

# Probióticos, paraprobióticos y obesidad infantil

<sup>1</sup>Ana Terrén, <sup>1,2</sup>Antonio M. G. de Diego, <sup>1,2</sup>Antonio G. García<sup>¶</sup>, <sup>1</sup>Marcos Maroto<sup>¶</sup>

<sup>1</sup>Instituto Fundación Teófilo Hernando. <sup>2</sup>Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

## Resumen

Los estudios epidemiológicos en niños y adolescentes revelan el enorme impacto socio-sanitario y económico de la obesidad infantil. Ello se explica sobre la base de la persistencia de la obesidad en el adulto y su mayor riesgo de padecer síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. La secuenciación del microbioma intestinal humano, ha posibilitado la emergencia de nuevas estrategias profilácticas y terapéuticas basadas en la suplementación de productos alimentarios con determinadas subespecies bacterianas que colonizan fisiológicamente el intestino humano, bien con células vivas (probióticos) o inactivas (paraprobióticos). Estas estrategias se utilizan, cada vez con más frecuencia, para corregir las disbiosis intestinales que se producen en varias enfermedades pediátricas como las diarreas, infecciosas o no, la alergia a la proteína de la leche de vaca o la dermatitis atópica. Es interesante que los paraprobióticos conserven las propiedades funcionales de los probióticos: ejercen acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras y contribuyen al mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal. La obesidad se ha asociado a una disbiosis intestinal, tanto en niños como en adultos. De ahí derivan las estrategias basadas en el uso de probióticos y paraprobióticos para su prevención o tratamiento. Debido a los hallazgos encontrados en recientes estudios, el paraprobiótico *Bifidobacterium animalis subsp. lactis CECT8145* resulta particularmente atractivo porque mejora varios parámetros relacionados con la obesidad y el síndrome metabólico a saber, aumento del gasto energético, reducción del tejido adiposo mesentérico, aumento de la sensibilidad tisular a la insulina y disminución del colesterol LDL/VLDL en sangre, tanto en modelos experimentales animales como en seres humanos obesos. Como conclusión, cabe destacar que existen varios preparados de fórmulas infantiles suplementadas con probióticos y solo uno suplementado con el más seguro paraprobiótico *Bifidobacterium animalis subsp. lactis CECT8145*. Estas formulaciones son el resultado del creciente interés por la utilización de estos productos alimentarios para mejorar la salud de los niños, incluida la prevención de la obesidad infantil.

## Palabras clave

Obesidad infantil; disbiosis intestinal y obesidad; probióticos y obesidad; paraprobióticos y obesidad.

## Summary

Epidemiological studies in infants and adolescents reveal the huge social, sanitary, and economical impact of pediatric obesity. This is based on the permanent obesity state in the adulthood and the higher risk of suffering metabolic syndrome and cardiovascular diseases. The sequencing of the human gut microbiome is giving rise to new prophylactic and therapeutic strategies based in the diet supplementation with colonic bacteria subspecies, using live cells (probiotics) or inactivated cells (paraprobiotics). These strategies are increasingly being used to restore the gut dysbiosis found in various pediatric diseases namely, diarrhea associated or not to infections, cow milk protein allergy, or atopic dermatitis. Of interest is the fact paraprobiotics keep the functional properties of probiotics, exerting anti-inflammatory and immunomodulatory activities, thereby contributing to maintain the integrity of the gut mucosa. Obesity has been associated to a gut dysbiosis both, in children and adults. This is the basis for the use of probiotics and paraprobiotics to prevent or to treat obesity. Based on safety concerns, the paraprobiotic *Bifidobacterium animalis subsp. lactis CIT18145* is particularly interesting as it improves various obesity-related parameters namely, increase of energetic expenditure, reduction of mesenteric adipose tissue, increase of tissue sensitivity to insulin and decrease of blood cholesterol LDL/VLDL, both in obese experimental animal models and obese humans. In conclusion, now there are various infant formula supplemented with probiotics, and a single infant formula supplemented with the safer paraprobiotic *Bifidobacterium animalis subsp. lactis CECT8145*, indicating the growing interest for the use of these food products to improve the infant health, including the prevention of pediatric obesity.

## Key words

Pediatric obesity; gut dysbiosis and obesity; probiotics and obesity; paraprobiotics and obesity.

## Conflict of interests

This article has been written in the frame of "Cátedra Nutrinfant UAM-Alter", Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.

## Conflicto de intereses

Este artículo se ha confeccionado en el marco de la Cátedra Nutrinfant UAM-Alter, Universidad Autónoma de Madrid.

