05_Metabolismo_colonico 16/5/02 08:58 Página 11

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2002) XVII (Sup. 2) 11-16
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Metabolismo colónico de la fibra

P. García Peris, I. Bretón Lesmes, C. de la Cuerda Compes y M. Camblor Álvarez

Sección de Nutrición Clínica y Dietética.

Resumen

En los últimos años cada vez más se considera al colon como un órgano central de la digestión. En él tiene lugar la fermetación bacteriana de aquellos sustratos, fundamentalmente hidratos de carbono, que escapan de la digestión por los enzimas humanos en el intestino delgado. De ellos, la fibra ocupa un lugar preferente.

Como resultado de esa fermentación colónica se producen ácidos grasos de cadena corta, con funciones importantes a nivel del colon (disminución del pH, efecto trófico, producción de energía, etc.), y a nivel sistémico, (metabolismo lípído, glucémico, etc.). No más importantes que éstas son los efectos que a nivel de proliferación bacteriana produce ese mismo metabolismo colónico de la fibra y que le confiere a ésta efectos prebióticos.

(Nutr Hosp 2002, 17:11-16)

Palabras clave: Ácidos grasos de cadena corta. Fermentación bacteriana. Fibra. Prebiótico.

COLONIC METABOLISM OF FIBRE

Abstract

Over the last few years, the colon has come to be considered more and more as a central digestive organ. This is where bacterial fermentation takes place to eliminate the substrates, mostly carbohydrates, that have avoided digestion by human enzymes within the small intestine. Of these, fibre plays a prominent role.

As a result of this colonic fermentation, short-chain fatty acids are created and these have an important function at the level of the colon (reduction in pH, trophic effect, energy production, etc.) and at the systemic level (lipid metabolism, glycaemic metabolism, etc.) No less important are the effects of this colonic metabolism of fibre on proliferation of bacteria, thus giving fibre probiotic effects.

(Nutr Hosp 2002, 17:11-16)

Keywords: Bacterial fermentation. Fibre. Prebiotics. Short-chain fatty acids.

Introducción

La digestión luminal de los alimentos es realizada por los enzimas gástricos y pancreáticos fundamentalmente.

La digestión de membrana se lleva a cabo por los enzimas (disacaridasas y peptidasas), presentes en las vellosidades del enterocito. Después se realiza la absorción y utilización de los diferentes nutrientes por nuestro organismo.

Parecería por tanto que el colon no tiene ningún papel desde el punto de la digestión y absorción de nutrientes. Nada más lejos de la realidad. El colon es un órgano fundamenteal en la digestión, de todos aquellos nutrientes que escapan a la digestión por los enzimas digestivos en el intestino delgado.

La flora bacteriana colónica produce enzimas capaces de digerir carbohidratos y proteínas, que escapan del proceso de digestión común en el intestino delgado.

Este proceso de digestión como se produce en condiciones anaeróbicas, se le denomina fermentación[1].

Podríamos afirmar que la principal función de la flora colónica, por tanto, es la fermentación de los sustratos no digeridos y del moco producido por el epitelio intestinal[2].

Sustratos susceptibles de ser fermentados en el colon

El mantenimiento del equilibrio intestinal requiere que en el colon se fermenten a diario 60 g de materia orgánica[3] fundamentalmente hidratos de carbono.

Dado que la ingesta media de fibra está alrededor de 20 g, nos encontraríamos con un déficit de 40 g que denominamos "carbohydrale gap". Efectivamente, además de los polisacáridos no almidónicos (fibra tradicional dietética), que representan entre el 15 a 30 g/día, dependiendo de la ingesta dietética, debemos tener en cuenta el almidón resistente, que aportaría entre 15 a 20 g/día[4], azúcares no absorbibles, entre 2 a 10 g/día, y los oligosacáridos entre 2 a 6 g/día. Además, y como ya

Correspondencia: *Dr. P. García Peris*
Sección de Nutrición Clínica y Dietética.

05_Metabolismo_colonico 16/5/02 08:58 Página 12

mencionamos anteriormente, existe cierta cantidad de proteínas que escapan a la digestión en el intestino delgado y que viene a representar entre 5 a 12 g/día. Por último, el moco intestinal representaría entre 2 a 3 g/día del total de sustratos fermentables en el colon[5].

