
ACTIVIDAD DE LAS ALGAS Y MICROALGAS SOBRE LA FUNCIONALIDAD DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Trabajo Final de Máster

Máster Universitario de Nutrición y Salud

Autora: Carmen Vicente Escriche

Tutora del TFM: Andrea de la Garza Puentes

20 de enero de 2023



Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

©opyright 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	9
3. Preguntas investigables	10
4. Metodología	10
5. Resultados	10
5.1. Características generales y resultados de los estudios incluidos	10
5.2. Algas y microalgas e impacto sobre la microbiota intestinal	13
5.3. Compuestos bioactivos de algas y microalgas y su papel sobre la microbiota intestinal	23
5.4. Algas y microalgas con impacto positivo en la modulación de la microbiota intestinal	26
5.5. Potenciales recomendaciones nutricionales de la ingesta de algas y microalgas comestibles para la optimización de la salud intestinal	28
6. Discusión	28
7. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación	33
8. Conclusiones	35
9. Bibliografía	36

Resumen

La microbiota intestinal es un conjunto de microorganismos que coloniza el tracto digestivo. La alteración de su composición y su función se asocia con diversas patologías y su restablecimiento, debido a la ingesta de componentes nutricionales específicos, puede contribuir a la mejora de la salud del hospedador. Las algas y microalgas se consideran una fuente de alimento sostenible con una importante presencia de componentes activos, que se han asociado a la promoción de la salud humana. El objetivo del presente estudio consiste en determinar la actividad de las algas y microalgas sobre la funcionalidad de la microbiota intestinal. Se realizó una búsqueda de información científica en estudios de investigación publicados en los últimos 5 años, en las bases de datos multidisciplinares PubMed y Web of Science. Se identificaron 773 publicaciones aplicando la estrategia de búsqueda y, tras el cribado, se incluyeron 26 artículos en la revisión. Los estudios han mostrado que las algas y microalgas, a través de sus compuestos activos (polisacáridos, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados o carotenoides), contribuyen a la modulación de la diversidad y abundancia de las poblaciones bacterianas que forman parte de la microbiota intestinal, y al incremento de la producción de ácidos grasos de cadena corta, considerados metabolitos beneficiosos. Más estudios en humanos son necesarios para identificar recomendaciones nutricionales relativas a las algas y microalgas que contribuyan a la optimización de la salud intestinal y deriven en el desarrollo de terapias alternativas para la prevención o tratamiento de enfermedades no transmisibles.

Palabras clave

Algas, microalgas, microbiota intestinal, enfermedades no transmisibles, nutrición.

Abstract

The gut microbiota is a group of microorganisms which colonize the digestive tract. The variation of its composition and function is associated to several pathologies. Nonetheless, the intake of specific nutritional components restores the gut microbiota directly contributing to the improvement of the host's health. Algae and microalgae are considered sustainable food sources with a significant amount of active components, which are regarded as key elements in human health promotion. The aim of the present study is to determine the activity of algae and microalgae on the functionality of gut microbiota. A thorough search of scientific information was carried out among research studies published in the multidisciplinary databases: PubMed and Web of Science, in the last 5 years. While implementing the search strategy, 773 publications were identified, and after screening, 26 articles were included in the review. Studies have shown that algae and microalgae, and their active compounds (polysaccharides, polyphenols, polyunsaturated fatty acids or carotenoids) contribute to the modulation of the diversity and abundance of the bacterial populations that constitute the intestinal flora. Moreover, an increase in the production of beneficial metabolites, such as short-chain fatty acids, has been observed. More human studies based on algae and microalgae that contribute to optimizing gut health are required to identify nutritional recommendations as they might prompt future development of alternative therapies for the prevention and treatment of noncommunicable diseases.

Key words

Algae, seaweeds, microalgae, gut microbiota, noncommunicable diseases, nutrition.

1. Introducción

En el último siglo, los cambios sustanciales en los hábitos dietéticos y en el estilo de vida de las personas han influido significativamente sobre la salud de la población de manera que, en caso de no estar enfocados hacia la promoción de la salud, pueden incrementar el riesgo de aparición de determinadas patologías (1).

Un ejemplo es el desarrollo de enfermedades no transmisibles (ENT) como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo-2, las enfermedades cardiovasculares o el cáncer, que con frecuencia suelen llevar asociado un estado de sobrepeso u obesidad (1,2). Actualmente, estas patologías suponen uno de los mayores riesgos de morbilidad y mortalidad para la población y provocan un gran impacto socioeconómico global. De acuerdo con un reciente artículo publicado por la OMS, el 74% de las muertes a nivel mundial derivan de estas enfermedades, lo que supone 41 millones de muertes todos los años (3).

Ante esta situación, la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible reconoce que las ENT son un reto importante, como se puede observar en el Objetivo 3: “Garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos a todas las edades” y, concretamente, en la meta 3.4: “De aquí a 2030, reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante su prevención y tratamiento, y promover la salud mental y el bienestar” (4).

En este contexto y debido al papel fundamental que juega la nutrición en la prevención y el manejo de estas enfermedades, resulta de interés la identificación de diversas recomendaciones nutricionales que puedan contribuir a la disminución de la prevalencia de las mismas, teniendo en consideración los compuestos bioactivos de los alimentos de la dieta, sus efectos beneficiosos sobre la salud y sus mecanismos de acción (5).

Recientes investigaciones han asociado la patogénesis de estas enfermedades crónicas con la salud de la microbiota intestinal (6–8). La microbiota intestinal es un conjunto de microorganismos que colonizan el tracto digestivo. Está formada mayoritariamente por bacterias, entre las que predominan las que pertenecen a los filos Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria y Verrucomicrobia. De estos grupos, Firmicutes y Bacteroidetes suponen el 90% del total de la población de microorganismos en humanos. La composición de la microbiota de un individuo, una vez establecida, a lo largo de su vida puede variar en un corto periodo de tiempo dependiendo de factores como la dieta, edad, la genética, la actividad física, el tabaquismo o los antibióticos (9).

La microbiota intestinal constituye un ecosistema complejo que está involucrado en el mantenimiento de la salud del hospedador, con el que mantiene una relación simbiótica.

Está implicada en funciones esenciales en el cuerpo humano incluyendo la transformación de nutrientes, la homeostasis metabólica, la producción de vitaminas, la síntesis de aminoácidos y neurotransmisores o la regulación de la respuesta inmunitaria, así como en la protección frente a patógenos (10,11).

Debido a su relevante papel en la salud del individuo, la alteración de la composición y la función de la microbiota se asocia con diversas patologías (12). Así, investigaciones recientes muestran que la disbiosis, el desequilibrio de la población de microorganismos que habita en el intestino, está relacionada con el desarrollo de ENTs (13).

Numerosos estudios sugieren, además, que la dieta es determinante en la modulación de la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal en humanos. La ingesta de componentes nutricionales específicos puede suponer una mejora sustancial en el reequilibrio de la disbiosis microbiana, al actuar de manera selectiva sobre especies bacterianas de interés que permitan mantener, restablecer o mejorar la salud del hospedador (14); y, por tanto, pueden derivar estrategias terapéuticas para la prevención y control de las enfermedades crónicas, actuando como prebióticos (15).

El crecimiento de la población en los últimos años y su preocupación por la salud y la sostenibilidad ha derivado en la búsqueda de “nuevos” alimentos que puedan lidiar con el aumento de población y, a su vez, aportar beneficios sobre la salud y el medio ambiente (16). A este respecto, las algas y microalgas se muestran como un buen candidato debido a su elevado potencial como fuente de alimento sostenible y económicamente viable, así como por las propiedades funcionales y nutricionales que presentan, que les permiten actuar como prebióticos (14). Estas características las han situado como objeto de estudio en diferentes campos biotecnológicos, entre los que destaca la obtención de productos alimentarios y farmacéuticos o cosméticos (17), y abren camino hacia el alcance de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), concretamente de los objetivos 2, 3, 12 o 13, que se corresponden con “Hambre Cero”, “Salud y Bienestar”, “Producción y consumo responsables” y “Acción por el clima” (4).

Las algas han formado parte de la dieta humana desde hace años. Tradicionalmente, han sido consumidas en diversas partes del mundo, entre las que destacan China, Japón, Corea o México. En la actualidad, en zonas como Estados Unidos, Canadá, Japón o China, el cultivo de algas para consumo humano está creciendo, y en países europeos como España, donde no había tradición de consumo de algas, se han comenzado a incluir en la dieta como alimento o como suplemento y aditivo alimentario (16).

Las algas marinas constituyen una fuente natural de nutrientes presentes en el medio marino debido a su riqueza en proteínas, polisacáridos o sales minerales, así como de componentes bioactivos como pigmentos, polifenoles o florotaninos. Las macroalgas pueden clasificarse en tres clases, en base al color de su talo derivado de distintos pigmentos: algas pardas (*Phaeophyceae*), algas rojas (*Rhodophyceae*) y algas verdes (*Chlorophyceae*) (18).

Las microalgas son organismos unicelulares fotosintéticos que se encuentran naturalmente en ecosistemas acuáticos, tanto marinos como de agua dulce. Se dividen en 4 grupos: *Cyanobacteria* (algas verdes-azuladas), *Rhodophytes* (alga roja), *Chlorophytes* (alga verde) y *Chromophytes* (el resto de microalgas), y cada grupo contiene cientos de especies. La habilidad de adaptarse a condiciones extremas junto con las distintas características morfológicas, fisiológicas y genéticas que presentan, confieren a las microalgas la capacidad de sintetizar metabolitos biológicamente activos muy diversos como proteínas, polisacáridos, lípidos, vitaminas o pigmentos, resultando de especial interés compuestos como la astaxantina, el β -caroteno, antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados como el ácido docosahexanoico (DHA) o el ácido eicosapentanoico (EPA) (19).

En las últimas décadas, el consumo de algas y microalgas se ha visto incrementado, entre otras causas, por su asociación con la promoción de la salud humana gracias a los efectos antiinflamatorios, antimicrobianos, antioxidantes o anticancerígenos de sus compuestos bioactivos (19).

Microalgas como *Spirulina* (*Arthrospira*), *Chlorella* o *Tetraselmis*, que han sido autorizadas para el consumo humano por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y otras agencias reguladoras, se presentan como candidatos para su uso en la alimentación humana y suplementación, y se ha mostrado que contienen componentes que pueden ser efectivos frente a factores de riesgo del síndrome metabólico (20).

Entre las macroalgas utilizadas como fuente de alimento se encuentran *Undaria* (conocida como Wakame), *Hijikia* (conocida como Hijiki) y *Laminaria* (conocida como Kombu) que presentan actividad antioxidante beneficiosa para la salud debido a su contenido en fucoxantina (5); o las algas Laver (pertenecientes al género *Porphyra* y *Pyropia*) que contienen porfirano, al que se le atribuyen efectos anticancerígenos, antioxidantes y antiinflamatorios (21). Además, otros estudios recientes han relacionado las algas y sus componentes con un impacto positivo en enfermedades como la obesidad (22,23), la diabetes mellitus tipo-2 (24) o el cáncer (25,26).

Ante la creciente evidencia de que la regulación de la microbiota a través de la dieta puede conllevar efectos beneficiosos en la salud y que el uso de algas como alimento, suplemento y aditivo ha ganado aceptación en los últimos años, incrementando su demanda global significativamente, diversos estudios se han focalizado en analizar la influencia del consumo de algas sobre la microbiota y su impacto en la salud humana (21,27). De esta manera, se han identificado componentes de las algas con posible potencial como moduladores de la microbiota, como fucooidanos, alginatos o porfiranos. Sin embargo, los mecanismos exactos que podrían estar implicados se desconocen en muchos casos y la falta de estudios en humanos hasta la fecha ha complicado el conocimiento del metabolismo de estos compuestos en el cuerpo (14,18,27).

Debido al auge de los ensayos realizados en los últimos años y con el objetivo de contribuir a futuras investigaciones, este estudio trata de mostrar el papel beneficioso de las algas y microalgas y de sus componentes activos sobre la funcionalidad de la microbiota intestinal en estudios más recientes, que complementen las últimas revisiones publicadas y que contribuyan a mostrar la posible relación de su consumo con la promoción de la salud humana, pudiendo aportar nuevos datos para determinar recomendaciones dietéticas que ayuden a la prevención o tratamiento de enfermedades no transmisibles.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

El objetivo general de la presente revisión consiste en determinar la actividad de algas y microalgas comestibles sobre la funcionalidad de la microbiota intestinal y su posible relación con la salud.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar el impacto de las algas y microalgas sobre la funcionalidad de la microbiota intestinal.
- Identificar los componentes bioactivos de las algas y microalgas que tienen un efecto en la modulación de la microbiota intestinal y su impacto en la funcionalidad de la misma.
- Compilar las algas y microalgas con evidencia de impacto positivo en la función de la microbiota intestinal y sus efectos.
- Identificar potenciales recomendaciones nutricionales sobre la ingesta de algas y microalgas comestibles para la optimización de la salud intestinal.

