

Revisión de la literatura

Intervenciones en el microbioma intestinal mediante el uso de probióticos como estrategia terapéutica en el síndrome de Prader-Willi.

Interventions in the gut microbiome using probiotics as a therapeutic strategy in Prader-Willi syndrome.

Manuela Beltrán-Mena^{1,a}, Sofia Calderón-Corredor^{1,a}, Andrés Edmundo Zúñiga-Bahamón^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
2. Biólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Manuela Beltrán Mena
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0004-1256-728X>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: manub0202@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 25 de noviembre de 2024.

ACEPTADO: 21 de septiembre de 2025.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad genética poco frecuente caracterizada por alteraciones en el metabolismo, la conducta y el desarrollo neurológico. En los últimos años, el microbioma intestinal ha cobrado relevancia en su fisiopatología, y el uso de probióticos ha surgido como una intervención potencialmente beneficiosa. **Objetivo:** Revisar la evidencia científica disponible sobre el efecto de los probióticos en personas con SPW, analizando sus impactos metabólicos, conductuales y sobre la microbiota intestinal. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura a partir de estudios clínicos y revisiones sistemáticas publicados entre 2018 y 2024 en bases de datos como Medline, Scopus y Google Scholar. Se incluyeron artículos en inglés y español que evaluaran intervenciones con probióticos en individuos con SPW. **Resultados:** Los estudios identificados muestran que cepas como *Limosilactobacillus reuteri* LR-99 y *Bifidobacterium animalis* subespecie *lactis* BPL1 pueden mejorar el índice de masa corporal, la sensibilidad a la insulina y aspectos conductuales como la función social y motora. También se observaron modificaciones positivas en la composición del microbioma intestinal. No se reportaron eventos adversos relevantes. **Conclusión:** Los probióticos representan una intervención segura y prometedora en el tratamiento complementario del SPW. Sin embargo, se requiere mayor investigación clínica con muestras amplias, estandarización de protocolos y seguimiento a largo plazo para consolidar su uso en la práctica médica.

Palabras clave: Síndrome de Prader-Willi, suplementación con probióticos, microbioma intestinal, metabolismo, obesidad, salud mental, comportamiento, intervenciones terapéuticas.

ABSTRACT

Introduction: Prader-Willi syndrome (SPW) is a rare genetic disorder characterized by alterations in metabolism, behavior, and neurological development. In recent years, the gut microbiome has gained relevance in its pathophysiology, and the use of probiotics has emerged as a potentially beneficial intervention. **Objective:** To review the available scientific evidence on the effects of probiotics in individuals with SPW, analyzing their metabolic, behavioral, and gut microbiota-related impacts. **Materials and Methods:** A narrative literature review was conducted based on clinical studies and systematic reviews published between 2018 and 2024 in databases such as Medline, Scopus, and Google Scholar. Articles in English and Spanish that evaluated probiotic interventions in individuals with SPW were included. **Results:** The identified studies show that strains such as *Limosilactobacillus reuteri* LR-99 and *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BPL1 may improve body mass index, insulin sensitivity, and behavioral aspects such as social and motor function. Positive modifications in the composition of the gut microbiome were also observed. No relevant adverse events were reported. **Conclusion:** Probiotics represent a safe and promising complementary intervention in the management of SPW. However, further clinical research with larger sample sizes, standardized protocols, and long-term follow-up is required to consolidate their use in medical practice.

Key words: Prader-Willi syndrome, probiotic supplementation, gut microbiome, metabolism, obesity, mental health, behaviour, therapeutic interventions.

Beltrán-Mena M, Calderón-Corredor S, Zúñiga-Bahamón AE. Intervenciones en el microbioma intestinal mediante el uso de probióticos como estrategia terapéutica en el síndrome de Prader-Willi. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(4):104-114.



La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético raro y complejo. Se caracteriza por la ausencia de expresión de genes en la región 15q11.2-q13 del cromosoma paterno.^{1,2} Esta falta de expresión génica puede ocurrir por diferentes mecanismos genéticos, siendo los principales la delección paterna (65-75% de los casos), la disomía uniparental materna 15 (20-30% de los casos) y los defectos de impronta (1-3% de los casos).^{3,4}

Las características clínicas del SPW son multisistémicas y varían a lo largo de la vida del paciente. Algunas de las características clínicas principales incluyen, en el período prenatal y neonatal, la reducción de la actividad fetal, polihidramnios, presentación pélvica y parto prematuro, bajo peso al nacer (pequeño para la edad gestacional), aumento de la relación circunferencia cabeza/abdomen, hipotonía severa (tono muscular bajo), dificultades de alimentación con succión débil y fallo de medro, además de la posible presencia de saliva pegajosa.^{5,6} En la infancia existe la transición hacia un aumento del apetito e interés por la comida alrededor de los 4-5 años, con desarrollo de hiperfagia (apetito voraz e insaciable) si no se controla la ingesta de alimentos.^{7,8}

El SPW es reconocido como la causa genética más común de obesidad infantil potencialmente mortal, retraso en el desarrollo, discapacidad cognitiva y baja estatura debido a deficiencias hormonales, incluida la de la hormona del crecimiento, así como anomalías endocrinas múltiples, como deficiencias de hormona del crecimiento y de hormona estimulante de la tiroides, hipogonadismo e insuficiencia suprarrenal central debido a disfunción hipotalámica, además de trastornos del comportamiento, como labilidad emocional, comportamientos compulsivos y psicosis. También se ha reconocido como un tipo de trastorno del espectro autista (TEA) sintomático.^{7,9}

Asimismo, en la edad adulta se encuentra alta prevalencia de sobrepeso y obesidad.^{10,11} La obesidad en el SPW tiene características diferentes a la obesidad simple, con menor masa magra y mayor masa grasa para un IMC similar, persistencia de hiperfagia si no se controla y continuación de los problemas neuropsiquiátricos, además de mayor riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la obesidad, que son las causas más comunes de morbilidad y mortalidad en el SPW. Estas pueden incluir diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, problemas cardiovasculares, apnea obstructiva del sueño y otras complicaciones físicas, problemas ortopédicos, problemas de sueño y varias complicaciones endocrinológicas, como el hipogonadismo, que es común en hombres y mujeres.^{2,8,10} En los hombres, la maduración sexual se detiene en las etapas tempranas o medias de la pubertad y, en la mayoría de las mujeres, aunque ocurre el desarrollo mamario, la menarquia espontánea es inusual.^{6,7,12} El SPW también se ve asociado con disfunción hipotalámica, que está implicada en la

desregulación del equilibrio energético, las deficiencias endocrinas y los problemas de comportamiento.⁵ La comprensión de los aspectos endocrinos del SPW es crucial para la salud de las personas afectadas.¹² Por otro lado, la prevalencia del SPW se estima entre 1 de cada 10.000 a 1 de cada 15.000 nacimientos. Algunas fuentes amplían este rango a 1 de cada 10.000 a 1 de cada 30.000 individuos. Se estima que hay aproximadamente 400.000 casos en todo el mundo. El SPW afecta a todos los géneros por igual.¹³⁻¹⁵

