



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



INSTITUTO DE INGENIERÍA DE
ALIMENTOS PARA EL DESARROLLO

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

NUEVOS USOS DE PROBIÓTICOS COMO MODULADORES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ELABORACIÓN DE ALIMENTOS FUNCIONALES

TRABAJO FIN DE MÁSTER UNIVERSITARIO EN GESTIÓN DE LA
SEGURIDAD Y CALIDAD ALIMENTARIA

ALUMNO/A:

Carla Zelí Matos Taveras

TUTOR/A ACADÉMICO:

Ana Isabel Jiménez Belenguer

Curso Académico: 2019-2020

VALENCIA, DICIEMBRE 2020

NUEVOS USOS DE PROBIÓTICOS COMO MODULADORES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ELABORACIÓN DE ALIMENTOS FUNCIONALES

Carla Zelí Matos Taveras, Ana Isabel Jiménez Belenguer¹

RESUMEN

Los probióticos son cada vez más importantes en la investigación básica y clínica, pero también son un tema de considerable interés económico debido a su creciente popularidad. Recientemente, han surgido nuevas especies de bacterias como probióticos de próxima generación, en donde tenemos a *Bacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium* y *Akkermansia*, que constituyen una parte vital de la microbiota humana normal. Estos microorganismos son nutricionalmente exigentes y muy sensibles al oxígeno, por lo que es más probable que aparezcan en suplementos que en fórmulas alimentarias reales. Aunque se propongan nuevos probióticos, las cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* siguen siendo las más utilizadas en alimentos funcionales y suplementos dietéticos. El presente trabajo bibliográfico engloba una recopilación de material científico con ayuda de los buscadores PubMed y Sciencedirect para aportar información acerca de los últimos avances de los probióticos utilizados para el desarrollo de alimentos con características funcionales que han demostrado que el uso de probióticos puede modificar la microbiota intestinal humana y a su vez puede ayudar en la prevención o tratamiento de un número creciente de enfermedades que pueden ser causadas por una disbiosis en la composición de la microbiota.

RESUM

Els probiòtics són cada vegada més importants en la investigació bàsica i clínica, però també són un tema de considerable interès econòmic a causa de la seua creixent popularitat. Recentment, han sorgit noves espècies de bacteris com probiòtics de pròxima generació, on tenim a *Bacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium* i *Akkermansia*, que constitueixen una part vital de la microbiota humana normal. Aquests microorganismes són nutricionalment exigents i molt sensibles a l'oxigen, per la qual cosa és més probable que apareguen en suplementes que en fórmules alimentàries reals. Encara que es proposen nous probiòtics, els ceps de *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* continuen sent les més utilitzades en aliments funcionals i suplementes dietètics. El present treball bibliogràfic engloba una recopilació de material científic amb ajuda dels cercadors PubMed i Sciencedirect per a aportar informació sobre els últims avanços dels probiòtics utilitzats per al desenvolupament d'aliments amb característiques funcionals que han demostrat que l'ús de probiòtics pot modificar la microbiota intestinal humana i al seu torn pot ajudar en la prevenció

¹Escuela Técnica de Ingeniería Agronómica y del Medio Natural, Departamento de Biotecnología, Universidad Politècnica de Valencia. Camino de Vera s/n. 46022 – Valencia (España).

o tractament d'un nombre creixent de malalties que poden ser causades per una disbiosis en la composició de la microbiota.

ABSTRACT

Probiotics are becoming increasingly important in basic and clinical research, but they are also a subject of considerable economic interest due to their growing popularity. Recently, new species of bacteria have emerged as next generation probiotics, where we have *Bacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium* and *Akkermansia*, which constitute a vital part of the normal human microbiota. These organisms are nutritionally demanding and highly sensitive to oxygen, which is why they are more likely to appear in supplements than in real food formulas. Although new probiotics are proposed, the Bifidobacterium and Lactobacillus strains are still the most widely used in functional foods and dietary supplements. This bibliographic work includes a compilation of scientific material with the help of the PubMed and Sciencedirect search engines to provide information about the latest advances in probiotics used for the development of foods with functional characteristics that have shown that the use of probiotics can modify the microbiota human intestinal tract and in turn can help in the prevention or treatment of a growing number of diseases that can be caused by a dysbiosis in the composition of the microbiota.

PALABRAS CLAVE

probióticos, alimentos funcionales, microbiota intestinal, salud intestinal, moduladores intestinales

KEY WORDS

probiotics, functional foods, gut microbiota, gut health, gut modulators

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	5
2. MICROBIOTA INTESTINAL	5
FUNCIONES	7
DISBIOSIS Y PATOGENIA	8
EJE INTESTINO- CEREBRO	8
3. ALIMENTOS FUNCIONALES	9
PROBIÓTICOS	9
Efecto de los probióticos en la salud humana	10
Microorganismos empleados como probióticos	11
Selección de cepas probióticas para uso humano	16
Caracterización e identificación de cepas	17
Criterios de comercialización y garantía de calidad	17
Legislación actual sobre probióticos.....	18
PERCEPCIÓN DE LOS CONSUMIDORES	18
USO DE ALIMENTOS FUNCIONALES PROBIÓTICOS EN PERSONAS SANAS	19
4. CONCLUSIONES	19
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

1. INTRODUCCIÓN

Se define como “probiótico” a los microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidad adecuada, ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped (Hill et al., 2014).

Los productos alimenticios que contienen probióticos comercializados actualmente se pueden dividir en dos tipos: los productos probióticos a base de lácteos (yogures, quesos, helados, etc.) y los productos probióticos no lácteos (productos fermentados y no fermentados) (Brahma et al., 2019). Hoy en día, los yogures y otras leches fermentadas constituyen los principales vehículos para el aporte de probióticos, debido a que, además de las propiedades funcionales de las bacterias inoculadas, estos alimentos tienen gran aceptación en los distintos grupos de población y juegan un papel en la prevención y reducción de los factores de riesgo de varias enfermedades, ya que han demostrado beneficios potencialmente favorables en los que se incluye modular el número y la diversidad de microorganismos beneficiosos (Bogue et al., 2017; Pandey et al., 2015).

En el mercado, la demanda de alimentos que permiten al consumidor implementar hábitos alimenticios más saludables ha ido incrementando, y los hallazgos demuestran que las acciones a nivel fisiológico o clínico son cepa específicos, aspecto que toma cada día mayor relevancia en el desarrollo de alimentos funcionales asociados a probióticos (Granato et al., 2020; Ministero della Salut, 2018). Esta demanda ha provocado un aumento rápido en el desarrollo de nuevos alimentos y suplementos que contienen probióticos para el mercado de consumo (Khalesi et al., 2019).

2. MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota humana es el conjunto de microorganismos que viven y colonizan un lugar particular del cuerpo humano y consiste en todos los organismos microscópicos (es decir, bacterias, arqueas, virus, protozoos y hongos) y se encuentra en las superficies del huésped que están en contacto directo con el medio ambiente exterior (por ejemplo, piel, boca, intestino, vagina, etc.) (Kim y Benayoun, 2020; Ishiguro et al., 2018). La microbiota intestinal comienza a desarrollarse en las primeras etapas de la vida, y esta colonización inicial es notablemente importante porque puede influir en su composición y su actividad a largo plazo. Una vez que el neonato es expuesto a varios microorganismos nuevos, el intestino se somete a una colonización rápida. Inicialmente se pensaba que los recién nacidos era estériles, pero se han detectado microorganismos en el ambiente intrauterino (la placenta, el líquido amniótico y el meconio) que sugieren transferencia microbiana en la interfaz feto-materna, por lo que actualmente se cree que la colonización del intestino comienza durante el embarazo. A la edad de 3 a 4 días, la composición de la microbiota intestinal del lactante comienza a parecerse a la detectada en el calostro. Desde el nacimiento, la diversidad microbiana aumenta y converge hacia una microbiota parecida a la de un adulto al final de los primeros 3-5 años

de vida, convirtiéndose en un sistema estable (Walker et al., 2017; Collado et al., 2016; Castanys-Muñoz et al., 2016; Rodríguez et al., 2015).

El periodo neonatal y el de la primera infancia, son fundamentales para la formación de una microbiota intestinal saludable en los niños. Una vez establecida la microbiota, el 60-70% de su composición permanece estable durante toda la vida, sin embargo, el 30-40% puede alterarse por factores como la actividad física, el estilo de vida, las infecciones bacterianas, el tratamiento antibiótico o quirúrgico y cambios en la dieta. A lo largo del tracto gastrointestinal, varía la distribución microbiana y su diversidad y su concentración va aumentando desde el estómago hasta el colon (Castanys-Muñoz et al., 2016; Kashtanova et al., 2016).