3. Preguntas investigables

- ¿Puede el consumo de algas y microalgas en la dieta, en comparación con no consumirlas, beneficiar la microbiota intestinal para la optimización de la salud?

4. Metodología

4.1. Diseño del estudio y bases de datos utilizadas

Para el desarrollo del presente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sistemática. Se realiza una búsqueda de información científica de estudios de investigación. Se ha obtenido información de las bases de datos multidisciplinares PubMed y Web of Science.

4.2. Estrategia de búsqueda

Las palabras clave utilizadas fueron: *Gut microbiota*, *seaweeds*, *algae*, *microalgae*. Se realizaron búsquedas en cada una de las bases de datos mencionadas con los términos citados y los booleanos AND y OR: Gut microbiota AND (algae OR microalgae OR seaweeds). Se realizaron las búsquedas incluyendo estudios publicados en los últimos cinco años en los idiomas inglés y español.

4.3. Criterios de selección de estudios (inclusión y exclusión)

Los artículos incluidos fueron investigaciones publicadas en los últimos cinco años, en inglés o español, con relevancia en humanos y estudios basados en técnicas *in vitro* e *in vivo*, en animales, considerados relevantes para el trabajo.

Se excluyeron aquellos estudios cuyo contenido no se centrara en la relación entre las algas, la microbiota intestinal y la salud. Además, se excluyeron artículos relacionados con el uso de algas en acuicultura y producción de biocombustibles, con investigaciones sobre el consumo de algas en peces y bivalvos, así como estudios relacionados con la suplementación alimentaria animal. Tampoco se incluyeron artículos asociados al consumo de algas en combinación con otros alimentos.

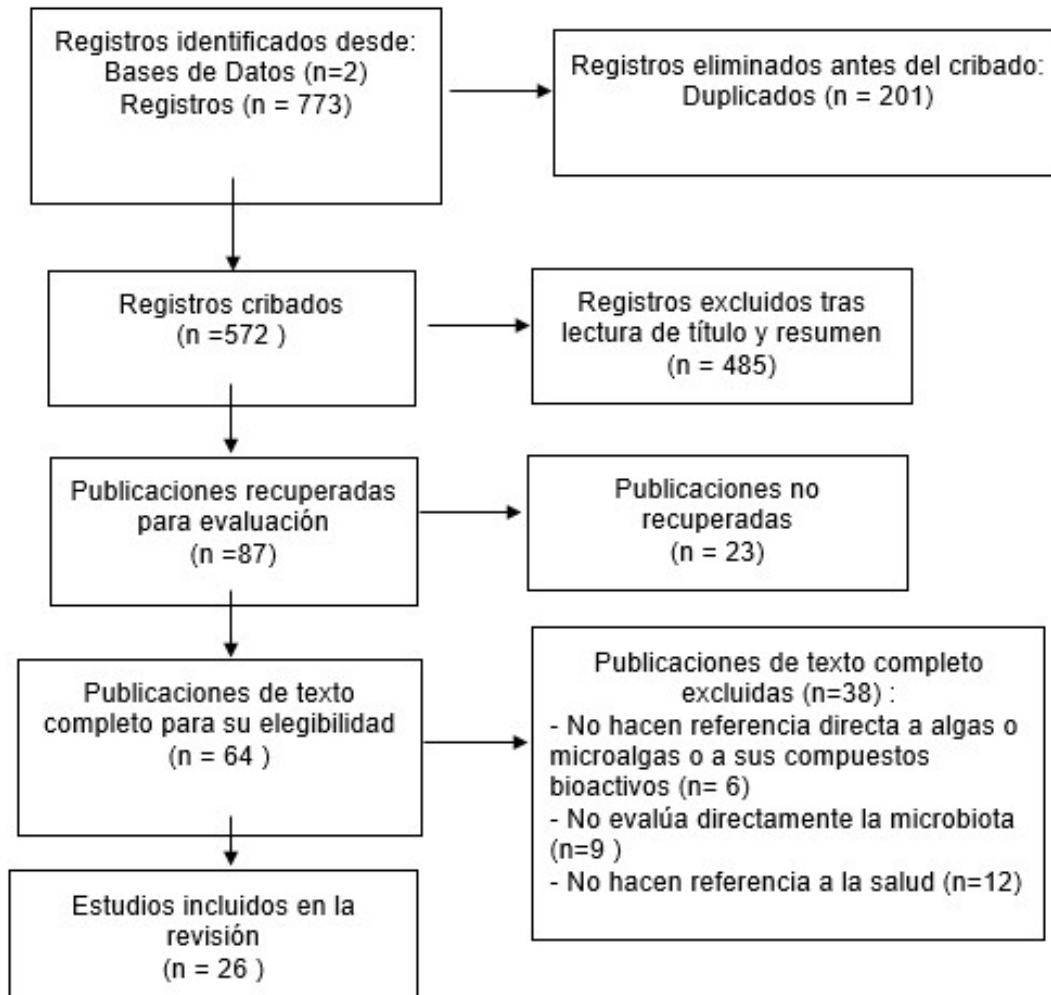
4.4. Selección de estudios

En la búsqueda realizada en las bases de datos aplicando la estrategia de búsqueda indicada anteriormente se obtuvieron 773 artículos (238 publicaciones de la base de datos de PubMed y 535 de la base de datos Web of Science), de los cuales se eliminaron 201 por resultar duplicados. Se realizó la lectura del título y el resumen de los 572 artículos restantes, excluyendo 485 tras aplicarse los criterios de selección. De los 87 artículos destinados a evaluación no se tuvo acceso a 23 de ellos, resultando un total de 64 artículos seleccionados para su elegibilidad. Tras la lectura de texto completo de

las publicaciones se excluyeron 6 por no hacer referencia directa a las algas o a sus componentes bioactivos, 9 por no evaluar directamente la microbiota y 12 por no hacer referencia a la salud. Se incluyen en la revisión 26 artículos.

En la figura 1, se muestra el diagrama de flujo correspondiente:

Figura 1. Diagrama de flujo de estudios incluidos en la revisión.



4.5. Extracción de datos.

Los datos extraídos de los estudios incluidos en esta revisión se presentan en una tabla de resultados (tabla 2, incluida en el punto 5.2), aportando la siguiente información: autor y año de publicación, algas y componentes evaluados, tipo de estudio, tamaño de la muestra y caracterización de la población de estudio, intervención y resultados respecto a los cambios sobre la microbiota intestinal y ácidos grasos de cadena corta.

6.5. Resultados

6.1-5.1. Características generales y resultados de los estudios incluidos

A continuación, en la tabla 1, se muestran las características generales de los estudios incluidos: nombre del artículo, año y revista de publicación, país y tipo de estudio. En la tabla 2 (incluida en el apartado 4.5) quedan recogidos los datos y resultados extraídos de estas investigaciones.

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos.

Autor y año de publicación	Artículo	Año	Revista	País	Tipo de estudio
Chen et al. (2018) (28)	Digestibility of sulfated polysaccharide from the brown seaweed <i>Ascophyllum nodosum</i> and its effect on the human gut microbiota in vitro.	2018	International journal of biological macromolecules.	China.	<i>In vitro.</i>
Kim et al. (2018) (29)	Effects of the Brown Seaweed <i>Laminaria japonica</i> Supplementation on Serum Concentrations of IgG, Triglycerides, and Cholesterol, and Intestinal Microbiota Composition in Rats.	2018	Frontiers in nutrition.	Corea del Sur.	<i>In vivo.</i>
Lin et al. (2018) (30)	Role of green macroalgae <i>Enteromorpha prolifera</i> polyphenols in the modulation of gene expression and intestinal microflora profiles in type 2 diabetic mice.	2018	International journal of molecular science.	China.	<i>In vivo.</i>
Chin et al (2019) (31)	A Pilot Study on Anti-Obesity Mechanisms of <i>Kappaphycus Alvarezii</i> : The Role of Native κ -Carrageenan and the Leftover Sans-Carrageenan Fraction.	2019	Nutrients	China	<i>In vivo.</i>
Wan et al. (2019) (32)	Anti-diabetic activity of PUFAs-rich extracts of <i>Chlorella pyrenoidosa</i> and <i>Spirulina platensis</i> in rats.	2019	Food and chemical toxicology.	China.	<i>In vivo.</i>
Preez et al. (2020) (33)	<i>Caulerpa lentillifera</i> (Sea Grapes) Improves Cardiovascular and Metabolic Health of Rats with Diet-Induced Metabolic Syndrome.	2020	Metabolites.	Australia.	<i>In vivo.</i>
Li et al. (2020) (34)	<i>Undaria pinnatifida</i> improves obesity-related outcomes in association with gut microbiota and metabolomics modulation in high-fat diet-fed mice.	2020	Applied microbiology and biotechnology.	China.	<i>In vivo.</i>
Catarino et al. (2021) (35)	Impact of Phlorotannin Extracts from <i>Fucus vesiculosus</i> on Human Gut Microbiota.	2021	Marine drugs	Portugal.	<i>In vitro.</i>
Chen et al. (2021) (36)	Structural characterization and in vitro fermentation by rat intestinal microbiota of a polysaccharide from <i>Porphyra haitanensis</i> .	2021	Food research international.	China.	<i>In vitro.</i>

Guo et al. (2021) (37)	Microalgae polysaccharides ameliorates obesity in association with modulation of lipid metabolism and gut microbiota in high-fat-diet fed C57BL/6 mice.	2021	International journal of biological macromolecules.	China.	<i>In vivo.</i>
Jiang et al. (2021) (38)	Sulfated polysaccharides from <i>Undaria pinnatifida</i> improved high fat diet-induced metabolic syndrome, gut microbiota dysbiosis and inflammation in BALB/c mice.	2021	International journal of biological macromolecules.	China.	<i>In vivo.</i>
Liu et al. (2021) (39)	<i>Sargassum fusiforme</i> Alginate Relieves Hyperglycemia and Modulates Intestinal Microbiota and Metabolites in Type 2 Diabetic Mice.	2021	Nutrients.	China.	<i>In vivo.</i>
Liu et al. (2021) (40)	A fucoidan from <i>Sargassum fusiforme</i> with novel structure and its regulatory effects on intestinal microbiota in high-fat diet-fed mice.	2021	Food chemistry.	China.	<i>In vivo.</i>
Preez et al. (2021) (41)	Brown seaweed <i>Sargassum siliquosum</i> as an intervention for diet-induced obesity in male Wistar rats.	2021	Nutrients.	Australia.	<i>In vivo.</i>
Preez et al. (2021) (42)	<i>Nannochloropsis oceanica</i> as a Microalgal Food Intervention in Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats.	2021	Nutrients.	Australia.	<i>In vivo.</i>
Wu et al. (2021) (43)	Ethanol extract of <i>Sargassum fusiforme</i> alleviates HFD/STZ-induced hyperglycemia in association with modulation of gut microbiota and intestinal metabolites in type 2 diabetic mice.	2021	Food research international.	China.	<i>In vivo.</i>
Zheng et al. (2021) (44)	Low-molecular alginate improved diet-induced obesity and metabolic syndrome through modulating the gut microbiota in BALB/c mice.	2021	International journal of biological macromolecules.	China.	<i>In vivo.</i>
Fang et al. (2022) (45)	Two <i>Laminaria japonica</i> polysaccharides with distinct structure characterization affect gut microbiota and metabolites in hyperlipidemic mice differently.	2022	Food research international.	China.	<i>In vivo.</i>
Fu et al. (2022) (46)	Enzymatic Preparation of Low-Molecular-Weight <i>Laminaria japonica</i> Polysaccharides and Evaluation of Its Effect on Modulating Intestinal Microbiota in High-Fat-Diet-Fed Mice.	2022	Frontiers in bioengineering and biotechnology.	China.	<i>In vivo.</i>
Gao et al. (2022) (47)	Effects of sulfated polysaccharides from <i>Laminaria japonica</i> on regulating the gut microbiota and alleviating intestinal inflammation in obese mice.	2022	Food and chemical toxicology.	China.	<i>In vivo.</i>
López-Santamarina et al. (2022) (48)	Evaluation of the potential prebiotic effect of <i>Himantalia elongata</i> , an Atlantic brown seaweed, in an in vitro model of the human distal colon.	2022	Food research international.	España.	<i>In vitro.</i>

Lv et al. (2022) (49)	<i>Chlorella pyrenoidosa</i> Polysaccharides as a Prebiotic to Modulate Gut Microbiota: Physicochemical Properties and Fermentation Characteristics In Vitro.	2022	Foods.	China.	<i>In vitro</i> .
Pratap et al. (2022) (50)	The Algal Polysaccharide Ulvan and Carotenoid Astaxanthin Both Positively Modulate Gut Microbiota in Mice.	2022	Foods.	Australia.	<i>In vivo</i> .
Roach et al. (2022) (51)	Improved Plasma Lipids, Anti-Inflammatory Activity, and Microbiome Shifts in Overweight Participants: Two Clinical Studies on Oral Supplementation with Algal Sulfated Polysaccharide.	2022	Marine drugs.	Australia.	Ensayo clínico aleatorizado.
Stiefvatter et al. (2022) (52)	The Microalgae <i>Phaeodactylum tricornutum</i> Is Well Suited as a Food with Positive Effects on the Intestinal Microbiota and the Generation of SCFA: Results from a Pre-Clinical Study.	2022	Nutrients.	Alemania.	<i>In vivo</i> . (Estudio pre-clínico)
Wang et al. (2022) (53)	Porphyran from <i>Porphyra haitanensis</i> alleviates obesity by reducing lipid accumulation and modulating gut microbiota homeostasis.	2022	Frontiers in pharmacology.	China.	<i>In vivo</i> .

