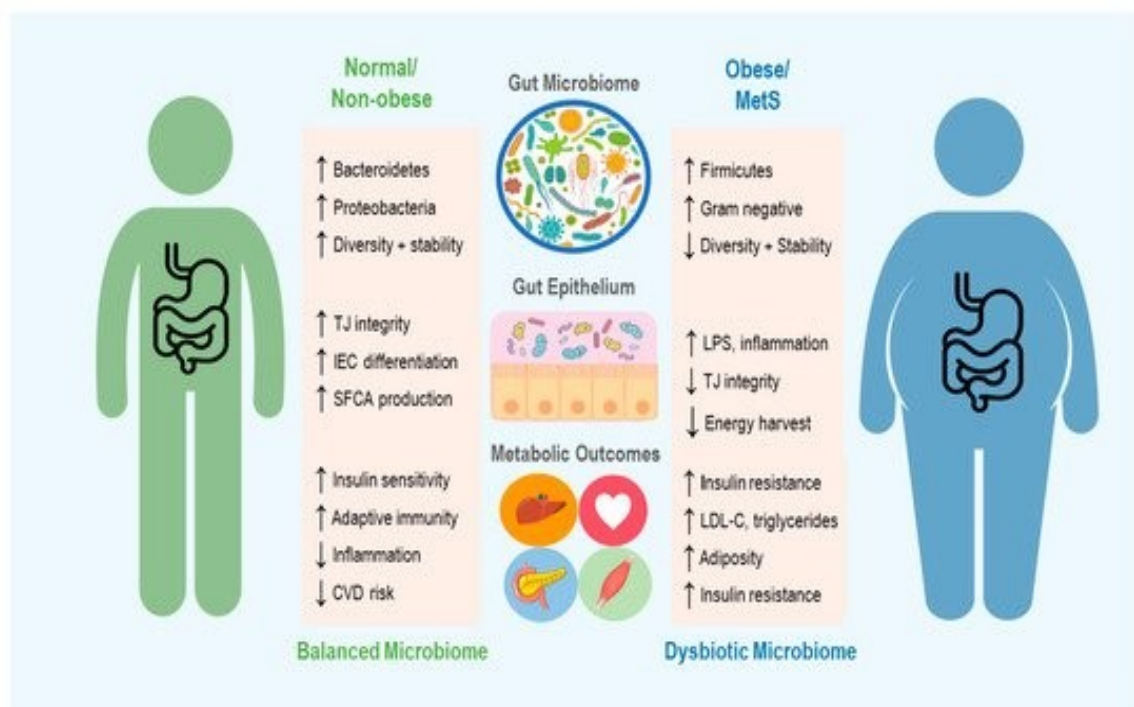


Figura 8: Implicación de la microbiota en el normopeso y la obesidad. Fuente: Green et al. ¹¹³

Los hallazgos de Zou et al.⁹⁴ aportaron un nuevo enfoque: el papel de la interleucina 22. Para ellos, los cambios metabólicos, de peso y de adiposidad observados en ratas no tienen relación con cambios en taxones de la microbiota, ni con hormonas gastrointestinales ni siquiera con los SCFA. La inulina estimula las bacterias de la microbiota induciendo la liberación de interleucina-22 que promueve la proliferación de células L, reduce la invasión patógena (mediante inducción de antimicrobianos con Reg3) y mejora el síndrome metabólico gracias a las repercusiones positivas sobre la inflamación de bajo grado.

6. Discusión

Se han revisado un total de 8 estudios (Tabla 8) que evaluaron la acción de los prebióticos en la modulación de la microbiota. Todos ellos fueron ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en humanos. La duración osciló entre los 14 y los 35 días, únicamente uno de los estudios amplió su duración hasta los 90 días. La cantidad de prebiótico administrada fue de 13 gr de media, con valores mínimos de 7,7gr y un máximo de 20 gr en uno de ellos. Un total de de 251 adultos participaron en los 8 estudios, siendo 15 el número más bajo de muestra y 42 el más alto. De estos, la mitad (125 adultos), fueron sometidos al grupo prebiótico y el resto a placebo. El análisis de microbiota fecal demostró un claro aumento en el género bacteriano bifidobacterium en todos los estudios, incluso los que utilizaron dosis más bajas de prebióticos. Quedó constancia del **poder de acción selectiva** de los prebióticos en los taxones microbianos. Si bien es cierto, que se demostraron **diferencias interindividuales**. Algunos voluntarios no presentaron cambios ante la administración de prebióticos, siendo identificados como “**no respondedores**”. Esto destaca que las respuestas no son universales y que dependerán de la microbiota con la que parte el individuo. Sería conveniente realizar estudios que involucren a un mayor número de participantes para observar la variabilidad en las respuestas, así como un estudio más detallado del perfil de los individuos “no respondedores”.

Los resultados que vinculan el consumo de prebióticos con cambios en el peso corporal mostraron una correlación positiva, si bien los mecanismos implicados arrojaron resultados variopintos. Se revisaron un total de 13 ensayos clínicos

aleatorizados controlados con placebo, de los cuales 8 se realizaron en animales (ratas) y 5 en humanos. Los prebióticos usados fueron FOS e inulina principalmente y uno de ellos ciclodextrina.

- ◆ 5 estudios (3 en ratas y 2 en humanos) mostraron disminución del **peso corporal** en el grupo tratado con prebióticos. Un 38% de los estudios mostraron cambios para el peso.
- ◆ 9 estudios mostraron disminución de la **masa grasa** (5 en ratas y 4 en humanos) en el grupo prebiótico. Esto supone un 70% de los estudios revisados.
- ◆ Un único estudio describió un aumento de peso leve en el grupo prebiótico (Nihei et al.⁹⁵). Situándonos en contexto, el estudio fue realizado en ratas a las que se sometió a una dieta alta en grasas. Se dividió la muestra en dos grupos y a uno de ellos se administró prebiótico. Los resultados mostraron una ganancia de peso inferior en el grupo prebiótico. No se obtuvo disminución del peso corporal, pero sí una ganancia menor con respecto al grupo control.
- ◆ Del total de estudios, un estudio realizado en ratas (Parnell et al.⁹⁰) no mostró cambios significativos en peso ni en masa grasa. El estudio de Cani et al.⁹⁶ realizado en humanos no mostró cambios en estos parámetros, pero sí redujo la ingesta energética. Esto puede deberse al seguimiento a corto plazo realizado, ya que dicho estudio tuvo una duración de 2 semanas.
- ◆ Como resumen podemos afirmar que el 15% de los estudios revisado no muestran cambios en la masa grasa y el peso corporal. De este 15%, un 7.5% sí muestra cambios en la ingesta energética frente a un 7,5 % que no. El 85% de los estudios muestra reducciones en la masa grasa y/o peso corporal con el uso de prebióticos frente a placebo.

