

USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: PERSPECTIVAS

USE OF PROBIOTICS IN OBESITY TREATMENT: PERSPECTIVES

Júlia Siqueira Batista, Alan Pereira Chagas, Maria Carolina Rodrigues Ignácio, Tatiana Amabile de-Campos

DOI - 10.5935/2236-5117.2022v59a61

RESUMO

Objetivo: Esse artigo tem por objetivos discutir a relação existente entre a microbiota intestinal e a obesidade, descrever os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e apresentar a perspectiva de uso dos probióticos para o tratamento dessa doença. **Métodos:** Foi realizada revisão de literatura nas bases de dados PubMed, Google Scholar e Scientific Electronic Library Online (SciELO). As palavras-chave utilizadas foram "probiotics", "obesity", "dysbiosis", "microbiota". Foram selecionados apenas artigos em língua inglesa, sem restrição de data. **Resultados:** Diversos estudos mostram uma associação entre disbiose e obesidade. A suplementação com probióticos induz a modulação da microbiota, que é capaz de modificar o metabolismo por meio da produção de substâncias bioativas. Elas são responsáveis por estimular a secreção de hormônios relacionados à saciedade, aumentar a expressão de junções oclusivas no epitélio intestinal e aumentar a oxidação de ácidos graxos e o gasto de energia. Em estudos com animais, a suplementação com probióticos mostrou diversos efeitos benéficos, como menor ganho de massa e acúmulo de gordura, assim como melhor sensibilidade à insulina e redução de marcadores inflamatórios. A eficácia em estudos humanos foi evidenciada com cepas específicas e combinações probióticas, porém ainda não está totalmente clara, provavelmente por conta de fatores como uso de amostras pequenas, variabilidade de cepas utilizadas, de doses de probióticos e de tempo de estudo. **Conclusão:** Vários estudos têm mostrado potenciais efeitos terapêuticos de probióticos no tratamento da obesidade e distúrbios metabólicos relacionados, entretanto mais estudos clínicos de larga escala, randomizados e de longo prazo são necessários para incorporá-los na prática clínica.

Palavras-chave: probióticos; microbiota; obesidade; disbiose.

ABSTRACT

Objective: The objectives of this article are to discuss the relationship between the gut microbiota and obesity, to elucidate the pathophysiological mechanisms involved, and to present the perspective of the use of probiotics in the treatment of this disease. **Methods:** A literature review was carried out in PubMed, Google Scholar, and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases.

Júlia Siqueira Batista – Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina - Brasília - DF - Brasil

Alan Pereira Chagas – Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina - Brasília - DF - Brasil

Maria Carolina Rodrigues Ignácio – Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina - Brasília - DF - Brasil

Tatiana Amabile de-Campos – Universidade de Brasília, Departamento de Biologia Celular, Instituto de Ciências Biológicas - Brasília - DF - Brasil



Internet: juliasiba99@gmail.com



Conflito de interesses: não existem conflitos de interesse.

*The keywords used were "probiotics", "obesity", "dysbiosis", "microbiota". Only articles in English were selected with no date restriction. **Results:** Several studies demonstrate an association between obesity and dysbiosis. The use of probiotics can modulate the gut microbiota, which is able to modify the metabolism by producing bioactive substances. These are responsible for stimulating the secretion of hormones related to satiety, increasing the expression of tight junctions in the gut epithelium and the fatty acid oxidation, as well as the energy expenditure. In studies with mice, the use of probiotics showed several positive effects, such as less weight gain, fat reduction, improvement of insulin sensitivity, and reduction of inflammatory biomarkers. Probiotic efficacy has been evidenced in human studies with specific strains and probiotic combinations, but the existing evidence is not entirely clear, probably due to small sample sizes, variability in strains used, doses of probiotics, and length of the studies. **Conclusion:** Several studies demonstrated potential therapeutic effects of probiotics in the treatment of obesity and related metabolic disorders, however further research with large-scale, longer-term follow-up, and a placebo control is needed to incorporate them into clinical practice.*

Keywords: probiotics; microbiota; obesity; dysbiosis



INTRODUÇÃO

As mudanças nos hábitos alimentares, estilo de vida e a maior disponibilidade de comidas com alto teor calórico transformaram o sobrepeso e a obesidade em sérios problemas de saúde pública nas últimas décadas. Em 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimava que 13% da população adulta mundial era obesa e 39% estavam com sobrepeso, tendo a prevalência de obesidade quase triplicado entre 1975 e 2016¹. Embora sua etiologia esteja essencialmente relacionada a um desbalanço energético, com consumo elevado de calorias e gasto calórico reduzido, várias causas para esse desequilíbrio energético estabelecem a obesidade como uma doença multifatorial, sendo resultado da interação de condições genéticas, epigenéticas, hormonais, neuronais e ambientais².

Com o avanço progressivo de estudos científicos, essa relação multifatorial vem sendo cada vez mais elucidada e fatores tradicionalmente não considerados na fisiopatologia da doença passaram a ser variáveis determinantes no peso corporal e balanço energético. Nesse sentido, a microbiota intestinal enquanto reguladora de funções metabólicas do hospedeiro também tem sido apontada por diversos estudos como importante fator causal no desenvolvimento da obesidade^{3,4} e de outros distúrbios metabólicos, como diabetes mellitus tipo 2.