6.2.5.2. Algas y microalgas e impacto sobre la microbiota intestinal

Los resultados del impacto de las algas y microalgas sobre la microbiota intestinal se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Características y resultados de los estudios incluidos.

Autor y año de publicación	Alga (especie)	Compuesto activo	Tipo de estudio	Muestra	Intervención/ Experimentación	Patología	Regulación de la microbiota intestinal	Producción de AGCC	Potencial nutricional/ dietético
Chen et al. (2018) (28)	Alga parda <i>Ascophyllum nodosum</i>	Polisacárido sulfatado (fucoidano)	<i>In vitro</i> .	Muestras fecales humanas de 4 donantes sanos.	Se realizaron <i>in vitro</i> digestiones salivales y gastrointestinales simuladas. Se realizó fermentación <i>in vitro</i> de los polisacáridos de <i>A. nodosum</i> .	-	↑ Riqueza especies bacterianas ↑ Bacteroidetes/Firmicutes ↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Faecalibacterium</i>	↑ Acetato ↑ Propionato ↑ Butirato ↑ AGCC totales	Como ingredientes funcionales para promover la salud intestinal.
Kim et al. (2018) (29)	Alga parda <i>Laminaria japonica</i> .	-	<i>In vivo</i> con ratones macho Sprague-Dawley.	n = 48 Muestras fecales de ratones de 6 semanas.	Se dividen los ratones en 4 grupos y se alimentan durante 16 semanas con dieta basal, con 10% de <i>L. japonica</i> seca, 10% de <i>L. japonica</i> tratada con calor y 10% de <i>L. japonica</i> con 0,6% fructooligosacárido.	-	↑ Bacteroidota ↓ Firmicutes ↓ <i>Allobaculum</i> , <i>Turicibacter</i> y <i>Oscillibacter</i> . ↑ <i>Alistipes</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> . ↓ <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Mollicutes</i> , <i>Prevotella</i> . ↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Roseburia</i> . ↑ <i>Alistipes_us</i> , <i>Bacteroides eggerthii</i> . ↓ <i>FJ880918_s</i>	-	Como alimento funcional efectivo con efectos prebióticos beneficiosos.
Lin et al. (2018) (30)	Alga verde <i>Enteromorpha prolifera (Ulva prolifera)</i>	Polifenoles	<i>In vivo</i> con ratones ICR macho con diabetes inducida.	n = 30 Muestras fecales de ratones de 8 semanas.	10 ratones alimentados con dieta chow normal y 20 con dieta alta en sacarosa y grasas. Tras 4 semanas se inyectó estreptozotocina (45 mg/kg). Estos ratones	Diabetes mellitus tipo 2.	↑ <i>Bacteroides</i> ↓ Firmicutes ↓ Verrucimicrobia. ↓ <i>Akkermansia</i> ↓ <i>Turicibacter</i> ↑ <i>Alistipes</i>	-	-

					se dividieron en: grupo modelo y de tratamiento con extracto de <i>E.prolifera</i> (300 mg/kg).				
Chin et al (2019) (31)	Alga roja <i>Kappaphycus alvarezii</i>	Polisacáridos (κ-carragenano)	<i>In vivo</i> con ratones C57BL/6J macho.	n = 54 Muestras fecales de ratones de 4 semanas.	Los ratones se dividieron en 6 grupos y se alimentaron 10 semanas: uno con dieta normal baja en grasas y los otros con dieta rica en grasas. Estos se reagruparon, continuaron con la dieta y se administró 5% <i>K.alvarezii</i> (T), 5% extracto κ-carragenano (CGN), 5% fracción sin carragenano (SCGN) y 5% orlistat (control).	Obesidad.	Cambios en composición de la microbiota y menor diversidad. ↑ Bacteroides/Firmicutes ↑ Prevotellaceae ↑ <i>Alistipes</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> sp. ↓ Clostridia, Erysipelotrichaceae, Blautia y Lachnospiraceae. ↑ <i>Parasuterella</i> , <i>Oscillibacter</i> , <i>Melainabacteria</i> y <i>Butyricimonas</i> .	↑ AGCC totales (SCGN, T) ↑ Isobutirato (CGN) ↑ Butirato (SCGN) ↓ Propanoato (CGN) ↓ Isovalerato (CGN)	Como suplemento alimentario saludable.
Wan et al. (2019) (32)	Microalgas <i>Chlorella pyrenoidosa</i> <i>Spirulina platensis</i>	Ácidos grasos poliinsaturados	<i>In vivo</i> con ratones macho.	n = 48. Muestras fecales de ratones.	Los ratones se dividieron en 6 grupos y durante 8 semanas se alimentaron: uno con dieta normal y los otros con dieta alta en grasas y azúcares. De estos, 4 se trataron, respectivamente, con 150 mg/kg/día de: extracto de etanol de <i>C.pyrenoidosa</i> (CP55), extracto acuoso de <i>C.pyrenoidosa</i> (CPWE), extracto de etanol de <i>S.platensis</i> (SP55) y extracto acuoso de <i>S.platensis</i> (SPWE).	Diabetes mellitus tipo 2.	Restablecimiento de la estructura de la microbiota. ↑ Bacteroidetes (Previene el aumento de Firmicutes/Bacteroidetes) ↓ Actinobacteria ↑ Verrucomicrobia (CP55, CPWE). ↑ <i>Oscillibacter</i> , <i>Parasutella</i> (SP55, CPWE) ↑ <i>Alloprevotella</i> (SP55, SPWE) ↑ <i>Akkermansia</i> (CPWE) ↑ Erysipelotrichaceae, <i>Ruminococcus</i> (CPWE) ↓ <i>Turicibacter</i> (SP55, CPWE) ↓ <i>Lactobacillus</i> (SPWE, CPWE) ↓ <i>Blautia</i> , Ruminococcaceae (CPWE)	-	-

Preez et al. (2020) (33)	Alga verde <i>Caulerpa lentillifera</i>	-	In vivo con ratones Wistar macho.	n= 48 Muestras fecales de ratones de 6 semanas.	Los ratones se dividieron en 4 grupos y se alimentaron 16 semanas con dieta rica en carbohidratos y otro con dieta rica en grasas. Otros 2 grupos, durante 8 semanas alimentados igual y en las 8 últimas con 5% de <i>C. lentillifera</i> .	Síndrome metabólico.	↓ Firmicutes/Bacteroides ↑ Actinobacteria, Erysipelotrichia ↑ Verrucomicrobiae, Akkermansiaceae	-	Como alimento funcional por sus efectos prebióticos.
Li et al. (2020) (34)	Alga parda <i>Undaria pinnatifida</i>	-	In vivo con ratones macho C57BL/6J.	n= 32 Muestras fecales de ratones de 6 semanas.	Los ratones se dividieron en 4 grupo y se alimentaron 10 semanas con dieta chow normal, dieta chow normal con 10% <i>U. pinnatifida</i> (NUP), con dieta rica en grasas y con dieta rica en grasas con 10% <i>U. pinnatifida</i> (HUP).	Obesidad.	↓ Firmicutes ↑ Bacteroidetes ↓ Lachnospiraceae, Streptococcaceae, Marinificaleae. ↑ Bacteroidaceae ↑ <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Orodibacter</i> , <i>Allobaculum</i> , <i>Faecalibaculum</i> , <i>Muribaculum</i> , <i>Tyzzarella</i> , <i>Acetatifactor</i> , <i>Ruminiclostridium</i> . ↑ <i>Bacteroides acidifaciens</i> , <i>Lachnospiraceae bacterium DW59</i> , <i>Clostridium sp Clone 46</i> , <i>Bacteroides ovatus</i>	↑ Acetato ↑ Propionato ↑ Butirato ↑ Isobutirato ↑ Pentanoato	Incorporación en la dieta.
Catarino et al. (2021) (35)	Alga parda <i>Fucus vesiculosus</i>	Polifenoles (Florotaninos)	In vitro.	5 muestras fecales humanas.	Digestión gastrointestinal simulada. Fermentación in vitro (48h).	-	↑ Bacteroidetes ↓ Firmicutes ↑ <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp (24h) ↑ <i>Enterococcus</i> spp (aunque con el tiempo disminuye) ↑ <i>Bacteroides</i> spp	↑ Propionato ↑ Butirato	-
Chen et al. (2021) (36)	Alga roja <i>Porphyra haitanensis</i>	Polisacárido	In vitro.	Muestras fecales de 10 ratones de 8 semanas.	Fermentación in vitro de polisacáridos de <i>P. haitanensis</i> .	-	Se altera la diversidad. ↓ <i>Escherichia-Shigella</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> y <i>Parasutterella</i> . ↑ <i>Ruminococcaceae_NK4A21</i> , <i>norank_f_Ruminococcaceae</i> y <i>Christensenellaceae_R-7</i> .	↑ Propionato ↑ Butirato	-

							<p>↑ <i>Fusicatenibacter</i>, <i>Ruminiclostridium_5</i> y <i>Blautia</i> y <i>Eubacterium coprostanoligenes</i>. ↑ <i>Desulfovibrio</i> y Muribaculaceae</p>		
Guo et al. (2021) (37)	Microalgas <i>Chlorella pyrenoidosa</i> <i>Spirulina platensis</i>	Polisacáridos	<i>In vivo</i> con ratones C57BL/6 macho.	n = 40 Muestra fecal de ratones de 6 semanas	Los ratones se dividieron en 5 grupos y durante 10 semanas se alimentaron: uno con dieta baja en grasas y los otros con dieta rica en grasas. A 3 se les administró β- glucano (400 mg/kg/día), polisacáridos de <i>C.pyrenoidosa</i> (CPS, 400 mg/kg/d) y polisacáridos de <i>S.platensis</i> (SPS, 400 mg/kg/d).	Obesidad.	Restablecimiento de la riqueza y estructura de la microbiota. = Firmicutes. ↑ Bacteroidetes ↓ Firmicutes/Bacteroidetes ↓ Verrucomicrobia y Actinobacteria ↑ Clostridia y Mollicutes ↓ Erysipelotrichia (CPS)	↑ Acetato ↑ Propionato ↑ Butirato ↑ AGCC totales	Como ingredientes funcionales.
Jiang et al. (2021) (38)	Alga parda. <i>Undaria pinnatifida</i> .	Polisacáridos sulfatados	<i>In vivo</i> con ratones BALB/c macho.	n = 40. Muestras fecales de ratones de 4 semanas.	División de los ratones en 5 grupos y alimentados 10 semanas con dieta chow normal y el resto con dieta rica en grasa (HF). En 3 de estos grupos (LUPSP, MUPSP y HUPSP) se introducen respectivamente 100, 300 y 500 mg/kg peso/día del extracto de polisacáridos sulfatados de <i>U.pinnatifida</i> (UPSP) y en NC y HF se administra agua. <i>In vitro</i> : análisis de especies <i>Bacteroides</i> .	Síndrome metabólico e inflamación.	Dosis altas de UPSP: ↑ Bacteroidetes y ↓ Firmicutes↑ Bacteroidales ↓ Desulfovibrionales, Clostridia. Bajas dosis de UPSP: = Bacteroidetes y Firmicutes. ↑ Clostridia ↓ Bacteroidales. =Lactobacillales. ↓ Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, <i>Desulfovibrio</i> . ↑ <i>B. caccae</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>B.</i> <i>ovatus</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>B.</i> <i>stercoris</i> y <i>B. finegoldii</i> .	-	Como agentes prebióticos.

