
GLOBESIDAD Y SU POSIBLE COMPONENTE INFECCIOSO

Carlos-Augusto González-Correa^{1*}
Clara-Helena González-Correa^{2*}

RESUMEN

La hiperadiposidad o exceso de grasa corporal, usualmente clasificada como sobrepeso u obesidad, se ha constituido en una pandemia a la cual algunos autores han dado el nombre de Globesidad (obesidad global). Este enorme problema de salud pública afecta no sólo al mundo desarrollado, sino, igualmente, al mundo en vías de desarrollo. Tradicionalmente se ha pensado que el exceso de grasa se debe a un resultado positivo de la simple ecuación "Balance energético = consumo energético - gasto energético". Es decir que si las personas no gastan toda su ingesta energética, la parte no consumida se acumula bajo la forma de grasa. Esto, a su vez, estaría favorecido, en algunos casos y en cierta medida, por un componente genético.

No obstante, investigaciones recientes han demostrado que la microbiota intestinal (virus

y bacterias, especialmente del colon) juega un papel importante en la génesis del sobrepeso y la obesidad. Aunque los mecanismos específicos mediante los cuales se da esta relación aún están por definir, se proponen dos hasta ahora: a) aumento de la absorción de monosacáridos debido a un incremento de la actividad de glicosilhidrolasas, b) aumento de la absorción de ácidos grasos libres por inhibición de la *fiat* (fasting induced adipocyte factor).

Lo anterior abre la puerta a la posibilidad de que la manipulación de la microbiota colónica mediante prebióticos, probióticos, simbióticos y antibióticos se constituya en una alternativa terapéutica para el exceso de grasa. El presente artículo es una revisión de los aspectos más importantes relacionados con esta problemática, de interés para todo el personal de salud.

Palabras clave: microbiota, sobrepeso, obesidad, probióticos.

¹ Ph.D, MD.

² Ph.D, M.Sc, MD.

* Grupo de investigación en Bio-Impedancia Eléctrica (código COL0005806 de COLCIENCIAS). Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas. Manizales, Caldas, Colombia, Sur América. Sede Central, Edificio de Laboratorios, Oficina 502 ó 506, Teléfono y fax 6-8781500 extensión 14160. E-mail: c.gonzalez@ucaldas.edu.co

GLOBALITY AND ITS POSSIBLE INFECTIOUS COMPONENT

ABSTRACT

Hyperadiposity or excess of body fat, usually classified as overweight or obesity, has become a pandemic, named by some authors as "Globesity" (a blend of Global Obesity"). This huge public health problem affects not only the developed world but also developing countries. It has been customary to consider that excess fat originates from a positive result in the simple equation "energy balance = caloric intake - caloric expenditure". In other words, if a person does not use up all their caloric intake, this will be stored as fat tissue. This may be also favored by a genetic component.

Recent research, however, has shown that the intestinal microbiota (virus and bacteria

manly located in the colon), plays an important role in the genesis of overweight and obesity. Although the exact mechanisms underlying this relationship are still to be clarified, there are at least two proposed ways: a) an increase in the intestinal absorption of monosaccharides due to an increased glucosylhydrolase activity, and b) an increase in free fatty acids intestinal absorption due to *Fiaf* (fasting induced adipocyte factor) inhibition.

These facts open the possibility of manipulating the colonic microbiota through prebiotics, probiotics, simbiotics and antibiotics as a therapeutic alternative to the treatment of hyperadiposity. The present paper reviews the main issues involved in this problem, considered to be of interest for everybody involved in health care.

Key words: microbiota, overweight, obesity, probiotics.

INTRODUCCIÓN

"Globesidad" (obesidad global), es un término acuñado por la Organización Mundial de la Salud (1) para referirse a la creciente pandemia de sobrepeso y obesidad. Tradicionalmente, el sobrepeso y la obesidad se han explicado en términos de valores positivos en la sencilla ecuación "balance energético = ingesta calórica alimentaria - gasto calórico activo". Es decir, si una persona consume más calorías de las que gasta, se asume que el exceso (balance positivo) se acumula bajo la forma de grasa, especialmente subcutánea (2, 3). Se considera que el estilo de vida moderno y, de manera muy particular, lo que se conoce como "dieta occidental" (sumada a un alto grado de sedentarismo), favorece dicho balance positivo, por ser una dieta rica en alimentos energéticamente densos (carbohidratos refinados y grasas). También ha sido tradicional considerar un componente genético importante en la etiología del exceso de peso (2).