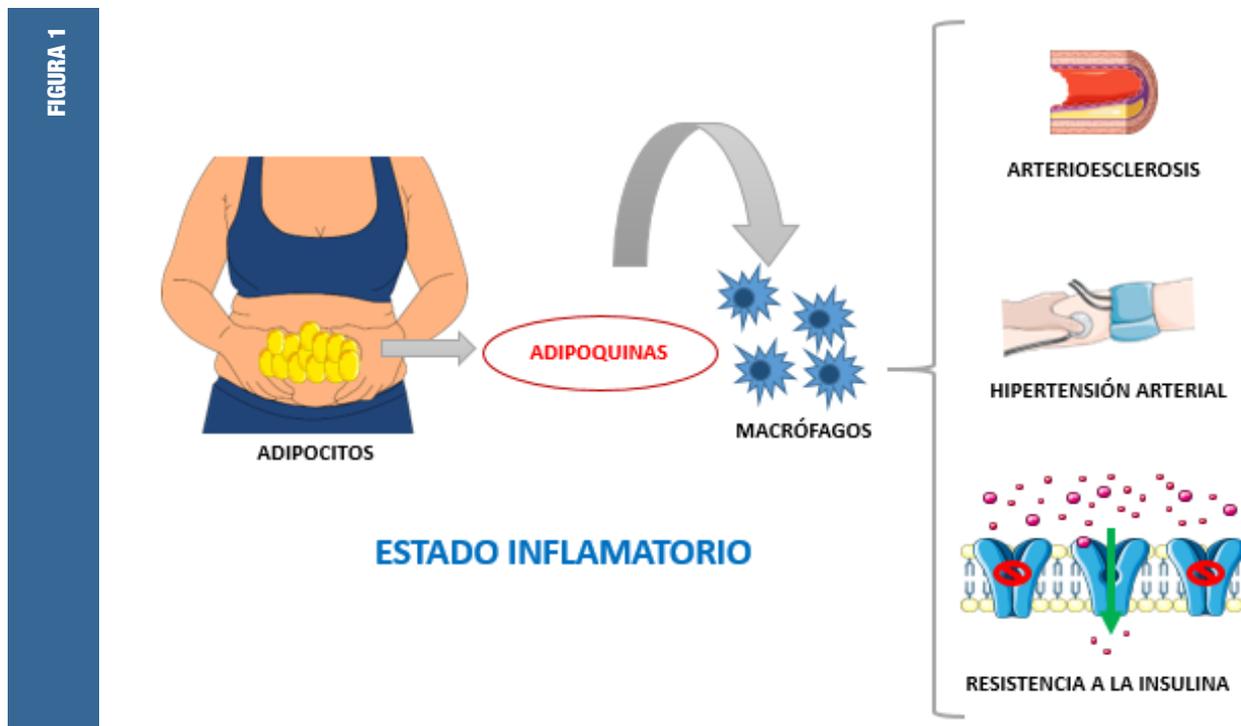
## Introducción

La obesidad infantil constituye un problema social y sanitario que requiere atención, tanto desde el punto de vista profiláctico como terapéutico. Un vasto análisis realizado en nada menos que 128,9 millones de niños, adolescentes y adultos revela el enorme impacto sociosanitario de la obesidad a nivel mundial (NCD-RisC, 2017). Un ejemplo que lo ilustra se relaciona con el mayor riesgo de padecer el síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares (Kohut y col., 2019; Oluwagbemigun y col. 2019). Los adipocitos de los individuos obesos liberan adipoquinas que reclutan macrófagos y dan lugar a un estado inflamatorio crónico. Las adipoquinas alteran el perfil lipídico que conduce a la arteriosclerosis, con disfunción endotelial, hipertensión y aumento de la resistencia a la insulina (Figura 1). Todo ello se acentúa cuando, como en el obeso, existe un exceso de tejido adiposo que da lugar a la disregulación de la producción o la secreción de adipoquinas; así se explicaría el mayor riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares en el sujeto obeso (Bastien y col., 2014; Jung y Choi, 2014; Juonala y col., 2011; Reilly y Kelly, 2011; Van Gaal y col., 2006).

Por otra parte, un estudio reciente revela que la obesidad infantil cursa con un prematuro estado inflama-

torio (Margineau y col., 2019). Es más, un estudio realizado en 689 niños y adolescentes (4-18 años de edad) demuestra la existencia de una asociación entre la evolución del índice de masa corporal (IMC), durante el desarrollo hasta la tardo-adolescencia, y la aparición de marcadores de riesgo cardio-metabólico durante el periodo de adolescencia tardía y el adulto (Oluwagbemigun y col., 2019). En otro estudio se analizaron los factores que afectaban la maduración del sistema óseo desde la infancia hasta la adolescencia; se encontró que la obesidad infantil era uno de ellos (Foley y col., 2009). Además, la obesidad infantil se asocia con una pobre adaptación psicosocial del niño que incluye su insatisfacción por el aspecto de su cuerpo, depresión, alteraciones en la ingesta alimentaria, conducta obsesiva con el control del peso, pobre relación social y, en general, una disminución de su calidad de vida (Güngör, 2014).