Liu et al. (2021) (39)	Alga parda. <i>Sargassum fusiforme</i>	Polisacárido (alginato).	<i>In vivo</i> con ratones ICR macho. Modelo de diabetes tipo 2 inducida.	Muestras fecales de ratones de 6 semanas.	Se dividieron los ratones en 2 grupos: uno con dieta chow normal y el otro con dieta rica en grasas, durante 8 semanas, y se inyectó estreptozotocina. Este último grupo se dividió en 2: control de diabetes y otro al que se le administró alginato de <i>S.fusiforme</i> (100 mg/kg) 4 semanas.	Diabetes mellitus tipo 2.	↑ Riqueza de la microbiota, ↑ Bacteroidetes y ↓ Firmicutes. ↑ Bacteroidetes/Firmicutes. ↓ Proteobacteria. ↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Weissella</i> y <i>Enterorhabdus</i> . ↓ <i>Turicibacter</i> y <i>Helicobacter</i> .	-	Como alimento funcional.
Liu et al. (2021) (40)	Alga parda <i>Sargassum fusiforme</i>	Polisacárido (fucoidano)	<i>In vivo</i> con ratones Kunming.	n = 20 Muestras fecales de ratones de 6-8 semanas.	Se dividieron los ratones en 4 grupos y durante 7 semanas se alimentaron con: dieta básica (control), un grupo, y los otros con dieta rica en grasas. De estos, uno con baja dosis (100mg/kg/d) de polisacárido de <i>S.fusiforme</i> (SFP) y otro con dosis alta (400 mg/kg/d) de SFP.	-	Cierto aumento de la riqueza y la diversidad de la microbiota. ↑ Bacteroidetes (dosis alta) ↓ Firmicutes (dosis alta) ↓ Firmicutes/Bacteroidetes ↓ Proteobacteria ↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Bifidobacterium</i> <i>Faecalibacterium</i> . = <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Lactobacillus gasseri</i>	-	-
Preez et al. (2021) (41)	Alga parda <i>Sargassum siliquosum</i>	-	<i>In vivo</i> con ratones Wistar macho.	n = 48 Muestras fecales de ratones de 8-9 semanas.	Los ratones se dividieron en 4 grupos y se alimentaron 16 semanas, dos de ellos, con dieta rica en carbohidratos y con dieta rica en grasas, respectivamente. Otros dos, 8 semanas alimentados igual y las 8 últimas con 5% de <i>S. siliquosum</i> .	Obesidad.	↓ Clostridia ↑ Muribaculaceae	-	-

Preez et al. (2021) (42)	Microalga <i>Nannochloropsis oceanica</i> .	-	In vivo con ratones Wistar macho.	n= 48 Muestras fecales de ratones de 8-9 semanas	Los ratones se dividieron en 4 grupos y se alimentaron 16 semanas con dieta rica en carbohidratos y otro con dieta rica en grasas. Otros dos grupos, 8 semanas alimentados igual y las 8 últimas con 10% de <i>N. oceánica</i> .	Síndrome metabólico.	↑ Oxyphotobacteria	-	Como alimento funcional.
Wu et al. (2021) (43)	Alga parda <i>Sargassum fusiforme</i>	-	In vivo con ratones macho con diabetes inducida por dieta rica en grasas y estreptozotocina.	n = 32 Muestras fecales de ratones de 8 semanas.	Durante 8 semanas, la mitad de los ratones se alimentó con dieta chow normal (grupo control, NC) y la otra mitad con dieta rica en grasas y, tras 8 semanas, se le administró estreptozotocina. Este grupo se dividió en un grupo control y otro al que se le administró una dosis (100 mg/kg peso) de extracto de <i>S.fusiforme</i> (EE).	Diabetes mellitus tipo 2.	Aumento significativo de la riqueza de la comunidad bacteriana en EE. ↓ Bacteroidetes ↑ Firmicutes ↓ <i>Enterorhabdus</i> y <i>Romboutsia</i> ↑ <i>Roseburia</i> ↑ <i>Intestinimonas</i> , <i>Oscillibacter</i> , <i>Lachnoclostridium</i> , <i>Anaerotruncus</i> , Lachnospiraceae sin identificar	-	-
Zheng et al. (2021) (44)	Alga parda <i>Laminaria japonica</i>	Polisacáridos (Alginato de bajo peso molecular)	In vivo con ratones BALB/c macho.	n = 32 Muestras fecales de ratones de 4 semanas.	Se dividieron en 4 grupos y se alimentaron durante 11 semanas: uno con dieta chow normal y agua, y los otros 3 con dieta rica en grasas, de los cuales dos tomaron extracto de alginato de <i>L.japonica</i> (L-LJA, 0,3%) o solución de LJA, y el otro se alimentó con agua.	Síndrome metabólico.	↑ Riqueza de la microbiota y restablecimiento del equilibrio. ↑ Bacteroidetes (B) ↓ Firmicutes (F), Proteobacteria. ↓ F/B. ↑ Bacteroidales, ↓ Clostridiales. ↑ Bacteroidales S24-7, Prevotellaceae_UCG-001 ↓ Lachnospiraceae_UCG-001 y Ruminoclostridium_9.	↑ Propionato ↑ Butirato ↑ Acetato ↑ AGCC totales	En alimentos como agente prebiótico.

Fang et al. (2022) (45)	Alga parda <i>Laminaria japonica</i>	Polisacáridos (fracciones ácido manoglucónico (MA) y fucogalactano sulfatado (FS)).	<i>In vivo</i> con ratones macho con hiperlipidemia inducida (ApoE ^{-/-}) y ratones C57BL/6J control.	n = 32 Muestras fecales de ratones de 4-5 semanas.	Ratones alimentados 4 semanas con dieta alta en grasas y colesterol. Se dividieron en 4 grupos: agua destilada (control), MA (200 mg/kg), FS (200 mg/kg) y clorestiramina (200 mg/kg, control positivo). Además, 8 ratones se alimentaron con dieta estándar.	Hiperlipidemia.	↑ <i>Ruminoclostridium</i> (FS) ↓ <i>Bacteroides</i> (FS) ↑ <i>Oscillibacter</i> (FS) Aumenta la diversidad de la comunidad bacteriana (MA y FS) y la riqueza (FS).	↑ Isovalerato (MA) ↑ Isobutirato (MA) ↑ AGCC totales (FS) ↑ Acetato (FS) ↑ Propionato (FS) ↑ Butirato (FS)	Como suplemento dietético.
Fu et al. (2022) (46)	Alga parda <i>Laminaria japonica</i>	Polisacáridos (Bajo peso molecular)	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i> con ratones macho C57BL/6J alimentados con dieta rica en grasas.	Muestras fecales humanas de 3 adultos (22-25 años). n = 30 Muestras fecales de ratones 5 semanas.	Fermentación <i>in vitro</i> de muestras fecales. Los ratones se dividieron en 5 grupos y durante 8 semanas se alimentaron con dieta rica en grasas, tratados con polisacáridos de <i>L. japonica</i> (SJP, 2 g/kg); con orlistat (60 mg/kg, control), con dieta normal (control) y tratados con SJP (2 g/kg).	Obesidad.	Cambio en la estructura microbiana. ↑ Firmicutes = Bacteroidetes. ↑ Proteobacteria ↓ Deferribacteres ↑ <i>Romboutsia</i> ↑ Verrucomicrobia ↑ <i>Akkermansia</i> (especialmente <i>A. muciniphila</i>) ↑ <i>Faecalibaculum</i> , <i>Clostridium sensu stricto</i> 1.	-	-
Gao et al. (2022) (47)	Alga parda <i>Laminaria japonica</i>	Polisacáridos sulfatados.	<i>In vivo</i> con ratones ICR macho.	n = 30 Muestras fecales de ratones de 6 meses.	Se dividieron los ratones en 3 grupos y fueron alimentados 30 días con: dieta normal y dos con dieta rica en grasas, uno de ellos también con polisacáridos de <i>L. japonica</i> (75 mg/kg/día), otros 30 días.	Obesidad e inflamación.	Restablecimiento de la riqueza y diversidad de la microbiota. ↑ Bacteroidetes ↓ Firmicutes ↑ Bacteroidetes/Firmicutes ↑ <i>s. Bacteroides acidifaciens</i> , <i>s. Lactobacillus intestinalis</i> y <i>s. Lactobacillus murinus</i>	-	-

López-Santamarina et al. (2022) (48)	Alga parda <i>Himanthalia elongata</i>	-	<i>In vitro</i> .	n = 3 Adultos sanos entre 32 y 50 años.	Simulación de digestión oral, gástrica e intestinal. Simulación colónica humana.	-	↑ Número total de bacterias. ↑ Bacteroidetes ↓ Firmicutes, Proteobacteria. ↓ <i>Lactobacillus</i> . = <i>Bifidobacterium</i> . ↑ <i>Bacteroides</i> (<i>B. ovatus</i>)	↑ Acetato ↑ Propionato ↑ Butirato ↑ Ácido fórmico	Como ingrediente prebiótico en suplementos o alimentos.
Lv et al. (2022) (49)	Microalga <i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Polisacáridos	<i>In vitro</i> .	Muestras fecales de adultos sanos (20-26 años).	Digestiones salival y gastrointestinal simuladas. Fermentación <i>in vitro</i> de polisacáridos de <i>C. pyrenoidosa</i> (CPP) en condiciones anaeróbicas. 3 grupos: control negativo, CPP y control positivo.	-	Gran diversidad de la microbiota ↑ Bacteroidetes ↓ Firmicutes/Bacteroidetes ↓ <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Fusobacterium</i> y <i>Klebsiella</i> ↑ <i>Parabacteroides</i> y <i>Phastolarctobacterium</i> y <i>Bacteroides</i> .	↑ Propionato ↑ Acetato ↑ Butirato ↑ Isovalerato ↑ AGCC totales	Como ingrediente prebiótico en alimentos funcionales.
Pratap et al. (2022) (50)	Alga verde. <i>Ulva ohnoi</i> . Microalga. <i>Haematococcus pluvialis</i> .	Polisacárido sulfatado (ulvano). Carotenoide (astaxantina).	<i>In vivo</i> con ratones BALB/c hembra.	n = 15 Muestras fecales de ratones de 6-8 semanas.	Los ratones se distribuyeron en 3 grupos. Durante 28 días, a uno de los grupos se le administró, por vía intragástrica y en días alternos, extracto de ulvano (5mg/ratón), a otro extracto de astaxantina (1mg/ratón) y al otro no se le administró nada (<i>naive</i>).	-	↓ Verrucomicrobiae (astaxantina) ↑ Clostridia (ulvano). ↓ Akkermansiaceae (astaxantina) ↑ Lachnospiraceae (astaxantina y ulvano). ↓ <i>Ruminococcaceae</i> UCG-104 (astaxantina y ulvano).	-	Incorporación a la dieta como prebióticos.
Roach et al. (2022) (51)	Alga verde <i>Ulva</i> sp.84	Polisacárido sulfatado (ulvano, xiloramnoglucuronano sulfatado, SXRG-84)	Dos ensayos doble ciego aleatorizados controlados con placebo.	<u>Estudio 1:</u> (n=64). Personas (>18 años e IMC>25 kg/m ²) de edad media de 55 años	Estudio 1: 3 grupos; grupo placebo (n=21), grupo con dosis de extracto de alga de 2g (n=21) y grupo con dosis de extracto de 4 g (n=23). 6 semanas de intervención.	Sobrepeso.	Sin efectos consistentes en el microbioma entre los estudios, pero en el <u>estudio 1</u> , con el tratamiento cambió la composición y abundancia de la microbiota. ↑ <i>Akkermansia</i> (especialmente <i>A. muciphila</i>), <i>Clostridium</i> . <i>Pseudobutyrvibrio</i> y	-	-

				e IMC medio de 29 kg/m ² . Estudio 2: (n= 64). Personas (>18 años e IMC 25-<30 kg/m ²) de edad media de 52 años e IMC medio de 29 kg/m ² .	Estudio 2: 2 grupos con placebo y tratamiento (2g de extracto de alga) pero en distinto orden. Un grupo con placebo y después tratamiento (AB, n= 30) y el otro con tratamiento y después placebo (BA, n=34). 12 semanas (6 con placebo y 6 con tratamiento).		<i>Bifidobacterium</i> (especialmente <i>B. longum</i>) ↓ <i>Bilophila</i> sp. ↓ <i>Bacteroides</i> En el estudio 2: sin variaciones significativas en la composición del microbioma. ↑ <i>Fusicatenibacter</i> , <i>Parabacteroides</i> . ↓ <i>Clostridium</i> .		
Stiefvatter et al. (2022) (52)	Microalga <i>Phaeodactylum tricornutum</i> (rica en fucoxantina (Fx)/ácido eicosanoico (EPA) y rica en crisolaminarina (Chrl)).	-	Ensayo preclínico <i>in vivo</i> con ratones hembra C57BL/6J.	n = 56 Muestras fecales de ratones de 6-8 semanas.	Se dividen los ratones en 7 grupos y se alimentan: con dieta isocalórica, con dieta rica en Chrl 5%, 15% y 25%; dieta rica en EPA/Fx 5%, 15% y 25%.	-	↓ Firmicutes/Bacteroidota. ↑ Bacteroidota (excepto Chrl25) ↓ Firmicutes ↑ Verrucomicrobiae (Chrl15,25). ↓ Lachnospirales. ↑ <i>Clostridia vadin BB60</i> (Chrl25 y EPA/Fx15 y 25) ↑ <i>Akkermansia</i> , <i>Cyanobacterii</i> , <i>chloroplast</i> y Muribaculaceae (Chrl).	↑ Acetato (Chrl) ↑ Propionato (EPA/Fx25) ↑ Butirato (EPA/Fx25) ↑ Valerato ↑ AGCC totales	Incorporación en la dieta.
Wang et al. (2022) (53)	Alga roja <i>Porphyra haitanensis</i>	Polisacárido (Porfirano)	<i>In vivo</i> con ratones con obesidad inducida.	n = 30 Ratones C57BL/6J.	Los ratones se dividieron en 3 grupos y se alimentaron 16 semanas con dieta chow normal, un grupo, y dos con dieta alta en grasas. A uno de estos se le administró por sonda porfirano de <i>P. haitanensis</i> (PPH, 50 mg/kg/d). 16 semanas de intervención.	Obesidad.	↓ Firmicutes ↑ Bacteroidetes, Proteobacteria, Verrucomicrobia. ↑ Corynebacteriaceae, Porphyromonadaceae y Rikenellaceae. ↓ Veillonellaceae y Desulfovibrionaceae. ↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Eubacterium</i> . ↓ <i>Helicobacter</i> , <i>Clostridium XIV</i> , <i>Veillonella</i> .	-	-

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta; ↑: incremento; ↓: reducción; =: sin cambios significativos, - : no se proporcionan datos;

Kim et al. (29) observó una reducción en Firmicutes y un aumento en Bacteroidetes en grupos de ratones alimentados con dieta suplementada con *Laminaria japonica*, en comparación con el grupo control. Asimismo, Li et al. (34) evidenció el restablecimiento de la abundancia de Firmicutes y Bacteroides en ratones alimentados con dieta rica en grasas, disminuyendo e incrementando, respectivamente, la abundancia de estas bacterias tras la suplementación con *Undaria pinnatifida*. En ambos casos, la ingesta de algas pardas condujo a la reducción de la ratio Firmicutes/Bacteroidetes.

