

## Original

# ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal?

J. M. Rodríguez<sup>1</sup>, O. J. Sobrino<sup>2</sup>, A. Marcos<sup>3</sup>, M. C. Collado<sup>4</sup>, G. Pérez-Martínez<sup>4</sup>, M. C. Martínez-Cuesta<sup>5</sup>, C. Peláez<sup>5</sup> y T. Requena<sup>\*5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid.

<sup>2</sup>Servicio de Producciones Ganaderas. Ministerio de Agricultura, Medio Ambiente y Alimentación. Madrid.

<sup>3</sup>Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición, ICTAN (CSIC). Madrid.

<sup>4</sup>Departamento de Biotecnología. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos, IATA (CSIC). Valencia.

<sup>5</sup>Departamento de Biotecnología y Microbiología de Alimentos. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación. CIAL (CSIC-UAM). Madrid. España.

## Resumen

**Introducción:** Estudios científicos recientes indican que la microbiota intestinal puede jugar un papel importante en la modulación del peso corporal del hospedador.

**Objetivo:** En este artículo se presenta una revisión actualizada de la literatura científica sobre el papel potencial de la microbiota intestinal y del consumo de probióticos en el peso corporal del hospedador, incluyendo la predisposición y la prevención del sobrepeso y la obesidad.

**Resultados y conclusiones:** El empleo de probióticos en diferentes etapas de crecimiento, tanto en el hospedador animal como el humano, está habitualmente asociado a beneficios en la salud. Es evidente que los beneficios asociados al crecimiento no implican necesariamente un aumento del tejido adiposo ni tampoco una predisposición al sobrepeso o la obesidad. Hasta el momento, los datos que asocian un tipo de microorganismos específicos con la obesidad humana no son concluyentes ya que no determinan si es dicha microbiota la que juega una función causativa de la obesidad (fenómeno primario), o si es la microbiota intestinal la que está modulada en respuesta a dietas obesogénicas u otros factores relacionados con la patogénesis de esta condición (fenómeno secundario). Los estudios dirigidos a la modulación de la microbiota intestinal para prevenir o controlar la obesidad del hospedador, incluido el uso de probióticos, muestran resultados prometedores. De hecho, el consumo de probióticos en el entorno materno-infantil podría contribuir al control del peso corporal en etapas posteriores mediante la modulación de la microbiota intestinal infantil. Sin embargo, son necesarios más estudios que empleen ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo para poder demostrar la eficacia de cepas probióticas específicas para la prevención o el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. En el marco de la actual pandemia de obesidad, el empleo de cepas probióticas de las que se disponga de evidencia

## IS THERE A RELATIONSHIP BETWEEN GUT MICROBIOTA, PROBIOTICS AND BODY WEIGHT MODULATION?

### Abstract

**Introduction:** Recent scientific studies show that gut microbiota may play an important role in the modulation of the body weight of the host.

**Objective:** The aim of this article is to present an updated review of the scientific literature dealing with the potential roles of the gut microbiota and probiotics on the body weight of the host, including the predisposition to and prevention of overweight and obesity.

**Results and conclusions:** The use of probiotics in different growth stages, both in human and animal hosts, is usually associated to a beneficial effect to the host's health. Admittedly, benefits associated to growth do not necessarily imply an increase in the adipose tissue or a predisposition to overweight or obesity. At present, the data that link the presence of specific gut microbial groups with obesity are controversial since it is unknown if they represent a cause or a consequence of obesity-associated diets and/or any other factor related to the pathogenesis of this condition. Studies dealing with the modulation of the gut microbiota to prevent or control obesity in the host, including the use of probiotics, are promising. In fact, probiotic intake in the mother-infant context might contribute to the control of the adult body weight by modulating the infant gut microbiota. However, well-designed randomized double-blind placebo-controlled trials are required to demonstrate the efficacy of specific probiotic strains for prevention or treatment of overweight and obesity. In the frame of the current obesity pandemics, use of probiotic

**Correspondencia:** Teresa Requena.

Departamento de Biotecnología y Microbiología de Alimentos.

Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación

CIAL (CSIC-UAM). Campus Cantoblanco, CEIO UAM+CSIC

Nicolás Cabrera, 9

28049 Madrid

E-mail: t.requena@csic.es

Recibido: 10-XI-2012.

Aceptado: 29-XII-2012.

**científica sobre un efecto beneficioso frente a determinados factores de riesgo asociados a la obesidad podría servir, junto con cambios en la dieta y el fomento de la actividad física, a la modulación del peso corporal.**

*Nutr Hosp 2013; 28 (Supl. 1):3-12*

Palabras clave: *Microbiota intestinal. Probióticos. Antibióticos. Peso corporal. Obesidad.*

## Introducción

La obesidad es una patología multifactorial asociada a una creciente tendencia hacia la ingesta excesiva de energía en la dieta en comparación con el gasto calórico, pero que además está influida por factores genéticos, fisiológicos, metabólicos, sociales y culturales<sup>1,2</sup>. En la mayoría de los países europeos, entre ellos España, el porcentaje de obesidad se ha incrementado entre un 20% y un 40% en los últimos 10 años y de forma alarmante en la población infantil. La obesidad constituye además un grave problema de salud pública ya que está acompañada por el desarrollo de patologías metabólicas y crónicas relacionadas, como son resistencia a la insulina y diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, hígado graso y dislipidemias, entre otras. Se ha señalado recientemente que la microbiota que coloniza el intestino humano puede jugar un papel importante en el desarrollo de la obesidad y de otras enfermedades metabólicas e inmunológicas del hospedador. Dicha afirmación se basa en estudios metagenómicos recientes que han determinado que existen diferencias de microbiota intestinal entre individuos delgados y obesos<sup>3</sup>. Las diferencias observadas se asocian a la presencia en individuos obesos de una población microbiana con mayor capacidad para recuperar energía de la dieta<sup>4</sup> y/o que favorece la aparición de un estado de inflamación crónica de grado bajo<sup>5</sup>.

