

## PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS EN LÁCTEOS Y SU RELACIÓN CON LA SALUD

Paola Cáceres R.

Departamento de Nutrición,  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

### Resumen

---

Los probióticos son microorganismos vivos que confieren beneficios a la salud cuando son administrados en cantidades adecuadas. Pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque también hay levaduras y cepas de otros géneros. Entre sus propiedades cepa-específicas se encuentra el equilibrio y/o restauración de la microbiota intestinal, neutralización de bacterias patógenas y carcinógenos dietarios, inmunomodulación y el aporte de enzimas de interés nutricional. Si bien la mayoría provienen del tracto gastrointestinal de sujetos sanos, múltiples estudios muestran potencial probiótico con igual efectividad en cepas aisladas de la leche de distintos mamíferos, incluyendo la humana, y productos lácteos fermentados. Los prebióticos, por otra parte, son mayormente oligosacáridos indigestibles que son fermentados selectivamente en el colon y modulan específicamente la composición y/o actividad de su microbiota, confirmando beneficios para la salud del huésped. Proviene mayormente de vegetales, aunque los lácteos también aparecen como una fuente interesante gracias a los derivados de la lactosa como galacto-oligosacáridos, lactulosa, epilactosa, lactitol, lactosacarosa y D- tagatosa. Sus beneficiosos se relacionan con el aumento de especies bacterianas beneficiosas para el huésped y la producción de ácidos grasos volátiles que ejercen sus efectos mediante la estimulación de receptores específicos (GpR41, GpR43) ubicados en varios tejidos del organismo.

#### Palabras claves:

Probióticos, prebióticos, lácteos, salud, lácteos fermentados, quesos.

### 1. Introducción

---

Los probióticos y prebióticos son compuestos utilizados como ingredientes en un sinnúmero de alimentos, suplementos y nutracéuticos

[1-3]. Esto a raíz del número creciente de publicaciones que, aunque heterogéneas en cuanto a metodologías y cepas/compuestos evaluados, avalan los efectos beneficiosos que ambos componentes tienen sobre la salud humana [4,5]. El

efecto tanto de los pro como de los pre bióticos radica en el hecho de influir positivamente en la microbiota intestinal de quien los consume, lo que deriva en beneficios que, si bien son principalmente sobre la salud intestinal [6,7] se extienden más allá de esta, pudiendo contribuir en la prevención, recuperación y/o abordaje de patologías tan importantes y prevalentes como el cáncer [8].

Tanto pro como prebióticos son posibles de encontrar y aislar en distintas fuentes. Los primeros son mayormente de origen intestinal humano, mientras que los segundos provienen mayoritariamente de vegetales, tanto terrestres como marinos. Pese a ello, ambos también pueden tener como origen la leche y/o productos lácteos [9-16]. El objetivo de este capítulo es conceptualizar a los probióticos y prebióticos, identificando los tipos principales, ahondando en aquellos de origen lácteo, y describiendo las propiedades que se les atribuyen, que los harían recomendables en el marco de una dieta saludable.

## 2. Probióticos

La definición de probióticos más reconocida y utilizada es aquella acuñada por la FAO/OMS el año 2001 [17], que los define como “microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped”. Esta definición, propuesta por Guarner y Schaafsma en 1998 [18] y revisada por Hill y cols. en 2014 [19], menciona tres condiciones básicas para clasificar a un microorganismo como probiótico; lo primero es que debe estar vivo, lo que quiere decir que, una vez ingerido, independiente de la matriz alimentaria en la que se encuentre, debe soportar el paso por el estómago y el intestino para poder actuar [20]; lo segundo es que debe ser administrado en cantidades suficientes para producir un efecto, no basta con

su sola presencia en el alimento [21]; y, lo último, es que debe ser beneficioso para el consumidor [22]. Esto último implica que hayan sido demostrados sus efectos previamente, considerando su cepa-especificidad.

El interés por el uso de los probióticos para consumo humano nace con los estudios del ruso Eli Metchnikoff y el pediatra francés Henry Tissier, quienes fueron los primeros en sugerir, a inicios de 1900, que el uso de microbios presentes en alimentos podía modificar la microbiota propia del intestino. Metchnikoff ganó el premio Nobel por sus estudios con bacterias ácido lácticas que fueron la base de la industria actual de los probióticos, mientras Tissier inició el estudio de la utilidad de ciertas bacterias para ayudar a restaurar la microbiota intestinal en niños con diarrea. Si bien estas investigaciones parecían promisorias desde el punto de vista comercial, no fue sino hasta a inicios del 2000 donde la investigación en este ámbito fue más fructífera, al demostrarse los efectos beneficiosos del consumo de probióticos en la salud humana [23,24].

### 2.1. Tipos de probióticos

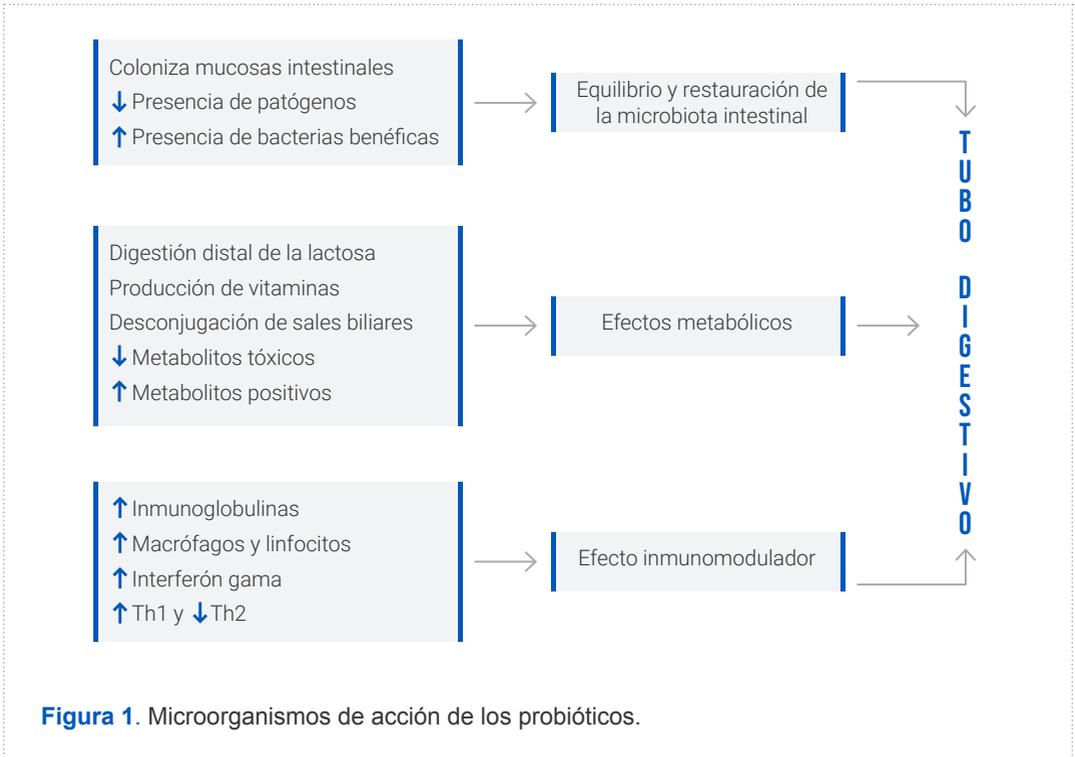
Muchos microorganismos han sido estudiados por sus efectos probióticos, sin embargo, las bacterias del género *Lactobacillus* son las que ocupan el primer lugar en cuanto a su presencia en productos con probióticos en el mercado [25,26]. Le siguen las bacterias del género *Bifidobacterium* que, junto con las primeras, son las más usadas tanto en alimentos como en suplementos alimenticios [27]. Dentro del género *Lactobacillus*, hay mínimo 13 especies distintas estudiadas por su función probiótica, mientras que del género *Bifidobacterium* hay, por lo menos, siete. Dentro de cada especie a su vez, hay una o varias cepas caracterizadas como probióticos, las cuales han sido evaluadas en cuanto a su seguridad y efectos positivos en múltiples estudios clínicos. Estos estudios se han realizado tanto para

