

**REVISIÓN
 SISTEMÁTICA**

Recibida: 30/3/2022
 Aceptada: 27/11/2022
 Publicada: 15/12/2022
 e202212090

e1-e19

*Effect of prebiotics, probiotics,
 and symbiotics on molecular markers
 of inflammation in obesity*

Los autores declaran
 que no existe ningún
 conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA

Alejandra Rodríguez-Tadeo
 Instituto de Ciencias Biomédicas,
 Departamento Ciencias de la Salud,
 Programa de Nutrición,
 Anillo Envoltante del Pronaf y Estocolmo, s/n.
 Zona Pronaf, CP 32300,
 Ciudad Juárez, Chihuahua, México.
alrodrig@uacj.mx

CITA SUGERIDA

Rangel-Torres BE, García-Montoya IA,
 Jiménez-Vega F, Rodríguez-Tadeo A.
 Efecto de los prebióticos, probióticos
 y simbióticos sobre marcadores
 moleculares de inflamación en la obesidad.
 Rev Esp Salud Pública. 2022; 96:
 15 de diciembre e202212090.

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad

AUTORES

Brian Eduardo Rangel-Torres (1) Isui Abril García-Montoya (1) Florinda Jiménez-Vega (1)
 Alejandra Rodríguez-Tadeo (2)

FILIACIONES

- (1) Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Ciudad Juárez. México.
 (2) Departamento de Ciencias de la Salud, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Ciudad Juárez. México.

RESUMEN

FUNDAMENTOS // La obesidad es una enfermedad ampliamente distribuida en el mundo y resulta una de las principales causas de mortalidad. El uso de prebióticos y probióticos promete una alternativa en el tratamiento de la obesidad, a pesar de los efectos fisiológicos y bioquímicos encontrados, aunque no está aún esclarecido el mecanismo molecular. Por lo que, en la presente revisión, se analizaron artículos que sugerían la activación de vías relacionadas al metabolismo de grasas y azúcares, así como el impacto en los mecanismos antiinflamatorios, como parte del mecanismo de acción de los prebióticos y probióticos, con la finalidad de conocer las posibles vías de acción por las cuales se puede obtener el efecto observado.

MÉTODOS // Fue realizada una búsqueda exhaustiva de artículos comprendidos en el periodo 2005-2021 relacionados con el efecto de los prebióticos y probióticos en la obesidad y las enfermedades tanto inflamatorias como metabólicas.

RESULTADOS // Fueron obtenidos un total de sesenta y tres artículos, los cuales fueron clasificados en: información básica de marcadores moleculares de obesidad; efecto de prebióticos y probióticos en la obesidad; artículos de relación efectos antiinflamatorios y metabolismo de grasas observados en la obesidad y otras enfermedades inflamatorias. Se identificó un efecto sobre las citoquinas antiinflamatorias y la modulación de los PPAR, con consecuente disminución de la inflamación y degradación de grasas.

CONCLUSIONES // El efecto de los prebióticos y probióticos en la obesidad se sugiere está ligado al mecanismo antiinflamatorio que producen, lo que a su vez conlleva a un aumento en la expresión de genes relacionados con el metabolismo de grasas.

PALABRAS CLAVE // Prebióticos; Probióticos; Inflamación; Obesidad

ABSTRACT

BACKGROUND // Obesity is an inflammatory disease that is widely distributed in the world's population and is related to the leading causes of death. The use of prebiotics and probiotics can be an alternative treatment against obesity. Although there have been found physiological and biochemical effects of its use, the molecular mechanism remains unclear. The present review analyzed articles that suggested the activation of pathways related to the metabolism of the fatty acids, as well as the impact on anti-inflammatory mechanisms, as part of the mechanism of action of prebiotics and probiotics, to know therefore the possible pathways activated by the prebiotics and probiotics.

METHODS // Exhaustive research was made on articles included in the period 2005-2021 related to the effect of prebiotics and probiotics in obesity, inflammatory diseases, and metabolic diseases. Identifying an effect on anti-inflammatory cytokines and PPAR modulation, with a consequent decrease in inflammation and fat degradation.

RESULTS // A total of sixty-three articles were obtained, which were classified as basic information on molecular markers of obesity, the effect of prebiotics and probiotics in obesity, and articles related to anti-inflammatory effects and fatty acid metabolism observed in obesity and other inflammatory diseases.

CONCLUSIONS // The effect of prebiotics and probiotics in obesity can be linked to the anti-inflammatory mechanism produced, and this effect leads to an increase in the expression of genes related to fatty acid metabolism.

KEYWORDS // Prebiotics; Probiotics; Inflammation; Obesity

INTRODUCCIÓN

LA OBESIDAD ES UNA ACUMULACIÓN ELE-
vada de masa grasa en el cuerpo y, actual-
mente, el 53% de la población mundial pre-
senta exceso de peso (1). La grasa, en forma
de triglicéridos, está contenida en su mayoría
en el tejido adiposo y su aumento es un factor
dañino para la salud, debido a la alteración en
la secreción de adipocinas. Éstas incluyen
la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis
tumoral alfa (TNF α), la resistina, el angioten-
sinógeno, el inhibidor de activador de plasmi-
nógeno 1 (PAI-1), entre otras (2). Por ejemplo, el
TNF α aumenta su producción y la interleucina
10 (IL10) disminuye, estando ambas implica-
das en la inflamación y resistencia a la insu-
lina presentes en la obesidad y la diabetes
mellitus (3).

La obesidad es una enfermedad multifac-
torial, siendo los factores extrínsecos como el
sedentarismo y la mala alimentación los prin-
cipales desencadenantes en su desarrollo.
Otro factor extrínseco propuesto es la micro-
biota intestinal, debido a su papel esencial
en el metabolismo energético, la acumula-
ción de lípidos, la inmunidad, la resistencia a
la insulina y la modificación en la expresión
génica. Algunos autores asocian estos cam-
bios con la actividad inflamatoria y antinfla-
matoria. Sin embargo, el mecanismo exacto
que vincula el efecto de la microbiota con el
desarrollo de la obesidad aún no está escla-
recido (4). El objetivo de este trabajo fue reali-
zar un análisis bibliográfico con la finalidad
de conocer las posibles vías de acción por las
cuales los prebióticos y probióticos activan
las vías del metabolismo de las grasas y azú-
cares, así como el impacto en los mecanismos
antinflamatorios.

