



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria



**Universidad
Zaragoza**



DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA APLICADA

El presente Trabajo Fin de Grado, presentado por **Cristina Langarita Monge**, con el título **“Diseño, elaboración y gestión de una página web divulgativa en el campo de la gastroenterología y la nutrición: Alimentos que mejoran la función motora intestinal”**, ha sido realizado en los Departamentos de Farmacología y Fisiología y Matemática Aplicada de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza bajo la dirección de la **Dra. Laura Grasa López**, la **Dra. Ana Isabel Allueva Pinilla** y el **Dr. José Luis Alejandro Marco**.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	5
5. METODOLOGÍA.....	6
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
6.1 Definiciones.....	7
6.2 Microbiota intestinal.....	7
6.3 Prebióticos.....	9
6.4 Cómo influyen los alimentos en la microbiota: Polifenoles.....	10
6.4.1 Tipos de compuestos fenólicos.....	12
6.4.2 Alimentos que contienen polifenoles.....	15
6.5 Cómo influyen los alimentos en la microbiota: Fibra.....	17
6.5.1 Composición.....	19
6.5.2 Componentes de interés de la fibra.....	20
6.5.3 Influencia de la fibra en la absorción de polifenoles.....	25
6.5.4 Efecto de la fibra sobre enfermedades.....	27
7. CONCLUSIONES.....	32
8. CONCLUSIONS.....	34
9. VALORACIÓN DE LA ASIGNATURA.....	36
10. BIBLIOGRAFÍA.....	37

1. RESUMEN

Los beneficios aportados por los compuestos prebióticos presentes en distintos alimentos son cada vez más apreciados. Los alimentos prebióticos aportan un beneficio saludable al huésped, asociado con la modulación de la microbiota intestinal. Entre los alimentos prebióticos es ampliamente conocida la fibra dietética, cuya ingesta está asociada con un mejor tránsito intestinal, así como con la reducción de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y cáncer de colon. Hasta la fecha, entre los compuestos prebióticos los más conocidos son los hidratos de carbono, principalmente oligosacáridos, que destacan por resistir la digestión en el intestino delgado humano y alcanzar el colon, donde son fermentados por la microbiota intestinal. Distintos estudios han demostrado que la inulina y la oligofruktosa, la lactulosa, y el almidón resistente cumplen con todos los aspectos de la definición, incluyendo la estimulación del crecimiento de *Bifidobacterium*, un género de bacterias beneficiosas. Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo el estudio de los efectos prebióticos de la fibra y su resultado en la composición de la microbiota intestinal y, por lo tanto, su impacto en la salud de los consumidores. Además, se revisará el papel de los polifenoles como prebióticos, ya que aunque muchos polifenoles de la dieta pueden tener efectos beneficiosos a través de efectos antioxidantes o antiinflamatorios, los polifenoles que alcanzan el colon pueden ser metabolizados por la microbiota residente y dar como resultado productos bioactivos, estimulando el crecimiento de la microbiota beneficiosa, mientras que las cepas patógenas son inhibidas.

La información obtenida se presenta en un sitio web de carácter divulgativo, expresado de forma clara y sencilla para que sirva como fuente de información a toda la población. Este sitio web no especializado se llama “Alimentos y microbiota”, al cual se puede acceder desde la URL: <https://alimentosymicrobiota.wordpress.com/>.

2. ABSTRACT

The benefits provided by prebiotic compounds present in various foods are increasingly appreciated. Prebiotic foods provide a health benefit to the host associated with modulation of the intestinal microbiota. Among the food is widely known prebiotic dietary fiber, whose intake is associated with reduced risk of cardiovascular disease, colon cancer, as well as improved intestinal transit. To date, among the prebiotic compounds, the best known are carbohydrates, mainly oligosaccharides, known to resist digestion in the human small intestine and reach the colon, where they are fermented by the intestinal microbiota. Studies have shown that inulin and oligofructose, lactulose, and resistant starch comply with all aspects of the definition, including stimulating growth of *Bifidobacterium*, a genus of beneficial bacteria. This review aims to study the prebiotic effects of fiber and its result in the composition of the intestinal microbiota and therefore, its impact on the health of consumers. In addition, it is described the role of polyphenols as prebiotics, as although many diet polyphenols may have beneficial effects via antioxidant or antiinflammatory effects, polyphenols reaching the colon can be metabolized by the resident microbiota and result in bioactive product, stimulating the growth of beneficial microbiota while pathogenic strains are inhibited.

The obtained information is presented on a website of an informative nature, expressed simply and clearly to serve as a source of information to the entire population. This website is called "Food and microbiota", which can be accessed from the URL: <https://alimentosymicrobiota.wordpress.com/>.

3. INTRODUCCIÓN

La salud está influenciada por factores genéticos, por el estilo de vida y por factores determinantes de la dieta.