Si nos centramos en el aportado de hidratos de carbono fermentables, veremos por tanto que existen otros, a parte de los polisacáridos no almidón, definidos siempre como fibra dietética, y que también se comportan fisiológicamente como una fibra, dado que resisten la hidrólisis por los enzimas digestivos y son degradasdos por la mucosa colónica.

Concepto de fibra

En la actualidad resulta difícil unificar una definición exacta de la fibra. Incluso hay autores que han propuesto sustituir este término[6]. Desde un punto de vista químico se puede definir la fibra como la suma de lignina y polisacáridos no almidónicos de la fibra[7].

La definición clásica incluiría a la fracción de los alimentos derivada de la pared celular de las plantas y que resisten la hidrólisis por los enzimas digestivos humanos[8].

Según los conocimientos actuales sobre la fermentación colónica y desde una perspectiva nutricional, se entiende el concepto de fibra como aquel termino que hace referencia a diversos carbohidratos y la lignina, que resisten la hidrólisis por los enzimas digestivas humanas —pero que pueden ser fermentadas por la microflora colónica, y/o excretadas parcialmente por las heces[9].

Clasificación de la fibra

Al igual que el término fibra, la clasificiación de la misma está en pleno debate. Según la definición anteriormente expuesta, podríamos incluir en este apartado a los polisacáridos no almidón, la inulina, los fructooligosacáridos (FOS), almidón resistente y la lignina. Aunque la lignina no es un polisacárido, sí se debería seguir considerando como fibra[10].

Polisacáridos no almidón: Los polisacáridos no almidón están constituidos por cientos de unidades de monosacáridos. Varían dependiendo del número y la variedad de monosacáridos, del orden en las cadenas de polímeros, del tipo de enlaces, etc.

Inulina y frutooligosacáridos: la inulina es un fructano, con un grado de polimerización de 2 a 60 ó más. Los fructooligosacáridos (FOS) se diferencian de la inulina, solo por la longitud de la cadena (2 a 20).

La estricta definición de oligosacárido incluye una cadena con un grado de polimerización de 3 a 8 ó 3 a 10[11].

Tanto la inulina con los FOS se ha demostrado que resisten las enzimas digestivas humanas y se fermentan en el colon.

Propiedades éstas similares a las de la fibras ya conocidas y que se han demostrado mediante test enzimáticos *in vitro*[12, 13].

Almidón resistente: se les define como la suma de almidón y de los productos procedentes de la degradación de almidón que no son digeridos en el intestino delgado de los individuos sanos[14]. Son también fermentados en el colon. Una pequeña proporción sin embargo, escapa incluso a esa degradación y se elimina por las heces[15].

En la dieta española se estima una ingesta de 6 g/día, aunque la cantidad de almidón resistente formado, puede variar dependiendo de varios factores, como el contenido de agua de los alimentos, la temperatura, el tiempo de cocción, etc.

Lignina: la lignina comprende un grupo de compuestos polifenólicos de diversos pesos moleculares. Contribuye a dar rigidez a la pared celular de las plantas.

Por tanto y desde el punto de vista de la capacidad de fermentación en el colon, podemos admitir que las pectinas, gomas, la inulina, los FOS, y algunos almidones resistentes, serían fibras con un alto grado de fermentación y las hemicelulosas, celulosa y lignina, fibras, escasamente fermentables[16]. Por ejemplo del 80 al 90% de la celulosa de la dieta es excretada por las heces.

Hasta hace poco tiempo se ha venido clasificacndo a las fibras por su grado de solubilidad, en solubles e insolubles[17].

Esta clasificación hoy en día esá comenzando a estar cuestionada.

En general se acepta, aunque no de forma universal que la fibra soluble es viscosa y fermentable y la insoluble no viscosa y escasamente fermentable. Esto no es del todo cierto, ya que por ejemplo, la inulina y los FOS son solublesy fermentables, pero tienen una viscosidad muy baja.

Dada la confusión actual sobre la forma de clasificar los diferentes tipos de fibra, la FAO/WHO[18], propuso recientemente una nueva clasificación, basada en el grado de polimerización de la misma, y que incluía a los monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, almidones y polisacáridos no almidón[19].

