

Revisión

Efecto de los prebióticos sobre el metabolismo lipídico

A. Marti del Moral, M.^a J. Moreno-Aliaga y J. Alfredo Martínez Hernández

Dpto. de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra. España.

Resumen

Los prebióticos se definieron en 1995 como ingredientes alimentarios no digeribles que afectan de manera beneficiosa al hospedador estimulando el crecimiento o la actividad de una o varias bacterias del colon, y por tanto mejoran la salud. Se ha mostrado que la proliferación de bacterias determinadas mediante la fermentación de hidratos de carbono no digeribles, puede inhibir la colonización del intestino por patógenos, ejerciendo un efecto protector hacia los desordenes intestinales agudos o crónicos. La fermentación de los prebióticos puede promover algunas funciones fisiológicas específicas a través de la liberación de metabolitos de las bacterias en especial los ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato, lactato, etc.) al lumen intestinal. Los ácidos grasos de cadena corta pueden actuar directa o indirectamente (mediante la modificación del pH) sobre las células intestinales y pueden participar en el control de varios procesos como la proliferación mucosal, la inflamación, la carcinogénesis colorrectal, la absorción de minerales y la eliminación de compuestos nitrogenados.

Curiosamente, numerosos trabajos también apuntan la posibilidad de que los prebióticos puedan ejercer efectos fisiológicos sistémicos que están relacionados con efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y diversos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

(*Nutr Hosp* 2003, 18:181-188)

Palabras clave: *Ácidos grasos de cadena corta. Cáncer. Colesterol. Prebióticos.*

EFFECT OF PREBIOTICS ON LIPID METABOLISM

Abstract

Prebiotics were defined in 1995 as non-digestible food ingredients beneficially affecting the host by stimulating the growth and/or activity of one or more bacteria in the colon, thus improving health. The proliferation of certain bacteria by fermentation of non-digestible carbohydrates has been shown to be able to inhibit the colonization of the intestine by pathogens, thus giving a protective effect vis-à-vis acute or chronic intestinal disorders. The fermentation of prebiotics may promote some specific physiological functions through the release of metabolites from the bacteria, especially short chain fatty acids (acetate, propionate, butyrate, lactate, etc.) into the lumen of the intestine. Short chain fatty acids may act directly or indirectly (by modifying the pH) on intestinal cells and may be involved in the control of various processes such as the proliferation of mucosa, inflammation, colorectal carcinogenesis, mineral absorption and the elimination of nitrogenated compounds.

Curiously, numerous papers have hinted at the possibility that prebiotics may have systemic physiological effects that are related to beneficial effects on lipid metabolism and various cardiovascular risk factors.

(*Nutr Hosp* 2003, 18:181-188)

Keywords: *Cancer. Cholesterol. Prebiotics. Short chain fatty acids.*

Correspondencia: Prof. Dr. J. Alfredo Martínez.

Dpto. de Fisiología y Nutrición.

Irunlarrea, s/n.

Universidad de Navarra.

31080 Pamplona - Navarra (España).

Tel.: 34 948 42 56 00 ext. 64 24.

Fax 34 948 42 56 49.

<http://www.unav.es/fyn>

Correo electrónico: jalfmtz@unav.es

Recibido: 19-IX-2002.

Aceptado: 9-I-2003.

Introducción

La modificación de la microbiota (aproximadamente 10^{14} bacterias) del tracto gastrointestinal (TGI) a través de componentes de los alimentos (prebióticos, probióticos) se empieza a considerar como una estrategia de importancia en el mantenimiento de la salud humana. Los prebióticos se definieron en 1995 como ingredientes alimentarios no digeribles que afectan de manera beneficiosa al hospedador estimulando el cre-

cimiento la actividad de una o varias bacterias del colon, y por tanto contribuyen a la salud.

En este sentido, se ha mostrado que la proliferación de determinadas bacterias mediante la fermentación de hidratos de carbono no digeribles (efecto bifidogénico de fructanos parecidos a la inulina) pueden inhibir la colonización del intestino por patógenos, ejerciendo un efecto protector frente a diversas alteraciones intestinales (agudas o crónicas). La fermentación de los prebióticos puede promover algunas funciones fisiológicas específicas a través de la liberación de metabolitos por las bacterias, en especial los ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato, lactato, etc.) al lumen intestinal¹⁻⁴. Los ácidos grasos de cadena corta pueden actuar directa o indirectamente (mediante la modificación del pH) sobre las células intestinales y pueden participar en el control de varios procesos como la proliferación mucosal, la inflamación, la carcinogénesis colorectal, la absorción de minerales y la eliminación de compuestos nitrogenados⁵⁻¹⁰.

Curiosamente, numerosos trabajos también apuntan la posibilidad de que los prebióticos puedan ejercer acciones fisiológicas a nivel sistémico relacionadas con efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y diversos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular¹¹⁻¹². La primera pregunta que puede formularse es: ¿existe alguna relación entre los acontecimientos del colon (efecto prebiótico) y el perfil de lípidos del hígado, del suero, o la presión arterial? La segunda: ¿hay estudios experimentales sobre el posible papel de los prebióticos en la regulación del metabolismo lipídico en animales/humanos? A lo largo de la presente revisión se tratará de responder a estas preguntas, recogiendo los hallazgos más recientes de la bibliografía.