En un proceso conocido como “transición nutricional” las dietas ricas en azúcares añadidos y grasas animales están sustituyendo cada vez más a las dietas tradicionales, basadas en alimentos vegetales. Esta transición, unida a la tendencia general hacia una vida cada vez más sedentaria, es un factor subyacente en el riesgo de padecer enfermedades crónicas, las cuales son afecciones de larga duración y suponen la primera causa de muerte en el mundo, especialmente las enfermedades cardiovasculares como la obesidad, la diabetes y el cáncer. El ejercicio físico y una mejor alimentación pueden contribuir a reducir el riesgo de padecer dichas enfermedades.

Por lo tanto, se ha demostrado que la nutrición juega un papel esencial en la gestión de la salud. Todo ello ha dado lugar a un aumento de concienciación en los últimos años, planteándose así un cambio en el contenido de nutrientes de la dieta humana.

La cantidad, el tipo, y el equilibrio de los principales macronutrientes de la dieta (carbohidratos, proteínas y grasas) tiene un gran impacto en la microbiota intestinal. El colon humano contiene una densa población de células bacterianas. *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Actinobacteria* son los tres filos principales que habitan en el intestino grueso humano y estas bacterias poseen una fascinante variedad de enzimas que pueden degradar sustratos complejos dietéticos.

El metabolismo microbiano de carbohidratos de la dieta da como resultado principalmente la formación de ácidos grasos de cadena corta y de gases. Los principales productos de fermentación bacteriana son acetato, propionato y butirato de etilo, y la producción de estos tiende a bajar el pH del colon. Estos ácidos débiles influyen en la composición microbiana y afectan directamente la salud del huésped, que en este estudio se refiere generalmente al humano.

La influencia de la microbiota intestinal, y su interacción con el huésped, es fundamental para entender la nutrición y el metabolismo. Por lo tanto, la modulación de la composición de la microbiota intestinal por la alteración de los hábitos alimenticios

tiene potencialidades en la mejora de la salud, o incluso en la prevención de enfermedades.

En definitiva, la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles se ha convertido en foco de interés, tanto desde la Salud Pública como desde la investigación y la tecnología. En este marco nacen los alimentos funcionales, es decir, alimentos en los que algún componente puede afectar a funciones del organismo de manera específica y positiva, promoviendo un efecto fisiológico o psicológico más allá de su valor nutritivo tradicional. Dicho efecto puede contribuir al mantenimiento de la salud y el bienestar, a la disminución del riesgo de enfermar, o a ambas cosas. Entre los denominados alimentos funcionales se encuentran los prebióticos, tales como la fibra, o los polifenoles, que están siendo denominados como un concepto emergente de prebiótico por los resultados de las recientes investigaciones.

Epidemiológicamente, frutas y verduras protegen contra enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la obesidad y la diabetes. Se cree que la fibra, la cual está compuesta por polisacáridos estructurales y de almacenamiento de la planta, y los compuestos polifenólicos secundarios de la planta, contribuyen significativamente a los procesos de protección subyacentes. Curiosamente, ambos interactúan potencialmente con la microbiota intestinal: para muchos polifenoles la transformación microbiana modifica la biodisponibilidad y la actividad, y la fibra es la principal fuente de energía para la fermentación en el colon, actividad metabólica dominante de la microbiota intestinal.

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, la importancia que supone la alimentación en la salud humana, su influencia en la susceptibilidad de padecer enfermedades crónicas, y su impacto en la composición de la microbiota intestinal, se ha llevado a cabo la recopilación de información sobre este tema. Además, se ha elaborado un sitio web en el cual se recoge esta información como medio de divulgación para dar a conocer a la población cómo influyen distintos componentes de los alimentos en la microbiota intestinal, y qué beneficios aportan a la salud del consumidor.

El objetivo general de este trabajo, por tanto, es realizar una revisión bibliográfica y elaborar un sitio web de carácter divulgativo acerca de un prebiótico muy conocido como es la fibra, pero dando además a conocer un concepto emergente de prebiótico como son los polifenoles, que ha sido de interés científico en los últimos años y cuyos beneficios se han revelado de especial importancia, habiendo sido descubiertos recientemente.

Los objetivos específicos de este trabajo fueron:

1. Buscar bibliografía sobre alimentos que modulan la microbiota intestinal.
2. Sintetizar y ordenar la información obtenida para poder transmitirla de forma cercana y comprensible.
3. Diseñar, crear y administrar un sitio web donde exponer los contenidos de una manera divulgativa.

5. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado por una parte una revisión bibliográfica y, por otra, la elaboración de un sitio web donde alojar la información recopilada de una forma sintética y atractiva, de modo que se cumpla la función divulgativa que se desea obtener.

