



# **Interacción entre la microbiota intestinal y la obesidad: efectos terapéuticos de la inulina como prebiótico.**

Mònica Bohigas Aranda

Tutor URV: Miquel Mulero Abellán

Máster en Nutrición y Metabolismo

Universitat Rovira i Virgili – Uriach

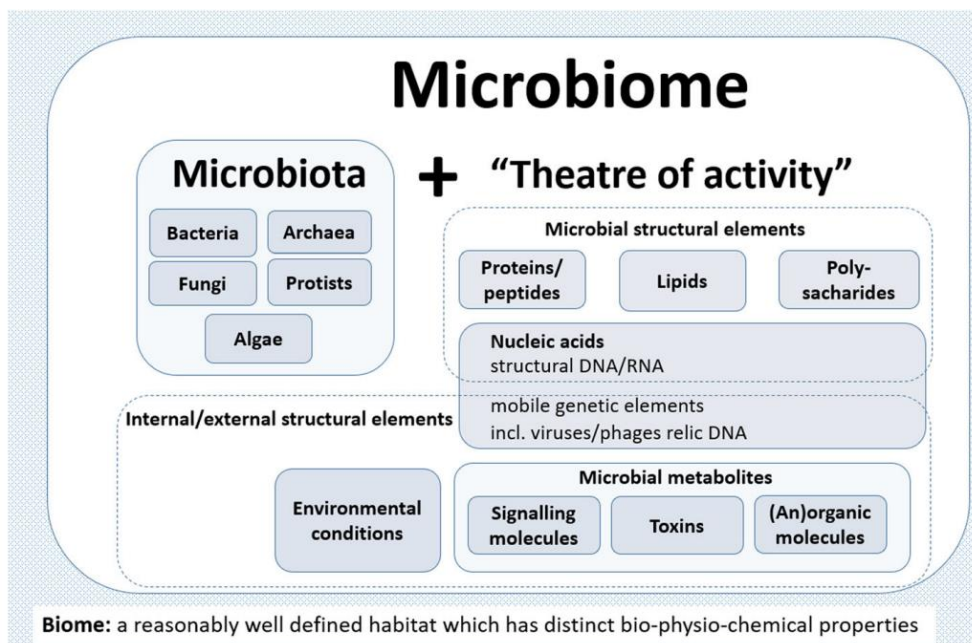


## 1. Abstract

It is well known that the human gut microbiota plays a crucial role in health and disease. In the recent years, many investigators have published studies to highlight the relationship between gut microbiota and obesity, which is nowadays a global concern. The aim of this review is to explore the association between both concepts and investigate the role of inulin in obesity treatment. Individuals with obesity have shown alterations in gut microbiota composition referred as dysbiosis. This loss of equilibrium is characterized by a decrease in microbial diversity and an imbalance between beneficial and pathogenic microorganisms. As a result, normal functions of microbiota are altered, and the host metabolism might not be able to function properly. Inulin is a polysaccharide that can be fermented by commensal bacteria and, simultaneously, has the ability to modulate the gut microbiota composition. For instance, this review has shown that inulin supplementation increases the abundance of *Bifidobacterium* and, in some cases, it improves insulin resistance and lowers blood pressure in subjects with obesity and overweight. Although patients exhibit a beneficial modulation of gut microbiota and an improvement on metabolic health due to inulin treatment, further research needs to be done to understand and optimize the use of prebiotics for the treatment and prevention of obesity.

## 2. Introducción

La microbiota se define como el conjunto de bacterias, arqueas, hongos y virus, presentes en un entorno anatómico definido. Esta microbiota varía según la parte del cuerpo en la que se encuentre; por ejemplo, la microbiota del tracto intestinal se denomina microbiota intestinal y es la población más abundante de todo el cuerpo humano. En 1988, Whipps y colaboradores propusieron la primera definición para el término *microbioma*, el cual no solo incluye la comunidad de microorganismos sino también sus elementos estructurales (ácidos nucleicos, proteínas, etc.), metabolitos y moléculas producidas por el huésped. Este concepto de microbioma queda reflejado en la **Figura 1** que se muestra a continuación (Berg et al., 2020).



**Figura 1.** Esquema que resume el significado del término *microbioma* (Berg et al., 2020).

Numerosos estudios han demostrado que existe una relación entre la salud de un individuo y la colonización microbiana que éste experimenta. De hecho, la salud depende de la biología (genética, sexo, edad, etc.) y del ambiente. Dentro de la parte ambiental encontramos el estilo de vida (tipo de alimentación, actividad física, estrés, insomnio, etc.) y la exposición a diferentes compuestos, como, por ejemplo, contaminantes. Muchos de estos factores que determinan si un individuo está sano o enfermo están relacionados con la microbiota, sobre todo con la microbiota intestinal.

Una de las enfermedades no transmisibles que más preocupa en la actualidad es la obesidad, la cual se define como una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo blanco (*grasa*) debida a un desequilibrio positivo en el balance energético del individuo y que puede ser perjudicial para la salud de éste. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicados el 9 de junio de 2021, en 2016 el 39% de las personas adultas (de 18 años o más) de todo el mundo tenían sobrepeso y, de estas, el 13% eran obesas. Además, otro dato muy preocupante es que entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial de obesidad se ha casi triplicado (OMS, 2021).

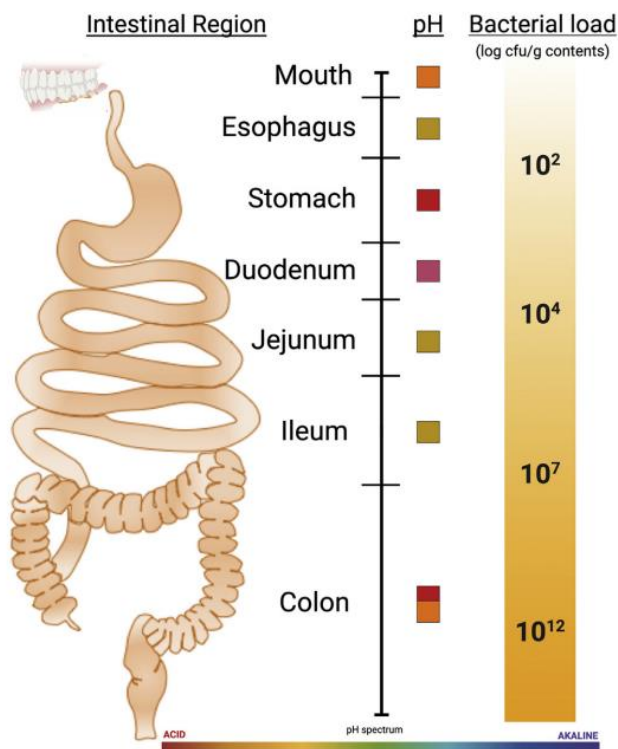
En estos últimos años se ha evidenciado la relación entre la microbiota y la obesidad, ya que cambios en la composición y abundancia relativa de la primera pueden tener un papel importante en la progresión de dicha enfermedad. Es por este motivo que la microbiota intestinal podría ser una diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad. En concreto, se ha observado que el uso de prebióticos, que son alimentos generalmente ricos en fibra que actúan como nutrientes para la microbiota intestinal, es capaz de mejorar la homeostasis de dichos microorganismos.

Por lo tanto, el primer objetivo de este trabajo de revisión es profundizar en el papel de la microbiota intestinal en la salud del individuo y en concreto en el desarrollo de la obesidad. En segundo lugar, se quiere investigar el posible papel de los prebióticos, en concreto de la inulina, en el tratamiento de personas que padecen obesidad y otros problemas relacionados. Para llevar a cabo este segundo objetivo, se ha realizado una búsqueda en PubMed con los términos clave *Gut microbiota*, *Obesity*, *Prebiotics*, *Inulin* y se ha seguido el siguiente criterio: los artículos deben ser posteriores al año 2013.

### **3. La microbiota intestinal**

Se ha estimado que el número total de bacterias de un hombre saludable que pesa alrededor de 70 kg es de  $3,8 \cdot 10^{13}$  y el número total de células humanas está entorno a las  $3,0 \cdot 10^{13}$ . Por lo tanto, se ha visto que el número de bacterias presentes en el cuerpo humano es del mismo orden que el número de células humanas; y la masa total de dichos microorganismos es de unos 200 gramos (Sender et al., 2016).