Más recientemente[20] e intentando aunar todos los conocimientos actuales sobre la fibra (características químicas, funcionales, etc.), se ha propuesto otra clasificación, que exponemos en la figura 1.

Fermentación colónica de la fibra

El proceso de fermentación de la fibra en el colon es fundamental, gracias a él se produce el mantenimiento y el desarrollo de la flora bacteriana, así como de las células epiteliales. Como resultado de esta fermentación bacteriana, se produce hidrógeno, dióxido de carbono, gas metano, y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), acético, propiónico y butírico, en una proporción molar casi constante 60:25:20[16, 21-23].

Los AGCC se generan en el metabolismo del piruvico producido por la oxidación de la glucosa a través de la vía glucolítica de Embden-Meyerhof[24].

Existen dos vías para la metabolización del piruva-

05_Metabolismo_colonico 16/5/02 08:58 Página 13

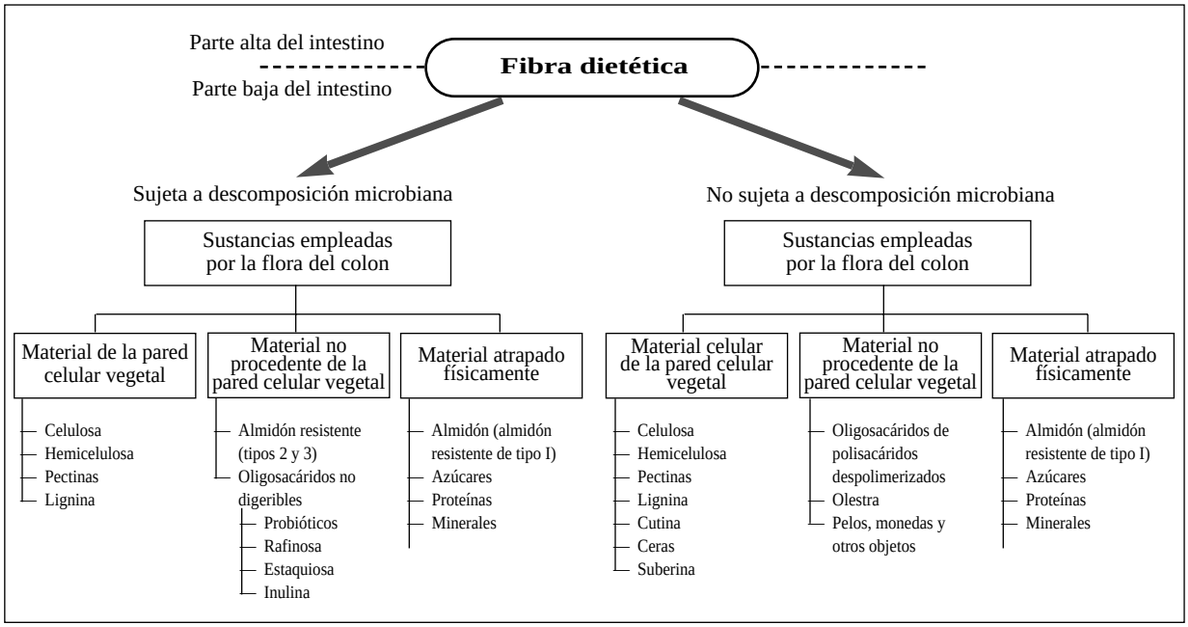


Fig. 1.—Clasificación de fibra dietética propuesta por Ha MA[20].

to. En una de ellas se genera propionato, a través del succinato.

En la otra vía se convierte el piruvato en acetil.CoA que posteriormente es hidrolizado para formar acetato o reducido para producir butirato (figura. 2).

La fermentación colónica de la fibra produce energía y su valor oscila entre 1 y 2, 5 cal/g como es lógico el valor energético de la fibra dependerá de su grado de fermentabilidad.

De la misma manera no todas las fibras producen la misma cantidad de AGCC. Desde los ya clásicos trabajos de Wang[25], sabemos que si bien "in vitro", todos los substratos producen acetato, como producto final de su fermentación, las cantidades de propionato y butirato varían de unos a otros, como se muestra en la figura 3.