No obstante, hallazgos recientes, tema de la presente revisión, han comenzado a evidenciar un papel fundamental de las bacterias del tracto digestivo (microbiota), particularmente del colon, así como de algunos virus (como el AD-36) en la fisiopatología de la malnutrición por exceso. También se ha señalado que el patrón epidemiológico del desmesurado crecimiento de la hiperadiposidad a nivel mundial tiene más un perfil infeccioso que el de una enfermedad crónica no transmisible.

Empezaremos aclarando algunos conceptos relacionados con el tema, luego miraremos algunos datos sobre la pandemia de sobrepeso y obesidad, para pasar luego a revisar hallazgos recientes que soportan la hipótesis de un factor infeccioso en la misma. Al final mencionamos un trabajo de investigación que esperamos iniciar en la Universidad de Caldas en 2010, en el marco del Doctorado en Ciencias Biomédicas recientemente aprobado por el Ministerio de Educación Nacional.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Desde la perspectiva de la física médica y la fisiología, se considera al organismo humano dividido en compartimentos. Aunque existen diversas aproximaciones y modelos, para efectos del presente artículo, asumiremos el modelo molecular mostrado en la Tabla 1, en el cual se consideran dos grandes compartimentos: masa grasa ("fat mass", en inglés, abreviado como FM) y masa libre de grasa ("fat free mass", en inglés, abreviado como FFM). El compartimento libre de grasa se subdivide, a su vez, en proteínas, minerales y espacios líquidos extra e intra-celular. Los valores porcentuales suministrados en el cuadro son meras aproximaciones generales para un hombre adulto de unos 70 kg de peso, y se presentan a manera de ilustración pedagógica, pues todos estos valores varían con el género, la edad y la etnicidad. Además, la normalidad usualmente se expresa en rangos más que en valores puntuales.

Es usual medir el estado nutricional de las personas, calculando los porcentajes de estos componentes. En el caso del sobrepeso y la obesidad (malnutrición por exceso energético) éstos se definen técnicamente en términos

de una acumulación excesiva de grasa o hiperadiposidad, a niveles en que pueden resultar perjudiciales para la salud (4-8). Debido a que el cálculo o la medición directa de la cantidad de grasa que tiene una persona son difíciles de realizar (9-10), universalmente se utiliza un indicador indirecto de ella, conocido como índice de Quetelet o, más comúnmente, como Índice de Masa Corporal (IMC, en inglés Body Mass Index o BMI), el cual equivale al peso de la persona en kilogramos dividido por su estatura en metros al cuadrado. Su interpretación, según la Organización Mundial de la Salud (11), se muestra en la Tabla 2.

Lo anterior genera cierta confusión pues, si bien la malnutrición por exceso se define en términos de hiperadiposidad, los riesgos de comorbilidades se han calculado de acuerdo al IMC, sin determinar qué porcentaje corresponde a grasa. Desde la perspectiva de la cantidad de grasa que tiene una persona, los valores máximos permitidos son: 31,9% para las mujeres y 24,9% para los hombres (4), si bien estos puntos de corte no son universalmente aceptados. Otros autores asumen hasta 25% para hombres y hasta 35% para mujeres (12, 3).

Tabla 1. Principales compartimentos, componentes y espacios del organismo humano (Heyward & Stolarczyk 1996).

Compartimento	%	Componente	%	Espacio	%
Masa grasa	15,3				
Masa libre de grasa	84,7	Agua	62,5	Extra-celular	41,7
				Intra-celular	20,8
		Proteína	16,4		
		Minerales	5,8		
Total	100,0		84,7		62,5

Tabla 2. Interpretación de los valores del IMC según la OMS (WHO 2004).