En la edad adulta, la composición de la microbiota intestinal es relativamente estable y resistente en ausencia de factores de estrés externos extremos. La dieta, el tipo de parto, la genética y la glucosilación de la mucina intestinal contribuyen a influir en la colonización microbiana, siendo la dieta una poderosa herramienta para cambiar la microbiota en adultos. (Derrien et al., 2019; Rodríguez et al., 2015). El establecimiento de microbiota intestinal temprana se detalla en la tabla 1.

La microbiota intestinal de las personas mayores sufre algunos cambios. La diversidad de especies de *Bacteroides* aumenta en personas mayores sanas, mientras que la diversidad de especies de *Bifidobacterium* disminuye con la edad. En el ecosistema del intestino humano, los grupos de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* representan más del 90% de los microbios intestinales y el resto lo forman los grupos *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Fusobacteria* (WGO, 2017). La composición y función microbiótica difiere según los diferentes lugares, edades, sexos, razas, dietas del huésped y también entre individuos sanos e individuos enfermos o que viven en condiciones insalubres (Novik y Savich, 2020; Wang et al., 2017; WGO, 2017).

TABLA 1. Establecimiento temprano de la microbiota intestinal, principales bacterias que componen la microbiota intestinal a lo largo de la vida temprana (Adaptado de Derrien et al., 2019; Walker et al., 2017; Tanaka y Nakayama, 2017; Castanys-Muñoz et al., 2016)

Prenatal (Feto)		<i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Enterobacteriaceae (E. coli)</i> <i>Firmicutes (Enterococcus faecium, Staphylococcus epidermidis)</i>
Recién nacido	Parto vaginal	<i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Enterobacter</i> <i>Prevotella</i>
	Cesárea	<i>Staphylococcus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Propionibacterium</i>
	Lactancia	<i>Bifidobacterium</i> <i>Bacterias ácido lácticas (Lactobacillus)</i> <i>Bacteroides</i> <i>Ruminococcus</i>
	Fórmula	<i>Bifidobacterium</i> <i>C. difficile</i> <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> <i>Veillonella</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
Destete		<i>Bacteroidetes</i> <i>Prevotella</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Veillonella</i>
Infancia		<i>Bacteroidetes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Actinobacteria</i> <i>Proteobacteria</i> <i>Verrucomicrobia</i>

Funciones

Las funciones de la microbiota intestinal derivan del equilibrio que existe entre microorganismos no patógenos y microorganismo patógenos (normobiosis) y cuando este equilibrio se ve afectado (disbiosis), la relación del hospedador y los microorganismos pueden llevar a condiciones patológicas en el ser humano. El equilibrio adecuado entre estos microorganismos permite el desempeño de funciones metabólicas, inmunológicas y de protección intestinal en el sujeto sano. Entre estas funciones tenemos el metabolismo de nutrientes, metabolismo xenobiótico y farmacológico, protección antimicrobiana, inmunomodulación y mantener la integridad de la barrera intestinal y la estructura del tracto

gastrointestinal (Lin y Zhang, 2017; de Almada et al., 2015; Jandhyala et al., 2015).

Disbiosis y patogenia

Cualquier desequilibrio entre las bacterias comensales y el hospedador llevará al paso del contenido luminal a los tejidos subyacentes y por ende al torrente sanguíneo, desencadenando así una activación de la respuesta inmune y la consiguiente inflamación intestinal. Al producirse un desequilibrio en esta microbiota, no sólo se relaciona con enfermedades intestinales sino que también se vincula a afecciones del sistema inmune, nervioso y metabólico. Esto puede contribuir al desarrollo de diversas enfermedades, entre las que se encuentran las enfermedades infecciosas como la infección por *Clostridium difficile*, vaginosis bacteriana o infección por *Helicobacter pylori*, la enterocolitis infecciosa, la enfermedad inflamatoria intestinal, desórdenes metabólicos como la diabetes y la obesidad, el síndrome de intestino irritable, fibrosis, intolerancias alimentarias como la enfermedad celíaca, trastornos neurológicos y de salud mental como la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer, la depresión, la ansiedad, autismo y manifestaciones atópicas como las alergias. La microbiota intestinal participa también en la patogenia de las complicaciones de la cirrosis hepática, como infecciones, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática e insuficiencia renal. La microbiota y sus productos son indispensables para dar forma al desarrollo y la función del sistema inmunitario innato del huésped, ejerciendo así impactos multifacéticos en la salud intestinal (Wang et al., 2017; Lin y Zhang, 2017; Jandhyala et al., 2015).

Eje intestino- cerebro

El eje cerebro-intestino describe una red que se comunica bidireccionalmente entre los dos órganos. Este eje, ha sido recientemente ampliado a eje microbiota-intestino-cerebro, dada la comprensión de la importancia de la microbiota en la modulación de la salud, en donde este juega un papel clave en el mantenimiento del funcionamiento normal del cerebro y del tracto gastrointestinal, y la microbiota intestinal se ha convertido en un regulador crítico de este (Borre et al., 2014).

Los neurotransmisores pueden desempeñar un papel significativo en la fisiología gastrointestinal. La noradrenalina, epinefrina, dopamina y serotonina poseen papeles en la fisiología intestinal y funciones potenciales en la fisiología gastrointestinal y fisiopatología del sistema nervioso central. Estos neurotransmisores son capaces de regular y controlar no sólo el flujo sanguíneo, sino también afectar la motilidad intestinal, absorción de nutrientes, el control de las emociones, el estado de ánimo, sistema inmune innato gastrointestinal y el microbioma (Mittal et al., 2017; Wang et al., 2017; O'Mahony et al., 2015).

Los microorganismos intestinales pueden comunicarse con el cerebro a través de una variedad de rutas, mediante vías directas o indirectas, en donde se encuentra la vía inmune por medio de las citoquinas, la vía endocrina por medio del cortisol y la vía neural por medio del sistema nervioso entérico y el nervio vago, siendo este último una ruta clave de comunicación neuronal entre

los microorganismos intestinales y el comportamiento emocional (Dinan y Cryan, 2017; Castanys-Muñoz et al., 2016).

El cerebro modula el tracto gastrointestinal regulando la motilidad, secreción, absorción y flujo sanguíneo; al mismo tiempo, el intestino puede afectar la función y el comportamiento del cerebro. El andamiaje del eje intestino-cerebro incluye el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema nervioso entérico (SNE), el sistema neuroendocrino y el sistema inmunológico (Kim et al., 2018; Mittal et al., 2017).

3. ALIMENTOS FUNCIONALES

Son aquellos suplementos dietéticos que, pueden modular beneficiosamente las funciones del cuerpo además de los valores nutricionales que estos poseen (Farg et al., 2020). Estos alimentos han demostrado alterar, modificar y restablecer la microbiota intestinal preexistente, y se basan principalmente en adicionar ingredientes alimentarios no digeribles (prebióticos), que favorecen el desarrollo de una microbiota estable y adicionar cepas seleccionadas (probióticos) o la combinación de ambos, prebióticos y probióticos (simbióticos) (Pandey et al., 2015). Los productos alimenticios funcionales más comunes en el mercado incluyen yogur (salud digestiva), cereales (salud cardíaca), margarinas/mantequillas (metabolismo del colesterol) y barras y bebidas energéticas/proteicas (reducción del hambre) (Bogue et al., 2017).

Los productos lácteos son la fuente de probióticos más utilizada, pero los alimentos probióticos no lácteos como las frutas fermentadas, las verduras, los cereales, productos a base de carne y pescado como las salchichas y los productos a base de soja, están ganando popularidad debido a la tendencia actual del vegetarianismo y a una alta prevalencia de intolerancia a la lactosa en muchas poblaciones alrededor del mundo (Brahma et al., 2019). Los productos lácteos que contienen probióticos que se han desarrollado han logrado un éxito significativo. Se han incorporado probióticos a postres helados como los helados, a leches fermentadas, varios tipos de queso, alimentos para bebés, leche en polvo, postres lácteos congelados, bebidas a base de suero, crema agria, suero de leche líquida normal y aromatizada, pero la creciente preocupación por la alergia y la intolerancia a la lactosa, y la alta prevalencia de esta última condición, ha llevado al desarrollo de diferentes productos no lácteos fortificados con probióticos como zumos de fruta, productos de base vegetariana, productos a base de cereales, productos a base de soja, postres a base de avena, productos de repostería, cereales para el desayuno y alimentos para bebés (Brahma et al., 2019; Tripathi y Giri, 2014). Esto es debido a que los probióticos pueden mejorar la digestibilidad de la lactosa en pacientes con esta intolerancia y aliviar los síntomas que esta causa (Vitellio et al., 2019; Roškar et al., 2017; de Almada et al., 2015).