Una de las estrategias que están emergiendo con fuerza para tratar este problema socio-sanitario se relaciona con las fórmulas infantiles suplementadas con probióticos. Particularmente interesantes parecen las fórmulas con probióticos inactivados por calor, pues mantienen sus efectos funcionales y poseen menos riesgos en comparación con los probióticos vivos. Desarrollamos seguidamente este tema.



**Figura 1.** Estado inflamatorio crónico provocado por las adipoquinas liberadas por el tejido adiposo de sujetos obesos y sus consecuencias sobre la salud del individuo

## Probióticos y salud

La FAO (del inglés, "Food and Agriculture Organization") y la OMS (Organización Mundial de la Salud) definen a los probióticos como microorganismos vivos no patógenos que cuando se administran en dosis adecuadas, ejercen efectos beneficiosos en el huésped. En la mayoría de los casos, los probióticos contienen cepas de las especies *Bifidobacterium* o *Lactobacillus* procedentes de la microbiota intestinal de sujetos sanos o de productos lácteos (Linares y col., 2017).

Entre los efectos más relevantes que los probióticos ejercen sobre la salud destacan el balance y la restauración de la microbiota intestinal, la protección frente a patógenos, la inmunomodulación y el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial intestinal (Zyrek y col., 2007; Wang y col., 2004; Wang y col., 2006). Por ello, han demostrado ser una eficaz opción terapéutica sobre todo en las enfermedades gastrointestinales (diarrea asociada o no a antibióticos, infecciones agudas, síndrome de colon irritable, colitis ulcerosa, enterocolitis necrotizante, enfermedades funcionales gastrointestinales) aunque también han mostrado eficacia en patologías extraintestinales, caso de la encefalopatía hepática (Draper y col., 2017; Wilkins y Sequoia, 2017).

Los probióticos se administran como complementos alimentarios en diversos preparados como cápsulas y comprimidos, productos lácteos y yogures, así como en alimentos fortificados no lácteos tipo cereales, zumos, productos de soja, alimentos precocinados o fermentados e incluso en dispositivos médicos (Bermúdez-Brito y col., 2012; Pamer, 2016; Vijaya y col., 2015). Uno de los retos técnicos de los probióticos vehiculados en productos lácteos es la conservación de la viabilidad celular; ello es así porque el estrés por calor producido durante la preparación de las formulaciones lácteas produce una elevada mortalidad y la consiguiente inactivación de los microorganismos (Haffner y col., 2016).

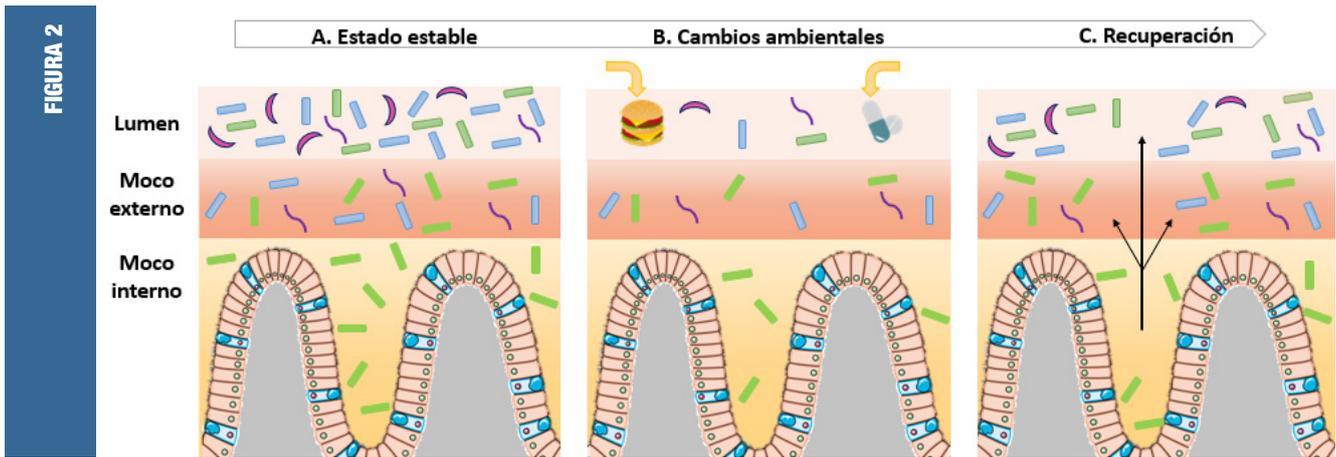
El uso de probióticos, que no son más que cepas vivas de microorganismos, ha generado inquietud en torno a su seguridad. Tal ha sido el caso en neonatos (Boyle y col., 2006; Ohishi y col., 2010) y en pacientes vulnerables, tanto en adultos como en niños (Goldenberg y col., 2017), debido a la posibilidad de que las bacterias se trasloquen desde el intestino a la circulación sistémica. De ahí el creciente interés por el uso de probióticos inactivados.

