



---

Artículo de Revisión

**Fructanos tipo inulina: efecto en la microbiota intestinal, la obesidad y la saciedad**

Inulin-type fructans: effect on gut microbiota, obesity and satiety

Raúl A. Armas Ramos<sup>1</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1153-2283>

Duniesky Martínez García<sup>2</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-8878>

Enrique R. Pérez Cruz<sup>3\*</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6385-1692>

<sup>1</sup>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Sancti Spíritus, Sancti Spíritus, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [enrique.perez@cigb.edu.cu](mailto:enrique.perez@cigb.edu.cu)

## RESUMEN

**Fundamento:** Los fructanos tipo inulina de cadena corta se nombran fructooligosacáridos (FOS) y son considerados prebióticos al beneficiar la salud del huésped.

**Objetivo:** Analizar tres de los más importantes beneficios a la salud de los fructanos tipo inulina como prebióticos.

**Metodología:** Se revisaron documentos publicados en diferentes bases de datos (*PubMed, Medline, NCBI*) en idioma inglés. Se escogieron los que aportaron datos sobre la influencia de los prebióticos en la microbiota intestinal, la obesidad y la saciedad. Se utilizó el método de análisis documental para evaluar los resultados de diferentes ensayos clínicos.

**Resultados:** Se revisaron un total de 70 artículos, de los cuales se seleccionaron 49 que contenían ensayos clínicos controlados y evidencias sobre los efectos beneficiosos en la salud de los fructanos tipo inulina.

**Conclusiones:** Los fructanos tipo inulina en general, y los fructooligosacáridos en particular, al ser fermentados en el tracto gastrointestinal producen ácidos grasos de cadena corta; estos productos de la fermentación favorecen el desarrollo de microorganismos beneficiosos en detrimento de otros perjudiciales. De igual forma los ácidos grasos de cadena corta pueden regular el metabolismo de los lípidos y la sensación de saciedad.

**DeCS:** MICROBIOMA GASTROINTESTINAL; FRUCTANOS; PREBIÓTICOS.

**Palabras clave:** Fructanos; fructooligosacáridos; prebióticos; microbiota intestinal; obesidad; saciedad; microbioma gastrointestinal; fructanos; prebióticos.

## ABSTRACT

**Background:** Short-chain inulin-type fructans (ITF) are named fructooligosaccharides (FOS) and considered prebiotics to benefit the health of the host.

**Objective:** To analyze three of the most important health benefits of inulin-type fructans as prebiotics.

**Methodology:** Documents published in different databases (*PubMed, Medline, NCBI*) in English were reviewed. Those which provided data on the influence of prebiotics on the gut microbiota, obesity and satiety were chosen. The documentary analysis method was used to evaluate the results of different clinical trials.

**Results:** A total of 70 articles were reviewed, of which 49 were selected and contained controlled clinical trials and evidence of the beneficial health effects of inulin-type fructans.

**Conclusions:** Inulin-type fructans in general, and fructooligosaccharides (FOS) in particular, when fermented in the gastrointestinal tract produce short-chain fatty acids (SCFA); these fermentation products favor the development of beneficial microorganisms to the detriment of other harmful ones. Similarly, short chain fatty acids can regulate lipid metabolism and satiety.

**MeSH:** GASTROINTESTINAL MICROBIOME; FRUCTANS; PREBIOTICS.

**Keywords:** Fructans; fructooligosaccharides; prebiotics; intestinal microbiota; obesity; satiety; gastrointestinal microbiome; fructans; prebiotics.

## INTRODUCCIÓN

Los fructanos tipo inulina (FTI) para ser clasificados como tal deben presentar enlaces glicosídicos  $\beta$  (2-1) fructosil-fructosa; estos polímeros de fructosa, en su forma  $\beta$ -D furanosa, pueden contener entre 2 y  $10^6$  unidades monosacáridas. (Anexo 1).

Cuando los FTI consisten en cadenas cortas de moléculas de fructosa, sin un residuo de glucosa terminal, suelen nombrarse oligofruktosas; cuando presentan un residuo terminal de glucosa y un grado de polimerización (GP), generalmente entre 2 y 4 residuos de fructosa, se denominan fructooligosacáridos (FOS) mientras que los de cadena larga, que presentan un GP entre 10-60, en su conjunto se nombran inulina. Entre los fructooligosacáridos de cadena corta los más abundantes son: 1-kestosa (glucosa-fructosa-fructosa, GF2), nistosa (GF3), y 1- $\beta$ -fructofuranosil-nistosa (GF4). Entre las principales características de los FTI se encuentran su bajo poder edulcorante, que disminuye con el aumento del grado de polimerización (GP), su bajo nivel de calorías y el hecho de ser seguros para el consumo como prebióticos. <sup>(1)</sup> Un prebiótico se define como un ingrediente alimentario no digerible que afecta de manera beneficiosa al huésped al estimular selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o una cantidad limitada de bacterias en el colon, y por tanto mejora la salud del huésped. Aunque esta definición original se ha revisado varias veces, la mayoría de las características se ha conservado. <sup>(2)</sup>