En cuanto a los mecanismos implicados, Los hallazgos tras la revisión de nuestros estudios podemos clasificarlos en 3 grupos:

Mecanismo propuesto	Estudios a favor	Estudios en contra	Discusión
Cambios en taxones microbiano	↑ firmicutes: Zou et al. ⁹⁴ Dewulf et al. ⁹⁸ Nicolucci et al. ¹⁰⁰	↑bacteroides: Everard et al. ⁸⁹ , Bomhof et al. ¹⁴ , Everard et al. ⁹³ , Nihei et al. ⁹⁵	Se observa disparidad en los filos implicados en los estudios revisados: unas veces a favor de firmicutes, otras de bacteroidetes. Nuestros estudios no muestran resultados contundentes ni uniformes al respecto
Aumento GLP-1, PYY	Cani et al. ⁸⁸ , Bomhof et al. ⁹² , Parnell et al. ⁹⁷ y Cani et al. ⁹⁶	Frost et al. ⁹¹ Chambers et al. ⁹⁹	4 estudios relacionan el consumo de prebióticos con ↑ de GLP-1 y PYY y acción sobre centro de saciedad hipotalámico. Frost et al. ⁹¹ demuestran cambios en saciedad con acciones directas sobre hipotálamo sin mediar GLP1, PYY. Chambers et al. ⁹⁹ refiere que la mediación es a corto plazo, no observándose a largo plazo. Resultados contradictorios, se necesitan más estudios vinculantes.
Inflamación de bajo grado	Everard et al. ⁸⁹ , Everard et al. ⁹³ , Nicolucci et al. ¹⁰⁰ , Zou et al. ⁹⁴ y Dewulf et al. ⁸⁹	Ninguno	↓ de LPS y sustancias proinflamatorias (interleucinas) se relacionado con una modulación de la microbiota (disminución de bacterias Gram – productoras de LPS) y proliferación de enterocitos y células L (mejoría de la función barrera). Es discutible si esta función se debe al efecto selectivo sobre determinados taxones de los prebióticos o al efecto fibra per se.

Así pues, basándonos en los resultados de los estudios revisados, podemos afirmar que los prebióticos muestran cambios en el peso corporal y/o masa grasa en un 85%, quedando en evidencia el **efecto beneficioso** en la homeostasis energética y la reducción del peso corporal y/o masa grasa. No hay homogeneidad en cuanto a los **mecanismos implicados**. Los estudios con los que contamos son mayoritariamente en ratas. Holscher et al.⁵¹ señalaron un dato a tener en cuenta en los estudios en ratas relacionado con la practica de la coprofagia en los roedores que puede alterar la microbiota. Los realizados en humanos son escasos y cuentan con muestras pequeñas (38 y 30 individuos respectivamente). El número insuficiente de sujetos incluidos en la mayoría de los estudios hace que su poder estadístico sea insuficiente para detectar pequeñas variaciones.

Por otro lado, se debe tener en cuenta, que los resultados en animales no deben extrapolarse en su totalidad a los humanos: existen claras diferencias fisiológicas, anatómicas y de composición de microbiota. Además, los porcentajes de fibras que se administran en los ensayos con ratas son muy superiores al porcentaje correspondiente por peso corporal de los humanos, con dosis a menudo hasta 40 veces mayores. Cantidades equiparables en humanos pueden suponer problemas a la hora de su ingestión y tras esta (flatulencias, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, hinchazón...).

Si bien, los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo que hemos revisado suponen un gold standard en evidencia científica, se necesitan más investigaciones con mayor número de voluntarios que ayuden a dilucidar los mecanismos de actuación de forma más precisa. Es probable que la mediación no quede explicada por un único mecanismo, sino por un engranaje teniendo como base las características propias del individuo y su microbiota. Tener en cuenta la “individualidad” es clave en toda acción sobre la salud.

Al margen de estas conclusiones, surgen hipótesis que podrían explorarse en un futuro:

- ◆ ¿Los resultados obtenidos en los ensayos con prebióticos se deben a la acción selectiva sobre determinados taxones bacterianos o podría el resto de las fibras fermentables tener el mismo impacto?
- ◆ ¿Cuáles son los mecanismos concretos por los cuales los prebióticos reducen el peso corporal y/o la masa grasa?
- ◆ ¿Son estos resultados dosis-dependientes? ¿Qué recomendación general de dosis diaria prebiótica se puede dar para obtener beneficios en la microbiota sin efectos secundarios? ¿O, por el contrario, esta debe individualizarse?

7. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

Tal y como se comentó en la fase de discusión, se ha encontrado evidencia de la capacidad de modulación selectiva de los prebióticos, así como de sus efectos sobre

la reducción en el peso corporal y/o masa grasa. Determinar los mecanismos implicados suponen un reto para la comunidad científica.

Basándome en la hipótesis de si los efectos obtenidos con las fibras prebióticas se deben a su carácter selectivo o al efecto fibra per se, propongo el siguiente estudio científico que, además, servirá de preliminar para otros estudios que intenten dilucidar el mecanismo de acción, así como de ayuda para determinar dosis efectivas con buena tolerancia.

Título: Prebióticos vs fibra fermentables ¿efectivos en el tratamiento del sobrepeso y obesidad?

Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, doble ciego y paralelo.

Descripción: Intervención en humanos para comparar los resultados en el peso corporal y masa grasa en individuos con sobrepeso y obesidad, sin otras patologías asociadas, tras la administración de fibras prebióticas, fibras fermentables y placebo. La duración de la intervención será de 6 meses. Llevarán una dieta equilibrada normo calórica. Se llevarán a cabo mediciones antropométricas, variables analíticas, cuestionarios para valorar sensaciones de apetito y saciedad, así como seguimiento de la ingesta energética a partir de cuestionarios auto administrados.

Consideraciones éticas: Se solicitará el “Informe sobre los aspectos éticos que afectan a las investigaciones con seres humanos” al Comité de Ética de la Investigación del Gobierno de España. Se elaborará un documento de información para los participantes, así como un Consentimiento informado para investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o utilización de muestras o datos humanos.

Muestra: Estará formada por sujetos con edades comprendidas entre los 18 y 65 años pertenecientes al Área de Salud de La Palma, que otorgan libremente y en plenas facultades, su consentimiento de participación en el estudio. Para el cálculo de la muestra se tendrán en cuenta los errores tipo I y II aceptables, así como el porcentaje esperado de pacientes que abandonarán el estudio.

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres de entre 18 y 65 años
- IMC \geq 25

- Adscritos al Área de Salud de la Palma
- Sin tratamiento médico prescrito
- Sin otras patologías crónicas ni agudas en el momento del inicio del estudio

Criterios de exclusión:

- Enfermedades crónicas o agudas
- Tratamiento farmacológico
- No tener autonomía en la toma de decisiones
- Embarazo o lactancia
- Consumo de alcohol o drogas

Diseño e intervención: Los sujetos se dividirán en 3 grupos mediante aleatorización por bloques dependiendo del suplemento que les será administrado: inulina, pectina o placebo. La administración de los suplementos se hará de forma gradual en el plazo de 15 días con el fin reducir los posibles efectos adversos, comenzando con dosis de 5 gr y aumentando ingestas según tolerancia hasta llegar a la dosis completa de 30gr/día durante el desayuno. Los 30gr/día se basan en las recomendaciones de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria sobre ingesta de fibra dietética diaria. Serán instruidos para llevar una dieta normo calórica, haciéndose un seguimiento semanal de la ingesta mediante registros de 24 horas vía mail. Este cuestionario servirá también para valorar cambios en el apetito/saciedad. Se les indicará mantener su estilo de vida habitual.