MATERIAL Y MÉTODOS

FUE REALIZADA UNA BÚSQUEDA EXHAUS-
tiva de artículos desde 2005 a 2021, sobre el
efecto de los prebióticos y probióticos en la
obesidad, las enfermedades inflamatorias y

metabólicas, utilizando distintas bases de
datos (*PubMed, Elsevier, ScienceDirect y Google
Scholar*). La estrategia fue buscar las siguientes
palabras: prebióticos (*prebiotics*); probióticos
(*probiotics*); simbiótico (*symbiotic*); efecto ant-
inflamatorio (*anti-inflammatory effect*); efecto
antiobesidad (*anti-obesity effect*); obesidad
(*obesity*); IL10; PPAR; TNF; lipólisis (*lipolysis*),
etc. Fueron utilizados en diferentes combina-
ciones, tanto en español como en inglés, para
la obtención de los artículos originales. Fueron
incluidos aquellos referentes al mecanismo de
acción tanto inflamatorio como antinflamato-
rio de marcadores moleculares y bioquímicos
de obesidad y su relación con la microbiota
intestinal. Se incluyeron todos aquellos artí-
culos que, dentro de la búsqueda, cumplieran
con la temática previamente establecida. Por
otro lado, fueron excluidos aquellos publica-
dos en idiomas diferentes al inglés o español;
que no fueran referentes al efecto de los probió-
ticos y prebióticos, o que fueran sobre fárma-
cos y medicamentos de otro tipo y que no fue-
ran publicados en el periodo señalado. Fueron
aplicadas las escalas *CAMARADES* para estu-
dios en animales y *JADAD* en estudios clíni-
cos, para identificar así la calidad de los artícu-
los seleccionados. Se aplicaron los siguientes
10 puntos a evaluar en la escala *CAMARADES*:
calculo del tamaño de la muestra; aleatoriza-
ción; obtención de los resultados en ciego;
declaración de control de temperatura; modelo
animal adecuado; manejo animal acorde a las
regulaciones; ocultamiento de la asignación;
evitar el uso de anestésicos con marcadas pro-
piedades intrínsecas; publicación revisada por
pares; declaración de conflictos de interés. Se
seleccionaron sesenta y tres artículos que cum-
plían con los requisitos mencionados.

RESULTADOS

A CONTINUACIÓN, SE PRESENTA LA INFOR-
mación obtenida y analizada sobre el efecto
de los prebióticos, probióticos y simbióti-
cos sobre marcadores moleculares de la obe-
sidad, el metabolismo y las enfermedades
inflamatorias.

Efecto de
los prebióticos,
probióticos
y simbióticos
sobre marcadores
moleculares
de inflamación
en la obesidad.
BRIAN EDUARDO
RANGEL-TORRES
et al.

Marcadores asociados a la obesidad.

TNF α . El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citoquina proinflamatoria implicada en enfermedades cardiovasculares, como la obesidad, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto agudo de miocardio, la miocarditis, etc. En la obesidad aumentan los lipopolisacáridos (LPS), que estimulan los receptores *Toll Like 4* y 2 (TLR $_4$ y TLR $_2$), lo que desencadena una transducción de señales que activan al factor nuclear kB (NF-kB), el cual se une al promotor del TNF α para promover su transcripción. El aumento en el TNF α , en modelos murinos, influye en la resistencia a la leptina y adiponectina, lo cual contribuye al desarrollo de obesidad. Esto es debido a que el TNF α inhibe la expresión y la función de receptor activado de proliferación de peroxisomas gamma (PPAR γ), un activador del promotor del gen de la adiponectina (5).

Adicionalmente, en la obesidad puede producirse lesión hepática ocasionada por la acumulación de lípidos en los hepatocitos. Esto conlleva la activación de vías apoptóticas e inflamatorias por las células de Kupffer (macrófagos hepáticos) y de células estrelladas hepáticas en el sitio de lesión, lo que inicia la reparación del tejido y fibrosis. Además, la lesión conlleva un aumento en la producción de IL-1 β y de TNF α , lo que incrementa la síntesis y almacenamiento de lípidos, debido a la supresión de la oxidación de ácidos grasos dependiente de receptores activados de proliferación de peroxisomas alfa (PPAR α) (6).

PPAR α . En la obesidad existe una disminución en la producción de los PPAR α (2), que se expresa principalmente en el hígado. Son receptores nucleares activados por ligandos hormonales, fibratos y ácidos grasos polinsaturados de cadena larga, que regulan la expresión de genes implicados en el metabolismo de ácidos grasos y la diferenciación de adipocitos. Los PPAR α se unen al receptor de retinoides X (RXR) formando un heterodímero que reconoce secuencias llamadas elementos de respuesta

PPAR α (PPRE). Los PPRE son repeticiones de la secuencia nucleotídica AGGTCA, espaciados por un único nucleótido, y se encuentran en los promotores de enzimas que participan en la β -oxidación como: carnitina palmitoil-transferasa; 2,4-dienoil-CoA reductasa; peroxisomal 3-cetoacil-CoA tiolasa; acil-CoA (7).

Además, el PPAR α regula la acumulación de la proteína de unión al elemento de respuesta de esteroides (SREBP), un factor de transcripción presente en la membrana del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi. Su liberación permite el ingreso al núcleo para unirse a elementos de respuesta de esteroides en la región promotora de genes que codifican proteínas implicadas en la síntesis del colesterol y los ácidos grasos. La activación de PPAR α regula postraduccionalmente las SREBP-2; este tipo de interacciones fueron descritas en tejido de hígado de rata, donde se demostró un aumento en los ARNm de SREBP-2 y una disminución en la proteína resultante de dicho ARNm. Esto sugiere una inhibición de la proteína precursora al SREBP-2, por lo que favorece la reducción en la absorción de colesterol y la síntesis de lípidos (8).

PPAR γ . PPAR γ es un receptor nuclear que regula el metabolismo de lípidos en los adipocitos, participa en el control del estrés oxidativo, inhibe la apoptosis y mantiene la función endotelial, la proliferación celular y la diferenciación celular (9). Se expresa en adipocitos, macrófagos y células endoteliales y se activa mediante ácido hidroxiocetadecadienoico (HODE), ácido lisofosfatídico (LPA), iazolidinedionas (TZD) como pioglitazone o rosiglitazone, entre otros (10). Para cumplir su función se unen al receptor de retinoide X (RXR α) que es receptor de ácido 9-cis retinoico. Los heterodímeros PPAR γ /RXR activan la transcripción de sus genes blanco y participan en la inhibición de la respuesta inflamatoria de los factores de transcripción (9).

Interleucina 10. Por otro lado, la interleucina 10 (IL-10) es una interleucina antiinflamatoria

que atenúa los procesos inflamatorios inducidos por TNF α , IL-6 e IL-1, mientras que regula la liberación del agonista de receptor de IL $_1$ (IL-1RA). Este agonista bloquea el receptor IL $_1$, lo que evita su estimulación para producir una respuesta inflamatoria. Los niveles bajos de IL-10 se correlacionan con el incremento de peso, el índice de masa corporal (IMC), el porcentaje de masa grasa (PMG) y la glucosa en ayunas (11). Estudios realizados con ratones IL-10-*knockout* mostraron niveles elevados de citoquinas inflamatorias después de la estimulación con LPS y el envejecimiento exacerbó la respuesta inflamatoria en ratones. Además, la presencia de apnea del sueño, en sujetos con obesidad mórbida, se relaciona con una reducción significativa de IL-10 y es inversamente proporcional a las horas de sueño que estos sujetos presentan (12). Esto conlleva una disminución en la sensibilidad a la insulina por un incremento de citoquinas pro-inflamatorias debido a que la IL-10 no se encuentra en niveles suficientes para llevar a cabo su actividad antiinflamatoria (12).

Microbiota y Obesidad. Como ya fue mencionado con anterioridad, se ha demostrado que la microbiota intestinal ejerce un papel significativo en los cambios de peso del hospedador. Dicho papel ha sido relacionado tanto con el metabolismo como con el sistema inmune, además de la capacidad del sistema inmune de interferir o acrecentar los efectos presentes en la obesidad. En la **TABLA 1** se encuentra evidencia de la correlación entre la microbiota y el metabolismo del hospedador que predisponen al desarrollo de obesidad. Esta predisposición puede ser debido a que la microbiota fermenta compuestos no digeribles, aumentando su disponibilidad; además de que se ha relacionado la microbiota con cambios en el peso corporal, dependiendo de los filos predominantes presentes. Por otro lado, se ha observado que la microbiota está relacionada con un aumento de LPS en sangre, lo cual puede desencadenar procesos inflamatorios.