Como podemos observar en dicha figura, el almidón origina cantidades importantes de butirato, mientras el butirato producido por la inulina y los FOS es bastante menor[26].

Metabolismo de las AGCC

Los principales ácidos grasos de cadena corta, acetato, propionato y butirato, obtenidos en la fermentación colónica de la fibra representan el sustrato energético fundamental del colonocito. Las concentraciones luminales de los mismos son altas en ciego y colon derecho, donde las concentraciones de la microflora también son altas, siendo los niveles de PH bajos en esta zona, 5,4-5,9, niveles que se van incrementando distalmente de 6,6 a 6,9[22, 27].

El butirato y los otros AGCC contribuyen en un 80% a los requerimientos energéticos del colonocito y

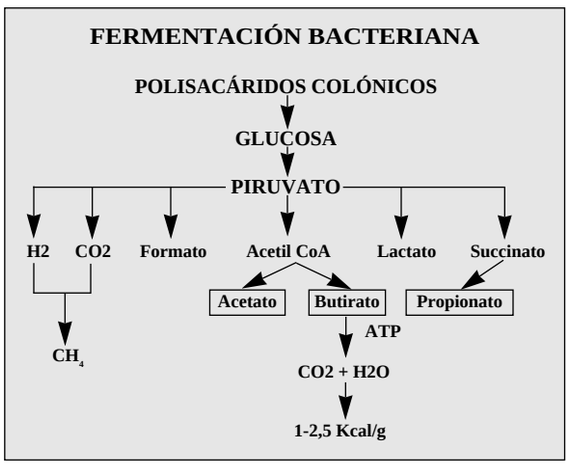


Fig. 2.—Fermentación bacteriana.

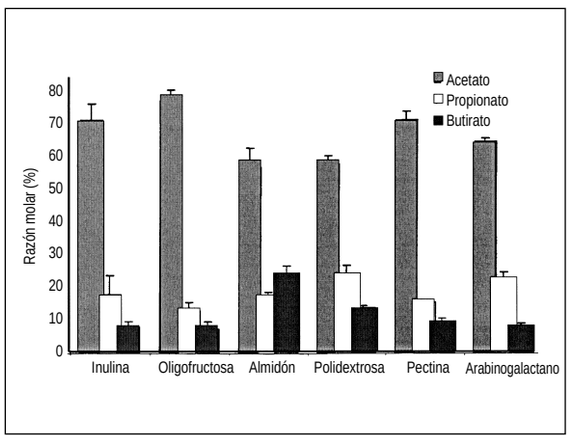


Fig. 3.—Producción de ácidos grasos de cadena corta. Wang X[25].

en un 5-10% al total de los requerimientos energéticos del individuo[28].

Una vez absorbidos son metabolizados por el epitelio colónico. Diversos estudios han demostrado que el orden de utilización de los AGCC por el colonocito es butirato > acetato > propionato[29].

La mayoría del butirato (aproximadamente el 90%) y entre el 10 y el 50% del propionato es metabolizado por la mucosa colónica. El remanente del propionato y el acetato alcanzan el hígado.

El propionato será utilizado como sustrato para la gluconeogénesis [30] y el acetato será metabolizado, dando lugar a glutamina y cuerpos cetónicos acetoacetato y β hidroxibutirato[30]. Estos alcanzarán el intestino delgado, siendo los principales sustratos energéticos del enterocito, fundamentalmente, la glutamina[31].

Sin embargo, el orden utilización de todos estos sustratos por el colonocito, según se ha demostrado en estudios "in vitro" es butirato > acetoacetato > glutamina > glucosa[32].

El acetato es el AGCC que en mayor concentración se encuentra en sangre periférica.

Funciones de los ácidos grasos de cadena corta

Como resultado de lo anteriormente expuesto, con respecto a la fermentación bacteriana de la fibra y a la obtención de ácidos grasos de cadena corta, vemos que el metabolismo intrínseco de éstos va a dar lugar a que ejerzan una serie de acciones tanto a nivel local, en el colon, como sistémicas, al estar involucrados como hemos visto en el metabolismo intermediario hepático.

Pasamos a resumir algunos de estos efectos.