cada cepa como con una combinación de ellas, y utilizando un formato aislado como nutraceutico o suplemento o como parte de diversas matrices alimentarias, siendo la más común los productos lácteos. [1,28,29]. Por otra parte, existen además otras bacterias tanto ácido lácticas, como no ácido lácticas, consideradas probióticos. Dentro de las primeras hay bacterias del género *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus* y *Leuconostoc*, mientras que, en las segundas, mucho menos utilizadas en alimentos, se han estudiado y clasificado como tales, bacterias de las especies *Escherichia coli* y *Bacillus* tanto *cereus* como *coagulans*. Finalmente, además de bacterias, existen otros microorganismos como las levaduras que también son consideradas probióticos como es el caso de *Sacharomyces boulardii* y *Sacharomyces cerevisiae*, la primera ampliamente conocida y utilizada en la práctica clínica, especialmente como coadyuvante en el tratamiento de la diarrea por distintas causas [30,31].

## 2.2. Propiedades de los probióticos

Las propiedades atribuidas a los probióticos son diversas y, si bien se enfocan mayormente en la salud digestiva, se han descrito funciones en órganos tan apartados del intestino como son la piel, el cerebro, el corazón y el aparato urogenital [32]. Los beneficios que ejercen los probióticos en la salud humana se podrían agrupar en tres tipos según su mecanismo de acción; *i*) contribución al equilibrio y/o restauración de la microbiota intestinal del huésped, *ii*) efectos metabólicos y *iii*) efecto inmunomodulador [33,37]. En el primer caso, los probióticos actúan colonizando, permanente o transitoriamente, las mucosas intestinales, principalmente a nivel colónico, como sucede post antibióticoterapia, por ejemplo. A su vez, los probióticos son capaces de disminuir poblaciones patógenas provenientes de contaminantes ambientales o alimentarios,

inhibiendo su proliferación, al mismo tiempo que pueden aumentar el número de poblaciones beneficiosas para el organismo. Este conjunto de acciones contribuye a mantener la salud del tubo digestivo en su totalidad y a combatir varias de las enfermedades que lo afectan [38-41]. Dentro de los efectos metabólicos de los probióticos se encuentra la digestión distal de la lactosa; la producción de diversas vitaminas; la desconjugación de sales biliares; la disminución de la producción de metabolitos tóxicos derivados de proteínas; y, la producción de metabolitos positivos que incluyen bacteriocinas, ácidos grasos volátiles y péptidos que pueden actuar como blancos epigenéticos en la prevención del cáncer [42,43]. Finalmente, los probióticos estimulan el sistema inmune mediante el aumento de la producción de inmunoglobulinas, especialmente IgA; mejoran la actividad de macrófagos y linfocitos; y, aumentan la producción de interferón gama; modifican la respuesta de las células T realizando la respuesta Th1 y disminuyendo Th2, actuando tanto en la inmunidad innata como adquirida [44]. Estos efectos han sido mostrados en poblaciones de distintas edades, siendo su uso considerado positivo tanto en población pediátrica [45] como en adultos mayores [46], siempre y cuando se tome en consideración que los efectos demostrados para los probióticos son cepa-específicos y patología-específicos [47]. La (**Figura 1**) presenta los mecanismos de acción de los probióticos.



### 2.3. Probióticos en lácteos

Como se mencionó, los probióticos pueden tener su origen en distintas fuentes, siendo la principal, y aquella recomendada por la FAO/OMS, el tracto gastrointestinal humano [48]. La mayoría de las cepas tienen su origen en el intestino [10,49-51], sin embargo, existen cepas evaluadas con potencial probiótico en la mucosa oral [52], en el estómago [53,54] y otras que han sido aisladas de heces de sujetos sanos [55,56]. También existen algunas que han sido aisladas desde intestinos de animales [57,58], las cuales, en general, se usan como probióticos para alimentación animal. En cuanto a otras fuentes distintas al tracto gastrointestinal, hay probióticos aislados de leche materna (humana y de otros animales) [59,60], otros alimentos de origen animal, vegetales tanto naturales, como fermentados [50,55,61] e incluso del agua y suelo.

La leche de distintos mamíferos y los pro-

ductos derivados de esta, son buenas fuentes de probióticos, especialmente aquellos productos que han pasado por un proceso de fermentación. Las cepas de microorganismos aislados de productos lácteos que han sido evaluados por su potencial probiótico se pueden ver en la (Tabla 1) junto a las principales propiedades que se les atribuyen. Estos probióticos provienen de diversos orígenes, los cuales incluyen fermentados ancestrales de distintas culturas, realizados a partir de leche de diferentes mamíferos [48,62]. A continuación, se describen los productos lácteos más nombrados en la literatura como fuente de probióticos y los géneros y/o cepas que aportarían:

**Koumis:** Bebida láctea fermentada que fabrican los pueblos nómadas de Asia central y Mongolia a partir de leche de yegua, a la que agregan un fermento especial, diferente al del yogurt, compuesto de bacterias, principalmente del género *Lactobacillus*, y levaduras, especialmente

de los géneros *Kluyveromyces* y *Saccharomyces*. Actualmente se fabrica en otras partes del mundo, pero a partir de leche de vaca [63,64].