Selección de componentes de la dieta con efecto prebiótico

El concepto de prebiótico se ha acuñado a partir de dos observaciones: 1) algunas bacterias, como cualquier organismo viviente, tienen requerimientos nutritivos específicos, y 2) ciertos hidratos de carbono complejos atraviesan el TGI sin ser atacados por las enzimas digestivas y en el colon son utilizados como substratos por las bacterias residentes. En 1995 Gibson y Roberfroid definieron un prebiótico como un ingrediente alimentario no digerible que estimula selectivamente el crecimiento de algunas bacterias del colon¹³.

Los prebióticos más que proporcionar bacterias exógenas como los probióticos, se dirigen a favorecer a las bacterias ya presentes en el colon. La atención se ha centrado en incrementar la presencia de bacterias como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* como los dos grupos principales de bacterias "amigas". Así, el término "prebiótico" se utiliza para denominar a los productos, principalmente los hidratos de carbono, que

fomentan el crecimiento de microorganismos beneficiosos. En la tabla I se presentan posibles agentes prebióticos que cumplan dos criterios: 1) deben escapar de la digestión por las hidrolasas provenientes de las secreciones pancreáticas e intestinales, y por tanto, se dice que son resistentes, y 2) son fermentados (selectivamente o no) por las bacterias sacarolíticas de la microflora colónica.

En sentido estricto, sólo los fructanos tipo inulina, que están presentes de forma natural en algunas plantas (raíces de ajos, cebollas, achicoria, entre otras), o son usados por la industria alimentaria por sus propiedades tecnológicas y nutricionales (como sustitutivos de grasas, o azúcar, o como fibra dietética) se deben considerar suficientemente estudiados en humanos para poder ser reconocidos como prebióticos. Estos hidratos de carbono no digeribles son bifidogénicos⁴ incluso cuando se ingieren a dosis bajas (5 g/día) por periodos de tiempo relativamente cortos (11 días). La relación de prebióticos incluye tanto hidratos de carbono no digeribles/fermentables como otros compuestos menos definibles químicamente que se mencionan como fibras solubles de la dieta. Los continuos avances en biología molecular, a partir de los análisis de especies de bacterias en muestras biológicas, ayudarán a confirmar o identificar nuevos prebióticos entre nutrientes no digeribles en el futuro¹⁴.

La utilización de los prebióticos por las bacterias colónicas conlleva en numerosos casos la producción de ácidos grasos de cadena corta¹⁵ (SCFA, fig. 1). Estos agentes poseen un gran impacto sobre el ambiente del intestino grueso, el metabolismo de macronutrientes y en la prevención de enfermedades. Los SCFA se absorben rápidamente y pueden utilizarse como fuente de energía entre comidas. Contribuyen al pH de las heces e influyen de manera importante la función colónica, de manera que pueden incluso disminuir el riesgo de cáncer. Se han propuesto además efectos beneficiosos de los galacto-oligosacáridos sobre los estados de estreñimiento, aunque los resultados no son concluyentes.

La combinación en alimentos de bacterias vivas (probióticos) y determinados productos (generalmente azúcares de los que atraviesan intactos el TGI) que puedan ser usados por esas bacterias se conoce con el nombre de *alimentos simbióticos*. Productos que contienen tanto prebióticos como probióticos. La combinación más popular hasta la fecha contiene *Bifidobacterium* y fructo-oligosacáridos, pero también son posibles otras combinaciones.

Microbiología del TGI

La microflora humana es compleja, difícil de estudiar y está sometida a múltiples influencias. El examen de los microorganismos que habitan en el TGI está limitado por el hecho de que la toma de muestras es poco frecuente, las variaciones entre personas son grandes y no hay modelos animales adecuados, por lo

Tabla I
Selección de prebióticos añadidos o presentes en dieta

| Clase de compuesto | | Efecto | Efecto sobre flora colónica | Efecto sobre SFCA/pH | Duración, dosis del tratamiento | Referencias |
|------------------------------|---|--------|--|----------------------|---------------------------------|----------------|
| <i>Oligosacáridos</i> | | | | | | |
| Fructanos | Inulina de la raíz de achicoria | +++ | + Bifidobacteria, Lactobacilli | Sí | 4-40 g/día, | 6, 10-13 |
| | Oligofructuosa, fructano sintético | | - Bacteroides, clostridia | | | 1-5 semanas |
| Galacto-oligosacáridos (GOS) | Trans GOS, natural GOS de leche humana | ++(+) | + Bifidobacteria, Lactobacilli | Sí | 3-10 g/día | 6, 10, 11, 14 |
| Oligosacáridos de glucosa | Dextranos y oligodextranos | ++ | + Bifidobacteria, Lactobacilli | Sí | — | |
| | Polidextrosa | ++(+) | + Bifidobacteria, Lactobacilli | Sí | 4-12 g/día | 6, 17 |
| | Isomalto-oligosacáridos | ++(+) | + Bifidobacteria | Sí | 13,5 g/día, 2 semanas | 10 |
| <i>Xilo-oligosacáridos</i> | | | | | | |
| Oligosacáridos de soja | | ++ | + bifidobacteria | Sí | — | 10 |
| | Rafinosa, estaquiosa | ++(+) | + Bofodobacteroa | Sí | 3-10 g/día | 10, 11, 18 |
| | | + | Bacteroides/eubacteria (dosis pequeña) | | 3 semanas | |
| <i>Otros oligosacáridos</i> | | | | | | |
| Otros | Arabinosilanos (grano de trigo, cebada; harina) | + | ? | Sí (lento) | ? | 19, 20 |
| Almidón resistente | Tipo 2 y 3; de judías, patatas, plátano, otros | + | + Bididobacteria (cerdos) | Sí | ? | 18, 19, 21, 22 |
| | β-glucanos | + | ? | Sí | ? | 19 |
| Polímeros de galactomanosa | De goma de guar | +(+) | + Bibidobacteria, Lactobacilli | Sí | 7 g/día, 2 semanas | 19 |

