



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Revisión bibliográfica: Potenciales aplicaciones de los microorganismos probióticos.

Revisión bibliográfica: Potenciais aplicacións dos microorganismos probióticos

Literature review: Potential applications of probiotics microorganisms

Diego Martínez Martínez

Febrero, 2022

Directora Académica: María Ángeles Cid Blanco

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Palabras clave	4
3. Introducción	5
4. Objetivos	6
5. Material y métodos.....	6
6. Resultados y discusión.....	7
7. Conclusiones.....	16
8. Bibliografía.....	17

RESUMEN

Los microorganismos probióticos son microorganismos vivos que tras su ingesta producen un beneficio sobre la salud del huésped. En su mayoría son bacterias y hongos beneficiosos de diferentes especies que están presentes de forma natural en el tracto digestivo. En esta revisión bibliográfica se abordan diferentes aspectos como qué características deben tener para ser llamados como tales, qué usos y en qué casos se pueden usar, especificaremos las diferencias entre probióticos, prebióticos y simbióticos y otras aplicaciones interesantes.

RESUMO

Os Probióticos son microorganismos vivos que tras a súa inxesta producen un beneficio sobre a saúde do hóspede. Na súa maioría son bacterias e fungos beneficiosos de diferentes especies que están presentes de forma natural no tracto dixestivo. Nesta revisión bibliográfica abordarase diferentes aspectos como qué características deben ter para ser chamados como tal, qué usos e en qué casos se poden usar, especificaremos as diferencias entre probióticos, prebióticos e simbióticos e outras aplicacións interesantes.

SUMMARY

Probiotics are live microorganisms that after ingestion produce a benefit on the health of the host. They are mostly beneficial bacteria and fungi of different species that are naturally present in the digestive tract. In this bibliographic review we will address different aspects such as what characteristics they must have to be called as such, what uses and in what cases they can be used, we will specify the differences between probiotics, prebiotics and synbiotics, and other interesting applications.

PALABRAS CLAVE: Aplicaciones, probióticos, obesidad, alimentación, diarrea, *H.pylori*, diabetes, deportes.

1. INTRODUCCIÓN

En nuestro cuerpo se encuentran un numeroso grupo de microorganismos muy heterogéneo denominado microbiota que recorre la mayoría de las superficies externas e internas de nuestro cuerpo, ya solo en el tracto gastrointestinal tenemos de 100 a 1000 especies de bacterias (George et al., 2018). Esta microbiota es beneficiosa para nuestra salud ya que regulan y varían las condiciones del tejido donde se encuentra, este proceso es muy importante en las funciones de defensa, absorción de agua y nutrientes... Por tanto, podemos modificar su diversidad y composición para adquirir beneficios en nuestra salud (Yan & Polk, 2020).

Esta modificación de la microbiota tiene origen desde tiempos ancestrales, habiendo escritos del año 76 a.C donde explican la utilización de leche fermentada para tratar ciertas afecciones gastrointestinales, pero no se empezó a estudiar seriamente hasta principios de los noventa, cuando no solo se acuñó el concepto de microorganismo probiótico, sino que se realizaron ensayos donde se descubrió que la concentración de un tipo de enterobacteria en heces de niños con diarrea eran significativamente menor que en niños sanos. Por lo cual, se podía administrar oralmente dichas bacterias para restaurar sus niveles en la microbiota y curar la afección. A partir de ese punto se empezó a desarrollar una amplia investigación sobre los usos de los microorganismos probióticos en más ámbitos (George et al., 2018).

En la actualidad sigue siendo un campo bastante estudiado con numerosos avances en alimentación, salud, cosmética, clínica, ..., donde no solo se usan para fines terapéuticos sino que podemos observar una gran cantidad de estos productos en el mercado convencional (Puebla-Barragan & Reid, 2021).