El SPW afecta significativamente la calidad de vida de quienes lo padecen y de sus familias debido a la amplia gama de desafíos físicos, de salud mental y conductuales que presenta:

- Problemas nutricionales y obesidad: Desde la infancia, los individuos con SPW experimentan dificultades de alimentación seguidas de un apetito insaciable (hiperfagia). Esta necesidad constante de comer, combinada con una reducción del gasto energético, lleva a la obesidad severa si la ingesta de alimentos no se controla estrictamente. La necesidad de una supervisión constante de la ingesta y la implementación de dietas muy restringidas genera una carga significativa para los pacientes y sus cuidadores, limitando la autonomía y la participación social en actividades centradas en la comida.¹⁶⁻¹⁸ La obesidad en sí misma aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones médicas graves como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, apnea del sueño y otras comorbilidades, lo que disminuye la esperanza y la calidad de vida.⁸
- Problemas de salud mental y conductuales: El SPW se asocia con una variedad de problemas de salud mental y conductuales, incluyendo labilidad emocional, irritabilidad, comportamientos obsesivo-compulsivos, impulsividad, rabietas y, en algunos casos, psicosis y comportamientos de autolesión. Algunos estudios lo reconocen como un tipo de trastorno del espectro autista (TEA) sintomático. Estos problemas conductuales pueden ser difíciles de manejar y requieren intervenciones conductuales especializadas y, a veces, medicación psicotrópica, lo que impacta negativamente la vida social, familiar y educativa de las personas con SPW.^{9,18}
- Deficiencias endocrinas: Las deficiencias hormonales, como la deficiencia de hormona de crecimiento, el hipogonadismo y el hipotiroidismo, son comunes en el SPW. Estas deficiencias contribuyen a la baja estatura, la composición corporal anormal, el desarrollo sexual incompleto y otros problemas de salud, afectando la autoestima, la imagen corporal y la función física. El hipogonadismo puede afectar la salud sexual y la fertilidad, aunque la fertilidad en mujeres con SPW se ha reportado raramente.^{1,4,5}
- Retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual: La mayoría de las personas con SPW experimentan retraso en el desarrollo y algún grado de discapacidad intelectual, lo que afecta su capacidad para aprender, comunicarse, realizar acti-

vidades de la vida diaria de forma independiente y participar plenamente en la sociedad. Esto requiere apoyo educativo y terapéutico continuo y puede limitar las oportunidades de empleo y la autonomía en la edad adulta.^{9,18,19}

- Otros problemas físicos: Además de la obesidad y las complicaciones endocrinas, las personas con SPW pueden presentar otros problemas físicos como hipotonía persistente, problemas ortopédicos (escoliosis, osteoporosis), problemas de sueño (apnea del sueño), alta tolerancia al dolor, problemas de termorregulación y dificultades de deglución. Estos problemas requieren atención médica especializada y pueden afectar la comodidad física y la participación en actividades.^{4,5,9}

Asimismo, existen diversos tratamientos disponibles para manejar los múltiples síntomas del SPW, los cuales requieren un enfoque multidisciplinario que aborde las necesidades nutricionales, endocrinas, conductuales y de desarrollo de las personas afectadas, como los siguientes:

- Manejo nutricional y control de la obesidad: Dado que el SPW es la causa genética más común de obesidad infantil potencialmente mortal, el control del peso es uno de los objetivos más importantes del tratamiento. Esto se logra principalmente a través de la intervención nutricional y modificaciones conductuales. Se recomiendan diferentes enfoques dietéticos para limitar la ingesta de energía, incluyendo la dieta mediterránea y la dieta cetogénica. Una dieta equilibrada con ingesta energética reducida mejora el control del peso en niños con SPW. El manejo de las diferentes fases nutricionales es crucial para retrasar la aparición temprana de obesidad severa.^{2,8} Se requiere la cooperación de un equipo multidisciplinario experimentado, incluyendo un nutricionista, para realizar una evaluación clínica adecuada y adaptar la mejor estrategia terapéutica. Aunque es imperativo adoptar una estrategia de prevención de la obesidad en la infancia, existen evidencias prometedoras para el tratamiento de la obesidad en la edad adulta con medicamentos actuales en conjunto con intervenciones en el estilo de vida. El uso de la cirugía bariátrica es aún controvertido. Sin embargo, se han reportado casos de cirugía bariátrica en adolescentes con obesidad y SPW. Un análisis crítico de los procedimientos bariátricos en el SPW sugiere precaución. Se han investigado medicamentos antiobesidad como metformina, topiramato, liraglutida (un agonista del receptor GLP-1) y setmelanotida. Sin embargo, su uso en niños con SPW aún es limitado y no existen guías de consenso ampliamente aceptadas. Se ha reportado el uso de agonistas del receptor GLP-1 en casos de SPW. La combinación de bupropión-SR más naltrexona-SR se ha mencionado como tratamiento para la obesidad leve a moderada. También se ha estudiado lorcaserina para la pérdida de peso en adultos obesos y con sobrepeso. AZP-531, un

análogo de la ghrelina no acilada, mejora el comportamiento relacionado con la comida en pacientes con SPW en ensayos controlados aleatorizados con placebo.^{4,7,8,20}