Criterio para clasificar los nutrientes como prebióticos: (1) escapan de digestión por hidrolasas; (2) son fermentados por bacterias colónicas, (2a) estimulación selectiva de proliferación bacteriana, (2b) producción de ácidos grasos de cadena corta, disminución del pH del ciego-colon. + cumple criterio 1 y 2a o 2b, demostrado *in vitro*; ++, cumple 1 y 2a y 2b, estudios *in vivo*; +++, cumple todos los criterios, ampliamente demostrado *in vitro* e *in vivo*. Tomado de la cita bibliográfica n.º 11.

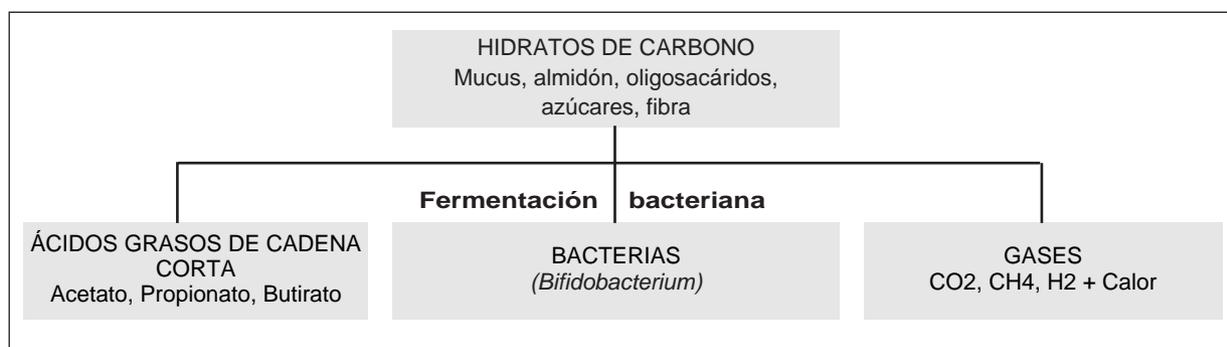


Fig. 1.—Esquema de la fermentación de los hidratos de carbono por las bacterias del colon.

que la investigación es cara, requiere tiempo y depende de los avances en microbiología¹⁴. Incluso cuestiones sencillas como la cantidad y el tipo de bacterias importantes del TGI humano, no son fáciles de responder y no se encuentra un cierto consenso en la literatura científica. De hecho, algún autor ha señalado que debido a las dificultades en la obtención de mues-

tras apropiadas, la precisión de los métodos utilizados para el recuento de los distintos tipos de bacterias y la corta duración de la mayor parte de los estudios de intervención dietética, se conoce poco sobre la microflora humana y los factores que la influyen. Hasta la fecha, la mayoría de nuestros conocimientos derivan del análisis de heces, lo que puede estar impidiendo

do una correcta información sobre el contenido y el microambiente del intestino. Hay un cierto consenso sobre los cambios que experimenta la microflora intestinal en las etapas de lactancia, infancia hasta la edad adulta. Los niños recién nacidos poseen un TGI casi estéril, que pronto comienza a ser colonizado por un número importante de bacterias como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* a través de la leche materna o por *Bacterioides* sp. y *Escherichia coli* en el caso de bebés alimentados con fórmulas lácteas. *Bifidobacterium* se considera un agente deseable y se ha intentado incorporar prebióticos a las fórmulas lácteas para favorecer el crecimiento de esta bacteria. En el adulto hay más de 400 especies diferentes en la flora intestinal (tabla II), aunque sólo las más abundantes han sido bien identificadas. Las bacterias residentes se distribuyen por la cavidad oral y a lo largo del TGI. El estómago y la parte inicial del intestino delgado tienen unas 10^5 unidades formadoras de colonias (CFU), el íleon 10^7 y el colon entre 10^{11} y 10^{12} . La relación bacterias anaeróbicas y aeróbicas es de 1.000 a 1.

Las bacterias residentes tienen efectos beneficiosos y perjudiciales sobre el hospedador. La producción de vitaminas, SCFA, algunas proteínas, el papel en los procesos de digestión y absorción de nutrientes, la producción de bacteriocinas protectoras, y la estimulación del sistema inmune son efectos positivos. Entre los efectos perjudiciales se piensa que en el metabolismo, las bacterias intestinales pueden favorecer los procesos de mutagénesis y carcinogénesis, o producir enzimas que conviertan los restos digeridos en agentes carcinogénicos o mutagénicos. Algunos productos de fermentación tales como el amoníaco, las aminas, o fenoles pueden ser dañinos y algunas bacterias son patogénicas¹².

Debido a la dificultad que entraña la identificación y el examen de cada una de las bacterias que habitan en el TGI, algunos autores sugieren que un método más eficaz es medir los efectos derivados de las actividades metabólicas de la flora intestinal así como su potencial implicación en las enfermedades. Carman y cols. usan el término características asociadas a la microflora (MAC, ver tabla III) y señalan que los cambios en MAC llevados a cabo por las intervenciones dietéticas (alimentos prebióticos o no) son los mejores indicadores de los cambios en la flora intestinal y el modo más apropiado de conocer las consecuencias de dichos cambios².