2. OBJETIVOS

El entorno alimentario ha cambiado mucho con el transcurso de los años, se pasó de alimentos más naturales y variados a comidas cada vez más artificiales, con conservantes, nutricionalmente nulos y menos variados, ante la visualización de crecientes noticias de que nuestra microbiota ya no es la misma ni tan variada a generaciones pasadas ligada a una mala dieta, mi preocupación es estudiar mediante una revisión bibliográfica relevante, indagar más sobre este tema y observar más aplicaciones potenciales que puedan tener estos microorganismos presentes en nosotros para nuestra salud.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo de revisión bibliográfica se han tenido en cuenta principalmente estudios recientes, del año 2015 para adelante y ciertos estudios de interés generales un poco más antiguos para aclarar ciertos conceptos. En la búsqueda, utilizamos las páginas “Web of science” y “NCBI” presentes en las bases de datos. Se buscaron conceptos como “Probiotics”, “Probiotics application”, “Diarrhea probiotics”, “alimentation”. A medida que tenía artículos y conceptos mirados le agregé conceptos de interés como “obesity”, “*H.pylori*”, “sports” y se tenían en cuenta artículos mencionados en los estudios. Las aplicaciones elegidas en esta revisión se tuvieron en cuenta subjetivamente, seleccionando primero las más interesantes y más aplicables al objetivo inicial.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Antes de empezar a explicar las diferentes aplicaciones que vamos a ver, es sumamente importante aclarar las características que debe tener un microorganismo probiótico para ser considerado como tal, que variantes existen y ejemplos de especies más utilizadas de probióticos (Tabla 1).

Atendiendo a su concepto, el producto debe contener los microorganismos vivos activos y en cantidades adecuadas para que no produzcan daños al posible huésped. Deben ser bacterias viables para cultivar, procesar, transportar y almacenar además de que cuando sean ingeridas, estas puedan sobrevivir a las condiciones de bajo pH y demás condiciones fisiológicas del organismo.

Tabla 1. Microorganismos probióticos más utilizados:

Géneros	Especies involucradas
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. plantarum, L. paracasei, L. reuteri</i>
<i>Propionibacterium</i>	<i>P. jensenii, P. freudenreichii</i>
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>P. productus</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. coagulans, B. subtilis</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L. lactis, L. reuteri, L. casei</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>B. uniformis</i>
<i>Bifidobacteria</i>	<i>B. longum, B. breve, B. bifidum</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii</i>
<i>Akkermansia</i>	<i>A. muciniphila</i>

Otros productos derivados ligados a este concepto, son los prebióticos y los simbióticos:

Los prebióticos son determinados nutrientes, normalmente fibra de origen vegetal difícilmente digerida por los humanos, que varían las concentraciones de las distintas especies de la microbiota intestinal favoreciendo el crecimiento selectivo de las especies bacterianas beneficiosas. Están presentes en alimentos como el azúcar, alcachofa, haba, cebolla...

En cambio, los simbióticos, son la combinación simultánea en el mismo producto de microorganismos probióticos y prebióticos, dónde están asociados a sustancias que favorecen su supervivencia y, por lo tanto, aumentan la eficiencia de este tipo de productos (George et al., 2018).

MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS PARA TRATAR PACIENTES CON OBESIDAD Y SOBREPESO

Una de las principales razones por las que se ve aumentada de manera significativa la obesidad en la población en las últimas décadas es por el incremento de un modo de vida sedentario y de superávit calórico, ligado al desarrollo económico.

Aquí entra en juego la microbiota intestinal, que interviene en ciertos procesos que pueden modular la adiposidad (Kobyliak et al., 2016). Un factor muy importante es la relación entre los géneros *Firmicutes* y *Bacteroidetes* presentes, ya que se observó significativamente que una mayor concentración de *Firmicutes* frente a *Bacteroidetes*, estaba presente en individuos obesos. Esto es debido a que con estas proporciones hay una mayor eficiencia en la recolección de energía, ya que estas bacterias presentes en el intestino grueso fermentan azúcares no absorbidos (celulósicos o no) y producen ácidos grasos de cadena corta, que pasarán a la sangre, incrementando la acumulación de grasa (Daniali et al., 2020). Y a una mayor concentración de *Bacteroidetes* se vio que estos producen ácidos grasos de cadena corta como el butirato, que funcionan también como sustrato energético aumentando la liberación de leptina que es una hormona que regula el apetito y es liberada a la sangre por el tejido adiposo para llegar a los receptores situados en el hipotálamo e inducir el estado de saciedad en el cerebro que conlleva a una menor ingesta de alimento (Aoun et al., 2020). Por lo tanto, una solución directa para tratar este trastorno es mediante la transferencia de dichas bacterias al huésped o bien indirectamente, favoreciendo el crecimiento del género *Bacteroidetes* frente a los *Firmicutes* y esto se consigue modificando la dieta, ya que esta está directamente relacionada con la composición de la microbiota. Una dieta baja en grasas, baja en azúcares y alta en polisacáridos vegetales favorece el crecimiento de los *Bacteroidetes* frente a los *Firmicutes* además de aumentar la diversidad genética de

la microbiota, ayudando consigo a la pérdida de eficiencia en la recolección de energía y por tanto en la disminución de la adiposis.