La microbiota intestinal y el individuo han establecido a lo largo de su evolución conjunta una asociación simbiótica que les ha permitido alcanzar una estabilidad funcional. La microbiota intestinal realiza o complementa una serie de funciones metabólicas necesarias para el desarrollo del organismo. Entre ellas, la microbiota está implicada en la recuperación de energía de la dieta a través de la utilización de compuestos no digeribles, la síntesis de vitaminas esenciales, la absorción de micronutrientes, la biotransformación de xenobióticos, la estimulación del sistema inmunitario y la resistencia a patógenos. La microbiota intestinal humana está dominada por los filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y, en menor extensión, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*<sup>6</sup>. El estudio del metagenoma humano ha establecido el agrupamiento de la microbiota intestinal humana en enterotipos característicos representados por grupos microbiológicos dominantes, como son *Bacteroides*, *Prevotella* o *Ruminococcus* en adultos y *Bifidobacterium* en niños. La diferenciación de la composición de la microbiota

**strains with scientifically-substantiated properties against obesity risk factors may constitute a future approach, complementary to changes in diet and life style, for the modulation of the body weight.**

*Nutr Hosp 2013; 28 (Supl. 1):3-12*

Key words: *Gut microbiota. Probiotics. Antibiotics. Body weight. Obesity.*

intestinal y de su funcionalidad parece estar asociada a la dieta. Además, el sistema inmunitario juega una función significativa en modular la microbiota intestinal tanto para la protección frente a patógenos como para preservar la relación simbiótica entre hospedador y microbiota. De hecho, la colonización microbiológica intestinal ha demostrado ser esencial para el crecimiento regular y la protección contra infecciones<sup>7</sup>.

El objetivo del empleo de probióticos está dirigido a su potencial para aportar un efecto beneficioso en la salud<sup>8</sup>. Dicho beneficio puede tener lugar a distintos niveles: (1) el lumen intestinal, mediante su interacción con la microbiota intestinal o ejerciendo un efecto metabólico directo, (2) la mucosa y el epitelio intestinales, incluyendo los efectos de barrera, los procesos digestivos y el sistema inmunológico asociado a la mucosa y (3) otros órganos extraintestinales. El empleo de probióticos en etapas de crecimiento, tanto animal como humano, está asociado fundamentalmente a un posible beneficio en la reducción de la incidencia de infecciones, la capacidad inmunomoduladora y a una mejor función digestiva y metabólica. El efecto favorecedor del crecimiento asociado a un beneficio en la salud no significa en ningún caso una contribución al aumento del tejido adiposo asociado al sobrepeso y la obesidad.

En este artículo se hace una revisión actualizada de la literatura científica sobre la importancia de la microbiota intestinal y del suministro de probióticos en el peso corporal del hospedador, incluyendo la prevención y la predisposición al sobrepeso y la obesidad.

## Probióticos en nutrición animal: cuando la ganancia de peso no es sinónimo de obesidad

### *Empleo de antibióticos como promotores del crecimiento*

Hace más de 60 años, la microbiota del tracto gastrointestinal de los animales de abasto empezó a ser manipulada empíricamente mediante el uso de dosis subterapéuticas de antibióticos promotores del crecimiento (APC) como aditivos para piensos. El desarrollo de los sistemas intensivos de producción animal permitió el suministro de proteínas animales, de elevada calidad biológica y a un precio razonable, a una población mundial creciente. Sin embargo, este tipo de sistemas ganaderos posee diversos inconvenientes, entre los que

destaca una gran facilidad para la difusión de enfermedades infecciosas entre los animales de una misma explotación. La presencia de tales enfermedades, tanto de forma clínica como subclínica, está estrechamente ligada a un menor aprovechamiento del pienso y a una disminución del crecimiento. En este contexto, se observó que la administración de APC no sólo disminuía la presencia de bacterias potencialmente patógenas en las mucosas de los animales sino que, además, provocaba modificaciones de los procesos digestivos (tránsito, absorción de nutrientes, etc.) y metabólicos (excreción de nitrógeno, reacciones de fosforilación, síntesis proteica, etc.), que se traducían en aumentos de la eficiencia de utilización de los alimentos y, en consecuencia, en mejoras significativas de la ganancia de peso<sup>9</sup>.

Es importante tener en cuenta que los beneficios derivados de los APC parecen más evidentes cuanto peores son las condiciones higiénico-sanitarias de la cría industrial, reflejadas en términos de instalaciones, manejo o estado sanitario de los animales<sup>10</sup>. A medida que las condiciones en las que viven los animales mejoran, el efecto de los APC se desvanece. De hecho, los ensayos realizados en condiciones de laboratorio no han servido para demostrar el pretendido efecto promotor del crecimiento de los APC debido, presumiblemente, a las condiciones higiénicas tan estrictas en las que se llevaban a cabo<sup>11</sup>.

Los mecanismos que podrían conducir a un aumento del rendimiento de los animales que consumen APC no han podido ser determinados con exactitud. No obstante, siempre se ha considerado que la modulación de la microbiota intestinal provocada por la presencia constante de dosis sub-terapéuticas de antibióticos debía jugar un papel fundamental en los beneficios observados en los animales<sup>12-14</sup>. En los últimos años, la aplicación de técnicas moleculares ha permitido una visión más completa (y, a veces, contradictoria) de las modificaciones que se producen en la microbiota intestinal de los animales tratados con APC. Por ejemplo, la administración de salinomicina y bacitracina<sup>15</sup> o de salinomicina y avilamicina<sup>16</sup> disminuye la presencia de *Clostridium perfringens* y *Lactobacillus* spp. en el intestino de los pollos de carne (*broilers*). Sin embargo, el empleo de salinomicina en lechones produce un aumento en la concentración fecal de lactobacilos<sup>17</sup>. Más recientemente, se ha observado que la utilización de monensina en pollos conduce a una disminución de la concentración fecal de microorganismos de los géneros *Roseburia*, *Lactobacillus* y *Enterococcus* y a un aumento de la de *Coprococcus* y *Anaerofilum*<sup>18</sup>. En este mismo estudio, la utilización de monensina junto a virginiamicina y tilosina favorecía la presencia de *Escherichia coli*, hecho que no se observaba cuando se utilizaba únicamente monensina.

A pesar de sus beneficios en la producción ganadera, el uso de los APC fue paulatinamente cuestionado por la comunidad científica debido a su responsabilidad en la emergencia de resistencias microbianas transmisibles.

Así, la Unión Europea prohibió la avoparcina en 1997 y, dos años después, la bacitracina, la espiramicina, la tilosina y la virginiamicina. La supresión de estos APC puso de manifiesto su actividad profiláctica ya que en los siguientes años se observó un aumento de los procesos infecciosos y de la mortalidad en lechones destetados<sup>19-21</sup> y pollos<sup>22</sup>. Otra consecuencia negativa de su prohibición ha sido el notable incremento del uso terapéutico de antibióticos en animales productores de alimentos<sup>23-25</sup>, incluyendo tetraciclinas, beta-lactámicos, aminoglicósidos, sulfamidas/trimetoprim, macrólidos y lincosamidas, la mayor parte de los cuales se utilizan también en medicina humana. De hecho, algunos autores han cuestionado la pretendida ventaja de esta prohibición como medida para evitar o minimizar las resistencias a antibióticos<sup>26</sup>. En cualquier caso, la Unión Europea prohibió el empleo de los últimos APC (flavofosfolipol, monensina sódica, salinomicina sódica y avilamicina) en enero de 2006.