A nivel del colon los AGCC disminuyen el PH intraluminal[33], estimulan la reabsorción de agua y sodio[34] y potencian la absorción de cationes divalentes.

De los tres ácidos grasos de cadena corta, el butirato es el que tiene mayor efecto trófico sobre la mucosa[35]. Los mecanismos por los cuales tiene lugar este factor trófico son, por aporte directo de energía[36], aumento del flujo sanguíneo del colon[37], incremento de la secreción pancreática[38], y de otras hormonas gastrointestinales[39] y estimulación del sistema nervioso autonómico.

A nivel sistémico, los AGCC, van a regular el metabolismo lipídico y de la glucosa. En cuanto al metabolismo lipídico, se ha demostrado que el propiónico disminuye la síntesis hepática de colesterol, por inhibición de la actividad de la hidroximetilglutaril coenzima A[40, 41].

El acetato y el propionato regulan el metabolismo de la glucosa, en tanto que disminuyen la glucemia posprandrial y la respuesta insulínica[42, 43].

En los dos capítulos siguientes se hablará exhaustivamente de la relación fibra fermentada no fermentada y su implicación clínica en diabetes, metabolismo lipídico, cáncer, etc., tanto en dieta oral como en nutrición enteral. Por este motivo, no vamos a extendernos más en este apartado.

Sin embargo, no me gustaría terminar de comentar las propiedades o acciones de los AGCC a distintos niveles, sin hacer una referencia a la relación que recientemente se ha demostrado entre el butírico y la producción de citocinas proinflamatorias. Como ya sabemos, la proteína citoplasmática NF-κB[44, 45] es un factor de transcripción que, en respuesta a determinados estímulos externos, es capaz de trastocar al núcleo y unirse a regiones concretas del promotor de numerosos genes, activando la transcripción de los mismos. Recientemente se ha podido demostrar que el butírico inhibe en cultivos colónicos humanos la producción de algunas citocinas proinflamtorias (TNF), modulando la actividad del factor de transcripciópn NF-κB[46].

En el futuro se podrán establecer las repercusiones clínicas que este hallazgo pueda tener, tal vez en relación con la etiopatogenia de algunas enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal[47], entre otras.

Otro aspecto a destacar es cómo el butirato también puede actuar como regulador de la expresión de genes implicados en la proliferación y diferenciación del colonocilo[48]. En este sentido se ha propuesto que el butirato podría ejercer como mecanismo de defensa frente al cáncer de colon[49, 50].

Efecto prebiótico de la fibra

El término prebiótico fue introducido por Gibson y Roberfroid[51]. Ellos definieron un prebiótico, como aquel componente no digerible de los alimentos, que resulta beneficioso para el huésped porque produce estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una o de un número limitado de bacterias en el colon.

En este sentido los criterios para definir un prebiótico serán por tanto: resistencia a la digestión en intestino delgado, hidrólisis y fermentación por la microflora colónica y estimulación selectiva del crecimiento de bacterias en el colon[52].

Como hemos visto hasta ahora la fermentación colónica de la fibra da lugar a AGCC, con la repercusión ya mencionada de los mismos a nivel de trofismo, aporte energético para el colon, etc. Hoy en día, sabemos que además algunas fibras desempeñan un papel primordial en el mantenimiento de la flora intestinal y que la cantidad de bacterias y su excreción por heces es directamentete proporcional a la ingesta de fibra, tanto en animales[53] como en humanos[54].

Algunas bacterias, por ejemplo *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y otras ácido lácticas son especies particularmente beneficiosas para la salud[55]. Sin embargo, otras (*Clostidium perfrigens* y *Escherishia coli*) son potencialmente patógenas por ser proteólicas y producir toxinas[56]. Resulta por tanto imprescindible evitar

05_Metabolismo_colonico 16/5/02 08:58 Página 15

un disbalance de la flora intestinal por las implicaciones que para el huésped puede tener[57].

En los últimos años ha crecido el interés por la idea de que cierto tipo de fibras pueden estimular durante su fermentación, el crecimiento de ciertas bacterias intestinales, por lo que podrían incluirse dentro de los alimentos que consideramos con efectos prebióticos (figura 4), según la definición expuesta anteriormente. De hecho, recientes estudios a nivel experimental han llamado la atención sobre el papel estimulante de la inulina y los FOS sobre la producción de Bifidobacterias[25].