Otros microorganismos probióticos que se utilizan para tratar este trastorno, son varias cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* que tras un tratamiento pueden mejorar significativamente los niveles de leptina para el propósito deseado e inhibir la acumulación de grasa (Wang et al., 2020; Li et al., 2020).

USO DE MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA

Estos microorganismos son muy importantes en esta industria, especialmente si hablamos de los lácteos, ya que se encuentran comúnmente en productos como yogures, donde tradicionalmente se emplean *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*, ya que pueden sobrevivir en el tracto gastrointestinal proporcionando beneficios al huésped. Actualmente se están estudiando nuevas cepas y nuevas especies bien definidas para mejorar las calidades organolépticas y valores nutricionales del yogur, es el caso del empleo de *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus acidophilus*, que consiguieron mejorar propiedades químicas como una disminución considerable del bisfenol y la degradación más eficiente de la lactosa y galactosa (Gao et al., 2021).

También se están empleando microorganismos probióticos en la fabricación de quesos, para mejorar ciertas características. Un ejemplo de ellos son cepas de *Bifidobacterium pseudolongum* que mejoró la hidrólisis de las proteínas y, por tanto, aumentó la concentración de aminoácidos libres, siendo así más fácil de digerir para ciertas personas (Langa et al., 2020). *Lactobacillus crispatus* que mejoró las cualidades de cremosidad, sabor y un enorme potencial para prevenir infecciones ginecológicas. *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus delbrueckii* para aumentar el sabor y la vida útil del producto (Gao et al., 2021).

Una de las novedades más notables es la incorporación de *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus plantarum* en helados, donde aumentaba la viscosidad, cohesión y el efecto antioxidante de la mezcla (Sabet-Sarvestani et al., 2021).

Por último, la aplicación de microorganismos probióticos también se emplea en la cría de animales. Por ejemplo, en la porcina consiguió mejorar significativamente las cualidades fisicoquímicas y organolépticas de dicha carne (Yong et al., 2018), además de mejorar el crecimiento de peso de estos debido a un mayor aporte de proteínas, vitaminas y demás nutrientes (Zhao et al., 2019). Una bacteria que funciona muy bien en este ámbito es *Bacillus coagulans*, que se demostró que mejora el metabolismo de nutrientes ayudando en la absorción de carbohidratos, lípidos, vitaminas y proteínas (Zhou et al., 2020).

MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS PARA TRATAR DIARREAS ASOCIADAS A ANTIBIÓTICOS (DAA)

La aparición de diarrea después de un tratamiento prolongado de antibióticos para tratar una infección es muy frecuente, sobre todo si empleamos cefalosporinas y fluoroquinolonas, ya que se produce una alteración en la composición de la microbiota intestinal beneficiosa del colon haciéndonos más susceptibles al asentamiento de diversos patógenos. Un patógeno que comúnmente más aparece en estas DAA es *Clostridium difficile* (bacilo grampositivo anaerobio). Cuando esto sucede, se inicia nuevamente una ronda de tratamientos con antimicrobianos como vancomicina o metronidazol, que a largo plazo desencadena en un problema serio de resistencia a estas sustancias. Una solución a este problema viene de la mano de los microorganismos probióticos, concretamente intentando mejorar la inmunidad de la persona con su inoculación, con el fin de estabilizar la microbiota y que esta desempeñe su labor de defensa para que los posibles patógenos no puedan instalarse y crear una infección (Figura 1).

Unos de los microorganismos más empleados para llevar a cabo esta inoculación son: *Lactobacillus rhamnosus* y *Saccharomyces boulardii* (Kalakuntla et al., 2019).