Los FTI cumplen con los criterios para ser clasificados como prebióticos: <sup>(3)</sup>

- Resistencia a la acidez gástrica, a la hidrólisis por enzimas de mamíferos, y a la absorción gastrointestinal.
- Fermentación por la microbiota intestinal.
- Estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad de microorganismos probióticos.
- Efecto beneficioso en la salud del huésped.
- Estabilidad a las condiciones de procesamiento de alimentos.

Las frutas, verduras, cereales y otras plantas comestibles presentan carbohidratos que constituyen prebióticos potenciales, aunque en cantidades insuficientes como para tener un efecto terapéutico. Entre ellos pueden ser mencionados como fuentes de prebióticos: espárragos, remolacha azucarera, ajo, achicoria, cebolla, alcachofa de Jerusalén, trigo, miel, plátano, cebada centeno y tomate. <sup>(1)</sup> Sin embargo, para su comercialización, los fructooligosacáridos también pueden producirse por degradación parcial de inulinas <sup>(4)</sup> o por reacciones de transfructosilación a partir de la sacarosa. <sup>(5,6)</sup> Los mismos pueden incorporarse a otros productos como refrescos, jugos o confituras que pasan a ser alimentos funcionales o pueden consumirse directamente como nutracéuticos.

El objetivo de la revisión es analizar los ensayos clínicos que documentan los efectos y los mecanismos de acción de los prebióticos en la salud humana, con un mayor enfoque en la influencia de los fructooligosacáridos, en el modelado de microbiota intestinal y el posible uso en la prevención de la obesidad y el control del apetito.

## DESARROLLO

### Efecto de los FTI en la microbiota del tracto gastrointestinal

El tracto intestinal del adulto está colonizado por una microbiota variada y compleja, que comprende la mayor colección de células activas dentro del cuerpo humano. <sup>(7)</sup> La microbiota ofrece beneficios para el huésped, <sup>(8,9)</sup> a través de una variedad de funciones fisiológicas como la supresión de las respuestas de quimiocinas proinflamatorias de las células epiteliales, <sup>(10)</sup> la reducción del consumo de alimentos energéticos, <sup>(11)</sup> la protección contra patógenos <sup>(12)</sup> y la regulación de la inmunidad del huésped. <sup>(13)</sup> Sin embargo, existe la posibilidad de que estos mecanismos se interrumpan como resultado de la alteración de la composición microbiana, conocida como disbiosis intestinal. <sup>(14)</sup> Varios factores están relacionados con las variaciones de la microbiota, incluidos los hábitos alimentarios, la ingesta de antibióticos, el estrés y el envejecimiento; de estos factores, los hábitos dietéticos podrían ser uno de los factores más importantes, porque los tipos de carbohidratos en la dieta forman la base para la composición, modulación y actividad de la microbiota. Con el desarrollo de métodos cada vez más sofisticados para perfilar y caracterizar ecosistemas complejos, se ha hecho evidente el papel de la microbiota en un gran número de enfermedades intestinales y extraintestinales.

Se sabe que los prebióticos previenen la colonización del intestino humano por microorganismos patógenos porque estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas como bifidobacterias y lactobacilos que pueden clasificarse como comensales intestinales beneficiosos. <sup>(15)</sup> Como las enzimas del intestino delgado no pueden digerir los FTI, debido a la configuración  $\beta$  del C2 anomérico en los monómeros de fructosa, estos se fermentan en el intestino grueso para estimular selectivamente el crecimiento de bacterias de tipo probiótico que forman parte de la microbiota intestinal comensal.

*Bifidobacterium* y *Lactobacillus spp* pueden utilizar una amplia variedad de oligosacáridos, especialmente los fructooligosacáridos. Sin embargo, estas capacidades metabólicas dependen del grado de polimerización (GP) de los fructooligosacáridos. El crecimiento de ambas especies con 1-kestosa (GP3) es significativamente mayor en comparación con el de la nistosa (GP4). <sup>(7)</sup> También la 1-kestosa mostró un efecto prebiótico significativo en *Faecalibacterium prausnitzii* en el intestino de los humanos, esta cepa es productora de butirato con un efecto antiinflamatorio significativo que se espera sea útil como probiótico de próxima generación. <sup>(15)</sup> Después del uso de fructooligosacáridos en 35 adultos (14 g/día), Liu y colaboradores <sup>(16)</sup> observaron un aumento en el nivel de *Bifidobacterium* y una disminución de *Phascolarctobacterium*, *Enterobacter*, *Turicibacter*, *Coprococcus* y *Salmonella*.