Como se ha comentado anteriormente, los microorganismos están repartidos por todo el cuerpo humano, aunque hay órganos que contienen una cantidad superior a otros. El caso más importante es el del intestino, en concreto el colon, el cual se corresponde a la parte del intestino grueso que está comprendida por el íleon y el recto. Tal y como vemos en la **Figura 2**, el contenido bacteriano del colon supera al de todos los demás órganos ya que su concentración es de  $10^{12}$  log UFC/gramo\*. En cambio, la concentración de bacterias en el intestino delgado (duodeno y yeyuno) es menor (Pierre & Leone, 2020).



**Figura 2.** Abundancia de la microbiota a lo largo del tracto gastrointestinal (Pierre & Leone, 2020).

La microbiota intestinal, por tanto, se define como el conjunto de comunidades de microorganismos vivos colonizadores del intestino. El proceso de colonización es especialmente significativo durante la edad temprana. Se da una transmisión vertical (de madre a hijo) y horizontal (entre miembros que viven en un mismo ambiente). De hecho, la colonización microbiana y el desarrollo de la microbiota de cada individuo empieza durante el parto. Estudios recientes hablan

\* Log UFC/gramo es una medida de concentración de microorganismos viables en una muestra, expresada en una escala logarítmica.

de la posibilidad de que dicha colonización empiece ya en el útero (ambiente supuestamente estéril), pero hasta la fecha no se ha podido demostrar definitivamente este punto. En este sentido, Theis y colaboradores, mediante cultivos bacterianos y secuenciación no obtuvieron resultados consistentes que pudieran demostrar la existencia de microorganismos en los tejidos fetales y placentarios de macacos Rhesus (Theis et al., 2020).

Por lo tanto, la adquisición de la microbiota empieza en el momento del nacimiento y está determinada por múltiples factores: tipo de parto, edad gestacional, alimentación inicial, exposición a antibióticos, etc. Por ejemplo, los bebés nacidos por parto vaginal son colonizados por una microbiota que se asemeja a la de la vagina materna; mientras que aquellos que nacen por cesárea son colonizados por una microbiota semejante a la de la piel de la madre o la del ambiente (Arboleya et al., 2018). Otra diferencia importante se da en función del proceso de lactancia, ya que aquellos niños que sigan una lactancia materna exclusiva tendrán una mayor proporción de bacterias beneficiosas (como los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) en comparación con aquellos niños que sean alimentados con leches de fórmula. Se ha visto que la microbiota presente en la leche materna influye parcialmente en la formación de la microbiota intestinal del lactante (Li et al., 2022).

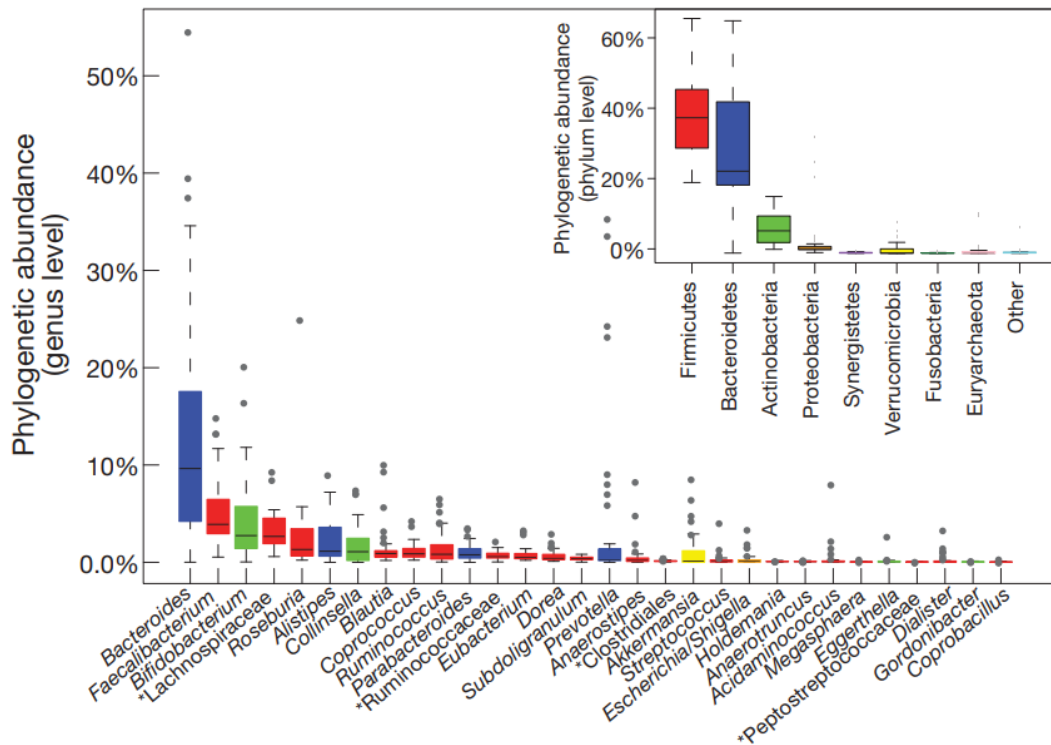
Cuando se empiezan a introducir los alimentos sólidos y se deja de lado el proceso de lactancia, los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* pasan a ser los predominantes para el resto de la vida. De hecho, tal y como se observa en la **Figura 3**, en un adulto el 90% de las bacterias intestinales pertenecen a estos dos filos mencionados anteriormente (Arumugam et al., 2011).

Aunque la estructura global de la microbiota intestinal en todos los adultos es similar, existen diferencias tanto intraindividuales como interindividuales a nivel de género y cepa\*. De hecho, un individuo puede albergar un patrón de comunidades microbianas con cepas únicas que no se encontrarán en otros individuos. Además, la microbiota de un mismo sujeto puede fluctuar debido al tipo de dieta que se siga en un momento determinado, tratamientos con

---

\* Una cepa microbiana es cada una de las variantes de una misma especie de microorganismos. Cada cepa posee sus propias especificidades, tanto a nivel de condiciones de cultivo como a la viabilidad, estabilidad y capacidad de adhesión.

antibióticos, viajes a otros países, cambios de hábitos (actividad física, estrés, sueño, contaminantes, etc.), tiempo de tránsito intestinal, etc. Aunque esto es cierto, si los cambios no son muy notables y duraderos en el tiempo, un ecosistema microbiano sano tiende a volver a su patrón típico. Esto se conoce como *resiliencia* y consiste en la capacidad de volver al estado previo a la perturbación (Álvarez et al., 2021).



**Figura 3.** Abundancia de la microbiota humana a nivel de filo y género (Arumugam et al., 2011).

Conforme las personas envejecen su microbiota también sufre cambios, se vuelve más inestable, ya que se da una pérdida de diversidad microbiana y algunas cepas y géneros también se ven sustituidos por otros. En un estudio realizado con 153 adultos distribuidos en 4 grupos según su edad (<50, 50-65, 66-80 y >80), se pudo observar una disminución de los niveles de *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y *Bacteroides*, que son los 3 géneros más abundantes (Figura 3), conforme la edad de los participantes aumentaba hasta llegar al grupo de 66-80 años. Por otra parte, los niveles de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales son biomoléculas producidas por el metabolismo microbiano del colon durante la fermentación de la fibra dietética;

disminuyeron a medida que la edad aumentaba, siendo el grupo de edad muy avanzada (>80 años) el que presentó unos niveles más bajos de estos compuestos. Por lo tanto, la edad, en concreto el proceso de envejecimiento, influye tanto en la composición (abundancia y diversidad) como en la actividad metabólica de la microbiota (Salazar et al., 2019).

Se ha observado que esta perturbación asociada a la edad provoca un declive de las funciones beneficiosas de la microbiota intestinal a la vez que aumenta la inflamación y la posibilidad de sufrir enfermedades; sobre todo en personas mayores de 90 años (Xu et al., 2019).