Clasificación	IBM (kg/m ²)	Riesgo de comorbilidad
Deficitario (desnutrición):	< 18,50	Bajo peso con riesgo aumentado de otros problemas clínicos
Normal:	18,50 - 24,99	
Excesivo (sobrepeso y obesidad), con la siguiente subclasificación:	≥ 25,00	
Sobrepeso	25,0-29,99	Aumentado
Obesidad grado I	30,0-34,99	Moderado
Obesidad grado II	35,0-39,99	Severo
Obesidad grado III (mórbida o extrema)	> 40,0	Muy severo

OBESIDAD Y SALUD

La hiperadiposidad está asociada a bajo desempeño académico (12) y laboral (13), así como a múltiples complicaciones médicas, entre las cuales cabe destacar las siguientes, de las cuales se indica entre paréntesis el aumento del riesgo de mortalidad para las más frecuentes (14):

- Diabetes mellitus tipo II (+133%),
- Enfermedad cerebrovascular (+53%),
- Enfermedad coronaria cardiaca (+35%),
- Accidentes cerebro-vasculares (+18%),
- Cáncer (+16%) –entre ellos, de colon, mama y ovarios–,
- Hipertensión arterial,
- Enfermedad respiratoria obstructiva crónica,
- Hiperlipidemias,
- Artritis,
- Várices,
- Hernias, y
- Esteatohepatitis.

También se consideran como otras condiciones o síntomas asociados: el síndrome de apnea del sueño; dolores lumbares, de las rodillas y de las caderas; edema de miembros inferiores; desórdenes menstruales; cansancio; depresión;

infertilidad; hirsutismo; celulitis; problemas cutáneos e hiperhidrosis; colelitiasis.

GLOBESIDAD: LA PANDEMIA DEL SIGLO XXI

El sobrepeso y la obesidad se han constituido en una pandemia y en el mayor problema actual de salud pública en el mundo occidental (15), afectando tanto a países desarrollados, como a países en vías de desarrollo (16-18). La OMS estima que, para el año 2005, existían a nivel mundial aproximadamente 1.600 millones de adultos (mayores de 15 años) con sobrepeso, y 400 millones de obesos (18). Considerando una población mundial aproximada de 6.450 millones para ese año (19), estas cifras equivalen a un 24,8% y un 6,2%, respectivamente, para un total de 31,0% con exceso de peso. La misma entidad estima que, para el año 2015, dichas cifras se incrementarán aproximadamente a 2.300 millones de personas con sobrepeso y 700 millones con obesidad (18), equivalente, para una población proyectada de aproximadamente 7.295 millones de habitantes (19), a un 31,5 y 9,6% de la población mundial, respectivamente, o sea un total de 41,1% con exceso de peso. Esto significa un incremento global aproximado de un 32,6% en tan sólo 10 años.

En Colombia, según el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (20), para el año 2005 existía, en la población entre 18 y 64 años de edad, un 32,3% de personas con sobrepeso y un 13,8% de obesos, para un total de 46,1% de adultos con exceso de peso.

En el departamento de Caldas, para el mismo año, el sobrepeso entre la población del mismo rango de edad estaría en alrededor del 32,8% y la obesidad en un 12,2%, para un total de 45,0% de la población con exceso de peso (21). En el rango de 10 a 17 años de edad el sobrepeso se estimó en 10,8% (con un promedio nacional de 10,3%).

En la Universidad de Caldas, en una muestra de 153 estudiantes de género femenino que recibieron subsidio alimentario durante el primer semestre de 2008, se encontró un 22,2% con un IMC ≥ 25 kg/m² y un 68,0% con un porcentaje de grasa $\geq 32\%$ (Laboratorio de Bio-Impedancia Eléctrica -Labie-, datos sin publicar).

La efectividad de los tratamientos del sobrepeso y la obesidad se ha mostrado evasiva, pues a la dificultad inicial de obtener una cierta pérdida de peso, se suma la de conservar a mediano y largo plazo el nuevo peso logrado (22). Incluso, algunas personas se oponen al tratamiento de la obesidad, no sólo por esta circunstancia, sino, también, por las consecuencias potencialmente negativas del patrón cíclico comúnmente visto en cuanto al peso de: pérdida-ganancia-pérdida-ganancia (23, 24), conocido en inglés como "yo-yo" dieting o "weight cycling" (25). Actualmente se considera que un tratamiento de adelgazamiento es exitoso, cuando la persona logra conservar un peso con un 5 a un 10% menos de su peso pre-tratamiento (22, 25).