## Paraprobóticos y salud

Los paraprobóticos se definen como células microbianas no viables o inactivadas que, administradas en cantidades suficientes, confieren beneficios al huésped (Aguilar-Toalá y col., 2018; Wegh y col., 2019; Piqué y col., 2019). Los paraprobóticos ofrecen varias ventajas sobre microorganismos vivos: (1) transformación de los probióticos en ingredientes activos, facilitando así su dosificación; (2) evitan el reto de la colonización errática de bacterias vivas; (3) no poseen la dificultad técnica inherente al mantenimiento de microorganismos vivos en altas dosis, cuando se utilizan como complementos alimenticios; (4) ello facilita la liberación de los ingredientes activos en la localización intestinal deseada; (5) mejoran su estabilidad en la formulación del complemento alimenticio o del alimento fortificado; y (6) simplifican su producción industrial y el transporte.

Estos probióticos inactivados, también llamados paraprobóticos (Deshpande y col., 2018; Adams, 2010; Taverniti y Guglielmetti, 2011), conservan los efectos biológicos relevantes similares a los observados con microorganismos vivos en lo que concierne a la restauración de la homeostasia de la microbiota intestinal normal. Ello se debe al hecho de que tras su inactivación, las células no viables conservan los componentes bacterianos que ejercen efectos inmunomoduladores cruciales, así como efectos que antagonizan a otros microorganismos patógenos. Algunos componentes bacterianos responsables de esos efectos son los ácidos lipoteicoicos, péptidoglicanos o exopolisacáridos (Matsuguchi y col., 2003; Taverniti y Guglielmetti, 2011; Sarkar y Mandal, 2016; Castro-Bravo y col., 2018).

Para entender el mecanismo de acción de los paraprobóticos, es preciso recordar que la microbiota (en el colon con mucosa íntegra) se localiza en la capa mucosa más externa. En consecuencia, cabe asumir que los paraprobóticos ingeridos con los suplementos ejercerán sus efectos sobre los enterocitos localizados en capas más profundas de la barrera intestinal, mediante la liberación de productos bacterianos; estos productos pueden atravesar la capa mucosa y estimular las células epiteliales más directa y eficazmente que las propias células vivas de los probióticos (De Marco y col., 2018). Cabe concluir, por tanto, que en comparación con los probióticos, los paraprobóticos proporcionan células lisadas y componentes bacterianos que podrían reproducir más eficazmente in vivo las condiciones fisiológicas de la luz intestinal y la capa externa mucosa; ello facilitaría que los componentes relevantes alcanzaran las células eucariotas aumentando así la integridad de la mucosa intestinal (Figura 2).



**Figura 2.** Localización de la microbiota intestinal. A. Con una microbiota intestinal estable un subconjunto de especies bacterianas (en verde) puede atravesar la capa interna de moco y poblar las criptas de las vellosidades intestinales. B. Ante cambios medioambientales, por ejemplo, cambios dietéticos o el consumo de antibióticos, se producen alteraciones microbianas a nivel del lumen y mucosa, aunque esta última se mantiene más estable protegiendo a las especies bacterianas que habitan en ella. C. Cuando la situación vuelve a la normalidad, las bacterias de las criptas sirven para repoblar la microbiota intestinal. (Adaptado de Piqué y cols., 2019).

TABLA 1	Seguridad	Efectos Fisiológicos	Ventajas galénicas y comerciales
	Sin traslocación bacteriana desde lumen a sangre, sobre todo en personas vulnerables	Liberan moléculas activas que son capaces de atravesar las capas de moco, permitiendo una estimulación más directa de las células epiteliales	Más fáciles de estandarizar, transportar y almacenar
	No provocan resistencia a antibióticos	Producen más efectos beneficiosos y más complejos	No se degradan durante la preparación de fórmulas infantiles de leche
No interfieren en la colonización normal de la microbiota intestinal en neonatos			

**Tabla 1.** Ventajas de los paraprobióticos frente a los probióticos. (Adaptado de Piqué y cols. 2019).

Algunos componentes activos responsables de los efectos funcionales de los paraprobióticos son los exopolisacáridos (Liu y col., 2017), los ácidos teicoico y lipoteicoico (Kim y col., 2017), péptidoglicanos y metabolitos (De Marco y col., 2018). Estos compuestos ejercen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, estimulando el sistema inmune innato (Adams, 2010), la inmunidad adquirida (Hirose y col., 2016) y mediante sus efectos beneficiosos sobre la integridad de la membrana mucosa intestinal (Bermúdez-Brito y col., 2012; Kim y col., 2017). Además, los paraprobióticos también son capaces de antagonizar a ciertos patógenos, compitiendo con ellos en la adhesión y la colonización (Kim y col., 2017; Liu y col., 2017). Las ventajas de los paraprobióticos frente a los probióticos se resumen en la tabla 1.