Tabla II
Bacterias encontradas en el intestino/heces humanas

| | |
|-------------------------|--------------------|
| Bacteroidaceae | Eubacteria |
| Peptococcaceae | Bifidobacteria |
| Streptococci | Enterobacteriaceae |
| Lactobacilli | Vellonella |
| Clostridium perfringens | Clostridia |
| Magasphaera | Fusobacteria |

Tomado de la cita bibliográfica número 15.

Tabla III
Características indicadoras de cambios en la microflora intestinal

Perfiles de ácidos grasos de las bacterias presentes en heces o en el ciego
Cociente entre sales biliares primarias y secundarias
Cociente entre esteroides primarios y secundarios
Cociente del contenido molar en ácidos grasos de cadena única (SCFA)

Tomado de Carman y cols.: *Vet Hum Toxicol*, 1993, 35 (Suppl 1):11-14.

Productos prebióticos

Los efectos beneficiosos de la presencia de bifidobacterias en el tracto gastrointestinal dependen de su viabilidad y actividad metabólica, fomentadas por los hidratos de carbono complejos y otros factores bifidogénicos. Para que la eficacia de los productos que contienen *bifidus* sea máxima, a menudo se incluyen los factores bifidogénicos en el propio producto. Una revisión reciente recoge una relación de varios tipos de oligosacáridos y otros factores bifidogénicos incluyendo algunos de origen láctico (tabla IV)¹⁵. En los últimos años la lactosa ha sido uno de los substratos utilizados para la producción de factores bifidogénicos como la lactulosa, el lactilol, o la lactosacarosa. También se encuentran factores bifidogénicos en múltiples fuentes naturales, incluyendo la achicoria, la aguaturma, la cebolla, los puerros y otras plantas. Uno de estos factores, la inulina, un oligosacárido de cadena corta (3-10 unidades de monosacárido) con propiedades funcionales especiales, ya que no es fácilmente digerido por los ácidos del estómago y al parecer estimula el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos, aumenta la biodisponibilidad para el calcio y magnesio e impide algunas fases de la carcinogénesis.

En Japón se han reconocido las propiedades beneficiosas para la salud de los oligosacáridos y desde principios de los años 90 se han desarrollado muchos

Tabla IV
Oligosacáridos comunes y algunos productos bifidogénicos comerciales

| Fuente | Producto | Producción anual (t) |
|----------------------|---------------------------------|----------------------|
| Lactosa (leche) | Lactulosa | 20.000 |
| | Lactosucrosa | 1.600 |
| | Lactitol | — |
| Achicoria, aguaturma | Fructo-oligosacáridos* | 12.000 |
| Almidón | Malto e isomalto-oligosacáridos | 21.000 |
| | Rafinosa, estaquiosa | 2.000 |

* Contienen fructo-oligosacáridos los siguientes alimentos: puerros, cebollas, espárragos, ajos, alcachofas, tomates, plátanos, etc. Tomado de la cita bibliográfica número 2.

productos, especialmente bebidas, que se están comercializando por su contenido de oligosacáridos. Se venden ya en Europa productos simbióticos como el yogur SymBalmace (*Lac. reuteri*, *Lac. acidophilus*, *Lac. casei*, bifidobacterias e inulina) producido por Tonilait en Suiza y el producto holandés Fysiq (*Lac. acidophilus* + Raftiline, un prebiótico registrado como marca comercial).

En Norteamérica no se empezó a popularizar el yogur hasta los años 70 y principios de los 80, período en el que se produjo gran crecimiento del mercado del yogur. A finales de los años 80 y principios de los 90, Europa ha tomado la iniciativa en el desarrollo de un nuevo grupo de productos probióticos. En países como Francia, donde se ha permitido anunciar el carácter beneficioso para la salud de productos bifidogénicos, el porcentaje de la población que conoce los productos con *bifidus* y acidófilus ha aumentado hasta el 80% y en 1994 los productos probióticos representaban el 9% del mercado. Este aumento del consumo de nuevos productos lácteos probióticos y simbióticos producidos por empresas nacionales e internacionales indica que la industria láctea continuará fomentando este segmento del mercado de los alimentos funcionales².

Efecto de los prebióticos sobre el metabolismo lipídico

Debido a que muchos prebióticos comparten las propiedades fisiológicas de la fibra de la dieta, los estudios se han destinado a analizar su posible influencia sobre el metabolismo lipídico, primero en animales y después en humanos¹⁶.

Estudios en animales de experimentación

Las evidencias más recientes apuntan a que no sólo el colesterol total sino que también los triacilglicéridos se deben considerar como factores de riesgo cardiovascular. Algunos prebióticos parecen tener un efecto sobre el metabolismo de los triacilglicéridos, con consecuencias sobre los niveles hepáticos o séricos de triacilglicéridos, las cuales varían en función del modelo experimental.

En ratas o hámster alimentados con dietas ricas en hidratos de carbono se observa una disminución de los triacilglicéridos hepáticos y séricos cuando fructanos tipo inulina, almidón de arroz resistente a fermentación, almidón de patata, o de maíz, rico en amilosa se añaden a la dieta durante varias semanas¹⁶. En animales, la disminución de la triacilgliceridemia suele ir unida a una menor lipogénesis *de novo* en hígado pero no en células del tejido adiposo¹⁶.