En la **TABLA 2** se encuentra evidencia de la correlación entre la microbiota intestinal, específicamente sobre factores proinflamatorios y antiinflamatorios relacionados a la obesidad. Acorde a distintas investigaciones, se ha observado que la microbiota tiene una relación con los procesos inflamatorios, ya que produce estimulación de los receptores TLR por efecto de los LPS, además de que pueden llegar a producir un aumento en la expresión de algunas citoquinas proinflamatorias. En la **FIGURA 1** es ejemplificado el mecanismo por el cual la microbiota ejerce su efecto proinflamatorio y como éste contribuye al incremento en las reservas lipídicas.

Tratamiento clásico de la obesidad. En México, los objetivos para combatir la obesidad están encaminados a normalizar el porcentaje de masa grasa y a disminuir las consecuencias metabólicas asociadas. El tratamiento clásico se basa en la implementación de dietas hipocalóricas (reducción de un 10% a un 50% del consumo calórico) y la incorporación de actividad física diaria (treinta minutos de ejercicio aeróbico moderado) (28). También se contempla el incremento del consumo de fibras alimentarias por su efecto en la disminución de la absorción de glucosa y grasas que generan efecto laxante y evitan la reabsorción de sales biliares. Así mismo, se disminuye el consumo de azúcar y se adecúa el consumo de grasas principalmente monoinsaturadas, las cuales son resistentes a la peroxidación y disminuyen la formación de placas ateroscleróticas. Los cambios en la reserva de grasa se monitorean a través de la antropometría: el peso, la talla, el espesor de los pliegues subcutáneos (tricipital, bicipital, suprailíaco y subescapular) y las circunferencias (cintura, cadera y brazo). Además de datos bioquímicos como los valores de glucosa, triglicéridos séricos, colesterol total, HDL, LDL y VLDL (28).

Tratamiento alternativo con probióticos y prebióticos para la obesidad. El constante crecimiento de la prevalencia de la obesidad y sus comorbilidades hace necesaria la con-

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.

BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES et al.

Tabla 1
Correlación entre microbiota intestinal y metabolismo.

Efecto	Mecanismo de acción	Año	Referencia	Puntaje
Fermentación de compuestos no digeribles por hospedador	Los microorganismos producen ácidos grasos de cadena corta los cuales son calorías de reserva disponible para el hospedador.	2011	(13)	No aplica
Cambio en el peso por la microbiota	Modelos murinos libres de microorganismos presentan un peso y porcentaje de masa grasa menores que ratones con microbiota normal. Además, la subsecuente inoculación de microorganismos de un modelo obeso a un modelo libre de microorganismos conlleva al desarrollo de obesidad.	2006	(14)	3
Cambio en las proporciones de filos dominantes	Disminución de <i>Bacteroidetes</i> y un aumento de <i>Firmicutes</i> en microbiota fecal de humanos obesos comparados con el control.	2007	(15)	2
	Reducción de <i>Bacteroidetes</i> e incremento de actinobacterias en mujeres obesas, sin variaciones significativas de <i>Firmicutes</i> .	2009	(16)	No aplica
Dietas hipercalóricas e hipocalóricas en humanos	Ocasionalmente incrementan <i>Firmicutes</i> y una reducción de <i>Bacteroidetes</i> . Sin embargo, humanos sometidos a dietas hipocalóricas han demostrado una importante reducción de <i>Firmicutes</i> , pero no se han apreciado cambios significativos en la abundancia de <i>Bacteroidetes</i> .	2011	(17)	No aplica
Aumento consumo de grasas	Activación de proteínas cinasas CDK5 y ERK que fosforilan PPAR γ disminuyendo su actividad. Esto disminuye su acción antiinflamatoria y sensibilizante a la insulina.	2015	(18)	5
Aumento de LPS en sangre	La microbiota modula el sistema endocannabonoide, que son neurotransmisores endógenos de composición lipídica que se unen a los receptores de este sistema. A nivel intestinal regulan la permeabilidad epitelial, lo que permite el aumento de LPS en plasma. Esto conlleva a un aumento en la inflamación por parte de los LPS. Además, se sugiere que puede favorecer la plasticidad del tejido adiposo y la adipogénesis.	2010	(19)	No aplica

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.

BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES et al.

Efecto	Mecanismo de acción	Modelo de estudio	Año	Referencia	Puntaje
Estimulación de receptores TLR	Ocasionado tanto por LPS como por bacterias, incrementa la producción citoquinas inflamatorias TNF α y de IL1, IL6 y IL8 junto con moléculas, como la metalopeptidasa de matriz-9 (MMP-9), metalopeptidasa de matriz-2 (MMP-2), de células mononucleares.	Revisión de literatura	2011	(20)	No aplica
	Disminución de IL-10 en ratones exacerba el efecto inflamatorio después de la estimulación con LPS y el envejecimiento exacerbó aún más la respuesta inflamatoria en estos ratones.	Ratones	2008	(21)	5
Estimulación de TLR4 por LPS bacterianos	Promueve la inflamación por ubiquitinación y degradación de complejos represores unidos al promotor de genes proinflamatorios.	Revisión de literatura	2012	(22)	No aplica
Incremento en citoquinas proinflamatorias	Aumenta la expresión de moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y moléculas de adhesión vascular 1 (VCAM-1), que inducen el reclutamiento y trans migración de las células del sistema inmune.	Macrófagos	2017	(23)	6
Ratones con deficiencia de PPAR γ	Mayor respuesta inflamatoria ante la estimulación de lipopolisacáridos, También, ocasiona la activación del NF- κ B, que entra en el núcleo de la célula y se une al elemento de respuesta de NF- κ B, en el promotor de los genes pro-inflamatorios.	Revisión de literatura	2007	(24)	No aplica
Activación simultanea de PPAR γ y NF- κ B	PPAR γ se conjugan con la proteína modificadora pequeña similar a la ubiquitina 1 (SUMO1), juntos se unen a complejos represores e inhiben su degradación por el proteosoma, manteniendo la represión génica de genes anti-inflamatorios.	Cultivo celular	2015	(25)	No aplica
Aumento de especies reactivas de oxígeno	Reducción en la expresión de PPAR γ en las células endoteliales vasculares. Disminuyendo efectos antiinflamatorios en zonas vasculares y predisponiendo a aterosclerosis.	Cultivo celular	2010	(26)	No aplica

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.

BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES et al.

Tabla 2 (continuación)
Correlación entre microbiota e inflamación.