#### **4. Funciones de la microbiota intestinal**

Como se ha mencionado anteriormente, la microbiota de nuestro intestino ejerce múltiples funciones muy beneficiosas para el huésped, como por ejemplo: funciones de digestión y metabolismo, de protección y de desarrollo del sistema inmunitario.

##### *4.1 Función digestiva y metabólica*

Algunos de los alimentos que se ingieren no pueden ser degradados completamente por parte de las enzimas del cuerpo, por lo que estos residuos llegan al colon, donde la microbiota intestinal se encarga de descomponerlos. Uno de los sustratos más usados por parte de estos microorganismos son los hidratos de carbono complejos (fibra dietética), los cuales serán fermentados hasta obtener AGCC. Entre estos AGCC encontramos principalmente ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico, con 2, 3 y 4 carbonos respectivamente.

Puesto que los AGCC se forman a partir de la fermentación de los hidratos de carbono ingeridos, cabe esperar que según el tipo de dieta que sigan los huéspedes, el perfil de estos ácidos puede variar mucho. En un estudio de cohortes realizado en sujetos de mediana y avanzada edad se observó que las personas con una ingesta elevada de fibra soluble tenían una mayor abundancia relativa de bacterias productoras de ácido butírico; por lo que presentaban unos niveles más elevados de AGCC respecto a aquellas que seguían una ingesta baja en fibra soluble (Sato et al., 2022).

Estos ácidos grasos de cadena corta pueden ser usados por los enterocitos como fuente de energía o bien pasan a la sangre y llegan a otros órganos donde ejercerán funciones importantes (por ejemplo: regulación del apetito y funciones cardiometabólicas).

#### 4.2 *Función protectora*

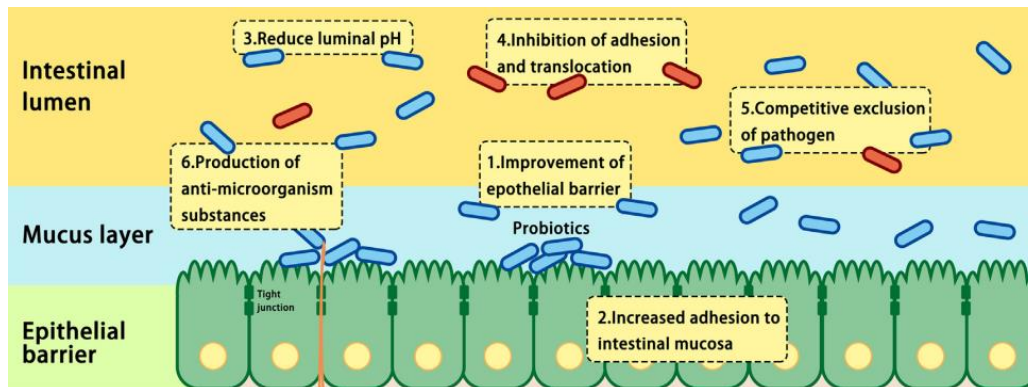
La superficie de la mucosa del tracto gastrointestinal está cubierta por células epiteliales que forman una barrera impidiendo el paso de patógenos y antígenos. Estas células son las que se encargan de absorber nutrientes y electrolitos provenientes de la ingesta, por lo que la barrera intestinal tiene que ser semipermeable y dejar pasar las sustancias de manera selectiva. Hablamos de función barrera intestinal para referirnos al sistema defensivo que impide el paso de sustancias nocivas a la vez que contribuye al correcto funcionamiento del sistema inmunitario, de la microbiota intestinal y de la adquisición de tolerancia inmunitaria.

La barrera intestinal está formada por:

1. Microbiota intestinal situada en la capa más externa (lumen) y que influirá en las capas subyacentes.
2. Capa de moco compuesta por glicoproteínas de mucina secretadas por las células caliciformes. Este moco actúa como barrera física y química, ya que permite la retención de compuestos nocivos.
3. Epitelio formado por enterocitos (90-95%), células enteroendocrinas, células caliciformes o *Goblet* (secretan glicoproteínas de mucina que formarán la capa de moco), células M (capturan y transportan antígenos lumbinales hasta las células presentadoras de antígenos) y células de Paneth (secretan péptidos antimicrobianos).

La microbiota presente en la capa más externa interviene activamente en el mantenimiento de la función de barrera intestinal. Por una parte, participa en la producción de péptidos antimicrobianos (tanto bacterias Gram-positivas como Gram-negativas) contribuyendo a regular la adhesión, colonización e invasión microbiana. Por otra parte, se encarga de influir en la proliferación de las células del epitelio y en el mantenimiento de las uniones estrechas que se dan entre

éstas, de manera que se da una mejora de la función barrera. Estas funciones quedan reflejadas en la **Figura 4** mostrada a continuación (Zhang et al., 2017).



**Figura 4.** Función protectora de la microbiota intestinal sobre la barrera epitelial (Zhang et al., 2017).

En un estudio *in vitro* se observó que el butirato reduce la permeabilidad epitelial regulando la transcripción del gen que codifica para la claudina-1 (H. B. Wang et al., 2012). La claudina es una proteína integral de membrana que se localiza en las uniones estrechas, donde desempeña un papel en el control de la permeabilidad paracelular de las células que forman el epitelio intestinal. Si el butirato producido por la microbiota aumenta la transcripción del gen que codifica para la claudina, habrá más expresión de proteínas transmembrana y una mayor función de barrera.

Otro mecanismo importante a través del cual se regula la función de barrera es mediante la capa de moco. En el colon, la glicoproteína de mucina predominante secretada por parte de las células caliciformes es MUC2. En un estudio *in vitro* realizado con una línea celular de células caliciformes humanas se observó que el butirato sintetizado por parte de la microbiota es capaz de incrementar la transcripción de los genes *MUC*. Esta regulación influye en la composición y las propiedades de la capa de moco que forma parte de la barrera intestinal (Gaudier et al., 2004).

#### 4.3 Desarrollo del sistema inmunitario

El desarrollo y la maduración del sistema inmunitario durante la etapa post natal depende, en gran parte, de la interacción entre el sistema inmunitario y la microbiota intestinal. Este papel se ha podido demostrar gracias a varias

investigaciones realizadas con ratones *germ-free* (ratones criados en condiciones estériles, por lo que carecen de microbiota intestinal) en las que se ha determinado que estos animales tienen una mayor predisposición a sufrir una inmunodeficiencia.

La microbiota intestinal modula el sistema inmunitario gracias a la producción de moléculas inmunomoduladores y antiinflamatorias, las cuales influyen en las células de dicho sistema. Por ejemplo, se sabe que el balance entre los linfocitos T reguladores o Treg (acción antiinflamatoria) y las células Th17 (acción proinflamatoria) se ve modulado por la microbiota intestinal. Cuando se da una disrupción de la microbiota, la proporción Treg/Th17 puede cambiar, lo que influirá en la susceptibilidad a sufrir ciertas enfermedades inflamatorias del intestino (Omenetti & Pizarro, 2015).

Por otra parte, las células dendríticas presentes en el intestino reconocen y capturan pequeñas cantidades de bacterias e interaccionan con los linfocitos B y T, activando la producción de inmunoglobulinas A (IgA\*) específicas. Estas IgA se transportarán hacia el lumen o luz intestinal donde se unirán a las bacterias presentes en el intestino contribuyendo al control de patógenos y neutralizando sustancias nocivas (Pabst & Slack, 2020).

En definitiva, la microbiota intestinal tiene multitud de funciones sobre el huésped, por lo que cuando se da una perturbación del ecosistema microbiano, cabe esperar que el individuo también sufra las consecuencias perjudiciales de semejante alteración.