Este mismo efecto fue observado, en experimentos *in vivo*, por Stiefvatter et al. (52), al alimentar ratones con dieta rica en *Phaeodactylum tricornutum*, y por Preez et al. (33) al suplementar con *Caulerpa lentillifera* la dieta de ratones con síndrome metabólico inducido, y en ambas investigaciones se observó un aumento de Verrucomicrobiae, concretamente de *Akkermansia*. Como muestra el estudio de López-Santamarina et al. (48), ensayos de fermentación *in vitro* también evidenciaron un aumento de Bacteroidetes y disminución de Firmicutes por acción de algas, concretamente de *Himanthalia elongata*. En este caso, también se observó una disminución de Proteobacteria.

Por el contrario, en el estudio de Wu et al. (43) se observó un aumento en Firmicutes y una disminución en Bacteroidetes al suplementar con extracto de *Sargassum fusiforme* la dieta de ratones con diabetes inducida, lo que mostró un aumento en la ratio Firmicutes/Bacteroidetes.

En los estudios en los que se ve incrementada la abundancia de Bacteroidetes, destacó el incremento de *Bacteroides* (excepto en el de Kim et al. (29) que se ven reducidos), y entre las especies que aumentan se encuentran *B. acidifaciens* (34), *B. eggerthii* (29), *B. ovatus*, *B. fragilis* o *B. plebeius* (48).

Entre las bacterias de la población microbiana que se han visto incrementadas de manera significativa por el aporte de algas pardas se encuentran *Alistipes*, *Prevotella*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Subdoligranulum*, *Roseburia*, *Intestinimonas*, *Oscillibacter*, *Lachnoclostridium*, *Anaerotruncus* o Muribaculaceae (29,41,43). La abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* también se vio incrementada al incluir *L. japonica* en la dieta de ratones (29); sin embargo, el estudio de López-Santamarina et al. (48) evidenció una reducción significativa en *Lactobacillus* al fermentar *H. elongata* y no se observaron cambios significativos en la abundancia de *Bifidobacterium* en este estudio.

El aporte de *L. japonica* en la dieta de ratones Wistar mostró una disminución significativa en la abundancia de *Clostridium*, *Escherichia*, *Mollicutes* y *Prevotella*, así

como de *Turicibacter*, *Oscillibacter* y *Allobaculum* (29). Este último género también se vio reducido en ratones suplementados con *U. pinnatifida*, junto con *Odoribacter*, *Faecalibacterium*, *Muribaculum*, *Tyzzarella*, *Acetatifactor* y *Ruminiclostridium*, además de bacterias de las familias Streptococcaceae y Marinifilaceae (34). Otros géneros de bacterias pertenecientes a la familia Lachnospiraceae también han visto reducida significativamente su abundancia al alimentar ratones con la microalga *P. tricornutum* (52).

Preez et al. (42), observó un incremento significativo de Oxyphotobacteria al intervenir sobre la dieta de ratones Wistar suplementando con *Nannochloropsis oceanica*.

Por otro lado, López-Santamarina et al. (48) mostró en ensayos *in vitro* que se producía un incremento de ácidos grasos de cadena corta en la fermentación con *H. elongata*, siendo los ácidos fórmico, acético, propiónico y butírico los predominantes cuando la producción alcanzó el máximo. Li et al. (34) evaluó la producción de estos metabolitos y encontró que, con la intervención de *U. pinnatifida*, los niveles de ácido acético, propiónico, butírico, isobutírico y pentanoico se veían incrementados. Además, mostró, en análisis de correlación, una relación positiva significativa entre la producción de estos ácidos y las especies microbianas *B. acidifaciens* y *B. ovatus* (34).

En esta línea, Stiefvatter et al. (52) encontró que en el intestino de los ratones alimentados con dietas suplementadas con *P.tricornutum* (tanto rica en fucoxantina y ácido eicosanoico, como en crisolaminarina) se producía un aumento en la producción de ácidos grasos de cadena corta, comparado con el control. Así, mostró un incremento de ácidos grasos totales y de ácido valérico con ambas dietas, un aumento de ácido acético en ratones con dieta suplementada con *P.tricornutum* rica en crisolamina, y un nivel más elevado de ácido propiónico y butírico al suplementar con la microalga rica en fucoxantina y eicosanoico (52).

6.3.5.3. Compuestos bioactivos de algas y microalgas y su papel sobre la microbiota intestinal

Como se puede apreciar en la tabla 2, los compuestos activos que se han identificado al tener un impacto en la microbiota intestinal son los polisacáridos, polifenoles, determinados lípidos y pigmentos como los carotenoides. A continuación, se describen los hallazgos.

6.3.1.5.3.1. Polisacáridos de algas y microalgas

Con relación al impacto de polisacáridos de algas pardas sobre la microbiota, Chen et al. (28) observó un incremento de la ratio Bacteroidetes/Firmicutes, con un aumento significativo de *Bacteroides*, al realizar un estudio de fermentación *in vitro* con

polisacáridos de *Ascophyllum nodosum*. Estos efectos también se evidenciaron al administrar polisacáridos de *Laminaria japonica* a ratones alimentados con dieta rica en grasas (40,44,47), así como al administrar alginato de *Sargassum fusiforme* a ratones con diabetes mellitus tipo 2 inducida. Sin embargo, Fang et al. (45) observó un descenso en la abundancia de Bacteroidetes en un ensayo *in vivo* al administrar fucogalactano sulfatado (un polisacárido de *L. japonica*) a ratones con dieta estándar, y Fu et al. (46) no encontró cambios significativos en la abundancia de Bacteroidetes, aunque sí de Firmicutes, en su intervención con *L. japonica*.

En ensayos *in vivo* con algas rojas la abundancia de estos filos también se ha visto modificada. El estudio de Wang et al. (53) evidenció una disminución significativa en la abundancia Firmicutes y un incremento de Bacteroidetes al administrar extracto de porfirano de *Porphyra haitanensis* a ratones con obesidad inducida, respecto al control de obesidad. Chin et al. (31) observó un restablecimiento de la ratio Bacteroidetes/Firmicutes (hasta niveles idénticos al grupo control) en los grupos de ratones del estudio que fueron alimentados con dieta rica en grasa y suplementados con 5% de extracto de κ-carragenano o 5% de fracción sin carragenano.

Además, en estudios realizados con microalgas se observó una reducción significativa de la ratio Firmicutes/Bacteroidetes, debida principalmente al incremento de este segundo filo (37,49). En el caso de la investigación de Lv et al. (49), esta variación se encontró en un estudio de fermentación *in vitro* de polisacáridos de *Chlorella pyrenoidosa*; mientras que Guo et al. (37) mostró estos resultados en un ensayo *in vivo* en el que suplementó la dieta rica en grasas de ratones C57BL/6 con polisacáridos de *C. pyrenoidosa* y de *Spirulina platensis*.

Los filos Proteobacteria, Verrucomicrobia y Actinobacteria también se han visto afectados por la intervención con algas y microalgas. En ensayos *in vivo* realizados con la suplementación de polisacáridos de *S. fusiforme* en la dieta de los ratones de estudio, se observó un descenso significativo de la abundancia de Proteobacteria (39,40), mientras que al suplementar la dieta de ratones con polisacáridos de *P. haitanensis* se observó incremento en esta población bacteriana y en Verrucomicrobia (53), al igual que en un estudio con polisacáridos de *L. japonica* (46). En esta línea, el estudio de Guo et al. (37) realizado con polisacáridos de microalgas mostró una reducción de Verrucomicrobia y Actinobacteria.

Por otro lado, entre las modificaciones de la microbiota intestinal que se han encontrado en investigaciones tras la intervención con polisacáridos de algas y microalgas, especificadas en la tabla 2, se evidenció el incremento significativo de poblaciones

bacterianas como *Faecalibacterium* (28,40), *Alistipes* (31,40,53), *Alloprevotella* (31,40,44,53), *Bifidobacterium* (40,51), *Romboutsia* (46), *Oscillibacter* (31,45), *Roseburia* (53), *Akkermansia* (especialmente *A. muciphila*) (39,46,51), *Fusicatenibacter* (36,51), *Parabacteroides* (49,51), *Ruminoclostridium* (36,44,45), *Phascolarctobacterium* (28,49), *Parasutterella* (31,36) o *Eubacterium* (36,53). Además, se observó una reducción significativa en *Escherichia-Shigella* (36,37,49), *Helicobacter* (39,53) o *Turicibacter* (37,39).

Respecto a los estudios que mostraron modificación de los géneros bacterianos *Desulfovibrio*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bacteroides* y *Blautia*, algunos mostraron incremento de la abundancia de los mismos, mientras que en otros se encontró una disminución de estas poblaciones (28,31,36–40,45–47,49,51,53).

Por otra parte, se ha evidenciado un incremento del total de ácidos grasos de cadena corta, así como de los niveles de acetato, propionato y butirato en ensayos de fermentación *in vitro* de *A. nodosum* (28), al suplementar la dieta de ratones con fucogalactano sulfatado y con alginato de *L. japonica* (44,45), así como en ensayos *in vitro* e *in vivo* con *C. pyrenoidosa* y *S. platensis* (37,49). Además, niveles más elevados de isovalerato e isobutirato también se han encontrado en investigaciones con algas y microalgas como *L. japonica*, *K. alvarezii* o *C. pyrenoidosa* (31,45,49).

6.3.2.5.3.2. Polifenoles de algas

Carino et al. (35) y Lin et al. (30) mostraron en sus estudios un incremento de la abundancia de Bacteroidetes y una reducción de Firmicutes, respectivamente.

Carino et al. (35) encontró una promoción del crecimiento de *Enterococcus* spp., y *Bifidobacterium* spp. y *Lactobacillus* spp. a las 24 horas, así como un efecto positivo en el tiempo sobre *Bacteroides* spp.; al realizar un ensayo de fermentación *in vitro* incorporando extractos de polifenoles (concretamente florotaninos) de *Fuscus vesiculosus*. Además, durante la fermentación, se observó estimulación en la producción de ácidos grasos de cadena corta, concretamente de propionato y butirato.

Lin et al. (30), en un estudio *in vivo*, trató con extracto de polifenoles de *Enteromorpha prolifera* a ratones con diabetes inducida y observó una disminución significativa de la abundancia de Verrucomicrobia, de *Akkermansia* y de *Turicibacter*, y un aumento significativo de *Alistipes* en su microbiota intestinal.

6.3.3.5.3.3. Ácidos grasos poliinsaturados de microalgas

El estudio de Wan et al. (32) analizó la modificación de la microbiota intestinal en un ensayo *in vivo* con ratones alimentados con una dieta alta en grasas y azúcares,

suplementada con diferentes extractos ricos en ácidos grasos poliinsaturados de *C. pyrenoidosa* y de *S. platensis*. Se encontró que, tras el tratamiento con estos extractos, la estructura de la microbiota se restablecía, modificada previamente por la dieta rica en grasas y azúcares, de manera que la población de Bacteroidetes se vio incrementada, resultando en la prevención del incremento de la ratio Firmicutes/Bacteroidetes, y la población de Actinobacteria se vio reducida. Además, se observó una abundancia más elevada de Verrucomicrobia con los extractos de etanol de ambas microalgas.

En este estudio, la abundancia de *Oscillibacter*, *Parasuttella* y *Alloprevotella* incrementó significativamente con extractos de *C. pyrenoidosa* y *S. platensis*; mientras que la abundancia de *Lactobacillus* y *Turicibacter* disminuyó. Asimismo, también se encontró mayor abundancia de Erysipelotrichacea y *Ruminococcus*, y menor de *Blautia* y *Ruminococcaceae*, pero únicamente en los grupos de *C. pyrenoidosa* (32).