O microbioma intestinal - com aproximadamente 40 trilhões de micro-organismos⁵ - desempenha um importante papel na homeostase corporal, participando da digestão e absorção de nutrientes, produção de substâncias bioativas como ácidos graxos de cadeia curta, síntese de vitaminas, proteção contra micro-organismos patogênicos, controle do apetite, regulação de expressão gênica e modulação do sistema imune^{6,7}. Um desbalanço no equilíbrio da microbiota intestinal pode gerar, portanto, consequências prejudiciais ao metabolismo e contribuir para a manifestação de doenças como a obesidade. Estudos clínicos e em modelos animais demonstram que a microbiota intestinal de indivíduos obesos e com sobrepeso apresentam uma composição alterada, com desproporções em determinados filos de bactérias quando comparados com a composição da microbiota de indivíduos não obesos⁸.

Além disso, a microbiota intestinal também está intrinsecamente relacionada ao cérebro, em uma dupla via de sinalização que constitui o eixo cérebro-intestino. Por esta razão, a microbiota está associada

a alterações hormonais e inflamatórias que afetam a função metabólica e áreas cerebrais envolvidas no comportamento alimentar. Entretanto, a relação causal entre a composição da microbiota intestinal e a homeostase energética é complexa, devendo ser consideradas as variáveis idade, dieta e arcabouço genético, as quais influenciam diretamente essa relação⁹.

Os probióticos, por sua vez, surgem como ferramentas de modulação da microbiota intestinal, permitindo alterar as proporções de seus componentes (sua riqueza de espécies) e sua fisiologia, mostrando-se como potenciais intervenções terapêuticas no manejo clínico da obesidade.

MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nas bases de dados PubMed, Google Scholar e Scientific Electronic Library Online (SCiELO), utilizando como palavras-chave "probiotics", "obesity", "dysbiosis", "microbiota". Foram selecionados apenas artigos em língua inglesa, sem restrição de data.

DISBIOSE E OBESIDADE

A microbiota intestinal impacta de diversas maneiras no metabolismo energético. Componentes da população bacteriana são capazes de transformar fibras e nutrientes complexos em substâncias absorvíveis pelo organismo, estimulam a proliferação do epitélio intestinal e secretam substâncias bioativas capazes de modular o metabolismo energético por meio do eixo intestino-cérebro¹. A disbiose é caracterizada como um desbalanço na composição dessa microbiota, o que pode impactar na função metabólica sistêmica que esses micro-organismos exercem¹⁰.

A associação entre a obesidade e alterações na microbiota intestinal foi descrita em diversos estudos. Indivíduos obesos possuem diversas alterações na composição de sua microbiota intestinal, incluindo um geral decréscimo da diversidade de micro-organismos quando comparados aos não obesos^{10,11}. Neste contexto, foi observada uma maior quantidade de *Bacteroides* spp. potencialmente pró inflamatórias e de genes relacionados à resposta ao estresse oxidativo¹⁰. Além disso, observou-se a diminuição da prevalência de bactérias do gênero *Bacteroidetes* e um aumento de *Firmicutes* em indivíduos obesos, embora essa relação não tenha sido confirmada em todos os estudos¹⁰.



A disbiose encontrada no fenótipo obeso é, frequentemente, consequência de uma dieta rica em gorduras, o que modula o ambiente intestinal e seleciona determinadas bactérias. A redução de bifidobactérias Gram-positivas benéficas, por exemplo, é marcante nesse tipo de dieta, assim como o aumento de bactérias Gram-negativas oportunistas do gênero *Desulfovibrio*, que promovem inflamação por meio de sua capacidade de reduzir o sulfato em H₂S, danificando a barreira epitelial intestinal¹².

Essa alteração da microbiota intestinal, apesar de ser uma consequência de um estado nutricional que leva à obesidade, tem se mostrado como um fator determinante da patogenia da doença, uma vez que diversos estudos demonstram que a microbiota de um indivíduo obeso é individualmente capaz de causar obesidade^{10,11}. Experimentos com ratos livres de microrganismos (*Germ Free* - GF), por exemplo, demonstraram que esses animais desenvolveram obesidade após a colonização por uma microbiota retirada tanto de ratos obesos como de humanos obesos, mesmo com redução do consumo alimentar^{13,14,15}. Além disso, esse fenótipo foi revertido com a co-habitação desses animais com ratos colonizados por microbiota de indivíduos saudáveis¹⁴.

Esses resultados demonstram, portanto, que a microbiota também é um fator importante na patogenia da obesidade, que contribui para intensificar o processo iniciado por uma alimentação não balanceada. Além disso, a disbiose pode ser uma causa de dificuldade para o emagrecimento, mesmo com adequação da dieta, como foi demonstrado em um estudo de caso de uma mulher submetida a transplante fecal, cuja doadora, sua filha, tinha sobrepeso. Após o transplante, a mulher não apenas desenvolveu obesidade como também falhou em perder peso, mesmo com uma dieta e programa de exercícios clinicamente supervisionados¹⁶.

As alterações no metabolismo energético mediada pela microbiota intestinal ocorrem por diversos mecanismos. A descoberta de um dos mais relevantes deles iniciou-se com a verificação de que indivíduos obesos possuíam uma maior concentração sanguínea de lipopolissacarídeo (LPS) circulante¹⁷. Essa substância consiste em um componente da membrana externa de bactérias Gram-negativas, as quais têm seu crescimento favorecido com um desbalanço na microbiota¹⁸. A disbiose causada por uma dieta rica em gordura é capaz de modular a distribuição e reduzir a expressão de junções de oclusão do epitélio intestinal, como a zonula occludens-1, ocludinas e claudinas, além de

gerar degradação do muco no intestino, levando a um desarranjo na barreira intestinal que permite maior transposição de bactérias e de endotoxinas como o LPS para a corrente sanguínea^{11,12,17}.