- Terapia con hormona de crecimiento (GH): La terapia con GH es el único tratamiento aprobado por la FDA para el SPW. Se recomienda como tratamiento estándar para niños con SPW. La GH mejora la composición corporal al aumentar la masa muscular y reducir la grasa corporal, favorece el crecimiento lineal y, en lactantes, promueve el desarrollo psicomotor y el coeficiente intelectual. También puede tener efectos positivos sostenidos en la composición corporal en adultos. El tratamiento con GH también se ha asociado con una mejora en el estado metabólico en la edad adulta. Se han publicado guías de consenso para la terapia con GH recombinante humana en el SPW. Es importante el seguimiento y la monitorización de los posibles efectos adversos de la terapia con GH.^{6,7}
- Manejo de las manifestaciones endocrinas: El SPW se asocia con diversas alteraciones endocrinas debido a la disfunción hipotalámica. Se debe diagnosticar y tratar la deficiencia de hormona de crecimiento. El hipogonadismo es prevalente en hombres y mujeres con SPW y puede requerir terapia de sustitución hormonal. En los hombres, se puede considerar el tratamiento para el hipogonadismo con el objetivo de mejorar la calidad de vida. En las mujeres adolescentes y adultas con SPW, también se debe considerar su manejo. Se debe realizar un cribado de hipotiroidismo central y tratarlo si es necesario. La función tiroidea en adultos con SPW debe ser monitoreada. Se debe diagnosticar y manejar la posible insuficiencia suprarrenal central. La respuesta normal del cortisol a la prueba de Synacthen de alta dosis y a la prueba de tolerancia a la insulina se ha observado en niños y adultos con SPW. Las personas con SPW tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, por lo que es importante la prevención y el tratamiento de los trastornos del metabolismo de la glucosa. Se han utilizado inhibidores de SGLT-2 y agonistas del receptor GLP-1 en combinación para controlar la glucemia en pacientes con SPW y diabetes.²
- Intervenciones conductuales y de salud mental: Los individuos con SPW pueden presentar una variedad de problemas de comportamiento y de salud mental, incluyendo labilidad emocional, comportamientos obsesivo-compulsivos y rasgos del espectro autista. Las modificaciones conductuales son importantes en el tratamiento de pacientes con SPW. Se han estudiado algunos medicamentos psicotrópicos para abordar problemas específicos como la impulsividad y la hiperfagia. Por ejemplo, se ha investigado el efecto del topiramato en los comportamientos alimentarios. La naltrexona y la fluoxetina también se han evaluado. Se ha explorado el uso de oxitocina por vía intranasal para mejorar aspectos sociales y comportamientos relacionados con la comida.^{9,18}
- Ejercicio físico: Se recomienda la actividad física regular para mejorar la composición corporal y la salud en general.

El ejercicio tiene efectos beneficiosos sobre la capacidad aeróbica y la composición corporal en adultos con SPW.^{8,20}

- Modulación de la microbiota intestinal: Dado el papel potencial de la microbiota intestinal en la obesidad y los síntomas de salud mental en el SPW, se han investigado intervenciones dirigidas a esta, como la suplementación con probióticos. Se han evaluado los efectos de *Bifidobacterium lactis* y *Limosilactobacillus reuteri* en ensayos clínicos. *Limosilactobacillus reuteri* LR-99 mostró una reducción significativa del IMC y mejoras en la comunicación social y la función motora fina.^{13,17} *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BPL1) disminuyó la adiposidad abdominal y mejoró la sensibilidad a la insulina en un subgrupo de niños con SPW.^{16,21}

En resumen, entre los avances recientes en la investigación y tratamiento del SPW se encuentra una mejor comprensión de la base genética de la obesidad y la disfunción hipotalámica. Se ha avanzado en la investigación de las hormonas que regulan el apetito, como la ghrelina, cuyos niveles elevados en el SPW son una característica distintiva y un objetivo potencial para terapias. Se están investigando nuevas terapias farmacológicas y nutricionales para controlar la hiperfagia y la obesidad, incluyendo análogos de la ghrelina, así como el papel de la microbiota intestinal y la suplementación con probióticos. También se están realizando estudios para comprender mejor y manejar las comorbilidades psiquiátricas.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar críticamente el impacto de las intervenciones en el microbioma intestinal con base en la respuesta metabólica y cognitivo-conductual mediante el uso de probióticos como estrategia terapéutica en el manejo del SPW. Se examinarán los efectos de los probióticos en la composición del microbioma, así como en los síntomas metabólicos y de salud mental, con el fin de proponer recomendaciones prácticas y futuras líneas de investigación en este campo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este artículo corresponde a una revisión narrativa sobre el uso de probióticos como intervención terapéutica en pacientes con SPW. La investigación se realizó mediante una recopilación y análisis crítico de la literatura científica disponible, sin intervención directa en sujetos humanos ni animales.

Fuentes de información

Se consultaron artículos científicos publicados entre 2018 y 2024 en bases de datos reconocidas como PubMed, Scopus y Google Scholar. La búsqueda se enfocó en estudios relacionados con el microbioma intestinal, la suplementación con probióticos y los efectos metabólicos y conductuales en individuos con SPW. Las palabras clave utilizadas incluyeron: *Prader-Willi syndrome*,

gut microbiota, *probiotics*, *obesity*, *mental health* y *therapeutic interventions*.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios clínicos controlados aleatorizados, ensayos cruzados, revisiones sistemáticas y estudios observacionales que evaluaran el uso de probióticos en pacientes con SPW. Se excluyeron artículos duplicados, estudios en animales no complementarios a estudios en humanos y publicaciones sin acceso completo al texto.

Variables de estudio

Como variable independiente se tuvo en cuenta el tipo y la cepa de probiótico administrado (por ejemplo, *Limosilactobacillus reuteri* LR-99, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1, entre otros).^{16,22} Como variables dependientes se tuvieron en cuenta los cambios en el índice de masa corporal (IMC), sensibilidad a la insulina, composición de la microbiota intestinal, función motora, comportamiento social y síntomas gastrointestinales.^{15,21}

Procedimiento de análisis

Se realizó una lectura crítica y comparativa de los estudios seleccionados. La información se organizó según el tipo de cepa probiótica utilizada, la duración del tratamiento, las características de la muestra, los desenlaces clínicos y los efectos adversos reportados. La calidad metodológica de los estudios se tuvo en cuenta como criterio de jerarquización de los hallazgos.

Análisis de la información

No se realizó metaanálisis estadístico debido a la heterogeneidad de los estudios. La síntesis de la información fue cualitativa, considerando los hallazgos más relevantes y la calidad metodológica de los estudios consultados. Los resultados se agruparon en temáticas y narrativas por tipo de efecto clínico observado (metabólico, conductual, gastrointestinal, composición microbiana).