6.3.4.5.3.4. Carotenoides de algas y microalgas

Pratap et al. (50), observó un incremento en la diversidad de la microbiota de ratones BALB/c tras administrar por vía intragástrica extracto de astaxantina, un carotenoide de *Haematococcus pluvialis*. Además, encontró una menor abundancia relativa de Verrucomicrobiae, Akkermansiaceae y Ruminococcaceae UCG-104, y un aumento de la abundancia relativa de Lachnospiraceae (50).

6.4.5.4. Algas y microalgas con impacto positivo en la modulación de la microbiota intestinal

De las dieciocho algas y microalgas estudiadas, catorce presentaron un impacto positivo en la microbiota intestinal y son: *Ascophyllum nodosum*, *Fucus vesiculosus*, *Himanthalia elongata*, *Laminaria japonica*, *Sargassum fusiforme*, *Sargassum siliquosum*, *Undaria pinnatifida*, *Kappaphycus alvarezii*, *Porphyra haitanensis*, *Caulerpa lentillifera*, *Enteromorpha prolifera*, *Chlorella pyrenoidosa*, *Phaeodactylum tricornutum*, *Spirulina platensis*.

Los efectos positivos que tuvieron estos organismos sobre la microbiota intestinal, se han recopilado de los diferentes estudios y quedan resumidos, según las especies de algas y microalgas, en la tabla 3.

Tabla 3. Algas y microalgas con impacto positivo en la microbiota intestinal y sus efectos.

Algas y microalgas	Impacto positivo en la microbiota intestinal	Producción de AGCC	Referencias
Algas pardas	<i>Ascophyllum nodosum</i>	↑ Bacteroidetes/Firmicutes ↑ <i>Bacteroides ovatus</i>	↑ Acetato ↑ Propionato ↑ Butirato (28)
	<i>Fucus vesiculosus</i>	↑ Bacteroidetes/Firmicutes ↑ <i>Enterococcus</i> spp.	↑ Propionato ↑ Butirato (35)
	<i>Himantalia elongata</i>	↑ <i>Bacteroides ovatus</i>	↑ Acetato ↑ Propionato ↑ Butirato (48)
	<i>Laminaria japonica</i>	↓ Firmicutes/Bacteroidetes ↑ <i>Alistipes</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Oscillibacter</i> , <i>Faecalibaculum</i> . ↓ <i>Allobaculum</i> , <i>Turcibacter</i> , <i>Coprobacillus</i> , <i>Mollicutes</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Blautia</i> . ↑ <i>Akkermansia muciphila</i> , <i>Clostridium sensu stricto 1</i> , <i>Bacteroides acidifaciens</i> , <i>Lactobacillus intestinalis</i> , <i>Lactobacillus murinus</i> .	↑ Acetato ↑ Propionato ↑ Butirato (29,44–47)
	<i>Sargassum fusiforme</i>	↓ Firmicutes/Bacteroidetes ↑ <i>Intestinimonas</i> , <i>Oscillibacter</i> , <i>Lachnoclostridium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Anaerotruncus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Weisella</i> , <i>Enterorhabdus</i> . ↓ <i>Enterorhabdus</i> y <i>Romboutsia</i> , <i>Turcibacter</i> , <i>Helicobacter</i> .	(39,40,43)
	<i>Sargassum siliquosum</i>	↑ Muribaculaceae	(41)
	<i>Undaria pinnatifida</i>	↑ Bacteroidetes/Firmicutes ↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>B. acidifaciens</i> , <i>B. ovatus</i> .	(34,38)
Algas rojas	<i>Kappaphycus alvarezii</i>	↑ Bacteroidetes/Firmicutes ↑ <i>Alloprevotella</i> , <i>Butyricimonas</i> ↓ <i>Blautia</i> ↓ Erysipelotrichaceae, Lachnospiraceae.	↑ Acetato ↑ Propionato ↑ Butirato ↑ Isobutirato ↑ Isovalerato (31)
	<i>Porphyra haitanensis</i>	↑ Bacteroidetes/Firmicutes ↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Parasutterella</i> , <i>Fusicatenibacter</i> ↑ <i>Alistipes</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Corynebacterium</i> <i>Roseburia</i> . ↑ Muribaculaceae. ↑ <i>Ruminoclostridium_5</i> ↓ <i>Clostridium</i> XIV, <i>Helicobacter</i> , <i>Veillonella</i> .	↑ Propionato (36,53)
Algas verdes	<i>Caulerpa lentillifera</i>	↓ Firmicutes/Bacteroidetes	(33)

	<i>Enteromorpha prolifera</i>	↑ Bacteroidetes/Firmicutes ↑ <i>Alistipes</i> ↓ <i>Turicibacter</i>		(30)
Microalgas	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	↓ Firmicutes/Bacteroidetes ↑ Clostridia, Bacteroidia. ↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Oscillibacter</i> , <i>Parasutterella</i> , <i>Ruminococcus</i> . ↑ <i>Parabacteroides distasonis</i> ↓ Actinobacteria, Verrucomicrobia. ↓ Erysipelotrichaceae ↓ <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Blautia</i> , <i>Turicibacter</i> .	↑ Acetato ↑ Propionato ↑ Butirato ↑ Isovalerato	(32,37,49)
	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	↓ Firmicutes/Bacteroidetes ↑ <i>Akkermansia</i> sp.		(52)
	<i>Spirulina platensis</i>	↑ Clostridia, Bacteroidia. ↓ Actinobacteria, Verrucomicrobia. ↑ <i>Oscillibacter</i> , <i>Parasutterella</i> ↓ <i>Blautia</i> , <i>Turicibacter</i>		(32,37)

6-5-5.5. Potenciales recomendaciones nutricionales de la ingesta de algas y microalgas comestibles para la optimización de la salud intestinal

En los estudios de Chen et al. (28) y Guo et al. (37) se recomendó el uso de *A. nodosum* y de *C. pyrenoidosa* y *S. platensis*, respectivamente, como ingredientes funcionales para la optimización de la salud intestinal. Asimismo, la ingesta de *L. japonica*, *C. lentillifera*, *S. fusiforme* y *N. oceanica* fue recomendada por su potencial como alimentos funcionales (29,33,39,42).

Polisacáridos de *U. pinnatifida*, *L. japonica* o de *C. pyrenoidosa* fueron recomendados como ingredientes prebióticos en alimentos funcionales (38,44,49), así como la ingesta de *H. elongata* en suplementos o alimentos, para la promoción de la salud intestinal.

Además, las investigaciones de Li et al. (34), Pratap et al. (50) y Stiefvatter et al. (52) sugieren incorporar en la dieta de *U. pinnatifida*, ulvano y astaxantina, y *P. tricornutum*, respectivamente, para obtener efectos beneficiosos sobre la microbiota.

7.6. Discusión

La dieta resulta ser un elemento esencial en la relación entre la microbiota intestinal y la salud del hospedador (13). Las algas han sido utilizadas con frecuencia en la dieta como alimentos y como ingredientes funcionales (16,24). El presente estudio muestra los efectos de las algas y microalgas, y de sus componentes activos, sobre la funcionalidad de la microbiota intestinal e identifica aquellas que muestran un impacto positivo sobre la población bacteriana y su consecuente relación con la promoción de la salud. Varios

estudios han investigado la asociación entre la ingesta de algas y la modulación de la diversidad y la composición de la microbiota (18,27), y la han relacionado con la promoción de la salud humana (19–22,24), pero no hay revisiones recientes que evalúen en un solo estudio los efectos y el impacto positivo sobre la microbiota de la ingesta tanto de algas como de microalgas y sus componentes. Este estudio contribuye a recopilar evidencia reciente sobre los aspectos mencionados.

En las investigaciones incluidas en esta revisión, la fermentación *in vitro* de muestras fecales humanas y el estudio de la fermentación *in vivo* por administración de algas o microalgas en la dieta de animales de experimentación, constituyen dos métodos principales para evaluar el impacto de estos alimentos sobre la microbiota intestinal, ya que existen muy pocos estudios en humanos. Se ha mostrado que tanto la administración de algas y microalgas completas como de extractos de las mismas influye en la microbiota intestinal, al modular su diversidad y su composición, y se ha determinado que los principales componentes de las algas y microalgas que presentan esta capacidad son: polisacáridos, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados y carotenoides. Los polisacáridos derivados de algas han resultado de interés en recientes investigaciones (18,27,54–56). Los más abundantes en algas pardas son fucoidano, alginato y laminarina; en algas rojas, carragenano, porfirano y xilano; y en algas verdes ulvano y xilano. Estos compuestos tienen especial relevancia para la microbiota ya que, si no son digeridos en el tracto digestivo superior, pueden resultar un sustrato selectivo para el crecimiento de determinadas bacterias y contribuir a la producción de metabolitos con efectos beneficiosos para la salud del hospedador (18,56). También han tomado especial atención en investigaciones recientes los compuestos fenólicos (57) y los ácidos grasos poliinsaturados derivados de microalgas (20).

En los estudios incluidos en la revisión, se ha mostrado que la abundancia de los filos dominantes del tracto intestinal humano, Firmicutes, Bacteroidetes, Verrucomicrobia, Proteobacteria y Actinobacteria, se veía alterada al suplementar con algas y microalgas. Se ha mostrado una disminución de la ratio Firmicutes/Bacteroidetes, debido principalmente a la reducción de la abundancia de Firmicutes y al incremento de los niveles de Bacteroidetes (28–35,37–40,43,44,47–49,52,53). Este cambio también ha sido observado en diversos estudios recogidos en las publicaciones de Zheng et al. (18), Bocanegra et al. (24) y López-Santamarina et al. (54). Los niveles de Bacteroidetes y Firmicutes suponen aproximadamente el 90% de las bacterias que forman parte de la flora intestinal en humanos (9). Las bacterias del filo Firmicutes contienen más transportadores de carbohidratos para mejorar la absorción energética, y las pertenecientes a Bacteroidetes contienen diversidad de enzimas que participan en la

degradación de carbohidratos y son el principal productor de ácidos grasos de cadena corta (56). En diversas investigaciones se ha asociado un incremento en la ratio Firmicutes/Bacteroidetes con la diabetes mellitus tipo 2 (24), así como con obesidad y síndrome metabólico (6,24) y con enfermedades cardiovasculares (55). Asimismo, un estudio mostró que pacientes con adenomas colorrectales tenían los niveles de Bacteroidetes reducidos, comparados con los controles sanos (25). Por lo que esto podría indicar que una disminución de la abundancia de Firmicutes y un incremento de Bacteroidetes como consecuencia de la ingesta de algas, podría estar relacionado con la reducción del riesgo de estas patologías. Sin embargo, en algunos estudios como el de Wu et al. (43) se ha observado un incremento de Firmicutes y reducción de Bacteroidetes al suplementar con *S. fusiforme*, por lo que sería necesaria más investigación al respecto para elucidar esta controversia. En otros estudios incluidos se ha observado un incremento en la abundancia de *Akkermansia* al administrar algas y microalgas (32,33,39,46,52). Este efecto también se reportó al suplementar con fucoídano de *A.nodosum* y de *L. japonica* a ratones con una dieta rica en grasas y carbohidratos (14). Existe evidencia de que la abundancia de esta población de bacterias, concretamente de la especie *A. muciniphila*, está inversamente relacionada con el peso corporal (14,15) y con los niveles de glucosa en sangre (7), y de que puede contribuir a reducir la inflamación y mejorar la función de la barrera intestinal (56). Además, en un estudio con pacientes asiáticos se encontró una correlación negativa entre los niveles de *A. muciniphila* y el riesgo de aumento de resistencia a la insulina (6), por lo que la suplementación con algas y microalgas podría suponer una estrategia para la prevención de diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico (7,14,15). Sin embargo, debido a que existen estudios en los que se ha observado una disminución de los niveles de *Akkermansia* al suplementar con algas (24), como también ha mostrado el estudio de Lin et al. (30), su consecuencia debería ser estudiada más ampliamente para poder dar más información sobre una posible intervención dietética. En otros estudios citados en los que se han administrado algas, se ha observado un incremento de bacterias productoras de butirato como *Faecalibacterium*, *Roseburia* o *Anaerotruncus* (29,41,43), así como de *Alistipes* (30,31,40,53) y *Bifidobacterium* (40,51), consideradas estas últimas, bacterias beneficiosas por su efecto prebiótico (5,18). En la investigación de Mumu et al. (5) se reportó que la administración de fucoxantina, un carotenoide derivado de algas, podía incrementar el crecimiento de *Bifidobacterium* y de bacterias productoras de butirato. En un ensayo con pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn se observó una reducción de productores de butirato respecto al control (13,14), y en otros estudios se ha relacionado la pérdida relativa de estas bacterias con prediabetes y con diabetes de tipo 2 (10,13,24). Además, una

investigación incluida en la revisión de Mateos et al. (57) mostró un incremento significativo de la abundancia de *Alistipes*, bacteria implicada en la prevención de diabetes mellitus tipo 2, al administrar un extracto de *E. prolifera* rico en flavonoides. Por ello, se podría considerar suplementar la dieta con algas para contribuir a la mejora de estas patologías, aunque más estudios serían necesarios. Por otra parte, en investigaciones en las que se ha suplementado con algas pardas y con polisacáridos de algas y microalgas se encontró una reducción de bacterias pertenecientes a géneros asociados con obesidad como *Allobaculum*, *Oscillibacter* o *Turicibacter* y con potencial patogénico como *Mollicutes*, *Helicobacter* *Escherichia-Shigella* o *Clostridium* (29,37,39,52). Investigaciones recogidas en el estudio de Yao et al. (25) mostraron que un crecimiento excesivo de microorganismos patógenos podía derivar en la acumulación de toxinas que resultasen en carcinogénesis, y encontraron que polisacáridos de algas podían inhibir el crecimiento de bacterias como *Escherichia coli* o *Helicobacter pylori*. En la revisión de Bocanegra et al. (24) se sugiere una posible mejora metabólica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al disminuir *Turicibacter* y Firmicutes, por estar asociados a la absorción calórica de la dieta y al almacenamiento de grasa en células intestinales. Estos datos podrían derivar en recomendaciones dietéticas para la prevención de algunos tipos de cáncer o para el manejo de la diabetes, aunque más estudios serían necesarios para poder especificarlas.