O LPS circulante intensifica a inflamação característica da obesidade, por meio da sinalização com o receptor do tipo Toll-like 4 (*Toll like receptor 4* - TLR4), presente não apenas em células imunes, mas também em diversos outros tecidos e células, incluindo adipócitos e células hepáticas^{17,19}. O sinal do TLR4-CD14 resulta na ativação do fator de transcrição NF- κ B, que induz a expressão de fatores pró inflamatórios, como IL-6, TNF- α , IL-1 e PAI-1, agravando o estado de inflamação geral (18,20). Ademais, a sinalização do TLR4 influencia no mecanismo de armazenamento de lipídios, por meio da supressão da expressão de fator adipocitário induzido pelo jejum (*Fasting Induced Adipose Fator* - FIAF), um peptídeo que atua na inibição da lipoproteína lipase (LPL), enzima circulante que catalisa a hidrólise de triglicerídeos carreados por lipoproteínas. Essa supressão aumenta a atividade da LPL nos adipócitos, o que gera uma maior deposição de triglicerídeos e, assim, favorece o depósito de gordura^{12,21}.

A sinalização do TLR-4 induzida pelo LPS também é capaz de induzir a resistência insulínica, por meio da ativação de serina quinases que promovem a fosforilação de resíduos de serina em IRS-1, uma proteína envolvida na via sinalizadora da insulina; a modificação pós traducional dessa proteína é um conhecido marcador de resistência insulínica. Além disso, a via do TLR4 gera aumento da expressão de óxido nítrico sintase induzível (iNOS), o que induz a S-nitrosilação, processo no qual o óxido nítrico (NO) reage com resíduos de cisteína de proteínas, alterando sua função. Nesse contexto, a S-nitrosilação do receptor de insulina, de IRS-1 e de Akt é capaz de gerar resistência insulínica¹⁷.

Além disso, existem evidências de que a microbiota intestinal modula a atividade do sistema endocanabinóide, que é notoriamente aumentada na obesidade¹². Isso ocorre por meio do aumento da expressão do receptor CB1 por certas bactérias, o que, além de aumentar a permeabilidade intestinal^{10,12}, ativa a expressão de genes envolvidos na diferenciação de adipócitos (PPAR- γ , Ap2, C/EBP- α) e na lipogênese (SREBP-1c, ACC, FAS), favorecendo o ganho de peso²².

Em conjunto, essas evidências sugerem que a obesidade é fortemente relacionada a uma microbiota intestinal alterada, que contribui para a patogenia dessa doença. A



diversidade microbiana é chave para evitar esses efeitos prejudiciais¹¹, o que pode ser alcançado por meio da modulação da microbiota por probióticos e prebióticos, que favorecem o crescimento de bactérias benéficas.

PROBIÓTICOS E OBESIDADE: MECANISMOS

A administração de probióticos tem mostrado efeitos promissores no controle da obesidade em estudos experimentais com animais e em ensaios clínicos. Esse efeito vantajoso para o metabolismo humano pode ser explicado por diversos mecanismos. Além de promover o controle de patógenos por meio de efeitos de antagonismo a seu crescimento e competição por adesão no epitélio e nutrientes, os microrganismos benéficos presentes nos probióticos são capazes de secretar diversas substâncias bioativas e modular o metabolismo energético¹.

No intestino grosso, a microbiota é capaz de degradar polissacarídeos não digeríveis, o que resulta na liberação de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente acetato, propionato e butirato¹⁰. Essas moléculas, além de constituírem a principal fonte de energia dos colonócitos¹¹, atuam como sinalizadores, por meio da ligação aos receptores GPR41 e GPR43 e consequente estimulação, por exemplo, da secreção de hormônios relacionados à saciedade, como GLP-1 e peptídeo YY, o que promove o controle do comportamento alimentar e o aumento da sensibilidade à insulina^{10,11,12,23}. Os AGCC também atuam nos adipócitos, onde são capazes de aumentar a lipólise e estimular a produção de leptina, o que também contribui para a redução do apetite²⁴.

Além disso, a sinalização dos AGCC atua na redução da inflamação, por meio do aumento da expressão de junções oclusivas e o aumento da produção de muco, contribuindo para a redução da permeabilidade intestinal e prevenindo a endotoxemia causada pelo LPS^{11,17,19}. Ademais, o acetato e o butirato são capazes de aumentar a oxidação de ácidos graxos e o gasto de energia, por meio da ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), por exemplo¹⁷.

Em um estudo com ratos obesos, demonstrou-se que a administração de butirato de sódio nesses animais reduziu o peso corporal por meio do aumento da oxidação de gorduras e do gasto energético²⁵. Em um outro estudo, a suplementação oral de acetato,

propionato e butirato em ratos alimentados com uma dieta rica em gorduras foi capaz de melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir o peso corporal sem alterações na ingestão alimentar ou na taxa de atividade física²⁶.

Na obesidade, observa-se uma redução de bactérias produtoras de AGCC¹¹, e a produção dessas substâncias por microrganismos presentes em probióticos tem mostrado resultados positivos no tratamento da patologia. A *Akkermansia muciniphila*, por exemplo, é uma bactéria colonizadora do muco intestinal que está drasticamente reduzida na condição de obesidade^{11,20}. Este microrganismo é capaz de degradar a mucina presente no muco intestinal e, a partir dele, produzir AGCC e oligossacarídeos²⁷, gerando os efeitos positivos citados e promovendo o crescimento de outras bactérias benéficas¹². Além disso, essa bactéria é um dos microrganismos capazes de diminuir a função de endocanabinóides, melhorando a barreira intestinal²⁸. A partir desses mecanismos, a administração de *A. muciniphila* de fato demonstrou diminuição na endotoxemia e na inflamação do tecido adiposo, apresentando correlação negativa com o peso corporal em animais e humanos¹².