- Grupo 1 (prebiótico): Dieta normo calórica con 30 gr de inulina

- Grupo 2 (fibra no prebiótica): Dieta normo calórica con 30 gr de β pectina

- Grupo 3 (control): dieta normo calórica con 30 gr de placebo

Se realizará enmascaramiento de los suplementos en sobres iguales con textura polvo y aromatizados con vainilla para evitar diferencias entre ambos compuestos.

Variables:

- Mediciones antropométricas: IMC, medición de circunferencia abdominal, absorciometría de rayos X de doble energía para medición de masa grasa, masa

magra y masa ósea. Se realizarán previo al inicio del estudio y posteriormente 1 vez al mes.

- Evaluación de sensaciones subjetivas de hambre/saciedad: se realizará a través de un cuestionario tipo “escala visual análoga” de 10 puntos donde se valorará la sensación de hambre, saciedad, así como parámetros de tolerancia (flatulencias, plenitud gástrica, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea). Se realizará una vez a la semana a través de correo electrónico.

- Valoración de ingesta energética y cumplimiento de dieta normo calórica: Se realizará un registro de la ingesta de 24 horas para los que se les instruyó previamente sobre el uso de la balanza y registro adecuado. Se realizará una vez a la semana a través de correo electrónico en días aleatorios.

- Mediciones bioquímicas mediante venopunción: se canalizará un catéter venoso que se mantendrá hasta la última muestra del día, con el fin de evitar múltiples técnicas invasivas en los participantes. Se realizarán previo al inicio del estudio, el día 1 y posteriormente una vez al mes hasta el final:

- Perfil lipídico (triglicéridos, HDL, LDL, colesterol total): se realizará de forma basal
- Glucosa: se controlará de forma basal, a los 15 minutos, a los 60 minutos, a los 120 minutos, a los 240 minutos y a los 360 minutos tras la ingesta.
- Hormonas gastrointestinales: GLP-1, PYY, grelina, insulina y leptina. se controlará de forma basal, a los 15 minutos, a los 60 minutos, a los 120 minutos, a los 240 minutos y a los 360 minutos tras la ingesta
- Mediadores de inflamación crónica de bajo grado: TNF α , IL-6 y LPS. Se

controlarán de forma basal.

- Muestras de heces mediante qPCR del gen de ARNr 16S: Se pretende identificar tanto la variación como la cantidad relativa de las comunidades del tracto intestinal humano. Se recogerá el día 1 de estudio y posteriormente de forma mensual.

Análisis de las variables: Se utilizará el análisis de varianza ANOVA para determinar los principales efectos de los prebióticos, fibras dietéticas y placebo y sus interacciones. Se completará con el software SPSS. En función de correlaciones

8. Conclusiones

En el actual entorno “obesogénico” en el que dietas bajas en fibras y altas en grasas y azúcares, junto con el sedentarismo y unos hábitos no saludables predominan entre la población, los prebióticos se sitúan en el punto de mira como mediadores claves entre la microbiota intestinal y el sobrepeso/obesidad.

El concepto de prebiótico surge hace unos 30 años y ha sufrido diversas modificaciones que han ido de la mano de los diferentes avances y descubrimientos del microbioma. La última actualización elaborada por la Asociación Científica Internacional de Prebióticos y Probióticos (ISAAP) los define como “*un sustrato que es utilizado selectivamente por microorganismos hospedadores que confieren un beneficio para la salud*”. Su capacidad de acción “selectiva” sobre determinados taxones los posiciona como una herramienta clave para inducir determinados cambios en el perfil microbiano intestinal.

Están presentes, de forma natural, en diversos alimentos como puerros, cebollas, remolacha, espárragos, plátano, tomate, leche materna, ajo, achicoria... En Europa, la “inulina de achicoria” es el único prebiótico aprobado por la EFSA cuya adicción en diferentes alimentos preparados será señalada como una declaración de “propiedades saludables”.

Existe multitud de evidencia científica en humanos que demuestran la modulación de la microbiota cuando se consumen determinadas cantidades de prebióticos, siendo los más ampliamente estudiados los oligosacáridos (FOS, inulina y GOS). Los estudios revisados, revelan aumentos en los géneros bifidobacterium y lactobacillus principalmente.

En cuanto a los estudios que los relacionan con el peso corporal y/o masa grasa, se ha encontrado evidencia a favor del descenso de ambas variables en un elevado porcentaje de los estudios. Si bien es cierto que, en los mecanismos implicados en estos efectos, no existe homogeneidad al respecto.

En esta revisión bibliográfica, los estudios valorados han dejado constancia de los beneficios del consumo de prebióticos en la salud y la necesidad de seguir ampliando información científica en este campo. Serán necesarios más estudios que involucren un mayor número de voluntarios con un seguimiento más amplio y exhaustivo y que tengan en cuenta las características individuales de los sujetos. Cada sujeto posee un perfil microbiano único que debe ser tenido en cuenta a la hora de realizar intervenciones, ya que la tolerancia a la fibra está altamente “individualizada”. Además, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que este no posea determinadas especies clave o estas no sean funcionales. Es por ello por lo que, a pesar de sus numerosas virtudes, hoy en día no es viable hacer recomendaciones sobre ingesta concretas de prebióticos para reducir el peso o la masa grasa. No contamos con respaldo científico que nos indique dosis seguras y efectivas en humanos para tal fin. Quizás en un futuro, no muy lejano, puedan realizarse indicaciones de ingestas prebióticas de forma personalizada de la mano de la nutrición molecular y las dietas según genotipo.

Dado que estos se encuentran en fuentes naturales, se fomentará el consumo de productos que los contengan dentro de una dieta variada y equilibrada y un estilo de vida saludable como piezas claves para tener a raya la creciente pandemia de sobrepeso y obesidad y, por su puesto, para tener una microbiota en equilibrio saludable o eubiosis.

9. Anexos

TIPOS DE FIBRAS ALIMENTARIAS		
Tipo de fibra	Definición	Subtipos
Polisacáridos no almidón	Polímeros de al menos 20 monosacáridos	<ul style="list-style-type: none"> - Celulosa: abundante en paredes vegetales de frutas, frutos, verduras y cereales (salvado) - β-glucanos: vegetales - Hemicelulosa: en conjunto con la celulosa - Pectinas: en la pared celular de cítricos y manzana - Gomas - Mucilagos: en plántago, flores de malva, algas y semillas de lino.
Oligosacáridos resistentes	Polímeros de entre 3 y 10 monosacáridos	Fructanos achicoria, cebolla, ajo, alcachofa
		- Fructooligosacáridos (FOS) - Inulina: mayor longitud de la cadena
		Galactooligosacáridos (GOS): en leche de vaca y algunas legumbres
		Oligosacáridos de leche humana (HMO)
		Xilooligosacáridos (XOS): frutas, verduras, miel y leche
Isomaltooligosacáridos (IMOS): salsa de soja, sake y miel		
Ligninas	No está formada por monosacáridos sino por polímeros de hidroalcoholes. En verduras y frutas maduras y salvado de cereales	
Sustancias asociadas a polisacáridos no almidón	Poliésteres de ácidos grasos, hidroácidos y fenoles.	
Almidones resistentes	Suma del almidón y sus productos de degradación	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo 1/AR1 (atrapado): en granos de cereales y legumbres - Tipo 2/AR2 (cristalizado): patata cruda, plátano verde y harina de maíz - Tipo 3/AR3 (retrogradado): proceso de enfriado tras aplicación de calor. En pan, copos de cereales, patata cocida y enfriada y precocinados - Tipo 4/AR4 (modificado): modificado químicamente por la industria (procesados)
Hidratos de carbono	sintetizados artificialmente	Polidextrosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxime-