En voluntarios sanos la suplentación de una dieta controlada con 15 g/día, de inulina o FOS durante 15 días, produce un incremento significativo de Bifidobacterias en heces, mientras disminuye la producción de Bacteroides, Clostridium y Fusobacterias[58].

La transcencendencia de estos hallazgos está por venir. En el futuro[59], se establecerá seguro una relación clara ente la ingesta adecuada de fibras con efectos prebióticos, a través de su fermentación bacteriana en colon[60, 61] y la prevención de ciertas enfermedades como eczema atópico y alergias en general[6], e incluso el cáncer de colon[63, 64].

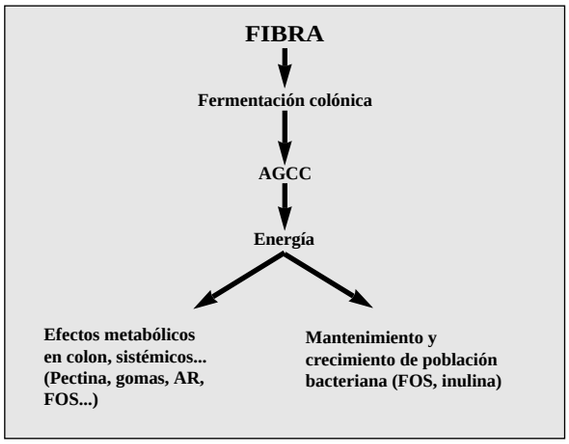


Fig. 4.—Propiedades de la fibra. Modificado de Roberfroid M[12].