#### *Probióticos como promotores del crecimiento: ¿una alternativa a los antibióticos?*

Tras la prohibición de los APC, la Unión Europea urgió al desarrollo de alternativas que cumplieran dos premisas básicas: que fueran eficaces (efecto positivo sobre la producción animal) y seguras (para la salud humana, la salud animal y el medio ambiente). En general, todas las alternativas al uso de APC, que pueden y deben ser complementarias entre sí, se basan en la implantación de nuevas estrategias de manejo o en la utilización de otros productos que tengan efectos similares a los de los APC sobre los niveles productivos de los animales. En el segundo grupo de medidas destacan como principales opciones los ácidos orgánicos, las enzimas, los extractos vegetales y, especialmente, los probióticos y los prebióticos.

La primera autorización de un probiótico como “*aditivo zootécnico regulador de la flora intestinal*” en la Unión Europea data del año 1994 y, desde entonces, su número ha ido creciendo rápidamente. La mayoría de las bacterias que se utilizan como probióticos en los animales de abasto pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Clostridium* y *Pediococcus*. Algunos estudios han señalado que los probióticos podrían llegar a producir mejoras en el crecimiento y/o índice de conversión de cerdos y pollos similares a los obtenidos con APC, especialmente en las primeras semanas de vida y, en el caso de los mamíferos, en el período posterior al destete<sup>27</sup>. Además, son mucho mejor aceptados por los consumidores. Sin embargo, la actividad de los probióticos probados hasta la fecha es, en general, menos consistente que la de los APC, de tal forma que un mismo producto puede provocar resultados variables según la especie, edad, vía de administración y/o condiciones ambientales. Por otra parte, su pre-

cio es más caro y existen diversos estudios en los que no se ha observado ningún efecto<sup>28</sup>, hecho que puede deberse a una selección inadecuada de las cepas o a las peculiares condiciones de producción y conservación de los piensos. Conviene recordar que los ganaderos buscan eficacia y reproducibilidad al menor coste posible. Estas circunstancias explican por qué, a pesar de las grandes perspectivas de futuro, el uso de probióticos en alimentación animal ha sido minoritario hasta la fecha. Las industrias del sector tienen ante sí el reto de buscar nuevos productos en los próximos años, que ofrezcan las garantías higiénico-sanitarias adecuadas y demuestren su eficacia para mejorar los índices de conversión de los animales.

En cualquier caso, el objetivo del empleo de probióticos en alimentación animal es una reducción de la incidencia de infecciones y una mejor función digestiva y metabólica, de tal manera que la tasa de crecimiento (o de conversión de pienso en carne) sea más rápida (fig. 1). En este sentido, crecimiento y obesidad no son sinónimos sino más bien al contrario. Lo que pretende el ganadero es (1) que el animal alcance su edad comercial cuanto antes mejor y consumiendo la menor cantidad posible de alimento posible, y (2) obtener una carne con el mayor porcentaje de proteína y el mínimo de grasa dado que son las características que demanda el consumidor actual. Cualquier probiótico que condujese a una mayor deposición

de grasa en la canal sería considerado inadecuado para la alimentación de los animales sujetos a regímenes intensivos y, en consecuencia, sería totalmente descartado. En resumen, el empleo de probióticos en alimentación animal no puede considerarse, de ningún modo, como un factor que fomente la obesidad animal.

### Microbiota intestinal asociada a la obesidad humana: ¿causa o consecuencia?

La inducción de obesidad en ratones mediante la alimentación con una dieta rica en grasas y azúcares se ha observado que está asociada a un incremento de la proporción relativa de grupos bacterianos pertenecientes al filo *Firmicutes* en detrimento de la proporción de *Bacteroidetes* en la microbiota intestinal de estos animales<sup>29,30</sup>. Los primeros análisis metagenómicos realizados sobre la microbiota intestinal humana también describieron que existía una menor proporción de *Bacteroidetes* y mayor de *Firmicutes* en individuos obesos que en delgados<sup>31</sup>. Sin embargo, la alteración de las proporciones de microorganismos pertenecientes a los órdenes *Firmicutes* y *Bacteroidetes* en individuos obesos no se ha demostrado de manera consistente en todos los estudios metagenómicos realizados posteriormente. De esta manera, algunos estudios no han demostrado que exis-

