

Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana. Empleo de prebióticos y probióticos

T. Requena, E. Barroso, T. García-Cayuela, I. Bustos, M. C. Martínez-Cuesta, C. Peláez

DEPARTAMENTO DE BIOTECNOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA DE ALIMENTOS. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN, CIAL (CSIC-UAM), CEI UAM+CSIC. MADRID

RESUMEN

Estudios recientes, en los que se han realizado análisis metagenómicos, han determinado que existen diferencias de microbiota intestinal entre individuos delgados y obesos. Las diferencias observadas se asocian a una menor diversidad microbiológica intestinal en individuos obesos. Además, estos individuos poseen una microbiota con mayor capacidad para recuperar energía de la dieta y/o que participa en el desarrollo de un estado de inflamación crónica de grado bajo en el organismo. Entre otras actuaciones, como el fomento de la actividad física, el empleo de prebióticos y probióticos se plantea como una estrategia eficaz para modular la microbiota intestinal con el fin de reducir determinados factores de riesgo asociados a la obesidad.

Palabras clave: Obesidad. Microbiota intestinal. Prebióticos. Probióticos.

ABSTRACT

Recent studies based on metagenomic analyses have revealed differences of the intestinal microbiota between lean and obese individuals. The differences observed are associated to a lower microbiological diversity in obese individuals. Moreover, obesity-associated microbiota is characterized by a greater capacity to recover energy from the diet and/or by being able to trigger a state of chronic inflammation of low degree in the host. Food supplementation with prebiotics and probiotics could be targeted as a complementary intervention, along with the promotion of physical activity, to promote microbiological changes with beneficial effects to reduce certain risk factors associated to obesity.

Key words: Obesity. Intestinal microbiota. Prebiotics. Probiotics.

INTRODUCCIÓN

La obesidad humana está asociada a un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, que resulta en un aumento del peso y la grasa corporal. Además, en el desarrollo de la obesidad no solo interviene la dieta, sino también factores genéticos, endocrinos, metabólicos, psicológicos y sociales. Recientemente, la microbiota intestinal se ha incluido entre los factores que pueden influir en la obesidad, así como en otras enfermedades metabólicas e inflamatorias (1). En general, las diferencias observadas

se asocian a la presencia en individuos obesos de una microbiota intestinal con mayor capacidad para recuperar energía de la dieta (2).

En el organismo humano se aloja una comunidad microbiológica diversa y dinámica, situada mayoritariamente en la región distal del intestino grueso (Fig. 1), que evolutivamente ha establecido con el individuo una asociación simbiótica y una estabilidad funcional (3). La microbiota del tracto gastrointestinal (TGI) humano se encuentra dominada por miembros de cuatro divisiones o filos bacterianos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria* (4). La densidad de colonización del TGI puede al-