Referencias

1. Roberfroid MB, Bornet F, Bouley C y Cummings JH: Colonic microflora: nutrition and health. *Nutr Rev,* 1995, 53:127-130.
2. Guarner F: El colon como órgano: hábitat de la flora bacteriana. *Alim Nutri Salud,* 2000, 7(4):99-106.
3. Cummings JH y Englist HN: Fermetation in the human large intestine and the available sustrates. *Am J Clin Nutr,* 1987, 45:1243-1255.
4. Tomlin J y Read NW: The effect of resistant starch on colon function in humans. *Br J Nutr,* 1990, 64:589-595.
5. Bengmark S: Econutrtion and health maintenance. A new concept to prevent GI inflammation, ulceration and sepsis. *Clin Nutr,* 1996, 15:1-10.
6. British Nutrition Foundation. Complex carbohydrates in foods. London: Chapman and Hall, 1990.
7. Cummings JH: Dietary fiber. *Br Med Bull,* 1981, 37:65-70.
8. Trowell H: Dietary fibre and coronary heart disease. *Eur J Clin Biol Res,* 1972, 17:345-349.
9. Lee SC y Prosky L: Perspectives on new dietary fiber definition. *Cereal Foods World,* 1994, 39:767-768.
10. Roberfroid M: Dietary fiber, inulin and oligofructose: a review comparing their physiological effects. *Crit Rev Food Sci Nutr,* 1993, 33(2):103-148.
11. Englyst HN, Quigley ME y Hudson GJ: Definition and measurement of dietary fibre. *Eur J Clin Nutr,* 1995, 49(S3)S48-S62.
12. Roberfroid M, Gibson GR y Delzenne N: The biochemistry of oligofructose, a non-digestible fiber: an approach to calculate its colonic value. *Nutr Rev* 1993, 51:137-146.
13. Anderson HB, Ellegard LH y Bosaeus IG: Nondigestibility characteristics of inulin and oligofructose in human. *J Nutr,* 1999, 129:1428S-1430S.
14. Engliyst HN y Cummings JH: Non-starch polysaccharides (dietary fibre) and resitant starch. *Adv Exp Med Biol,* 1990, 270:205-225.
15. Cummings JH, Beatty ER y Kingman SM: Digestión and phisiological properties of resistant starch in the human large bowel. *Br J Nutr,* 1996, 75:733-747.
16. Titgemeyer EC, Bourquin LD, Fahey GC y Garleb KA: Fermentability of vavious fiber sources by human fecal bacteria *in vitro. Am J Clin Nutr,* 1991, 5:1418-1424.
17. Stephen AM y Cummings JH: Mechanism of action of dietary fibre in the human colon. *Nature,* 1980, 284:283-284.
18. Joint FAO/WHO Expert Consultation: carbohydrates in human nutrition. Geneve. Food and Agriculture Organization, World Health Organization 1998, (FAO Food and Nutrition Paper. 66).
19. Schnecman B: Building scientific consensus: the importance of dietary fiber. *Am J Clin Nutr,* 1999, 69(1):1.
20. Ha MA, Jarvis MC y Mann JL: A definition for dietary fibre. *Eur J Clin Nutr,* 2000, 54:861-864.
21. Miller TL y Wolin MJ: Fermentation by saccharolytic intestinal bacteria. *Am J Clin Nutr,* 1979, 32:164-172.
22. Nordgaard I y Mortensen PB: Digestive processes in the human colon. *Nutrition,* 1995, 11:37-45.
23. Fernández-Bañares F y Gassull MA: Metabolismo colónico de la fibra: efectos fisiológicos y posibles indicaciones terapeúticas de los ácidos grasos de cadena corta. *Gastroenterol Hepatol,* 1992, 15(9):536-542.
24. Wolin MJ y Miller TL: Interactions of microbial populations in cellulose fermentations. *Fed Proc,* 1983, 42:109-113.
25. Wang X y Gibson GR: Effects of the in vitro fermentation of oligrofuctose and inulin by bacteria growing in the human large intestine. *J Appl Bacteriol,* 1993, 75:373-380.
26. Cummings JH, Macfarlane G y Englyst H: Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr,* 2001, 73 (suppl): 415S-420S.
27. Velázquez OC, Seto RW y Rombeau JL: The scientific rationale and clincal application of short chain fatty acids and medium-chain triacylglycerols. *Proc Nutr Soc,* 1996, 55:49-78.
28. Mc Neil MI: The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr,* 1984, 39:338-342.
29. Roediger WE: The effect of bacterial metabolites on nutrition and function of the colonic mucosa. Symbiosis between man and bacteria. Falk Symposium 32. Kaspes H, Goebell H eds. Colon and Nutrition. MTP Press limited, Lancaster 1982: 11-24.
30. Rombeau JL y Kriple SA: Metabolic and intestinal effects of short-chain fatty acids. *JPEN,* 1990, 14:181S-185S.
31. Windmueller HG y Spaeth AE: Identification of Ketone bodies and glutamine as the major respiratory fuels *in vivo* for postabsorptive rat small intestine. *J Biol Chem,* 1978, 253:69-76.
32. Ardawi MSM y Newsholme EA: Fuel utilization in colonocytes of the rat. *Biochem J,* 1985, 231:713.
33. Lupton JR y Kurtz PP: Relationship of colonic luminal short chain fatty acids and ph to in vivo cell proliferation in rats. *J Nutr,* 1993, 123:1522-1530.
34. Roediger WEW: Famine, fiber, fatty acids and failed colonic absorption: does fiber fermentation ameliorate diarrhea? *JPEN,* 1994, 18:4-8.