A suplementação de probióticos com *Lactobacillus rhamnosus* também demonstrou reduzir o ganho de peso corporal e a massa total de tecido adiposo em camundongos alimentados com dieta rica em gordura²⁹. Um potencial mecanismo para esse efeito é a observada redução da expressão de enzimas relacionadas à lipogênese, como a ácido graxo sintase, a esteroil-CoA desaturase-1 e a acetil-CoA carboxilase, no uso dessa suplementação³⁰. Além disso, essa bactéria aumenta a expressão de junções oclusivas no epitélio do intestino, diminuindo a permeabilidade intestinal e a endotoxemia por translocação de LPS³¹.

Ademais, a suplementação com *Lactobacillus paracasei* F19 resultou em menor gordura corporal total e redução da quantidade de triglicerídeos em diferentes frações de lipoproteínas em ratos alimentados com dieta rica em gordura. O aumento do nível sérico de FIAF, que regula a deposição de lipídios nos adipócitos, foi observado, o que constitui um possível mecanismo para a contribuição benéfica desse microrganismo na obesidade^{32,33}.



ESTUDOS COM MODELOS ANIMAIS DE OBESIDADE

Sabe-se que o consumo crônico de dieta rica em gordura causa disbiose intestinal e distúrbios metabólicos. Assim, com base nos aspectos físicos, biológicos, químicos, perfil de marcadores inflamatórios e nas alterações na diversidade dos microrganismos intestinais de cada indivíduo, linhagens bacterianas são comumente usadas como probióticos. Vários estudos descreveram os efeitos benéficos de linhagens específicas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* no quadro de síndrome metabólica e obesidade.³⁴

Um estudo foi realizado para avaliar os efeitos preventivos da linhagem probiótica *Lactobacillus plantarum* LB818 no acúmulo de gordura no tecido adiposo e na esteatose hepática de camundongos obesos, a fim de estabelecer a eficácia na modulação da microbiota intestinal desses animais.³⁵ Os camundongos foram divididos em quatro grupos, sendo um grupo com dieta normal, outro apenas com dieta rica em gordura, um com a dieta rica em gordura associada com sinvastatina e outro com a dieta rica em gordura associada com *L. plantarum* LB818. Os animais foram observados durante oito semanas. Amostras de sangue foram coletadas para análise dos parâmetros bioquímicos séricos e glicemia, além de avaliação histológica do fígado e tecido adiposo. Como resultado, esse estudo demonstrou que o LB818 suprimiu o ganho de peso corporal, diminuiu o depósito de gordura no tecido adiposo, melhorou o perfil lipídico e reduziu os níveis de glicemia em jejum. Além disso, LB818 alterou a proporção da flora intestinal e restaurou a quantidade de bactérias essenciais, incluindo *Akkermansia*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, mantendo ainda um equilíbrio na relação Bacteroidetes:Firmicutes, evitando assim um desequilíbrio do microbioma intestinal dos animais e atenuando a obesidade em camundongos obesos.

Outro estudo utilizando *L. rhamnosus* LS-8 e *L. crustorum* MNO47 buscou avaliar o efeito anti-obesidade em animais com a suplementação destas linhagens probióticas, ilustrando um potencial mecanismo que explicasse esse feito em camundongos que receberam uma dieta rica em gorduras e frutose.³⁶ Durante dez semanas, os animais foram submetidos a esse padrão de dieta, sendo um grupo suplementado com as referidas bactérias e o outro não. Foram analisados índices metabólicos relacionados à obesidade, como tolerância à glicose, resistência à insulina, níveis de lipídeos séricos, função

hepática, hormônios e citocinas inflamatórias, além do monitoramento da resposta inflamatória e metabolismo lipídico por análise do tecido hepático e adiposo. Somado a isso, avaliou-se também a composição da microbiota intestinal em amostras fecais. Como resultado, o estudo mostrou que a suplementação das linhagens probióticas reduziu significativamente o ganho de peso corporal e a resistência à insulina nos camundongos obesos, além de praticamente inibir a resposta inflamatória, com redução dos níveis de TNF-alfa, IL-1beta e IL-6 no soro desses animais. Ademais, essas duas estirpes modularam a microbiota intestinal, diminuindo a abundância de *Bacterioides* e *Desulfovibrio* e aumentando o número de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, o que provocou aumento nos níveis de ácidos graxos de cadeia curta nas fezes e baixaram os níveis de LPS circulantes.

Foi conduzido, também, em um estudo para investigar o efeito da administração de cinco linhagens de *Lactobacillus* (*L. casei* NCU011054, *L. fermentum* NCU0413, *L. acidophilus* NCU433, *Ls rhamnosus* NCU2217, *L. paracasei* NCU622) em camundongos obesos induzidos por dieta rica em gordura.³⁷ Os animais foram divididos em sete grupos, onde um grupo não se alimentou da dieta (i), outro se alimentou apenas da dieta (ii) e os outros cinco foram induzidos com dieta associada a suplementação com cada uma das cepas isoladamente (iii; dieta + NCU011054; iv: dieta + NCU0413; v: dieta + NCU433; vi: dieta + NCU2217; vii: dieta + NCU622). No final de nove semanas, os parâmetros foram analisados por meio da coleta do sangue, avaliação do tecido adiposo, fígado e rins. Como resultado, o estudo demonstrou que as cepas de *Lactobacillus* apresentaram capacidade de reduzir o peso corporal, o ganho de peso, o índice de Lee, além de regular o metabolismo lipídico, reduzir a glicose no sangue e melhorar a morfologia do tecido adiposo. Somado a isso, eles também se mostraram capazes de ajudar a diminuir o nível de leptina e aumentar a adiponectina sérica, melhorando, então, a inflamação e prevenindo metabólismos relacionados à obesidade e outras doenças. Além disso, as cinco linhagens afetaram o metabolismo lipídico, inibindo o desenvolvimento de obesidade, diminuindo o acúmulo de gordura e os níveis de triglicérides no fígado.