**Kule Naoto:** Bebida láctea fermentada que se fabrica en Massai, Kenia a partir de la leche, con un fermento compuesto por más de 300 bacterias ácido lácticas especialmente del género *Lactobacillus*, donde el principal representante es la especie *plantarum*, seguido por los géneros *Enterococcus*, *Lactococcus* y *Leuconostoc*. [65].

**Leche de Yak y Kurut:** El yak es un mamífero bovino, capaz de vivir a gran altitud, característicos del Tibet, donde sus habitantes los han domesticado consumiendo su carne y leche. A partir de su leche además, preparan una bebida fermentada con presencia de bacterias potencialmente probióticas como *Lactococcus lactis* ssp., *Lactobacillus helveticus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, y *Acetobacter* [66,67].

**Leche de mamíferos no bovinos:** De leche de camella se han aislado cepas como *Lb. reuteri*-KX881777, *Lb. plantarum*-KX881772, *Lb. plantarum*-KX881779, con las cuales es posible fabricar derivados fermentados [68,69]. Por otra parte, se han evaluado propiedades probióticas de leche cruda de cabra, oveja, búfala, entre otras [68-72].

**Kéfir:** Conjunto de bacterias y levaduras agrupadas en "granos", capaces de fermentar distintos medios líquidos como el té, el agua o la leche. Este último es el más conocido y al que se le conoce como "kéfir búlgaro". Dentro de los microorganismos presentes se han estudiado cepas de *Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp. y *Pediococcus* spp. respecto de su potencial probiótico, destacándose las cepas de *Lactobacillus acidophilus* Z1L, *Lactobacillus acidophilus* LA15, *Lactobacillus plantarum* B23 y *Lactobacillus kefir* D17 como aquellos posibles de utilizar en alimentos como probióticos [73,74].

**Quesos:** El queso se define como producto fresco o maduro, sólido o semisólido, que resulta

de la coagulación de la leche, nata y suero de la mantequilla o bien, de una mezcla de algunos de estos productos, por la acción del cuajo u otros coagulantes apropiados, seguida del desuerado del coágulo obtenido. Sus diferentes variedades dependen del origen de la leche empleada, de los métodos de elaboración seguidos y del grado de madurez alcanzado. Al respecto, se han evaluado cepas con potencial probiótico de diferentes quesos tradicionales de Grecia como Feta, Kasseri, Xynotyri, Graviera, Formaela, Galotyri, y Kefalotyri. También, en quesos tradicionales chinos se determinaron las cepas de *Lactobacillus plantarum* 27053 y 27172 y *Lactobacillus helveticus* 27058 con potencial probiótico. Así mismo se han evaluado posibles cepas probióticas de *Lactobacillus plantarum* de quesos italianos, argentinos, iraníes, entre otros [75-80].

Como es sabido, cada probiótico tiene propiedades comunes, sin embargo, muchas otras son cepas específicas. En este sentido, se han estudiado bastante las propiedades y características de las distintas cepas, pero se ha explorado poco la eficacia de las cepas de distinto origen. Vemuri y cols. 2018 compararon diversos parámetros de cepas de origen humano, vegetal y lácteo, mostrando mayor eficacia en una cepa de origen humano [81]. Sin embargo, otros estudios muestran que los probióticos aislados de fuentes distintas al origen humano, tienen igual efectividad cumpliendo con todos los requisitos exigidos para ser considerados probióticos, de hecho, algunas cepas de *Lactobacillus* provenientes de queso han mostrado mayor capacidad de adherencia a células intestinales que las cepas de origen humano [48,49,82].

Microorganismos evaluados	Fuente láctea [Referencia]	Propiedades evidenciadas	Posibles efectos en la salud
<i>Lb. helveticus</i> NS8	Koumiss [63]	Moderada sobrevida en el TGI  Excelente adhesión a células epiteliales intestinales in vitro	Inmunomodulador  Propiedades antiinflamatorias
<i>Lb. acidophilus</i>	Kule Naoto [65]	Resistencia a jugos gástricos y bilis  Actividad hidrolasa para sales biliares y asimilación del colesterol in vitro	Degradación del colesterol
<i>Lb. fermentum</i>	Kule Naoto [65]	Alta sobrevida al TGI	
17 bacterias ácido lácticas	Leche de Yak [66]	Sobrevida a pH ácido, sales biliares y propiedades de adherencia  Sustancias antimicrobianas	Degradación del colesterol  Propiedades anticancerígenas  Digestión de la lactosa
<i>Lb. reuteri</i> -KX881777 <i>Lb. plantarum</i> -KX881772 <i>Lb. plantarum</i> -KX881779	Leche de Camella [68]	Actividad inhibitoria de ECA, inhibición $\alpha$ -amilasa y $\alpha$ -glucosidasa in vitro	Propiedades anticancerígenas  Propiedades antioxidantes  Regulación presión sanguínea
<i>Lb. paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> WXD5	Leche de Camella [69]	Tolerancia al medio intestinal y adherencia a su epitelio  Disminución en la secreción de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en suero e hígado, y de la expresión de factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ e interleukina (IL)-6 en hígado e intestino	Inhibición del daño hepático en el marco de una enfermedad inflamatoria
<i>E. durans</i> <i>E. lactis</i> <i>L. casei</i> <i>P. pentosaceus</i>	Leche de Camella [70]	Tolerancia a bilis y acidez gástrica.  Producción de bacteriocinas.	Antimicrobiano
<i>Lb. acidophilus</i> LA15 <i>Lb. plantarum</i> B23 <i>Lb.s kefir</i> D17	Kéfir [74]	Tolerancia a bilis y acidez gástrica.  Alta adherencia a células Caco-2 in vitro  Actividad hidrolasa para sales biliares y asimilación del colesterol in vitro	Regulación metabolismo del colesterol, disminución LDL, aumento HDL, aumento excreción de colesterol y sales biliares en deposiciones (ratones)

**Tabla 1.** Microorganismos de origen lácteo evaluados por su potencial probiótico, y sus propiedades.

Microorganismos evaluados	Fuente láctea [Referencia]	Propiedades evidenciadas	Posibles efectos en la salud
<i>Lb. acidophilus</i> Z1L	Kéfir [73]	Tolerancia a bilis y acidez gástrica.  Producción de ácido láctico, peróxido de hidrógeno y exopolisacáridos	Antimicrobiano
<i>Lb. plantarum</i> ACA-DC 2640 y ACA-DC 4039  <i>Streptococcus thermophilus</i> ACA-DC 26 y ACA-DC 170	Quesos tradicionales griegos [75]	Tolerancia a bilis y acidez gástrica.  Alta adherencia a células Caco-2 in vitro  Actividad hidrolasa para sales biliares  Actividad inhibitoria de ECA, aumento IL-10	Antiinflamatorio  Regulación presión arterial
<i>Lb. plantarum</i> 27053 y 27172  <i>Lb. helveticus</i> 27058	Quesos artesanales de China [76]	Tolerancia a bilis y acidez gástrica.  Inhibición crecimiento de bacterias entero patógenas y formación de biofilms	Prevención y tratamiento de enfermedades gastrointestinales
<i>Lb. plantarum</i> 790, 813 y 998	Quesos italianos y argentinos [77]	Tolerancia a bilis y acidez gástrica, actividad $\beta$ -galactosidasa	Digestión