Probióticos

Tal y como ya se ha comentado, son aquellos microorganismos vivos, no patógenos, que cuando son ingeridos en cantidades apropiadas, ejercen una

influencia positiva en la salud de quien los consume (Pandey et al., 2015). Entre los mecanismos de acción se encuentran: la interferencia con bacterias patógenas compitiendo con sitios de adhesión y nutrientes, la mejora de la función de barrera del revestimiento epitelial, la inmunomodulación y la influencia en otros órganos del cuerpo a través del sistema inmunológico y la producción de neurotransmisores (como el ácido aminobutírico (GABA) o serotonina) (Sánchez et al., 2017; Islam, 2016).

Los productos probióticos disponibles comercialmente pueden ser divididos en mono-cepas (definido como que contiene 1 cepa de una especie microbiana bien definida) y multi-cepa (que contiene más de 1 cepa de la misma especie o género). El término multiespecie también se utiliza para los productos que contienen cepas de más de un género (de Simone C., 2019).

EFFECTO DE LOS PROBIÓTICOS EN LA SALUD HUMANA

Los múltiples efectos beneficiosos de los probióticos incluyen la prevención de la diarrea, estreñimiento, cambios en la conjugación de sal biliar, mejora de la actividad antiinflamatoria, ayudan a la modificación de la fermentación colónica y a la estabilización la microbiota colónica, ayudando a una mejoría en la flatulencia y la distensión abdominal, además, también contribuyen a la síntesis de nutrientes y mejoran su biodisponibilidad; algunos probióticos son conocidos por ejercer actividad antioxidante. Especies de *Lactobacilli* ayudan a: (i) biosintetizar la vitamina K1, el ácido fólico, la biotina (vitamina H, B₇ o B₈), y la vitamina B12, (ii) a la absorción de calcio, magnesio, hierro y la fermentación de lactosa, (iii) a modular la producción de gas intestinal, (iv) a la producción de ácidos grasos de cadena corta-acetato, propionato, butirato y lactato, (v) al fermentado de fibras dietéticas indigeribles, (vi) a modular respuestas inmunitarias, y (vii) a la protección contra el cáncer y el desarrollo de alergias (Dargahi et al., 2019).

Aunque el enfoque en los microorganismos beneficiosos, a diferencia de los patógenos, fue casi ignorado desde 1960 hasta principios del 2000, las aplicaciones clínicas tradicionales de los probióticos estaban destinadas al tratamiento de la función y enfermedad digestiva, especialmente de la diarrea (Puebla-Barragan y Reid, 2019). Cada vez existe más evidencia científica del impacto o repercusión de los probióticos sobre distintas enfermedades que relacionan el uso de estos (WGO, 2017). Desde los últimos años se ha visto que a partir del eje microbiota-intestino-cerebro, los usos pueden ser mayores, extendiéndose a aplicaciones clínicas como las de rama neurológica y de salud mental (Puebla-Barragan y Reid, 2019).

Los probióticos tienen aplicaciones clínicas en enfermedades digestivas como la prevención del cáncer colorectal, tratamiento y prevención de la diarrea aguda, diarrea asociada a antibióticos, diarrea por *Clostridium difficile*, diarrea inducida por la radiación, erradicación del *Helicobacter pylori*, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pouchitis, enterocolitis necrotizante, enfermedad hepática grasa no alcohólica, cirrosis, enfermedad celíaca, y aplicaciones en enfermedades extradigestivas como la prevención y tratamiento de la encefalopatía hepática, insuficiencia renal, reducción de vaginosis bacteriana, caries dentales y patógenos orales, enfermedades

alérgicas, dermatitis atópica, enfermedades del tracto respiratorio superior, diabetes tipo 2, obesidad, dislipidemia, enfermedades neurológicas, psiquiátricas y reumáticas, así como también efectos beneficiosos en el envejecimiento, fatiga, autismo, osteoporosis (Wang et al., 2017; WGO, 2017; Pandey et al., 2015).

Los probióticos pueden actuar como antimutágenos y ejercer efectos beneficiosos en diferentes etapas de la carcinogénesis. Los efectos anticancerígenos de los probióticos podrían atribuirse a: (i) inactivación de mutágenos o carcinógenos, (ii) disminución del pH intestinal, (iii) efectos inmunomoduladores, (iv) modulación de la microbiota intestinal, (v) modulación de apoptosis y diferenciación celular, y (vi) inhibición de la vía de señalización de tirosina quinasa (Ambalam et al., 2016).

Otros efectos beneficiosos sobre la salud es que los probióticos reducen el colesterol, especialmente el colesterol total y el LDL (lipoproteínas de baja densidad) (Wu et al., 2017), también ayudan a la mejora del dolor en condiciones reumáticas como la osteoartritis (Lei et al., 2017).

La acción probiótica de las cepas de *Lactobacillus* se dirigen principalmente a acciones en el intestino delgado, mientras que el de las cepas de *Bifidobacterium* se dirigen más hacia el colon (Kassaian et al., 2019).

MICROORGANISMOS EMPLEADOS COMO PROBIÓTICOS

Para ser considerado probiótico, el microorganismo (por ejemplo, los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) debe sobrevivir a un ambiente ácido y a la exposición a sales biliares que se encuentran en el cuerpo humano mientras tienen una buena capacidad de absorción en el intestino y un vínculo claro con algún marcador de salud en ensayos clínicos (Champagne et al., 2018), también debe ser productor de ácido láctico, ser genéticamente estable, poseer propiedad anti- genotóxica y ser no patogénico (Pandey et al., 2015).

Se ha demostrado que los probióticos previenen episodios de diarreas de diferentes tipos como las relacionadas con el consumo de antibióticos, resultando ser efectivos al reducir la frecuencia de las heces blandas/acuosas y los síntomas gastrointestinales, entre estos está el *Lactobacillus plantarum* (Olek et al., 2017), y la combinación de *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis* (Fox et al., 2015). *Saccharomyces boulardii* es otro probiótico que ha demostrado su eficacia en el tratamiento preventivo y terapéutico de muchas enfermedades gastrointestinales, especialmente enfermedades asociadas con la diarrea aguda. En particular, diarrea asociada a antibióticos, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, diarrea del viajero, así como la diarrea aguda debido a virus comunes e infecciones bacterianas en niños y adultos (Stier y Bischoff, 2016). Para la diarrea asociada a antibióticos por *Clostridium difficile*, se ha observado también, mediante una alternativa diferente, no considerada como probiótica, una eficacia incomparable para tratar la infección recurrente, no sólo con alimentos que contengan probióticos, sino con el trasplante de microbiota fecal, en donde se obtiene una buena respuesta clínica, sin recurrencia de diarreas (Moscoso et al., 2015; Hill et al., 2014).

En un estudio de Martín y colaboradores, *Faecalibacterium prausnitzii* mostró efectos beneficiosos en roedores murinos sobre la barrera epitelial intestinal,

confirmando el potencial de esta bacteria como un nuevo posible tratamiento probiótico en el tratamiento de la disfunción intestinal y la inflamación de bajo grado (Martín et al., 2015). Con *Lactobacillus reuteri* se han observado reducciones significativas en la frecuencia de sepsis, las tasas de intolerancia alimentaria y la duración de la estancia hospitalaria en pacientes con enterocolitis necrotizante (Oncel et al., 2014).

Para la prevención del cáncer colorrectal, Ohara y Suzutani obtuvieron resultados significativos con respecto a la eficacia de *Bifidobacterium longum* (BB536-y). Hassan y colaboradores estudiaron los efectos contra el cáncer de mama de los organismos vivos muertos por calor y sus fracciones citoplasmáticas, demostrando la eficacia de *Staphylococcus hominis* y *Enterococcus faecalis*, concluyendo que estas bacterias se pueden utilizar como buen nutraceutico alternativo con índices terapéuticos prometedores para el cáncer de mama debido a sus efectos no citotóxicos para las células normales (Hassan et al., 2016).

Para el tratamiento de enfermedades extradigestivas, condiciones como la dermatitis atópica en niños y alergias alimentarias, muestran una mejoría clínica después de la exposición a *Lactobacillus* (Tan-Lim y Esteban-Ipac, 2018; Wang y Wang, 2015).

Para el tratamiento de alergias alimentarias, Tang y colaboradores llevaron a cabo un estudio donde combinaron un probiótico (*Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724) con la inmunoterapia oral con maní para tratar alergias alimentarias, de donde concluyeron que esta combinación podría ofrecer un enfoque novedoso para inducir la posible falta de respuesta sostenida en los niños (Tang et al., 2015).

Probióticos como *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* y *Bifidobacterium longum* para tratar el síndrome metabólico, muestran una reducción en la prevalencia de hiperglucemia, hipertensión y niveles bajos de colesterol HDL (Kassaian et al., 2019).