RESULTADOS

Se identificaron y analizaron diversos estudios clínicos que evaluaron los efectos de la suplementación con probióticos en individuos con SPW. Los resultados se organizaron en función de la cepa probiótica utilizada y los efectos observados, como composición corporal, sensibilidad a la insulina, síntomas conductuales y salud gastrointestinal (Tabla 1, Figura 1). En conjunto, la evidencia sugiere que ciertas cepas probióticas podrían tener efectos positivos sobre el metabolismo, el comportamiento social, la salud intestinal y la composición del microbioma en individuos con SPW. No obstante, la heterogeneidad de los estudios y el

Tabla 1. Resumen de los hallazgos principales de estudios clínicos que evaluaron el uso de diferentes cepas probióticas en individuos con síndrome de Prader-Willi (SPW).*

Cepa probiótica	Diseño del estudio y población	Efectos observados	Referencia
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. lactis BPL1	Ensayo cruzado en niños >4,5 años con SPW	Disminución de adiposidad abdominal, mejora en insulina en ayunas y sensibilidad a la insulina. Mejoras modestas en salud mental.	16,23
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. lactis BL-11	Análisis post hoc	Cambios en microbiota salival asociados con crecimiento y comportamiento social. Mayor diversidad α y abundancia de <i>Faecalibacterium</i> .	17,23
<i>Limosilactobacillus reuteri</i> LR-99	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, duración 12 semanas	Reducción significativa del IMC. Mejora en comunicación social y motricidad fina. Cambios positivos en microbioma intestinal.	13
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. lactis B94	Estudio cruzado en adultos con SPW, duración 4 semanas	Sin cambios significativos en frecuencia de deposiciones. Mejora tardía en forma de heces (Escala de Bristol 6-7).	14,23
Eventos adversos y seguridad	Todos los estudios revisados	No se reportaron efectos adversos significativos. Recomendación de precaución en pacientes inmunocomprometidos o con comorbilidades.	13-15

*Se presentan las características del diseño de cada estudio, la población intervenida, los efectos clínicos observados y la referencia correspondiente.

tamaño reducido de las muestras limitan la generalización de los resultados y resaltan la necesidad de más ensayos clínicos de alta calidad.

DISCUSIÓN

Los resultados recopilados en esta revisión destacan el potencial terapéutico de los probióticos como intervención complementaria en el manejo del SPW. Aunque la evidencia aún es incipiente, diversos estudios clínicos apuntan a efectos beneficiosos sobre parámetros metabólicos, síntomas conductuales y composición del microbioma intestinal. Esta sección discute críticamente dichos hallazgos, así como sus implicaciones clínicas, limitaciones y perspectivas futuras.

El papel de la microbiota intestinal es fundamental para la salud general, influyendo en el metabolismo, el sistema inmunitario y la función neurológica a través del eje intestino-cerebro. En pacientes con SPW, la obesidad y los síntomas de salud mental son características distintivas, lo que sugiere que la microbiota intestinal podría ser un objetivo terapéutico prometedor. El microbioma intestinal se comunica con el cerebro a través de varios mecanismos, incluyendo el metabolismo del triptófano, el nervio vago, la producción de neuropéptidos, la modulación del sistema inmunitario y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC).^{20,22}

Se han realizado varios estudios para caracterizar el microbioma intestinal asociado al SPW y, aunque en general sugieren que

este tiene características únicas que podrían contribuir al fenotipo de la enfermedad, los estudios varían en sus conclusiones. Esta variabilidad podría deberse a diferencias en los rangos de edad, la ubicación geográfica, la etnicidad, los grados de obesidad y el número relativamente bajo de sujetos analizados. Algunos estudios han identificado diferencias en la abundancia de ciertos géneros bacterianos en la población con SPW. Se ha observado que la disbiosis intestinal de individuos con obesidad relacionada con el SPW es bastante similar a la disbiosis asociada a la obesidad relacionada con la dieta. Un estudio reciente identificó varios géneros de bacterias que son diferencialmente abundantes en la población con SPW. La abundancia de *Blautia* se ha correlacionado con niveles más altos de insulina sérica y un metabolismo lipídico deteriorado, lo que sugiere un posible beneficio de una baja abundancia en SPW. En adultos con SPW encontró un perfil de microbiota fecal único en comparación con adultos no afectados.^{2,8,20,22}

Los probióticos podrían influir en la regulación del apetito y el metabolismo en pacientes con SPW a través de varios mecanismos. Se ha demostrado que la administración de probióticos mejora la composición del microbioma intestinal y las alteraciones metabólicas en adultos con sobrepeso. En pacientes con SPW, se ha observado que la administración del probiótico *Limosilactobacillus reuteri* LR-99 reduce significativamente el IMC.²³ Estudios en ratones con trasplante de microbiota intestinal disbiótica de pacientes con SPW mostraron una disminución en la señalización del receptor de insulina dos semanas antes de un aumento en la composición de grasa corporal, lo que indica que