Por otro lado, la microbiota intestinal produce gran cantidad de metabolitos que pueden influir en la salud del hospedador, siendo los ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato y butirato, unos de los principales productos metabólicos beneficiosos (58). El artículo de López-Santamarina et al. (54) mostró evidencia de que la administración de algas pardas, rojas y verdes o de extractos de polisacáridos de estas resultaba en un incremento de la producción de ácidos grasos de cadena corta, estimulando el crecimiento de bacterias beneficiosas y, en algunos casos, también inhibía el crecimiento de bacterias potencialmente patógenas. En esta línea, se ha encontrado que tras suplementar con algas como *A. nodosum* (28), *K. alvarezii* (31) o *L. japonica* (44,45) y con microalgas como *C. Pyrenoidosa* o *S. platensis* (37,49) se producía un incremento en los niveles de ácidos grasos de cadena corta. Existe evidencia de que el aumento del contenido de estos compuestos, relacionado con la funcionalidad de la microbiota, puede reportar beneficios en la salud (14,58). Por ejemplo, puede suponer protección frente a la obesidad al actuar en su regulación, puede contribuir a la prevención de cáncer de colon por sus efectos antiinflamatorios y su función anti-proliferativa, o puede proporcionar efectos beneficiosos en el proceso de homeostasis de la glucosa y en la modulación de la respuesta inmune (18,25,58).

Los resultados presentados sugirieron que algas y microalgas como *L. japonica* (29,44), *C. lentillifera* (33), *U. pinnatifida* (34,38), *S. fusiforme* (39), *N. oceánica* (42), *C. pyrenoidosa* o *S. platensis* (37,49) pueden tener potencial para ser desarrollados como alimentos o ingredientes funcionales con el objetivo de optimizar la salud intestinal a través de la regulación de la estructura y composición de la microbiota, aunque en la gran parte de los estudios no se hace referencia la cantidad o dosis recomendada. La publicación de Preez et al. (33) indicó que la dosis de *C. lentillifera* administrada en ratones equivaldría a 5,8 g/día en humanos, lo que consideró que sería realista según un estudio de consumo de algas en Japón. Guo et al. (37) señaló que la dosis de *C. pyrenoidosa* y *S. platensis* utilizada en el ensayo correspondería a 19.5 g/día de biomasa de microalga que, teniendo en cuenta la dosis de ingesta diaria aceptada, podrían resultar seguras para el consumo humano. Sin embargo, estas cantidades no se concretan como dosis aceptadas. Más estudios en humanos son necesarios para evaluar las recomendaciones dietéticas permitidas.

No se observan resultados concluyentes sobre el potencial nutricional y dietético de las algas y microalgas que permitan establecer recomendaciones dietéticas y nutricionales específicas sobre su consumo, tanto como alimento como suplemento o aditivo alimentario, para la mejora de la funcionalidad de la microbiota intestinal. En consecuencia, se requieren más investigaciones acerca de los mecanismos metabólicos de las bacterias intestinales y de la función de sus metabolitos sobre el hospedador y sobre la microbiota que permitan comprender los posibles efectos beneficiosos inducidos por la administración de algas y microalgas y explorar el potencial de estos organismos, con el objetivo de especificar recomendaciones nutricionales con el mayor nivel de evidencia científica para desarrollar estrategias alternativas de prevención o de tratamiento de ENTs.

A pesar de los resultados positivos encontrados en los estudios *in vitro* e *in vivo*, supone una importante limitación el escaso número de estudios de intervención en humanos para poder determinar el potencial nutricional de las algas y microalgas y sus componentes, en lo que concierne a su relación con la microbiota intestinal y su consecuente promoción de la salud. Además, la complejidad de la microbiota intestinal, su variabilidad entre individuos y la diversidad de factores que pueden influir sobre ella, dificulta la comparación e interpretación de resultados y complica la generalización. A estos obstáculos también se suma que la proporción de los componentes bioactivos de las algas y microalgas, puede variar según sus condiciones de crecimiento. Pese a las limitaciones, la revisión incluye evidencia reciente que manifiesta la influencia de la ingesta de algas y microalgas sobre la estructura y composición de la flora intestinal, lo

que puede contribuir a que futuras investigaciones se centren en un estudio más profundo de la microbiota intestinal y que nuevos hallazgos ayuden a establecer protocolos de nutrición personalizada que optimicen la salud de la población.

8.7. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

Tras esta revisión surgen nuevas hipótesis para futuros proyectos de investigación en relación a la determinación de recomendaciones dietéticas específicas que contribuyan a la mejora de las consecuencias de diversas patologías a través de la modulación de la microbiota intestinal.

Debido a que el número de estudios realizados en humanos es escaso, se plantea realizar ensayos clínicos en los que evaluar el efecto de la dosis de determinadas algas y microalgas sobre la funcionalidad de la microbiota, siguiendo las recomendaciones y cuestiones éticas y de seguridad relativas a ensayos en humanos. Este ensayo se propone para *Spirulina platensis* y *Laminaria japonica* debido a sus efectos beneficiosos sobre la microbiota, que han sido observados en la presente revisión, y por su recomendación como ingredientes y alimentos funcionales (29,37,44).

El estudio se desarrolla tomando como referencia la investigación de Roach et al. (59), en la que se ha demostrado la seguridad de este tipo de ensayos. La dosis elegida para su evaluación y el tiempo de intervención se establecen respecto a lo observado en el estudio de Roach et al. (59). Se eligen tratamientos con dos dosis diferentes con el objetivo de determinar si hay efecto de la dosis de estas algas sobre la microbiota. Además, en línea con el estudio de Roach et al. (59) que incluye pacientes con sobrepeso y obesidad, se plantea una división de los participantes según su porcentaje de grasa, ya que se considera un factor que puede influir en el estado óptimo de salud de las personas. El estudio que se expone podría suponer una continuidad de la investigación de Roach et al (59).

Diseño y tipo de estudio o intervención:

Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con diferentes dosis de algas y microalgas (2 g/día o 4 g/día de *Laminaria japonica* y 2 g/día o 4 g/día de *Spirulina platensis*) durante 6 semanas.

Para la selección de los grupos de estudio se tendrán en cuenta:

- Criterios de selección: adultos entre 18 y 65 años, sin patologías conocidas.
- Criterios de exclusión: edad menor a 18 años, con patologías previas conocidas, y uso de antibióticos en los dos meses previos.

Los grupos de estudio se clasificarán en tres según: porcentaje de grasa bajo, porcentaje de grasa óptimo y porcentaje de grasa elevado.

Se estudiarán los cambios en la diversidad y la composición de la microbiota intestinal y sus metabolitos tras la suplementación con las algas mencionadas.

Población diana: Personas adultas entre 18 y 65 años sin patologías conocidas.

Sistema de recogida de datos: Se medirá el porcentaje de grasa corporal. Se tomarán muestras de heces de los participantes antes del ensayo y después del tratamiento de intervención.

Variables de estudio:

Dependientes: porcentaje de grasa corporal, RNA ribosómico 16S, ácidos grasos de cadena corta.

Independientes: *Spirulina platensis* (2 g/día o 4 g/día), *Laminaria japonica* (2 g/día o 4 g/día).

Estrategia de análisis de datos: Se llevará a cabo la evaluación de la diversidad y la composición de la microbiota intestinal mediante la secuenciación de ARN ribosomal 16S del microbioma de las muestras fecales. Se determinarán los niveles de ácidos grasos de cadena corta por cromatografía. Para el análisis de los datos obtenidos se utilizarán pruebas estadísticas relacionadas con la ecología comunitaria.

Además, se tendrá en cuenta en el uso de los datos la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y el Reglamento (UE) 2016/679 (Reglamento General de Protección de Datos, RGPD).

Consideraciones éticas: Para la realización del estudio se considerará la legislación española sobre ensayos clínicos en humanos y la legislación sobre investigación clínica. Se tendrá presente el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; así como las Guías para las Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki (Asamblea Médica Mundial), por la que se rige la investigación ética con sujetos humanos.

Contribución a la consecución de los ODS vinculados: Con esta propuesta se contribuiría al objetivo 3, al aportar métodos nutricionales que promuevan una mejora de las consecuencias de enfermedades no transmisibles, pudiendo reducir en último término la mortalidad por dicha causa. Además, debido a que la producción de algas resulta sostenible y a que son consideradas una buena fuente de nutrientes, también ayudaría al logro de los objetivos 2, 12 y 13.

9.8. Conclusiones

Evidencia reciente muestra que las algas y microalgas tienen efectos beneficiosos sobre la modulación y regulación de la microbiota intestinal y determina la influencia de las mismas en la modificación de la diversidad y de la composición de poblaciones bacterianas intestinales. El consumo de algas está relacionado con un incremento de la producción de metabolitos relevantes como los ácidos grasos de cadena corta, que resultan beneficiosos. Asimismo, componentes activos de algas y microalgas con impacto sobre la funcionalidad de la microbiota intestinal han sido identificados. Se requieren más estudios para determinar recomendaciones nutricionales sobre la ingesta de algas y microalgas para la optimización de la salud intestinal. Futuras investigaciones, que incluyan estudios en humanos, son necesarias para elucidar los mecanismos específicos de bacterias que juegan un papel clave en la regulación del metabolismo y que podrían contribuir al desarrollo de terapias dietéticas alternativas para prevenir o tratar enfermedades no transmisibles, a través del restablecimiento de alteraciones en la microbiota derivadas de estas patologías.

10.9. Bibliografía

1. Daniele N di. The Role of Preventive Nutrition in Chronic Non-Communicable Diseases. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado 4 de noviembre de 2022];11(5):1074. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567185/>
2. Obesity and overweight [Internet].]. [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Enfermedades no transmisibles [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
4. Instituto Nacional de Estadística. Indicadores de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/dynqs/ODS/es/objetivo.htm?id=4846>
5. Mumu M, Das A, Emran T bin, Mitra S, Islam F, Roy A, et al. Fucoxanthin: A Promising Phytochemical on Diverse Pharmacological Targets. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [citado 4 de noviembre de 2022];13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35983376/>
6. Sarmiento-Andrade Y, Suárez R, Quintero B, Garrochamba K, Chapela SP. Gut microbiota and obesity: New insights. *Front Nutr* [Internet]. 2022 [citado 5 de noviembre de 2022];9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36313072/>
7. Palmnäs-Bédard MSA, Costabile G, Vetrani C, Åberg S, Hjalmarsson Y, Dicksved J, et al. The human gut microbiota and glucose metabolism: a scoping review of key bacteria and the potential role of SCFAs. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2022 [citado 5 de noviembre de 2022];116(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36026526/>
8. Das BK. Altered Gut Microbiota in Hepatocellular carcinoma: Insights into the Pathogenic Mechanism and Preclinical to Clinical Findings. *APMIS* [Internet]. 2022 [citado 5 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36321381/>
9. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Anton Leeuw* [Internet]. 2020 [citado 6 de noviembre de 2022];113(12):2019–40. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10482-020-01474-7>
10. Olvera-Rosales LB, Cruz-Guerrero AE, Ramírez-Moreno E, Quintero-Lira A, Contreras-López E, Jaimez-Ordaz J, et al. Impact of the Gut Microbiota Balance on the Health–Disease Relationship: The Importance of Consuming Probiotics and Prebiotics. *Foods* [Internet]. 2021 [citado 6 de noviembre de 2022];10(6):1261. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2304-8158/10/6/1261/htm>
11. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2018 [citado 6 de noviembre de 2022];76(3):473–93. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-018-2943-4>
12. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2020 [citado 6 de noviembre de 2022];19(1):55–71. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-0433-9>

13. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [citado 6 de noviembre de 2022];44(7):519–35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570521000583?via%3Dihub>
14. Lordan C, Thapa D, Paul Ross R, Cotter PD. Gut Microbes Potential for enriching next-generation health-promoting gut bacteria through prebiotics and other dietary components. *Gut Microbes* [Internet]. 2020 [citado 6 de noviembre de 2022];11(1):1-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6973326/>
15. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients*. 2019 ;11(7).
16. Peñalver R, Lorenzo JM, Ros G, Amarowicz R, Pateiro M, Nieto G. Seaweeds as a Functional Ingredient for a Healthy Diet. *Mar Drugs* [Internet]. 2020 [citado 5 de noviembre de 2022];18(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517092/>
17. Mobin S, Alam F. Some Promising Microalgal Species for Commercial Applications: A review. *Energy Procedia*. 2017;110:510–7.
18. Zheng LX, Chen XQ, Cheong KL. Current trends in marine algae polysaccharides: The digestive tract, microbial catabolism, and prebiotic potential. *Int J Mol Sc*. Elsevier B.V. 2020;151:344–54.
19. de Morais MG, Vaz BDS, de Morais EG, Costa JAV. Biologically Active Metabolites Synthesized by Microalgae. *BioMed Res Int*. 2015;2015:83561.
20. Ramos-Romero S, Torrella JR, Pagès T, Viscor G, Torres JL. Edible Microalgae and Their Bioactive Compounds in the Prevention and Treatment of Metabolic Alterations. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado 5 de noviembre de 2022];13(2):1–16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572056/>.
21. Cho TJ, Rhee MS. Health Functionality and Quality Control of Laver (*Porphyra*, *Pyropia*): Current Issues and Future Perspectives as an Edible Seaweed. . *Mar Drugs* [Internet]. 2019 [citado 5 de noviembre de 2022];18(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31877971/>
22. Manoppo JIC, Nurkolis F, Pramono A, Ardiaria M, Murbawani EA, Yusuf M, et al. Amelioration of obesity-related metabolic disorders via supplementation of *Caulerpa lentillifera* in rats fed with a high-fat and high-cholesterol diet. *Front Nutr* [Internet]. 2022 [citado 5 de noviembre de 2022];9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36185651/>
23. Lee HG, Lu YA, Li X, Hyun JM, Kim HS, Lee JJ, et al. Anti-Obesity Effects of *Grateloupia elliptica*, a Red Seaweed, in Mice with High-Fat Diet-Induced Obesity via Suppression of Adipogenic Factors in White Adipose Tissue and Increased Thermogenic Factors in Brown Adipose Tissue. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado 5 de noviembre de 2022];12(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31991562/>
24. Bocanegra A, Macho-González A, Garcimartín A, Benedí J, Sánchez-Muniz FJ. Whole Alga, Algal Extracts, and Compounds as Ingredients of Functional Foods: Composition

- and Action Mechanism Relationships in the Prevention and Treatment of Type-2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado 5 de noviembre de 2022];22(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33917044/>
25. Yao W, Qiu HM, Cheong KL, Zhong S. Advances in anti-cancer effects and underlying mechanisms of marine algae polysaccharides. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2022 [citado 5 de noviembre de 2022];221:472–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36089081/>
 26. Sung CJ, Wang HH, Sun KH, Hsieh CC, Huang R, Sun GH, et al. Fucoidan from *Sargassum hemiphyllum* inhibits the stemness of cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transitions in bladder cancer cells. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2022 [citado 5 de noviembre de 2022];221:623–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36099992/>
 27. Shannon E, Conlon M, Hayes M. Seaweed Components as Potential Modulators of the Gut Microbiota. *Mar Drugs* [Internet]. 2021 [citado 6 de noviembre de 2022];19(7):358. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-3397/19/7/358/htm>
 28. Chen L, Xu W, Chen D, Chen G, Liu J, Zeng X, et al. Digestibility of sulfated polysaccharide from the brown seaweed *Ascophyllum nodosum* and its effect on the human gut microbiota in vitro. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2018 [citado 21 de noviembre de 2022];112:1055–61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425873/>
 29. Kim JY, Kwon YM, Kim IS, Kim JA, Yu DY, Adhikari B, et al. Effects of the Brown Seaweed *Laminaria japonica* Supplementation on Serum Concentrations of IgG, Triglycerides, and Cholesterol, and Intestinal Microbiota Composition in Rats. *Front Nutr* [Internet]. 2018 [citado 21 de noviembre de 2022];12(5):23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5906548/>
 30. Lin G, Liu X, Yan X, Liu D, Yang C, Liu B, et al. Role of Green Macroalgae Enteromorpha Prolifera Polyphenols in the Modulation of Gene Expression and Intestinal Microflora Profiles in Type 2 Diabetic Mice. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 [citado 21 de noviembre de 2022];20(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577594/>
 31. Chin YX, Mi Y, Cao WX, Lim PE, Xue CH, Tang QJ. A Pilot Study on Anti-Obesity Mechanisms of *Kappaphycus Alvarezii*: The Role of Native κ -Carrageenan and the Leftover Sans-Carrageenan Fraction. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado 21 de noviembre de 2022];11(5):1133. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/5/1133/htm>
 32. Wan X zhi, Li T tian, Zhong R ting, Chen H bin, Xia X, Gao L ying, et al. Anti-diabetic activity of PUFAs-rich extracts of *Chlorella pyrenoidosa* and *Spirulina platensis* in rats. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2019 [citado 21 de noviembre de 2022];128:233–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995513/>
 33. Preez R du, Majzoub ME, Thomas T, Panchal SK, Brown L. *Caulerpa lentillifera* (Sea Grapes) Improves Cardiovascular and Metabolic Health of Rats with Diet-Induced Metabolic Syndrome. *Metabolites* [Internet]. 2020 [citado 2022 nov 17];10(12):1-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33297424/>

34. Li L, Wang Y, Yuan J, Liu Z, Ye C, Qin S. *Undaria pinnatifida* improves obesity-related outcomes in association with gut microbiota and metabolomics modulation in high-fat diet-fed mice. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2020 [citado 21 de noviembre de 2022];104(23):10217–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33074417/>
35. Catarino MD, Marçal C, Bonifácio-Lopes T, Campos D, Mateus N, Silva AMS, et al. Impact of Phlorotannin Extracts from *Fucus vesiculosus* on Human Gut Microbiota. *Mar Drugs* [Internet]. 2021 [citado 21 de noviembre de 2022];19(7):375. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-3397/19/7/375/htm>
36. Chen P, Tong M, Zeng H, Zheng B, Hu X. Structural characterization and in vitro fermentation by rat intestinal microbiota of a polysaccharide from *Porphyra haitanensis*. *Food Res Int* [Internet]. 2021 [citado 21 de noviembre de 2022];147. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34399523/>
37. Guo W, Zhu S, Li S, Feng Y, Wu H, Zeng M. Microalgae polysaccharides ameliorates obesity in association with modulation of lipid metabolism and gut microbiota in high-fat-diet fed C57BL/6 mice. *Int J Biol Macromol*. 2021;182:1371–83.
38. Jiang P, Zheng W, Sun X, Jiang G, Wu S, Xu Y, et al. Sulfated polysaccharides from *Undaria pinnatifida* improved high fat diet-induced metabolic syndrome, gut microbiota dysbiosis and inflammation in BALB/c mice. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2021 [citado 21 de noviembre de 2022];167:1587–97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217459/>
39. Liu J, Wu S, Cheng Y, Liu Q, Su L, Yang Y, et al. *Sargassum fusiforme* Alginate Relieves Hyperglycemia and Modulates Intestinal Microbiota and Metabolites in Type 2 Diabetic Mice. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado 21 de noviembre de 2022];13(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445047/>
40. Liu X, Xi X, Jia A, Zhang M, Cui T, Bai X, et al. A fucoidan from *Sargassum fusiforme* with novel structure and its regulatory effects on intestinal microbiota in high-fat diet-fed mice. *Food Chem*. 2021;358:129908.
41. Preez R du, Magnusson M, Majzoub ME, Thomas T, Praeger C, Glasson CRK, et al. Brown Seaweed *Sargassum siliquosum* as an Intervention for Diet-Induced Obesity in Male Wistar Rats. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado 21 de noviembre de 2022];13(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34064139/>
42. Preez R du, Majzoub ME, Thomas T, Panchal SK, Brown L. *Nannochloropsis oceanica* as a Microalgal Food Intervention in Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado 21 de noviembre de 2022];13(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836248/>
43. Wu S, Zuo J, Cheng Y, Zhang Y, Zhang Z, Wu M, et al. Ethanol extract of *Sargassum fusiforme* alleviates HFD/STZ-induced hyperglycemia in association with modulation of gut microbiota and intestinal metabolites in type 2 diabetic mice. *Food Res Int*. 2021;147.
44. Zheng W, Duan M, Jia J, Song S, Ai C. Low-molecular alginate improved diet-induced obesity and metabolic syndrome through modulating the gut microbiota in BALB/c mice.

- Int J Biol Macromol [Internet]. 2021 [citado 25 de noviembre de 2022];187:811–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34363822/>
45. Fang F, Xiao C, Wan C, Li Y, Lu X, Lin Y, et al. Two *Laminaria japonica* polysaccharides with distinct structure characterization affect gut microbiota and metabolites in hyperlipidemic mice differently. *Food Res Int* [Internet]. 2022 [citado 25 de noviembre de 2022];159. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35940764/>
 46. Fu X, Zhan Y, Li N, Yu D, Gao W, Gu Z, et al. Enzymatic Preparation of Low-Molecular-Weight *Laminaria japonica* Polysaccharides and Evaluation of Its Effect on Modulating Intestinal Microbiota in High-Fat-Diet-Fed Mice. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2022 [citado 25 de noviembre de 2022];9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35237590/>
 47. Gao Y, Guo M, Zheng P, Liu R, Wang D, Zhao D, et al. Effects of sulfated polysaccharides from *Laminaria japonica* on regulating the gut microbiota and alleviating intestinal inflammation in obese mice. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2022 [citado 26 de noviembre de 2022];168. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36064122/>
 48. Lopez-Santamarina A, Cardelle-Cobas A, del Carmen Mondragon A, Sinisterra-Loaiza L, Miranda JM, Cepeda A. Evaluation of the potential prebiotic effect of *Himanthalia elongata*, an Atlantic brown seaweed, in an in vitro model of the human distal colon. *Food Res Int*. 2022;156.
 49. Lv K, Yuan Q, Li H, Li T, Ma H, Gao C, et al. *Chlorella pyrenoidosa* Polysaccharides as a Prebiotic to Modulate Gut Microbiota: Physicochemical Properties and Fermentation Characteristics In Vitro. *Foods* [Internet]. 2022 [citado 26 de noviembre de 2022];11(5):725. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2304-8158/11/5/725/html>
 50. Pratap K, Majzoub ME, Taki AC, Miranda Hernandez S, Magnusson M, Glasson CRK, et al. The Algal Polysaccharide Ulvan and Carotenoid Astaxanthin Both Positively Modulate Gut Microbiota in Mice. *Foods* [Internet]. 2022 [citado 26 de noviembre de 2022];11(4):565. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2304-8158/11/4/565/html>
 51. Roach LA, Meyer BJ, Fitton JH, Winberg P. Improved Plasma Lipids, Anti-Inflammatory Activity, and Microbiome Shifts in Overweight Participants: Two Clinical Studies on Oral Supplementation with Algal Sulfated Polysaccharide. *Mar Drugs* [Internet]. 2022 [citado 26 de noviembre de 2022];20(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36005503/>
 52. Stiefvatter L, Neumann U, Rings A, Frick K, Schmid-Staiger U, Bischoff SC. The Microalgae *Phaeodactylum tricornutum* Is Well Suited as a Food with Positive Effects on the Intestinal Microbiota and the Generation of SCFA: Results from a Pre-Clinical Study. *Nutrients* [Internet]. 2022 [citado 26 de noviembre de 2022];14(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35745233/>
 53. Wang X, Dong J, Liang W, Fang Y, Liang M, Xu L, et al. Porphyran From *Porphyra haitanensis* Alleviates Obesity by Reducing Lipid Accumulation and Modulating gut Microbiota Homeostasis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [citado 3 de diciembre de 2022];13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35959436/>

54. Lopez-Santamarina A, Miranda JM, del Carmen Mondragon A, Lamas A, Cardelle-Cobas A, Franco CM, et al. Potential Use of Marine Seaweeds as Prebiotics: A Review. *Molecules* [Internet]. 2020 [citado 2 de enero de 2023];25(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102343/>
55. Cheong KL, Yu B, Chen J, Zhong S. A Comprehensive Review of the Cardioprotective Effect of Marine Algae Polysaccharide on the Gut Microbiota. *Foods* [Internet]. 2022 [citado 2 de enero de 2023];11(22):3550. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36429141/>
56. Ou J, Wang Z, Liu X, Song B, Chen J, Li R, et al. Regulatory effects of marine polysaccharides on gut microbiota dysbiosis: A review. *Food Chem X* [Internet]. 2022 [citado 2 de enero de 2023];15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36211733/>
57. Mateos R, Pérez-Correa JR, Domínguez H. Bioactive Properties of Marine Phenolics. *Mar Drugs* [Internet]. 2020 [citado 4 de enero de 2023];18(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007997/>
58. Cong J, Zhou P, Zhang R. Intestinal Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids in Host Health and Disease. *Nutrients* [Internet]. 2022 [citado 4 de enero de 2023];14(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35565943/>