Miraghajani y colaboradores llevaron a cabo un estudio en pacientes con nefropatía diabética, una de las complicaciones más importantes de la diabetes, que conduce a la enfermedad renal en etapa terminal, en donde administraron leche de soja enriquecida con *Lactobacillus plantarum* A7, obteniendo que este probiótico tiene un efecto beneficioso sobre la función renal (Miraghajani et al., 2019).

En las enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, y las enfermedades de salud mental como la depresión y la ansiedad, se han utilizado con éxito cepas de *Lactobacillus* consiguiendo una mejora de los síntomas o parámetros cognitivos, lo que podría llevar a mejorar la calidad de vida de quienes padecen estas enfermedades (Tamtaji et al., 2019; Rudzki et al., 2019; Lew et al., 2019; Gómez-Eguílaz et al., 2018; Kouchaki et al., 2017; Akbari et al., 2016).

En las siguientes tablas (tabla 2 y tabla 3) se resume la evidencia científica de una serie de condiciones digestivas y extradigestivas, de al menos un ensayo clínico, que indique la eficacia de la administración oral de un determinado probiótico en humanos.

TABLA 2. Probióticos empleados para el tratamiento o prevención de enfermedades digestivas.

PATOLOGÍA	PROBIÓTICO UTILIZADO	REFERENCIAS
Diarrea infantil aguda (rotavirus)	<i>Bifidobacterium longum</i> BORI + <i>Lactobacillus acidophilus</i> AD031	(Park et al., 2017)
Diarrea asociada a antibióticos	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG + <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 + <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12	(Fox et al., 2015)
	<i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 9843	(Olek et al., 2017)
Enfermedad intestinal inflamatoria	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 + <i>Bifidobacterium</i> BB-12	(Shadnoush et al., 2015)
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	<i>Lactobacillus paracasei</i>	(Yoon et al., 2019)
Enterocolitis necrozante	<i>Lactobacillus reuteri</i>	(Oncel et al., 2014)
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	(Manzoni et al., 2014)
Cáncer colorrectal	<i>Bifidobacterium longum</i> (BB536-y) y <i>Bifidobacterium longum</i> (BB536-y)	(Ohara y Suzutani, 2018)
Cirrosis	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	(Bajaj et al., 2014)
Enfermedad celíaca	<i>Bifidobacterium breve</i> B632 y BR03	(Quagliariello et al., 2016)
	<i>Bifidobacterium infantis</i>	(Pinto-Sánchez et al., 2017b)
Intolerancia a la lactosa	<i>Lactobacillus casei</i> CRL431 + <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12	(Dupont et al., 2015)
	<i>Bifidobacterium animalis</i> subespecie <i>animalis</i> IM386 (DSM 26137) + <i>Lactobacillus plantarum</i> MP2026 (DSM 26329)	(Roškar et al., 2017)
	<i>Bifidobacterium longum</i> BB536 + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001	(Vitellio et al., 2019)
Enfermedad hígado graso no alcohólico	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i> + <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 + <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	(Nabavi et al., 2014)

TABLA 3. Probióticos empleados para el tratamiento o prevención de enfermedades extradigestivas.

PATOLOGÍA	PROBIÓTICO UTILIZADO	REFERENCIAS
Dermatitis atópica	<i>Lactobacillus paracasei</i> + <i>Lactobacillus fermentum</i>	(Wang y Wang, 2015)
	<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 + <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>Lactobacillus paracasei</i> LPC-37	(Lise et al., 2018)
Obesidad	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus casei</i> + <i>Lactococcus lactis</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> + <i>Bifidobacterium lactis</i>	(Gomes et al., 2017)
	<i>Lactobacillus reuteri</i> V3401	(Tenorio-Jiménez et al., 2019)
Diabetes Mellitus	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespecie <i>bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i> + <i>Bifidobacterium animalis</i> subespecie <i>lactis</i> Bb12 (DSM 10140) + <i>Lactobacillus acidophilus</i> strain La5	(Mohamadshahi et al., 2014)
	<i>Lactobacillus casei</i>	(Khalili et al., 2019)
	<i>Lactobacillus salivarius</i> UBLS22 + <i>Lactobacillus casei</i> UBLC42 + <i>Lactobacillus plantarum</i> UBLP40 + <i>Lactobacillus acidophilus</i> UBLA34 + <i>Bifidobacterium breve</i> UBBr01 + <i>Bifidobacterium coagulans</i> Unique IS2 + fructooligosacáridos	(Madempudi et al., 2019)
Diabetes Gestacional	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus casei</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> + <i>Lactobacillus fermentum</i>	(Babadi et al., 2019)
Nefropatía diabética	<i>Lactobacillus plantarum</i> A7	(Miraghajani et al., 2019)
Enfermedad renal crónica	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium lactis</i>	(Viramontes-Hörner et al., 2015)
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> A218 + <i>Bifidobacterium catenulatum</i> A302 + <i>Bifidobacterium longum</i> A101 + <i>Lactobacillus plantarum</i> A87	(Wang et al., 2015)
	<i>Streptococcus thermophilus</i> KB 19, <i>Lactobacillus acidophilus</i> KB 27, <i>Bifidobacterium longum</i> KB 31	(Natarajan et al., 2014)
	<i>Lactobacillus casei</i> shirota	(Miranda Alatraste et al., 2014)

Continuación **TABLA 3.** Probióticos empleados para el tratamiento o prevención de enfermedades extradigestiva.

PATOLOGÍA	PROBIÓTICO UTILIZADO	REFERENCIAS
Esclerosis múltiple	<i>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus fermentum</i>	(Kouchaki et al., 2017)
Enfermedad de Parkinson	<i>Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus fermentum</i> (cápsulas)	(Tamtaji et al., 2019)
Enfermedad de Alzheimer	<i>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus fermentum</i>	(Akbari et al., 2016)
Depresión	<i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001	(Pinto-Sánchez et al., 2017a)
Trastorno depresivo mayor	<i>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum</i>	(Akkasheh et al., 2016)
	<i>Lactobacillus helveticus + Bifidobacterium longum</i>	(Kazemi et al., 2019)
	<i>Lactobacillus Plantarum</i> 299v	(Rudzki et al., 2019)
Ansiedad	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305	(Nishida et al., 2019)
	<i>Lactobacillus plantarum</i> P8	(Lew et al., 2019)
Estrés	<i>Lactobacillus plantarum</i> P8	(Lew et al., 2019)
Epilepsia	<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM32241 + <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM32244 + <i>Lactobacillus casei</i> DSM32243 + <i>Lactobacillus helveticus</i> DSM32242 + <i>Lactobacillus brevis</i> DSM11988 + <i>Bifidobacterium lactis</i> DSM32246 + <i>Bifidobacterium lactis</i> DSM32247 + <i>Streptococcus salivarius</i> subespecie <i>thermophilus</i> DSM32245	(Gómez-Eguílaz et al., 2018)
Desorden del espectro autista	<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128	(Liu et al., 2019b)
Osteoartritis de rodilla	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	(Lei et al., 2017)

Organizaciones como La Agencia Canadiense de Inspección de Alimentos, poseen una lista de probióticos bien estudiados, basada en la contribución a una microbiota intestinal saludable, que probablemente brindan algunos beneficios generales, esto cuando se administran en los alimentos un nivel de 1×10^9 unidades formadoras de colonias (UFC) por porción de probióticos, en esta lista se encuentra probióticos como *Bifidobacterium* (*adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *lactis*, *breve* y *longum*) y *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* y *salivarius*) (CFIA, 2020).

Las cepas *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* siguen siendo los probióticos más utilizados en alimentos funcionales y suplementos dietéticos, pero los probióticos de próxima generación, como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium butyricum*, *Lactococcus lactis* KC24 han demostrado resultados prometedores. Los probióticos de nueva generación están representados típicamente por los géneros *Bacteroides*, *Clostridium*, *Akkermansia* y *Faecalibacterium*. (Vallianou et al., 2020; Novik y Savich, 2020; WGO, 2017; Jia et al., 2017; Lee et al., 2015).