Revisión bibliográfica

Este trabajo se ha realizado llevando a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos relacionados con los alimentos que modulan la microbiota intestinal, concretamente compuestos que se ingieren a través de la dieta, como son la fibra y los polifenoles. Para la búsqueda de información se ha utilizado la base de datos PubMed, así como la consulta de diferentes libros de texto. La búsqueda de los artículos se realizó con la ayuda de las siguientes palabras clave: *microbiota*, *polyphenols*, *prebiotic*, *fiber*, *diet*. Entre los artículos científicos que aparecían mediante la búsqueda de estas palabras en la base de datos, fueron seleccionados aquellos con mayor relevancia respecto al objetivo del trabajo. A partir de éstos se obtuvo la información, se sintetizó y simplificó de forma que a partir de ella se pudiese diseñar un sitio web divulgativo que fuese comprensible para cualquier lector.

Sitio web

Una vez realizada la revisión bibliográfica, en la cual se buscó, seleccionó y simplificó la información requerida, se analizaron las diferentes alternativas gratuitas de alojamiento web entre las que se eligió, como sistema de gestión de contenidos, la plataforma WordPress o CMS (por sus siglas en inglés, *Content Management System*) en la que se puede crear cualquier tipo de sitio o blog, bajo software libre, registro gratuito y sin publicidad, con contrastada funcionalidad y eficiencia. Una vez realizado el registro en la plataforma se estableció el dominio personalizado que diera nombre al sitio: <https://alimentosymicrobiota.wordpress.com/>.

Los distintos apartados que componen el trabajo fueron estructurados en distintas páginas para dar forma al sitio web, con elementos visuales, tales como imágenes o videos para hacer más dinámico este entorno. Todos estos elementos multimedia se obtuvieron con la licencia “*se puede utilizar o compartir libremente*”.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se muestra la información recopilada durante la revisión bibliográfica, así como imágenes que reflejan el formato del sitio web creado para presentar esa información con carácter divulgativo.

6.1 Definiciones

Probiótico: Alimento que contiene bacterias vivas que contribuyen al equilibrio de la flora intestinal y potencian el sistema inmunológico.

Prebióticos: Ingredientes alimenticios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y / o actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon, mejorando de esta manera la salud del huésped.

Fibra: Material de las plantas de la dieta, resistente a la digestión por los enzimas humanos en el intestino delgado y que, por tanto, alcanza intacto el colon.

Microbiota: Comunidad microbiana compleja que reside en el intestino.

Polifenoles: Metabolitos secundarios que se encuentran en abundancia en una amplia variedad de alimentos, principalmente vegetales, y en bebidas, como el café, el té, el cacao y el vino.

6.2 Microbiota intestinal

En el intestino existe una comunidad microbiana compleja llamada microbiota intestinal. El cuerpo humano tiene cerca de 100 trillones de microorganismos en el intestino, que es 10 veces mayor que el número total de células humanas en el cuerpo⁽¹⁾.

Las bacterias constituyen la mayor parte de la flora en el colon, donde viven alrededor de 300-500 especies diferentes. Las bacterias más comunes son *Bacteroides*, que constituyen alrededor del 30% de todas las bacterias en el intestino, seguido de *Clostridium*, *Prevotella*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, y *Bifidobacterium*. *Escherichia* y *Lactobacillus* también están presentes, pero en menor

medida. Parece que el 99% de las bacterias provienen de alrededor de 30 ó 40 especies⁽¹⁾.

Se ha demostrado que la dieta tiene una gran influencia sobre la microbiota intestinal y puede tener un gran impacto en la salud, ya sea con consecuencias beneficiosas o perjudiciales. Por ejemplo, los niveles de *Prevotella* se incrementan en personas que han tenido una dieta alta en fibra, dominada por polisacáridos de origen vegetal. Por el contrario, la microbiota de las personas con una dieta a largo plazo rica en proteínas animales y grasas saturadas contiene más *Bacteroides*. Estos cambios pueden ser explicados por el contenido de fibra de la dieta, ya que el aumento de la fermentación en el colon tiene como resultado una disminución en el pH de 6,5 a 5,5 debido a las altas concentraciones de ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butirato). Esta disminución en el pH tiene un profundo efecto selectivo sobre la comunidad microbiana del colon, con una tendencia a inhibir el crecimiento de *Bacteroides* spp. y a promover las bacterias Gram-positivas beneficiosas. Sin embargo, se necesitan períodos de largo plazo (8-9 semanas) de los patrones dietéticos para inducir cambios en la microbiota de los individuos⁽¹⁾.

Durante el metabolismo de los alimentos, el huésped y su microbiota intestinal producen una gran cantidad de moléculas pequeñas, muchas de las cuales juegan un papel crítico en el transporte de información entre las células huésped y simbiontes microbianos del huésped⁽¹⁾.

En este contexto, las alteraciones en la microbiota, denominadas disbiosis, tienen una gran influencia en la susceptibilidad del huésped a las enfermedades. De hecho, se ha propuesto que la microbiota intestinal está involucrada en el control del apetito, el balance de energía, la obesidad, la diabetes, la función inmune, alergias, alteraciones del comportamiento, enfermedades cardiovasculares, y cánceres tales como el cáncer de estómago⁽¹⁾.