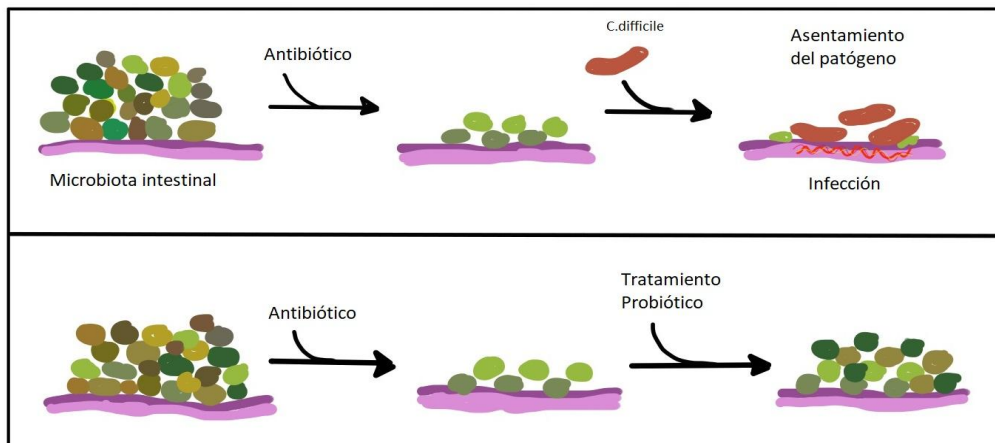


Figura 1. Descripción gráfica de la actuación del tratamiento probiótico:

TRATAMIENTO PARA ERRADICAR *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa de morfología bacilar helicoidal y un patógeno importante que provoca úlceras en el duodeno, gastritis crónica, cáncer gástrico y múltiples afecciones estomacales. Para tratar a esta bacteria se utilizan principalmente dos antibióticos (claritromicina y metronidazol) pero existen dos grandes inconvenientes ligados a este tratamiento como el aumento de la resistencia a esos antibióticos así como la aparición de diversos efectos secundarios como diarreas, vómitos...

Para solventar este problema se añadió al tratamiento ciertas cepas de microorganismos probióticos que ayudan a mitigar esos efectos secundarios además de mejorar la tasa de erradicación de *H.pylori*. Los mecanismos de acción que hace que esto funcione no están todavía bien estudiados en su totalidad, pero hay evidencias reveladoras como que favorecen la integridad de la capa de mucina que recubre el epitelio del estómago, que es de las primeras líneas de defensa ante patógenos externos. Esto es importante ya que este patógeno, para desarrollar la infección primero se debe adsorber a la mucosa gástrica, este proceso es catalizado por adhesinas y ureasas, hasta finalmente adherirse a las células epiteliales, provocando el debilitamiento de la capa mucosa que recubre este epitelio y, finalmente, inducir todo el proceso de inflamación. Determinadas cepas de

Lactobacillus reuteri y *Saccharomyces boulardii* funcionan de la misma forma que inhibidores competitivos por los mismos sitios de unión a la mucosa que *H.pylori* (Qureshi et al., 2020). Otro mecanismo de acción significativo es la producción de sustancias antimicrobianas que perjudiquen la supervivencia de este agente nocivo. La supervivencia de *H.pylori* en este ambiente tan ácido depende de la enzima ureasa que cataliza el paso de urea a amoníaco más CO₂, para aumentar el pH de la zona circundante. Los microorganismos probióticos, como *L.casei*, *L.acidophilus*, y determinadas cepas que hacen la fermentación láctica, liberan ácido láctico que hace bajar el pH de la zona además de tener un efecto inhibitorio sobre la enzima ureasa, teniendo así un efecto perjudicial para la estabilidad de *H.pylori* (Figura 2). Otras sustancias que inhiben el crecimiento de *H.pylori* son las bacteriocinas, péptidos que son liberados por cepas como *Bacillus subtilis* o *Weissella confusa*, que inducen la reducción de la expresión de las adhesinas necesarias para la adhesión de *H.pylori* a la mucosa, impidiendo la fase inicial de este proceso. Otros microorganismos probióticos como *L.acidophilus* o *L.johnsonii*, también secretan sustancias antimicrobianas que inhiben significativamente la adhesión de este patógeno a la mucosa (Figura 3), (Keikha & Karbalaei, 2021). En el estudio de (Park et al., 2007) evaluaron la potencialidad de este tratamiento antibiótico ligado con microorganismos probióticos y, como conclusión, obtenemos resultados significativos de que sí reducen los efectos secundarios mencionados con anterioridad y ayudan a la erradicación de este patógeno.