SELECCIÓN DE CEPAS PROBIÓTICAS PARA USO HUMANO

La capacidad de optimizar la salud del huésped y contrarrestar los efectos patológicos adversos permite crear productos basados en microorganismos beneficiosos como alimentos funcionales. Para seleccionar cepas probióticas adecuadas para fines alimentarios y para garantizar la seguridad de los productos finales, se deben seguir algunas pautas específicas, entre las cuales se tiene: (i) identificar las cepas por métodos fenotípicos y genotípicos ya que los efectos probióticos son estrictamente específicos de la cepa. La identificación es primordial para vincular una cepa con un efecto sanitario específico, así como para permitir una vigilancia precisa y estudios epidemiológicos, (ii) detectar posibles probióticos por medio de in vitro tests y con estas pruebas evaluar más a fondo su seguridad, el conocimiento de las cepas y el mecanismo de acción, (iii) evaluar la seguridad caracterizando las nuevas cepas de probióticos según los patrones de resistencia a los antibióticos; ciertas propiedades metabólicas como la producción de D-lactato y la desconjugación de sales biliares; efectos secundarios durante las pruebas en seres humanos, seguimiento epidemiológico de incidentes adversos en los consumidores (poscomercialización); producción de toxinas y potencial hemolítico si las cepas pertenecen a especies con tales tipos de actividad, (iv) realizar ensayos in vivo en animales y humanos ilustrando beneficios como una mejora estadística y biológica significativa en la condición de salud; riesgo reducido de enfermedad o más tiempo hasta el próximo brote; o recuperación más rápida de la enfermedad y (v) el etiquetado que debe incluir información sobre el producto: contenido (género, especie, designación de la cepa), títulos mínimos de bacterias viables al final de la vida útil, dosis efectiva, condiciones adecuadas de almacenamiento, declaración de propiedades saludables, datos de contacto corporativos para los consumidores (Novik y Savich, 2020; Ayala et al., 2019; Ministero della Salut, 2018; Indian Council of Medical Research, 2011; FAO/WHO, 2002; FAO/WHO, 2001).

CARACTERIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE CEPAS

La potencial bacteria probiótica se considera suficientemente caracterizada sólo cuando se cumplen estos dos criterios: (i) identificar la especie analizando la secuencia de marcadores taxonómicos validados, que incluya, cuando sea necesario, al menos dos de ellos (por ejemplo, la secuencia genética completa del gen que codifica el rRNA 16S) o la secuencia genómica completa u otros métodos moleculares aceptados internacionalmente, (ii) identificación de la cepa ya sea mediante macrorestricción del ADN cromosómico seguida de electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE), tipificación de secuencias de múltiples locus (MLST), análisis de ADN polimórfico amplificado aleatorio (RAPD), polimorfismo de longitud de fragmento amplificado (AFLP), mapeo del genoma completo (WGM) o el análisis del mapeo genómico de imágenes, análisis del genoma validado completamente ensamblado secuencia, u otros métodos moleculares de tipificación genética aceptados internacionalmente (Ministero della Salut, 2018; Indian Council of Medical Research, 2011; FAO/WHO, 2002; FAO/WHO, 2001).

CRITERIOS DE COMERCIALIZACIÓN Y GARANTÍA DE CALIDAD

Para la selección de probióticos en aplicaciones comerciales, se necesitan ciertos criterios generales tales como criterios de seguridad, tecnológicos, funcionales y fisiológicos (Tripathi y Giri, 2014). En la siguiente tabla (tabla 4) se recogen las propiedades asociadas a la incorporación de cepas probióticas en productos alimenticios.

TABLA 4. Propiedades asociadas a la incorporación de cepas probióticas en alimentos funcionales.

CRITERIOS GENERALES	PROPIEDADES
Criterios de seguridad	Patogenicidad e infectividad
	Origen
	Factores de virulencia (toxicidad, actividad metabólica y propiedades intrínsecas, es decir, resistencia antibiótica)
Criterios tecnológicos	Cepas genéticamente estables
	Viabilidad deseada durante procesamiento y almacenamiento
	Buenas propiedades sensoriales
	Producción a gran escala
	Resistencia a los fagos
Criterios funcionales	Tolerancia al ácido gástrico
	Tolerancia a la bilis
	Adhesión a la mucosa superficie
Criterios fisiológicos	Inmunomodulación
	Actividad antagonista
	Metabolismo del colesterol
	Metabolismo de la lactosa
	Antimutagénico y propiedades anticancerígenas

Para cumplir con la garantía de calidad de los alimentos funcionales probióticos, estos deben cumplir con aspectos de seguridad, beneficios para la salud, características sensoriales, aspectos económicos, conveniencia y aspectos ambientales. La eficacia de los productos alimenticios probióticos en el beneficio de la salud depende del número de células viables y activas por gramo o mililitro de los productos en el momento del consumo (Tripathi y Giri, 2014).

El procesamiento de alimentos puede causar diferentes tipos de daños a las bacterias beneficiosas, que finalmente conducen a una disminución de la viabilidad (Cassani et al., 2020). Las bacterias probióticas deben mantener una alta viabilidad durante el procesamiento, pero también necesitan mantenerse vivas durante el almacenamiento y la digestión gastrointestinal (Liu et al., 2019a).

Existen diversos factores que influyen en la viabilidad de los microorganismos probióticos en los alimentos durante la producción, el procesamiento y el almacenamiento. Los factores identificados incluyen parámetros alimentarios (pH, acidez valorable, oxígeno molecular, actividad del agua, presencia de sal, azúcar y productos químicos como peróxido de hidrógeno, bacteriocinas, aromatizantes artificiales y agentes colorantes); parámetros de procesamiento (tratamiento térmico, temperatura de incubación, tasa de enfriamiento del producto, materiales de embalaje y métodos de almacenamiento, y escala de producción); y parámetros microbiológicos (cepas probióticas, tasa y proporción de la inoculación) (Tripathi y Giri, 2014).

LEGISLACIÓN ACTUAL SOBRE PROBIÓTICOS

La regulación de probióticos difiere entre países, no hay un marco universalmente concertado. A menos que existan reclamaciones específicas de salud relacionadas con enfermedades, los probióticos se regulan como suplementos alimenticios y la regulación se centra en la legitimidad de cualquier reclamación, en lugar de la eficacia, seguridad y calidad. En la Unión Europea, los probióticos y los suplementos alimenticios son regulados por la Directiva y el Reglamento sobre Productos Alimentarios (Reglamento 178/2002/CE; Directiva 2000/13/UE). Todas las reclamaciones de salud para probióticos tienen que ser autorizados por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Se toma como referencia para su uso seguro en alimentos la lista de QPS (presunción calificada de seguridad) de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), dicha lista se revisa periódicamente. En Estados Unidos, la FDA (Food and Drug Administration) es la entidad encargada de regular los productos probióticos. La categorización de estos es determinada en parte por el uso como alimento o ingrediente, alimento medicinal, suplemento dietético y producto biológico y emplean el sistema GRAS (Generally Recognized As Safe) clasificando los probióticos individualmente, para evaluar la seguridad de los microorganismos empleados en la producción de alimentos (AESAN, 2020; de Simone C., 2019).

Percepción de los consumidores

Los consumidores están cada vez más interesados en las características saludables y sostenibles de los productos cuando compran un alimentos

(Castellari et al., 2019). Se ha observado que características sensoriales del producto como la textura o el sabor (Ávila et al., 2020), características del consumidor como su conocimiento nutricional o conocimiento sobre los ingredientes funcionales, los beneficios percibidos hacia la salud como la mejora o prevención de enfermedades, la confianza, las características sociodemográficas, la neofobia, son los principales determinantes en el interés de los consumidores hacia los alimentos funcionales. Estas características llevan al consumidor a asumir posturas negativas o positivas que impactarán en el empleo de los productos (Huang et al., 2020; Singh, 2019). La ruta o medio por el que el conocimiento del producto llega al consumidor juega también un papel importante en la aceptación por parte este sobre el producto, ya que los medios de comunicación tienen efectos notables a la hora de provocar la intención de compra (Huang et al., 2020).

Uso de alimentos funcionales probióticos en personas sanas

La mayoría de las investigaciones científicas sobre los beneficios para la salud de la ingesta de probióticos se ha centrado en su mayoría en personas con problemas de salud existentes. El uso de probióticos en adultos sanos genera una mejora en la microbiota intestinal, sin embargo, los cambios en esta parecen estar limitados a un aumento transitorio del recuento bacteriano de la cepa específica administrada, por lo que esta ingesta debe ser continua, lográndose así mantener los cambios en la microbiota intestinal en adultos sanos (Khalessi et al., 2019).

La microbiota intestinal es sensible a múltiples factores, como el estilo de vida, el envejecimiento y las enfermedades, incluso en individuos aparentemente sanos, los cambios en la calidad de la dieta y la ingesta de alcohol pueden afectar significativamente la simbiosis intestinal. Una dieta baja en frutas y verduras (como una buena fuente de prebióticos) puede no proporcionar los alimentos necesarios para la supervivencia y el mantenimiento de los probióticos. Esto puede explicar la necesidad constante de alimentos y suplementos probióticos para mantener la simbiosis y la salud intestinal (Khalessi et al., 2019; Wang et al., 2017). Aunque los probióticos ayudan a mantener o mejorar la salud, su utilización no debe sustituir a un estilo de vida sano y una alimentación equilibrada en personas por lo demás sanas (FAO/WHO, 2001).