La composición de la microbiota intestinal está fuertemente influenciada por una serie de factores que incluyen las especies microbianas adquiridas al nacer, la genética del huésped, factores inmunológicos, el uso de antibióticos, así como los efectos de la dieta⁽²⁾.

La salud del intestino está determinada principalmente por las complejas interacciones entre el huésped y la microbiota gastrointestinal. Se ha observado que algunas bacterias beneficiosas, tales como *Bifidobacterium* spp. y *Lactobacillus* spp., contribuyen a la salud humana en diferentes niveles: mejoran la función de barrera intestinal, estimulan el sistema inmune del huésped, previenen la diarrea o alergias, contribuyen a la activación de las provitaminas, y modulan el metabolismo lipídico⁽³⁾.

Sin embargo, hay otras especies bacterianas asociadas a situaciones negativas, tales como *Clostridium difficile*, que se ha asociado con la enfermedad inflamatoria intestinal. Por lo tanto, es de crucial importancia la microbiota intestinal para comprender el efecto inhibitor o estimulador que los compuestos fenólicos tienen sobre las bacterias patógenas o beneficiosas, así como sobre su proporción en el intestino⁽³⁾.

Por lo tanto, en este contexto es de especial importancia destacar los compuestos prebióticos, es decir, los ingredientes alimenticios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y / o actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon, ya que van a jugar un papel importante en la composición de la microbiota intestinal, y por tanto en la salud del huésped.

6.3 Prebióticos

Una definición más reciente de un prebiótico es "un ingrediente fermentado selectivamente que permite cambios específicos, tanto en la composición y / o actividad en la microbiota gastrointestinal, que confieren beneficios al bienestar y la salud del huésped"⁽⁴⁾. Para que un ingrediente alimentario pueda ser clasificado como un prebiótico debe cumplir cuatro criterios: primero, no ser hidrolizado ni absorbido en la parte superior del tracto gastrointestinal; segundo, ser un sustrato selectivo para una o un número limitado de bacterias beneficiosas en el colon, las cuales son estimuladas para crecer y / o se activan metabólicamente, tercero, ser capaz de alterar la flora colónica hacia una composición más saludable; y cuarto, inducir efectos luminales o sistémicos que son beneficiosos para la salud del huésped. Por lo tanto, estos compuestos se caracterizan por ser moléculas que no pueden ser digeridas por los enzimas digestivos del tracto gastrointestinal alto, alcanzando el intestino grueso donde son degradados por la microbiota bacteriana, principalmente por *Bifidobacterium* y

Lactobacillus, generando de esta forma una biomasa bacteriana saludable y un pH óptimo⁽⁴⁾.

La mayoría de los prebióticos son oligosacáridos no digeribles, incluyendo fructooligosacáridos, galactooligosacáridos (GOS) y la inulina. Las inulinas son carbohidratos de almacenamiento de plantas comunes que son nutricionalmente clasificadas como fibras dietéticas. Se ha demostrado que los galactooligosacáridos estimulan selectivamente el crecimiento de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*, mientras que reducen los números de *C. perfringens*, *Bacteroides* y *Enterobacteriaceae*⁽⁵⁾.

Los prebióticos se encuentran de forma natural en alimentos como los puerros, los espárragos, la achicoria, la alcachofa, el ajo, las cebollas, el trigo, la avena y la soja⁽⁵⁾.

Algunos de los efectos beneficiosos que se asocian a la ingesta de prebióticos son los siguientes:

- Reducen la prevalencia y duración de la diarrea infecciosa y asociada a los antibióticos.
- Reducen la inflamación y los síntomas asociados con la enfermedad inflamatoria del intestino.
- Ejercen efectos protectores para prevenir el cáncer de colon.
- Reducen algunos factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares⁽⁴⁾.

Entre los compuestos con efectos prebióticos, el más conocido es la fibra dietética. Por otra parte, uno de los conceptos emergentes de prebiótico ha sido atribuido a los polifenoles por sus efectos en la microbiota intestinal, descubiertos en los últimos años⁽³⁾.

6.4 Cómo influyen los alimentos en la microbiota: Polifenoles

Los polifenoles de las plantas son una clase de metabolitos secundarios químicamente diversos que poseen diferentes actividades biológicas⁽⁶⁾. Son un grupo grande de compuestos heterogéneos caracterizados por contener restos fenilo hidroxilados, encontrándose principalmente en las plantas, incluyendo frutas, verduras y cereales, así como bebidas derivadas, tales como el té, el café y el vino⁽⁷⁾. El perfil polifenólico de

verduras y frutas depende en gran medida del tipo de plantas, de las condiciones bajo las cuales se cultivan estas plantas, o las condiciones de cosecha, así como el almacenamiento de estos productos⁽⁸⁾.