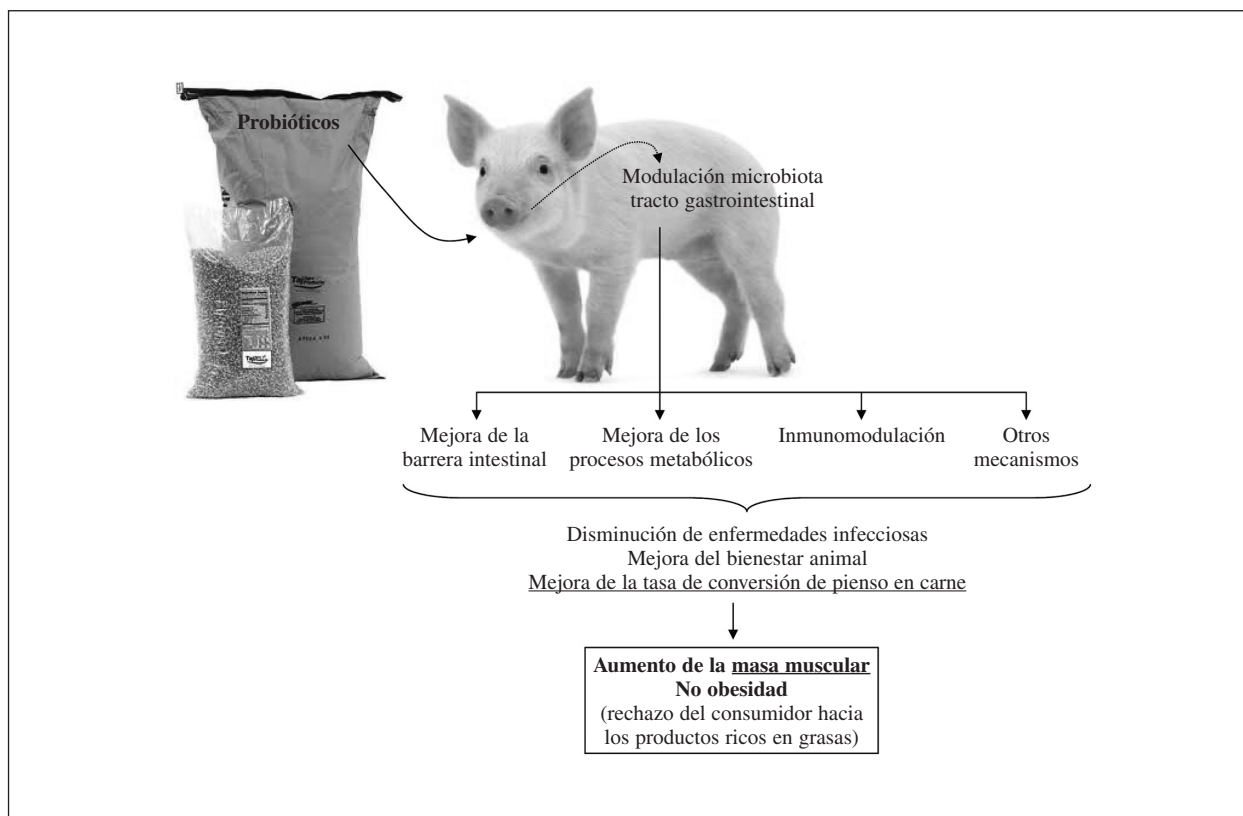


Fig. 1.—Funciones y consecuencias del empleo de probióticos como promotores del crecimiento en animales de abasto.

tan diferencias en la proporción de *Bacteroidetes* en las heces entre individuos delgados y obesos<sup>32</sup>, o se ha observado una mayor proporción de *Bacteroidetes* en individuos obesos<sup>33,34</sup>. Por otro lado, en un estudio metagenómico sobre la microbiota intestinal de gemelos delgados y obesos se observó una menor proporción de *Bacteroidetes* y niveles mayores de *Actinobacteria* en los individuos obesos, mientras que no se encontraron diferencias significativas en *Firmicutes*<sup>35</sup>. Por tanto, no podría establecerse una asociación generalizada del predominio de un orden bacteriano específico en la microbiota intestinal con el desarrollo de obesidad humana. En general, los datos que asocian un tipo de microorganismos específicos con la obesidad no resultan concluyentes en cuanto a si es dicha microbiota la que juega una función causativa de la obesidad o si es la microbiota intestinal la que está modulada en respuesta a una dieta asociada a la obesidad y/o a cualquier otro factor relacionado con la patogénesis de esta condición (fig. 2).

Las dietas caracterizadas por una ingesta elevada de grasa y bajo contenido en fibra se considera que pueden contribuir a una disbiosis en la microbiota intestinal, alteración que a su vez puede predisponer a la obesidad. Jumpertz et al.<sup>36</sup> han descrito recientemente que los cambios en la microbiota intestinal observados en individuos obesos están más asociados a la composición de

la dieta que a estar causados directamente por la obesidad. De Wit et al.<sup>37</sup> llegaron a conclusiones equivalentes cuando alimentaron ratones con dietas con un 45% de grasa. Los autores indicaron que el exceso de grasa saturada en regiones distales del intestino, más que la obesidad, era el desencadenante principal de disbiosis en la microbiota intestinal. En general, la ingesta en la dieta de un alto contenido en grasa conduce a una reducción de la cantidad y la diversidad bacteriana.<sup>37</sup> Recientemente, Lam et al.<sup>38</sup> han descrito que la alimentación prolongada de ratones con una dieta rica en grasa saturada estaba asociada a una disminución específica del contenido en *Lactobacillus* y un aumento del de *Oscillibacter*. Por otro lado, se ha observado que la ingesta en la dieta de fructanos como oligofructosa e inulina aumenta el contenido de bifidobacterias intestinales<sup>39</sup>, y también ejerce un efecto protector contra la endotoxemia asociada a la obesidad<sup>5</sup>, además de favorecer la disminución de peso corporal y provocar sensación de saciedad<sup>40,41</sup>. De modo parecido, Neyrinck et al.<sup>42</sup> describieron que la suplementación de arabinosilano en la alimentación de ratones que previamente habían ingerido una dieta rica en grasa, restauraba el contenido de *Bacteroides-Prevotella* y *Roseburia*, a la vez que daba lugar al aumento del contenido en *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. Por otro lado, se ha descrito que las dietas de adelgaza-