Sabe-se, ainda, que a obesidade está associada a uma inflamação crônica de baixo grau. Foi demonstrado em alguns estudos que algumas bactérias produtoras de exopolissacarídeo (EPS) têm efeitos antagônicos nas condições inflamatórias gastrointestinais³⁸. Assim, foi conduzido um estudo com animais, que teve como objetivo avaliar o efeito de uma cepa de *Bifidobacterium*



produtora de EPS: *B. animalis* IPLA R1³⁹. Os camundongos foram divididos em três grupos, onde um recebeu dieta padrão, outro uma dieta de curto prazo rica em gordura e outro a dieta rica em gordura associada com *B. animalis* IPLA R1. Como resultado, viu-se que essa *cepa* tem um efeito protetor contra os fenômenos metabólicos dessa dieta em questão, por promover a oxidação de ácidos graxos hepáticos e diminuir a síntese destes, levando assim a uma redução do acúmulo de gordura no fígado. Além disso, foi capaz de diminuir a insulinemia e melhorar o metabolismo da glicose nesses animais suplementados. Os mecanismos exatos pelo qual a regulação da inflamação intestinal e do metabolismo lipídico ocorre, com a suplementação de *B. animalis*, não foram elucidados, mas mudanças na microbiota intestinal podem ser evocadas no mecanismo de ação da estirpe IPLA R1 em distúrbios metabólicos relacionados à obesidade. Somado a isso, a relevância da produção de EPS deve ser desvendada para se saber se o desenvolvimento de tais linhagens poderia ser interessante no manejo de doenças relacionadas à obesidade.

Alguns outros estudos usando diferentes *cepas* de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* não conseguiram demonstrar os efeitos benéficos da terapia probiótica em animais obesos. Uma revisão sistemática realizada mostrou que diferentes linhagens de *L. plantarum* (incluindo *L. plantarum* DSM15313, *L. plantarum* NCIMB8826, *L. plantarum cepa* No 14, assim como *L. acidophilus* NCDC13, *L. gasserii* SBT2025, *L. casei cepa Shirota* 4,159,029 e *L. coryniformis* CECT57) não teve nenhum efeito significativo sobre o peso dos animais obesos⁴⁰. Além disso, é importante considerar as interações potenciais que podem ocorrer entre ingredientes alimentares utilizados nos experimentos e entre as próprias *cepas* de certas bactérias. Esse fato é sugerido nos dois estudos a seguir. Um deles, realizado em 2004, mostrou que a administração de uma mistura de *L. acidophilus* LA140, *L. casei* LC107, *B. bifidum* BBL730 e isoflavonas induziram uma diminuição no peso corporal e no acúmulo de gordura, sendo, entretanto, esse efeito não observado após a suplementação de probióticos isoladamente⁴¹. E outro estudo, conduzido em 2017, mostrou que uma *B. animalis* VKB e *B. animalis* VKL administrados isoladamente reduziram o peso corporal em camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura, porém, quando combinados, não tiveram efeitos anti-obesidade significativos⁴².

Portanto, é interessante considerar que esses estudos diferem claramente nas linhagens bacterianas usadas,

nos modelos animais de obesidade, no período de indução de obesidade pela dieta, na dosagem de suplementação e no período de tratamento, tornando difícil identificar o probiótico mais eficaz na redução de peso. Além disso, foram encontrados alguns poucos resultados anti-obesogênicos não significativos de *cepas* probióticas específicas, refletindo interações entre estirpes e entre alimentos da dieta dos animais. Entretanto, é válido ressaltar que a maior parte dos estudos experimentais demonstra propriedades anti-obesidade dos probióticos⁴⁰, por meio de diferentes mecanismos de ação, possibilitando, assim, o teste desses elementos como uma terapia potencial para a obesidade em ensaios clínicos.

ENSAIOS CLÍNICOS: PROBIÓTICOS COMO OPÇÃO TERAPÊUTICA PARA OBESIDADE

Em função dos resultados promissores obtidos em estudos com modelos animais, os probióticos têm sido amplamente testados como opção terapêutica no manejo da obesidade em estudos clínicos, os quais podem ser basicamente subdivididos em duas categorias: os conduzidos em adultos e aqueles conduzidos em crianças e adolescentes. Entretanto, a grande variedade do desenho experimental, número de participantes, tipo de probiótico, forma de administração (se isolado ou combinado), dose e duração da intervenção favorece o surgimento de resultados nem sempre equivalentes dentro dos parâmetros analisados, embora promissores em sua maioria.

Espécies dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são extensamente utilizadas nos estudos com modelos animais de obesidade devido à baixa patogenicidade e baixo nível de resistência a antimicrobianos⁴³. Os ensaios clínicos, por sua vez, testam a eficácia terapêutica de probióticos que, em sua maioria, são combinações de linhagens pertencentes a esses dois gêneros supracitados.

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado para o efeito placebo realizado no Canadá incluiu 125 adultos obesos, com idade entre 18 e 55 anos e IMC na faixa de 29 a 41 kg/m². O estudo foi conduzido em duas fases, sendo a primeira dedicada à perda de peso com um programa supervisionado de restrição dietética e a segunda com enfoque na manutenção do peso. Durante as duas fases do programa, cada participante recebeu 2 cápsulas por dia do placebo ou da formulação LPR, a qual continha oligofrutose, inulina e *Lactobacillus rhamnosus*. A aplicação de questionários específicos revelou que as



mulheres do grupo LPR apresentaram, além da perda de peso, uma queda significativa na sensação de fome, nos desejos alimentares e na desinibição, a qual mensura a tendência a comer de maneira exagerada. Também foram documentadas mudanças importantes na saciedade, humor e comportamentos alimentares, o que reforça a hipótese do eixo cérebro-intestino impactar no controle do apetite e manejo da obesidade⁴⁴.