### Obesidad y probióticos

La disbiosis del microbioma intestinal constituye un relevante factor patogénico común para el desarrollo de obesidad, de inflamación crónica y de enfermedades cardiometabólicas asociadas (Griffiths y col., 2004; Turnbaugh y col., 2006; Turnbaugh y col., 2009). La obesidad se relaciona particularmente con algunas especies dominantes de bacterias presentes en la microbiota intestinal, según lo atestiguan varios estudios preclínicos y clínicos. De ahí ha surgido la estrategia del uso de probióticos y paraprobióticos en la obesidad (Delzenne y col., 2011).

En lo que se refiere a los estudios básicos, cabe resaltar que los ratones obesos ob/ob poseen un 50% menos de *Bacteroidetes* y un aumento proporcional de *Firmicutes* (Ley y col., 2005). Por otra parte, en ratones alimentados con una dieta rica en

grasas hay una disminución de *Bifidobacterium* (B) 5pp. (Cani y col., 2007). En este modelo de ratón obeso se ha observado una disminución del peso cuando su dieta se suplementaba con *B. breve* B-3 (Kondo y col., 2010), *B. animalis strains* (Wang y col., 2015) o con *B. animalis subsp. lactis* 420 (Stenman y col., 2014). En el modelo de obesidad del gusano *Caenorhabditis elegans* (Asharafi y col., 2003; Jones y col., 2009; Martorell y col., 2012) se exploró una colección de bacterias aisladas de las heces de bebés saludables alimentados con lactancia natural; los autores de este estudio encontraron que el probiótico *B. animalis subsp. lactis* CECT8145 (BPL1) poseía gran eficacia para reducir el depósito de grasa en el nematodo, tanto si se administraba solo como con leche. Los autores de este estudio destacaron que el BPL1 era un probiótico adecuado para utilizarlo como suplemento dietético en formulaciones diseñadas para combatir la obesidad (Martorell y col., 2016). Finalmente, en un estudio realizado en ratas obesas Zucker, se encontró que el probiótico BPL1 administrado con leche desnatada en edades comprendidas entre 5 semanas y la semana 17 de edad, redujo la ganancia de peso y los marcadores de obesidad (López-Carreras y col., 2018)

Algunos estudios clínicos también demuestran que los sujetos obesos poseen una baja proporción *Bacteroidetes /Firmicutes*, en comparación con sujetos de peso normal; curiosamente, esta proporción aumenta cuando los obesos adelgazan como consecuencia de una dieta hipocalórica. Este elegante estudio clínico (Ley y col., 2006) constituye una demostración palpable acerca del impacto que sobre la patogénesis de la obesidad tiene la distorsión de la ecología microbiana enteral. Otros dos estudios clínicos también sugieren la existencia de una correlación inversa entre las concentraciones intestinales de *B. animalis* y el IMC (Million y col., 2012; Million y col., 2013). Además, cabe resaltar la eficacia del *B. animalis subsp. lactis* para reducir la inflamación sistémica, la hipercolesterolemia y la obesidad en pacientes con síndrome metabólico (Bernini y col., 2016; Stenman y col., 2016). En otro estudio adicional se ha observado que la inclusión en la dieta de suplementos a base de probióticos se relaciona con una menor incidencia de obesidad e hipertensión (Lau y col., 2019). Otro estudio clínico reciente utilizando *B. animalis subsp. lactis* CECT8141 (BPL1) como suplemento alimenticio, demuestra una mejoría de marcadores de obesidad en adultos con obesidad abdominal (Pedret y col., 2019). En esa dirección van otros estudios que llegan a conclusiones en el sentido de que los probióticos ayudan al manejo clínico de la obesidad del adulto (Dror y col., 2017; Ahmadi y col., 2017; Sánchez y col., 2017).

## Obesidad y paraprobióticos

Hasta la fecha se han realizado un escaso número de estudios para establecer la relación entre paraprobióticos y obesidad. Un estudio preclínico realizado en ratas obesas alimentadas con un suplemento del paraprobiótico *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* CECT8145 inactivado por el calor (BPL1-IC), mejoró el síndrome metabólico en los aspectos siguientes: aumento del gasto energético, reducción del tejido adiposo mesentérico, aumento de la sensibilidad a la insulina y disminución de ácidos grasos libres y colesterol LDL/VLDL en sangre (Caimari y col., 2017). En el modelo *C. elegans* de obesidad, la alimentación con el paraprobiótico BPL1- también redujo la deposición de grasa (Martorell y col. 2016).

En un ensayo clínico que incluyó 135 participantes que tomaron el mismo paraprobiótico BPL1 (h-k Ba8145, en el artículo) durante 3 meses, se apreció una mejoría de los marcadores antropométricos de obesidad, particularmente en mujeres (Pedret y col., 2019).