Lb: Lactobacillus  
TGI: Tracto gastrointestinal

**Tabla 1.** Microorganismos de origen lácteo evaluados por su potencial probiótico, y sus propiedades.

### 3. Prebióticos

La primera definición de prebióticos fue propuesta por Gibson y Roberfroid en 1995, más de 10 años después de que se iniciaran las primeras investigaciones en el tema y los definía como “un ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al hospedador al estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de uno o un limitado número de especies bacterianas en el colon y que, por lo tanto, mejora la salud” [83]. En 2004, Gibson y cols., revisaron esta definición incluyendo el modo de acción al agregar que los beneficios para la salud y bienestar del individuo se debían a los cambios en la micro-

biota intestinal derivados de la fermentación selectiva de estos ingredientes no digeribles [84]. Estos ingredientes alimentarios hacían referencia mayormente a carbohidratos no digeribles por las enzimas humanas, principalmente polisacáridos no almidón y oligosacáridos. El año 2016 el consejo de expertos del International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) actualizó la definición a “sustratos que son selectivamente utilizados por la microbiota del huésped confiriendo un beneficio a su salud” [85]. Esta definición es más sencilla que las anteriores y posibilita la inclusión como prebióticos de sustancias distintas que carbohidratos, elimina el origen únicamente alimentario de estos ingredientes y deja “salud del huésped” en

términos amplios posibilitando efectos en órganos distantes al tracto gastrointestinal además de considerar como huésped no tan solo a humanos sino también a otros animales [85].

Dentro de su definición, es necesario diferenciar el término prebiótico de lo que se conoce como fibra dietaria. Esta última engloba a un conjunto de sustancias que, al igual que los prebióticos, no son digeribles ni absorbibles y ejercen beneficios a la salud del consumidor, sin embargo, las fibras pueden ser o no fermentables por la microbiota intestinal. Así, por ejemplo, la fibra insoluble es escasamente fermentada por bacterias ejerciendo sus efectos positivos mediante otros mecanismos. A su vez, la fibra soluble es reconocida como fermentable, sin embargo, algunas fibras son altamente solubles y/o viscosas pero no son fermentadas por la microbiota. En resumen, no toda la fibra es considerada como prebiótica, pero algunos prebióticos son un subconjunto de fibras solubles que son parte de la fibra dietaria [86].

A diferencia de la definición de probióticos, el término prebiótico es menos entendido por la comunidad en general, habiendo diferencias en su comprensión y uso entre científicos, organismos reguladores, industria alimentaria, personal de salud y consumidores [87]. Esto se debe principalmente al hecho de la selectividad de su uso por parte de las bacterias que componen el tracto gastrointestinal y a las complejas interacciones que podrían existir entre un compuesto prebiótico y la microbiota, las cuales no necesariamente podrían tener como consecuencia un beneficio para la salud [88]. Finalmente, la mayoría de los prebióticos hasta ahora se clasifican como carbohidratos no digeribles ni absorbibles, sin embargo, hay compuestos como los polifenoles, vitaminas y minerales que también podrían modificar las poblaciones bacterianas de la microbiota ejerciendo beneficios al huésped que estarían quedando fuera de esta definición [89].

### 3.1. Tipos de prebióticos

La mayoría de los prebióticos son carbohidratos y, dentro de estos, la mayoría son oligosacáridos [90]. De estos últimos, los prebióticos dietarios que más evidencia científica poseen son los fructanos y galactanos. A pesar que hay muchos sustratos que se comercializan a nivel mundial como prebióticos, la evidencia científica en humanos solo avala los efectos demostrados por los fructanos (inulina y fructooligosacáridos), galactanos, lactulosa y oligosacáridos de la leche humana (HMO) [91]. Los fructanos provienen de fuentes vegetales, principalmente raíces y bulbos. De estos se obtiene mayormente inulina, la cual puede ser hidrolizada en fructooligosacáridos (FOS). Los galactanos están compuestos por los galactooligosacáridos (GOS) que se encuentran naturalmente en la leche de mamíferos, incluyendo la humana, o bien son producidos industrialmente a partir de la transglucosilación de la lactosa [90,91]. De la leche también se obtiene la lactulosa, derivada de la lactosa, y los HMO que son oligosacáridos exclusivos de la leche humana. Por otra parte, con menos evidencias en humanos, pero con estudios *in vitro* e *in vivo*, hay otra serie de compuestos que también han sido postulados como prebióticos. Este es el caso del almidón resistente, ya que cumple con el criterio de no ser digerido ni absorbido y puede ser fermentado por varios grupos de Firmicutes, especialmente por *Ruminococcus bromii* [92]. También en este grupo se encuentran los oligosacáridos derivados de otras fuentes como la glucosa donde se encuentran los glucooligosacáridos y la polidextrosa, aquellos derivados de pectina, o pectinooligosacáridos (POS), los derivados del xilano, arabinosa e isomaltosa, para los cuales se encuentran aún en estudio las cepas bacterianas a las cuales estimularían su crecimiento [93]. Finalmente, hay prebióticos no oligosacáridos como los flavonoles derivados de cocoa que también han mostrado estimular el crecimiento de bacterias ácido lácticas tanto en estudios *in*

*vitro* como *in vivo* [94].