Outro estudo desenvolvido na Coreia do Sul avaliou o efeito anti-obesidade do probiótico *Lactobacillus gasseri* BNR17. Foram selecionados 90 voluntários adultos com IMC na faixa de 25 a 35 kg/m² e divididos igualmente em três grupos: placebo, baixa dose de probiótico e alta dose de probiótico, que receberam a suplementação aliada a mudanças do estilo de vida por 12 semanas. A circunferência abdominal teve uma redução significativa nos dois grupos que receberam a intervenção quando comparados com o grupo placebo. Além disso, os que receberam elevadas doses do probiótico apresentaram diminuição do tecido adiposo visceral, o que demonstra o potencial efeito anti-obesidade deste probiótico⁴⁵.

A combinação de linhagens de probióticos também foi testada. Um outro ensaio clínico sul-coreano e com desenho semelhante ao anterior avaliou o efeito da associação de *Lactobacillus curvatus* HY7601 e *L. plantarum* KY1032. Os 120 participantes com sobrepeso foram submetidos ao tratamento em associação com mudanças no estilo de vida por 12 semanas e o grupo intervenção apresentou, em relação ao grupo placebo, reduções mais significativas no peso corporal e no IMC. Além disso, os participantes que receberam a suplementação probiótica tiveram maiores quedas no total e percentual de gordura, bem como nos níveis séricos de biomarcadores de inflamação vascular como Lp-PLA2 e ox-LDL, o que representa uma diminuição do estresse oxidativo e inflamatório desses indivíduos⁴⁶.

Ao encontro desses resultados que expressam redução de biomarcadores inflamatórios, um estudo clínico espanhol recrutou 48 crianças obesas entre 10 e 15 anos que receberam aconselhamento dietético e foram designadas a tomar as cápsulas diárias com ou sem probiótico *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 durante 13 semanas. Além da melhora do IMC (comum a todas as crianças), os participantes do grupo que recebeu a suplementação de probióticos apresentaram diminuição significativa na proteína C reativa de alta sensibilidade circulante e proteína quimioatraente de monócitos-1 e um aumento no colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), sugerindo que os probióticos

aliados a um aconselhamento dietético podem ser eficazes na melhora do status inflamatório e na redução dos parâmetros aterogênicos em crianças obesas⁴⁷.

Um ensaio clínico conduzido em Tóquio avaliou o efeito anti-obesidade de uma outra linhagem do gênero *Bifidobacterium* e os resultados de biomarcadores séricos foram concordantes com os supracitados. Oitenta participantes com sobrepeso foram randomizados para receber cápsulas de placebo ou *B. breve* B-3 diariamente por 12 semanas. A área de gordura visceral aumentou de maneira significativa nas semanas 4 e 8 apenas no grupo de placebo. A massa gorda corporal e o percentual de gordura corporal foram significativamente menores no grupo que recebeu o probiótico do que no grupo placebo nessas mesmas semanas. Apesar dos parâmetros sanguíneos serem semelhantes entre os dois grupos, a ingestão de *B. breve* B-3 diminuiu os níveis de triglicérides e aumentou os níveis de HDL quando comparados com os valores obtidos antes de iniciar a suplementação⁴⁸.

Em contrapartida, outros estudos falharam em reproduzir esses mesmos resultados. A suplementação diária por 16 semanas com VSL#3 (uma mistura de *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum subsp. longum*, *Bifidobacterium longum subsp. infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgarius*) não se mostrou efetiva na redução de peso corporal, circunferência abdominal e gordura visceral quando testados em adolescentes latinos obesos, pelo contrário, os participantes que receberam a mistura VSL#3 apresentaram aumento na adiposidade total e adiposidade do tronco⁴⁹. Um outro exemplo semelhante investigou o efeito da linhagem de probiótico *Lactobacillus salivarius* Ls-33 nos biomarcadores séricos relativos à inflamação e à síndrome metabólica em adolescentes com obesidade. Ao final das 12 semanas, não houve diferenças entre os dois grupos (placebo e probiótico) nas mudanças que ocorreram em relação a medidas antropométricas, pressão arterial, nível glicêmico, resistência insulínica, peptídeo C, colesterol, LDL, HDL, triglicérides, proteína C reativa, IL-6, fator de necrose tumoral dentre outros. Esses resultados negativos sinalizam que nem sempre os resultados obtidos são promissores e há muitas variáveis a serem analisadas e consideradas em cada ensaio clínico⁵⁰.

Por fim, é importante destacar que apesar dos avanços nos estudos clínicos que testaram o uso de probióticos



no tratamento da obesidade, ainda há poucas evidências do seu potencial preventivo em pessoas não obesas.

CONCLUSÃO

A obesidade vem aumentando em todo o mundo e tomando proporções pandêmicas nas últimas décadas, sendo considerada, portanto, um sério problema de saúde pública. A causa da obesidade é multifatorial, logo não é pautada apenas num desequilíbrio energético de consumo e gasto calórico, mas também em outros fatores como condições ambientais, genéticas, epigenéticas, hormonais e neuronais. Sabe-se que a microbiota intestinal pode desempenhar funções específicas na disfunção metabólica, neuro-hormonal e imunológica associada à obesidade. Visto que a composição dessa microbiota é diferente em indivíduos obesos e magros, e que há uma associação entre a disbiose, obesidade e problemas metabólicos, observada em estudos animais e ensaios clínicos, é fundamental estabelecer quais cepas são capazes de desempenhar um papel protetor ou e quais são patogênicas no desenvolvimento da obesidade.