<p>sintéticos</p>		<p>Tilpropilcelulosa, ciclodextrinas y otros derivados de la celulosa.</p>
<p>Fibras de origen animal</p>	<p>Análogos a los hidratos de carbono</p>	<p>Quitina, quitosán, colágeno, condroitina</p>

Tabla 1. Tipos de fibras dietéticas. Fuente: Escudero et al. ¹⁹ y Davani et al. ²²

SCFA COMO MOLECULAS DE SEÑALIZACION			
RECEPTORES	SCFA IMPLICADO	FUNCIONES	REFERENCIAS
GPR43/ FFA2	ACETATO, PROPIONATO	<ul style="list-style-type: none"> - Inmunitaria: generación de células reguladoras del colon (tregs), quimiotaxis de neutrófilos - Tejido adiposo: acción antilipólisis - Control de inflamación intestinal - Metabólico: Aumento de sensibilidad a la insulina y del gasto energético - Control apetito: relacionado con secreción de GLP1 y PYY y la activación de neuronas hipotalámicas por el acetato responsables de la saciedad 	<ul style="list-style-type: none"> - Kimura et al.⁵⁷ - Tolhurst et al.⁵⁸ - Maslowski et al.⁵⁹ - Frost et al.⁶⁰
GPR41/FFA3	BUTIRATO/ PROPIONATO	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento sensibilidad insulina: la glucosa desintetizada de novo del epitelio intestinal se detecta en la vena porta y señala a través de un circuito neural intestino-cerebro - Saciedad: aumento de GLP1 y PYY postprandial - Disminución de respuesta respiratoria alérgica: fomento de hematopoyesis de células dendríticas en pulmones 	<ul style="list-style-type: none"> - De Vadder et al.⁶¹ - Chambers et al.⁶² - Trompette et al.⁶³
GPR109A	BUTIRATO	<ul style="list-style-type: none"> - Homeostasis inmunitaria: regulador de las células T reguladoras (Tregs) y productoras en intestino - Anticancerígeno: reducción del riesgo de cáncer de colon - Inflamación intestinal: déficit relacionado con colitis ulcerosa 	<ul style="list-style-type: none"> - Singh et al.⁶⁴ - Cresci et al.⁶⁵ - Tang et al.⁶⁶ - Wang et al.⁶⁷
INHIBIDOR HDAC	BUTIRATO	<ul style="list-style-type: none"> - Moduladores del cáncer colorectal inhibiendo las histonas de deacetilación de cromatina. Funciones de apoptosis, diferenciación y proliferación celular - Acción antiinflamatoria y de homeostasis inmunitaria: suprime efectos inflamatorios en macrófagos y diferenciación de células dendríticas en médula ósea 	<ul style="list-style-type: none"> - Flint et al.⁶⁸ - Chang et al.⁶⁹ - Singh et al.⁶⁴

Tabla 7: SCFA como moléculas de señalización. Fuente: adaptaciones de Koh et al.⁵² y Makki et al.⁷⁰

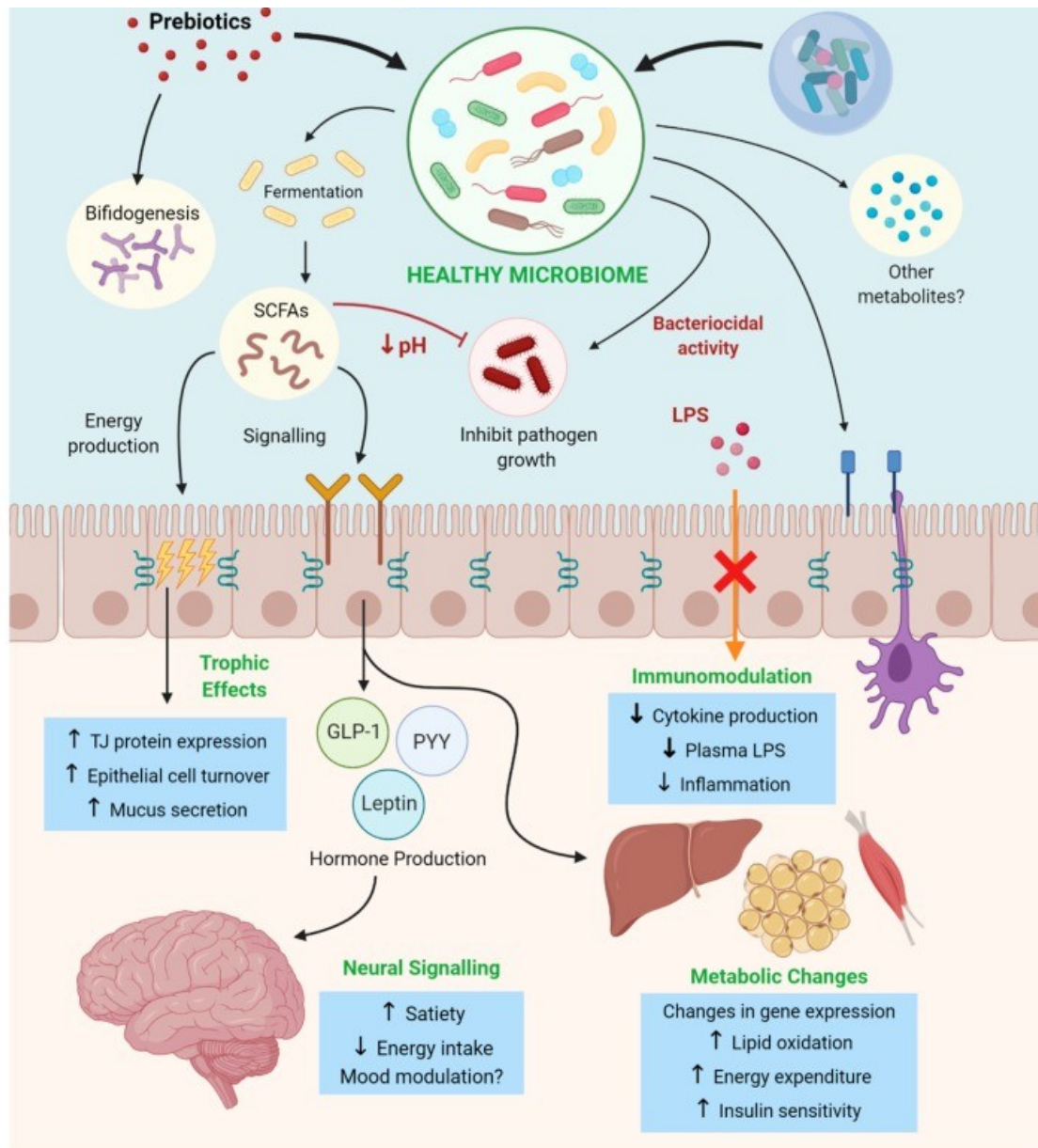


Figura 4: Modulación de la microbiota mediante prebióticos y sus diferentes vías de actuación. Fuente: Green et al.¹¹³