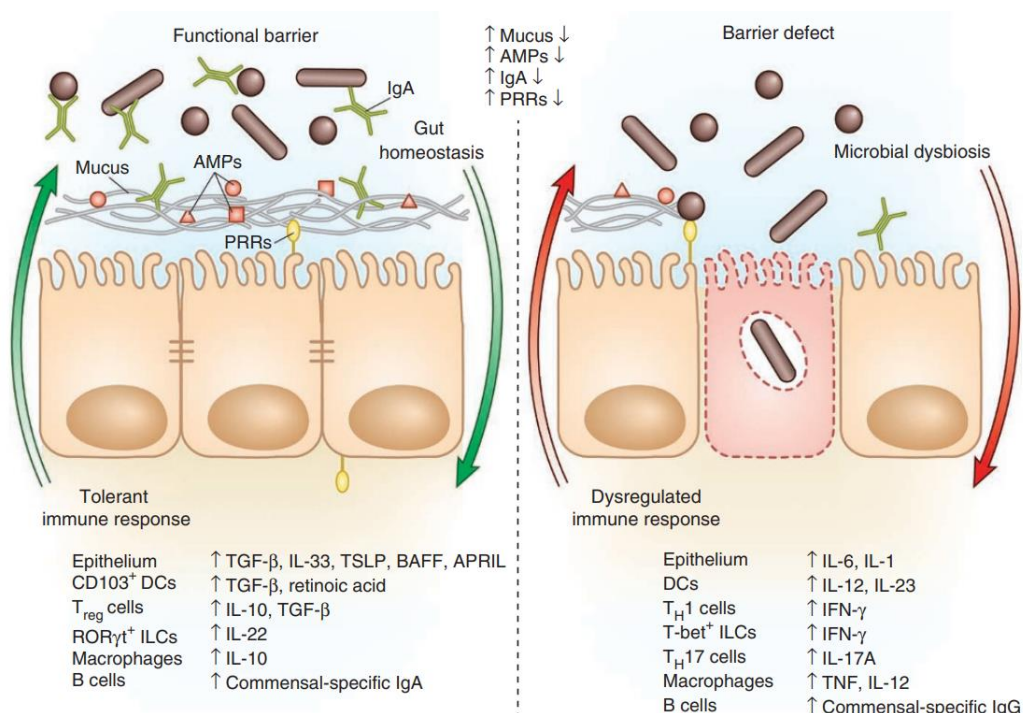
En la **Figura 5** se puede observar una representación del papel que juega la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmunitario. La presencia de una barrera funcional con cantidades normales de: receptores de reconocimiento de patrones (PRR) encargados de identificar moléculas asociadas a patógenos, capa de moco, péptidos antimicrobianos (AMPs) e IgA secretada, promueven la homeostasis intestinal juntamente con la microbiota. Así pues, en estos casos,

---

\* La inmunoglobulina A (IgA) es la primera línea de defensa frente a una infección. Actúa inhibiendo la adhesión bacteriana y viral a las células epiteliales, a la vez que neutraliza las toxinas. La IgA secretora tiene un importante papel en la respuesta adaptativa humoral (basada en anticuerpos) en las superficies mucosas del tracto gastrointestinal.

la microbiota dirige una respuesta mayoritariamente de tolerancia hacia las bacterias comensales.

En cambio, en las inmunodeficiencias o síndromes inflamatorios donde se da un defecto de la barrera innata, el sistema inmunológico intestinal dirige una respuesta potencialmente perjudicial y proinflamatoria. En esta situación, se segregan citoquinas y otras moléculas inflamatorias que se encargarán de eliminar todo aquello que sea detectado como extraño, incluyendo la microbiota intestinal. Como resultado, se acaba generando una alteración del ecosistema o disbiosis (Brown et al., 2013).



**Figura 5.** Representación del papel de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmunitario (Brown et al., 2013).

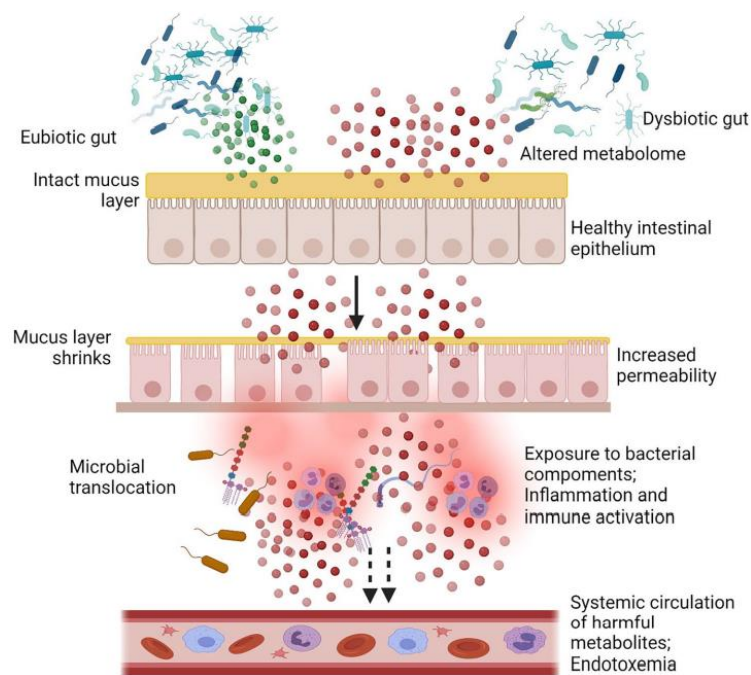
## 5. Disbiosis

La disbiosis se define como la alteración en la composición de la microbiota intestinal con un origen multifactorial. Ésta se valora de acuerdo con tres tipos de modificaciones: incremento de microorganismos con potencial patogénico (patobiontes), disminución o pérdida de microorganismos comensales y pérdida de diversidad microbiana. Esta alteración puede volverse perjudicial en casos en los que la comunidad microbiana no pueda volver a su estado original (previo a la perturbación). Cuando el ecosistema intestinal sufre alguna anomalía, los

patobiontes pueden proliferar, provocando a su vez una disminución de la cantidad y diversidad microbiana que resulta beneficiosa para la salud humana (Levy et al., 2017).

Existen diferentes causas de disbiosis, entre las cuales destacan la edad, el patrón dietético, la presencia o ausencia de ejercicio físico, el estrés, el consumo de drogas y la exposición a xenobióticos. Diversos estudios han determinado que el consumo de dietas altas en grasa y ricas en azúcares pueden provocar una disbiosis de la microbiota intestinal; mientras que las dietas veganas, los prebióticos y los probióticos causan efectos beneficiosos en la composición de dicha microbiota (Conlon & Bird, 2014).

Por lo tanto, la microbiota está estrechamente relacionada con el ambiente al cual cada persona se expone y un mal entorno puede acabar provocando una disbiosis. Tal y como se observa en la **Figura 6**, una pérdida de la homeostasis de la microbiota resulta en una alteración de la integridad de la barrera intestinal, así como una modificación de las proteínas encargadas de garantizar la unión entre las células formadoras de la barrera. Como resultado, la permeabilidad intestinal aumenta y, en consecuencia, fragmentos y/o toxinas bacterianas pueden llegar hasta la circulación sistémica, donde pueden acabar provocando un estado de inflamación crónica de bajo grado (Sharma, 2022).



**Figura 6.** Consecuencias de una disbiosis intestinal (Sharma, 2022).

En muchas ocasiones esta inflamación puede ser subclínica y no mostrar síntomas obvios, pero a la larga puede contribuir al desarrollo de enfermedades crónicas. Se ha sugerido que un aumento de estas toxinas a nivel de circulación, sobre todo los lipopolisacáridos (o LPS), puede ejercer un papel crucial en la inflamación de bajo grado asociada con la obesidad, diabetes y otras complicaciones a nivel vascular (Kasprzak-Drozd et al., 2021).

## 6. Asociación entre la microbiota intestinal y la obesidad

A nivel mundial el sobrepeso y la obesidad están vinculadas a un mayor número de muertes en comparación con la insuficiencia ponderal (bajo peso que refleja un estado de insuficiencia alimentaria). En los últimos años se ha postulado que la microbiota intestinal podría jugar un papel importante en el desarrollo de la obesidad y se han realizado multitud de estudios para demostrar dicha relación.