La reducción de los niveles de expresión de enzimas (mRNA) clave de la lipogénesis hepática, como la sintasa de ácidos grasos, parece estar relacionada con la disminución de la capacidad lipogénica de los fructanos o suplementos de almidón resistentes¹¹. En

ratas alimentadas con una dieta rica en lípidos con un 10% de fructanos, también se observa una menor triacilgliceridemia sin cambios a nivel hepático (lipogénesis o contenido de triacilglicéridos) lo que sugiere un efecto periférico. Sin embargo, en ratas obesas tipo Zucker, la suplementación con fructanos decrece la esteatosis hepática, mientras que no modifica los niveles de triacilglicéridos pospandriales¹⁷. Este efecto quizás se debe a una menor disponibilidad de ácidos grasos no esterificados provenientes del tejido adiposo, ya que tanto la masa grasa como el peso corporal descienden durante el tratamiento.

En general, parece ser que la acción de los prebióticos sobre el contenido lipídico sérico, hepático o corporal no es única, sino que los efectos dependen de los estados nutricionales y fisiopatológicos. Esto podría ayudar a entender porque en humanos, en los que tales condiciones no son fácilmente controlables, los resultados de los efectos de los prebióticos sobre los lípidos circulantes son muy variables.

Un estudio reciente señala que el almidón resistente tipo 2 (rico en amilosa, 200 g/kg de dieta) decrece la concentración de triacilglicéridos hepáticos (-50%) y séricos (-20%) en ratas, lo que va acompañado de contenidos inferiores de colesterol en suero y en lipoproteínas ricas en triacilglicéridos¹⁸. Este dato concuerda con la menor absorción de colesterol encontrada en ratas alimentadas con arabinosilanos solubles de maíz o almidón fermentable. Un contenido inferior de mRNA del receptor hepático de LDL también podría contribuir a la disminución del colesterol total sérico lo que sucede en ratas que recibieron almidón resistente de habas (*Phaseolus vulgaris*) durante 4 semanas¹⁹. Otras fibras solubles fermentables como las pectinas, la goma de guar de baja viscosidad y los β -glucanos de avena, también provocaron una disminución de los niveles de colesterol séricos en ratas²⁰.

Estudios en humanos

Pocos estudios se han dedicado a la relación entre la ingesta de prebióticos tipo fructanos y los lípidos séricos en humanos. Parece, sin embargo, que los efectos de los prebióticos sobre los lípidos en humanos son inconsistentes, con resultados positivos y negativos obtenidos a partir de un pequeño número de estudios bien diseñados^{10, 11, 20}.

Once trabajos de la bibliografía (tabla V) investigan la influencia de la suplementación con fructanos en humanos sobre los lípidos de la sangre (normalmente colesterol total, colesterol-LDL y triacilglicéridos). Cuatro no señalan efecto alguno de la inulina o fructanos de cadena corta sobre los niveles de colesterol o triacilglicéridos y en tres se ha obtenido una reducción significativa en el contenido de triacilglicéridos, mientras que cinco muestran una ligera disminución en el colesterol total y colesterol-LDL. Los estudios se han realizado en sujetos normolipidémicos o moderadamente hiperlipidémicos. Parece ser

Tabla V
Efectos de los prebióticos tipo fructanos sobre los lípidos circulantes en sujetos humanos sanos

| Autores | Sujetos | Dosis de fructano (g/día) | Diseño | Duración (semanas) | Vehículo | Cambios en glucosa, lípidos e insulina | |
|--------------------------|---|---------------------------|-----------------------|--------------------|------------------------------------|--|---------------------|
| Yamashita y cols. (1984) | 8 V y 10 M; NIDDM | 8 | Doble ciego, paralelo | 2 | Café, mermelada de café | ↓ TC ↓ LDL-C | ↓ Glu- cosa |
| Hidaka y cols. (1991) | 37 (V y M); hiperlipidémicos | 8 | Doble ciego, paralelo | 5 | Dulces, bollería | ↓ TC | N/A |
| Luo y cols. (1996) | 12 V; normolipidémicos | 20 | Doble ciego, cruzado | 4 | 100 g galletas | ↓ NS | NS |
| Hellegard y cols. (1997) | 12 ileostomic | 17 | Doble ciego, cruzado | 3 x 3 días | Polvo | ↓ TC | N/A |
| Pedersen y cols. (1997) | 66 M; normolipidémicos | 14 | Doble ciego, cruzado | 4 | 40 g margarina | NS | N/A |
| Davidson y cols. (1998) | 21 V y M; hiperlipidémicos | 18 | Doble ciego, cruzado | 6 | Chocolatina/dulces de crema o café | ↓ LDL-C ↓ TC | N/A |
| Jackson y cols. (1999) | 54 (V y M); colesterol moderadamente alto | 10 | Doble ciego, cruzado | 8 | Dulces | Polvo añadido a bebida o comida | ↓ TAG ↓ Insulina |
| Brighenti y cols. (1999) | 12 V; normolipidémicos | 9 | Secuencial | 4 | Cereal desayuno | ↓ LDL-C ↓ TAG | NS |
| Allae y cols. (1999) | 20 V y M; NIDDM | 15 | Doble ciego, cruzado | 3 | Polvo con yogur | NS | NS |
| Causey y cols. (2000) | Hiperlipidémicos | 18 | Doble ciego, cruzado | 3 | Helado | ↓ TAG | NS |
| Luo y cols. (2000) | 10 V y M; NIDDM | 20 | Doble ciego, cruzado | 4 | Polvo | NS | NS |

V: varones; M: mujeres; LDL-C: colesterol LDL; TC: colesterol total; TAG: triglicéridos; NS: no significativo; N/A: no medido; ↓ significativamente reducido. Tomado de la cita bibliográfica número 11.

que no hay aparentes diferencias entre el tipo de oligosacárido usado, la dosis o la duración en los efectos observados.