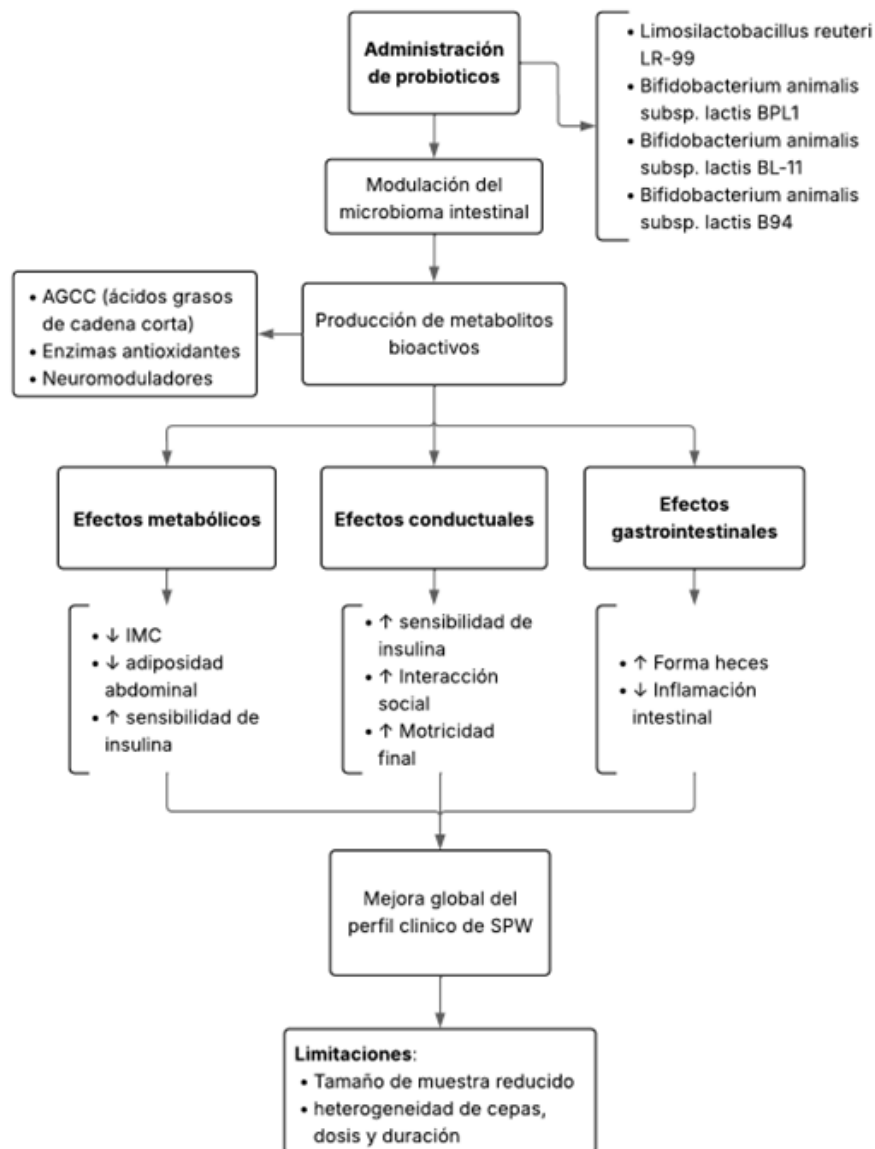


Figura 1. Resumen del proceso mediante el cual diferentes cepas probióticas (*Limosilactobacillus reuteri* LR-99, *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis BPL1, BL-11 y B94) actúan como intervención terapéutica en el síndrome de Prader-Willi (SPW). Tras su administración, estas cepas modulan la microbiota intestinal y promueven la producción de metabolitos beneficiosos como ácidos grasos de cadena corta (AGCC), enzimas antioxidantes y neuromoduladores. Estos compuestos generan efectos positivos en tres dominios principales: metabólico (reducción del IMC, disminución de la adiposidad abdominal y mejora de la sensibilidad a la insulina), conductual (mejora de la comunicación social, la interacción y la motricidad fina) y gastrointestinal (mejora en la forma de las heces y posible reducción de la inflamación intestinal). En conjunto, estos efectos contribuyen a una mejoría general del perfil clínico de las personas con SPW. Sin embargo, el impacto de estas intervenciones aún se ve limitado por el tamaño reducido de las muestras, la heterogeneidad de las cepas utilizadas, así como las diferencias en las dosis y duraciones de los tratamientos entre estudios.

el microbioma intestinal en el SPW podría desempeñar un papel en el desarrollo de la obesidad. Además, el microbioma intestinal también se ha asociado con afecciones neuropsiquiátricas.^{20,22,23} Existen algunos estudios que han comparado la composición

de la microbiota intestinal entre niños y adultos con SPW.²² Un estudio encontró un perfil de microbiota fecal único en adultos con SPW.¹⁵ Otro estudio investigó el microbioma intestinal en niños con SPW.²⁴ Sin embargo, se necesitan más investigaciones

para determinar las diferencias específicas en la composición de la microbiota intestinal entre diferentes grupos de edad con SPW.

Existe evidencia científica sobre el uso de probióticos en personas con SPW. Cuatro estudios clínicos controlados aleatorizados han evaluado los efectos de la suplementación con probióticos en individuos con SPW utilizando dos especies bacterianas diferentes, *Bifidobacterium lactis* y *Limosilactobacillus reuteri*, sin eventos adversos significativos. También se ha reportado un estudio que implementó una intervención dietética con prebióticos y una dieta rica en fibra.^{15,23}

- *Limosilactobacillus reuteri* LR-99: En un ensayo controlado con placebo, esta cepa demostró una reducción significativa en el IMC y una mejora en la comunicación e interacción social, la función motora fina y la puntuación total del ASQ-3 en niños y adultos jóvenes con SPW. También se observaron alteraciones en la microbiota intestinal que favorecían la pérdida de peso y mejoraban la salud intestinal. Un estudio también encontró que la administración de *Lactobacillus reuteri* mejoró la concentración de insulina en ayunas y la sensibilidad a la insulina, y disminuyó la adiposidad abdominal en niños mayores de 4,5 años con SPW.
- *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BL-11): Un análisis post hoc encontró cambios en la microbiota salival asociados con el crecimiento antropométrico y la gravedad del comportamiento social después de la suplementación con BL-11 en individuos con SPW. Se encontró una mayor diversidad α en la microbiota salival del grupo tratado con probióticos en la semana 12. *Leptotrichia*, *Paracoccus* y *Faecalibacterium* fueron más abundantes en el grupo tratado con probióticos. Se encontraron correlaciones entre la abundancia de microbiota salival identificada diferencialmente y parámetros clínicos relacionados con efectos antiinflamatorios, antiobesidad, degradación de toxinas y daño antioxidante.
- *Bifidobacterium animalis* subespecies *lactis* (BPL1): Un ensayo cruzado aleatorizado encontró que BPL1 disminuyó la adiposidad abdominal en un subgrupo de pacientes mayores de 4,5 años y mejoró la concentración de insulina en ayunas y la sensibilidad a la insulina. También se observaron modestas mejoras en algunos síntomas de salud mental.
- *Bifidobacterium animalis* subespecies *lactis* B94: Un ensayo cruzado aleatorizado en adultos con SPW encontró poco efecto de esta cepa en la laxación durante cuatro semanas. Sin embargo, se observó un efecto de arrastre tardío en las formas de heces 6 y 7 de la Escala de Bristol.¹⁴⁻¹⁶