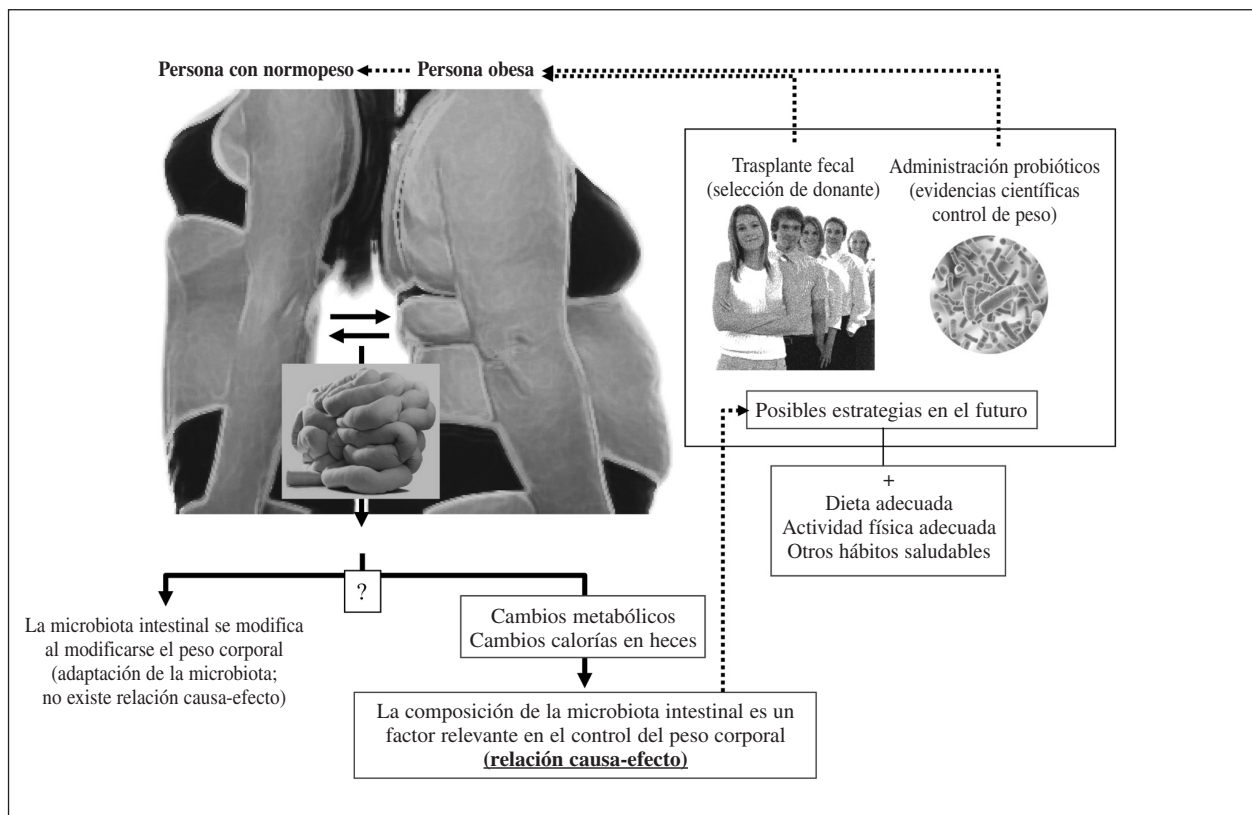


Fig. 2.—Relaciones entre la microbiota intestinal y el peso corporal. La línea discontinua indica posibles estrategias futuras para el control del peso mediante la modificación de la composición de la microbiota intestinal.

miento que están basadas en la reducción del consumo de carbohidratos pueden alterar de manera negativa la proporción de la microbiota colónica formadora de butirato<sup>43</sup> y de bifidobacterias<sup>44</sup>.

### Probióticos y modulación del peso corporal

De todos los factores que pueden conducir a modular la composición de la microbiota intestinal y el peso corporal, los cambios en la dieta son posiblemente los más inmediatos a la hora de establecer pautas terapéuticas frente al sobrepeso y la obesidad. En este sentido, en base a las funciones que determinadas bacterias probióticas desempeñan en el metabolismo intestinal y el sistema inmune, el suministro de probióticos se considera una posible alternativa para restablecer condiciones de disbiosis de la microbiota intestinal relacionadas con la obesidad, así como ciertos biomarcadores asociados a esta patología (tabla 1). Dentro de los estudios realizados con probióticos en humanos, el suministro en leche fermentada durante 12 semanas de *Lactobacillus gasseri* SBT2055 se ha observado que reduce la adiposidad abdominal y el peso corporal en adultos con sobrepeso y tendencia a la obesidad<sup>45</sup>. Woodard et al.<sup>46</sup> suministraron diferentes especies de *Lactobacillus* a pacientes tras haber sido sometidos a cirugía gástrica como tratamiento a la obesidad mórbida. Los autores observaron que el consumo de los probióticos favorecía la pérdida de peso, además de la restauración de la microbiota intestinal y la biodisponibilidad de vitamina B12. Por otro lado, el suministro de *Lactobacillus salivarius* Ls-33 durante tres meses a adolescentes obesos, se ha observado que no daba lugar a cambios en el peso corporal ni en biomarcadores de inflamación o del síndrome metabólico<sup>47</sup>.

Se han realizado estudios sobre el empleo de lactobacilos frente a la obesidad inducida por la dieta en diferentes modelos animales (tabla 1). Recientemente, Ji et al.<sup>48</sup> han descrito que el suministro de *L. rhamnosus* GG y *Lactobacillus sakei* NR28 a ratones producía una reducción significativa de la grasa epididimal y de biomarcadores relacionados con la obesidad. Asimismo, se ha observado que el consumo de *L. rhamnosus* PL60 causaba una reducción de peso corporal y tejido adiposo epididimal y perineal en ratones alimentados con una dieta rica en grasa<sup>49</sup>. *Lactobacillus plantarum* LP14 también se ha descrito que reduce el tamaño de los adipocitos, el peso del tejido adiposo blanco y el colesterol total en ratones alimentados con una dieta alta en grasa<sup>50</sup>. En otro estudio, sin embargo, no se ha observado el efecto del suministro de *L. acidophilus* NCDC13 para frenar la progresión de la obesidad inducida por la dieta en ratones<sup>51</sup>. En relación con los mecanismos implicados en el efecto de los probióticos sobre el tejido adiposo, Aronsson et al.<sup>52</sup> han demostrado que el consumo de *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19 a ratones alimentados con una dieta rica en grasa

se asocia con el incremento sérico de angiopoyetina tipo 4, que es un inhibidor de la lipoprotein lipasa circulante y controla el depósito de triglicéridos en los adipocitos.

En relación con otro grupo relevante de probióticos, el género *Bifidobacterium* se asocia consistentemente de manera negativa con la obesidad<sup>53</sup>. *Bifidobacterium breve* se considera una especie candidata para el control de la acumulación de tejido adiposo debido a su capacidad para transformar el ácido linoleico de la dieta en ácido linoleico conjugado en el tejido adiposo de ratas y cerdos<sup>54</sup>. El suministro de *B. breve* B-3 a ratas alimentadas con una dieta rica en grasa se ha observado que daba lugar a la supresión del aumento de peso y a la reducción de grasa epididimal<sup>55</sup>. Asimismo, se ha demostrado recientemente en ratas obesas alimentadas con una dieta rica en grasa que el suministro de *Bifidobacterium pseudocatenulatum* SPM1204, *Bifidobacterium longum* SPM1205 y *B. longum* SPM1207 producía una reducción de la grasa y el peso corporales, así como de los niveles séricos de colesterol<sup>56</sup>. En otro estudio llevado a cabo en ratas alimentadas con una dieta alta en grasa, se ha observado que el suministro de *Bifidobacterium adolescentis* disminuía el peso corporal y reducía el acúmulo de grasa visceral y la sensibilidad a la insulina<sup>57</sup>.

Los análisis realizados con probióticos para controlar el acúmulo de grasa corporal muestran resultados prometedores, pero son necesarios más estudios bien diseñados que empleen ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo para poder demostrar la eficacia de cepas probióticas específicas para la prevención o el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. En este sentido, es importante destacar que los resultados que se obtengan en los ensayos serían específicos de las cepas analizadas, sin que puedan extrapolarse los resultados o los mecanismos de acción a la especie o al género en conjunto.