Se ha demostrado que el suplemento de 8 mg/mL de inulina enriquecida con oligofruktosa en fórmula infantil durante los primeros 4 meses de vida es seguro, eficaz y tolerable. Este suplemento promueve el aumento de bifidobacterias en el intestino, lo que podría ser el mecanismo fisiológico que suscita una deposición similar a la que se realiza con leche materna. Este patrón no se ha asociado a efecto perjudicial como disturbios en el crecimiento o balance de agua. <sup>(17)</sup>

La presencia de una enzima  $\beta$ -fructofuranosidasa inducible y sistemas de transporte específicos para fructooligosacáridos (GP < 8) permiten que los probióticos, en especial bifidobacterias, fermenten eficientemente FTI. Esto otorga a los probióticos una ventaja en la competencia por nutrientes y nichos ecológicos, que a su vez suprimen el crecimiento y la adhesión a las células epiteliales intestinales de los patógenos. Además, algunos probióticos, principalmente bacterias ácido lácticas, pueden segregar bacteriocina que es eficaz para matar o incapacitar microorganismos patógenos. <sup>(18)</sup> Respecto a este, algunos productos de fermentación como el ácido láctico y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (ej. acetato, propionato y butirato) reducen el pH luminal para suprimir el crecimiento de especies menos resistentes a los ácidos, que a menudo son microorganismos patógenos. Recientemente, en un sistema de cocultivo de *Pseudomonas aeruginosa* con células eucarióticas IEC18, los fructooligosacáridos parecieron reducir la patogenicidad al disminuir los niveles de exotoxina A intracelular. <sup>(19)</sup> La unión de los microorganismos a motivos de carbohidratos

en el enterocito es un paso crucial para la colonización e infección exitosas. A partir de los experimentos mencionados, la dieta diaria complementada con fructooligosacáridos puede reducir la colonización de patógenos intestinales al mejorar la inmunidad de la mucosa, facilitar el crecimiento de probióticos y reducir la virulencia y la adhesión de patógenos. <sup>(20)</sup>

Se ha demostrado que la microbiota puede alterar la susceptibilidad y la progresión del cáncer mediante diversos mecanismos, como la modulación de la inflamación, la inducción de daños en el ADN y la producción de metabolitos involucrados en la oncogénesis o la supresión de tumores. <sup>(21)</sup> La modulación de la microbiota intestinal por probióticos y prebióticos, ya sea solos o en combinación, podría influir positivamente en la interferencia entre el sistema inmunitario y la microbiota, y sería beneficioso para prevenir la inflamación y el cáncer colorrectal; <sup>(22)</sup> este tema será analizado con más profundidad en otra revisión.

### **Efecto de los FTI en la obesidad**

El sobrepeso y la obesidad constituyen uno de los principales desafíos de salud pública en todo el mundo debido al riesgo asociado de desarrollar diabetes tipo 2, enfermedades cardíacas, hipertensión, cáncer y otras enfermedades. La obesidad se define como el exceso o acumulación anormal de grasa corporal. Es una enfermedad crónica de origen multifactorial, debido al desequilibrio energético entre el gasto y consumo calórico. <sup>(23,24)</sup>

Los *Bacteroidetes* y los *Firmicutes* son las dos poblaciones dominantes de bacterias beneficiosas en el intestino humano. Los niños con sobrepeso están más vinculados con la aberración de la microbiota, pues presentan un mayor número de *Staphylococcus aureus* y un menor número de bifidobacterias. <sup>(25)</sup> En las personas obesas, la proporción relativa de *Bacteroidetes* disminuye en comparación con las personas delgadas. <sup>(26)</sup> Por tanto, el consumo de prebióticos podría restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal, con una mayor proporción de bifidobacterias y una menor proporción de *Staphylococcus aureus*, por lo que podrían ser de gran importancia para el tratamiento de algunas enfermedades como la obesidad y pueden considerarse un objetivo futuro para nuevas alternativas terapéuticas.