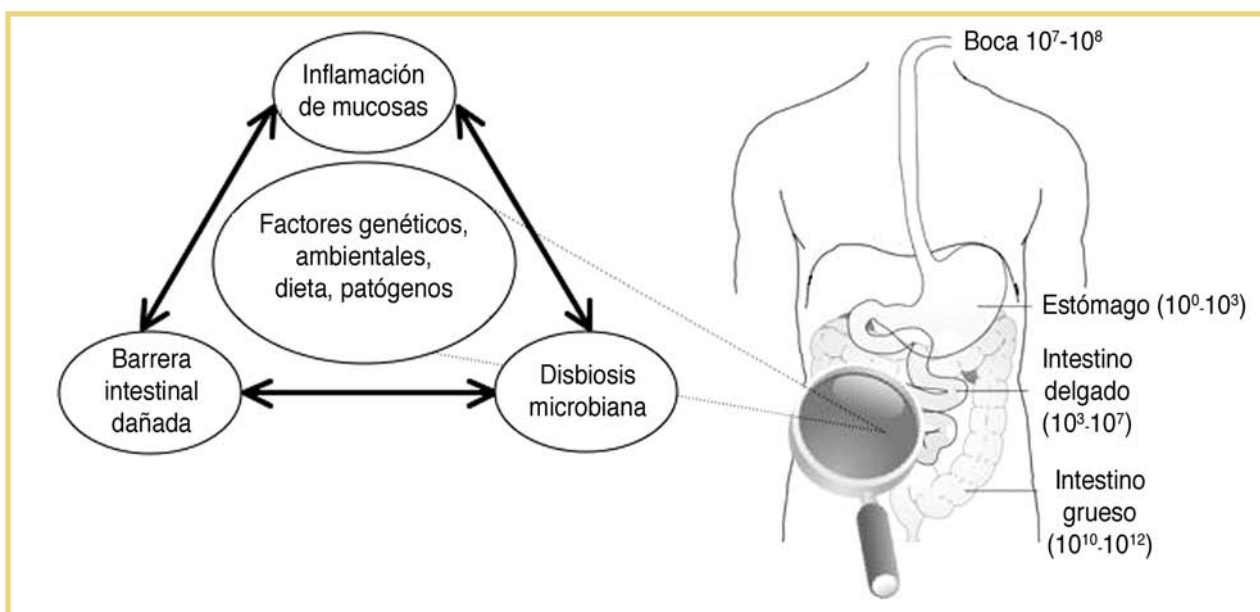


Fig. 1. Esquema de asociación de la obesidad con una interacción entre inflamación de mucosas, disbiosis microbiana y daño de la barrera intestinal. En paréntesis, concentraciones microbianas a lo largo del tracto gastrointestinal.

canzar en el colon hasta 10^{11} microorganismos por gramo de contenido intestinal. De esta manera, la microbiota colónica participa en la homeostasis del individuo, al proporcionarle una serie de funciones clave, como degradación de polisacáridos no digeribles de la dieta y regulación del almacenamiento de la energía obtenida, biotransformación de xenobióticos, síntesis de vitaminas esenciales e isoprenoides, modulación del sistema inmune y participación en el efecto protector de la barrera intestinal (5).

El consumo de dietas ricas en grasas y proteínas y baja en fibra se ha asociado con una pérdida de la integridad de la barrera intestinal y con el desarrollo de endotoxemia metabólica, que se caracteriza por un aumento sérico de lipopolisacáridos (LPS) y un estado de inflamación sistémica de bajo grado que se asocia a la obesidad (6) (Fig. 1). En este sentido, la alimentación con determinados prebióticos y probióticos, que puedan contribuir con modificaciones de la funcionalidad intestinal a través de la modulación de la microbiota, el metabolismo y la respuesta inmune, se considera una posibilidad de actuación beneficiosa frente a la obesidad.

MODIFICACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL OBSERVADAS EN LA OBESIDAD

Estudios realizados con diferentes poblaciones humanas han reflejado que existen diferencias de microbiota entre individuos delgados y obesos (7), in-

cluso se han observado diferencias entre gemelos obesos y delgados a nivel de funcionalidad de genes microbianos involucrados en el metabolismo de nutrientes (8). La alimentación con una dieta alta en grasas y azúcares a ratones que contenían una microbiota humana se observó que daba lugar a un incremento de la proporción relativa de grupos representativos del orden *Firmicutes* y descenso de la proporción de *Bacteroidetes* (9). Sin embargo, en otros estudios se ha observado una mayor proporción de *Bacteroidetes* en individuos obesos (10,11).

Los cambios en determinados grupos de la microbiota intestinal, asociados al consumo de una dieta rica en grasas, son la reducción de *Bifidobacterium*, grupo *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides* y *Bacteroides* (6). También se ha descrito menor contenido de *Bifidobacterium* en embarazadas con sobrepeso, así como un incremento de *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* y *Escherichia coli* (12). Incluso, se ha establecido una correlación entre la ganancia de peso durante el embarazo y la microbiota fecal infantil, observándose mayores niveles de *Staphylococcus*, *Clostridium* y *Bacteroides* y menor contenido de *Bifidobacterium* en heces de niños cuyas madres habían adquirido las mayores ganancias de peso (13). Ehrlich y Warcoin (14) han establecido que la ausencia de *Bacteroides pectinophilus*, *Eubacterium siraeum* y *Clostridium phytofermentans* y la presencia de *Anaerotruncus colihominis* son indicativos de obesidad, mientras que *Akkermansia* prevalece durante la pérdida de peso en individuos sometidos a dietas bajas en calorías (15). En cuanto a la funcionalidad microbiológica, se ha observado un descenso del contenido de

microorganismos intestinales productores de butirato, como *E. rectale*, *Faecalibacterium* y *Roseburia*, tanto en individuos obesos (16) como con diabetes tipo 2 (17).