### Probióticos en el entorno infantil y prevención de la obesidad

La teoría de la programación o desarrollo sugiere que la salud humana está determinada por los eventos que ocurren durante la edad más temprana de la vida, incluyendo la etapa intrauterina y la primera infancia, que es cuando el sistema es más plástico y sensible al medio ambiente y al entorno nutricional, y que pueden conducir a un incremento en el riesgo de enfermedad en la vida adulta<sup>58</sup>. Esta teoría del desarrollo está promovida por factores nutricionales, hormonales y metabólicos, además de por la exposición a la microbiota materna por vía intrauterina y durante el parto y la lactancia en etapas que son críticas en el desarrollo inmunológico. El embarazo y la primera infancia son, por tanto, las etapas más interesantes y objetivos de las nuevas intervenciones dietéticas o de otra índole, para reducir el riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad en las generaciones futuras.

**Tabla I**  
**Descripción de probióticos con efectos beneficiosos en la modulación del peso corporal**

Especie, cepa	Dosis, duración	Modelo	Resultados	Referencia
<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	5x10 <sup>9</sup> bacterias/día, 3 meses	Adultos, sobrepeso y obesidad	Reducción de adiposidad abdominal y de peso corporal	Kadooka et al. <sup>45</sup>
<i>Lactobacillus</i> (varias especies)	2,4x10 <sup>9</sup> bacterias/día, 6 meses	Adultos, obesidad mórbida, post-cirugía gástrica	Pérdida de peso	Woodard et al. <sup>46</sup>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	1x10 <sup>10</sup> bacterias/día, 10 meses	Embarazadas, peso infantil	Reducción de la tendencia al sobrepeso infantil	Luoto et al. <sup>48</sup>
<i>L. rhamnosus</i> GG	2x10 <sup>10</sup> bacterias/día, 12 meses	Embarazadas, consejos dietéticos	Reducción de circunferencia de cintura post-parto	Ilmonen et al. <sup>71</sup>
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12	1x10 <sup>8</sup> bacterias/día, 3 semanas	Ratón, dieta estándar	Reducción de grasa epididimal y de biomarcadores de obesidad	Ji et al. <sup>48</sup>
<i>Lactobacillus sakei</i> NR28	1x10 <sup>9</sup> bacterias/día, 8 semanas	Ratón, dieta alta en grasa (45%)	Reducción de peso corporal y tejido adiposo epididimal y perineal	Lee et al. <sup>49</sup>
<i>Lactobacillus plantarum</i> LP14	1x10 <sup>8</sup> bacterias/día, 11 semanas	Ratón, dieta alta en grasa (30%)	Reducción del tamaño de adipocitos, peso del tejido adiposo blanco y colesterol total y leptina séricos	Takemura et al. <sup>50</sup>
<i>Bifidobacterium breve</i> B-3	1x10 <sup>9</sup> bacterias/día, 8 semanas	Ratón, dieta alta en grasa (45%)	Reducción de peso y tejido adiposo epididimal y de biomarcadores de obesidad	Kondo et al. <sup>55</sup>
<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i> SPM1204	1x10 <sup>9</sup> bacterias/día, 7 semanas	Rata, dieta alta en grasa (40%)	Reducción de peso corporal y grasa y de biomarcadores de obesidad	An et al. <sup>56</sup>
<i>Bifidobacterium longum</i> SPM1205	5x10 <sup>8</sup> bacterias/día, 12 semanas	Rata, dieta alta en grasa (49,5%)	Reducción del peso corporal y de la grasa visceral, mejora de sensibilidad a insulina	Chen et al. <sup>57</sup>
<i>B. longum</i> SPM1207				

Se ha descrito que existe una asociación entre la composición de la microbiota intestinal y el estado nutricional de la madre durante el embarazo<sup>59,60</sup>. Además, se ha demostrado que la composición microbiana infantil está relacionada con el índice de masa corporal (IMC) y peso materno, además del aumento de peso durante el embarazo<sup>61</sup>. Collado et al.<sup>61</sup> han descrito que los niveles de *Bacteroides* y *Staphylococcus* eran significativamente mayores durante los primeros seis meses de vida en los bebés de madres con exceso de peso, mientras que los bebés de las mujeres con ganancia normal de peso durante el embarazo mostraban mayores niveles de *Bifidobacterium*. Además, las madres con mayor peso e IMC se relacionaron con un mayor contenido intestinal de *Bacteroidetes*, *Clostridium* y *Staphylococcus* y niveles más bajos de *Bifidobacterium*. Kalliomäki et al.<sup>62</sup> estudiaron la microbiota fecal de niños durante el primer año de vida y a los 7 años de edad. Los niños que habían desarrollado sobrepeso y obesidad presentaban niveles menores de bifidobacterias y mayores de *Staphylococcus aureus* en comparación con los niños con normopeso a la misma edad. En general, estos resultados apoyan la hipótesis de que las bifidobacterias, que comprenden la microbiota predominante de los niños lactantes, podrían modular el desarrollo corporal a través de la colonización de la mucosa, maduración y regulación de la respuesta inmune y el control de la inflamación<sup>63</sup>. Existe un consenso a partir de revisiones bibliográficas y de meta-análisis que la lactancia proporciona al recién nacido cierta protección frente al desarrollo posterior de sobrepeso y obesidad<sup>64</sup>, protección que estaría favorecida por la transferencia directa de bifidobacterias maternas al lactante<sup>65,66</sup>.

El consumo de probióticos en el entorno materno-infantil podría, por tanto, contribuir a corregir una disbiosis microbiológica intestinal que puede predisponer al sobrepeso y la obesidad. Dicha predisposición a un mayor riesgo de sobrepeso infantil se ha observado tras el suministro de antibióticos durante los primeros seis meses de vida a bebés procedentes de madres con normopeso<sup>67</sup>. Existen estudios de intervención con probióticos durante etapas prenatales y perinatales con efectos positivos frente al desarrollo de obesidad y sobrepeso en la infancia. Se ha descrito que el consumo de *Lactobacillus rhamnosus* GG por embarazadas 4 semanas antes del parto y durante 6 meses después modera la tendencia de los niños a una ganancia excesiva de peso durante los primeros 4 años de vida<sup>68</sup>. Este estudio sugiere que la modulación con probióticos de la microbiota intestinal infantil podría modificar una excesiva ganancia de peso durante los primeros años de vida. El consumo materno de *L. rhamnosus* GG durante la etapa perinatal y la lactancia se ha observado que también aumenta la colonización intestinal por bifidobacterias de los lactantes en comparación con el grupo placebo<sup>69</sup>. En este estudio, se observó también un aumento en la diversidad de especies de bifidobacterias en los lactantes cuyas madres

consumieron probióticos comparados con el grupo placebo, destacando una mayor prevalencia de *B. breve* y una menor de *B. adolescentis*. En otro estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo donde se administró durante la etapa perinatal los probióticos *L. rhamnosus* LGG y *B. animalis* subsp. *lactis* Bb12, se observó una mejora significativa en las concentraciones plasmáticas de glucosa y en la sensibilidad a la insulina en mujeres sanas durante el embarazo y a los 12 meses post-parto<sup>70</sup>. A partir de esta intervención con probióticos, también se observó una reducción del riesgo de desarrollar adiposidad abdominal después del parto<sup>71</sup>.