Los probióticos pueden influir en la producción de hormonas intestinales relacionadas con la saciedad y el hambre. Por ejemplo, *Lactobacillus reuteri* ha demostrado regular positivamente la hormona neuro péptica oxitocina a través de una vía mediada por el nervio vago en ratones y humanos. La oxitocina es integral

para la unión social y la reproducción, y se ha sugerido que la suplementación con *Lactobacillus reuteri* podría ser otra opción terapéutica para aumentar la oxitocina en pacientes con SPW y mejorar así la sintomatología. Se ha reportado que la administración intranasal de oxitocina tiene efectos beneficiosos en el hambre, la ansiedad y los comportamientos obsesivo-compulsivos en pacientes con SPW en un ensayo clínico de fase III, aunque aún no se ha publicado.^{11,13,23}

Existe alguna relación entre el uso de probióticos y la reducción de síntomas gastrointestinales frecuentes en SPW, como el estreñimiento. Un estudio con *Bifidobacterium animalis* subespecies *lactis* B94 en adultos con SPW no mostró un efecto significativo en la frecuencia de las deposiciones en general durante el período de intervención de cuatro semanas. Sin embargo, sí se observó un efecto de arrastre tardío en la forma de las heces, lo que podría sugerir un impacto en la consistencia de las heces a largo plazo.^{21,23}

Los probióticos pueden modular la inflamación sistémica a través de varios mecanismos, incluyendo la activación de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) GPR41 y GPR43 por los AGCC producidos por la fermentación bacteriana en el intestino.²³ Se ha sugerido que este mecanismo subyace a los efectos antiinflamatorios y antiobesidad en respuesta a los AGCC en el intestino en estudios con ratones. En el SPW, existe evidencia de una mayor inflamación sistémica de bajo grado en adultos en comparación con sujetos obesos emparejados.^{14,20} Las recomendaciones actuales para el uso de probióticos en pacientes con SPW son limitadas y se basan principalmente en resultados de investigación preliminares. Los estudios sugieren un potencial terapéutico para ciertas cepas como *Limosilactobacillus reuteri* LR-99 y *Bifidobacterium animalis* subespecies *lactis* (BPL1) para modular el IMC, comportamientos sociales, función motora fina, sensibilidad a la insulina y adiposidad abdominal. Sin embargo, se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos y establecer recomendaciones clínicas claras.^{13,15,23}

En los estudios realizados hasta la fecha, no se han reportado eventos adversos significativos asociados con el uso de *Bifidobacterium lactis* o *Limosilactobacillus reuteri* en individuos con SPW. Sin embargo, como con cualquier suplemento, es importante considerar posibles contraindicaciones o riesgos individuales, especialmente en personas con sistemas inmunitarios comprometidos o condiciones médicas subyacentes (información no disponible específicamente en las fuentes para esta población).¹⁵

Al elegir un probiótico para un paciente con SPW, se deben considerar varios factores:

- Tipo de cepa: Diferentes cepas pueden tener diferentes efectos. La evidencia actual sugiere beneficios potenciales de *Limosilactobacillus reuteri* LR-99 y *Bifidobacterium*

animalis subespecies *lactis* (BPL1).

- Dosis: Los estudios han utilizado dosis específicas, como 6×10^{10} unidades formadoras de colonias para *Limosilactobacillus reuteri* LR-99.
- Duración del tratamiento: Los estudios han tenido duraciones variables, como 12 semanas o cuatro semanas. Se necesitan estudios a largo plazo para evaluar los efectos sostenidos.
- Necesidades individuales del paciente: La elección del probiótico podría considerar los síntomas específicos que se desean abordar (por ejemplo, IMC, comportamiento social, síntomas gastrointestinales).^{13,14}

El uso de probióticos podría complementar otras terapias nutricionales y farmacológicas en el SPW. Por ejemplo, podrían utilizarse junto con dietas controladas en calorías y ejercicio para mejorar el control del peso y el metabolismo. También podrían complementar las terapias conductuales para abordar los problemas de comportamiento. Se necesitan más estudios para investigar específicamente las interacciones y los efectos sinérgicos de los probióticos con otras terapias en el SPW.¹⁵

Como resultado, podemos inferir que la caracterización detallada de la microbiota intestinal de individuos con SPW y la comprensión de cómo diferentes perfiles responden a distintas intervenciones probióticas podrían conducir a enfoques de tratamiento más personalizados y eficaces. Con base en lo mencionado anteriormente, a medida que avanzan las investigaciones, se ha reconocido que el microbioma intestinal desempeña un papel crucial en la fisiopatología de esta condición, ofreciendo así nuevas oportunidades para estrategias terapéuticas innovadoras. Entre ellas, los probióticos, microorganismos vivos que pueden conferir beneficios a la salud del huésped, han surgido como una opción prometedora para modular tanto los aspectos metabólicos como neuropsiquiátricos del SPW.

La investigación sobre los probióticos ha revelado su capacidad no solo para mejorar la salud intestinal y modular el sistema inmunológico, sino también para potencialmente actuar como antioxidantes, neutralizando los radicales libres asociados con el estrés oxidativo. Este fenómeno es particularmente relevante en el contexto del SPW, donde el desequilibrio redox puede exacerbar los síntomas y las complicaciones metabólicas.

Probióticos como moduladores del metabolismo en SPW

El SPW es reconocido por su asociación con hiperfagia, obesidad y alteraciones endocrinas como la resistencia a la insulina y la disfunción hipotalámica.¹ En este contexto, los probióticos han mostrado resultados prometedores. Por ejemplo, *Limosilactobacillus reuteri* LR-99 y *Bifidobacterium animalis* subespecies *lactis* BPL1 han evidenciado efectos significativos en la reducción del IMC y de la adiposidad abdominal, así como en la mejora de la

sensibilidad a la insulina.²¹ La acción de estas cepas podría estar mediada por diversos mecanismos: producción de metabolitos como ácidos grasos de cadena corta (AGCC), regulación de genes implicados en el metabolismo lipídico y modulación de hormonas intestinales como la oxitocina, que a su vez está relacionada con la conducta alimentaria y la saciedad. Estos hallazgos refuerzan la noción de que el microbioma intestinal puede actuar como un regulador metabólico relevante en individuos con SPW.^{13,15}

Impacto sobre la salud mental y el comportamiento

Además de sus efectos metabólicos, algunos probióticos parecen tener influencia sobre variables conductuales. En el ensayo de *L. reuteri* LR-99, se reportaron mejoras en la interacción social, la comunicación y la función motora fina en niños y jóvenes con SPW, lo que sugiere un posible efecto sobre el eje intestino-cerebro.¹³ Asimismo, *B. animalis* BL-11 mostró cambios en la microbiota salival correlacionados con la gravedad del comportamiento social.²¹ Este posible vínculo entre microbiota y comportamiento ha sido respaldado por estudios en otras condiciones neuropsiquiátricas y parece estar mediado por vías como el metabolismo del triptófano, la producción de neurotransmisores (como serotonina o GABA) y la activación de receptores intestinales como GPR41/43.^{15,17} Sin embargo, el número de estudios en SPW sigue siendo limitado, por lo que es necesario interpretar estos resultados con cautela.