Otros estudios recientes indican que la suplementación de la dieta con 15 o 20 g/día de fructo-oligosacáridos durante 4 semanas no tienen efecto sobre el colesterol sérico o los niveles de triacilglicéridos en pacientes con diabetes tipo 2²¹, mientras que se han encontrado efectos beneficiosos en trabajos realizados con pacientes moderadamente hiperlipidémicos. En varones con hipercolesterolemia, la ingesta de 20 g/día de inulina reduce significativamente los triacilglicéridos en 40 mg/dl, como se había observado previamente en pacientes moderadamente hiperlipidémicos que recibieron 9 g/día de inulina²². Los sujetos con niveles de colesterol por encima de 250 mg/dl tuvieron una importante disminución del colesterol tras la suplementación con inulina. En la actualidad se están analizando los efectos de la suplementación con inulina sobre la esteatosis hepática y la lipogénesis en pacientes obesos y con esteatosis no alcohólica.

El efecto de los almidones resistentes sobre la homeostasis lipídica en sujetos humanos es controvertido. Una revisión reciente señala que los almidones resistentes tipo 2 y 3 no tienen efecto sobre la insulina, los lípidos circulantes (LDL-colesterol, HDL-colesterol, triacilglicéridos) u otros factores de riesgo asociados a enfermedades cardiovasculares (diabetes, factores de coagulación, etc.)²³. El almidón resistente tipo 1 se ha relacionado, sin embargo, con la disminución de los niveles postprandiales de insulina y el aumento del HDL-colesterol, aunque estos efectos se deben atribuir a la cinética de liberación de glucosa en el intesti-

no delgado más que a un efecto relacionado con una posible fermentación. Además, recientemente se ha señalado el efecto nulo del β-glucano a dosis bajas (3 g/día durante 8 semanas) sobre el colesterol total, LDL-colesterol y la trigliceridemia en sujetos con hiperlipidemia moderada o aguda. Este resultado negativo contrasta con otros trabajos anteriores que emplearon dosis más altas de β-glucano¹¹. El hecho de que se requieran dosis mayores de β-glucano para conseguir un efecto sobre la hiperlipidemia, está avalado por un estudio de ciego cruzado cuyo resultado fue una disminución del colesterol-LDL (-9%) en personas hiperlipidémicas, que tomaron 7 g de β-glucanos de avena incorporados a varios alimentos durante tres semanas²⁴.

Posible mecanismo implicado en el efecto de los prebióticos sobre el metabolismo lipídico

Debido a que los prebióticos modulan el crecimiento de las bacterias endógenas, ¿se pueden atribuir estos efectos a las bacterias propiamente? ¿Podría ser que el efecto estuviera mediado por los cambios en la microflora intestinal? ¿Cuál es el papel de los ácidos grasos de cadena corta en la modificación del metabolismo lipídico por los prebióticos? ¿Hay otros posibles mecanismos? Las investigaciones de los últimos años tratan de responder a estas preguntas y aquí se recoge un resumen de la bibliografía.

La mayoría de los prebióticos estimulan el crecimiento de bacterias productoras de ácido láctico. La posibilidad de que la microflora intestinal pueda tener efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico se

apoya en estudios con bacterias productoras de ácido láctico (microorganismos vivos en productos alimenticios como los productos obtenidos por fermentación láctica)²⁵⁻²⁷. En animales, el efecto hipocolesterolemiante de algunos productos lácticos apunta a que el contenido de bacterias o más específicamente la combinación de algunos tipos de bacterias como *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* y *Bifidobacterium bifidum* sea responsable del efecto reductor de los niveles de colesterol. La proliferación de bifidobacterias no parece ser la causa del efecto hipocolesterolemiante, ya que el levano β -2-6 que no es bifidogénico también disminuye los niveles séricos de colesterol en ratas²⁶. Sin embargo, el aumento de la deconjugación y excreción fecal de sales biliares podría estar implicado en la reducción de los niveles de colesterol causada por probióticos y prebióticos.

Aunque hay datos convincentes sobre las propiedades hipocolesterolemiantes de los distintos productos obtenidos por fermentación láctica en animales, los estudios en humanos realizados desde los años 70 han arrojado resultados contradictorios. En un estudio cruzado con placebo realizado en 78 sujetos sanos, el consumo de yogur enriquecido con *Lactobacillus acidophilus* a la dosis de 10^{10} unidades formadoras de colonias por día no se obtuvo efecto sobre el colesterol o los TAG²⁸. El grado de colonización del intestino por los probióticos, que a su vez depende de la especie, parece desempeñar un papel decisivo en el efecto hipocolesterolemiante²⁹. Esto podría explicar por qué una combinación de probióticos (*Lactobacillus*) y prebióticos (fructanos) consigue reducir la colesterolemia en $-0,23$ mol/l en personas sanas³⁰. Efectos positivos sobre la microbiota intestinal también se han descrito cuando no hubo suplementación con probióticos, como en un estudio cruzado de cuatro fases randomizado en sujetos sanos a los que se les suplementaba con almidón resistente y en el que los niveles altos de colesterol-HDL y bajos de colesterol-LDL se correlacionaron con menor excreción fecal de fusobacterias y bacteroides³¹.