05_Metabolismo_colonico 16/5/02 08:58 Página 16

35. Kripke SA, Fox AD, Berman JM, De Paula J, Sellte RG, Rombeau JL: Stimulation of intestinal mucosal growh with intracolonic infusion of short chain fatty acids. *JPEN*, 1989, 13:109-116.
36. Roediger WEW: Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterolgy*, 1982, 83:424-429.
37. Kuietys PR y Granger DN: Effect of volatile fatty accids on blood flow and oxygen uptake by the dog colon. *Am J Physiol*, 1981, 80:962-969.
38. Harada E y Kato S: Effect of short - Chain fatty acids on the secretory response of the ovine exocrine pancreas. *Am J Physiol* 1983, 244:G284-290.
39. Gee JM, Lee-Finglas W y Johnson IT: Fermentable carbohydrate modulates post-prandial enteroglucagon and gastrin release in rats. *Br J Nut*, 1996, 75:757-766.
40. Lairon D: Dietary Fibres: effects on lipid metabolism and mechanismis of action. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50:125-133.
41. Delzenne N y Kolk N: Effects of fructans on lipid metabolism. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (suppl.):456S-458S.
42. Anderson JW, Gustafson NJ y Bryant CA: Dietary fiber and diabetes: a comprehensive review and practical application. *J Am Diet Ass*, 1997, 87:1189-1197.
43. Leclere CJ, Champ M y Boillot J: Role of viscous guar gums in lowering the glycemic response after a solid meal. *Am J Clin Nutr*, 1994, 59:914-921.
44. Jourd'heuil D, Morise Z, Conner EM, Kurose I y Grisham MB: Oxidant-regulation of gene expresion in the chronically inflammed intestine. *Keio J Med*, 1997, 46:10-15.
45. Salas A y Piqué JM: Estrés oxidativo y daño gastrointestinal. *Gastroenterol Hepatol*, 1999, 22:309-317.
46. Inan MS, Rasoulpour RJ, Yin L, Hubbard A, Rosenberg DW y Giardina C: The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF-kB activity in human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology*, 2000; 118:724-734.
47. Ardite E, Panés J Miranda M, Salas A, Elizalde JI y Sans M: Effects of steroid treatment on activation of nuclear factor KB in patients with inflamancitoy bowell disease. *Br J Pharmocol*, 1998, 124:431-433.
48. Velázquez OC, Lederer HM y Rombeau JL: Butyrate and the colonocyte. Implications for neoplasia. *Dig Dis Sci*, 1996, 41:727-739.
49. Velázquez OC, Jabbar A y de Matteo R: Butyrate inihibits seeding and growth of colorectal metastases to the liver in mice. *Surgery*, 1996, 120:440-448
50. Medina V, Alfonso JJ y Argüelles Álvarez H: Sodium butyrate inhibits carcinoma development in a l,2 dimethylhydrazine induced rat colon cancer. *JPEN*, 1998, 22(1):14-17.
51. Gibson GR y Roberfroid MB: Dietary modulation of the human colonic microbiote. Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 1995, 125:1401-1412.
52. Roberfroid MB: Prebiotics: preferencial substrates for specific germs? *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (suppl.):406S-409S.
53. Macizulak AE, Wollin MJ y Miller TL: Amounts of viable anaerobes, methanogens, and bacterial fermetation products in feces of rats fed high - fiber or fiber-free diets. *Appl Enuliron Microbiol*, 1993, 59:657-661.
54. Rao AV, Schiwnarain N, Koo M y Jenkins DJA: Effect of fiber-rich fooods on the composition of intestinal microflora. *Nutr Res*, 1994, 14:523-535.
55. Hartemink R, van Laere KMJ y Rombouts FM: Growth of enterobacteria on fructo-oligosacharides. *J Appl Microbiol*, 1997, 83:367-374.
56. Nelson JL, Alexander JN, Gianotti L, Chalk CL y Pylest: Influence of dietary fiber on microbial growth in vitro and bacterial translocation after burn injury in mice. *Nutrition*, 1994, 10:32-36.
57. Spaeth G, Gottwald T y Hirner A: Fibre is an essential ingredient of enteral diets to limit bacterial translocation in rats. *Eur J Surg*, 1995, 161:514- 515.
58. Gibson GR, Beatty ER, Wang X y Cumming JH: Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructsose and inulin. *Gastroenterology* 1995, 108:975-982.
59. Przyrembel H: Consideration of possible legistation within existing regulatory frameworks. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (suppl):471S-475S.
60. Cumming JH, Macfarlane GT y Englyst H: Prebiotic, digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (suppl):415S-420S.
61. Green CJ: Fibre in enteral nutrition. *Clin Nutr*, 2.001, 20 (suppl. 1):23-39.
62. Bengmark S: Ecoimmunonutrition a challenge for the third millenium. *Nutrition*, 1998, 14:563-572.
63. Wollowski I, Rechkemmer G y Poll-Zobel B: Protective role of probiotics and prebiotics in cancer colon. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (suppl): 451S-455S.
64. Masteau P: Prebiotics and probiotics for gastrointestinal health. *Clin Nutr*, 2001, (suppl 1):41-45.