Efecto	Mecanismo de acción	Modelo de estudio	Año	Referencia	Puntaje
Aumento en TNF α	Inhibe por transactividad a PPAR α a nivel postraduccionnal, mediante inhibición de la unión de PPAR γ a PPRE y mediante la fosforilación de PPAR γ .	Cultivo celular	2013	(27)	No aplica
	Otro estudio, muestra que IFN γ y TNF α inhiben la expresión de PPAR γ y de sus genes blanco en macrófagos sin afectar su afinidad por los PPRE.	Cultivo celular	2015	(25)	No aplica
Disminución de los PPAR γ	Aumenta la diferenciación celular de macrófagos maduros vía represión de MerTK (tirosina-proteína cinasa MER), que regula procesos de supervivencia celular, migración, diferenciación de macrófagos. Esta reducción sesga la detección de lípidos de los macrófagos, favoreciendo procesos inflamatorios, autoinmunes y el desarrollo de accidentes cardiovasculares.	Cultivo celular	2013	(27)	No aplica

sideración de nuevos factores que contribuyan al tratamiento de éstas. En la actualidad el uso de prebióticos, probióticos y simbióticos ha demostrado su capacidad para formar parte del tratamiento de la obesidad, debido a los efectos fisiológicos que poseen sobre la reducción de los efectos de esta enfermedad (29). Angerani *et al.* reportan que el uso de un suplemento simbiótico disminuye el peso corporal y pudiera mantener bajos los niveles de glucosa (30). Se ha demostrado que el uso de prebióticos, probióticos y simbióticos en la dieta modifica la microbiota intestinal. Los prebióticos son compuestos no digeribles, que estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos como los oligo o polisacáridos de fructosa (FOS e inulina respectivamente) o de galactosa (GOS). Por otro lado, los probióticos son microorganismos vivos, como lactobacilos, y pueden ser añadidos intencionalmente a un alimento con el

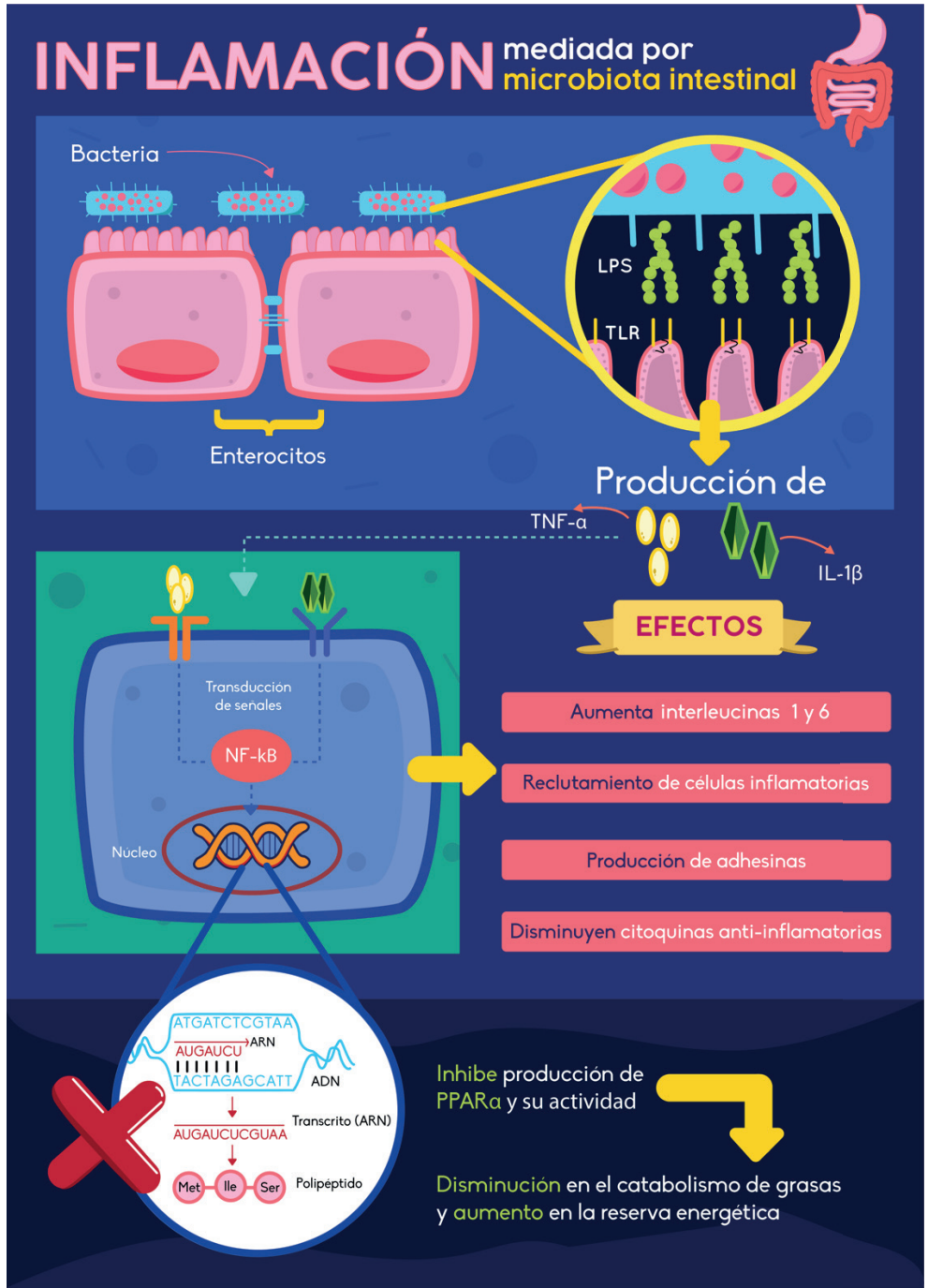
fin de repoblar la microbiota intestinal. El uso de prebióticos y/o probióticos, en intervenciones tanto en humanos como en modelos animales, ha demostrado tener un efecto contra la obesidad y la inflamación. Por ejemplo, fructoligosacáridos y otros fructanos, específicamente la oligofructosa y la inulina, mejoran los perfiles de lípidos en la sangre en sujetos hiperlipidémicos según un reciente análisis de estudios en humanos (31). Sin embargo, a pesar de la disminución en el peso, la grasa y los marcadores bioquímicos en los ratones obesos, todavía no es posible dilucidar los mecanismos por los cuales esto sucede. Además, los efectos de los probióticos son específicos de la cepa, por lo cual la exploración del impacto de una única cepa en la modulación de la microbiota intestinal mejorará la comprensión del metabolismo del huésped (32). De igual manera, se ha hecho uso de probióticos mixtos (más de un microorganismo), por

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.

BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES *et al.*

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
15/12/2022
e202212090

Inflamación Mediada por Microbiota. Los lipopolisacáridos presentes en las membranas de algunas bacterias son capaces de estimular receptores *Toll Like*.



Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.

BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES et al.

lo que no se conoce la acción específica de un solo agente microbiano (33). Adicionalmente, los ácidos grasos de cadena corta producidos por la fermentación de fibras y proteínas por parte de las bacterias pueden ser benéficos. Pese a que en primera instancia constituyen un componente que aumenta las calorías de reserva, ácidos grasos como el butirato y el propionato tienen efectos benéficos. Activan la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en hígado y músculo, lo cual a su vez conlleva la activación de factores involucrados en el metabolismo del colesterol, los lípidos y la glucosa, como el receptor-gamma coactivador 1 alfa (PGC-1α), PPARγ y LXR (34). Por lo anterior, los probióticos y prebióticos pueden ser utilizados como tratamiento de la obesidad al modificar la microbiota intestinal (17).

Los microorganismos ampliamente estudiados por sus efectos anti-obesidad son las especies *Lactobacillus* y los *Bifidobacterium* (32). Se ha propuesto que estas especies son capaces de alterar la microbiota intestinal y de producir compuestos bioactivos que disminuyen el almacenamiento de grasas y los factores inflamatorios (32). La TABLA 3 muestra una recopilación de evidencia sobre el efecto de probióticos y prebióticos en la microbiota intestinal y el metabolismo del huésped, así como su relación con procesos inflamatorios. Se ha observado que el uso de probióticos y prebióticos específicos (*Lactobacillus spp.* y *Bifidobacteria*), añadidos en la dieta, produce la supresión de la inflamación, al disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias y prostaglandinas, además de favorecer

Tabla 3
Efectos de probióticos y prebióticos sobre enfermedades inflamatorias.