Los primeros estudios en relación con este posible link fueron los realizados con ratones *germ-free*. Al trasplantar la microbiota intestinal de ratones criados convencionalmente a ratones *germ-free*, se observó un aumento del contenido de grasas y de los niveles de resistencia a la insulina en estos últimos. Esto ocurrió incluso cuando a los ratones se les daba una ingesta reducida de alimentos. Por lo tanto, la microbiota intestinal es un factor biológico importante que afecta a la obtención y almacenamiento de energía del huésped (Bäckhed et al., 2004).

Más adelante se pudo determinar, mediante la secuenciación del genoma microbiano, que las personas con obesidad presentan una microbiota distinta a la de las personas con normopeso. En concreto, Ley y colaboradores publicaron uno de los primeros artículos en el que se evidenció la relación entre microbiota y obesidad en humanos. La comparación de la microbiota en sujetos con normopeso y obesidad mostró que las personas obesas presentan una reducción de la proporción de *Bacteroidetes* y un aumento del nivel de *Firmicutes*. Además, tras una intervención dietética, la abundancia de *Bacteroidetes* es capaz de aumentar a la vez que disminuye la proporción de *Firmicutes*; volviendo así a los niveles que presentan los sujetos sin obesidad (Ley et al., 2006).

Desde la fecha se han seguido publicando artículos que relacionan la ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*, por lo que se ha propuesto que *Firmicutes* es más eficiente extrayendo energía de los alimentos en comparación con *Bacteroidetes*. Esto genera una absorción de calorías más eficiente y, como resultado, un aumento de peso (Magne et al., 2020).

No obstante, estudios más actuales han determinado que la abundancia de estos dos filos es inversa a la reportada hasta la fecha. De hecho, en un estudio reciente se ha podido evidenciar que la abundancia de *Firmicutes* es significativamente inferior en el caso de personas con obesidad comparado con el grupo control, mientras que la abundancia de *Bacteroidetes* es significativamente mayor (Gong et al., 2022).

Esta controversia se podría explicar de la siguiente manera. En la mayoría de los estudios, los pacientes obesos muestran una menor diversidad bacteriana en comparación con los sujetos sanos, lo cual podría estar indicando que cambios en la composición a nivel de familia, género o especie podrían ser incluso más relevantes que la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes* per se.

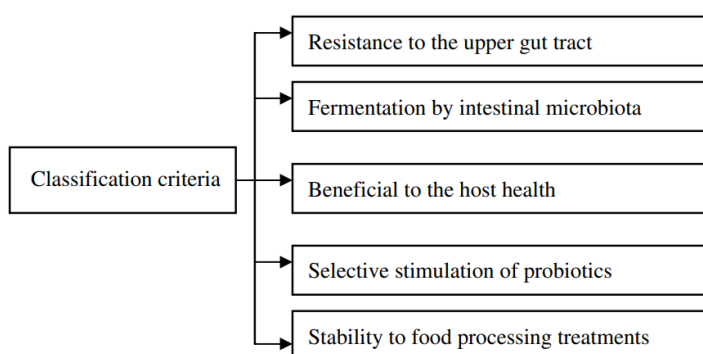
En un artículo de revisión publicado en 2020 se quiso discutir la relevancia de la ratio anteriormente comentada y las controversias encontradas a lo largo de los años. Se ha podido concluir que la abundancia relativa de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* es un factor muy variable entre individuos de una misma población (y entre poblaciones), ya que hay multitud de factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal, tal y como se ha comentado anteriormente. Esta gran variabilidad interindividual podría explicar los resultados contradictorios y podría estar indicando que la mejor forma de abordar el problema es personalizando los tratamientos según la microbiota que tenga cada paciente (Magne et al., 2020).

Por lo tanto, una posible acción terapéutica para el tratamiento de la obesidad y los problemas que esta conlleva podría ser la de modular la microbiota intestinal de los pacientes afectados. Un mecanismo que se está explorando hoy en día es el de usar prebióticos para este fin.

## 7. Prebióticos

La palabra prebiótico fue introducida por primera vez por Gibson y Roberfroid el año 1995 y fue definida como *ingrediente alimentario no definido que afecta beneficiosamente al huésped al estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon, mejorando así la salud del huésped* (Gibson & Roberfroid, 1995).

Tal y como se puede observar en la **Figura 7**, para que un compuesto se pueda considerar prebiótico debe cumplir con 5 criterios. El supuesto prebiótico no puede ser digerido (o solo será parcialmente digerido) en los segmentos iniciales del tracto digestivo; por lo que llegará al colon, donde sí que será fermentado por bacterias potencialmente beneficiosas. La fermentación conducirá a un cambio en la abundancia relativa de AGCC, aumento de la masa fecal, reducción del pH colónico, reducción de los productos finales nitrosos, así como una mejora del sistema inmunitario. Todo esto resultará beneficioso para el huésped. El siguiente criterio es que el prebiótico tendrá la capacidad para estimular el crecimiento y/o actividad de bacterias beneficiosas (probióticos). Finalmente, el compuesto debe ser capaz de resistir las condiciones de procesamiento de alimentos (por ejemplo, la cocción de estos) y mantenerse sin cambios, para poder estar disponible para la microbiota intestinal (Y. Wang., 2008).



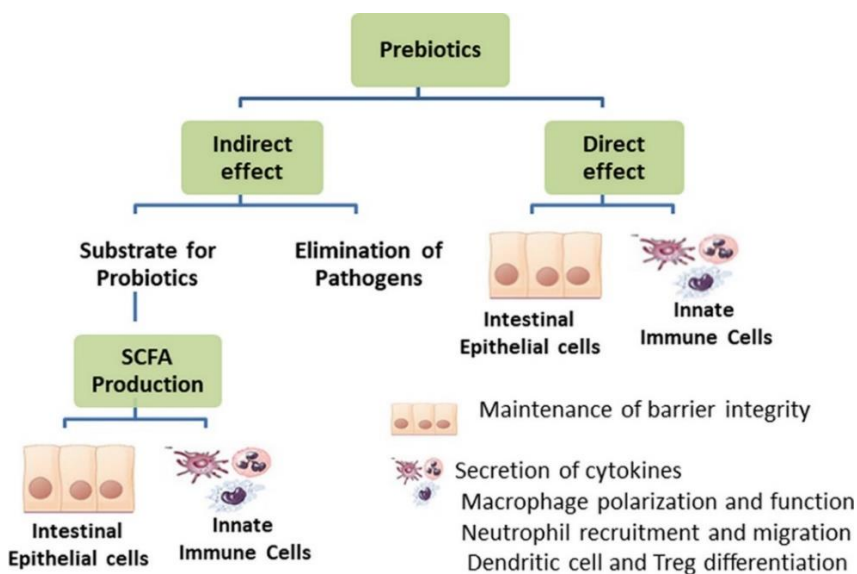
**Figura 7.** Criterios para considerar que un compuesto es prebiótico (Wang., 2008).

Los prebióticos más comunes son los fructanos: inulina y fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS); aunque existen más sacáridos y fibras complejas consideradas como prebióticos. Los poli- y los oligosacáridos se encuentran en multitud de alimentos que ingerimos diariamente a través de la

dieta, como por ejemplo en los vegetales; los cuales los usan como fuente energética durante la germinación. También están presentes en la leche materna. Estos componentes tienen la capacidad de llegar a regiones distales del tracto gastrointestinal humano (colon), donde serán usados como nutrientes por parte de la microbiota intestinal del huésped (Younis K et al., 2015).

Estudios recientes sugieren que los prebióticos ejercen estos efectos positivos sobre la salud del huésped a través de los productos metabólicos derivados de su fermentación. Los que más destacan son los AGCC, el aumento de absorción de iones y elementos traza como el calcio, el hierro y el magnesio y la regulación del sistema inmunitario, aumentando la producción de IgA y modulando la producción de citocinas inflamatorias (Markowiak & Śliżewska, 2017).

Por ejemplo, en el caso del sistema inmunitario innato, los prebióticos son capaces de actuar de forma directa e indirecta sobre las células epiteliales e inmunitarias del intestino, tal y como vemos en la **Figura 8**. Por un lado, actúan como sustrato para las bacterias, las cuales producen AGCC, que a su vez podrán modular al sistema inmunitario innato. También actúan indirectamente uniéndose a patógenos y eliminándolos. Por otro lado, pueden actuar directamente sobre las células epiteliales e inmunes del intestino, lo que generará una respuesta proinflamatoria o antiinflamatoria (Pujari & Banerjee, 2021).