## Probióticos, paraprobióticos y obesidad infantil

Como se ha analizado en las secciones 4 y 5, la relación entre la obesidad en el adulto y el desequilibrio de la microbiota intestinal goza de un apoyo experimental relevante, tanto a nivel preclínico como clínico. Ello ha despejado el camino para el uso de probióticos y paraprobióticos para mejorar los parámetros antropométricos de la obesidad, los marcadores inflamatorios, los triglicéridos y colesterol sanguíneos, todo ello acompañado de un aumento de la sensibilidad tisular a la insulina; ello se traduce en la mejoría del cuadro clínico inherente al síndrome metabólico. Por otra parte, en la sección 1 introductora se documenta la estrecha relación existente entre obesidad infantil y obesidad del adulto, con rasgos fenotípicos y marcadores comunes. Sin embargo, los estudios fisiopatológicos son limitados en lo que concierne a la microbiota y el uso de probióticos y paraprobióticos con fines profilácticos o terapéuticos, en la obesidad que acontece en edades pediátricas.

En un estudio observacional se estableció la existencia de una correlación positiva entre la composición de la microbiota intestinal y el IMC de niños de edades comprendidas entre 0 y 3 años (Vael y col., 2011). Esta correlación parece estar vinculada a los ácidos grasos de cadena corta producidos por especies bacterianas específicas de la microbiota intestinal (lactato, acetato, butirato...) que poseen efectos funcionales beneficiosos para el huésped, vía proteínas G (Samuel y col., 2008).

TABLA 2	Seguridad	Probiótico	Paraprobiótico
	<b>Blemil Plus Optimum 1</b>	<i>Bifidobacterium infantis</i> IM1	-
	<b>Nan Supreme 1</b>	<i>Lactobacillus reuteri</i>	-
	<b>Novalac Premium Plus 1</b>	<i>Bifidobacterium lactis</i>	-
	<b>Damira Natur 1</b>	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	-
	<b>Nidina Premium 1</b>	<i>Bifidobacterias</i>	-
	<b>Almirón Prosyneo</b>	<i>Bifidobacterium breve</i>	-
	<b>Nutribén Innova 1</b>	-	<i>Bifidobacterium lactis</i> (BPL1)

**Tabla 2.** Fórmulas infantiles suplementadas con probióticos o paraprobióticos comercializadas en España.

En algunas enfermedades pediátricas se están utilizando paraprobióticos preparados de varias cepas de la microbiota intestinal, por ejemplo, *L. Paracasei*, *Lactofidus*, *B. breve*, *L. helveticus*, *S. thermophilus*, *L. rhamnosus*, *L. pentosus*, o *L. acidophilus*. Estos paraprobióticos generalmente inactivados por calor, o los probióticos a base de células vivas, se vehiculan en formulaciones de leches u otros preparados dietéticos infantiles. Se utilizan, entre otras indicaciones, en la alergia a la proteína de la leche de vaca, diarrea o eczema atópico, según se describe en dos excelentes, extensas y recientes revisiones sobre paraprobióticos (Piqué y col., 2019; Wegh y col., 2019).

Las formulaciones de leches infantiles con suplementos de probióticos o paraprobióticos, disponibles en España, aparecen en la tabla 2. Obsérvese que la única formulación con suplemento de probiótico inactivo es la leche INNOVA.

## Conclusiones

Del análisis bibliográfico realizado aquí, cabe extraer las siguientes conclusiones:

1. La obesidad tiene hoy un impacto sociosanitario y económico abrumador.
2. El niño obeso tiene un alto riesgo de continuar siéndolo en la edad adulta, con el consiguiente mayor riesgo cardiovascular.
3. Se ha demostrado que existe una correlación positiva entre obesidad y disbiosis intestinal, tanto en el niño como en el adulto.
4. Los probióticos vivos y los probióticos inactivos por calor (paraprobióticos), administrados como complementos de la dieta, mejoran los parámetros antropométricos y los marcadores de la inflamación en la obesidad, tanto en modelos animales como en humanos.
5. Las formulaciones de leches infantiles disponibles en España que contienen en su fórmula probióticos o paraprobióticos, son potencialmente útiles para la prevención y el tratamiento de la obesidad infantil; los ensayos clínicos en vías de realización revelarán el grado de utilidad de las mismas.
6. Los paraprobióticos con células inactivas conservan las propiedades funcionales de los probióticos con células vivas; son más seguros y fáciles de manejar desde el punto de vista de su manufactura y estabilidad tras la preparación con calor de las fórmulas infantiles.