ENSAYOS CLÍNICOS EN ANIMALES

Prebiótico	Objetivo	Descripción	Resultado	Referencia
Fructanos (oligofructosa o inulina)	Modulación de péptidos gastrointestinales a través de prebióticos	Muestra: ratas. Grupo 1 (dieta con fructanos), grupo 2 (dieta estándar). Duración: 3 semanas	En grupo prebiótico: ↓ ingesta energética y la masa grasa ↑ GLP1 y PYY con ↓ grelina	Cani et al. ⁸⁸ (2004)
Oligofructosa	Modulación de microbiota y parámetros biológicos tras prebióticos en ratas obesas y diabéticas	Muestra: ratas obesas y diabéticas. Grupo 1 (dieta con oligofructosa), grupo 2 (dieta estándar). Duración: 5 semanas	En grupo prebiótico: Modulación microbiota: ↑ bacteroidetes, ↓ firmicutes, aumento x10 la abundancia de 16 taxones ↑ células L y sus parámetros: GLP1, PYY ↓ de masa grasa pero no de peso corporal ↓ glucemia en ayunas y mejor tolerancia a la glucosa ↓ LPS y mejoría de la función barrera intestinal	Everard et al. ⁸⁹ (2011)
Inulina	Efectos dosis-dependientes de los prebióticos en el peso corporal en ratas magras y obesas	Muestra: ratas magras y obesas (carecen de leptina) asignadas a 3 grupos: grupo 1 (dieta sin fibra), grupo 2 (10% fibra), grupo 3 (20% inulina). Duración: 10 semanas	En grupo prebiótico: Sin efectos sobre el peso corporal ni en la ingesta ↑ GLP1 y PYY en ratas magras y obesas ↓ grelina en ratas magras y obesas	Parnell et al. ⁹⁰ (2012)
Inulina	Valoración del mecanismo por el que los SCFA inhiben apetito y repercuten sobre el peso corporal	Muestra: ratas con dieta estándar. Grupo 1 (celulosa poco fermentable), grupo 2 (inulina). Duración: 8 semanas	Grupo 2 suplementado con prebiótico: ↓ de la ganancia de peso corporal y reducción de la ingesta de alimentos no relacionado con PYY y GLP1	Frost et al. ⁹¹ (2014)
Oligofructosa	Establecer efectos de prebióticos y probióticos de forma individual en la modulación de microbiota y metabolismo en ratas	Muestra: ratas obesas asignadas a 4 grupos. Grupo 1 (control), grupo 2 (oligofructosa), grupo 3 (probiótico: bifidobacterium animalis), grupo	Grupo 2: prebiótico ↑ Bacteroides, Lactobacillus, Bifidobacterium, sin cambios en probiótico ↓ ingesta, del peso corporal, masa grasa y % de masa grasa	Bomhof et al. ⁹² (2014)

	obesas	4: pre+probiotico	↓ insulina en ayunas y leptina. ↑ PYY y GLP1	
Oligofruktosa	Dilucidar el impacto de los prebióticos en dieta normal y alta en grasa en ratas en relación con modulación de microbiota y sus funciones	Muestra: ratas divididas en 4 grupos. Grupo1: dieta estándar Grupo2 (dieta con prebióticos: oligofruktosa) grupo 3: alta en grasas (60% grasa) Grupo 4: alta en grasa suplementada con oligofruktosa Duración: 8 semanas	Grupo 4: dieta alta en grasa con prebiótico Modulación importante de la microbiota: ↓ de la dominancia firmicutes/bacteroidetes con ↑ de bacteroidetes y aparición de nuevos filos ↓ Leptina 4 veces menos en comparación con el grupo 3 asociado a una ↓ de la masa grasa	Everard et al. ⁹³ (2014)
Inulina	Dilucidar el mecanismo por el cual la inulina suprime la adiposidad y sus parámetros asociados de síndrome metabólico en dietas altas en grasa en ratas	Muestra: ratas con dieta alta en grasas. Grupo 1 (dieta alta en grasa con fibra soluble) grupo 2 (dieta alta en grasa con inulina en dosis altas 20%)	Grupo 2: prebiótico ↓ peso corporal, adiposidad, masa grasa y tamaño de adipocitos (excepto en tejido adiposo marrón) ↓ niveles colesterol y la ingesta de alimentos ↑ n° enterocitos y células L ↑ Firmicutes vs bacteroidetes con cambios drásticos en la microbiota	Zou et al. ⁹⁴ (2017)
Ciclodextrina	Modulación de microbiota, producción de SCFA y metabolismo lipídico en ratas con dieta alta en grasa	Muestra: ratas. Se dividen en: grupo 1 (normograsa), grupo 2 (alta en grasa), grupo 3 (alta en grasa+prebiótico). Duración: 16 semanas	En grupo suplementado con prebiótico: Ligero aumento de peso en grupo suplementado con prebiótico, siendo elevado en la dieta alta en grasa ↑Bacteroides, Bifidobacterium, Lactobacillus y SCFA con ↓ en alta en grasa	Nihei et al. ⁹⁵ (2018)

Tabla 10: Ensayos clínicos en animales: consumo de prebióticos con cambios en peso corporal

ENSAYOS CLINICOS EN HUMANOS

Prebiótico	Objetivo	Descripción	Resultados	Referencia
Fructano: inulina+FOS	Valoración de saciedad y respuesta de hormonas: PYY, GLP1 y PP en adultos normopeso	Muestra: 10 adultos sanos con IMC normal. Asignación aleatoria a 2 grupos: grupo 1 (16gr prebiótico/día), grupo 2 (16gr de dextrina/día). Duración: 2 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> - Fermentación colónica 3 veces mayor con prebiótico - ↑ GLP1 y PYY con prebiótico - ↓ hambre con ↑ leve de Saciedad en prebióticos, sin cambios en grupo control. ↓ ingesta energética 	Cani et al. ⁹⁶ (2009)
Oligofructosa	Valorar efecto prebiótico sobre peso, hormonas PYY, GLP1 y saciedad en adultos con sobrepeso/obesidad	Muestra: 48 adultos con sobrepeso/obesidad. Asignación aleatoria a grupo 1 (21 gr oligofructosa/día) y grupo 2 (placebo). Duración: 12 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ peso, sobre todo masa grasa troncal en grupo prebiótico. ↑ peso en grupo control - ↑ GLP1 sin cambios en PYY para prebióticos - ↓ 29% de consumo de energía/día en grupo prebiótico sin cambio en apetito/saciedad 	Parnell et al. ⁹⁷ (2009)
Inulina+ oligofructosa	Valorar efectos de prebiótico en el peso y endotaxemia metabólica en mujeres obesas	Muestra: 30 mujeres con IMC ≥ 30 asignadas de forma aleatoria a: grupo 1 (16 gr/día de prebiótico inulina oligofructosa 50:50) y grupo 2 (placebo). Duración: 12 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> - Sin diferencias significativas de peso y perímetro abdominal entre ambos grupos. Ligera ↓ de masa grasa en grupo prebiótico - ↓ de LPS en ambos grupos más pronunciada en grupo prebiótico - ↑ Firmicutes y actinobacterias, ↓ bacteroidetes 	Dewulf et al. ⁹⁸ (2013)
Inulina propionato vs	Valorar la acción de propionato de inulina vs inulina a corto y largo	Muestra: 60 adultos con IMC ≥ 25, asignadas de forma aleatoria a: grupo 1 (10 gr de éster sintético de	Inulina propionato vs control: <ul style="list-style-type: none"> - ↑ de PYY y GLP1 entre 1,8 y 3 veces + con el propionato 	Chambers et al. ⁹⁹ (2015)