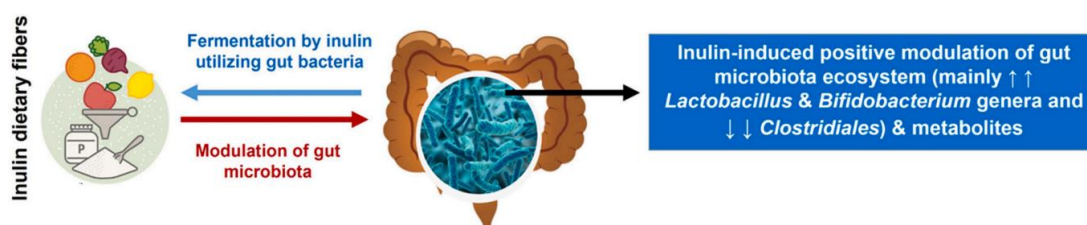
**Figura 8.** Efectos de los prebióticos sobre la respuesta inmunitaria innata (Pujari & Banerjee, 2021).

## 8. Inulina y obesidad

Tal y como hemos visto, existen muchos tipos de prebióticos entre los cuales destaca la inulina tanto por sus atributos nutricionales, como por sus efectos terapéuticos ampliamente demostrados. La inulina es una mezcla de polímeros compuestos por unidades de fructosa que forman cadenas lineales unidas a una única unidad de glucosa. La achicoria (*Cichorium intybus*) es una planta herbácea perenne rica en fructanos a partir de la cual se extrae la inulina (Younis K et al., 2015).

Debido a su composición química, la inulina no puede ser digerida por las enzimas digestivas presentes en nuestro tracto digestivo. En cambio, sí que será fermentada por la microbiota del colon, la cual se verá positivamente influenciada por este compuesto. En concreto, los prebióticos de tipo inulina estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas del género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* a la vez que ejercen efectos inmunomoduladores sobre el huésped.

En concreto, los AGCC producidos por la fermentación de la inulina (acetato, propionato y butirato) actúan como moléculas señalizadoras de células enteroendocrinas, por lo que se da un aumento de hormonas involucradas en la saciedad (leptina) y una mejora de los niveles de glucosa e insulina en sangre. Los niveles de ácidos grasos libres circulantes también se ven beneficiados por estos AGCC. Además, debido a esta fermentación, el pH del colon disminuye, por lo que bacterias potencialmente patogénicas, como podría ser el género *Clostridium*, no podrán proliferar (**Figura 9**). Finalmente, los AGCC son capaces de mejorar el perfil lipídico en plasma (colesterol, LDL, HDL, etc.) de los huéspedes, mejorando así su salud cardiovascular (Tawfick et al., 2022).



**Figura 9.** Interacción entre la inulina y la microbiota intestinal. Adaptación de Tawfick et al., 2022.

Tal y como se ha comentado en el apartado 5, existe una estrecha relación entre la obesidad y una microbiota en disbiosis, por lo que cabe esperar que el

consumo de un prebiótico como la inulina favorezca el restablecimiento de la microbiota y una mejora en la salud de las personas con obesidad.

A continuación, se han elegido diferentes ensayos clínicos en los que se trata la relación entre este prebiótico y la obesidad. Toda la información queda recogida en la **Tabla 1**.

Dewulf E.M. y colaboradores llevaron a cabo un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con 30 mujeres obesas con el objetivo de estudiar el efecto de un prebiótico a base de inulina sobre su metabolismo y la modulación de la microbiota. Las mujeres fueron asignadas al azar al grupo suplementación (16 g/día de una mezcla 50/50 inulina/oligofruktosa) o al grupo placebo (16 g/día maltodextrina). Tras 3 meses de tratamiento, las mujeres suplementadas con el prebiótico tenían una microbiota diferente (mayor abundancia de *Bifidobacterium*) que aquellas que habían sido tratadas con un placebo. Además, estos cambios en la composición microbiana se reflejaron también a nivel fisiológico como cambios moderados en el metabolismo de las pacientes tratadas con inulina (Dewulf et al., 2013).

Salazar N. y colaboradores quisieron determinar si existían variaciones en la concentración de AGCC fecales en mujeres obesas tratadas con prebióticos tipo inulina y establecer una posible asociación entre las concentraciones de estos ácidos grasos y especies de *Bifidobacterium*. El diseño experimental fue doble ciego, aleatorizado y controlado con un placebo. En este sentido, 30 mujeres con obesidad fueron asignadas al azar a dos grupos: el grupo inulina (16 g/día) y el grupo maltodextrina (16 g/día). Tras 3 meses de suplementación, se analizaron las heces de las participantes y se observó que las especies de *Bifidobacterium* estudiadas aumentaban significativamente en el grupo inulina; mientras que se la concentración de AGCC disminuía. Por lo tanto, una suplementación con inulina podría reducir los factores de riesgo metabólicos en personas obesas (Salazar et al., 2015).

Van Der Beek C.M. y colaboradores también quisieron investigar los efectos metabólicos de la ingesta de insulina en comparación con una ingesta de carbohidratos digeribles en una población de hombres con sobrepeso u obesidad. En un diseño cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con

placebo, 14 hombres consumieron un batido con 24 gramos de inulina o bien 24 gramos de maltodextrina (placebo), con un período de lavado entre tratamiento de al menos 5 días. Estos investigadores concluyeron que la ingesta del prebiótico mejora la oxidación de grasas y promueve la producción de AGCC; por lo que sustituir los carbohidratos digeribles por inulina fermentable podría favorecer el metabolismo lipídico en humanos (van der Beek et al., 2018).

Por otro lado, Chambers E.S. y colaboradores quisieron estudiar los posibles cambios en la homeostasis de la glucosa de 12 adultos no diabéticos con sobrepeso y obesidad al administrar 20 g/día de: éster inulina-propionato (inulina que proporciona cantidades mucho mayores del AGCC propionato), inulina (fermentación alta) y celulosa (fermentación baja). El diseño experimental fue cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con un período de lavado entre tratamientos de al menos 28 días. Tras los 42 días de tratamiento de cada condición, se observó que la suplementación con éster de inulina-propionato y con inulina mejoraron la resistencia a la insulina respecto a la suplementación con celulosa. Además, la suplementación con inulina promovió cambios en la composición de la microbiota intestinal. Se dio un efecto bifidogénico, ya que se observó un aumento en la abundancia de *Bifidobacterium faecale* en comparación con los otros dos grupos (Chambers et al., 2019). La inulina, por lo tanto, juega un papel positivo en el metabolismo del huésped ya que estimula el crecimiento de *Bifidobacterium spp.* En estudios previos se ha demostrado que este género está disminuido en personas que padecen obesidad (Schwiertz et al., 2010).

Hess A.L. y colaboradores llevaron a cabo un estudio con 116 pacientes con sobrepeso u obesidad para investigar los posibles efectos positivos de combinar una dieta hipocalórica con fibra dietética (inulina) sobre el cambio del peso corporal y la composición de la microbiota intestinal. El ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo tuvo una duración de 3 meses. Los participantes fueron asignados al azar al grupo suplementado con 10 gramos de inulina + 10 gramos de maltodextrina o al grupo suplementado con 20 gramos de placebo. En ambos casos se siguió una dieta hipocalórica (-500 kcal/día). Tras la intervención, el grupo tratado con inulina presentó una mejora de la presión arterial sistólica y diastólica, así como una mayor abundancia de

*Bifidobacterium* y *Parabacteroides* en comparación con el grupo placebo. Estas bacterias podrían contribuir a la fermentación de la fibra con la posterior producción de AGCC y aumento de metabolitos beneficiosos para la salud metabólica del huésped (Hess et al., 2020).