## Bibliografía

1. Adams CA. The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutr Res Rev.* 2010;23:37-46.
2. Aguilar-Toalá, J; García-Varela, R; García, H; Mata-Haro, V; González-Córdova, A; Vallejo-Córdoba, B; Hernández-Mendoza, A. Postbiotics: An evolving term with the functional foods field. *Trends Food Sci. Technol.* 2018, 25,105-114.
3. Ahmadi S, Jamilian M, Karamali M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z. Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycaemia and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb).* 2017 c;20:254-261.
4. Asharafi K, Chang FY, Watts JL, Fraser AG, Kamath RS, Ahringer J, Runkun G. Genome-wide RNAi analysis of *Caenorhabditis elegans* fat regulatory genes. *Nature* 2003; 421: 268-272.
5. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56:369-381.
6. Bermúdez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61:160-174
7. Bernini LJ, Simão ANC, Alfieri DF, Lozovoy MAB, Mari NL, de Souza CH, Dichi I, Costa GN. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. *Effects of probiotics on metabolic syndrome. Nutrition.* 2016;32:716-719.
8. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1256-1264.
9. Caimari A, del Bas JM, Boqué N, Crescenti A, Puiggros F, Chenoll E, Martorell P, Ramón D, Genovés S, Arola L. Heat killed *Bifidobacterium animalis* subs. *Lactis* CECT8145 increases lean mass and ameliorates metabolic syndrome in cafeteria-fed obese rat. *J Funct Foods,* 2017; 38: 251-263.
10. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 2007;50:2374-2383.
11. Castro-Bravo N, Wells JM, Margolles A, Ruas-Madiedo P. Interactions of surface exopolysaccharides from *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* Within the intestinal environment. *Front Microbiol.* 2018;9:2426.
12. De Marco S, Sichert M, Muradyan D, Piccioni M, Traina G, Pagiotti R, Pietrella D. Probiotic cell-free supernatants exhibited anti-inflammatory and antioxidant activity on human gut epithelial cells and macrophages stimulated with LPS. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018:1756308.
13. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:639-646.
14. Deshpande Ga, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for preterm neonates. *Nutrients* 2018; 10 (7). Pii: e871.
15. Draper K, Ley C, Parsonnet J. Probiotic guidelines and physician practice: a cross-sectional survey and overview of the literature. *Benef Microbes.* 2017;8:507-519.
16. Dror T, Dickstein Y, Dubourg G3, Paul M. Microbiota manipulation for weight change. *Microb Pathog.* 2017;106:146-161.
17. Foley S, Quinn S, Jones G. Tracking of bone mass from childhood to adolescence and factors that predict deviation from tracking. *Bone.* 2009;44:752-757.
18. Goldenberg JZ1, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 19;12:CD006095.
19. Griffiths EA, Duffy LC, Schnbacher FL, Qiao H, Dryja D, Leavens A, Rossman J, Rich G, Dirienzo D, Ogra PL. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *Digest Dis Sci* 2004; 49: 579-589.
20. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014 ;6:129-143.
21. Haffner F, B Diab, R., & Pasc A. (2016). Encapsulation of probiotics: Insights into academic and industrial approaches. *Aims Materials Science,* 2016;3: 114-136.
22. Hirose Y, Murosaki S, Yamamoto Y, Yoshikai Y, Tsuru T. Daily intake of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 augments acquired immunity in healthy adults. *J Nutr.* 2006;136:3069-3073.
23. Jones KT, Ashrafi K. *Caenorhabditis elegans* as an emerging model for studying the basic biology of obesity. *Dis Models Amp Mech.* 2009; 2: 224-229.
24. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15:6184-6223.
25. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JS, Dwyer T, Raitakari OT. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2011;365:1876-1885.