Dada la alta prevalencia de la hiperadiposidad a nivel mundial, nacional, regional y local, su relación estrecha con enfermedades crónicas no transmisibles como las ya mencionadas, los altísimos costos que todo esto acarrea para los sistemas de salud en todo el mundo (26-29) y el fracaso relativo a mediano y largo plazo de

los métodos de adelgazamiento hasta ahora empleados, la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas constituye una prioridad de salud a todo nivel.

VIRUS, BACTERIAS Y OBESIDAD

Recientemente se ha reportado en la literatura científica la posibilidad de un factor infeccioso en la patogénesis de la obesidad, tanto por agentes bacterianos (30-32) como virales (33, 34). Esta sugerencia se fundamenta en la relación estrecha demostrada entre microbiota colónica y obesidad (30, 35-39). Microbiota es la colección de bacterias, hongos y virus que existen naturalmente en el organismo y, según el MeSH, el conjunto de sus genomas se conoce como microbioma (NCBI 2008). Se ha documentado, por ejemplo, que la composición de dicha microbiota a nivel de sus dos principales divisiones o filos bacteriales [Firmicutes y Bacteroidetes que, de acuerdo a los estudios realizados por Eckburg et al. (40), conforman más del 90% de todas las bacterias del colon], está alterada en los obesos con respecto a los no-obesos: los obesos muestran un notable incremento en su población de Firmicutes y una disminución correspondiente en su población de Bacteroidetes (40). En otras palabras, la relación entre "porcentaje de Firmicutes / porcentaje de Bacteroidetes" en la microbiota del colon es de aproximadamente 70/20 para los no-obesos, o sea 3,5 a 1, y de hasta 85/5 para los obesos (30), o sea 17 a 1, lo que significa una relación con un valor aproximadamente 5 veces mayor (4,86) en los obesos comparada con la de los no obesos. Cuando pacientes obesos recuperan un peso normal, la composición de su microbiota también se normaliza (30, 37-39). Más interesante aún, en experimentos con ratas, se ha demostrado que cuando se transfiere la microbiota de ratas obesas a ratas no obesas, estas últimas aumentan de peso, sin incrementar la ingesta de alimentos (41). Por su parte Kaliomaki et al. (42) han demostrado cómo diferencias en la composición de la microbiota intestinal en niños precede la aparición de sobrepeso y obesidad.

En cuanto a los virus, se ha reconocido que al menos 8 virus distintos producen obesidad en animales y algunos de ellos también en humanos (34). El más estudiado con relación a la obesidad en humanos es el adenovirus AD-36, encontrándose una mayor prevalencia en población obesa (30%) comparada con la prevalencia en no obesos (10%), aunque acompañada de una reducción paradójica del colesterol y los triglicéridos séricos (33, 34).

Todo lo anterior, abre la posibilidad de que la modificación de la microbiota colónica pueda algún día ser una opción de tratamiento del sobrepeso y la obesidad (36). Experimentalmente se han usado diversos agentes para modificar la composición microbiana del colon, especialmente antibióticos, prebióticos, probióticos y dieta (36, 43, 44). También, y esto suena aún más interesante, se ha sugerido la posibilidad de que en el futuro se pueda desarrollar una vacuna contra la obesidad (33).

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS BACTERIAS EN RELACIÓN A LA OBESIDAD

Según Bäckhed et al. (41), las bacterias del colon influirían en la patogénesis de la obesidad mediante dos mecanismos básicos:

- a. Aumento de la digestión de polisacáridos dietarios por medio de glicosilhidrolasas microbianas (enzimas que, mediante la adición de agua, rompen enlaces glicosídicos), lo cual produciría un aumento de la absorción de monosacáridos y mayor disponibilidad de los mismos a nivel hepático. Esto, a su vez, se traduciría en una transactivación (“...proceso que estimula la transcripción genética de un gene o grupo de genes”, según el MeSH) incrementada de enzimas lipogénicas, como la ChREBP (“*carbohydrate response element binding protein*” o “*proteína ligadora de elementos en respuesta a*

carbohidratos”) y la SREBP-1 (“*sterol response element binding protein1*” o “*proteína ligadora de elementos en respuesta al estero*l”);