### 3.2. Propiedades de los prebióticos

El principal efecto de los prebióticos, y que los define, es su capacidad de modular específicamente la composición y/o actividad de la microbiota colónica, principalmente estimulando el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, géneros conocidos por ser beneficiosos para el huésped. Los fructanos, por ejemplo, estimulan selectivamente el crecimiento de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos*, a su vez que disminuyen el de *Bacteroides* y *Clostridios* [90]. Los GOS, por su parte, estimulan el crecimiento de bacterias lácticas y *Bifidobacterium*, además de *Enterobacterias*, *Bacteroidetes* y *Fermicutes*, aunque en menor proporción [91]. La capacidad de ser fermentados por las bacterias es dependiente de la estructura y largo de la cadena del prebiótico. Así, por ejemplo, inulina puede ser fermentada por unas pocas especies mientras que FOS, de menor largo de cadena, puede ser fermentado por un gran número de microorganismos [92]. Los prebióticos también estimulan indirectamente el crecimiento de otras poblaciones bacterianas además de las que los fermentan, esto debido a que compuestos intermediarios de su fermentación pueden ser fermentados, a su vez, por otras poblaciones bacterianas. Esto es lo que se conoce como *cross-feeding* y ocurre por ejemplo con *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* W20 que es capaz de fermentar inulina mediante la enzima exo-inulasa, generando productos menores que son fermentados por *Lactobacillus salivarius* W57, otra cepa del mismo género [95]. Por otra parte, los prebióticos también modifican la composición de la microbiota intestinal por medio del descenso del pH del lumen, fenómeno generado por los productos de su fermentación los cuales son mayormente ácidos. La modificación del pH del ambiente intestinal produce un descenso de poblaciones sensibles a la acidez y potencialmente perjudiciales como son los *Bac-*

*teroides*, *Fusobacterium* y *Clostridium*, además de promover la formación de butirato por *Fermicutes*, lo que se conoce como efecto butirogénico que es muy positivo para la salud intestinal [96]. Por otra parte, los prebióticos ejercen sus efectos positivos sobre el huésped por medio de la producción, a través de su fermentación, de ácidos grasos volátiles de cadena corta (AGV) como ácido propiónico, butírico y acético, los cuales son utilizados como sustrato energético por los colonocitos, o bien, pasan a la circulación sanguínea actuando en target distales al colon, mediante la estimulación de receptores específicos (GpR41, GpR43) ubicados en varios tejidos del organismo, produciendo efectos metabólicos e inmunomoduladores mediante la regulación de vías inflamatorias y secreción de péptidos con actividad hormonal [97]. Finalmente, los prebióticos aumentan el volumen, la consistencia y calidad de las deposiciones, reduciendo el tiempo de tránsito gastrointestinal, a través de la estimulación de la secreción de agua y sales producto del aumento del metabolismo de las células epiteliales del colon [5,91].

En resumen, los prebióticos contribuyen a mantener la "normobiosis" de la microbiota intestinal, estado positivo para la mantención de la salud en general, especialmente debido al aumento de bifidobacterias, lo que puede ser considerado incluso, como un marcador de salud intestinal [97]. Por el contrario, los prebióticos contribuyen a evitar el estado de "disbiosis" de la microbiota que se considera una condición que propicia la aparición de diferentes patologías propias del sistema digestivo [6,42] pero también extraintestinales o sistémicas incluyendo enfermedades de tipo crónicas no transmisibles [8,28,29,32,35,44,99-101].

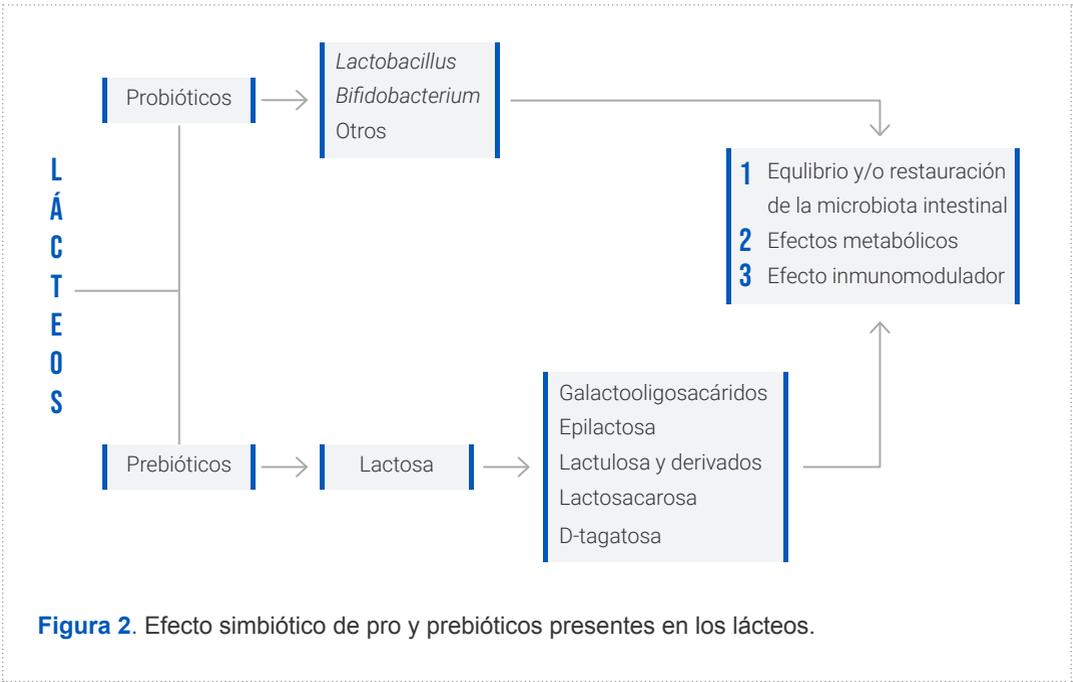
### 3.3. Prebióticos en lácteos

Los prebióticos se encuentran naturalmente en alimentos tanto de origen vegetal como animal. Dentro de los primeros, están más pre-

sentes en vegetales como achicoria, plátanos, espárragos, tomates, betarraga, topinambur, ajo y cebollas, en granos de cereales (trigo, cebada, centeno) y en leguminosas (arvejas, porotos, soja) [90]. Por otra parte, las macro y microalgas también son fuentes de prebióticos según últimas investigaciones, muchos de ellos poli y oligosacáridos considerados parte de la fibra soluble [14]. Los prebióticos de origen animal se encuentran principalmente en la leche humana y de otros mamíferos. Los prebióticos de origen lácteo y su formación son ilustrados en la (Figura 2.). En la leche humana se encuentran los HMO (del inglés human milk oligosaccharides) que promueven el desarrollo de la microbiota intestinal del lactante además de la microbiota específica de la leche materna, por ello actualmente se utilizan para enriquecer fórmulas lácteas infantiles [102]. En la leche de vaca y de otros mamíferos, de todas maneras, estos oligosacáridos están presentes en muy bajas concentraciones, sin embargo, de todas maneras la leche puede considerarse una fuente de prebióticos ya que de la lactosa derivan múltiples oligosacáridos con efecto prebiótico, los cuales pueden ser producidos mediante la fermentación por la microbiota, en caso de no ser absorbida completamente, o bien pueden ser producidos industrialmente por medio de la síntesis enzimática [101,103]. La lactosa es un disacárido compuesto de galactosa y glucosa, que se encuentra únicamente en la leche y que puede ser biotransformado en varios derivados distintos que incluyen los galactooligosacáridos (GOS), epilactosa, lactulosa, lactosacarosa y D-tagatosa. A su vez, de la lactulosa derivan otros oligosacáridos con efecto prebiótico [16,103]. Los prebióticos derivados de lactosa y lactulosa muestran, en diversas investigaciones clínicas, efectos beneficiosos tanto en el sistema gastrointestinal, como a nivel sistémico. En relación a la salud intestinal, GOS reduce el riesgo de varios tipos de diarrea como la diarrea del viajero, la diarrea osmótica y la diarrea asociada a *Clostridium difficile*; lactulosa y lactosacarosa contribuyen a prevenir enfermedades inflamato-