Los polifenoles se pueden clasificar en flavonoides y no flavonoides. Entre los flavonoides se pueden distinguir distintos grupos: flavonoles, flavanoles, flavonas, isoflavonas, flavanonas, y antocianinas. En el caso de los no flavonoides encontramos: estilbenos, taninos hidrolizables y ácidos fenólicos⁽⁸⁾.

El porcentaje de absorción de los polifenoles en el organismo es muy bajo, el 90% de estos compuestos persisten en el colon. Allí, se metabolizan a través de enzimas bacterianas tales como esterasa y glucosidasa y mediante procesos de desmetilación, hidroxilación y descarboxilación, los cuales son llevados a cabo por bacterias. A partir de estos procesos, se forman ácidos fenólicos y ácidos grasos de cadena corta, algunos de los cuales pueden ser absorbidos a través de la mucosa intestinal⁽⁸⁾.

Para lograr que estos compuestos produzcan beneficios para la salud deben ser procesados por la microbiota intestinal para ser transformados en metabolitos de bajo peso molecular potencialmente más bioactivos⁽³⁾ como el equol, el cual es una isoflavona metabolizada que parece que tiene propiedades fitoestrogénicas que son aún mayores que los compuestos originales de la isoflavona⁽⁹⁾.

Los polifenoles y sus metabolitos pueden afectar a la ecología intestinal modulando la microbiota. En este sentido, varios compuestos fenólicos se han identificado como potenciales agentes antimicrobianos con acciones bacteriostáticas o bactericidas. Además, también podrían actuar como inhibidores de bacterias causantes de infecciones. Es por esto que la mayoría de los estudios que abarcan la influencia de los compuestos polifenólicos en los microbios intestinales se han centrado en su actividad antimicrobiana; sin embargo, el concepto de polifenoles como potenciales prebióticos podría considerarse como un concepto emergente ya que se han estudiado ampliamente por su alta capacidad antioxidante y su capacidad de captación de radicales libres, proceso importante en la prevención y el tratamiento de muchas enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo (como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, el envejecimiento, la diabetes mellitus y las enfermedades neurodegenerativas) pero

últimamente se están estudiando también estos compuestos por su función prebiótica en el organismo⁽⁸⁾.

A pesar de estos efectos positivos, es importante no olvidar que las cantidades excesivas de polifenoles también pueden inhibir el crecimiento de la microbiota beneficiosa del colon, la cual es responsable de la bioconversión de polifenoles y, por lo tanto, pueden interferir indirectamente con su propia biodisponibilidad. En consecuencia, la suplementación dietética puede ejercer un efecto no deseado sobre la salud humana en lugar de favorecer la misma⁽⁸⁾.

6.4.1 Tipos de compuestos fenólicos

- Flavonoides

Dentro de este grupo de compuestos fenólicos podemos encontrar, a su vez, distintos tipos de flavonoides:

Flavanonas y flavonoles. Se ha estudiado *in vitro* el impacto de algunas flavanonas (naringenina, naringina, hesperidina) y flavonoles (quercetina y rutina), en representantes microbianos intestinales específicos. Para este propósito, los cultivos puros de seis especies de bacterias (*Bacteroides galacturónico*, *Lactobacillus* sp., *Enterococcus caccae*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Ruminococcus Gauvreau*, y *Escherichia coli*) se incubaron con polifenoles puros y se observó que la naringenina y la quercetina ejercen un efecto inhibitorio completo y dependiente de la dosis sobre el crecimiento de todas las especies bacterianas analizadas, mientras que este efecto fue más débil para la hesperidina⁽⁸⁾.

Por otra parte, la suplementación con quercetina en la dieta tiene como resultado la inhibición del crecimiento de las especies bacterianas asociadas con la obesidad inducida por la dieta, como *Erysipelotrichaceae*, *Bacillus* spp. y *cylindroides Eubacterium*⁽⁸⁾.

Flavanoles. Tanto epicatequina como catequina promueven el crecimiento de *Eubacterium rectale* *Clostridium coccoides*, así como el crecimiento de bacterias beneficiosas tales como *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. Estos datos sugieren que el consumo de alimentos ricos en flavanoles puede mejorar la salud del intestino a través de su capacidad para ejercer acciones prebióticas⁽⁸⁾.

Isoflavonas. Se ha demostrado mediante investigación que la administración de suplementos de isoflavonas (100 mg / día) a las mujeres posmenopáusicas durante dos meses produce un efecto bifidogénico, con aumentos en especies de *Bifidobacterium*. También se ha observado que la suplementación con isoflavonas cambia las poblaciones de bacterias del grupo *Clostridium coccoides-Eubacterium rectale* (Erec), *Faecalibacterium* subgrupo *prausnitzii*, y el grupo de *Lactobacillus-Enterococcus*⁽⁸⁾.