En el TGI también se encuentran metanógenos mesófilos consumidores de H_2 pertenecientes al dominio *Archaea*, localizados principalmente en zonas distales del colon y que pueden alcanzar valores de 10^{10} células por gramo de heces (18). Las especies del género *Methanobrevibacter* desempeñan un importante papel en el consumo del H_2 producido durante la fermentación colónica de polisacáridos para la formación de metano. La deshidrogenación mediante metanogénesis es importante en el colon, porque es más favorable termodinámicamente que la acetogénesis reductiva (19). Además, el consumo de H_2 permite que las especies sacarolíticas regeneren NAD^+ que puede usarse en la glicolisis, con lo que se mejora la eficiencia del metabolismo de carbohidratos, la recuperación de energía por el hospedador y su almacenamiento mediante depósito de grasa (20). En este sentido, Zhang y cols. (21) han descrito un contenido mayor de arqueas metanogénicas en individuos obesos que con peso normal.

INTERACCIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL, LA DIETA Y EL HOSPEDADOR OBESO

El epitelio intestinal está formado por distintos tipos de células, que incluyen enterocitos (90-95 %), células de Goblet secretoras de mucina, células enteroendocrinas y células de Paneth secretoras de péptidos antimicrobianos. Estas células están fuertemente unidas a través de complejos de unión intercelulares como son las uniones estrechas (*tight junctions*) que regulan la permeabilidad e integridad de la barrera epitelial (22). El epitelio intestinal está recubierto de una capa de mucus protectora, que es renovada regularmente, dentro de la cual se encuentran moléculas de defensa que permiten al hospedador evitar el contacto directo de los microorganismos con el epitelio y los tejidos de la mucosa subyacentes. Características microbianas como la capacidad de adhesión a la capa de mucus, de obtención de nutrientes a partir de la mucina o de resistencia al gradiente de oxígeno o a las moléculas de defensa, permiten que determinados microorganismos colonicen esta capa protectora, dando lugar a una microbiota distintiva asociada a la mucosa (MAM) con gran capacidad de interacción con el hospedador (23). Mientras que la MAM ejerce un papel relevante en la modulación del sistema inmune, la microbiota luminal es importante en los procesos de digestión de nutrientes. Las interacciones microbiota-hospedador en la mucosa del intestino

desempeñan un papel muy importante en el desarrollo y regulación del sistema inmune, tanto humoral como celular (24). El sistema inmune asociado al intestino es capaz de reconocer determinados agentes exógenos (p. ej. componentes estructurales o toxinas microbianas) y secretar mediadores celulares (p. ej. inmunoglobulinas, citoquinas, etc.) responsables del desencadenamiento de la respuesta inmune. Así, las células del epitelio expresan en su superficie receptores que reconocen patrones moleculares conservados de las distintas especies bacterianas, receptores Toll-like y los dominios de oligomerización unidos a nucleótidos, que juegan un papel esencial en el reconocimiento de patógenos y en el mantenimiento de la función protectora del epitelio. Además, las células intestinales juegan un papel esencial en la configuración del tono inmunosupresor de la mucosa, para evitar una reacción exagerada frente a antígenos lumbales inocuos (25). Algunas bacterias están adaptadas a la mucosa intestinal, como *Bacteroides thetaiotamicron*, que es capaz de digerir glicanos derivados del mucus cuando no quedan polisacáridos del residuo alimenticio, y *Akkermansia muciniphila*, que crece exclusivamente en el mucus y se asocia a mucosa intestinal sana (26).

Mientras que los animales de laboratorio libres de microorganismos son resistentes a la obesidad inducida por la dieta (27), la alimentación de animales estándar con dietas de alto contenido en grasas genera disbiosis en su microbiota intestinal y conduce a la reducción de la integridad de la barrera intestinal (6). El aumento de permeabilidad intestinal permite el paso a la circulación sanguínea de LPS y otros componentes del peptidoglicano de la pared celular bacteriana, que desencadenan la inflamación de bajo grado que se asocia a la obesidad. Los cambios en la microbiota intestinal asociados al consumo de una dieta rica en grasas son la reducción de *Bifidobacterium*, del grupo *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides* y de *Bacteroides*. Se ha establecido una correlación negativa muy significativa entre el número de bifidobacterias y el nivel de endotoxemia por LPS (6). Por otro lado, se ha observado que las dietas que promueven la pérdida de peso basadas en ingestas hiperproteicas causan una reducción muy desproporcionada del contenido en butirato (28). Esta reducción metabólica se ha correlacionado con el descenso de *Roseburia*, *E. rectale* y *Bifidobacterium*. Recientemente, Lam y cols. (29) han descrito que la alimentación prolongada de ratones con una dieta rica en grasa saturada estaba asociada con una disminución específica del contenido en *Lactobacillus* y un aumento del *Oscillibacter*. En general, aunque no son siempre coincidentes los resultados obtenidos, la mayoría de estudios asocian la obesidad y el consumo de dietas ricas en grasas y proteínas con el desarrollo de disbiosis y menor diversidad genética de la microbiota intestinal (30).