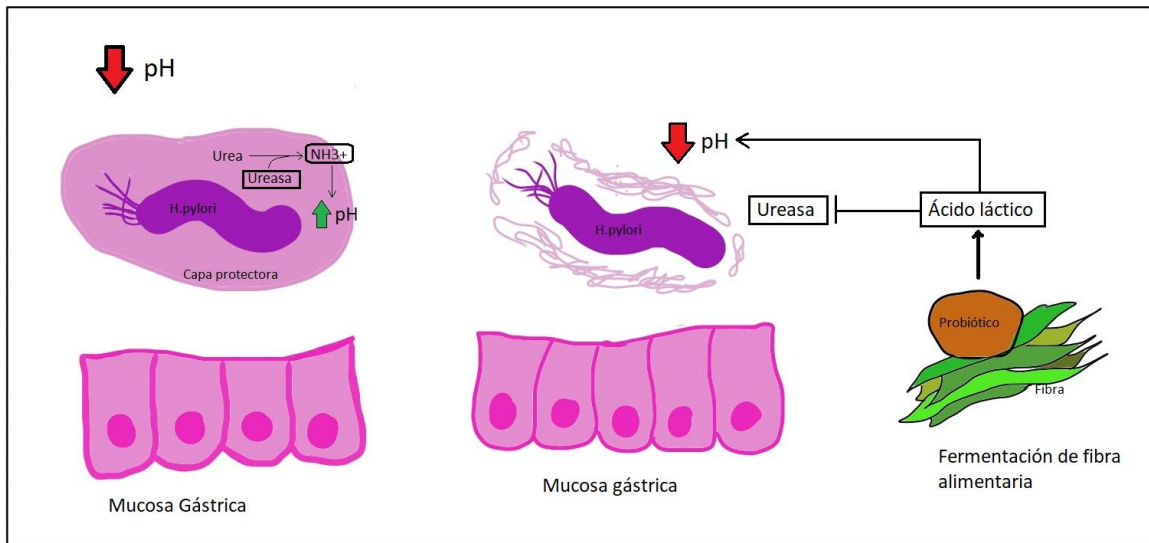


Figura 2: Proceso de desestabilización de *H. pylori* por aumento de acidez del medio debido a la producción de ácido láctico por los agentes probióticos.

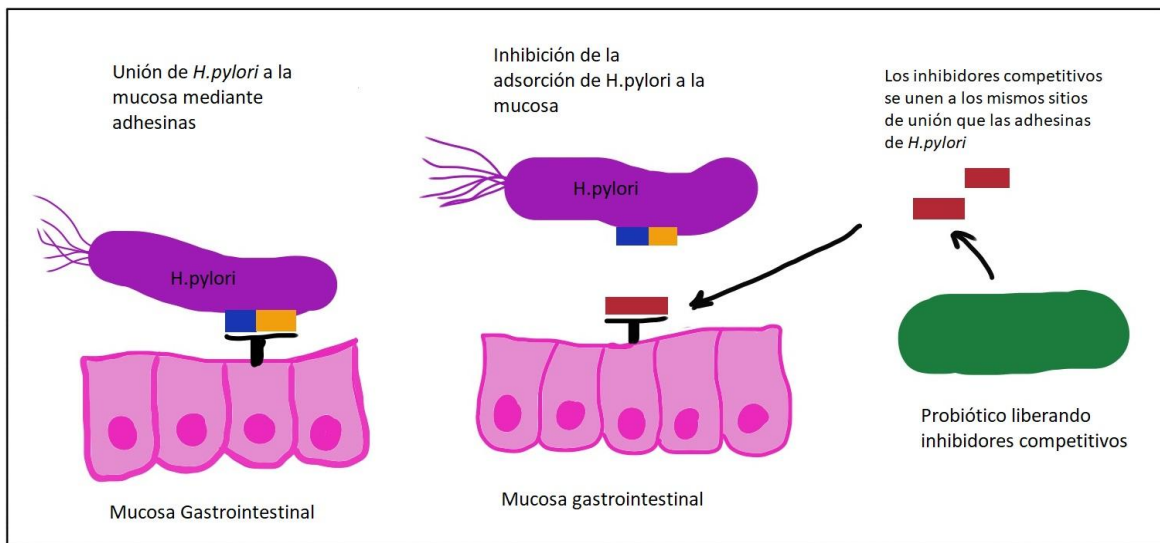


Figura 3: Proceso de inhibición de la adsorción de *H. pylori* a la mucosa por inhibidores competitivos liberados por los microorganismos probióticos.

DIABETES Y MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que se está viendo incrementada preocupantemente en países desarrollados. La principal causa de esta enfermedad es una dieta muy alta en carbohidratos y prolongada en el tiempo, que ocasiona pérdida de sensibilidad a la insulina y un aumento del nivel de glucosa en sangre en ayunas. Otro factor a tener en cuenta es la microbiota intestinal que afecta a ciertos aspectos del metabolismo, por lo que una disbiosis puede acarrear indirectamente esta dolencia. Esto se vio en un estudio con humanos, donde pacientes con diabetes tipo 2 tenían en el tracto gastrointestinal una cantidad menor de *Firmicutes* y unas cantidades mayores de *Bacteroides* y determinadas proteobacterias respecto a personas sanas. Otras alteraciones que se pueden ver son la disminución de *Roseburia* y *F. prausnitzii*, que conducen a un aumento de la resistencia a la insulina (Kocsis et al., 2020).