Prebiótico/ probiótico	Modelo de estudio	Efecto	Año	Referencia	Puntaje
<i>L. casei</i> <i>NCDC 19</i>	Ratones	Disminución de la masa grasa corporal, glucosa sanguínea, niveles de leptina y lípidos.	2014	(36)	6
<i>L. brevis</i>	Ratones	Mostro un efecto anti-obesidad, que se sugiere fue debido a la disminución de los lipopolisacáridos de la microbiota intestinal, generando una supresión de la inflamación.	2015	(37)	3
<i>L. plantarum</i>	Ratones	Disminución de la obesidad (masa grasa y marcadores de obesidad) por incremento en el gasto energético.	2017	(38)	6
Bifidobacterias	Línea celular Caco-2 y HT-29	Bifidobacterias cultivadas en oligosacáridos de leche humana, forman uniones con el epitelio intestinal y promueven de la secreción de la citoquina IL 10 antiinflamatoria.	2012	(39)	No aplica
Oligosacardos	Revisión de literatura	Los oligosacáridos incrementan la presión osmótica luminal, induciendo la secreción de agua e incrementando el peristaltismo y junto gases generados durante la fermentación, aumentan el volumen de las heces, lo que contribuye a su efecto laxante.	2013	(40)	No aplica

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.

BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES et al.

Tabla 3 (continuación)
Efectos de probióticos y prebióticos sobre enfermedades inflamatorias.

Prebiótico/ probiótico	Modelo de estudio	Efecto	Año	Referencia	Puntaje
<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. Paracasei</i> y <i>S. thermophilus</i>	Ratones	Uso de leche fermentada enriquecida con suero de leche y una combinación redujo el peso, el tejido adiposo y la enzima ácido graso sintasa en tejido adiposo. Además, produjo un aumento en PPAR δ y GLUT4 en músculo.	2015	(41)	7
<i>L. acidophilus</i> MB 443, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> MB 453, <i>L. casei</i> MB 451, <i>L.</i> <i>plantarum</i> MB 452, <i>B. longum</i> Y10, <i>B.</i> <i>infantis</i> Y1, <i>B. breve</i> Y8 y <i>S. salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> MB 455	Ratones	Reducción en la producción de TNF α , IL-6 y NF-kB, que permite un aumento en PPAR γ , en donde dicho aumento, ocasiona un decremento en la actividad de NF-kB y por lo tanto en la secreción de las otras adipocinas. Sin embargo, este efecto de los probióticos fue observado en enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Chron.	2011	(42)	6
<i>L. casei</i>	Línea celular HT-29 humana	Reducción de citoquinas proinflamatorias como IL-8 y de prostaglandinas como la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2), relacionando su control al aumento en PPAR α en células de adenocarcinoma colo-rectal HT29. Debido a ello, se ha propuesto que los PPAR α inhiben las respuestas inflamatorias en células de músculo liso aórtico.	2007	(43)	No aplica
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> y <i>B. animalis</i>	Ratones	Disminución de la esteatosis hepática y reducción de grasa mesentérica.	2017	(44)	5
<i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> y <i>B. longum</i>	Ratones	Disminución del tamaño de los adipocitos en hígado. Así como una disminución de TNF α y IL-1.	2016	(45)	6
<i>L. Gasseri</i>	Ratones	Aumentó en la expresión de los genes de PPAR α , Acyl CoA oxidasa y carnitina-palmitoil transferasa 1 en ratones obesos. Dichos genes están implicados en la oxidación de lípidos.	2013	(46)	4

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.

BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES et al.

Tabla 3 (continuación)
Efectos de probióticos y prebióticos sobre enfermedades inflamatorias.

Prebiótico/ probiótico	Modelo de estudio	Efecto	Año	Referencia	Puntaje
<i>L. acidophilus</i> NCFM®, <i>Bifidobacterium</i> <i>lactis</i> BI-07	Ratones	Disminución de la inflamación al disminuir el efecto del sistema endocannabonoide, evitando que los LPS se difundan en plasma e incrementen la inflamación.	2010	(19)	5
<i>Lactobacillus</i>	Revisión	El uso de los probióticos se ha relacionado con la regulación de las interleucinas IL-10, IL17, IL22 y la reducción de la expresión de genes pro inflamatorios como la IL-6 y el TNFα.	2020	(47)	No aplica
<i>L. Casei</i> LC-XCAL	Ratones	Disminución en la producción de IL-10 y aumento en la producción de TNFα.	2020	(48)	6
Una combinación de prebiótico ASEC y los probióticos <i>Lactobacillus</i> <i>paracasei</i> y <i>Bacillus coagulans</i>	Ratones	Disminución de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNFα.	2021	(49)	6

la disminución de los marcadores de obesidad. Además, debido a que la ruta de acción específica permanece en su mayor parte desconocida (35), la TABLA 4 muestra una recopilación de evidencia, la cual relaciona los efectos encontrados con la estimulación o supresión de marcadores moleculares de obesidad sobre otras patologías, los cuales han sido sugeridos como parte del mecanismo de acción de los probióticos y prebióticos, especialmente sobre PPARα y PPARγ y su efecto antiinflamatorio, por influir en la represión o expresión de distintos factores de inflamación, adipocinas y distintas enzimas. Sin embargo, aún permanecen poco estudiados y se desconoce el efecto de los probióticos y prebióticos sobre su expresión génica.

DISCUSIÓN



LOS RESULTADOS DE ESTÁ REVISIÓN INDICAN que, además de los mecanismos propuestos clásicos que incluyen la modulación de las propiedades funcionales de la microbiota, las células epiteliales, dendríticas e inmunológicas y los cambios en la composición de la microbiota del intestino, etc., que están bien establecidos (35), tanto la inflamación como la absorción y degradación de grasas están asociadas, puesto que los niveles de citoquinas antiinflamatorias como la IL-4 o IL-10 se han relacionado con el aumento y actividad de PPARα y PPARγ. Esto es debido a que las citoquinas antiinflamatorias disminuyen los efectos inflamatorios de otras citoquinas (27,58,60).

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.

BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES et al.

Tabla 4
Evidencia sobre marcadores moleculares asociados al efecto de los probióticos y prebióticos sobre la obesidad.