Cambios en la microbiota intestinal y relevancia clínica

Una de las características más consistentes observadas en pacientes con SPW es la disbiosis intestinal, es decir, un desequilibrio en la composición del microbioma, con predominio de géneros bacterianos asociados a inflamación y alteraciones metabólicas. La intervención con probióticos no solo busca restaurar esta composición, sino también promover un entorno intestinal más favorable para la producción de metabolitos protectores.^{13,20,24} Los estudios revisados demuestran que ciertas cepas pueden modificar la abundancia relativa de bacterias beneficiosas y disminuir géneros asociados con resistencia a la insulina y obesidad. Además, algunos autores proponen que el microbioma intestinal de los pacientes con SPW comparte similitudes con el de personas con obesidad inducida por dieta, lo que refuerza la viabilidad de intervenirlos.^{10,13,24}

Seguridad y tolerabilidad

Un aspecto fundamental en cualquier intervención terapéutica es la seguridad. En los estudios revisados, la administración de probióticos fue bien tolerada, sin reportes de efectos adversos graves. No obstante, es importante considerar que estas investigaciones tuvieron un tamaño de muestra limitado y una duración de seguimiento corta, por lo que la vigilancia a largo plazo sigue siendo necesaria. En pacientes inmunocomprometidos o con en-

fermedades gastrointestinales graves, el uso de probióticos debe evaluarse con precaución.^{14,16}

Limitaciones de la evidencia disponible

A pesar de los resultados prometedores, la evidencia actual presenta limitaciones importantes. En primer lugar, el número total de estudios realizados en población con SPW es reducido. En segundo lugar, las muestras analizadas suelen ser pequeñas y heterogéneas en edad, sexo, grado de obesidad y comorbilidades, lo que dificulta la generalización de los hallazgos. Otra limitación relevante es la variabilidad en las cepas utilizadas, dosis, formas de administración y duración del tratamiento, lo cual impide establecer recomendaciones estandarizadas. Además, muchos estudios se enfocan en un solo tipo de probiótico, sin comparar diferentes combinaciones ni sinergias potenciales. Finalmente, los desenlaces evaluados también difieren entre estudios. Mientras algunos priorizan parámetros metabólicos, otros se enfocan en variables conductuales o en la composición de la microbiota, lo cual dificulta la síntesis comparativa de los resultados.

Perspectivas futuras

La investigación futura debe centrarse en ensayos clínicos controlados con mayor número de participantes y seguimiento a largo plazo. También es necesario explorar la combinación de probióticos con otras estrategias terapéuticas, como dietas personalizadas, ejercicio físico, terapias conductuales y tratamiento farmacológico. Otro campo prometedor es la caracterización individual del microbioma de cada paciente y el desarrollo de intervenciones personalizadas según su perfil bacteriano, lo que podría maximizar la eficacia terapéutica de los probióticos. Además, se requiere un mayor esfuerzo en la estandarización de las cepas, dosis y vías de administración. La inclusión de marcadores clínicos y moleculares que permitan monitorear la respuesta al tratamiento será clave para avanzar hacia una medicina de precisión en SPW.

CONCLUSIONES

El SPW representa un desafío clínico complejo, que abarca desde alteraciones metabólicas severas hasta trastornos conductuales y neuropsiquiátricos. En los últimos años, el estudio del microbioma intestinal ha revelado su implicación en la fisiopatología de esta enfermedad, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas.

La evidencia revisada sugiere que ciertas cepas probióticas, como *Limosilactobacillus reuteri* LR-99 y *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis BPL1, podrían ejercer efectos beneficiosos en pacientes con SPW, incluyendo la mejora de parámetros metabólicos como el IMC y la sensibilidad a la insulina, así como el fortalecimiento de la función motora y social. Estos efectos parecen estar mediados por la modulación del eje intestino-cerebro, la

producción de metabolitos antiinflamatorios y antioxidantes, y la regulación de la microbiota intestinal.

A pesar de estos hallazgos promisorios, la investigación clínica en este campo aún es limitada. La heterogeneidad metodológica, el tamaño reducido de las muestras y la falta de seguimiento a largo plazo dificultan la formulación de recomendaciones clínicas concluyentes. No obstante, los estudios actuales proporcionan una base sólida para seguir explorando el potencial de los probióticos como terapia complementaria y personalizada en el manejo del SPW.

En conclusión, los probióticos emergen como una intervención segura y potencialmente eficaz en la mejora de síntomas metabólicos y conductuales en individuos con SPW. Su incorporación futura en protocolos terapéuticos deberá basarse en evidencia más robusta, y su éxito dependerá de la integración con otras estrategias nutricionales, médicas y psicosociales centradas en el paciente.

RECOMENDACIONES

Con base en la evidencia revisada y el análisis crítico realizado, se proponen las siguientes recomendaciones para la investigación futura y la práctica clínica relacionada con el uso de probióticos en el manejo del SPW:

- Fomentar ensayos clínicos controlados con mayor tamaño muestral y duración prolongada: se requieren estudios con grupos más representativos de la población con SPW, que evalúen de manera rigurosa la eficacia, seguridad y sostenibilidad de los efectos de los probióticos a largo plazo.
- Estandarizar cepas, dosis y vías de administración: es necesario establecer consensos sobre las cepas probióticas más efectivas, las dosis óptimas y la frecuencia de administración para obtener resultados clínicamente significativos.
- Integrar biomarcadores clínicos y microbiológicos: se recomienda incluir indicadores como perfiles de microbiota intestinal, marcadores inflamatorios y parámetros metabólicos en los estudios, para una evaluación más precisa de los efectos de los probióticos.
- Desarrollar enfoques personalizados de intervención: dada la variabilidad individual en la respuesta al tratamiento, las intervenciones probióticas deberían adaptarse al perfil metabólico, microbiológico y conductual de cada paciente con SPW.
- Evaluar la sinergia con otras terapias: los probióticos podrían integrarse con estrategias nutricionales, tratamientos farmacológicos, actividad física y terapias conductuales, promoviendo un enfoque integral y multidisciplinario del SPW.
- Promover la formación y actualización de profesionales de la salud: se recomienda capacitar a médicos, nutricionistas y terapeutas en el uso racional y basado en evidencia de

probióticos, así como en la interpretación de investigaciones relacionadas con el eje intestino-cerebro

- Realizar estudios de costo-efectividad: para facilitar su implementación clínica, es importante analizar el impacto económico del uso de probióticos en el manejo del SPW, especialmente en contextos de atención continua.