rias intestinales; lactulosa y lactitol contribuyen a reducir el riesgo de encefalopatía hepática; y lactulosa, GOS y lactitol contribuyen a prevenir constipación en sujetos de diferentes edades [104]. A su vez, los GOS contribuyen a aliviar la sintomatología asociada a la intolerancia a la lactosa [105]. También han sido evaluados en sujetos con síndrome de intestino irritable, en cuyo caso, una baja dosis aliviaría su sintomatología, efecto que no ocurre o puede agravarse con altas dosis de suplementación [106]. En cuanto a sus efectos en patologías sistémicas, su consumo se ha asociado con la prevención o postergación de diferentes enfermedades asociadas a la dieta como obesidad, diabetes, dislipidemias, enfermedad cardiovascular y cáncer [90,91,98-101,107,108]. Además, su consumo también sería beneficioso para prevenir la osteoporosis a través del mejoramiento de la absorción de calcio y magnesio, el aumento en la densidad mineral por la formación de osteoclastos y osteoblastos, y la liberación de factores de modulación ósea y la degradación de complejos de minerales con ácido fítico [101,108].

Los prebióticos derivados de la lactosa se producen cuando la lactosa no es absorbida o lo es parcialmente, en cuyo caso llegaría al intestino grueso donde sería fermentada selectivamente por bacterias de la microbiota, que generarían los compuestos antes mencionados. Por esta razón, y considerando la baja concentración natural de prebióticos en los alimentos, estos compuestos son sintetizados industrialmente a partir de subproductos de la industria quesera y/o de la producción de caseína además de la proteína de suero láctico, que también se ha empezado a utilizar para estos fines [107,109,110]. Los prebióticos sintetizados con fines comerciales se venden como nutracéuticos o bien se utilizan como ingredientes funcionales para adicionar a diversos productos alimenticios, muchos de ellos de la industria láctea.



#### 4. Conclusión

La leche y sus derivados son fuente tanto de pro como prebióticos, dos componentes alimenticios que se utilizan en la industria alimentaria como ingredientes funcionales, debido a sus comprobados efectos beneficiosos para la salud de quien los consume. La leche, en su estado sin pasteurizar, y los lácteos fermentados contienen probióticos que han sido estudiados y caracterizados por sus efectos metabólicos, inmunológicos y moduladores de la microbiota del huésped. Por otra parte, los prebióticos derivados de la lactosa presente únicamente en la leche y derivados, son fermentados por cepas bacterianas específicas de la microbiota intestinal, generando metabolitos que también contribuyen con efectos positivos. De esta forma, tanto pro como prebióticos promueven un estado de normobiosis intestinal, pudiendo actuar simbióticamente para contribuir a la mantención y restauración de la salud y la prevención de enfermedades tanto digestivas como otras asociadas a la dieta,

tales como obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y algunos tipos de cánceres, todas altamente prevalentes en la población actual.

#### Referencias

- Gareth, G. y cols. Probiotics - the versatile functional food ingredients. *J. Food Sci. Technol.* 2016;53:921-33.
- Passariello, A. y cols. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014;30:1055-64.
- Homayoni, Rad. y cols. The Comparison of Food and Supplement as Probiotic Delivery Vehicles. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2016;56:896-909.
- Setbo, E. y cols. Utility of Probiotics for Maintenance or Improvement of Health Status in Older People - A Scoping Review. *J. Nutr. Health. Aging.* 2019;23:364-72.
- Markowiak, P. and Śliżewska, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017;9.
- De Preter, V. y cols. The impact of pre- and/or probiotics on human colonic metabolism: does it affect human health?. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011;55:46-57.

7. Wilkins, T. and Sequoia, J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am. Fam. Physician.* 2017;96:170-78.
8. Ambalam, P. y cols. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2016;30:119-31.
9. Mandal, H. y cols. Isolation and characterization of lactobacilli from human faeces and indigenous fermented foods for their potential application as probiotics. *Can. J. Microbiol.* 2016;62:349-59.
10. Gaudana, S.B. y cols. Probiotic attributes of Lactobacillus strains isolated from food and of human origin. *Br. J. Nutr.* 2010;103:1620-8.
11. Jariwala, R. y cols. Indigenous lactobacilli strains of food and human sources reverse enteropathogenic *E. coli* O26:H11-induced damage in intestinal epithelial cell lines: effect on redistribution of tight junction proteins. *Microbiology.* 2017;163:1263-72.
12. Delgado, S. y cols. Subtractive screening for probiotic properties of lactobacillus species from the human gastrointestinal tract in the search for new probiotics. *J. Food Sci.* 2007; 72:M310-5.
13. Caggia, C. y cols. Probiotic features of Lactobacillus strains isolated from Ragusano and Pecorino Siciliano cheeses. *Food Microbiol.* 2015;50:109-17.
14. De Jesus Raposo M.F. y cols. Emergent Sources of Prebiotics: Seaweeds and Microalgae. *Mar. Drugs.* 2016;14.
15. Vazquez-Olivo, G. y cols. Prebiotic compounds from agro-industrial by-products. *J Food Biochem.* 2019;43:e12711.
16. Moreno, F.J. y cols. Analysis, structural characterization, and bioactivity of oligosaccharides derived from lactose. *Electrophoresis.* 2014;35:1519-34.
17. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. World Health Organization. 2001.
18. Guarner, F. and Schaafsma, G.J. Probiotics. *Int. J. Food Microbiol.* 1998;39:237-8.
19. Hill, C. y cols. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11:506-14.
20. Morelli, L. In vitro selection of probiotic lactobacilli: a critical appraisal. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2000;1:59-67.
21. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Food and Agricultural Organization of the United Nations. 2002.
22. Sanders, M. E. How do we know when something called "probiotic" is really a probiotic? A guideline for consumers and health care professionals. *Functional Food Rev.* 2009;1,3-12.
23. Ezepchuk, Y.V. y cols. Life story and scientific heritage. *Ukr. Biochem. J.* 2016;88:98-109.
24. Ozen, M. and Dinleyici, E.C. The history of probiotics: the untold story. *Benef. Microbes.* 2015;6:159-65.
25. Saxelin M. Probiotic formulations and applications, the current probiotics market, and changes in the marketplace: a European perspective. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46 Suppl 2:S76-9; discussion S144-51.
26. Jacobsen, C.N. y cols. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of Lactobacillus spp by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl. Environ. Microbiol.* 1999;65:4949.
27. Khan, S.H. and Ansari, F.A. Probiotics—the friendly bacteria with market potential in global market. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2007;20:76-82.
28. Olveira, G. and González-Molero, I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr. Hosp.* 2007;22:26-34.
29. Brüssow, H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update. *Faculty Rev-1157.* 2019;8.
30. Terziolo, C. y cols. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019;12:67-82.
31. Kunyeyit, L. y cols. Probiotic Yeasts Inhibit Virulence of Non-albicans Candida Species. *MBio.* 2019; 10(5). pii: e02307-19.
32. Reid, G. y cols. How do probiotics and prebiotics function at distant sites? *Benef. Microbes.* 2017;8:521-33.
33. Reid, G. y cols. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nature Rev. Microbiol.* 2011;9:27–38.
34. Passariello, A. y cols A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014; 30:1055-64.
35. Markowiak, P. and Śliżewska, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017;9. pii: E1021.
36. Kechagia, M. y cols. Health benefits of probiotics: a review. *ISRN Nutr.* 2013;2013:481651.
37. Lee, E.S. y cols. Probiotics in human health and disease: from nutraceuticals to pharmaceuticals. *J. Microbiol.* 2018;56:773-82.
38. Azad, M.A.K. y cols. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *Biomed. Res. Int.* 2018;8:9478630.
39. Wilkins, T. and Sequoia, J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am. Fam. Physician.* 2017;96:170-78.
40. Hojsak, I. Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1125:121-37.
41. Ford, A.C. y cols. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome.