Assim, vários estudos têm mostrado potenciais efeitos terapêuticos de probióticos no peso corporal, IMC, circunferência abdominal, depósito de gordura, perfil lipídico e estado de inflamação crônica, o que representa a possibilidade de novas abordagens no tratamento e prevenção da obesidade e distúrbios metabólicos relacionados. Entretanto, falta a definição de quais cepas das bactérias são potencialmente mais eficazes, pois houve uma grande variedade quanto ao desenho dos estudos, tanto em animais quanto em humanos, seja pelos modelos diferentes de camundongos e números de participantes, como pelo tempo de tratamento, dosagem de suplementação, forma de administração e duração da intervenção. Isso, somado à escassez de estudos prospectivos a longo prazo, favorece o aparecimento de resultados nem sempre equivalentes e benéficos.

Logo, maiores investigações baseadas em estudos clínicos de larga escala, randomizados, padronizados, controlados por placebo e de longo prazo são necessários para implementar os probióticos como uma ferramenta eficaz no tratamento da obesidade e doenças relacionadas, bem como estabelecer as cepas, doses e duração de tratamento.

Sendo assim, apesar de mais estudos serem necessários, a suplementação com probióticos se mostra como uma perspectiva promissora de tratamento para a obesidade e distúrbios metabólicos associados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019; 11(11): 2690-2717. <https://doi.org/10.3390/nu11112690>
2. Al-Assal K, Martinez AC, Torrinhas RS, Cardinelli C, Waitzberg D. Gut microbiota and obesity. *Clinical Nutrition Experimental*. 2018; 20: 60-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yclnex.2018.03.001>.
3. Kasselmann LJ, Vernice NA, DeLeon J. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis*. 2018; 271: 203-213. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.036>
4. Cerdó T, Ruiz A, Campoy C. Human Gut Microbiota and Obesity During Development. In: *Adiposity - Omics And Molecular Understanding*. Intech open. 2017, p. 265-285. <http://dx.doi.org/10.5772/65928>.
5. Clercq NC, Groen AK, Romijn JA, Nieuwdorp M. Gut Microbiota in Obesity and Undernutrition. *Advances in nutrition*. 2016; 7(6): 1080-1089. <https://doi.org/10.3945/an.116.012914>
6. Kaplan JL, Walker WA. Early gut colonization and subsequent obesity risk. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2012; 15(3): 278-284. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835133cb>
7. Aziz Q, Doré J, Emmanuel A, Guarner F, Quigley EM. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2013; 25(1): 4-15. <https://doi.org/10.1111/nmo.12046>
8. Pindjakova J, Sartini C, Lo Re O, Rappa F, Coupe B, Lelouvier B, et al. Gut Dysbiosis and Adaptive Immune Response in Diet-induced Obesity vs. Systemic Inflammation. *Frontiers in microbiology*. 2017, 8: 1157. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01157>
9. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *Journal of obesity*. 2016; 2016: 1-27. <https://doi.org/10.1155/2016/7353642>
10. Gérard, P. Gut microbiota and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016; 73(1): 147-162. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2061-5>
11. Patterson EE, Rya PM, Cryan JF, Dinan TG, Paul Ross R, Fitzgerald GF, & Stanton CE. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate Medical Journal*. 2016; 92(1087): 286-300. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133285>



12. Cândido FG, Valente FX, Grześkowiak ŁM, Moreira APB, Rocha D, & Alfenas R. Impact of dietary fat on gut microbiota and low-grade systemic inflammation: mechanisms and clinical implications on obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2018; 69(2): 125–143. <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1343286>
13. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, & Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444(7122): 1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
14. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science (New York, N.Y.)*. 2013; 341:6150. <https://doi.org/10.1126/science.1241214>
15. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5. *Science*. 2010; 328(5975): 228–231. <https://doi.org/10.1126/science.1179721>
16. Alang N, Kelly CR. Weight gain after fecal Microbiota transplantation. *Open Forum Infectious Diseases*. 2015; Feb 4; 2(1): ofv004. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv004>
17. Saad MJ, Santos A., Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda)*. 2016 Jul;31(4):283-93. <https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2015>
18. Szablewski L. Human Gut Microbiota in Health and Alzheimer's Disease. *JAlzheimers Dis*. 2018;62(2):549-560. <https://doi.org/10.3233/JAD-170908>
19. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Mar;3(3):207-15. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70134-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70134-2)
20. Fukuda S, Ohno H. Gut microbiome and metabolic diseases. *Semin Immunopathol*. 2014 Jan;36(1):103-14. <https://doi.org/10.1007/s00281-013-0399-z>
21. Harakeh SM, Khan I, Kumosani T, Barbour E, Almasaudi SB, Bahijri SM, et al. Gut Microbiota: A Contributing Factor to Obesity. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2016; 6: 95. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00095>
22. Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, Cani PD. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol*. 2010 Jul;6:392. <https://doi.org/10.1038/msb.2010.46>
23. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013 Feb;34(1): 39-58. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.11.001>
24. da Silva TF, Casarotti SN, de Oliveira GLV, Penna ALB. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on the biochemical, clinical, and immunological markers, as well as on the gut microbiota of obese hosts. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(2):337-355. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1733483>
25. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009 Jul;58(7):1509-17. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>
26. den Besten G, Bleeker A, Gerding A, van Eunen K, Havinga R, van Dijk TH, et al. Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR γ -Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes*. 2015 Jul;64(7):2398-408. <https://doi.org/10.2337/db14-1213>
27. Lukovac S, Belzer C, Pellis L, Keijsers BJ, de Vos WM, Montijn RC, et al. Differential modulation by *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. *mBio*. 2014 Aug;5(4). <https://doi.org/10.1128/mBio.01438-14>
28. Cani PD, Geurts L, Matamoros S, Plovier H, Duparc T. Glucose metabolism: focus on gut microbiota, the endocannabinoid system and beyond. *Diabetes Metab*. 2014; 40:246–257. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.02.004>
29. Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show antiobesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1761:736–744 <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2006.05.007>
30. Ji YS, Kim HN, Park HJ, Lee JE, Yeo SY, Yang JS, et al. Modulation of the murine microbiome with a concomitant anti obesity effect by *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus sakei* NR28. *Benef Microbes*. 2012; 3:13–22 <https://doi.org/10.3920/BM2011.0046>
31. Gomes AC, Bueno AA, de Souza RG, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J*. 2014 Jun;13:60. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-60>
32. Aronsson L, Huang Y, Parini P, Korach-Andre M, Hakansson J, Gustafsson JA, et al. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). *PLoS One*. 2010;5:13087
33. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104:979–984