4. CONCLUSIONES

Las alteraciones en la composición de la microbiota están estrechamente relacionadas con ciertas patologías digestivas y extradigestivas, por lo que la modulación o restauración de la normalidad de la microbiota ayuda a mejorar la salud del huésped y uno de los factores clave para determinar o regular esta composición es la dieta.

La industria alimentaria está experimentando un cambio de los productos fermentados tradicionalmente y estos nuevos alimentos funcionales probióticos son el futuro de los alimentos, marcándose entre las principales tendencias alimentarias durante los próximos años ayudando a la industria alimentaria a

renovarse constantemente mediante la introducción de productos con un valor nutricional mejorado pero también con ventajas para la salud, en donde estas ventajas pueden ser una opción para terapias complementarias.

El fabricante de los productos funcionales probióticos tiene la responsabilidad de maximizar los beneficios para la salud de los consumidores, lo que se puede lograr seleccionando las cepas y condiciones de cultivo adecuadas, optimizando la viabilidad y las condiciones de almacenamiento, logrando así poder incluir nuevos probióticos para la elaboración de alimentos con características funcionales que sigan ayudando a modular la microbiota intestinal.

La evaluación la seguridad de nuevos probióticos diseñados para manipular la microbiota intestinal necesitan de pruebas, en donde se incluyen las ya utilizadas, así como aquellas que puedan surgir mediante la investigación, y estos diferentes tipos de evidencia deben de ser continuos, por lo que los probióticos de nueva generación, representados por los géneros *Bacteroides*, *Clostridium*, *Akkermansia* y *Faecalibacterium*, traerán consigo nuevos usos futuros cuando se haya demostrado que su seguridad satisface las normativas reguladoras existentes.

Nuevos probióticos traen consigo nuevos usos de éstos en los alimentos, los cuales pueden ayudar a prevenir enfermedades degenerativas como el cáncer, Alzheimer, Parkinson, diabetes mellitus tipo 2, esclerosis múltiple, osteoartritis, aterosclerosis, en donde su control es uno de los grandes desafíos al que actualmente nos enfrentamos en Europa, ya que la mayoría de la población es una población envejecida, y contando con esta terapia innovadora, se daría lugar a una mejora de la calidad de vida y estado funcional de esta población.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). (2020). Probióticos en los alimentos. https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/Probioticos_alimentos.pdf
- Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G. A., & Salami, M. (2016). Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 256. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>
- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., Asemi, Z., & Esmailzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 32(3), 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
- Ambalam, P., Raman, M., Purama, R. K., & Doble, M. (2016). Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 30(1), 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.009>
- Ávila, B., da Rosa, P., Fernandes, T., Chesini, R., Sedrez, P., & de Oliveira, A. et al. (2020). Analysis of the perception and behaviour of consumers regarding probiotic dairy products. *International Dairy Journal*, 106, 104703. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2020.104703>
- Ayala, D. I., Cook, P. W., Franco, J. G., Bugarel, M., Kottapalli, K. R., Loneragan, G. H., Brashears, M. M., & Nightingale, K. K. (2019). A Systematic Approach to Identify and Characterize the Effectiveness and Safety of Novel Probiotic Strains to Control Foodborne Pathogens. *Frontiers in microbiology*, 10, 1108. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01108>

- Babadi, M., Khorshidi, A., Aghadavood, E., Samimi, M., Kavossian, E., Bahmani, F., Mafi, A., Shafabakhsh, R., Satari, M., & Asemi, Z. (2019). The Effects of Probiotic Supplementation on Genetic and Metabolic Profiles in Patients with Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 11(4), 1227–1235. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9490-z>
- Bajaj, J. S., Heuman, D. M., Hylemon, P. B., Sanyal, A. J., Puri, P., Sterling, R. K., Luketic, V., Stravitz, R. T., Siddiqui, M. S., Fuchs, M., Thacker, L. R., Wade, J. B., Daita, K., Sistrun, S., White, M. B., Noble, N. A., Thorpe, C., Kakiyama, G., Pandak, W. M., Sikaroodi, M., ... Gillevet, P. M. (2014). Randomised clinical trial: *Lactobacillus* GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39(10), 1113–1125. <https://doi.org/10.1111/apt.12695>
- Bogue, J., Collins, O., & Troy, A. (2017). Market analysis and concept development of functional foods. *Developing New Functional Food And Nutraceutical Products*, 29-45. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802780-6.00002-X>
- Borre, Y. E., O'Keefe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine*, 20(9), 509–518. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
- Brahma, S., Sadiq, M., & Ahmad, I. (2019). Probiotics in Functional Foods. Reference Module In Food Science. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.22368-8>
- Cassani, L., Gomez-Zavaglia, A., & Simal-Gandara, J. (2020). Technological strategies ensuring the safe arrival of beneficial microorganisms to the gut: From food processing and storage to their passage through the gastrointestinal tract. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 129, 108852. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108852>
- Castanys-Muñoz, E., Martin, M. J., & Vazquez, E. (2016). Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 7(2), 323–330. <https://doi.org/10.3945/an.115.010694>
- Castellari, E., Elena Claire, R., Stranieri, S., Murette, S., Sarnataro, M., & Soregaroli, C. (2019). Relationships Between Health and Environmental Information on the Willingness to Pay for Functional Foods: The Case of a New Aloe Vera Based Product. *Nutrients*, 11(11), 2781. <https://doi.org/10.3390/nu11112781>
- Champagne, C., Gomes da Cruz, A., & Daga, M. (2018). Strategies to improve the functionality of probiotics in supplements and foods. *Current Opinion In Food Science*, 22, 160-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.04.008>
- Collado, M. C., Rautava, S., Aakko, J., Isolauri, E., & Salminen, S. (2016). Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific reports*, 6, 23129. <https://doi.org/10.1038/srep23129>
- Dargahi, N., Johnson, J., Donkor, O., Vasiljevic, T., & Apostolopoulos, V. (2019). Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases?. *Maturitas*, 119, 25-38. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.002>
- de Almada, C. N., Nunes de Almada, C., Martinez, R. C., & Sant'Ana, A. (2015). Characterization of the intestinal microbiota and its interaction with probiotics and health impacts. *Applied microbiology and biotechnology*, 99(10), 4175–4199. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6582-5>
- de Simone C. (2019). The Unregulated Probiotic Market. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 17(5), 809–817. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.018>
- Derrien, M., Alvarez, A.S., M. de Vos, W. (2019). The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends in Microbiology*, 27(12), 997–1010. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001>
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology clinics of North America*, 46(1), 77–89. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>
- Dupont, C., Hol, J., Nieuwenhuis, E. E., & Cow's Milk Allergy Modified by Elimination and *Lactobacilli* study group (2015). An extensively hydrolysed casein-based formula for infants with cows' milk protein allergy: tolerance/hypo-allergenicity and growth catch-up. *The British journal of nutrition*, 113(7), 1102–1112. <https://doi.org/10.1017/S000711451500015X>
- Farag, M., Abdelwareth, A., Sallam, I., el Shorbaji, M., Jehmlich, N., Fritz-Wallace, K., Schäpe, S., Rolle-Kampczyk, U., Ehrlich, A., Wessjohann, L., von Bergen, M. (2020). Metabolomics