- b. Promoción de hipertrofia adipocítica mediada por la supresión de la fiaf (fasting-induced adipocyte factor o factor adipocítico inducido por el ayuno) en el intestino, lo cual se traduciría, a la vez, en un aumento de la actividad de la LPL (lipoprotein lipase, enzima que hidroliza lípidos presentes en lipoproteínas, partiéndolos en 3 ácidos grasos libres y una molécula de glicerol).

PROBIÓTICOS Y MOCO DEL COLON

Queremos agregar un par de palabras sobre estos dos aspectos, pues ambos van a cobrar gran relevancia en los meses y años por venir, dada su estrecha relación con la composición de la microbiota colónica.

Existen diferentes definiciones del término probiótico, como la clásica de Fuller (45) y, más recientemente, las de Charteris et al. (46), Salminen et al. (47), Marteau et al. (48), todas citadas por Limdi et al. (44), así como la del MeSH (49). De todas ellas citamos la de Charteris et al. (46): “...*micro-organismos que, cuando ingeridos, pueden tener un efecto positivo en la prevención y tratamiento de una condición patológica específica*” (traducción nuestra). En su artículo de revisión de 2006 sobre el posible papel terapéutico de los probióticos en gastroenterología, Limdi et al. (44) no incluyen aún nada sobre la obesidad, pero, dada la relación que se ha encontrado entre ésta y la microbiota colónica (30, 37-39), con toda seguridad muy prontamente se comenzarán a ver publicaciones al respecto, como ha sucedido con otras enfermedades [véase, p.e. (50-52)].

Por otra parte, en las superficies corporales cubiertas por mucosas, como el tracto respiratorio y el tracto gastrointestinal, el moco se produce como un mecanismo de defensa contra agentes

externos que se introducen en ellas (53), y también sirve como medio lubricante y de transporte entre el contenido luminal y el epitelio. En el colon, el moco forma una capa adherente continua de gel (54) que juega un papel crucial en la homeostasis intestinal (55) y en la protección de la mucosa colónica, conformando una barrera física entre el contenido intestinal y el epitelio subyacente, y actuando a la vez como filtro y como medio para atrapar microorganismos, impidiendo su llegada al epitelio (56). En este sistema de protección y homeostasis intervienen, además: la microbiota, las células epiteliales (entre ellas las células Goblet, productoras del moco) con sus uniones estrechas, células del sistema inmunitario mucoso intestinal y las células del sistema nervioso con las cuales interactúan (57-59). Igualmente, todas las enfermedades relacionadas con las mucosas parecen estar caracterizadas por alteraciones del moco, lo cual puede llegar a tener amplias aplicaciones biomédicas (56, 60).

CONCLUSIONES

Hallazgos recientes publicados en la literatura científica universal, de los cuales hemos mencionado algunos de los más relevantes, sugieren claramente un papel clave de virus y bacterias en la etiopatogénesis del sobrepeso

y la obesidad. Ellos han abierto caminos de investigación muy interesantes orientados hacia la modificación de la microbiota colónica como una vía de tratamiento del sobrepeso y la obesidad. En un futuro cercano muy seguramente estaremos oyendo hablar de bacterias específicamente adipogénicas, así como de prebióticos, probióticos, simbióticos (combinación de los dos anteriores), antibióticos y dietas específicas que favorezcan el crecimiento de bacterias benéficas y controlen el crecimiento y/o expresión de aquellas relacionadas con acumulación excesiva de grasa.