- Aliment. Pharmacol. Ther. 2018;48:1044-60.
42. De Preter, V. y cols. The impact of pre- and/or probiotics on human colonic metabolism: does it affect human health? *Mol. Nutr. Food. Res.* 2011;55:46-57.
  43. Kumar, M. y cols. Probiotic metabolites as epigenetic targets in the prevention of colon cancer. *Nutr. Rev.* 2013;71:23-34.
  44. Peters, V.B.M. y cols. Mechanisms and immunomodulatory properties of pre- and probiotics. *Benef. Microbes.* 2019;10:225-36.
  45. Sansotta, N. y cols. The good bugs: the use of probiotics in pediatrics. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019;31:661-69.
  46. Setbo, E. y cols. Utility of Probiotics for Maintenance or Improvement of Health Status in Older People - A Scoping Review. *J. Nutr. Health. Aging.* 2019;23:364-72.
  47. McFarland, L.V. y cols. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med. (Lausanne).* 2018;5:124
  48. Zielińska, D. and Kolożyn-Krajewska, D. Food-Origin Lactic Acid Bacteria May Exhibit Probiotic Properties: Review. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:5063185.
  49. Mandal, H. and Bagchi, T. In Vitro Screening of Indigenous Lactobacillus Isolates for Selecting Organisms with Better Health-Promoting Attributes. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2018;185:1060-74.
  50. Ren, D. y cols. In vitro evaluation of the probiotic and functional potential of Lactobacillus strains isolated from fermented food and human intestine. *Anaerobe.* 2014;30:1-10.
  51. Kirtzalidou, E. y cols. Screening for lactobacilli with probiotic properties in the infant gut microbiota. *Anaerobe.* 2011;17:440-3.
  52. Strahinic, I. y cols. Molecular and biochemical characterizations of human oral lactobacilli as putative probiotic candidates. *Oral Microbiol. Immunol.* 2007;22:111-7.
  53. Ryan, K.A. y cols. Isolation of lactobacilli with probiotic properties from the human stomach. *Lett. Appl. Microbiol.* 2008;47:269-74.
  54. García, C.A. y cols. Probiotic properties of Lactobacillus spp isolated from gastric biopsies of Helicobacter pylori infected and non-infected individuals. *Rev. Med. Chil.* 2009;137:369-76.
  55. Mandal, H. y cols. Isolation and characterization of lactobacilli from human faeces and indigenous fermented foods for their potential application as probiotics. *Can. J. Microbiol.* 2016;62:349-59.
  56. Tulumoglu, S. y cols. Probiotic properties of lactobacilli species isolated from children's feces. *Anaerobe.* 2013;24:36-42.
  57. Yun, J.H. y cols. Isolation and characterization of potential probiotic lactobacilli from pig feces. *J. Basic Microbiol.* 2009;49:220-6.
  58. Tsai, C.C. y cols. Antagonistic activity against Salmonella infection in vitro and in vivo for two Lactobacillus strains from swine and poultry. *Int. J. Food Microbiol.* 2005;102:185-94.
  59. Rokana, N. y cols. Screening of cell surface properties of potential probiotic lactobacilli isolated from human milk. *J. Dairy. Res.* 2018;85:347-54.
  60. Quilodrán-Vega, S.R. y cols. Isolation of lactic acid bacteria from swine milk and characterization of potential probiotic strains with antagonistic effects against swine-associated gastrointestinal pathogens. *Can. J. Microbiol.* 2016;62:514-24.
  61. Ramos, C.L. y cols. Strain-specific probiotics properties of Lactobacillus fermentum, Lactobacillus plantarum and Lactobacillus brevis isolates from Brazilian food products. *Food Microbiol.* 2013;36:22-9.
  62. Fontana, L. y cols. Sources, isolation, characterization and evaluation of probiotics. *Br. J. Nutr.* 2013;109:S35-50.
  63. Rong, J. y cols. Probiotic and anti-inflammatory attributes of an isolate Lactobacillus helveticus NS8 from Mongolian fermented koumiss. *BMC Microbiol.* 2015;15:196.
  64. Guo, L. y cols. Study of bacterial and fungal community structures in traditional koumiss from Inner Mongolia. *J. Dairy Sci.* 2019;102:1972-84.
  65. Mathara, J.M. y cols. Functional characteristics of Lactobacillus spp. from traditional Maasai fermented milk products in Kenya. *Int. J. Food Microbiol.* 2008;126:57-64.
  66. Kaur, M. y cols. Lactic acid bacteria isolated from yak milk show probiotic potential. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2017;101:7635-52.
  67. Liu, W.J. y cols. A survey of the bacterial composition of kurut from Tibet using a culture-independent approach. *J. Dairy. Sci.* 2012;95:1064-72.
  68. Ayyash, M. y cols. In vitro investigation of anti-cancer and ACE-inhibiting activity,  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibition, and antioxidant activity of camel milk fermented with camel milk probiotic: A comparative study with fermented bovine milk. *Food Chem.* 2018;239:588-97.
  69. Xu, R.H. y cols. Probiotic and hepatoprotective activity of lactobacillus isolated from Mongolian camel milk products. *Benef. Microbes.* 2019:1-12.
  70. Davati, N. y cols. Study of lactic acid bacteria community from raw milk of Iranian one humped camel and evaluation of their probiotic properties. *Jundishapur. J. Microbiol.* 2015;8:e16750.
  71. Singh, N. y cols. Impairment of Cronobacter sakazakii and Listeria monocytogenes biofilms by cell-free preparations of lactobacilli of goat milk origin. *Folia Microbiol (Praha).* 2019.
  72. Abdou, A.M. y cols. Interspecies comparison of probiotics isolated from different animals. *Vet World.* 2018;11:227-30.
  73. Sabir, F. y cols. Assessment of potential probiotic properties of Lactobacillus spp., Lactococcus spp., and Pediococcus spp. strains isolated from kefir. *J. Food Sci.* 2010;75:M568-73.