Efecto	Año	Modelo de estudio	Referencia	Puntaje
PPARα desencadena respuestas antiinflamatorias y anti-obesidad. Esto es debido a que estimulan la expresión de genes que codifican las enzimas citocromo P450 y de B-oxidación responsables de la descomposición de ácidos grasos.	2010	Ratón	(50)	3
PPARα inhibe la expresión de genes proinflamatorios por transrepresión, es decir; se ancla, con o sin ayuda de correpresores, a los reguladores maestros de la inflamación como NF-kB, proteína activadora 1 (AP-1), factor nuclear de células T activadas (NFAT) y transductores de señal y activadores de la transcripción.	2012	Revisión de literatura	(51)	No aplica
PPARα inhibe la expresión de genes dirigidos por el elemento de respuesta glucocorticoide alpha (GRE) por interferir con el reclutamiento de receptor de glucocorticoides (GRα). Esta interferencia potencia los efectos antiinflamatorios, ofreciendo un fundamento para el control de la inflamación por GRα y PPARα mediante la represión de genes inflamatorios.	2009	Ratón	(52)	5
Se ha observado también que ratones expuestos a LPS, disminuyen la expresión de PPARα, mientras que aumentaba la producción de TNFα. Esto plantea que TNFα regula negativamente al PPARα.	2008	Ratón	(53)	5
Activación de PPARα por exposición <i>in vivo</i> a fibratos redujo la respuesta inflamatoria. Disminuyendo factores como TNFα, la proteína de inflamación 2 secretada por macrófagos (MIP2) y tromboxano B2 (TxB2).	2015	Ratón	(54)	5
Agonistas de PPARα disminuyen los efectos de las dietas altas en grasas en ratones. Inhibe la ganancia de masa de grasa epididimal y la hipertrofia de los adipocitos confirmada por análisis histológico. Reducción de las moléculas implicadas en la captación y síntesis de ácidos grasos como la ácido graso sintasa, insulina y leptina, en niveles plasmáticos de glucosa y triglicéridos. Aumento en las moléculas implicadas en el catabolismo de ácidos grasos (lipoproteína lipasa, clúster de diferenciación 36, acil-coA oxidasa peroxisomal y proteína de desacoplamiento mitocondrial 2).	2015	Ratón	(55)	4

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.
BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES et al.

Tabla 4 (continuación)

Evidencia sobre marcadores moleculares asociados al efecto de los probióticos y prebióticos sobre la obesidad.

Efecto	Año	Modelo de estudio	Referencia	Puntaje
PPAR γ reduce la actividad de NF- κ B por transrepresión, generando inhibición en transcripción de genes que codifican a citoquinas proinflamatorias.	2010	Revisión de literatura	(56)	No aplica
PPAR γ reduce TNF α , IL-1 y resistina, que son adipoquinas que inducen resistencia a la insulina. Además, los ligandos de PPAR γ han demostrado disminuir la óxido nítrico sintasa, IL-6 y metaloproteasas.	2017	Revisión de literatura	(57)	No aplica
Por otro lado, se ha observado que la expresión de PPAR γ endotelial regula la expresión de NADPH oxidasa, superóxido dismutasa y catalasa aumentando así la vasodilatación. El mecanismo antiinflamatorio de PPAR γ se sugiere que es debido a la actividad de eliminación de óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno. Esta eliminación suprime la activación de la señal ERK1/2 y la translocación de NF- κ B.	2015	Revisión de literatura	(58)	5
IL-4, modula positivamente PPAR γ , aumentan su expresión y aumentan producción de ligandos endógenos. Esto forma un mecanismo sinérgico entre PPAR γ y las citoquinas antiinflamatorias.	2013	Cultivo celular	(27)	No aplica
Incremento de los PPAR γ disminuye la expresión de genes como MerTK, evitando la diferenciación, migración y acción de macrófagos. Lo que puede conducir a una reducción de accidentes cardiovasculares, formación de placas ateroscleróticas, etc.	2015	Cultivo celular	(25)	No aplica
PPAR γ inducen también una mayor producción de citoquinas antiinflamatorias como IL10.	2005	Ratones	(59)	4
Incremento en la IL10 atenúa los procesos inflamatorios inducidos por TNF α , IL-6 e IL-1 mientras que regula la liberación del agonista de receptor de IL1 que bloquea al receptor de IL1 por lo que no puede ser estimulado para producir una respuesta inflamatoria.	2011	Humanos	(11)	No aplica
IL10 disminuye la resistencia a la insulina y aumenta la captación de lípidos por músculo en ratones con dieta de inducción de resistencia a la insulina. Dichos efectos fueron asociados con aumentos significativos en la fosforilación de proteína cinasa muscular (Akt) y la fosforilación de tirosina del sustrato del receptor de insulina 1 en ratones tratados con IL-10. Además, evita la infiltración de macrófagos al músculo, suceso asociado a la obesidad y la producción de citoquinas proinflamatorias.	2009	Ratón	(60)	5

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.

BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
15/12/2022
e202212090

Tabla 4 (continuación)
Evidencia sobre marcadores moleculares asociados al efecto de los probióticos y prebióticos sobre la obesidad.

Efecto	Año	Modelo de estudio	Referencia	Puntaje
Sobreexpresión de IL-10 en musculo de ratones y alimentados con dieta alta en grasas, mostraron una reducción significativa en los niveles de TNF α y de IL-6.	2009	Ratón	(60)	5
FOS como la inulina y fructanos activan la expresión hepática de PPAR-a y del receptor farnesoide X (FXR), implicados en la oxidación de ácidos grasos, lipoproteínas, metabolismo de aminoácidos y ácidos biliares, homeostasis de glucosa y homeostasis de ácidos biliares, lipoproteínas y metabolismo de la glucosa.	2007	Revisión de literatura	(31)	No aplica

Además, el aumento en los PPAR conduce a una subsecuente disminución en reguladores maestros de la inflamación como NF-kB, a través de transrepresión o por supresión de la expresión de este factor **(56)**. También conduce a una disminución en TNF α , IL-1, etc., lo que conlleva una marcada reducción en la inflamación **(57)**. Esto sugiere un proceso sinérgico, entre PPAR y las interleucinas antiinflamatorias, para la reducción de la inflamación. Este tipo de eventos puede ser el origen en la reducción de peso y de masa grasa ocasionada por los probióticos y prebióticos.

El uso de fármacos como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1-RA), tales como liraglutida, exanaltida, semaglutida, entre otros, que actúan mimetizando la actividad del GLP1 con el consecuente efecto antiobesidad por su efecto a nivel gástrico (disminución de la secreción de ácido y ralentización del vaciamiento gástrico **(61)**), ha demostrado tener un uso efectivo en el tratamiento de la obesidad. Se ha demostrado que el uso de estos fármacos puede aumentar el radio *Bacteroidetes/Firmicutes*, que está relacionado con la obesidad **(62)**, y variaciones en la microbiota pueden modular el efecto de estos fármacos, ya que se ha reportado que la

disbiosis influye en su efectividad por la presencia de géneros dominantes en la microbiota que pueden influir en la resistencia o efectividad del tratamiento **(63)**. Por lo que el uso de probióticos que modulan la microbiota pudiera contribuir al tratamiento de la obesidad mediante fármacos.

Los resultados en esta revisión son de relevancia en temas de salud y nutrición. Se pudiera inferir que el mecanismo de acción de los probióticos y prebióticos sea el origen de la reducción de peso, es decir, que el efecto antiinflamatorio producido por el consumo de prebióticos y/o probióticos contribuye a la reducción de los factores proinflamatorios y al aumento en la degradación de grasas, y éste se ve reflejado en la reducción de peso, siendo una de las posibles vías por la cual los probióticos poseen un efecto antiobesidad, unido al posible efecto coadyuvante junto a fármacos utilizados en el tratamiento de la obesidad como lo son GLP1-RA. Esto justifica la necesidad de encontrar otros factores asociados a la obesidad y que puedan ser usados como parte del tratamiento.