En un ensayo controlado a doble ciego durante 16 semanas, con niños sobrepeso u obesos de 7 a 12 años, se observó que el suministro de inulina enriquecida con oligofruktosa (8 g/día) provocó una alteración selectiva de la microbiota intestinal, así como una reducción significativa de la puntuación Z del peso corporal, el porcentaje de grasa corporal, el porcentaje de grasa del tronco y el nivel sérico de interleucina 6, la cual se ha observado aumentada en personas con obesidad. <sup>(27)</sup> El consumo de FTI durante tres meses por mujeres obesas, resultó en la modulación de la microbiota intestinal y el metabolismo de las grasas. Como resultado de este tratamiento, se observó la reducción de la masa grasa, los niveles séricos de lipopolisacáridos (LPS) y metabolitos como el hipurato, el lactato y la fosfatidilcolina. <sup>(28)</sup> La reducción de los niveles de LPS circulantes debido al establecimiento de una microbiota intestinal saludable es un factor clave importante para el desarrollo de una baja inflamación asociada con la obesidad y las enfermedades metabólicas. <sup>(29)</sup>

Un estudio realizado con personas con sobrepeso u obesos demostró que un suplemento diario de fructooligosacáridos (21 g) en bebidas antes de las comidas, durante 12 semanas, favorece una pérdida significativa de peso corporal asociada a la disminución de la grelina y el aumento de péptido tirosina-tirosina (PYY), sin variaciones en el apetito. <sup>(30)</sup> Genta y colaboradores <sup>(31)</sup> evaluaron en 35 mujeres con sobrepeso el efecto del consumo de jarabe de Yacón (contiene fructanos naturales tipo inulina) en una relación 0.14-0.29 g FOS/kg de peso corporal y demostró que favorecía la pérdida significativa de peso corporal, la disminución de la insulina en suero y del colesterol en lipoproteínas de baja densidad (LDL). Kumar Bharti y colaboradores concluyeron que los fructooligosacáridos pueden posicionarse como un producto nutracéutico, beneficioso en el tratamiento de anomalías metabólicas asociadas a la diabetes, después de demostrar que la administración de fructooligosacáridos en la dieta de ratas con diabetes inducida tipo 2 reduce la hiperglucemia y la hipocolesterolemia. <sup>(32)</sup> La ingesta de fructooligosacáridos puede tener un efecto beneficioso sobre

el metabolismo de los lípidos y la regulación de los niveles de colesterol en suero, de individuos que cambian su estilo de vida. Por lo tanto, el uso de suplementos de fructooligosacáridos en las dietas puede ser una estrategia para reducir el colesterol. <sup>(33)</sup>

Los efectos beneficiosos de los fructooligosacáridos en el metabolismo de los lípidos son bien reconocidos, aunque los mecanismos subyacentes aún no están claros. Los fructooligosacáridos ejercen efectos hipolipemiantes a través de la producción de AGCC por la microbiota intestinal, que resulta en la modulación de vías bioquímicas y celulares relacionadas con el metabolismo de los lípidos, la saciedad y el tránsito intestinal. <sup>(34)</sup> Se ha demostrado que los AGCC regulan positivamente la homeostasis lipídica al inhibir la lipólisis, aumentar la movilización de triglicéridos y la diferenciación adipogénica. <sup>(11)</sup> Al alimentar ratones con dietas ricas en grasas y fructooligosacáridos se observó, que tanto el peso corporal como el porcentaje de grasa corporal, fue menor que en el control. Además, el peso del tejido adiposo visceral, así como el contenido de triacilglicéridos en el hígado fue significativamente inferior. <sup>(35)</sup> Es probable que este efecto resulte de una disminución en la síntesis hepática de triacilglicéridos en lugar de un catabolismo elevado de lipoproteínas ricas en triacilglicerol. Estos datos apoyan la hipótesis de que la disminución de la lipogénesis *de novo* en el hígado, a través de una reducción conjunta de la actividad de todas las enzimas lipogénicas, es un evento clave en la reducción de la secreción de triglicéridos asociados a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en ratas, alimentadas con fructanos. De hecho, las actividades de la acetil-CoA carboxilasa, ácido graso sintasa, enzima málica, ATP citrato liasa y glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa disminuyen aproximadamente en un 50 %. <sup>(36)</sup>

Estudios *in vitro* también indican que los AGCC pueden reducir la síntesis de colesterol al disminuir la actividad hepática de las enzimas 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa (HMGCS) y 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCR). <sup>(37)</sup> También se ha sugerido que la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) por AGCC puede inhibir la activación de HMGCS y HMGCR de manera independiente. <sup>(11)</sup> Esta disminución coordinada de todas las enzimas, en combinación con su baja actividad apoya la hipótesis de que la administración de FTI podría modificar la expresión génica de las enzimas lipogénicas.