En varios estudios realizados con humanos se probó la eficacia de los microorganismos probióticos para tratar estas alteraciones de la microbiota intestinal con resultados satisfactorios, ya que se vio que reducían significativamente el nivel de glucosa en sangre y mejoran la resistencia de la insulina. Una explicación a este efecto es que los microorganismos, al fermentar la fibra alimentaria presente en ciertos alimentos, liberasen como deshecho determinados ácidos grasos de cadena corta, que estimulan a las células de la mucosa del colon a liberar un péptido similar al glucagón tipo 1, esto funciona como una hormona que inhibe la peristalsis y la secreción de jugo gástrico, se reduce la velocidad del vaciado gástrico y la absorción de nutrientes, por lo que induce en el hipotálamo la sensación de saciedad y la disminución del apetito, por lo que esto pueda desarrollar una disminución en los niveles de glucosa en sangre en ayunas y un aumento en la sensibilidad a la insulina (Tao et al., 2020).

Los microorganismos probióticos más utilizados para este fin son:

Akkermansia muciniphila, una bacteria intestinal que ha sido estudiada en humanos con muy buenos resultados, ya que, además de proteger contra los trastornos metabólicos anteriormente mencionados, también protege contra la obesidad.

O la más utilizada a nivel clínico y que mejor resultados obtiene son diversas cepas del género *Lactobacillus* como *L.casei*, *L.paracasei*, *L.acidophilus*, *L.gasseri*, *L.curvatus*, *L.plantarum*, *L.reuteri*... en combinación con *Bifidobacterium* que han tenido efecto en la disminución del nivel de azúcar en sangre y están relacionados con un tracto gastrointestinal sano (Xi & Xu, 2021).

EL DEPORTE Y LA SUPLEMENTACIÓN CON MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS

Los deportes en general, sean de élite o aficionados, conllevan un desgaste fisiológico, una fatiga y diversos trastornos gastrointestinales, respiratorios... que hacen mermar el rendimiento deportivo. Para obtener una solución, hace años se propuso implementar una suplementación con microorganismos probióticos para mejorar estas condiciones y el rendimiento deportivo (Nishihira, 2019).

Los trastornos gastrointestinales que pueden aparecer durante el ejercicio físico intenso como náuseas, vómitos, diarrea o hinchazón son provocado por una reducción en la irrigación sanguínea en la porción abdominal del tubo digestivo (zona del hígado, bazo, páncreas...). En el estudio de (Jäger et al., 2020) se administró aleatoriamente microorganismos probióticos como *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium animalis*, durante 28 días a corredores de un maratón y al restante se le administró placebo.

Como conclusión, no hubo diferencias significativas en el tiempo de finalización de la carrera, pero sí hubo datos significativos que indican que el grupo que se suplementa con microorganismos probióticos en el tramo final de la competición, pudieron mantener mejor la velocidad con menos síntomas gastrointestinales y menos graves que el grupo placebo, que tuvo más síntomas gastrointestinales y mermaron el ritmo durante el tramo final. Por lo que puede ser una buena solución empírica para abordar este problema, aunque no se sepan exactamente los mecanismos de acción que llevan a cabo estos microorganismos probióticos.

Además de aliviar ciertos síntomas, la suplementación con microorganismos probióticos pueden conferir ciertas mejoras en el rendimiento deportivo del sujeto como una mejora en la recuperación y aumento de la masa muscular, lo que ayuda

en ejercicios de fuerza y resistencia muscular. En la investigación de (Jäger et al., 2019) se utilizó un grupo que fueron suplementados con *Bacillus coagulans* y proteínas y un grupo control que solo tomó proteínas durante 8 semanas, y los dos grupos realizaron ejercicios de sobrecarga, que llevan regularmente a daños en el tejido muscular. Finalmente, el grupo que se suplementa con el agente probiótico obtuvo una mejora en el potencial del ejercicio que se estaba realizando y una reducción en el dolor post ejercicio. Esta mejora respecto al grupo control, se relaciona con una mejor recuperación muscular mediado por la microbiota intestinal que aporta enzimas digestivas activas en estas condiciones intestinales, mayoritariamente proteasas, que digieren las proteínas de manera más eficiente y el probiótico *Bacillus coagulans* promueve a una mejor absorción de las proteínas y aminoácidos al ayudar en el desarrollo óptimo del área celular intestinal donde se sitúan las vellosidades encargadas de absorber los nutrientes.