27. Kim KW, Kang SS, Woo SJ, Park OJ, Ahn KB, Song KD, Lee HK, Yun CH2, Han SH.. Lipoteichoic acid of probiotic *Lactobacillus plantarum* attenuates poly I:C-induced IL-8 production in porcine intestinal epithelial cells. *Front microbiol.* 2017;8:1827.
28. Kohut T, Robbins J, Panganiban J. Update on childhood/adolescent obesity and its sequela. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31:645-653.
29. Kondo S, Xiao JZ, Satoh T, Odamaki T, Takahashi S, Sugahara H, Yaeshima T, Iwatsuki K, Kamei A, Abe K. Antiobesity effects of *Bifidobacterium breve* strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010;74:1656-1661.
30. Lau E, Neves JS, Ferreira-Magalhães M, Carvalho D, Freitas P. Probiotic ingestion, obesity, and metabolic-related disorders: results from NHANES, 1999-2014. *Nutrients.* 2019;11. pii: E1482.
31. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:11070-11075.
32. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444:1022-1023.
33. Linares DM, Gómez C, Renes E, Fresno JM, Tornadijo ME, Ross RP, Stanton C. Lactic acid bacteria and Bifidobacteria with potential to design natural biofunctional health-promoting dairy foods. *Front Microbiol.* 2017;8:846.
34. Liu Z, Zhang Z, Qiu L, Zhang F, Xu X, Wei H, Tao X. Characterization and bioactivities of the exopolysaccharide from a probiotic strain of *Lactobacillus plantarum* WLPL04. *J Dairy Sci.* 2017;100:6895-6905.
35. López-Carreras N, Martorell P, Chenoll E, Genovés S, Ramón D, Aleixandre A. Anti-obesity properties of the strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT8145 in Zucker fatty rats. *Benef Microbes.* 2018; 4:629-641.
36. Margineau CO, Meliğ LE, Ghiga DV, Margineau MO. Early inflammatory status related to pediatric obesity. *Front Pediatr.* 2019;7:241.
37. Martorell P, Llopis S, González N, Montón F, Ortiz P, Genovés S, Ramón D. *Caenorhabditis elegans* as a model to study the effectiveness and metabolic targets of dietary supplements used for obesity treatment: the specific case of a conjugated linoleic acid mixture (tonalin). *J Agric Food Chem* 2012; 60: 11071-11079.
38. Martorell P, Llopis S, González N, Chenoll E, López-Carreras N, Aleixandre A, Chen Y, Karoly ED, Ramón D, Genovés S. Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT8145 reduces fat content and modulates lipid metabolism and antioxidant response in *Caenorhabditis elegans*. *J Agric Food Chem.* 2016; 64: 3462-3472
39. Matsuguchi T, Takagi A, Matsuzaki T, Nagaoka M, Ishikawa K, Yokokura T, Yoshikai Y. Lipoteichoic acids from *Lactobacillus* strains elicit strong tumor necrosis factor alpha-inducing activities in macrophages through Toll-like receptor 2. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10:259-266.
40. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougon F, Richet H, Carrieri P, ... Raoult D. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes* 2012; 36:817-825.
41. Million M, Angelakis E, Maraninchi M, Henry M, Giorgi R, Valero R... Raoult D. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter Smithii* and *Escherichia coli*. *Int J Obes* 2013; 37: 1460-1466.
42. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390:2627-2642.
43. Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, Ohishi Y, Tsukamoto K, Nanba Y, Ito N, Kakiuchi S, Saitoh A, Morotomi M, Nakamura T. *Bifidobacterium* septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. *J Pediatr.* 2010;156:679-681.
44. Oluwagbemigun K, Buyken AE, Alexy U, Schmid M, Herder C, Nöthlings U. Developmental trajectories of body mass index from childhood into late adolescence and subsequent late adolescence-young adulthood cardiometabolic risk markers. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:9
45. Pamer EG. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science.* 2016;352:535-538.
46. Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L, Llauredó E, Companys J, Pla-Pagà L, Moragas A, Martín-Luján F, Ortega Y, Giralt M, Caimari A, Chenoll E, Genovés S, Martorell P, Codoñer FM, Ramón D, Arola L, Solà R. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2019;43:1863-1868.
47. Piqué N, Berlanga Miñana-Galbis D. Health benefits of heat-killed (Tyndallized) probiotics: an overview. *Int J Mol Sci.* 2019; 20,2534.
48. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2011;35:891-898.
49. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams

- SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JI. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:16767-16772.
51. Sánchez M, Darimont C, Panahi S, Drapeau V, Marette A, Taylor VH, Doré J, Tremblay A. Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals. *Nutrients*. 2017 Mar 15;9(3). pii: E284.
  52. Sarkar A, Mandal S. Bifidobacteria-Insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action. *Microbiol Res.*;192:159-171.
  53. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, Courtney M, Burcelin R, Lähdeaho ML, Linros J, Apter D, Scheinin M, Kloster Smerud H, Rissanen A, Lahtinen S. Probiotic with or without fiber controls body fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults-randomized controlled Trial. *EBioMedicine*. 2016 ;13:190-200.
  54. Stenman LK, Waget A, Garret C, Klopp P, Burcelin R, Lahtinen S. Potential probiotic *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Benef Microbes*. 2014;5:437-445.
  55. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. 2011;6:261-274.
  56. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated
  57. gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027-1031.
  58. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480-484.
  59. Vael C, Verhulst SL, Nelen V, Goossens H, Desager KN. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study. *Gut Pathog*. 2011;3:8.
  60. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875-880.
  61. Vijaya Kumar B, Vijayendra SVN, Reddy OVS. Trends in dairy and non-dairy probiotic products - a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52:6112-6124.
  62. Wang X, Feng J, Yu C, Shen QW, Wang Y. Alterations in oral [1-(14)C] 18:1n-9 distribution in lean wild-type and genetically obese (ob/ob) mice. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0122028
  63. Wang ZT, Yao YM, Xiao GX, Sheng ZY. Risk factors of development of gut-derived bacterial translocation in thermally injured rats. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1619-1624.
  64. Wang Z, Xiao G, Yao Y, Guo S, Lu k, Sheng Z. The role of bifidobacteria in gut barrier function after termal injury in rats. *J Trauma*. 2006; 61:650-657.
  65. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *Int J Mol Sci* 2019; 20, 4673.
  66. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. *Am Fam Physician*. 2017;96:170-178.
  67. Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms
  68. underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol*. 2007;9:804-816.