Taninos condensados (proantocianidinas). Se han estudiado los efectos de la suplementación de la dieta con bajo contenido de taninos (0,7%) y las dietas ricas en taninos (2,0%), y se ha observado que los grupos de bacterias más predominantes en animales suplementados con taninos fueron las *Enterobacterias*, *Bacteroides* y *Prevotella*⁽⁸⁾.

- No flavonoides

En el grupo de los no flavonoides encontramos:

Estilbenos. Los efectos antimicrobianos del 3,5,4 '-trihidroxi-trans-estilbeno contra varios agentes patógenos se han demostrado *in vitro*, observándose un aumento significativo de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, así como una disminución de las *Enterobacterias*⁽⁸⁾.

El resveratrol, el cual es un estilbeno, mejora la disbiosis inducida por las dietas ricas en grasas, ya que produce un aumento en la relación *Bacteroidetes--Firmicutes*, una inhibición significativa del crecimiento de *Enterococcus faecalis*, y un aumento del crecimiento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*⁽⁸⁾.

Además, la suplementación de resveratrol reduce significativamente la abundancia relativa media de las diferentes especies de *Clostridium*, tales como *Clostridium Defensa* (93.1%), *Clostridium Hathewayi* (73.2%), *Clostridium* spp. C9 (76.3%) y *Clostridium* spp. MLG661 (53.7%)⁽⁸⁾.

Entre los estilbenos, el resveratrol es el compuesto más relevante debido a su bioactividad. Sin embargo, su presencia en la dieta humana está limitada a unos pocos alimentos incluidos las uvas, el vino tinto, el cacahuete y algunos tipos de bayas. El metabolismo del resveratrol mediante la microbiota intestinal humana muestra

pronunciadas diferencias interindividuales, que deben tenerse en cuenta durante la investigación de los efectos de este estilbeno en la salud⁽¹⁰⁾.

El resveratrol es un compuesto con propiedades antioxidantes que ha mostrado actividad antitumoral *in vitro*, además de efectos quimiopreventivos y quimioterapéuticos en varios modelos tumorales. Este compuesto inhibe la proliferación celular, induce apoptosis y disminuye la progresión de múltiples tipos de cáncer en humanos, incluyendo el linfóide, mielóide, tiroideo, estómago, ovárico, cérvico uterino, escamosos de cabeza y cuello, mama, colon, próstata, osteosarcoma y páncreas⁽¹¹⁾.

Taninos hidrolizables (elagitaninos). Los elagitaninos son un tipo de taninos hidrolizables que se hidrolizan *in vivo* y liberan ácido elágico, cuyo metabolismo da como resultado la producción de urolithin. El efecto de estos taninos en el crecimiento de las bacterias intestinales es limitado, y generalmente su potencial antimicrobiano se ha evaluado *in vitro*. En relación a esto, se observó que el efecto de un extracto comercial de la granada, así como el efecto de sus principales constituyentes sobre el crecimiento de varias bacterias intestinales, era generar una fuerte capacidad de inhibición contra las especies de *Clostridium*, mientras que por otra parte se obtuvo una represión del crecimiento de *S. aureus* con el extracto de granada. Curiosamente, el crecimiento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* fue menos afectado⁽⁸⁾.

Ácidos fenólicos. Entre ellos encontramos el ácido gálico, cuya incubación *in vitro* en una suspensión fecal permitió observar que reduce un grupo de bacterias potencialmente dañinas (tales como *Clostridium Histoliticum*) sin ningún efecto negativo sobre las bacterias beneficiosas. Además, se redujo significativamente el crecimiento de *Bacteroides spp.* y mejoró tanto el número total de bacterias como la abundancia de *Atopobium spp.*⁽⁸⁾.

En el estudio de la influencia del ácido hidroxicinámico en el crecimiento de un microorganismo probiótico (*Lactobacillus rhamnosus*), un comensal (*Escherichia coli*) y dos bacterias patógenas (*Staphylococcus Aureus*, *Salmonella Typhimurium*), se observó que flavonoles, isoflavonas y glucósidos tienen una actividad antibacteriana baja, mientras que los ácidos fenólicos fueron encontrados en un nivel intermedio⁽⁸⁾.

6.4.2 Alimentos que contienen polifenoles

Cacao. El cacao es un producto derivado de *Theobroma cacao* L. (*Sterculiaceae*) rico en flavanoles en forma de monómero (-), epicatequina y catequina, así como proantocianidina tipo B. Se ha estudiado que la composición de la microbiota fecal, después de una alta y continua ingestión de cacao, presenta niveles significativamente más bajos de *Bacteroides*, *Staphylococcus* y del género *Clostridium*⁽²⁾.