Las fortalezas de esta revisión es que la mayoría de los estudios relacionados, excep-

tuando la información base, son recientes, además de que todos los estudios parecen comportarse de la misma manera, es decir, encontrando una disminución de peso y aumento de factores antiinflamatorios, los mismos que pueden ser el origen del aumento en moléculas responsables del catabolismo de grasas. Sin embargo, las limitaciones del trabajo son que los modelos utilizados en los estudios son tanto en humanos como animales y que las diferentes enfermedades sobre las cuales se ha estudiado el efecto de los probióticos y prebióticos no solo incluyen la obesidad. 📍

BIBLIOGRAFÍA



1. Organización Mundial de la Salud. *Sobrepeso y Obesidad*. 2016. Nota descriptiva N° 113. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
2. García D, Catellanos G, Cedeño R, Benet M, Ramírez I. Tejido Adiposo como glándula endócrina. *Revista Finlay*. 2011;1:2-20p. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/39/1209>
3. Goyal R, Faizy A, Siddiqui S, Shingai M. *Evaluation of TNF- α and IL-6 Levels in Obese and Non-obese Diabetics: Pre- and Postinsulin Effects*. *N Am J Med Sci*. 2012; 4:180-184. doi: <https://doi.org/10.4103/1947-2714.94944>
4. Cox A, West N, Cripps A. *Obesity, inflammation and the gut microbiota*. *Lancet Diabetes and Endocrinol*. 2014;3:207-215. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70134-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70134-2)
5. Wang T. *TNF-alpha inhibition of adiponectin expression by targeting PPAR-gamma and C/EBP in adipocytes*. Tesis de Maestría. Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College. United States. 2009.
6. Stienstra R, Saudale F, Duval C, Keshtkar S, Groener J, van Rooijen N, Staels, B, Kersten S, Müller M. *Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity*. *Hepatology*. 2010; 51: 511-522. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23337>
7. Kersten S. *Integrated physiology and systems biology of PPAR- α* . *Mol Metab*. 2014; 3: 354-371. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.02.002>
8. König B, Koch A, Spielmann J, Hilgenfeld C, Stangl G, Eder K. *Activation of PPAR α lowers synthesis and concentration of cholesterol by reduction of nuclear SREBP-2*. *Biochem Pharmacol*. 2007; 73:574-585. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.10.027>
9. Kapadia R, Yi J, Vemuganti R. *Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists*. *Front Biosci*. 2008; 1:1813-1826. DOI: <https://doi.org/10.2741/2802>

10. Majdalawieh A, Ro HS. *PPAR γ 1 and LXRA face a new regulator of macrophage cholesterol homeostasis and inflammatory responsiveness*, *AEBP1*. *Nucl Recept Signal*. 2010; 8:1-17. DOI: <https://doi.org/10.1621/nrs.08004>
11. Charles B, Doumatey A, Huang H, Zhou J, Chen G, Shriner D *et al*. *The roles of IL-6, IL-10, and IL-1RA in obesity and insulin resistance in African-Americans*. *J Clin Endocrinol and Metab*. 2011; 92: 2018-2022p. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1497>
12. León-Cabrera S, Arana-Lechuga Y, Esqueda-León E, Terán-Pérez G, González-Chavez A, Escobedo G *et al*. *Reduced Systemic Levels of IL-10 Are Associated with the Severity of Obstructive Sleep Apnea and Insulin Resistance in Morbidly Obese Humans*. *Mediators Inflamm*. 2015;493409. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/493409>
13. Flint HJ. *Obesity and the gut microbiota*. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Nov;45 Suppl:S128-32. doi:<https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31821f44c4>
14. Turnbaugh P, Ley R, Mahowland M, Magrini V, Marsden, E, Gordon J. *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest*. *Nature*. 2007; 444:1026-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
15. Ley R, Turnbaugh P, Klein S, Gordon J. *Microbial Ecology: Human gut microbes associated with obesity*. *Nature*. 2007; 444:1022-1023. DOI: <https://doi.org/10.1038/4441022a>
16. Turnbaugh P, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel B, Duncan A, Ley R *et al*. *A core gut microbiome in obese and lean twins*. *Nature*. 2009; 457:480-484. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07540>
17. Wu G, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y, Keilbaugh A *et al*. *Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes*. *Science*. 2011; 334:105-108. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
18. Banks A, McAllister F, Camporez J, Zushin P, Jurczak M, Laznik-Bogoslavski D *et al*. *An ERK/Cdk5 axis controls the diabetogenic actions of PPAR γ* . *Nature*. 2015; 517:391-395 DOI: <https://doi.org/10.1038/nature13887>
19. Muccioli G, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad C, Lambert D, Delzenne N *et al*. *The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis*. *Mol Syst Biol*. 2010; 6(392). DOI: <https://doi.org/10.1038/msb.2010.46>
20. Fariás M, Silva C, Rozowski J. *Microbiota Intestinal: Rol en Obesidad*. *Rev Chil Nutr*. 2011. 38:228-233. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0717-75182011000200013>
21. Meador B, Krzyszton C, Johnson R, Huey K. *Effects of IL-10 and age on IL-6, IL-1 β , and TNF- α responses in mouse skeletal and cardiac muscle to an acute inflammatory insult*. *J Appl Physiol*. 2008; 104:991-997. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01079.2007>
22. Dasu M, Ramirez S, Isseroff R. *Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective*. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122:203-214. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20110357>
23. Souza C, Teiceira A, Biondo L, Silveira L, Calder S, Rosa J. *Palmitoleic acid reduces the inflammation in LPS-stimulated macrophages by inhibition of NF κ B, independently of PPARs*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017; 44: 566-575 DOI: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12736>
24. Starus D, Glass C. *Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms*. *Trends Immunol*. 2007; 28:551-558. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2007.09.003>
25. Zizzo G, Cohen P. *The PPAR- γ antagonist GW9662 elicits differentiation of M2c-like cells and upregulation of the MerTK/Gas6 axis: a key role for PPAR- γ in human macrophage polarization*. *J Inflamm (Lond)*. 2015; 12:1-16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0081-4>
26. Blanquicett C, Bum-Yong K, Ritzenthaler J, Jones D, Hart C. *Oxidative Stress Modulates PPAR γ in Vascular Endothelial Cells*. *Free Radic Biol Med*. 2010; 48:1618-1625 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.03.007>
27. Nagy Z, Czimmerer Z, Szanto A, Nagy L. *Pro-inflammatory cytokines negatively regulate PPAR γ mediated gene expression in both human and murine macrophages via multiple mechanisms*. *Immunobiology*. 2013; 218:1336-1344 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.06.011>

28. Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010. Diario Oficial de la Federación, 4 de agosto del 2010.
29. Bengmark S, Gil A. *Bioecological and nutritional control of disease: prebiotics, probiotics and synbiotics*. Nutr Hosp. 2006; 21:72-84.
30. Anggeraini AS, Massi MN, Hamid F, Ahmad A, As'ad S, Bukhari A. *Effects of synbiotic supplement on body weight and fasting blood glucose levels in obesity: A randomized placebo-controlled trial*. Ann Med Surg (Lond). 2021; 68:102548. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102548>
31. Brighenti F. *Dietary fructans and serum triacylglycerols: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Nutr. 2007; 137:2552-2556. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2552S>
32. Dahinya D, Puniya M, Shandilya U, Dhewa T, Kumar N, Kumar S et al. *Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review*. Front Microbiol. 2017; 8:563. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00563>
33. Alard J, Lehrter V, Rhimi M, Mangin I, Peucelle V, Abraham A et al. *Beneficial metabolic effects of selected probiotics on diet-induced obesity and insulin resistance in mice are associated with improvement of dysbiotic gut microbiota*. Environ Microbiol. 2016; 18:1484-1497. DOI: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13181>
34. den Besten G, van Eunen K, Groen A, Venema K, Reijngoud D, Bakker B. *The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism*. J Lipid Res. 2013; 54:2325-2340. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
35. Romeo J, Nova E, Warnberg J, Gómez S, Díaz L, Marcos A. *Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life-stages*. Nutr Hosp. 2010; 25:341-349.
36. Rather S, Pothuraju R, Sharma R, De S, Mir N, Jangra S. *Anti-obesity effect of feeding probiotic dahi containing Lactobacillus casei NCDC 19 in high fat diet-induced obese mice*. Int. J. Dairy Technol. 2014; 67:504-509. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0307.12154>
37. Kim K, Jeong J, Kim D. *Lactobacillus brevis OK56 ameliorates high-fat diet-induced obesity in mice by inhibiting NF- κ B activation and gut microbial LPS production*. J Funct Foods. 2015; 13:183-191. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfff.2014.12.045>
38. Park S, Ji Y, Jung H, Park H, Kang J, Choi S et al. *Lactobacillus plantarum HAC01 regulates gut microbiota and adipose tissue accumulation in a diet-induced obesity murine model*. Appl Microbiol Biotechnol. 2017; 101:1605-1614. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7953-2>
39. Chichlowski M, De Lartigue G, German J, Raybould E, Mills A. *Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function*. J Pediatric Gastroenterol Nutr. 2012; 55:321-327. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31824fb899>
40. Suarez J. *Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos*. Nutr Hosp. 2013; 28:38-41.
41. Yoda K, Sun X, Kawase M, Kubota A, Miyazawa K, Harata G et al. *A combination of probiotics and whey proteins enhances anti-obesity effects of calcium and dairy products during nutritional energy restriction in aP2-agouti transgenic mice*. Br J Nutr. 2015; 113:1689-1696. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114515000914>
42. Mencarelli A, Distruitti E, Renga B, D'Amore C, Cipriani S, Palladino G et al. *Probiotics Modulate Intestinal Expression of Nuclear Receptor and Provide Counter-Regulatory Signals to Inflammation-Driven Adipose Tissue Activation*. Plos One. 2011; 6(7). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022978>
43. Eun C, Han D, Lee S, Jeon Y, Sohn J, Kim Y et al. *Probiotics may reduce inflammation by enhancing peroxisome proliferator activated receptor gamma activation in HT-29 cells*. Korean J Gastroenterol. 2007; 49(3). 139-146.
44. Bubnov R, Babenko L, Lazarenko L, Mokrozub V, Demchenko O, Nechypurenko O et al. *Comparative study of probiotic effects of Lactobacillus and Bifidobacteria strains on cholesterol levels, liver morphology and the gut microbiota in obese mice*. The EMPA J. 2017; 8:357-376. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13167-017-0117-3>

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.

BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
15/12/2022
e202212090

45. Li Z, Jin H, Oh S, Ji G. *Anti-obese effects of two Lactobacilli and two Bifidobacteria on ICR mice fed on a high fat diet*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 480:222-227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.031>
46. Kang J, Yun S, Park M, Park J, Jeong S, Park H. *Anti-obesity effect of Lactobacillus gasseri BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice*. *PLoS One*. 2013; 8(1). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054617>
47. Daniali M, Nikfar S, Abdollahi M. *A brief overview on the use of probiotics to treat overweight and obese patients*. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2020; 15, 1-4. DOI: <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1719068>
48. Walsh CJ, Healy S, O'Toole PW, Murphy EF, Cotter PD. *The probiotic L. casei LC-XCALTM improves metabolic health in a diet-induced obesity mouse model without altering the microbiome*. *Gut Microbes*, 2020; 12(1):1-17. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1747330>
49. Chiou WC, Chang BH, Tien HH, Cai YL, Fan YC, Chen WJ et al. *Synbiotic intervention with an ad-lay-based prebiotic and probiotics improved diet-induced metabolic disturbance in mice by modulation of the gut microbiota*. *Nutrients*, 2021; 13:3161. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13093161>
50. Narala V, Adapala R, Suresh M, Brock T, Peters-Golden M, Reddy R. *Leukotriene B₄ is a physiologically relevant endogenous peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist*. *J Biol Chem*. 2010; 285:22067-22074. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.085118>
51. Poulsen L, Serisbaek M, Mandrup S. *PPARs: fatty acid sensors controlling metabolism*. *Semin in Cell Dev Biol*. 2012; 23: 631-639. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.01.003>
52. Bougarne N, Paumelle R, Caron S, Hennuyer N, Mansouri R, Gervois P et al. *PPAR-α blocks glucocorticoid receptor alpha-mediated transactivation but cooperates with the activated glucocorticoid receptor alpha for transrepression on NF-κappaB*. *Proc of Natl Acad Sci USA*. 2009; 106(18). 7397-7402. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0806742106>
53. Becker J, Delayre-Orthez C, Frossard N, Pons F. *Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-α expression during lung inflammation*. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21(2). 324-330. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2007.08.001>
54. Hecker M, Behnk A, Morty R, Sommer N, Vadász I, Herold S et al. *PPAR-α activation reduced LPS-induced inflammation in alveolar epithelial cells*. *Exp Lung Res*. 2015; 41:393-403. DOI: <https://doi.org/10.3109/01902148.2015.1046200>
55. Shiomi Y, Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Nakayama R, Orikawa Y et al. *A Novel Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR)α Agonist and PPARγ Antagonist, Z-551, Ameliorates High-fat Diet-induced Obesity and Metabolic Disorders in Mice*. *J Biol Chem*. 2015; 290:14567-14581. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.622191>
56. Huang W, Glass C. *Nuclear receptors and inflammation control: molecular mechanisms and pathophysiological relevance*. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol*. 2010; 30:1542-1549. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.191189>
57. Chandra M, Sumitra M, Panchatcharam M. *PPARγ and Its Role in Cardiovascular Diseases*. *PPAR Research*. 2017. 1-10p. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/6404638>
58. Ketsawatsomkron P, Sigmund C. *Molecular mechanisms regulating vascular tone by peroxisome proliferator activated receptor gamma*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24:123-130. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.000000000000103>
59. Kim S, Lee K, Park H, Park S, Min K, Jin S et al. *Involvement of IL-10 in Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma Mediated Antiinflammatory response in Asthma*. *Mol Pharmacol*. 2005; 68:1568-1575. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.105.017160>
60. Hong E, Ko H, Cho Y, Kim H, Ma Z, Yu T et al. *Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle*. *Diabetes*. 2009; 58:2525-2535. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-1261>
61. Klen J, Dolžan V. *Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus*

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.

BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES et al.

and Obesity: The Impact of Pharmacological Properties and Genetic Factors. Int J Mol Sci. 2022; 23:3451. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23073451>

62. Zhao L, Chen Y, Xia F, Abudukerimu B, Zhang W, Guo Y *et al.* A Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Lowers Weight by Modulating the Structure of Gut Microbiota. Front Endocrinol (Lausanne) 2018;9. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00233>

63. Tsai C-Y, Lu H-C, Chou Y-H, Liu P-Y, Chen H-Y, Huang M-C *et al.* Gut Microbial Signatures for Glycemic Responses of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetic Patients: A Pilot Study. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.814770>

RE
SD

Efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre marcadores moleculares de inflamación en la obesidad.

BRIAN EDUARDO RANGEL-TORRES *et al.*

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
15/12/2022
e202212090

19