74. Zheng, Y. y cols. Probiotic properties of *Lactobacillus* strains isolated from Tibetan kefir grains. *PLoS One*. 2013;8:e69868.
75. Zoumpopoulou, G. y cols. Probiotic Features of Lactic Acid Bacteria Isolated from a Diverse Pool of Traditional Greek Dairy Products Regarding Specific Strain-Host Interactions. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2018;10:313-22.
76. Cui, X. y cols. Antibacterial and Antibiofilm Activity of Lactic Acid Bacteria Isolated from Traditional Artisanal Milk Cheese from Northeast China Against Enteropathogenic Bacteria. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2018;10:601-10
77. Zago, M. y cols. Characterization and probiotic potential of *Lactobacillus plantarum* strains isolated from cheeses. *Food Microbiol*. 2011;28:1033-40.
78. Ghahremani, y cols. Phenotypic and genotypic characterization of lactic acid bacteria from traditional cheese in Khorramabad city of Iran with probiotic potential. *Appl. Biochem. Biotechnol*. 2015;175:2516-27.
79. Ugarte, M.B. y cols. Nonstarter lactobacilli isolated from soft and semihard Argentinean cheeses: genetic characterization and resistance to biological barriers. *J. Food Prot*. 2006, 69: 2983-91.
80. G. P. Martino, y cols. Safety assessment and functional properties of four enterococci strains isolated from regional Argentinean cheese. *Int. J. of Food Microbiol*. 2018;277:1-9.
81. Vemuri, R. y cols. A human origin strain *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 exhibits superior in vitro probiotic efficacy in comparison to plant or dairy origin probiotics. *Int. J. Med. Sci*. 2018;15:840-48.
82. Aziz, K, y cols. *Lactobacillus fermentum* strains of dairy-product origin adhere to mucin and survive digestive juices. *J. Med. Microbiol*. 2019.
83. Gibson, G.R. and Roberfroid, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr*. 1995;125:1401-12.
84. Gibson, G.R. y cols. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr. Res. Rev*. 2004;17:259-75.
85. Gibson, G.R. y cols. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2017;14:491-502.
86. Holscher, H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8:172-84.
87. Hutkins, R.W. y cols. Prebiotics: why definitions matter. *Curr. Opin Biotechnol*. 2016; 37:1-7.
88. Bindels, L.B. y cols. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:303-10.
89. Steinert, R. y cols The prebiotic concept and human health: a changing landscape with riboflavin as a novel prebiotic candidate? *Eur. J. Clin. Nutr*. 2016;70:1348-53.
90. Davani-Davari, D. y cols. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019;8. pii: E92.
91. Corzo, N. y cols. Prebiotics: concept, properties and beneficial effects. *Nutr. Hosp*. 2015;31:S99-S118.
92. Zaman, S.A. and Sarbini, S.R. The potential of resistant starch as a prebiotic. *Crit. Rev. Biotechnol*. 2016;36:578-84.
93. Chung, W.S.F. y cols. Prebiotic potential of pectin and pectic oligosaccharides to promote anti-inflammatory commensal bacteria in the human colon. *FEMS Microbiol. Ecol*. 2017;93.
94. Tzounis, X. y cols. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2011;93:62-72.
95. Boger, M.C.L. y cols. Cross-Feeding among Probiotic Bacterial Strains on Prebiotic Inulin Involves the Extracellular exo-Inulinase of *Lactobacillus paracasei* Strain W20. *Appl. Environ. Microbiol*. 2018; 84: pii: e01539-18.
96. Walker, A.W. y cols. Ph and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl. Environ. Microbiol*. 2005;71:3692-700.
97. Kimura, I. y cols. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol. Rev*. 2020;100:171-210.
98. Roberfroid, M. y cols. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br. J. Nutr*. 2010;104:S1-63.
99. Skiba, M.B. y cols. The Association between Prebiotic Fiber Supplement Use and Colorectal Cancer Risk and Mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019.
100. Barengolts E. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract*. 2016;22:1224-34.
101. Ashwini, A. y cols. Reactive mechanism and the applications of bioactive prebiotics for human health: Review *J. Microbiol. Methods*. 2019;159:128-37.
102. Aakko, J. y cols. Human milk oligosaccharide categories define the microbiota composition in human colostrum. *Benef. Microbes*. 2017;8:563-67.
103. Xiao, Y. y cols. An overview on biological production of functional lactose derivatives. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2019;103:3683-91.
104. Nath, A. y cols. Biological Activities of Lactose-Derived Prebiotics and Symbiotic with Probiotics on Gastrointestinal System. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54.
105. Arnold, J.W. y cols. Prebiotics for Lactose Intolerance: Variability in Galacto-Oligosaccharide Utilization by Intestinal *Lactobacillus rhamnosus*. *Nutrients*. 2018;10. pii: E1517.
106. Wilson, B. and Whelan, K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: defini-

- tion, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2017;32 Suppl 1:64-68.
107. Florowska A, Krygier K, Florowski T, et cols. Prebiotics as functional food ingredients preventing diet-related diseases. *Food Funct.* 2016;7:2147-55.
108. Nath, A. y cols. Biological Activities of Lactose-Based Prebiotics and Symbiosis with Probiotics on Controlling Osteoporosis, Blood-Lipid and Glucose Levels. *Medicina (Kaunas).* 2018;54. pii: E98.
109. Padilla, B. y cols. Evaluation of oligosaccharide synthesis from lactose and lactulose using  $\beta$ -galactosidases from *Kluyveromyces* isolated from artisanal cheeses *J. Agric. Food Chem.* 2012;60:5134-41.
110. Kareb, O, and Aider, M. Whey and Its Derivatives for Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Functional Foods: a Critical Review. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11:348-69.