El potencial uso de probióticos para paliar cierto retraso del crecimiento infantil asociado a nacimientos prematuros, procesos diarreicos, malnutrición, etc., no debería confundirse con un riesgo de desarrollo de obesidad infantil ya que constituyen circunstancias opuestas. En este sentido, existen estudios que demuestran ganancia de peso en niños prematuros de muy bajo peso (inferior a 1,5 kg) tras el consumo de *B. animalis* subsp. *lactis* Bb-12<sup>72</sup>. Además, los recientes meta-análisis demuestran que la suplementación de la alimentación de niños prematuros con probióticos reduce de manera significativa la incidencia de necrosis enterocolítica y mortalidad<sup>73</sup>. Por otro lado, se ha descrito que el suministro de *L. acidophilus* a niños desnutridos de 2 a 5 años que habitaban en condiciones higiénicas deficientes podía combatir retrasos en el crecimiento mediante la mejoría de procesos infecciosos y la ganancia de peso<sup>74</sup>.

## Conclusiones

La ganancia de peso en etapas de crecimiento no debe considerarse sinónimo de obesidad, tanto desde el punto de vista de la alimentación animal como de la humana. Además, resulta cuestionable designar a un único grupo microbiano como la causa o la consecuencia determinante de la obesidad. El empleo de cepas probióticas de las que se disponga de evidencia científica sobre su efecto beneficioso frente a determinados factores de riesgo asociados a la obesidad podría servir, junto con cambios en la dieta y el fomento de la actividad física, a la modulación del peso corporal. Además, se considera fundamental el diseño de estrategias de intervención frente al sobrepeso y la obesidad en etapas tempranas de la vida, incluyendo diferentes contextos dentro y fuera del ambiente familiar (dieta materno-infantil, perturbaciones de la microbiota intestinal, pautas alimentarias, etc.) que pueden condicionar la ganancia excesiva de peso.

## Agradecimientos

Se agradece la financiación recibida a través de los Proyectos de Investigación AGL2009-13361-C02-02, AGL2012-358413, RM2011-00003-00-00, FUN-C-



FOOD CSD2007-00063 y ALIBIRD P2009/AGR-1469. Este trabajo ha sido auspiciado por la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP).

## Referencias

- Marques M, Molerés A, Rendo-Urteaga T, Gómez-Martínez S, Zapatera B, Romero P, et al. Design of the nutritional therapy for overweight and obese Spanish adolescents conducted by registered dietitians: The EVASYON study. *Nutr Hosp* 2012; 27: 164-75.
- Molerés A, Rendo-Urteaga T, Zulet MA, Marcos A, Campoy C, Garagorri JM, et al. Obesity susceptibility loci on body mass index and weight loss in Spanish adolescents after a lifestyle intervention. *J Pediatr* 2012; 161: 466-470.
- Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 5-11.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-31.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-72.
- Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320: 1647-51.
- Wostmann BS. The germ-free animal in nutritional studies. *Annu Rev Nutr* 1981; 1: 257-79.
- Guarner F, Requena T, Marcos A. Consensus statements from the Workshop "Probiotics and Health: Scientific evidence". *Nutr Hosp* 2010; 25: 700-4.
- Rosen GD. Antibacterials in poultry and pig nutrition. In: Wallace J, Chesson A editors *Biotechnology in Animal Feeds and Animal Nutrition*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1995, pp. 143-172.
- Prescott JF, Baggot JD. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 2<sup>nd</sup> edition, Ames: Iowa State University Press, 1993, pp. 564-65.
- Lin J. Effect of antibiotic growth promoters on intestinal microbiota in food animals: a novel model for studying the relationship between gut microbiota and human obesity? *Front Microbiol* 2011; 2: 53.
- Anderson DB, McCracken RI, Aminov JM, Simpson JM, Mackie RI, Verstegen MWA, Gaskins HR. Gut microbiology and growth-promoting antibiotics in swine. *Nutr Abstr Rev* 2000; 70: 101-8.
- Chapman HD, Johnson ZB. Use of antibiotics and roxarsone in broiler chickens in the USA: analysis for the years 1995 to 2000. *Poult Sci* 2002; 81: 356-64.
- Dibner JJ, Richards JD. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poult Sci* 2005; 84: 634-43.
- Engberg RM, Hedemann MS, Leser TD, Jensen BB. Effect of zinc bacitracin and salinomycin on intestinal microflora and performance of broilers. *Poult Sci* 2000; 79: 1311-19.
- Knarreborg A, Simon MA, Engberg RM, Jensen BB, Tannock GW. Effects of dietary fat source and subtherapeutic levels of antibiotic on the bacterial community in the ileum of broiler chickens at various ages. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 5918-24.
- Gong J, Yu H, Liu T, Li M, Si W, de Lange CFM, Dewey C. Characterization of ileal bacterial microbiota in newly-weaned pigs in response to feeding lincomycin, organic acids or herbal extract. *Livest Sci* 2008; 116: 318-22.
- Danzeisen JL, Kim HB, Isaacson RE, Tu ZJ, Johnson TJ. Modulations of the chicken cecal microbiome and metagenome in response to anticoccidial and growth promoter treatment. *PLoS One* 2011; 6: e27949.
- Callesen J. Effects of termination of AGP use on pig welfare and productivity. In: *Beyond Antibiotic Growth Promoters in Food Animal Production*, Tjele: Danish Veterinary Institute, Copenhagen, and the Danish Institute of Agricultural Science, 2002, p. 6.
- Wegener HC. Banning antimicrobial growth promoters in Europe: where does it make a difference? In: *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Diego: American Society for Microbiology, 2002, p. 195.
- Verner Wheelock J, Foster C. Food safety and pig production in Denmark. Report commissioned by the Danish Bacon and Meat Council. Skipton: Verner Wheelock Associates Ltd, 2002.
- Tornee N. Consequences of terminating AGP use for broiler health and usage of antimicrobials for therapy and prophylaxis. In: *Beyond Antibiotic Growth Promoters in Food Animal Production*, Tjele: Danish Veterinary Institute, Copenhagen, and the Danish Institute of Agricultural Science, 2002, p. 6.
- Larsen PB. Consequences of terminating AGP use for pig health and usage of antimicrobials for therapy and prophylaxis. In: *Beyond Antibiotic Growth Promoters in Food Animal Production*, Tjele: Danish Veterinary Institute, Copenhagen, and the Danish Institute of Agricultural Science, 2002, p. 7.
- Muirhead S. Therapeutic use of antibiotics on rise in Denmark. *Feedstuffs* 2002; 74: 1-5.
- Veterinary Medicines Directorate. Sales of antimicrobial products used as veterinary medicines, growth promoters and coccidiostats in the UK in 2000. <http://www.vmd.gov.uk/general/publications/amrpt2000v51.htm>.
- Casewell M, Friis C, Marco E, McMullin P, Phillips I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 159-61.
- Hillman K. Bacteriological aspects of the use of antibiotics and their alternatives in the feed of non-ruminant animals. In: Garnsworthy PC, Wiseman J editors *Recent Advances in Animal Nutrition*. Nottingham: Nottingham University Press, 2001, pp. 107-34.
- Gunal M, Yayli G, Kaya O, Karahan N, Sulak O. The effects of antibiotic growth promoter, probiotic or organic acid supplementation on performance, intestinal microflora and tissue of broilers. *Int J Poult Sci* 2006; 5: 149-55.
- Goodman AL, Kallstrom G, Faith JJ, Reyes A, Moore A, Dantas G, Gordon JI. Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 6252-7.
- Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1: 6ra14.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-3.
- Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, Flint HJ. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes* 2008; 32: 1720-4.
- Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18: 190-5.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-6.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-4.
- Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, Krakoff J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 58-65.
- De Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G589-99.
- Lam YY, Ha CW, Campbell CR, Mitchell AJ, Dinudom A, Oscarsson J, et al. Increased gut permeability and microbiota