### **Efecto de los FTI en la sensación de saciedad**

Los mecanismos fisiológicos por los cuales los prebióticos mejoran la saciedad y regulan el apetito probablemente estén mediados en parte por hormonas que controlan el apetito, como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), el PYY, la grelina y la leptina. <sup>(38)</sup> Estas hormonas se liberan en respuesta a la ingesta de alimentos. Se considera que la secreción de PYY está controlada por un mecanismo neuroendocrino, ya que su liberación tiene lugar antes de que el quimo alcance el íleon y el colon, donde se encuentran localizadas la mayoría de las células secretoras de este péptido. También se ha demostrado que la secreción de colecistocinina (CCK) estimula la liberación de PYY de una manera dependiente de la dosis. El comportamiento de PYY con respecto a la producción de saciedad estaría estrechamente vinculado a la acción de CCK. El péptido del fragmento de la hormona intestinal YY3-36 (PYY) reduce el apetito y la ingesta de alimentos cuando se inyecta en sujetos de peso normal. En común con la hormona adipocítica leptina, el PYY reduce la ingesta de alimentos mediante la modulación de los circuitos del apetito en el hipotálamo. <sup>(39)</sup>

Se ha constatado el efecto de los FTI en la saciedad, sin evaluar los niveles del PYY; así por ejemplo el consumo de sirope de Yacon rico en fructooligosacáridos, por un período de dos semanas a una dosis de 8.74 g de FOS/día tuvo un efecto positivo en la reducción del apetito en dependencia del género, siendo estadísticamente significativo en mujeres. <sup>(40)</sup> De igual forma, en un estudio controlado a doble ciego, con 125 pacientes obesos, el tratamiento con FTI aumentó la saciedad, redujo el hambre y el posible consumo de alimentos con respecto al grupo control a las 12 semanas. <sup>(41)</sup> Independientemente de otros cambios en el estilo de vida, el suplemento de 8 g de inulina enriquecida con oligofructosa/día en niños con sobrepeso y obesidad mejoró las calificaciones subjetivas de apetito. <sup>(38)</sup>

Sin embargo, se ha correlacionado la ingesta de fructooligosacáridos con la secreción del PYY, el tratamiento con fructooligosacáridos (30 g/día) aumentó los niveles séricos de AGCC y del PYY plasmático observándose una disminución del hambre y el apetito en personas con sobrepeso y obesas. <sup>(42)</sup> También se ha reportado que 16 g/día de fructooligosacáridos puede reducir efectivamente la ingesta de alimentos energéticos en personas saludables, tal vez debido a niveles más altos de GLP-1 y PYY. <sup>(43)</sup> En contraste, se reporta que después de suplementos con fructooligosacáridos (15, 25, 35, 45 y 55 g diarios) en humanos no obesos se observa un aumento de PYY dependiente de la dosis, pero sin influencia significativa en el perfil de apetito, la ingesta de alimentos energéticos, la glucosa, la insulina o las concentraciones de GLP-1. <sup>(44)</sup> También se ha demostrado que los fructooligosacáridos dietéticos pueden aumentar la secreción de péptidos por el sistema neuroendocrino gastrointestinal difuso a través de la producción de AGCC, actuando como moduladores del apetito y aumentando la saciedad. <sup>(39)</sup>

El control fisiológico de la saciedad está parcialmente regulado por la secreción de péptidos intestinales que incluyen CCK, PYY y GLP-1. Es necesario destacar que esta regulación es compleja e involucra una gama de mecanismos y sistemas de control múltiples. Sin embargo, los AGCC pueden aumentar directamente la secreción de PYY y GLP-1 mediante la activación de los receptores de ácidos grasos libres (*Free fatty acid receptors*) Ffar1 y Ffar2 en las células L del colon. <sup>(45,46)</sup> Contrariamente, estudios a largo plazo han sugerido que se necesita un tiempo de exposición prolongado para que la microbiota intestinal se adapte y produzca las cantidades de AGCC necesarias para provocar el efecto fisiológico de la saciedad. El aumento de la motilidad intestinal también puede verse afectado por la secreción de péptidos intestinales. <sup>(47)</sup> Sin embargo, AGCC como el butirato son capaces de ejercer efectos directos sobre las neuronas mientéricas y aumentar la motilidad intestinal, apoyando la hipótesis de que una ingesta alta de fibra acelera el tránsito colónico. <sup>(48)</sup>

### Disponibilidad de FTI en Cuba

En Cuba, hasta el momento, no se emplean los fructooligosacáridos para la alimentación humana debido, fundamentalmente, a la falta de tecnología para su producción y a la imposibilidad de importarlos por los altos precios en el mercado internacional; esta situación ha de cambiar en un corto plazo, pues ya se cuenta con una tecnología propia basada en la enzima sacarosa: sacarosa 1-fructosiltransferasa (1-SST) de origen vegetal expresada recombinantemente en *Pichia pastoris*. <sup>(6)</sup> Esta enzima en presencia de altas concentraciones de sacarosa es capaz de producir un sirope donde el 55 % de la composición son fructooligosacáridos y más del 90 % de estos es 1-kestosa; <sup>(49)</sup> este resultado fue refrendado a escala industrial en la planta de Sorbitol Camagüey, cuya producción avaló el Registro Nacional al Sirope Fructooligosacáridos (SIROPE FOS 55 %) con Licencia Sanitaria PN-16233/18 otorgado por Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología que lo declara "Apto" para uso y consumo humano.