En esta línea de acción, el grupo de Bio-Impedancia Eléctrica de la Universidad de Caldas, está elaborando un proyecto de investigación que adelantará en el marco del recientemente aprobado Doctorado en Ciencias Biomédicas del Eje Cafetero Colombiano (Universidades de Caldas, Quindío, Tecnológica de Pereira y del Tolima), el cual busca validar un tratamiento de adelgazamiento basado en un recambio de la microbiota bacteriana logrado a partir de colonterapia (limpieza del colon para eliminar moco acumulado en el mismo), ingesta de probióticos y educación/motivación para el cambio de algunos hábitos alimentarios que pueden incidir de una manera negativa en la composición de dicha microbiota.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO (World Health Organization). Controlling the global obesity epidemic. The challenge. Disponible en: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/index.html>. Consultado Diciembre de 2008.
2. Speakman JR. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr* 2004;134(8 Suppl):2090-105S.
3. WHO (World Health Organization). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 854. Geneva; 1995. Chap. 7 "Overweight adults", p. 312.
4. Heyward VH, Stolarczyk LM. Applied Body Composition. Champaign-IL: Human Kinetics; 1996. Chap. 1, "Body Composition Basics", p. 7.
5. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005;293:1861-7.
6. Gregg, EW; Cheng, YJ; Cadwell, BL; Imperatore, G; Williams, DE; Flegal KM, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005;293:1868-74.
7. Ho SC, Chen YM, Woo JL, Leung SS, Lam TH, Janus ED. Association between simple anthropometric indices and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1689-97.
8. WHO (World Health Organization). Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, 3-5 June 1997, WHO/NUT/NCD/98. Geneva; 1998.
9. Lohman TG. Advances in body composition assessment. Current issues in exercise science series. Monograph No. 3. Champaign, IL: Human Kinetics; 1992. p. 80.
10. De Lorenzo A, Deurenberg P, Pietrantuono M, Di Daniele N, Cervelli V, Andreoli A. How fat is obese? *Acta Diabetol* 2003;40(Suppl 19):S254-7.
11. WHO (World Health Organization). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Technical Report Series, No. 894. Geneva; 2004. p. 9.
12. Taras H, Potts-Datema W. Obesity and Student Performance at School. *J Sch Health* 2005;75(8):291-295.
13. Pronk NP, Martinson B, Kessler RC, Beck AL, Simon GE, Wang P. The association between work performance and physical activity, cardio respiratory fitness, and obesity. *J Occup Environ Med* 2004;46(1):19-25.
14. Truswell S. ABC of Nutrition. 4th. Ed. Navarra-Spain: British Medical Journal Books; 2003. Chap. 11, "Overweight and Obesity", p. 70.
15. Department of Health and Human Services. The Surgeon General's Call to Action to Prevent and Decrease Overweight and Obesity. Washington: Public Health Service; 2001. Disponible en: <http://www.surgeongeneral.gov/topics/obesity>. Consultado Julio de 2008.
16. Hensrud DD, Klein S. Extreme obesity: a new medical crisis in the United States. *Mayo Clin Proc* 2006;81(10 Suppl):S5-10. Review.
17. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007;132(6):2087-102.

18. WHO (World Health Organization). Obesity and overweight: What are Overweight and Obesity? Fact sheet N° 311; 2006. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Consultado Julio de 2008.
19. Worldometers. World Population Clock. Disponible en: <http://www.worldometers.info/population/>. Consultado Julio de 2008.
20. ICBF (Instituto Colombiano de Bienestar Familiar). ENSIN 2005 (Encuesta Nacional sobre la Situación Nutricional en Colombia); 2005. Disponible en: http://www.icbf.gov.co/ESPAÑOL/ENSIN_PAGINA%20WEB%202005.pdf. Consultado Julio de 2008.
21. ICBF (Instituto Colombiano de Bienestar Familiar). ENSIN 2005 (Encuesta Nacional sobre la Situación Nutricional en Colombia). Resultados Caldas; 2006. Disponible en: http://www.icbf.gov.co/ESPAÑOL/informes/encuesta_nal_de_la_situa/ENSIN%20CALDAS.ppt. Consultado Julio de 2008.
22. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001;74:579-84.
23. NIH (National Institute of Health). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. NIH publication No. 98-4083; 1998.
24. AJCN (American Journal of Clinical Nutrition). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998;68:899-917.
25. Prentice AM, Jebb SA, Goldberg GR, Coward WA, Murgatroyd PR, Poppitt SD, Cole TJ. Effects of weight cycling on body composition. *Am J Clin Nutr* 1992;56:209-16S.
26. McCormick B, Stone I, Corporate Analytical Team. Economic costs of obesity and the case for government intervention. *Obes Rev* 2007;8(Suppl 1):161-4.
27. Runge CF. Economic Consequences of the Obese. *Diabetes* 2007;56:2668-72.
28. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med* 2006;12(1):2668-72.
29. Thompson D, Wolf AM. The medical-care cost burden of obesity. *Obes Rev* 2001;2:189-97.
30. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444(7122):1022-3.
31. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104(3):979-84.
32. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307(5717):1915-20.
33. Atkinson RL. Could viruses contribute to the worldwide epidemic of obesity? *Int J Ped Obes* 2008;3:37-43.
34. Vasilakopoulou A, Roux CW. Could a virus contribute to weight gain? Review. *Int J Obes* 2007;31:1350-6.
35. Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol* 2008;56(5):305-9.
36. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008;83(4):460-9. Review.

37. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008;3(4):213-23.
38. 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):1027-31.
39. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102(31):11070-5.
40. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308(5728):1635-8.
41. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101(44):15718-23.
42. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87(3):534-8.
43. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced Dietary Intake of Carbohydrates by Obese Subjects Results in Decreased Concentrations of Butyrate and Butyrate-Producing Bacteria in Feces. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(4):1073-81.
44. Limdi JK, O'Neill C, McLaughlin J. Do probiotics have a therapeutic role in gastroenterology? *World J Gastroenterol* 2006;12(34):5447-57.
45. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989;(66):365-78.
46. Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, Collins JK. Selective detection, enumeration and identification of potentially probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in mixed bacterial populations. *Int J Food Microbiol* 1997;35(1):1-27.
47. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. Review. *Br J Nutr* 1998;80(Suppl 1):S147-71.
48. Marteau P, Cuillerier E, Meance S, Gerhardt MF, Myara A, Bouvier M, et al. *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(3):587-93.
49. NLM (National Library of Medicine). Consultado en PubMed en Noviembre de 2009.
50. Martin FPJ, Wang Y, Sprenger N, Yap IKS, Lek TLP, Rezzi S, Ramadan Z, van Bladeren P, Fay LB, Kochhar S, Lindon JC, Holmes E and Nicholson JK. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model. *Molecular Systems Biology* 2009;4:157.
51. Tennyson CA, Friedman G. Microecology, obesity, and probiotics. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2008;15:422-7.
52. Collado MC, Meriluoto J, Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol* 2007;45(4):454-60.
53. Forstner JF, Fortsner GG. Gastrointestinal mucus. Chapter 33. pp. 1255-83. In: *Physiology of the gastrointestinal tract*, Vol. 2. 3rd. ed. New York: Raven Press; 1994.
54. Pullan RD, Thomas GA, Rhodes M, Newcombe RG, Williams GT, Allen A, et al. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut* 1994;35(3):353-9.

55. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr* 2001;73(6):1131S-41S.
56. Lidell ME, Moncada DM, Chadee K, Hansson GC. Entamoeba histolytica cysteine proteases cleave the MUC2 mucin in its C-terminal domain and dissolve the protective colonic mucus gel. *Proc Natl Acad Sci* 2006;103(24):9298-303.
57. Mack DR, Michail S, Wei S, Mcdougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1999;276:941-50.
58. Gaudier E, Michel C, Segain JP, Cherbut C, Hoebler C. The VSL# 3 probiotic mixture modifies microflora but does not heal chronic dextran-sodium sulfate-induced colitis or reinforce the mucus barrier in mice. *J Nutr* 2005;135(12):2753-61.
59. Hamera HM, Jonkersa DMAE, Loof Vanhoutvina ASALW, Troost FJ, Venemaa K, Koddea A, Koek GH, Schipperera RG, van Heerde WL, Brummer RJ. Analyses of human colonic mucus obtained by an in vivo sampling technique. *Digestive and Liver Disease* 2009;41:559-564.
60. Corazziari ES. Intestinal Mucus Barrier in Normal and Inflamed Colon. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009;48:S54-S55.