34. Mazloom K, Siddiqi, I, & Covasa, M. Probiotics: How effective are they in the fight against obesity? *Nutrients*. 2019; 11(2):1–24. <https://doi.org/10.3390/nu11020258>
35. Hussain A, Kwon MH, Kim HK, Lee HS, Cho JS, & Lee YI. Anti-Obesity Effect of *Lactobacillus plantarum* LB818 Is Associated with Regulation of Gut Microbiota in High-Fat Diet-Fed Obese Mice. *Journal of Medicinal Food*. 2020; 23(7):750–759. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.4627>
36. Wang T, Yan H, Lu Y et al. Anti-obesity effect of *Lactobacillus rhamnosus* LS-8 and *Lactobacillus crustorum* MN047 on high-fat and high-fructose diet mice base on inflammatory response alleviation and gut microbiota regulation. *Eur J Nutr*. 2020; 59:2709–2728. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02117-y>
37. Wang M, Zhang B, Hu J, Nie S, Xiong T & Xie M. Intervention of five strains of *Lactobacillus* on obesity in mice induced by high-fat diet. *Journal of Functional Foods*. 2020 June; 72: 104078. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104078>
38. Fanning S, Hall LJ, Cronin M, Zomer A, MacSharry J, Goulding D, et al. Bifidobacterial surface-exopolysaccharide facilitates commensal-host interaction through immune modulation and pathogen protection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012; 109(6): 2108–2113. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115621109>
39. Salazar N, Neyrinck AM, Bindels LB, Druart C, Ruas-Madiedo P, Cani PD, et al. Functional effects of EPS-producing bifidobacterium administration on energy metabolic alterations of diet-induced obese mice. *Frontiers in Microbiology*. 2019 Aug; 10: 1–12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01809>
40. Ejtahed H, Angoorani P, Soroush A, Atlasi R, Hasani-Ranjbaa S, Mortazavian A, et al. Probiotics supplementation for the obesity management; A systematic review of animal studies and clinical trials. *Journal Of Functional Foods*. 2019; 52:228-242. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2018.10.039>.
41. Ali AA, Velasquez MT, Hansen CT, Mohamed AI & Bhatena SJ. Effects of soybean isoflavones, probiotics, and their interactions on lipid metabolism and endocrine system in an animal model of obesity and diabetes. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2004; 15(10): 583–590. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2004.04.005>
42. Bubnov RV, Babenko LP, Lazarenko LM et al. Comparative study of probiotic effects of *Lactobacillus* and *Bifidobacteria* strains on cholesterol levels, liver morphology and the gut microbiota in obese mice. *EPMA Journal*. 2017; 8:357–376. <https://doi.org/10.1007/s13167-017-0117-3>
43. Cerdó T, García-Santos JA, G Bermúdez M, Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients*. 2019; 11(3): 635-666. <https://doi.org/10.3390/nu11030635>
44. Sanchez M, Darimont C, Panahi S, Drapeau V, Marette A, Taylor, VH, et al. Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients*. 2017; 9(3): 284-301. <https://doi.org/10.3390/nu9030284>
45. Kim J, Yun JM, Kim MK, Kwon O, Cho B. *Lactobacillus gasseri* BNR17 Supplementation Reduces the Visceral Fat Accumulation and Waist Circumference in Obese Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of medicinal food*. 2018; 21(5): 454–461. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.3937>
46. Jung S, Lee YJ, Kim M; Kim M, Kwak JH, et al. Supplementation with two probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032, reduced body adiposity and Lp-PLA2 activity in overweight subjects. *Journal Of Functional Foods*. 2015; 19: 744-752. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.10.006>.
47. Sanchis-Chordà J, Del Pulgar E, Carrasco-Luna J, Benítez-Páez A, Sanz Y, et al. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 supplementation improves inflammatory status in insulin-resistant obese children. *European journal of nutrition*. 2019; 58(7): 2789–2800. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1828-5>
48. Minami J, Iwabuchi N, Tanaka M, Yamauchi K, Xiao JZ, et al. Effects of *Bifidobacterium breve* B-3 on body fat reductions in pre-obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bioscience of microbiota, food and health*. 2018; 37(3): 67–75. <https://doi.org/10.12938/bmfh.18-001>
49. Gobel RJ, Larsen N, Jakobsen M, Molgaard C, Michaelsen KF. Probiotics to adolescents with obesity: effects on inflammation and metabolic syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012; 55(6): 673–678. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318263066c>
50. Jones RB, Alderete TL, Martin AA, Geary BA, Hwang DH, et al. Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese Hispanic adolescents: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatric obesity*. 2018; 13(11): 705–714. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12273>