Estas recomendaciones buscan impulsar una investigación más sólida, práctica y personalizada, que permita incorporar los probióticos como una herramienta complementaria efectiva en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con SPW y sus familias.

REFERENCIAS

- Butler MG. Prader-Willi Syndrome and Chromosome 15q11.2 BP1-BP2 Region: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5):4271. DOI: 10.3390/ijms24054271
- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38(12):1249-63. DOI: 10.1007/s40618-015-0312-9
- Calcaterra V, Magenes VC, Destro F, Baldassarre P, Silvestro GS, Tricella C, *et al.* Prader-Willi Syndrome and Weight Gain Control: From Prevention to Surgery-A Narrative Review. *Children (Basel).* 2023; 10(3):564. DOI: 10.3390/children10030564.
- Barrea L, Vettrani C, Fintini D, de Alteriis G, Panfili FM, Bocchini S, *et al.* Prader-Willi Syndrome in Adults: An Update On Nutritional Treatment and Pharmacological Approach. *Curr Obes Rep.* 2022; 11(4):263-276. DOI: 10.1007/s13679-022-00478-w.
- Alves C, Franco RR. Prader-Willi syndrome: endocrine manifestations and management. *Arch Endocrinol Metab.* 2020; 64(3):223-234. DOI: 10.20945/2359-3997000000248
- Erhardt É, Molnár D. Prader-Willi Syndrome: Possibilities of Weight Gain Prevention and Treatment. *Nutrients.* 2022; 14(9):1950. DOI: 10.3390/nu14091950
- Muscogiuri G, Barrea L, Faggiano F, Maiorino MI, Parrillo M, Pugliese G, *et al.* RESTARE. Obesity in Prader-Willi syndrome: physiopathological mechanisms, nutritional and pharmacological approaches. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44(10):2057-2070. DOI: 10.1007/s40618-021-01574-9
- Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, *et al.* Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A(5):1040-9. DOI: 10.1002/ajmg.a.33951
- Dykens EM, Lee E, Roof E. Prader-Willi syndrome and autism spectrum disorders: an evolving story. *J Neurodev Disord.* 2011; 3(3):225-37. DOI: 10.1007/s11689-011-9092-5
- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012; 14(1):10-26. DOI: 10.1038/gim.0b013e31822bead0
- Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, Triador L, Field CJ, Tun HM, *et al.* Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. *Obes Rev.* 2020; 21(5):e12992. DOI: 10.1111/obr.12992
- Noordam C, Höybye C, Eiholzer U. Prader-Willi Syndrome and Hypogonadism: A Review Article. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5):2705. DOI: 10.3390/ijms22052705
- Kong XJ, Liu K, Zhuang P, Tian R, Liu S, Clairmont C, *et al.* The Effects of *Limosilactobacillus reuteri* LR-99 Supplementation on Body Mass Index, Social Communication, Fine Motor Function, and Gut Microbiome Composition in Individuals with Prader-Willi Syndrome: a Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021; 13(6):1508-1520. DOI: 10.1007/s12602-021-09800-9
- Alyousif Z, Miller JL, Auger J, Sandoval M, Piano A, Tompkins TA, Dahl WJ. Microbiota profile and efficacy of probiotic supplementation on laxation in adults affected by Prader-Willi Syndrome: A randomized, double-blind, crossover trial. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8(12):e1535. DOI: 10.1002/mgg3.1535
- Ramon-Krauel M, Amat-Bou M, Serrano M, Martínez-Monseny AF, Lerin C. Targeting the Gut Microbiome in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Med.* 2021; 10(22):5328. DOI: 10.3390/jcm10225328
- Amat-Bou M, García-Ribera S, Climent E, Piquer-García I, Corripio R, Sánchez-Infantes D, *et al.* Effects of *Bifidobacterium animalis* Subsp. *lactis* (BPL1) Supplementation in Children and Adolescents with Prader-Willi Syndrome: A Randomized Crossover Trial. *Nutrients.* 2020; 12(10):3123. DOI: 10.3390/nu12103123
- Liu K, Kong XJ. Altered Salivary Microbiota Following *Bifidobacterium animalis* Subsp. *Lactis* BL-11 Supplementation Are Associated with Anthropometric Growth and Social Behavior Severity in Individuals with Prader-Willi Syndrome. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2022; 14(4):699-711. DOI: 10.1007/s12602-022-09938-0
- Holland AJ, Aman LCS, Whittington JE. Defining Mental and Behavioural Disorders in Genetically Determined Neurodevelopmental Syndromes with Particular Reference to Prader-Willi Syndrome. *Genes (Basel).* 2019; 10(12):1025. DOI: 10.3390/genes10121025
- Skokauskas N, Sweeny E, Meehan J, Gallagher L. Mental health problems in children with prader-willi syndrome. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012; 21(3):194-203.
- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, *et al.* Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013; 155(7):1451-63. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024
- Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L, Llauradó E, Companys J, Pla-Pagà L, *et al.* Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2019; 43(9):1863-1868. DOI: 10.1038/s41366-018-0220-0
- Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015; 125(3):926-38. DOI: 10.1172/JCI76304
- Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, *et al.* Probiotic With or Without Fiber Controls

- Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults-Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine*. 2016; 13:190-200. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.10.036
24. Dahl WJ, Auger J, Alyousif Z, Miller JL, Tompkins TA. Adults with Prader-Willi syndrome exhibit a unique microbiota profile. *BMC Res Notes*. 2021; 14(1):51. DOI: 10.1186/s13104-021-05470-6