## CONCLUSIONES

Los fructooligosacáridos son polímeros de fructosa con capacidad prebiótica para modificar la microbiota intestinal, de esa forma a través de metabolitos como los AGCC influyen en el control de la obesidad. La influencia sobre la saciedad no está claramente definida por lo que se requiere un mayor número de estudios clínicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sudhir PS, Jadaun JS, Narnoliya LK, Pandeyl A. Prebiotic oligosaccharides: special focus on fructooligosaccharides, its biosynthesis and bioactivity. *Appl Biochem Biotechnol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 03];183(2):613-35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12010-017-2605-2>
2. Hutkins RW, Krumbek JA, Bindels LB, Cani PD, Fahey G, Goh YJ, et al. Prebiotics: why definitions matter. *Curr Opin Biotechnol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 22];37:1-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4744122/>
3. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients* [Internet]. 2017 [cited 2018 Sept 15];9(9):1021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622781/>
4. Han YZ, Zhou CC, Xu YY, Yao JX, Chi Z, Chi ZM, et al. High-efficient production of fructooligosaccharides from inulin by a two-stage bioprocess using an engineered *Yarrowia lipolytica* strain. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 1];173:592-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014486171730680X?via%3Dihub>
5. Flores-Maltos DA, Mussatto SI, Contreras-Esquivel JC, Rodriguez-Herrera R, Teixeira JA, Aguilar CN. Biotechnological production and application of fructooligosaccharides. *Crit Rev Biotechnol* [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 20];36(2):259-67. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07388551.2014.953443?journalCode=ibty20>
6. Hernández L, Menéndez C, Pérez ER, Martínez D, Alfonso D, Trujillo LE, et al. Fructooligosaccharides production by *Chedonorus arundinaceus* sucrose:sucrose 1-fructosyltransferase constitutively expressed to high levels in *Pichia pastoris*. *J Biotechnol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 20];266:59-71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168165617317650?via%3Dihub>
7. Ose R, Hirano K, Maeno S, Nakagawa J, Salminen S, Tochio T, et al. The ability of human intestinal anaerobes to metabolize different oligosaccharides: Novel means for microbiota modulation? *Anaerobe* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 26];51:110-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1075996418300751?via%3Dihub>
8. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 22];65(2):330-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4752653/>
9. Fabbrocini G, Bertona M, Picazo Ó, Pareja-Galeano H, Monfrecola G, Emanuele E. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef Microbes* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 30];7(5):625-30. Available from: <https://www.wageningenacademic.com/doi/pdf/10.3920/BM2016.0089>
10. Boonma P, Spinler JK, Venable SF, Versalovic J, Tumwasorn S. *Lactobacillus rhamnosus* L34 and *Lactobacillus casei* L39 suppress *Clostridium difficile*-induced IL-8 production by colonic epithelial cells. *BMC Microbiol* [Internet]. 2014 [cited 2016 Jul 8];14:177. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4094603/>
11. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 20];54(9):2325-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3735932/>
12. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* [Internet]. 2016 [cited 2017 Dec 27];535(7610):85-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5114849/>
13. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 20];352(6285):539-44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5050524/>
14. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 03];474(11):1823-36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433529/>
15. Tochio T, Kadotam Y, Tanaka T, Koga Y. 1-Kestose, the Smallest Fructooligosaccharide Component, Which Efficiently Stimulates *Faecalibacterium prausnitzii* as Well as