EMPLEO DE PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

Algunos estudios realizados con individuos obesos, que incluían la ingesta de ingredientes alimentarios con efecto prebiótico, capaces de estimular selectivamente un número limitado de géneros/especies de la microbiota intestinal que confieren beneficios en la salud, han mostrado resultados caracterizados por una tendencia a disminuir la ingesta de alimentos (aumento de saciedad). Este efecto se ha observado con fibra de tipo inulina, pero no con fibra no fermentable como celulosa microcristalina, indicando que existe un papel de la microbiota colónica en la modulación de la saciedad (31). Los mecanismos implicados en la saciedad tras el consumo de oligofruktosa e inulina se han asociado a la formación de H_2 como producto de la fermentación intestinal, que a su vez se ha correlacionado con el incremento postprandial de niveles plasmáticos de los péptidos GLP-1 y PYY, que participan en la regulación de la homeostasis energética al reducir la sensación de apetito (32). Otras fibras no digeribles como almidón resistente, centeno rico en beta-glucanos, cebada y goma guar, para los que todavía no se ha establecido un efecto prebiótico, también incrementan la secreción de GLP-1 y PYY (31). También se han observado efectos de determinadas fibras no digeribles en la homeostasis lipídica, que podrían estar relacionados con un incremento en la formación de ácidos grasos de cadena corta, en concreto de ácido propiónico, que causa un descenso en la síntesis de triglicéridos en el hígado (33). Un estudio posterior (34) asignaba al ácido butírico un papel en la prevención de obesidad inducida por dieta en ratones al mejorar la sensibilidad a la insulina, promover el gasto de energía e inducir la función mitocondrial.

En relación con la microbiota intestinal, se ha observado que la administración de oligofruktosa a ratones genéticamente obesos incrementa el contenido de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y el grupo *C. coccoides-E. rectale*, que a su vez conduce a la reducción de permeabilidad intestinal, a la mejora de la integridad de las uniones estrechas entre células epiteliales y al descenso de marcadores inflamatorios como LPS plasmático y citoquinas (32). Un resultado equivalente se ha observado con la alimentación de ratones con arabinoxilanos (35), que causa el incremento de *Bifidobacterium* y la mejora de la función de barrera intestinal dañada por el consumo de dietas altas en grasas. Adicionalmente, el descenso de pH causado por la fermentación de prebióticos y la producción de butirato incrementan los niveles de mucina del epitelio intestinal (36).

La alimentación con prebióticos, por tanto, se considera una estrategia eficaz para modular la microbiota intestinal y su metabolismo con el objeto de

actuar frente a la obesidad. En el mismo 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 alternativa para restablecer algunos de los cambios en la microbiota intestinal asociados a la obesidad. De esta manera, se ha observado que el suministro en leche fermentada durante 12 semanas de *Lactobacillus gasseri* SBT2055 reduce la adiposidad abdominal y el peso corporal en adultos con sobrepeso y tendencia a la obesidad (37). La administración perinatal de *Lactobacillus rhamnosus* GG a embarazadas se ha asociado con un descenso en la ganancia excesiva de peso en los niños durante los primeros cuatro años de vida (38). Por otro lado, el suministro de *Lactobacillus salivarius* Ls-33 durante tres meses a adolescentes obesos no ha dado lugar a cambios en el peso corporal ni en biomarcadores de inflamación o del síndrome metabólico (39).

En relación con el posible empleo de bifidobacterias, además de la mencionada asociación negativa del género *Bifidobacterium* con la obesidad, *Bifidobacterium breve* se considera una especie candidata para el control de la adiposidad debido a su capacidad para modificar la composición lipídica corporal, como es la transformación del ácido linoleico de la dieta en ácido linoleico conjugado en el tejido adiposo de ratas y cerdos (40). La respuesta al metabolismo corporal de ácidos grasos tras el suministro de bifidobacterias en la alimentación se ha demostrado que es dependiente de cepa y no está asociada a la especie (41). El suministro de *B. breve* B-3 a ratas alimentadas con una dieta rica en grasa daba lugar a la supresión del aumento de peso y la reducción de grasa epididimal (42). No se han documentado estudios de intervención con bifidobacterias en individuos obesos, aunque se ha descrito que el consumo combinado de *L. rhamnosus* LGG y *Bifidobacterium lactis* Bb12 mejora de manera significativa la sensibilidad a la insulina en mujeres embarazadas (43) y reduce el riesgo de desarrollar adiposidad abdominal después del parto (44).