- change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2012; 7: e34233.
39. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Microb Cell Fact* 2011; 10 (Suppl 1): S10.
  40. Genta S, Cabrera W, Habib N, Pons J, Carillo IM, Grau A, Sánchez S. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clin Nutr* 2009; 28: 182-7.
  41. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1751-9.
  42. Neyrinck AM, Possemiers S, Druart C, Van de Wiele T, De Backer F, Cani PD, et al. Prebiotic effects of wheat arabinoxylan related to the increase in bifidobacteria, *Roseburia* and *Bacteroides/Prevotella* in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2011; 6: e20944.
  43. Duncan SH, Belongue A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl. Environ. Microbiol* 2007; 73: 1073-8.
  44. Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM, Bird AR. Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *Br J Nutr* 2009; 101: 1493-502.
  45. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 636-43.
  46. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, Peraza J, Chong K, Hernandez-Boussard T, Morton JM. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1198-204.
  47. Gøbel RJ, Larsen N, Jakobsen M, Mølgaard C, Michaelsen KF. Probiotics to obese adolescents; RCT examining the effects on inflammation and metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; doi: 10.1097/MPG.0b013e318263066c.
  48. Ji YS, Kim HN, Park HJ, Lee JE, Yeo SY, Yang JS, et al. Modulation of the murine microbiome with a concomitant anti-obesity effect by *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus sakei* NR28. *Benef Microbes* 2012; 3: 13-22.
  49. Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761: 736-44.
  50. Takemura N, Okubo T, Sonoyama K. *Lactobacillus plantarum* strain No. 14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Exp Biol Med* 2010; 235: 849-56.
  51. Arora T, Anastasovska J, Gibson G, Tuohy K, Sharma RK, Bell J, Frost G. Effect of *Lactobacillus acidophilus* NCDC 13 supplementation on the progression of obesity in diet induced obese mice. *Br J Nutr* 2012; doi: 10.1017/S0007114511006957.
  52. Aronsson L, Huang Y, Parini P, Korach-André M, Håkansson J, Gustafsson JÅ, et al. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). *PLoS One* 2010; 5: e13087.
  53. Angelakis E, Armougou F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol* 2012; 7: 91-109.
  54. Wall R, Ross RP, Shanahan F, O'Mahony L, O'Mahony C, Coakley M, et al. Metabolic activity of the enteric microbiota influences the fatty acid composition of murine and porcine liver and adipose tissues. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1393-401.
  55. Kondo S, Xiao JZ, Satoh T, Odamaki T, Takahashi S, Sugahara H, et al. Antiobesity effects of *Bifidobacterium breve* strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74: 1656-61.
  56. An HM, Park SY, Lee DK, Kim JR, Cha MK, Lee SW, et al. Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium* spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 116.
  57. Chen JJ, Wang R, Li XF, Wang RL. *Bifidobacterium adolescentis* supplementation ameliorates visceral fat accumulation and insulin sensitivity in an experimental model of the metabolic syndrome. *Brit J Nutr* 2012; 107: 1429-34.
  58. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007; 261: 412-7.
  59. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 894-9.
  60. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, Segura MT, Martín-Lagos JA, Anjos T, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr* 2010; 104: 83-92.
  61. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1023-30.
  62. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 534-8.
  63. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, Rodríguez JM. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res* 2012; doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.001.
  64. Oddy WH. Infant feeding and obesity risk in the child. *Breastfeed Rev* 2012; 20: 7-12.
  65. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology* 2007; 92: 64-6.
  66. Martín R, Jiménez E, Heilig H, Fernández L, Marín ML, Zoetendal EG, Rodríguez JM. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 965-9.
  67. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes* 2011; 35: 522-9.
  68. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes* 2010; 34: 1531-7.
  69. Gueimonde M, Sakata S, Kalliomäki M, Isolauri E, Benno Y, Salminen S. Effect of maternal consumption of *Lactobacillus* GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 166-70.
  70. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E, et al. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2009; 101: 1679-87.
  71. Ilmonen J, Isolauri E, Poussa T, Laitinen K. Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2011; 30: 156-64.
  72. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatr Res* 2008; 64: 418-22.
  73. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD005496.
  74. Saran S, Gopalan S, Krishna TP. Use of fermented foods to combat stunting and failure to thrive. *Nutrition* 2002; 18: 393-6.