Hiel S. y colaboradores quisieron investigar la relación entre la microbiota intestinal y la suplementación con inulina en 150 pacientes obesos. Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, ciego, multicéntrico y controlado con placebo que tuvo una duración de 3 meses. Los sujetos fueron repartidos en dos grupos: 16 g/día de inulina y 16 g/día de maltodextrina y recibieron asesoramiento dietético distinto: al primer grupo se le aconsejó tomar verduras ricas en inulina, mientras que al segundo se le aconsejaron verduras pobres en este prebiótico. El grupo suplementado con inulina presentó una mayor pérdida de peso, así como una disminución de la presión arterial diastólica y del nivel de insulina en sangre. Además, también se observó un aumento del género *Bifidobacterium* y una disminución de los géneros *Desulfovibrio* y *Clostridium*; variación que se pudo relacionar con una mejora de los valores antropométricos anteriormente mencionados (Hiel et al., 2020).

En paralelo, Rodríguez J. y colaboradores trabajaron con un subconjunto de los pacientes reclutados por Hies S. y colaboradores (Hiel et al., 2020) para evaluar la posible influencia que podría tener la actividad física en la relación entre la microbiota intestinal y la suplementación con inulina. Los 61 sujetos que participaron no recibieron instrucciones de ningún tipo para cambiar su actividad física, pero algunos lo hicieron de manera voluntaria. Aquellos sujetos obesos que aumentaron la actividad física durante la intervención de 3 meses con una suplementación de inulina mostraron una reducción del IMC\*, una disminución del colesterol plasmático y una mejor tolerancia a la glucosa. Además, la regulación de géneros importantes como *Bifidobacterium* fue más significativa cuando los participantes realizaron ejercicio. Por lo tanto, combinar la actividad física con una intervención dietético (inulina) podría potenciar la mejora de los parámetros estudiados (Rodríguez et al., 2022).

---

\*El índice de masa corporal o IMC es la relación entre la masa corporal de una persona y su estatura. Se expresa en kg/m<sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Resumen de los efectos de la inulina en ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Autor/Año	Diseño experimental	Número de participantes	Intervención	Duración	Resultados principales grupo suplementado
(Dewulf et al., 2013)	Diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	30 mujeres obesas	16 g/día inulina + oligofruktosa 16 g/día maltodextrina	3 meses	Mayor abundancia de <i>Bifidobacterium</i> y pequeños cambios en el metabolismo.
(Salazar et al., 2015)	Diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	30 mujeres obesas	16 g/día inulina 16 g/día maltodextrina	3 meses	Concentraciones fecales de AGCC disminuyen y las especies de <i>Bifidobacterium</i> aumentan.
(van der Beek et al., 2018)	Diseño cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	14 hombres con sobrepeso u obesidad	24 g/día inulina 24 g/día maltodextrina	-	Mejor oxidación de grasas y mayor producción de AGCC.
(Chambers et al., 2019)	Diseño cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	12 adultos con sobrepeso u obesidad	20 g/día éster inulina-propionato, 20 g/día inulina o 20 g/día maltodextrina	6 meses	Mejora de la resistencia a la insulina y aumenta la abundancia de <i>Bifidobacterium faecale</i> .
(Hess et al., 2020)	Diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	116 adultos con sobrepeso u obesidad	20 gr/día inulina + maltodextrina, 20 g/día placebo	3 meses	Mejora de la presión arterial sistólica y diastólica. Mayor abundancia de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Parabacteroides</i> .
(Hiel et al., 2020)	Diseño multicéntrico, ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	150 adultos obesos	16 g/día inulina 16 g/día maltodextrina	3 meses	Disminución peso, presión arterial diastólica e insulina en sangre. Aumento <i>Bifidobacterium</i> i disminución <i>Desulfovibrio</i> y <i>Clostridium</i> .
(Rodríguez et al., 2022)	Subconjunto del estudio realizado por Hiel S. et al. 2020.	61 adultos obesos	16 g/día inulina 16 g/día maltodextrina + ejercicio	3 meses	Disminución IMC y colesterol plasmático, mejor tolerancia glucosa, aumento <i>Bifidobacterium</i> .

## 9. Conclusiones

Tras una revisión extensa de las últimas publicaciones realizadas sobre la influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad en humanos, parece ser que efectivamente existe una relación entre ambas. De hecho, ya sea en animales de experimentación como en humanos, se han observado diferencias entre la microbiota intestinal de sujetos sanos y la microbiota intestinal de sujetos con obesidad. Estas diferencias no siguen un patrón idéntico en todos los casos, ya que se ha podido demostrar que existe una variabilidad interindividual notoria; con lo cual, las futuras investigaciones deben abordar el problema de manera personalizada.

Una forma de tratar esta disbiosis de la microbiota intestinal puede ser modulándola para que vuelva a tener las características de una microbiota sana. En este sentido, las publicaciones más recientes se centran en el uso de probióticos y prebióticos para poder tratar de revertir la alteración que sufren personas obesas o con sobrepeso. En este artículo de revisión se ha querido estudiar el efecto de un prebiótico en concreto, la inulina; aunque existen múltiples compuestos distintos que también son capaces de ejercer efectos beneficiosos sobre la salud humana.

En la mayoría de los artículos resumidos anteriormente, se ha podido observar un aumento de *Bifidobacterium* tras la suplementación con inulina. De hecho, en múltiples estudios se ha demostrado la correlación negativa entre *Bifidobacterium* y personas con obesidad. Por otra parte, la suplementación con inulina también ha demostrado tener un papel positivo en la disminución de la resistencia a la insulina e insulina circulante. Estos resultados podrían ser prometedores, ya que la obesidad se considera un factor de riesgo en el desarrollo de resistencia a la insulina, la cual puede acabar provocando el desarrollo de diabetes tipo 2. Por lo tanto, una menor resistencia a la insulina podría traducirse en una menor incidencia de diabetes tipo 2.

En conclusión, aunque se requieren más investigaciones para comprender los efectos de los prebióticos sobre la microbiota intestinal y la salud, los resultados actuales sugieren que efectivamente los prebióticos, y en este caso la inulina, podrían representar una solución eficaz para el tratamiento de la obesidad, sin

perder de vista las intervenciones dietéticas y de actividad física Además, la combinación de prebióticos con cepas probióticas beneficiosas podría ofrecer un enfoque sinérgico para obtener mayores beneficios en la salud de los pacientes.

## 10. Bibliografía

- Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519–535. <https://doi.org/10.1016/J.gastrohep.2021.01.009>
- Arbolea, S., Suárez, M., Fernández, N., Mantecón, L., Solís, G., Gueimonde, M., & De Los Reyes-Gavilán, C. G. (2018). C-section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: Consequences for Future Health. *Review Article Ann Nutr Metab*, 73(3), 17–23. <https://doi.org/10.1159/000490843>
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Paslier, D. Le, Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J. M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., ... Zeller, G. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011 473:7346, 473(7346), 174–180. <https://doi.org/10.1038/NATURE09944>
- Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V, Young Koh, G., Nagy, A., Semenkovich, C. F., & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(44), 15718–15723. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., ... Schloter, M. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/S40168-020-00875-0/FIGURES/7>

- Brown, E. M., Sadarangani, M., & Finlay, B. B. (2013). The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunology* 2013 14:7, 14(7), 660–667. <https://doi.org/10.1038/NI.2611>
- Chambers, E. S., Byrne, C. S., Morrison, D. J., Murphy, K. G., Preston, T., Tedford, C., Garcia-Perez, I., Fountana, S., Serrano-Contreras, J. I., Holmes, E., Reynolds, C. J., Roberts, J. F., Boyton, R. J., Altmann, D. M., McDonald, J. A. K., Marchesi, J. R., Akbar, A. N., Riddell, N. E., Wallis, G. A., & Frost, G. S. (2019). Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial. *Gut*, 68(8), 1430–1438. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2019-318424>
- Ciofi, C., De Boer, M., Bruford, M. W., Hecht, M. K., Wallace, B., Macintyre, R. J., Lenk, P., Eidenmueller, B., Staudter, H., Wicker, R., & Wink, M.; I. J. (2006). Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006 444:7122, 444(7122), 1022–1023. <https://doi.org/10.1038/4441022A>
- Conlon, M. A., & Bird, A. R. (2014). The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients* 2015, Vol. 7, Pages 17-44, 7(1), 17–44. <https://doi.org/10.3390/NU7010017>
- Dewulf, E. M., Cani, P. D., Claus, S. P., Fuentes, S., Puylaert, P. G. B., Neyrinck, A. M., Bindels, L. B., De Vos, W. M., Gibson, G. R., Thissen, J. P., & Delzenne, N. M. (2013). Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*, 62(8), 1112–1121. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2012-303304>
- Gaudier, E., Jarry, A., Blottière, H. M., De Coppet, P., Buisine, M. P., Aubert, J. P., Laboisse, C., Cherbut, C., & Hoebler, C. (2004). Butyrate specifically modulates MUC gene expression in intestinal epithelial goblet cells deprived of glucose. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 287(6 50-6), 1168–1174. <https://doi.org/10.1152/AJPGI.00219.2004>

- Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*, *125*(6), 1401–1412. <https://doi.org/10.1093/JN/125.6.1401>
- Gong, J., Shen, Y., Zhang, H., Cao, M., Guo, M., He, J., Zhang, B., & Xiao, C. (2022). Gut Microbiota Characteristics of People with Obesity by Meta-Analysis of Existing Datasets. *Nutrients*, *14*(14). <https://doi.org/10.3390/NU14142993/S1>
- Hess, A. L., Benítez-Páez, A., Blædel, T., Larsen, L. H., Iglesias, J. R., Madera, C., Sanz, Y., & Larsen, T. M. (2020). The effect of inulin and resistant maltodextrin on weight loss during energy restriction: a randomised, placebo-controlled, double-blinded intervention. *European Journal of Nutrition*, *59*(6), 2507–2524. <https://doi.org/10.1007/S00394-019-02099-X>
- Hiel, S., Gianfrancesco, M. A., Rodriguez, J., Portheault, D., Leyrolle, Q., Bindels, L. B., Gomes da Silveira Cauduro, C., Mulders, M. D. G. H., Zamariola, G., Azzi, A. S., Kalala, G., Pachikian, B. D., Amadieu, C., Neyrinck, A. M., Loumaye, A., Cani, P. D., Lanthier, N., Trefois, P., Klein, O., ... Delzenne, N. M. (2020). Link between gut microbiota and health outcomes in inulin - treated obese patients: Lessons from the Food4Gut multicenter randomized placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, *39*(12), 3618–3628. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.005>
- Kasprzak-Drozd, K., Oniszczuk, T., Stasiak, M., & Oniszczuk, A. (2021). Beneficial Effects of Phenolic Compounds on Gut Microbiota and Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(7). <https://doi.org/10.3390/IJMS22073715>
- Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaïss, C. A., & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology* *2017* *17*:4, *17*(4), 219–232. <https://doi.org/10.1038/NRI.2017.7>
- Li, Y., Ren, L., Wang, Y., Li, J., Zhou, Q., Peng, C., Li, Y., Cheng, R., & Shen, X. (2022). The Effect of Breast Milk Microbiota on the Composition of Infant Gut Microbiota: A Cohort Study. *Nutrients*, *14*(24), 5397. <https://doi.org/10.3390/nu14245397>

- Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pessoa, S., Navarrete, P., & Balamurugan, R. (2020). The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*, 12(5), 1474. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>
- Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2017). Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, 9(9), 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
- Obesidad y sobrepeso*. (2021). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Omenetti, S., & Pizarro, T. T. (2015). The Treg/Th17 axis: A dynamic balance regulated by the gut microbiome. *Frontiers in Immunology*, 6(DEC), 639. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2015.00639/BIBTEX>
- Pabst, O., & Slack, E. (2020). IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific. *Mucosal Immunology*, 13(1), 12–21. <https://doi.org/10.1038/S41385-019-0227-4>
- Pierre, J. F., & Leone, V. A. (2020). The microbiome and health. *Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism*, 605–624. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-66162-1.00037-8>
- Pujari, R., & Banerjee, G. (2021). Impact of prebiotics on immune response: from the bench to the clinic. *Immunology and Cell Biology*, 99(3), 255–273. <https://doi.org/10.1111/IMCB.12409>
- Rodriguez, J., Neyrinck, A. M., Van Kerckhoven, M., Gianfrancesco, M. A., Renguet, E., Bertrand, L., Cani, P. D., Lanthier, N., Cnop, M., Paquot, N., Thissen, J.-P., Bindels, L. B., & Delzenne, N. M. (2022). Physical activity enhances the improvement of body mass index and metabolism by inulin: a multicenter randomized placebo-controlled trial performed in obese individuals. *BMC medicine*, 20(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02299-z>
- Salazar, N., Arbolea, S., Fernández-Navarro, T., de los Reyes-Gavilán, C. G., Gonzalez, S., & Gueimonde, M. (2019). Age-Associated Changes in Gut Microbiota and Dietary Components Related with the Immune System in

Adulthood and Old Age: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2019, Vol. 11, Page 1765, 11(8), 1765. <https://doi.org/10.3390/NU11081765>

Salazar, N., Dewulf, E. M., Neyrinck, A. M., Bindels, L. B., Cani, P. D., Mahillon, J., de Vos, W. M., Thissen, J. P., Gueimonde, M., de los Reyes-Gavilán, C. G., & Delzenne, N. M. (2015). Inulin-type fructans modulate intestinal Bifidobacterium species populations and decrease fecal short-chain fatty acids in obese women. *Clinical Nutrition*, 34(3), 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.06.001>

Sato, S., Chinda, D., Shimoyama, T., Iino, C., Kudo, S., Sawada, K., Mikami, T., Nakaji, S., Sakuraba, H., & Fukuda, S. (2022). A Cohort Study of the Effects of Daily-Diet Water-Soluble Dietary Fiber on Butyric Acid-Producing Gut Microbiota in Middle-Aged and Older Adults in a Rural Region. *Microorganisms*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091813>

Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., & Hardt, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, 18(1), 190–195. <https://doi.org/10.1038/OBY.2009.167>

Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>

Sharma, R. (2022). Emerging Interrelationship Between the Gut Microbiome and Cellular Senescence in the Context of Aging and Disease: Perspectives and Therapeutic Opportunities. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 14(4), 648. <https://doi.org/10.1007/S12602-021-09903-3>

Tawfik, M. M., Xie, H., Zhao, C., Shao, P., & Farag, M. A. (2022). Inulin fructans in diet: Role in gut homeostasis, immunity, health outcomes and potential therapeutics. *International Journal of Biological Macromolecules*, 208, 948–961. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.218>

Theis, K. R., Romero, R., Winters, A. D., Jobe, A. H., & Gomez-Lopez, N. (2020). Lack of Evidence for Microbiota in the Placental and Fetal Tissues of Rhesus Macaques. *mSphere*, 5(3), e00210-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00210-20>

- van der Beek, C. M., Canfora, E. E., Kip, A. M., Gorissen, S. H. M., Olde Damink, S. W. M., van Eijk, H. M., Holst, J. J., Blaak, E. E., Dejong, C. H. C., & Lenaerts, K. (2018). The prebiotic inulin improves substrate metabolism and promotes short-chain fatty acid production in overweight to obese men. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *87*, 25–35. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2018.06.009>
- Wang, H. B., Wang, P. Y., Wang, X., Wan, Y. L., & Liu, Y. C. (2012). Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Digestive Diseases and Sciences*, *57*(12), 3126–3135. <https://doi.org/10.1007/S10620-012-2259-4>
- Wang, Y. (2008). Prebiotics: Present and future in food science and technology. *Food Research International*, *42*, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2008.09.001>
- Xu, C., Zhu, H., & Qiu, P. (2019). Aging progression of human gut microbiota. *BMC Microbiology*, *19*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S12866-019-1616-2/FIGURES/4>
- Younis K, Ahmad S, & Jahan K. (2015). Health Benefits and Application of Prebiotics in Foods. *J Food Process Technol*, *6*, 433. <https://doi.org/10.4172/2157-7110.1000433>
- Zhang, M., Sun, K., Wu, Y., Yang, Y., Tso, P., & Wu, Z. (2017). Interactions between Intestinal microbiota and host immune response in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*, *8*(AUG), 942. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2017.00942/BIBTEX>