CONCLUSIONES

Dentro de los múltiples factores que influyen en el desarrollo de la obesidad, los cambios a largo plazo en la dieta, asociados al fomento de la actividad física, constituyen las rutas más naturales de intervención terapéutica frente a la obesidad. Aunque parece cuestionable que se pueda designar a un único grupo microbiano como la causa o la consecuencia determinante de la obesidad, el suministro en la dieta de prebióticos y probióticos de los que se disponga evidencia científica de su efecto beneficioso, podría

servir como herramienta adicional para frenar la tendencia al aumento de la obesidad en la población mediante la modulación de la microbiota intestinal y el balance energético. Además, se considera fundamental diseñar estrategias de intervención frente al sobrepeso y la obesidad en etapas tempranas de la vida ●

CORRESPONDENCIA:

Teresa Requena
Departamento de Biotecnología y Microbiología de Alimentos
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación
CIAL (CSIC-UAM) Campus Cantoblanco
CEI UAM+CSIC
Nicolás Cabrera, 9
28049 Madrid
e-mail: t.requena@csic.es

BIBLIOGRAFÍA

- Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:99-122.
- 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.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13:260-70.
- 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.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-Gut Microbiota. *Metabolic Interactions.* *Science.* 2012;336:1262-7.
- Cani PD. Lipides et inflammation postprandiale: impact du microbiote intestinal. *OCL.* 2011;18:11-3.
- Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26:5-11.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457:480-4.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ehrlich SD, Warcoff J. 2011. Patente WO 2011/107482 A2: Method of diagnosis of obesity.
- De Vos WM. Microbes inside. 2nd International Symposium Microbes for Health. Diciembre 2011, París.
- Elli M, Colombo O, Tagliabue A. A common core microbiota between obese individuals and their lean relatives? Evaluation of the predisposition to obesity on the basis of the fecal microflora profile. *Med Hypotheses.* 2010;75:350-2.
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490:55-60.
- Dridi B, Raoult D, Drancourt M. Archaea as emerging organisms in complex human microbiomes. *Anaerobe.* 2011;17:56-63.
- Nava GM, Carbonero F, Croix JA, Greenberg E, Gaskins HR. Abundance and diversity of mucosa-associated hydrogenotrophic microbes in the healthy human colon. *ISME J.* 2012;6:57-70.
- Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeobacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:10011-6.
- Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:2365-70.
- Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr.* 2011;141:769-76.
- Van den Abbeele P, Van de Wiele T, Verstraete W, Possemiers S. The host selects mucosal and luminal associations of coevolved gut microorganisms: a novel concept. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35:681-704.
- Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol.* 2009;70:505-15.
- Wells JM, Rossi O, Meijerink M, van Baarlen P. Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108 Suppl 1:4607-14.
- Png CW, Linden SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2420-8.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011;474:327-36.
- Duncan SH, Belenguer 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.
- 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.
- Ehrlich SD. Gut microbial communities viewed through the MetaHIT microscope. 2nd International Symposium Microbes for Health. Diciembre 2011, París.
- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010;104:S1-63.
- Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:1236-43.
- Delzenne NM, Daubioul C, Neyrinck A, Lasa M, Taper HS. Inulin and oligofructose modulate lipid metabolism in ani-

- mals: review of biochemical events and future prospects. *Br J Nutr.* 2002;87:S255-9.
34. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes.* 2009;58:1509-17.
 35. 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.
 36. Fischbach MA, Sonnenburg JL. Eating for two: how metabolism establishes interspecies interactions in the gut. *Cell Host Microbe.* 2011;10:336-47.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Wall R, Marques TM, O'Sullivan O, Ross RP, Shanahan F, Quigley EM, et al. Contrasting effects of *Bifidobacterium breve* NCIMB 702258 and *Bifidobacterium breve* DPC 6330 on the composition of murine brain fatty acids and gut microbiota. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1278-87.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.