Inulina	plazo sobre la ingesta y las hormonas PYY y GLP1 en adultos con sobrepeso/obesidad	propionato de inulina) grupo 2 (10 gr inulina). Duración: 24 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ 13,8% de ingesta de energía - Sin cambios en hambre/saciedad - ↓ grasa abdominal <p>A largo plazo: ↓ 3-5% la ganancia de peso y grasa abdominal. No se observa ↑ de PYY y GLP1</p>	
Inulina+ oligofructosa	Valorar disminución de grasa corporal con prebióticos en niños con sobrepeso/obesidad	Muestra: 38 niños de entre 7 y 12 años con sobrepeso/obesidad (percentil>85 para IMC). Asignación aleatoria a grupo 1 (mezcla de prebiótico 8gr/día) y grupo 2 (placebo). Duración: 16 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo prebiótico: ↓ 3,1% del peso corporal, ↓ 2.4% de grasa corporal de la cual un 3,8% es troncal. ↑ género bididobacterium, ↓ bacteroides - Grupo placebo: ↑ 0,5% del peso corporal con un ↑ 0,05% de grasa corporal - ↓ Interleucina 6 relacionada con endotaxemia 	Nicolucci et al. ¹⁰⁰ (2017)

Tabla 11: Ensayos clínicos en humanos

HORMONAS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL

HORMONA	SINTESIS	FUNCION	MECANISMO ACCION	REFERENCIAS
Colecistoquinina / CCK	Células L del intestino delgado	Anorexígena	Promueve la digestión de grasas y proteínas. Aumento de la saciedad tras la ingestión. Acción en troco cerebral e hipotálamo a través de nervio vago. No eficaz a largo plazo para el control de la saciedad.	Kopin et al. ¹⁰¹
Grelina	Células A del fondo gástrico	Orexígena	Aumento de la motilidad, disminución de la utilización de grasas y estimulación de hormona del crecimiento. Se eleva antes de la ingesta y disminuye tras esta. Relacionada con recompensa alimentaria por estrés	Kojima et al. ¹⁰² Chuang et al. ¹⁰³
Péptido tirosina-tirosina (PYY)	Células L del tracto gastrointestinal	Anorexígena	La forma activa es el PYY3-36. Aumenta tras la ingesta durante varias horas en función de las calorías y sobre todo de las proteínas. Aumentos superiores en la obesidad. Disminuye el vaciado gástrico: "reflejo de freno íleo"	Batterham et al. ¹⁰⁴ Vrang et al. ¹⁰⁵
Polipéptido pancreático (PP)	Células PP de los islotes pancreáticos	Anorexígena	Retrasa el vaciado gástrico	Batterham et al. ¹⁰⁴
Péptido similar al glucagón: GLP-1	Células L del tracto gastrointestinal	Anorexígena	Liberación postprandial proporcionalmente a las calorías consumidas y en especial la glucosa (importante efecto sobre la ↓ de glucosa). ↑ insulina, ↓ glucagón, enlentece el vaciado gástrico. ↓ apetito: "reflejo de freno íleo"	Kreymann et al. ¹⁰⁶ Vilsbøll et al. ¹⁰⁷
Oxintomodulina	Celulas L tracto gastrointestinal	Anorexígena	Retrasa el vaciado gástrico de forma similar al GLP-1. Se diferencia en su menor afinidad por receptores y su ↓ de la grelina	Chaudhri et al. ¹⁰⁸
Glucagón	las células α del páncreas	Anorexígena	Mantener niveles de glucosa mediante glucogenolisis hepática y gluconeogénesis, promueve la saciedad. Aumenta tras la ingesta, sobre todo de proteínas	Svoboda et al. ¹⁰⁹

Tabla 12: Hormonas del sistema gastrointestinal implicadas en el control hambre/saciedad. Fuente: Hussain et al.¹¹

10. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la obesidad [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017. [Consultado el 24 de marzo de 2021] Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>
2. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes.* 2008; 32(9): 1431-7. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102>
3. Visscher TLS, Seidell JC. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Annu Rev Public Health.* 2001;22:355-75. doi: <https://doi.org/10.1159/000375143>
4. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. [Consultado el 24 de marzo de 2021] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. Chang CS, Ruan JW, Kao CY. An overview of microbiome based strategies on anti-obesity. *Kaohsiung J Med Sci.* 2019; 35: 7-16. doi: <https://doi.org/10.1002/kjm2.12010>
6. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 May;15(5):288-98. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8
7. Suarez Diéguez T, Galván M, López-Rodríguez G, Olivo D, Olvera Nájera M. El efecto de la dieta sobre la modulación de la microbiota en el desarrollo de la obesidad. *Rev Salud Publica Nutr.* 2018;17(1):30-9. doi: <https://doi.org/10.29105/respyn17.1-5>
8. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(44):15718-23. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
9. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102 (31):11070-5. doi: <https://dx.doi.org/10.1073%2Fpnas.0504978102>

10. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444 (7122): 1027-58. doi: 10.1038/nature05414
11. Prados A, Gómez SM, Nova E, Marcos A. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. *Nutr Hosp*. 2015; 31(1): 10-8. doi: DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8700
12. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP; Fitzgerald GF et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*. 2016; 92(1087):286-300. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133285
13. Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2015; 26(9): 493-501. doi: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.tem.2015.07.002>
14. Tseng CH, Wu CY. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc*. 2019;118 Suppl 1:S3-S9. doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.009
15. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One*. 2012;7(4):e35240. doi: 10.1371/journal.pone.0035240
16. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016; 529: 212-5. doi: 10.1038/nature16504pmid:26762459
17. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018;362(6416):776-80. doi: 10.1126/science.aau5812
18. Sastre Gallego A. Fibra y prebióticos: conceptos y perspectivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2003; 26 (S1): 6-12. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-fibra-prebioticos-conceptos-perspectivas-13043241>
19. Escudero Álvarez E, González Sánchez P. La fibra dietética. *Nutr Hosp* [Internet]. 2006 [citado 2021 Abr 19] ;21(S2): 61-72. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021216112006000500007&lng=es.