Las intervenciones dietéticas a medio plazo con cacao en polvo en sujetos con hipercolesterolemia leve mostraron niveles significativamente más bajos de colesterol LDL (considerado como “colesterol malo”), mientras que se encontró que el nivel de colesterol HDL (considerado como “colesterol bueno”) aumentaba. Por otra parte, las LDL oxidadas juegan un papel crucial en la progresión de la arterosclerosis. Varios estudios han establecido la lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) como un marcador útil para las enfermedades cardiovasculares. Se ha demostrado que los polifenoles de cacao disminuyen la oxidación de LDL en los estudios *in vitro*. El papel de los polifenoles del cacao también ha sido investigado por su efecto en los sistemas vasculares, lo que podría conducir a la reducción de riesgo de enfermedades cardiovasculares⁽⁸⁾.

Té. Los principales flavonoides en el té son las catequinas, que incluyen la epicatequina, epigallocatequina, epicatequina-3-galato y epigallocatequina-3-galato. Además, en el té también se encuentran flavonoides tales como la quercetina, kaempferol, miricetina y sus glicósidos. Se ha demostrado que los extractos de té verde reprimen el crecimiento de *Clostridium bif fermentans*, *Clostridium difficile*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium paraputrificum*, *Clostridium perfringens* y *Clostridium ramosum*, fomentando al mismo tiempo el crecimiento de *Bifidobacterium* spp. *in vitro* ⁽²⁾.

Vino. Los beneficios procedentes del consumo moderado de vino tinto se han atribuido principalmente a sus compuestos fenólicos, que constan de una mezcla compleja de flavonoides, tales como flavan-3-oles y antocianinas, pero también de no flavonoides tales como resveratrol, cinamatos, y ácido gálico. Los polifenoles del vino también modulan de forma selectiva la microbiota intestinal, produciendo un incremento en el contenido de *Bacteroides*, *Lactobacillus*, y *Bifidobacterium* spp., y una disminución de *Bacteroides*, *Clostridium*, y *Propionibacterium* spp. Con estos datos se puede destacar

la potencialidad de los polifenoles del vino para simular los efectos favorables de la fibra y de prebióticos sobre el contenido bacteriano del colon⁽²⁾.

Productos de soya. Los productos de soya (miembros de las leguminosas) procedentes de la soja, son ricos en fitoestrógenos, principalmente en forma de isoflavonas. Se ha evaluado el impacto del consumo de diversas fórmulas de bebida de soja en el sistema intestinal de los hombres con sobrepeso y obesidad, encontrando una mejor relación de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* en los grupos alimentados con leche de soja⁽²⁾.

Frutas. Una gran cantidad de evidencias sugieren que las frutas, verduras y productos procedentes de ellos son capaces de aumentar significativamente el crecimiento de las bacterias beneficiosas del colon, como por ejemplo *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*⁽²⁾.

Granada. Investigaciones científicas han demostrado la alta capacidad antioxidante de los productos de la granada (*Punica granatum L.*), que se ha atribuido a su alto contenido en antioxidantes y compuestos bioactivos antiinflamatorios (elagitaninos y antocianinas principalmente) concentrados en la cáscara, membranas y médulas. En este contexto, los experimentos que utilizan sistemas de cultivo discontinuo de fermentación han tenido como objetivo examinar el potencial de extracto de piel de granada y punicalaginas en el crecimiento de cepas de bacterias intestinales. El resultado que tuvo el estudio fue la inhibición del crecimiento de *C. perfringens*, *C. ramosum*, *S. aureus* y *Clostridium clostridioforme*, y mejoró significativamente el crecimiento de *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium infantis*⁽²⁾.

Manzanas. La manzana contiene una alta cantidad de pectina, una fibra de polisacárido que influye en la microbiota intestinal pero que también es rica en compuestos fenólicos con alta capacidad antioxidante. El consumo regular de zumo de manzana ha mostrado niveles significativamente mayores de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en las heces⁽²⁾.

Bayas. Las bayas contienen abundantes compuestos fenólicos, principalmente flavonoides (donde predominan las antocianinas). Algunos estudios *in vitro* llevados a cabo con diversos extractos de baya evaluaron su actividad antimicrobiana en bacterias Gram negativas y Gram positivas. Curiosamente, los extractos de bayas inhiben las bacterias Gram negativas, tales como el patógeno intestinal *Salmonella enterica*, pero no las Gram-positivas, como las bacterias ácido lácticas beneficiosas por su actividad probiótica. *Staphylococcus* y *Salmonella* fueron las más sensibles, y se observó el

efecto inhibitor más fuerte con la mora y la frambuesa, atribuyéndose este resultado a su contenido en elagitaninos (191 y 146 mg / g, respectivamente)⁽²⁾.

Uvas. Las uvas son ricas en polifenoles, principalmente antocianinas, flavonoles, flavan-3-oles, hidroxibenzoatos y ácidos fenólicos. Se ha demostrado una acción inhibitoria selectiva sobre *Clostridium histolyticum* en 5-10 h de período de fermentación⁽²⁾.