Por otra parte, abordando el metabolismo energético asociado a la resistencia y fatiga. Durante una actividad física prolongada se precisa una alta cantidad de energía, principalmente en forma de glucosa que se destinará hacia los músculos y el sistema nervioso central. Los casos de suplementación con *Lactobacillus plantarum* obtuvieron un aumento de los niveles de glucosa en sangre durante el ejercicio físico, lo que supone una ventaja en la recolección de energía y la disminución de la fatiga (Huang et al., 2019).

Como conclusión de este apartado, destacar que se demostraron numerosos beneficios de los microorganismos probióticos sobre este campo. Sin embargo encontramos un grupo muy reducido de estudios (algunos con resultados contradictorios) y sin indagar con detenimiento los mecanismos de acción que llevan a cabo. Por lo que sería interesante abrir nuevas líneas de investigación sobre estos temas (Hughes, 2020).

5.a. CONCLUSIONES

Muchos de los estudios recientes exponen que respecto a décadas atrás hay una variación y una disminución de la diversidad de la microbiota de las personas,

correlacionada directamente con la poca calidad y variedad de la dieta promedio actual. Esta condición puede dar lugar a complicaciones en la salud de las personas como las vistas en esta revisión. La ingesta de microorganismos probióticos es una solución real a este problema. Pero también tienen un gran potencial para aportar beneficios sobre la salud de las personas en otros ámbitos como mejorar la inmunidad tras la toma de diversos medicamentos, mejora de productos alimenticios, mejoras en el rendimiento deportivo y otros ámbitos a los que se pueden ampliar, ya que la investigación de las aplicaciones de los microorganismos probióticos es un tema relativamente reciente, en pleno desarrollo y encontramos en ciertas áreas poca material bibliográfico, con resultados contradictorios o que se desconocen los mecanismos de acción exactos que llevan a cabo.

5.b. CONCLUSIONS

Many of the recent studies show that, compared to decades ago, there is a variation and a decrease in the diversity of people's microbiota, directly correlated with the low quality and variety of the current average diet. This condition can lead to health complications in people such as those seen in this review. The intake of probiotic microorganisms are a real solution to this problem. But they also have great potential to provide benefits to people's health in other areas such as improving immunity after taking various medications, improving food products, improving sports performance and other areas to which they can be extended, since that the investigation of the applications of probiotic microorganisms is a relatively recent topic, in full development and we find little bibliographic material in certain areas, with contradictory results or that the exact mechanisms of action they carry out are unknown.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Aoun, A., Darwish, F., & Hamod, N. (2020). The influence of the gut microbiome on obesity in adults and the role of probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss. *Preventive Nutrition and Food science*, 25(2), 113.

- Chang, S., Belal, S., Kang, D., Choi, Y., Kim, Y., Choe, H., Heo, J., & Shim, K. (2018). Influence of probiotics-friendly pig production on meat quality and physicochemical characteristics. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, 38(2), 403.
- Daniali, M., Nikfar, S., & Abdollahi, M. (2020). A brief overview on the use of probiotics to treat overweight and obese patients. *Expert review of endocrinology & metabolism* 15(1), 1-4.
- Gao, J., Li, X., Zhang, G., Sadiq, F., Simal-Gandara, J., Xiao, J., & Sang, Y. (2021). Probiotics in the dairy industry- advances and opportunities. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 20(4), 3937-3982.
- George Kerry, R., Patra, J., Gouda, S., Park, Y., Shin, H., & Das, G. (2018). Benefaction of Probiotics for human health: A review. *Journal of Food and Drug analysis*, 26(3), 927-939.
- Huang, W., Chen, Y., Chuang, H., Chiu, C., & Huang, C. (2019). Investigation of the effects of microbiota on exercise physiological adaptation, performance, and energy utilization using a gnotobiotic animal model. *Frontiers in Microbiology*, 10(AUG), 1906.
- Hughes, R. (2020). A review of the role of the gut microbiome in personalized sports nutrition. *Frontiers in Nutrition*, 6, 191.
- Jäger, R., Mohr, A., Carpenter, K., Kerksick, C., Purpura, M., Moussa, A., Townsend, J., Lamprecht, M., West, N., Black, K., Gleeson, M., Pyne, D., Wells, S., Arent, S., Smith-Ryan, A., Kreider, R., Campbell, B., Bannock, L., Scheiman, J. ... Antonio, J. (2019). International society of sports nutrition position stand: Probiotics. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 1- 44.
- Jäger, R., Mohr, A., & Pugh, J. (2020). Recent advances in clinical probiotic research for sport. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 23(6), 428.
- Kalakuntla, A., Nalakonda, G., Nalakonda, K., Pidikiti, C., & Aasim, S. (2019). Probiotics and *Clostridium difficile*: A review of dysbiosis and the rehabilitation of gut microbiota. *Cureus*, 11(7).
- Keikha, M., & Karbalaee, M. (2021). Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric infections. *BMC Gastroenterology*, 21(1), 1-18.
- Kobylak, N., Conte, C., Cammarota, G., Haley, A., Styriak, I., Gaspar, L., Fusek, J., Rodrigo, L., & Kruzliak, P. (2016). Probiotics in prevention and treatment of obesity: A critical view. *Nutrition and Metabolism*, 13(1), 1-13.
- Kocsis, T., Molnár, B., Németh, D., Hegyi, P., Szakács, Z., Bálint, A., Garami, A., Soós, A., Márta, K., & Solymár, M. (2020). Probiotics have beneficial metabolic effects