- reveals impact of seven functional foods on metabolic pathways in a gut microbiota model. *Journal of Advanced Research*, 23, 47–59. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.01.001>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (FAO/WHO). (2001). Health and nutrition properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (FAO/WHO). (2002). Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
- Fox, M. J., Ahuja, K. D., Robertson, I. K., Ball, M. J., & Eri, R. D. (2015). Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ open*, 5(1), e006474. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006474>
- Gomes, A. C., de Sousa, R. G., Botelho, P. B., Gomes, T. L., Prada, P. O., & Mota, J. F. (2017). The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 25(1), 30–38. <https://doi.org/10.1002/oby.21671>
- Gómez-Eguílaz, M., Ramón-Trapero, J. L., Pérez-Martínez, L., & Blanco, J. R. (2018). The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Beneficial microbes*, 9(6), 875–881. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0018>
- Granato, D., Barba, F. J., Bursać Kovačević, D., Lorenzo, J. M., Cruz, A. G., & Putnik, P. (2020). Functional Foods: Product Development, Technological Trends, Efficacy Testing, and Safety. *Annual review of food science and technology*, 11, 93–118. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032519-051708>
- Hassan, Z., Mustafa, S., Rahim, R. A., & Isa, N. M. (2016). Anti-breast cancer effects of live, heat-killed and cytoplasmic fractions of *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus hominis* isolated from human breast milk. *In vitro cellular & developmental biology. Animal*, 52(3), 337–348. <https://doi.org/10.1007/s11626-015-9978-8>
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 11(8), 506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Huang, L., Bai, L., & Gong, S. (2020). The effects of carrier, benefit, and perceived trust in information channel on functional food purchase intention among Chinese consumers. *Food Quality And Preference*, 81, 103854. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2019.103854>
- Indian Council of Medical Research Task Force, Co-ordinating Unit ICMR, & Co-ordinating Unit DBT (2011). ICMR-DBT guidelines for evaluation of probiotics in food. *The Indian journal of medical research*, 134(1), 22–25. http://dbtindia.gov.in/sites/default/files/PROBIOTICS-GUIDELINES-PDF_0.pdf
- Ishiguro, E., Haskey, N., Campbell, K. (2018). *Gut Microbiota (1st Edition)*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810541-2.00001-4>
- Islam S. U. (2016). Clinical Uses of Probiotics. *Medicine*, 95(5), e2658. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002658>
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology*, 21(29), 8787–8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Jia, L., Shan, K., Pan, L. L., Feng, N., Lv, Z., Sun, Y., Li, J., Wu, C., Zhang, H., Chen, W., Diana, J., Sun, J., & Chen, Y. Q. (2017). *Clostridium butyricum* CGMCC0313.1 Protects against Autoimmune Diabetes by Modulating Intestinal Immune Homeostasis and Inducing Pancreatic Regulatory T Cells. *Frontiers in immunology*, 8, 1345. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01345>
- Kashtanova, D., Popenko, A., Tkacheva, O., Tyakht, A., Alexeev, D., Boytsov, S. (2016). Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition*, 32(6), 620–627. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.12.037>
- Kassaiyan, N., Feizi, A., Aminorroaya, A., & Amini, M. (2019). Probiotic and synbiotic supplementation could improve metabolic syndrome in prediabetic adults: A randomized

- controlled trial. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(5), 2991–2996. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.016>
- Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., Eskandari, M. H., & Djafarian, K. (2019). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(2), 522–528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- Khalesi, S., Bellissimo, N., Vandelanotte, C., Williams, S., Stanley, D., & Irwin, C. (2019). A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype?. *European journal of clinical nutrition*, 73(1), 24–37. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0135-9>
- Khalili, L., Alipour, B., Asghari Jafar-Abadi, M., Faraji, I., Hassanalilou, T., Mesgari Abbasi, M., Vaghef-Mehrabany, E., & Alizadeh Sani, M. (2019). The Effects of *Lactobacillus casei* on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Iranian biomedical journal*, 23(1), 68–77. <https://doi.org/10.29252/23.1.68>
- Kim, M., Benayoun, B. (2020). The microbiome: An emerging key player in aging and longevity. *Translational Medicine of Aging*, 4, 103–116. <https://doi.org/10.1016/j.tma.2020.07.004>
- Kim, N., Yun, M., Oh, Y. J., & Choi, H. J. (2018). Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)*, 56(3), 172–182. <https://doi.org/10.1007/s12275-018-8032-4>
- Kouchaki, E., Tamtaji, O., Salami, M., Bahmani, F., Daneshvar Kakhaki, R., & Akbari, E. et al. (2017). Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 36(5), 1245–1249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.08.015>
- Lee, N., Han, K., Son, S., Eom, S., Lee, S., & Paik, H. (2015). Multifunctional effect of probiotic *Lactococcus lactis* KC24 isolated from kimchi. *LWT - Food Science And Technology*, 64(2), 1036–1041. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.07.019>
- Lei, M., Guo, C., Wang, D., Zhang, C., & Hua, L. (2017). The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Beneficial microbes*, 8(5), 697–703. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0207>
- Lew, L. C., Hor, Y. Y., Yusoff, N., Choi, S. B., Yusoff, M., Roslan, N. S., Ahmad, A., Mohammad, J., Abdullah, M., Zakaria, N., Wahid, N., Sun, Z., Kwok, L. Y., Zhang, H., & Liong, M. T. (2019). Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(5), 2053–2064. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.010>
- Lin, L., Zhang, J. (2017). Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology*, 18(1), 1–25. <https://doi.org/10.1186/s12865-016-0187-3>
- Lise, M., Mayer, I., & Silveira, M. (2018). Use of probiotics in atopic dermatitis. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 64(11), 997–1001. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.11.997>
- Liu, H., Cui, S. W., Chen, M., Li, Y., Liang, R., Xu, F., & Zhong, F. (2019a). Protective approaches and mechanisms of microencapsulation to the survival of probiotic bacteria during processing, storage and gastrointestinal digestion: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(17), 2863–2878. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1377684>
- Liu, Y. W., Liong, M. T., Chung, Y. E., Huang, H. Y., Peng, W. S., Cheng, Y. F., Lin, Y. S., Wu, Y. Y., & Tsai, Y. C. (2019b). Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 11(4), 820. <https://doi.org/10.3390/nu11040820>
- Madempudi, R. S., Ahire, J. J., Neelamraju, J., Tripathi, A., & Nanal, S. (2019). Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. *PloS one*, 14(11), e0225168. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225168>
- Manzoni, P., Meyer, M., Stolfi, I., Rinaldi, M., Cattani, S., Pagni, L., Romeo, M. G., Messner, H., Decembrino, L., Laforgia, N., Vagnarelli, F., Memo, L., Bordinon, L., Maule, M., Gallo, E., Mostert, M., Quercia, M., Bollani, L., Pedicino, R., Renzullo, L., ... Stronati, M. (2014). Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates: a randomized clinical trial. *Early human development*, 90 Suppl 1, S60–S65. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(14\)70020-9](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(14)70020-9)

- Martín, R., Miquel, S., Chain, F., Natividad, J. M., Jury, J., Lu, J., Sokol, H., Theodorou, V., Bercik, P., Verdu, E. F., Langella, P., & Bermúdez-Humarán, L. G. (2015). *Faecalibacterium prausnitzii* prevents physiological damages in a chronic low-grade inflammation murine model. *BMC microbiology*, 15, 67. <https://doi.org/10.1186/s12866-015-0400-1>
- Ministero della Salut, Direzione Generale Per L'igiene E La Sicurezza Degli Alimenti E La Nutrizione (2018). Guidelines on probiotics and prebiotics. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_ulterioriallegati_ulterioreallegato_0_alleg.pdf
- Miraghajani, M., Zaghian, N., Dehkohne, A., Mirlohi, M., & Ghiasvand, R. (2019). Probiotic Soy Milk Consumption and Renal Function Among Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy: a Randomized Controlled Clinical Trial. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 11(1), 124–132. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9325-3>
- Miranda Alatríste, P. V., Urbina Arronte, R., Gómez Espinosa, C. O., & Espinosa Cuevas, M. (2014). Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutricion hospitalaria*, 29(3), 582–590. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.29.3.7179>
- Mittal, R., Debs, L. H., Patel, A. P., Nguyen, D., Patel, K., O'Connor, G., Grati, M., Mittal, J., Yan, D., Eshraghi, A. A., Deo, S. K., Daunert, S., & Liu, X. Z. (2017). Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *Journal of cellular physiology*, 232(9), 2359–2372. <https://doi.org/10.1002/jcp.25518>
- Mohamadshahi, M., Veissi, M., Haidari, F., Shahbazian, H., Kaydani, G. A., & Mohammadi, F. (2014). Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. *BiolImpacts : BI*, 4(2), 83–88. <https://doi.org/10.5681/bi.2014.007>
- Moscoso, F., Simian, D., Rivera, D., Acuña, G., & Quera, R. (2015). Trasplante de microbiota fecal en infección recurrente por *Clostridium difficile*. Experiencia local a partir de un caso clínico [Fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection. Report of one case]. *Revista medica de Chile*, 143(4), 531–535. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015000400017>
- Nabavi, S., Rafráf, M., Somi, M. H., Homayouni-Rad, A., & Asghari-Jafarabadi, M. (2014). Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of dairy science*, 97(12), 7386–7393. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8500>
- Natarajan, R., Pechenyak, B., Vyas, U., Ranganathan, P., Weinberg, A., Liang, P., Mallappallil, M. C., Norin, A. J., Friedman, E. A., & Saggi, S. J. (2014). Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients. *BioMed research international*, 2014, 568571. <https://doi.org/10.1155/2014/568571>
- Nishida, K., Sawada, D., Kuwano, Y., Tanaka, H., & Rokutan, K. (2019). Health Benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*, 11(8), 1859. <https://doi.org/10.3390/nu11081859>
- Novik, G., & Savich, V. (2020). Beneficial microbiota. Probiotics and pharmaceutical products in functional nutrition and medicine. *Microbes And Infection*, 22(1), 8-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.06.004>
- O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural brain research*, 277, 32–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>
- Ohara, T., & Suzutani, T. (2018). Intake of *Bifidobacterium longum* and Fructo-oligosaccharides prevents Colorectal Carcinogenesis. *Euroasian journal of hepato-gastroenterology*, 8(1), 11–17. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1251>
- Olek, A., Woynarowski, M., Ahrén, I. L., Kierkuś, J., Socha, P., Larsson, N., & Önning, G. (2017). Efficacy and Safety of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 (LP299V) in the Prevention of Antibiotic-Associated Gastrointestinal Symptoms in Children-Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal of pediatrics*, 186, 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.047>
- Oncel, M. Y., Sari, F. N., Arayici, S., Guzoglu, N., Erdeve, O., Uras, N., Oguz, S. S., & Dilmen, U. (2014). *Lactobacillus Reuteri* for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 99(2), F110–F115. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304745>