La degradación de los prebióticos en el intestino conduce a la producción de ácidos grasos de cadena corta en cantidades importantes principalmente acetato, propionato y butirato, los cuales son absorbidos totalmente en el tracto intestinal. Mientras que el butirato es metabolizado por los enterocitos, el acetato y el propionato alcanzan intactos el hígado a través de la vena porta. Una vez que el acetato entra en el hepatocito se activa la enzima acetil-coenzima A sintetasa 2 citosólica y queda incorporado a los procesos de colesterogénesis y lipogénesis. Este hecho se ha propuesto como la base del efecto hipercolesterolemiante de algunos hidratos de carbono no digeribles, como la lactulosa, cuya fermentación en el colon resulta en un aumento de la producción de acetato, pero no de propionato. De forma contraria, el propionato es un inhibidor competitivo de la proteína que se encarga de la entrada del acetato a la célula hepática, un fenómeno

que contribuye a la disminución de la lipogénesis y colesterogénesis, al menos *in vitro* en hepatocitos de rata¹¹. La producción de altas concentraciones de propionato, mediante fermentación, se ha propuesto como un mecanismo que explicaría la disminución de los niveles séricos y hepáticos de colesterol en ratas alimentadas con almidones resistentes o fructanos¹⁶.

Por tanto, parece que el proceso de fermentación de los prebióticos, principalmente el cociente acetato-propionato que alcance el hígado, es un marcador intermedio, que puede ser usado como predictor de las propiedades hipolipemiantes de los prebióticos y de los hidratos de carbono no digeribles fermentables. Sin embargo, todavía no existen datos experimentales en humanos que nos permitan establecer las contribuciones cuantitativas del acetato y del propionato a la síntesis y regulación de los lípidos *in vivo*.

La mayor parte de los datos experimentales sobre los posibles mecanismos implicados en el efecto hipolipemiante de los prebióticos —aparte del anteriormente señalado, efecto de los ácidos grasos de cadena corta sobre el eje colónico-hepático— proceden de estudios en animales¹⁶⁻²⁰. La disminución en la trigliceridemia asociada a los hidratos de carbono fermentables, principalmente fructanos y almidones resistentes, se ha relacionado con una menor lipogénesis hepática y se ha intentado explicar: por el posible retraso del vaciamiento gástrico y por tanto de la liberación de glucosa e insulina, por cambios en los niveles de polipéptido insulino-trófico dependiente de glucosa (GIP) y del péptido parecidos al glucagon 1 (GLP1) que podrían alterar el metabolismo lipídico; e incluso por un efecto sobre la masa grasa y la sensibilidad a la insulina. Estos hipotéticos mecanismos han recibido poca atención en los estudios en humanos, aunque datos recientes indican que la disminución de la glucosa plasmática después de una comida que contenía β -glucanos no se asociaba a una menor lipogénesis *de novo*³².

Con respecto al efecto hipocolesterolemiante de los prebióticos, se han propuesto algunas hipótesis, con frecuencia relacionadas con cambios en el metabolismo de las sales biliares, aunque otras propiedades como la capacidad de unión de esteroides parecen ser independientes de la fermentación de los prebióticos en el intestino grueso.

Conclusiones

Las recomendaciones apuntan a que al menos un 20% (en volumen) de la ingesta total de lácteos sea de “productos colónicos”, principalmente debido a sus efectos positivos sobre la función gastrointestinal³³. Además, si los efectos de algunos de esos alimentos sobre la homeostasis lipídica se confirma en humanos, entonces esto es una razón adicional para considerarlos nutrientes funcionales, ya que mejorarían la protección frente a las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los estudios sobre los efectos sistémicos

micos de los prebióticos están aun en su infancia y los mecanismos de acción son hipotéticos. Es necesario conducir estudios serios capaces de elucidar los acontecimientos bioquímicos y fisiológicos que les permiten a los prebióticos realizar sus efectos sistémicos (homeostasis de lípidos y de glucosa, secreción y acción hormonal, saciedad), así como las causas de las variaciones en la respuesta individual de los sujetos humanos. A partir de ahí se podrá determinar si la microflora intestinal participa en las funciones generales del organismo. También se conocerán los mecanismos por los que otros hidratos de carbono no digeribles ejercen un efecto hipolipemiente en humanos, en combinación con otros factores nutricionales^{34, 35}.