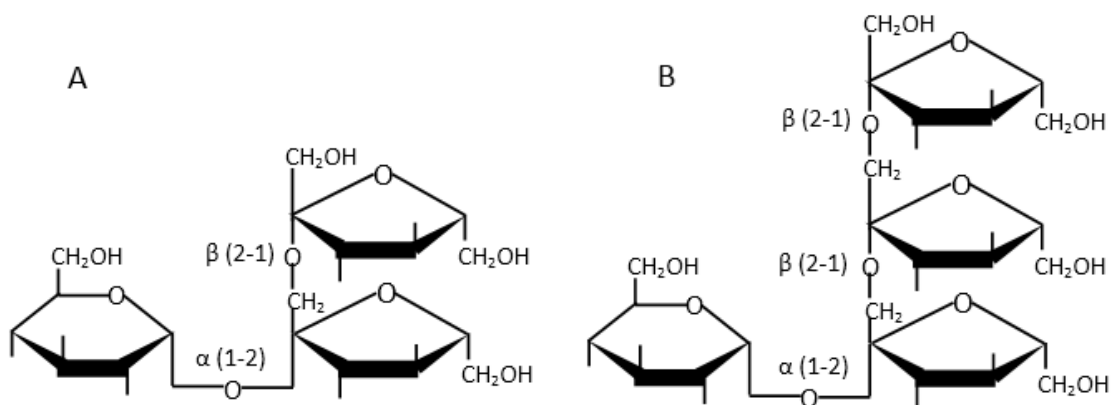
- Bifidobacteria in Humans. *Foods* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 26];7(9):140. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164784/>
16. Liu F, Li P, Chen M, Luo Y, Prabhakar M, Zheng H, et al. Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in healthy young population. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 18];7(1):11789. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5603605/>
  17. Closa-Monasterolo R, Gispert-Llaurado M, Luque V, Ferre N, Rubio-Torrents C, Zaragoza-Jordana M, et al. Safety and efficacy of inulin and oligofructose supplementation in infant formula: Results from a randomized clinical trial. *Clin Nutr* [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 20];32(6):918-27. Available from: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0261561413000551.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0261561413000551.pdf?locale=es_ES&searchIndex)
  18. Lakshminarayanan B, Guinane CM, O'Connor PM, Coakley M, Hill C, Stanton C. Isolation and characterization of bacteriocin-producing bacteria from the intestinal microbiota of elderly Irish subjects. *J Appl Microbiol* [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 22];114(3):886-98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jam.12085>
  19. Ortega-González M, Sánchez de Medina F, Molina-Santiago C, López-Posadas R, Pacheco D, Krell T, et al. Fructooligosaccharides reduce *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 pathogenicity through distinct mechanisms. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 26];9(1):1-12. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0085772&type=printable>
  20. Chen G, Li C, Chen K. Chapter 6 Fructooligosaccharides a review on their mechanisms of action and effects. *Studies Natural Products Chemistry* [Internet]. 2016 [cited 2017 Dec 27];48:209-29. Available from: <https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1003872125>
  21. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017[cited 2018 Jul 8];67(4):326-44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5530583/>
  22. Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, Prebiotics and Colorectal Cancer Prevention, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 20];30(1):119-31. Available from: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1521691816000135.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1521691816000135.pdf?locale=es_ES&searchIndex)
  23. Hersoug LG, Møller P, Loft S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: Implications for inflammation and obesity. *Obes Rev* [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 22];17(4):297-312. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.12370>
  24. Choque Delgado GT, Tamashiro WMDSC. Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Res Int* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 28];113:183-88. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996918305416>
  25. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 [cited 2016 Dec 22];87(3):534-8. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/87/3/534/4633266>
  26. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* [Internet]. 2006 [cited 2015 Dec 22];444(7122):1022-3. Available from: <https://www.nature.com/articles/4441022a>
  27. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology* [Internet]. 2017[cited 2018 Jan 26];153(3):711-22. Available from: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0016508517356986.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0016508517356986.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
  28. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM, et al. Insight into the prebiotic concept: Lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut* [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 20];62(8):1112-21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3711491/>

29. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2013 [cited 2016 Feb 18];27(1):73-83. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S1521691813000619?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1521691813000619%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
30. 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* [Internet]. 2009 [cited 2016 Jun 03];89(6):1751-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827013/>
31. Genta S, Cabrera W, Habib N, Pons J, Carillo IM, Grau A, et al. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clin Nutr* [Internet]. 2009 [2016 Dec];28(2):182-7. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0261561409000302?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0261561409000302%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
32. Kumar Bharti S, Krishnan S, Kumar A, Kishore Rajak K, Murari K, Kumar Bharti B, et al. Antidiabetic activity and molecular docking of fructooligosaccharides produced by *Aureobasidium pullulans* in poloxamer-407-induced T2DM rats. *Food Chem* [Internet]. 2013 [cited 2015 Jan 15];136(2):813-21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814612013799?via%3Dihub>
33. Teixeira G, Castro G, Bastos AB, Leitão PR, Botelho S. Fructo-oligosaccharide effects on serum cholesterol levels. An overview. *Acta Cir Bras* [Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 22];30(5):366-70. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-86502015000500366&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502015000500366&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
34. Mora S, Fullerton R. Effects of short chain fatty acids on glucose and lipid metabolism in adipocytes. *FASEB J* [Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 22];29(1 Suppl):672-5. Available from: [https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.29.1\\_supplement.672.5](https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.29.1_supplement.672.5)
35. Nakamura Y, Natsume M, Yasuda A, Ishizaka M, Kawahata K, Koga J. Fructooligosaccharides suppress high-fat diet-induced fat accumulation in C57BL/6J mice. *Biofactors* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 26];43(2):145-51. Available from: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/biof.147>
36. Delzenne NM y Kok N. Effects of fructans-type prebiotics on lipid metabolism. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2001 [cited 2016 Dec 20];73(2 Suppl):456S-458S. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/73/2/456s/4737578>
37. Lehnert T, Sonntag D, Konnopka A, Riedel-Heller S König HH. Economic costs of overweight and obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 22];27(2):105-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23731873>
38. Hume MP, Nicolucci AC, Reimer RA. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 [cited 2018 Dec 22];105(4):790-9. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/105/4/790/4633966>
39. Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ y Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes* [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 8];39(9):1331-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4564526/>
40. Gomes da Silva MF, Dionísio AP, Ferreira Carioca AA, Silveira Adriano L, Pinto CO, Pinto de Abreu, et al. Yacon syrup: Food applications and impact on satiety in healthy volunteers. *Food Res Int* [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 22];100(Pt 1):460-467. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996917303587?via%3Dihub>
41. Reimer RA, Willis HJ, Tunnicliffe JM, Park H, Madsen KL, Soto-Vaca A. Inulin-type fructans and whey protein both modulate appetite but only fructans alter gut microbiota in adults with overweight/obesity: A randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 03];61(11). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mnfr.201700484>

42. Daud NM, Ismail NA, Thomas EL, Fitzpatrick JA, Bell JD, Swann JR, et al. The impact of oligofructose on stimulation of gut hormones, appetite regulation and adiposity. *Obesity* [Internet]. 2014 [cited 2016 Dec 20];22(6):1430-8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.20754>.
43. Verhoef SPM, Meyer D, Westerterp KR. Effects of oligofructose on appetite profile, glucagon-like peptide 1 and peptide YY3-36 concentrations and energy intake. *Br J Nutr* [Internet] 2011 [cited 2016 Dec 22];106(11):1757-62. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/effects-of-oligofructose-on-appetite-profile-glucagonlike-peptide-1-and-peptide-yy336-concentrations-and-energy-intake/404F50E31E45AC2E85CA7291B0641180>
44. Pedersen C, Lefevre S, Peters V, Patterson M, Ghatei MA, Morgan LM, et al. Gut hormone release and appetite regulation in healthy non-obese participants following oligofructose intake. A dose-escalation study. *Appetite* [Internet] 2013 [cited 2016 Dec 22];66:44-53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474087>
45. Ichimura A, Hasegawa S, Kasubuchi M, Kimura I. Free fatty acid receptors as therapeutic targets for the treatment of diabetes. *Front Pharmacol* [Internet]. 2014 [cited 2016 Dec 20];5:236. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4222138/>
46. Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? *Proc Nutr Soc* [Internet] 2015 [cited 2016 Jul 8];74(3):328-36. Available from: [https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/A1EFBE12AD6F9838EBE3D7314D1EE1B4/S0029665114001657a.pdf/control\\_of\\_appetite\\_and\\_energy\\_intake\\_by\\_scfa\\_what\\_are\\_the\\_potential\\_underlying\\_mechanisms.pdf](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/A1EFBE12AD6F9838EBE3D7314D1EE1B4/S0029665114001657a.pdf/control_of_appetite_and_energy_intake_by_scfa_what_are_the_potential_underlying_mechanisms.pdf)
47. Isken F, Klaus S, Osterhoff M, Pfeiffer AF, Weickert MO. Effects of long-term soluble vs. Insoluble dietary fiber intake on high-fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2010 [cited 2016 Apr 16];21(4):278-84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286309000059?via%3Dihub>
48. Poeker SA, Geirnaert A, Berchtold L, Greppi A, Krych L, Steinert RE, et al. Understanding the prebiotic potential of different dietary fibers using an in vitro continuous adult fermentation model (PolyFermS). *Sci Rep* [Internet]. 2018 [2019 Jan 12];8(1):4318. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5847601/>
49. Pérez ER, Hernández L, Martínez D, Trujillo LE, Menéndez C, Sobrino A, et al. Inventors. Center of Genetic Engineering and Biotechnology. Method for obtaining 1-kestose. *Patente WO 2014/044230/Patent EP 2 899 282 A1*. Available from: <https://patents.google.com/patent/US20150232898A1/en>

## ANEXOS

Fructano tipo inulina: A) 1-kestosa. B) Nistosa.



### Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés en esta investigación.

**Recibido:** 02/04/19

**Aprobado:** 15/07/19



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)