- Pandey, K. R., Naik, S. R., & Vakil, B. V. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *Journal of food science and technology*, 52(12), 7577–7587. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1>
- Park, M. S., Kwon, B., Ku, S., & Ji, G. E. (2017). The Efficacy of *Bifidobacterium longum* BORI and *Lactobacillus acidophilus* AD031 Probiotic Treatment in Infants with Rotavirus Infection. *Nutrients*, 9(8), 887. <https://doi.org/10.3390/nu9080887>
- Pinto-Sanchez, M. I., Hall, G. B., Ghajar, K., Nardelli, A., Bolino, C., Lau, J. T., Martin, F. P., Cominetti, O., Welsh, C., Rieder, A., Traynor, J., Gregory, C., De Palma, G., Pigrau, M., Ford, A. C., Macri, J., Berger, B., Bergonzelli, G., Surette, M. G., Collins, S. M., ... Bercik, P. (2017a). Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 153(2), 448–459.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003>
- Pinto-Sánchez, M. I., Smecuol, E. C., Temprano, M. P., Sugai, E., González, A., Moreno, M. L., Huang, X., Bercik, P., Cabanne, A., Vázquez, H., Niveloni, S., Mazure, R., Mauriño, E., Verdú, E. F., & Bai, J. C. (2017b). *Bifidobacterium infantis* NLS Super Strain Reduces the Expression of α -Defensin-5, a Marker of Innate Immunity, in the Mucosa of Active Celiac Disease Patients. *Journal of clinical gastroenterology*, 51(9), 814–817. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000687>
- Puebla-Barragan, S., & Reid, G. (2019). Forty-five-year evolution of probiotic therapy. *Microbial cell (Graz, Austria)*, 6(4), 184–196. <https://doi.org/10.15698/mic2019.04.673>
- Quagliariello, A., Aloisio, I., Bozzi Cionci, N., Luiselli, D., D'Auria, G., Martinez-Priego, L., Pérez-Villarroya, D., Langerholc, T., Primec, M., Mičetić-Turk, D., & Di Gioia, D. (2016). Effect of *Bifidobacterium breve* on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: A Pilot Study. *Nutrients*, 8(10), 660. <https://doi.org/10.3390/nu8100660>
- Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., Jenmalm, M. C., Marchesi, J. R., & Collado, M. C. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial ecology in health and disease*, 26, 26050. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>
- Roškar, I., Švigelj, K., Štampelj, M., Volfand, J., Štabuc, B., Malovrh, Š., & Rogelj, I. (2017). Effects of a probiotic product containing *Bifidobacterium animalis* subsp. *animalis* IM386 and *Lactobacillus plantarum* MP2026 in lactose intolerant individuals: Randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal Of Functional Foods*, 35, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.05.020>
- Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., & Szulc, A. (2019). Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010>
- Sánchez, B., Delgado, S., Blanco-Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M., & Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular nutrition & food research*, 61(1), 10.1002/mnfr.201600240. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240>
- Shadnoush, M., Hosseini, R. S., Khalilnezhad, A., Navai, L., Goudarzi, H., & Vaezjalali, M. (2015). Effects of Probiotics on Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*, 65(4), 215–221. <https://doi.org/10.4166/kjg.2015.65.4.215>
- Shokryazdan, P., Faseleh Jahromi, M., Liang, J. B., & Ho, Y. W. (2017). Probiotics: From Isolation to Application. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(8), 666–676. <https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1337529>
- Singh, D. (2019). Consumer Attitudes to Functional Foods. Reference Module In Food Science. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.22627-9>
- Stier, H., & Bischoff, S. C. (2016). Influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the gut-associated immune system. *Clinical and experimental gastroenterology*, 9, 269–279. <https://doi.org/10.2147/CEG.S111003>
- Tamtaji, O. R., Taghizadeh, M., Daneshvar Kakhaki, R., Kouchaki, E., Bahmani, F., Borzabadi, S., Oryan, S., Mafi, A., & Asemi, Z. (2019). Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-

- controlled trial. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland), 38(3), 1031–1035. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.018>
- Tanaka, M., & Nakayama, J. (2017). Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergy International*, 66(4), 515–522. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>
- Tan-Lim, C., & Esteban-Ipac, N. (2018). Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: a meta-analysis. *World Allergy Organization Journal*, 11, 25. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0204-5>
- Tang, M., Ponsonby, A., Orsini, F., Tey, D., Robinson, M., & Su, E. et al. (2015). Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 135(3), 737–744.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.034>
- Tenorio-Jiménez, C., Martínez-Ramírez, M. J., Del Castillo-Codes, I., Arraiza-Irigoyen, C., Tercero-Lozano, M., Camacho, J., Chueca, N., García, F., Olza, J., Plaza-Díaz, J., Fontana, L., Olivares, M., Gil, Á., & Gómez-Llorente, C. (2019). *Lactobacillus reuteri* V3401 Reduces Inflammatory Biomarkers and Modifies the Gastrointestinal Microbiome in Adults with Metabolic Syndrome: The PROSIR Study. *Nutrients*, 11(8), 1761. <https://doi.org/10.3390/nu11081761>
- The Canadian Food Inspection Agency (CFIA). Health claims on food labels. Probiotic claims, [en línea] (2020) Dirección URL: <<https://www.inspection.gc.ca/food-label-requirements/labelling/industry/health-claims-on-food-labels/eng/1392834838383/1392834887794?chap=10#shr-pg0>> . [Consulta: 20 de octubre 2020]
- Tripathi, M., & Giri, S. (2014). Probiotic functional foods: Survival of probiotics during processing and storage. *Journal Of Functional Foods*, 9, 225–241. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.04.030>
- Vallianou, N., Stratigou, T., Christodoulatos, G. S., Tsigalou, C., & Dalamaga, M. (2020). Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Current obesity reports*, 9(3), 179–192. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00379-w>
- Viramontes-Hörner, D., Márquez-Sandoval, F., Martín-del-Campo, F., Vizmanos-Lamotte, B., Sandoval-Rodríguez, A., Armendáriz-Borunda, J., García-Bejarano, H., Renoirte-López, K., & García-García, G. (2015). Effect of a symbiotic gel (*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium lactis* + inulin) on presence and severity of gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 25(3), 284–291. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.09.008>
- Vitellio, P., Celano, G., Bonfrate, L., Gobbetti, M., Portincasa, P., & De Angelis, M. (2019). Effects of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* on Gut Microbiota in Patients with Lactose Intolerance and Persisting Functional Gastrointestinal Symptoms: A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Study. *Nutrients*, 11(4), 886. <https://doi.org/10.3390/nu11040886>
- Walker, R. W., Clemente, J. C., Peter, I., & Loos, R. (2017). The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero?. *Pediatric obesity*, 12 Suppl 1(Suppl 1), 3–17. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12217>
- Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z., Li, L. (2017). The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*, 3(1), 71–82. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>
- Wang, I. J., & Wang, J. Y. (2015). Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 45(4), 779–787. <https://doi.org/10.1111/cea.12489>
- Wang, I. K., Wu, Y. Y., Yang, Y. F., Ting, I. W., Lin, C. C., Yen, T. H., Chen, J. H., Wang, C. H., Huang, C. C., & Lin, H. C. (2015). The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Beneficial microbes*, 6(4), 423–430. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0088>
- World Gastroenterology Organisation (WGO). (2017). Probiotics and prebiotics. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
- Wu, Y., Zhang, Q., Ren, Y., & Ruan, Z. (2017). Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS one*, 12(6), e0178868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178868>



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



INSTITUTO DE INGENIERÍA DE
ALIMENTOS PARA EL DESARROLLO

Yoon, J. Y., Cha, J. M., Hong, S. S., Kim, H. K., Kwak, M. S., Jeon, J. W., & Shin, H. P. (2019). Fermented milk containing *Lactobacillus paracasei* and *Glycyrrhiza glabra* has a beneficial effect in patients with *Helicobacter pylori* infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine*, 98(35), e16601. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016601>