- in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Scientific Reports*, *10*(1), 1-14.
- Langa, S., Peirotén, A., Gaya, P., Garde, S., Arqués, J., Nuñez, M., Medina, M., & Rodríguez-Mínguez, E. (2020). Human Bifidobacterium strains as adjunct cultures in Spanish sheep milk cheese. *Journal of Dairy Science*, *103*(9), 7695-7706.
 - Li, H., Liu, F., Lu, J., Shi, J., Guan, J., Yan, F., Li, B., & Huo, G. (2020). Probiotic Mixture of *Lactobacillus plantarum* strains improves lipid metabolism and gut microbiota structure in high fat diet-fed mice. *Frontiers in Microbiology*, *11*, 520.
 - Nishihira, J. (2019). The role of probiotics in sports: Application of probiotics to endurance exercise. *Nutrition and Enhanced Sports Performance: Muscle Building, Endurance, and Strength*, 423- 428.
 - Puebla-Barragán, S., & Reid, G. (2021). probiotics in cosmetic and personal care products: Trends and Challenges. *Molecules*, *26*(5), 1249.
 - Qureshi, N., Li, P., & Gu, Q. (2019). Probiotic therapy in *Helicobacter pylori* infection: a potential strategy against a serious pathogen. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *103*(4), 1573-1588.
 - Sabet-Sarvestani, N., Eskandari, M., Hosseini, S., Niakousari, M., Hashemi Gahrue, H., & Khalesi, M. (2021). Production of symbiotic ice cream using *Lactobacillus casei/ Lactobacillus plantarum* and fructooligosaccharides. *Journal of Food Processing and Preservation*, *45*(5), 15423.
 - Sung, K., Dong, I., Joong, S., Mun, S., Jung, H., Hong, J., Yong, K., Chong, I., Woo, K., & Byung, I. (2007). The effect of probiotics on *Helicobacter pylori* eradication. *Hepato-gastroenterology*, *54*(79), 2032- 2036.
 - Tao, Y., Gu, Y., Mao, X., Zhang, L., & Pei, Y. (2020). Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: A meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, *18*(1), 1-11.
 - Wang, M., Zhang, B., Hu, J., Nie, S., Xiong, T., & Xie, M. (2020). Intervention of five strains of *Lactobacillus* on obesity in mice induced by high-fat diet. *Journal of functional Foods*, *72*, 104078.
 - Xi, Y., & Xu, P. (2021). Diabetes and gut microbiota. *World Journal of Diabetes*, *12*(10), 1693.
 - Yan, F., & Polk, D. (2020). Probiotics and probiotic-derived functional factors-mechanistic insights into applications for intestinal homeostasis. *Frontiers in immunology*, *11*, 1428.
 - Zhao, W., Liu, Y., Latta, M., Ma, W., Wu, Z., & Chen, P. (2019). Probiotics database: a potential source of fermented foods. *International Journal of Food properties*, *22*(1), 197-216.

- Zhou, Y., Zeng, Z., Xu, Y., Ying, J., Wang, B., Majeed, M., Majeed, S., Pande, A., & Li, W. (2020). Application of *Bacillus coagulans* in animal husbandry and its underlying mechanisms. *Animals*, 10(3), 454.