20. Trowell H, Southgate DA, Wolever TM, Leeds AR, Gassull MA, Jenkins DJ. Letter: Dietary fibre redefined. *Lancet*. 1976;1(7966):967. doi: 10.1016/s0140-6736(76)92750-1. PMID: 57372
21. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre [Internet]. Parma: European Food Safety Authority; 2010. [Consultado el 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/efsajournal/pub/1462>
22. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019;8(3):92. doi: 10.3390/foods8030092
23. Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The Health Benefits of Dietary Fibre. *Nutrients*. 2020;12(10):3209. doi: 10.3390/nu12103209.
24. Carlson JL, Erickson JM, Lloyd BB, Slavin JL. Health Effects and Sources of Prebiotic Dietary Fiber. *Curr Dev Nutr*. 2018 Jan 29;2(3):nzy005. doi: 10.1093/cdn/nzy005
25. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995 Jun;125(6):1401-12. doi: 10.1093/jn/125.6.1401
26. Reid G, Sanders ME, Gaskins HR, Gibson GR, Mercenier A, Rastall R et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Aug;37(2):105-18. doi: 10.1097/00004836-200308000-00004
27. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2004 Dec;17(2):259-75. doi: 10.1079/NRR200479
28. Pineiro M, Asp NG, Reid G, Macfarlane S, Morelli L, Brunser O, Tuohy K. FAO Technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Sep;42 Suppl 3 Pt 2:S156-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e31817f184e
29. Gibson GR, Scott K, Rastall R, Tuohy K, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Tech Bull Funct Food*. 2010; 7:1–19. Doi: <https://doi.org/10.1616/1476-2137.15880>
30. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and

Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75

31. Gibson GR, Roberfroid MB. Handbook of prebiotics [Internet]. London: CRC Press; 2008 [citado 15 de abril de 2021]. 68p. doi: <https://www.routledgehandbooks.com/doi/10.1201/9780849381829.ch3>

32. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013 Apr 22;5(4):1417-35. doi: 10.3390/nu5041417.

33. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019 Mar 9;8(3):92. doi: 10.3390/foods8030092

34. Rastall RA, Gibson GR. Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health. *Curr Opin Biotechnol*. 2015 Apr;32:42-6. doi: 10.1016/j.copbio.2014.11.002

35. Agostoni C, Berni Canani R, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Korhonen H, La Vieille S et al. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to “native chicory inulin” and maintenance of normal defecation by increasing stool frequency pursuant to Article 13.5 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journ*. 2015 Jan;13(1):3951. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3951>

36. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R et al. Prebiotics: concept, properties and beneficial effects. *Nutr Hosp*. 2015 Feb 7;31 Suppl 1:99-118. doi: 10.3305/nh.2015.31.sup1.8715

37. Carlson JL, Erickson JM, Lloyd BB, Slavin JL. Health Effects and Sources of Prebiotic Dietary Fiber. *Curr Dev Nutr*. 2018 Jan 29;2(3):nzy005. doi: 10.1093/cdn/nzy005

38. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019 May;569(7758):641-8. doi: 10.1038/s41586-019-1238-8

39. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013 Apr 22;5(4):1417-35. doi: 10.3390/nu5041417.

40. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jul;42(2):158-79. doi: 10.1111/apt.13248

41. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018 Jun 13;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179
42. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174-80. doi: 10.1038/nature09944. Epub 2011 Apr 20. Erratum in: *Nature*. 2011 Jun 30;474(7353):666. Erratum in: *Nature*. 2014 Feb 27;506(7489):516. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
43. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014
44. Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev*. 2010 Apr;9(2):107-16. doi: 10.1016/j.arr.2009.10.004
45. Cotter PD, Stanton C, Ross RP, Hill C. The impact of antibiotics on the gut microbiota as revealed by high throughput DNA sequencing. *Discov Med*. 2012 Mar;13(70):193-9. PMID: 22463795.
46. 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 Dec;63(12):1913-20. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306541
47. 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 Aug 17;107(33):14691-6. doi: 10.1073/pnas.1005963107
48. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107
49. Roger LC, Costabile A, Holanda DT, Hoyles L, McCartney AL. Examination of faecal *Bifidobacterium* populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microb*. 2010; 156:3329-41. doi 10.1099/mic.0.043224-0

50. Bai J, Hu Y, Bruner W. Composition of gut microbiota and its association with body mass index and lifestyle factors in a cohort of 7-18 years old children from the American Gut Project. *Pediatr Obes.* 2018; 14(4): 5-12. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12480>
51. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017 Mar 4;8(2):172-84. doi: 10.1080/19490976.2017.1290756
52. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016 Jun 2;165(6):1332-45. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041
53. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol.* 2014 Oct;12(10):661-72. doi: 10.1038/nrmicro3344
54. Rey FE, Faith JJ, Bain J, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Newgard CB et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem.* 2010 Jul 16;285(29):22082-90. doi: 10.1074/jbc.M110.117713
55. Scott KP, Martin JC, Campbell G, Mayer CD, Flint HJ. Whole-genome transcription profiling reveals genes up-regulated by growth on fucose in the human gut bacterium "Roseburia inulinivorans". *J Bacteriol.* 2006 Jun;188(12):4340-9. doi: 10.1128/JB.00137-06
56. Duncan SH, Barcenilla A, Stewart CS, Pryde SE, Flint HJ. Acetate utilization and butyryl coenzyme A (CoA):acetate-CoA transferase in butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *Appl Environ Microbiol.* 2002 Oct;68(10):5186-90. doi: 10.1128/aem.68.10.5186-5190.2002
57. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun.* 2013;4:1829. doi: 10.1038/ncomms2852
58. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012 Feb;61(2):364-71. doi: 10.2337/db11-1019
59. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature.* 2009 Oct 29;461(7268):1282-6. doi: 10.1038/nature08530

60. Frost G, Sleeth M, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* 5, 3611 (2014). <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>
61. De Vadder F, Plessier F, Gautier-Stein A, Mithieux G. Vasoactive intestinal peptide is a local mediator in a gut-brain neural axis activating intestinal gluconeogenesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Mar;27(3):443-8. doi: 10.1111/nmo.12508
62. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SE et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015 Nov;64(11):1744-54. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307913
63. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014 Feb;20(2):159-66. doi: 10.1038/nm.3444
64. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity.* 2014 Jan 16;40(1):128-39. doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.007
65. Cresci GA, Thangaraju M, Mellinger JD, Liu K, Ganapathy V. Colonic gene expression in conventional and germ-free mice with a focus on the butyrate receptor GPR109A and the butyrate transporter SLC5A8. *J Gastrointest Surg.* 2010 Mar;14(3):449-61. doi: 10.1007/s11605-009-1045-x
66. Tang Y, Chen Y, Jiang H, Robbins GT, Nie D. G-protein-coupled receptor for short-chain fatty acids suppresses colon cancer. *Int J Cancer.* 2011 Feb 15;128(4):847-56. doi: 10.1002/ijc.25638
67. Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J.* 2012 Feb;6(2):320-9. doi: 10.1038/ismej.2011.109
68. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Sep 4;9(10):577-89. doi: 10.1038/nrgastro.2012.156

69. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Feb 11;111(6):2247-52. doi: 10.1073/pnas.1322269111
70. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018 Jun 13;23(6):705-15. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.012
71. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Sailer M, Theis S et al. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut*. 2017 Nov;66(11):1968-74. doi:10.1136/gutjnl-2016-3132
72. Costabile A, Kolida S, Klinder A, Gietl E, Bäumlein M, Froberg C et al. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study to establish the bifidogenic effect of a very-long-chain inulin extracted from globe artichoke (*Cynara scolymus*) in healthy human subjects. *Br J Nutr*. 2010 Oct;104(7):1007-17. doi: 10.1017/S0007114510001571
73. Kleessen B, Schwarz S, Boehm A, Fuhrmann H, Richter A, Henle T et al. Jerusalem artichoke and chicory inulin in bakery products affect faecal microbiota of healthy volunteers. *Br J Nutr*. 2007 Sep;98(3):540-9. doi: 10.1017/S0007114507730751
74. Davis LM, Martínez I, Walter J, Goin C, Hutkins RW. Barcoded pyrosequencing reveals that consumption of galactooligosaccharides results in a highly specific bifidogenic response in humans. *PLoS One*. 2011;6(9):e25200. doi: 10.1371/journal.pone.0025200
75. Joossens M, Huys G, Van Steen K, Cnockaert M, Vermeire S, Rutgeerts P et al. High-throughput method for comparative analysis of denaturing gradient gel electrophoresis profiles from human fecal samples reveals significant increases in two bifidobacterial species after inulin-type prebiotic intake. *FEMS Microbiol Ecol*. 2011 Feb;75(2):343-9. doi: 10.1111/j.1574-6941.2010.01008.x
76. Liu F, Li P, Chen M, Luo Y, Prabhakar M, Zheng H et al. Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in healthy young population. *Sci Rep*. 2017 Sep 18;7(1):11789. doi: 10.1038/s41598-017-10722-2
77. Azcarate-Peril MA, Ritter AJ, Savaiano D, Monteagudo-Mera A, Anderson C, Magness ST et al. Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut

microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jan 17;114(3):E367-E5. doi: 10.1073/pnas.1606722113

78. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*. 2013 Aug;62(8):1112-21. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303304

79. Davis LM, Martínez I, Walter J, Goin C, Hutkins RW. Barcoded pyrosequencing reveals that consumption of galactooligosaccharides results in a highly specific bifidogenic response in humans. *PLoS One*. 2011;6(9):e25200. doi: 10.1371/journal.pone.0025200

80. Martínez I, Kim J, Duffy PR, Schlegel VL, Walter J. Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects. *PLoS One*. 2010 Nov 29;5(11):e15046. doi: 10.1371/journal.pone.0015046

81. Ze X, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J*. 2012 Aug;6(8):1535-43. doi: 10.1038/ismej.2012.4

82. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J Obes*. 2016;2016:7353642. doi: 10.1155/2016/7353642

83. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 28;105(43):16767-72. doi: 10.1073/pnas.0808567105

84. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013;4:1829. doi: 10.1038/ncomms2852

85. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761-72. doi: 10.2337/db06-1491

86. Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, Everard A, Van Roye M, Knauf C et al. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant

mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. *Front Microbiol.* 2011 Jul 13;2:149. doi: 10.3389/fmicb.2011.00149

87. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J Obes.* 2016;2016:7353642. doi: 10.1155/2016/7353642

88. Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br J Nutr.* 2004 Sep;92(3):521-6. doi: 10.1079/bjn20041225

89. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes.* 2011 Nov;60(11):2775-86. doi: 10.2337/db11-0227

90. Parnell JA, Reimer RA. Prebiotic fibers dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR:LA-cp rats. *Br J Nutr.* 2012 Feb;107(4):601-13. doi: 10.1017/S0007114511003163

91. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014 Apr 29;5:3611. doi: 10.1038/ncomms4611

92. Bomhof MR, Saha DC, Reid DT, Paul HA, Reimer RA. Combined effects of oligofructose and *Bifidobacterium animalis* on gut microbiota and glycemia in obese rats. *Obesity (Silver Spring).* 2014 Mar;22(3):763-71. doi: 10.1002/oby.20632

93. Everard A, Lazarevic V, Gaïa N, Johansson M, Ståhlman M, Backhed F et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J.* 2014 Oct;8(10):2116-30. doi: 10.1038/ismej.2014.45

94. Zou j, Chassaing B, Singh V, Pellizzon M, Ricci M, Fythe MD et al. Fiber-mediated nourishment of gut microbiota protects against diet-induced obesity by restoring IL-22 mediated colonic health. *Cell Host.* 2018 Jan; 23(1):41-53. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.11.003>

95. Nihei N, Okamoto H, Furune T, Ikuta N, Sasaki K, Rimbach G et al. Dietary α -cyclodextrin modifies gut microbiota and reduces fat accumulation in high-fat-diet-fed obese mice. *Biofactors.* 2018 May 7. doi: 10.1002/biof.1429

96. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr.* 2009 Nov;90(5):1236-43. doi: 10.3945/ajcn.2009.28095
97. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (6): 1751–9. doi:<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27465>
98. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut.* 2013 Aug;62(8):1112-21. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303304
99. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SE et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015 Nov;64(11):1744-54. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307913
100. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. *Gastroenterology.* 2017 Sep;153(3):711-22. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.055
101. Kopin AS, Mathes WF, McBride EW, Nguyen M, Al-Haider W, Schmitz F et al. The cholecystinin-A receptor mediates inhibition of food intake yet is not essential for the maintenance of body weight. *J Clin Invest.* 1999 Feb;103(3):383-91. doi: 10.1172/JCI4901. Erratum in: *J Clin Invest* 1999 Mar;103(5):759
102. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.* 2005 Apr;85(2):495-522. doi: 10.1152/physrev.00012.2004
103. Chuang JC, Perello M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Savitt JM, Lutter M et al. Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice. *J Clin Invest.* 2011 Jul;121(7):2684-92. doi: 10.1172/JCI57660
104. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003; 349: 941–8. doi: 10.1056/NEJMoa030204

105. Vrang N, Madsen AN, Tang-Christensen M, Hansen G, Larsen PJ. PYY(3-36) reduces food intake and body weight and improves insulin sensitivity in rodent models of diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Aug;291(2):R367-75. doi: 10.1152/ajpregu.00726.2005
106. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet*. 1987 Dec 5;2(8571):1300-4. doi: 10.1016/s0140-6736(87)91194-9
107. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771
108. Chaudhri OB, Parkinson JR, Kuo YT, Druce MR, Herlihy AH, Bell JD et al. Differential hypothalamic neuronal activation following peripheral injection of GLP-1 and oxyntomodulin in mice detected by manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Nov 17;350(2):298-306. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.09.033
109. Svoboda M, Tastenoy M, Vertongen P, Robberecht P. Relative quantitative analysis of glucagon receptor mRNA in rat tissues. *Mol Cell Endocrinol*. 1994 Nov;105(2):131-7. doi: 10.1016/0303-7207(94)90162-7
110. Hussain SS, Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2013 May;37(5):625-33. doi: 10.1038/ijo.2012.93
111. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761-72. doi: 10.2337/db06-1491
112. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15(13):1546-58. doi: 10.2174/138161209788168164
113. Green M, Arora K, Prakash S. Microbial medicine: prebiotic and probiotic functional foods to target obesity and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (8): 2890. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms2108>