Referencias

- Cummings JH, Macfarlane GT y Englyst HN: Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (2 Suppl):415S-420S.
- Martí del Moral A, Moreno-Aliaga A y Martínez JA: Alimentos probióticos, prebióticos y simbióticos. En: Martínez JA, Lasheras B (eds.): Avances en Ciencias de la Salud. Ed. New book, vol IV. Pamplona, Navarra, 2002: 61-77.
- Roberfroid M y Slavin J: Nondigestible oligosaccharides. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2000, 40:461-480.
- Rao VA: The prebiotic properties of oligofructose at low intake levels. *Nutr Res*, 2001, 21:843-848.
- Olano-Martín E, Mountzouris KC, Gibson GR y Rastall RA: *In vitro* fermentability of dextran, oligodextran and maltodextrin by human gut bacteria. *Br J Nutr*, 2000, 83:247-255.
- Jie Z, Bang-Yao L, Ming-Jie X, Hai-Wei L, Zu-Kang Z, Ting-Song W y Craig SA: Studies on the effects of polydextrose intake on physiologic functions in Chinese people. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72:1503-1509.
- Murphy O: Non-polyol low-digestible carbohydrates: food applications and functional benefits. *Br J Nutr*, 2001, 85 Suppl 1:S47-53.
- Karppinen S, Liukkonen K, Aura AMM y cols.: In vitro fermentation of polysaccharides of rye, wheat, and oat brans and inulin by human fecal bacteria. *J Soc Food Agric*, 2000, 80:1469-1476.
- Jenkins DJ y Kendall CW: Resistant starches. *Curr Opin Gastroenterol*, 2000, 16:178-183.
- Williams CM, Williams CM y Jackson KG: Inulin and oligofructose: effects on lipid metabolism from human studies. *Br J Nutr*, 2002, 87 Suppl 2:261-264.
- Delzenne NM y Williams CM: Prebiotics and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 2002, 13:61-67.
- Elmer GW: Probiotics: "living drugs". *Am J Health-Syst Pharm*, 2001, 58:1101-1109.
- Gibson GR y Roberfroid MB: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 1995, 125:1401-1412.
- O'Sullivan DJ: Methods for analysis of the intestinal microflora. *Curr Issues Intest Microbiol*, 2000, 1:39-50.
- Farmworth ER: Probiotics and prebiotics. Wildhman REC (ed.): *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*. CRC Press LLC, Florida, 2001: 407-418.
- Delzenne NM y Kok N: Effects of fructans-type prebiotics on lipid metabolism. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (2 Suppl):456S-458S.
- Daubioul CA, Taper HS, De Wispelaere LD y Delzenne NM: Dietary oligofructose lessens hepatic steatosis, but does not prevent hypertriglyceridemia in obese Zucker rats. *J Nutr*, 2000, 130:1314-1319.
- López HW, Levrat-Verny MA, Coudray C, Besson C, Krespine V, Messager A, Demigne C y Remesy C: Class 2 resistant starches lower plasma and liver lipids and improve mineral retention in rats. *J Nutr*, 2000, 131:1283-1286.
- Fukushima M, Ohashi T, Kojima M, Ohba K, Shimizu H, Sonoyama K y Nakano M: Low density lipoprotein receptor mRNA in rat liver is affected by resistant starch of beans. *Lipids*, 2001, 36:129-134.
- Delzenne N y Williams C: Actions of non-digestible carbohydrates on blood lipids in humans and animals. En: Gibson G, Roberfroid M (ed.): *Colonic microbiota, nutrition and health*. Kluwer Academic Publisher, The Netherlands, 1999: 213-232.
- Alles MS, de Roos NM, Bakx JC, van de Lisdonk E, Zock PL y Hautvast GA: Consumption of fructooligosaccharides does not favorably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69:64-69.
- Jackson KG, Taylor GR, Clohessy AM y Williams CM: The effect of the daily intake of inulin on fasting lipid, insulin and glucose concentrations in middle-aged men and women. *Br J Nutr*, 1999, 82:23-30.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Axelsen M, Augustin LS y Vuksan V: Viscous and nonviscous fibres, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*, 2000, 11:49-56.
- Pomeroy S, Tupper R, Cehun-Aders M y Nestel P: Oat β -glucan lowers total and LDL-cholesterol. *Aust J Nutr Diet*, 2001, 58:51-55.
- Andersson H, Asp N-G, Bruce A y cols.: Health effects of probiotics and prebiotics. A literature review on human studies. *Scand J Nutr*, 2001, 45:48-75.
- Yamamoto Y, Takahashi Y, Kawano M y cols.: In vitro digestibility and fermentability of levan and its hypocholesterolemic effects in rats. *J Nutr Biochem*, 1999, 10:13-18.
- St-Onge MP, Farnworth ER y Jones PJ: Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism. *Am J Clin Nutr*, 2000; 71:674-681.
- De Roos NM y Katan MB: Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71:405-411.
- Usman y Hosono A: Hypocholesterolemic effect of *Lactobacillus gasseri* SBT0270 in rats fed a cholesterol-enriched diet. *J Dairy Res*, 2001, 68:617-624.
- Schaafsma G, Meuling WJ, van Dokkum W y Bouley C: Effects of a milk product, fermented by *Lactobacillus acidophilus* and with fructo-oligosaccharides added, on blood lipids in male volunteers. *Eur J Clin Nutr*, 1998, 52:436-440.
- Jenkins DJ, Vuksan V, Rao AV, Vidgen E, Kendall CW, Tariq N, Wursch P, Koellreutter B, Shivanrain N y Jeffcoat R: Colonic bacterial activity and serum lipid risk factors for cardiovascular disease. *Metabolism*, 1999, 48:264-268.
- Battilana P, Ornstein K, Minehira K, Schwarz JM, Acheson K, Schneiter P, Burri J, Jequier E y Tappy L: Mechanisms of action of beta-glucan in postprandial glucose metabolism in healthy men. *Eur J Clin Nutr*, 2001, 55:327-333.
- Bengmark S: Colonic food: pre- and probiotics. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95 (1 Suppl):S5-S7.
- Saltzman E, Das SK, Lichtenstein AH, Dallal GE, Corrales A, Schaefer EJ, Greenberg AS y Roberts SB: An oat-containing hypocaloric diet reduces systolic blood pressure and improves lipid profile beyond effects of weight loss in men and women. *J Nutr*, 2001, 131:1465-1470.
- Kolida S, Kolida S, Tuohy K y Gibson GR: Prebiotic effects of inulin and oligofructose. *Br J Nutr*, 2002; (87 Suppl 2):193-197.