Por otra parte, se ha demostrado que la combinación de polifenoles de uva con fibra dietética mejora el efecto prebiótico deseado. Este es el caso de antioxidantes de uva fibra dietética (GADF), un producto natural derivado de las uvas rojas sobre el que se ha mostrado que impulsa el crecimiento de *Lactobacilli* en ratas, pero también *in vitro*, ya que GADF fue capaz de aumentar significativamente el crecimiento de *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus reuteri*⁽⁸⁾.

Por lo tanto, desde una perspectiva de la salud, la ingesta de compuestos fenólicos, ya sea como compuestos puros o como parte de constituyentes de los alimentos, podría ser un enfoque eficaz para modular la microbiota intestinal, mejorando el crecimiento de cepas específicas de bacterias beneficiosas mientras competitivamente se excluyen bacterias patógenas específicas⁽⁸⁾.

Además, los mecanismos clave para mantener la salud intestinal consisten en el consumo de una dieta alta en carbohidratos no digeribles -los cuales alcanzan el colon para la fermentación por la microbiota intestinal- con cantidades limitadas en proteínas y grasas y la suplementación de la dieta con prebióticos, ya que pueden promover el crecimiento de miembros específicos de la microbiota intestinal, estimulando la producción de ácidos grasos de cadena corta y reduciendo el pH, así como dando lugar a la inhibición ya mencionada de patógenos⁽²⁾.

6.5 Cómo influyen los alimentos en la microbiota: Fibra

La fibra dietética es un carbohidrato que resiste a la digestión y la absorción y puede o no someterse a fermentación microbiana en el intestino grueso. Este proceso de fermentación depende en gran medida del grado de solubilidad y del tamaño de sus partículas, de manera que las fibras más solubles y más pequeñas tienen un mayor y más rápido grado de fermentación. La fermentación da lugar, entre otros productos, a

ácidos grasos de cadena corta (AGCC), acetato, propionato y butirato, y otros productos finales como CO₂, H₂, y CH₄. Los efectos fisiológicos más importantes atribuidos a estos subproductos consisten en disminuir el pH intraluminal, lo que limita el crecimiento de patógenos; estimular la reabsorción de agua y sodio, fundamentalmente a nivel de colon ascendente; y potenciar la absorción de cationes bivalentes⁽¹²⁾.

Más del 50% de la fibra consumida se metaboliza en el intestino grueso. En ella están representados, además del almidón, la lactulosa, la lactosa, azúcares, alcoholes, fructooligosacáridos, etc. La eficacia de la microbiota depende del tipo de fibra consumida en la dieta: el almidón puede hidrolizarse hasta el 100%, la celulosa y la hemicelulosa hasta el 80-90% y el salvado de trigo solo el 50%. Los más solubles son los más fácilmente degradables. Además, se ha podido calcular que el 85-95% de los AGCC producidos se absorben por la mucosa⁽¹³⁾.

El butirato es utilizado por los colonocitos metabolizándose hasta CO₂ y cuerpos cetónicos. El propionato y el acetato son controlados por el hígado y una buena proporción de acetato alcanza los tejidos periféricos. No es despreciable la energía que pueden contener los AGCC ya que 1 gramo de fibra proporciona 8,4 KJ y también su absorción por la mucosa es muy eficaz. Además, a partir del butirato, el hígado forma glutamato y glutamina, siendo estos metabolitos los principales sustratos energéticos del intestino delgado⁽¹³⁾.

Existen dos tipos diferentes de fibra: soluble e insoluble y ambos son importantes para la salud, la digestión y la prevención de enfermedades. Esta agrupación se basa en las propiedades químicas, físicas y funcionales⁽¹²⁾.

Desde el punto de vista nutricional se considera apropiado clasificar y organizar a las fibras alimentarias o dietéticas según su comportamiento en medio acuoso. Las fibras alimentarias insolubles (FAI) son aquellas parcialmente fermentables en el intestino por las bacterias colónicas y no forman dispersión en agua. Las fibras alimentarias solubles (FAS) o totalmente fermentables son aquellas que forman geles en contacto con el agua. Comprenden a las gomas, mucílagos, pectinas, almidón resistente 2 y 3, algunas hemicelulosas, galactooligosacáridos (GOS), inulina y fructooligosacáridos (FOS). Se encuentran fundamentalmente en frutas, legumbres y cereales como la cebada y la avena. Su solubilidad en agua condiciona la formación de geles viscosos en el intestino,

favoreciendo la absorción de agua y sodio. Desde el punto de vista fisiológico intestinal, estas fibras retrasan el vaciamiento gástrico y enlentecen el tránsito intestinal, por lo que se les atribuye efecto astringente, hipolipemiante y de disminución de la respuesta glucémica. A su vez, se caracterizan por ser rápidamente degradadas por la microbiota del colon⁽¹²⁾.

La ingesta de fibra se relaciona inversamente con la aparición de enfermedades humanas crónicas, tales como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. Se ha demostrado en varias ocasiones, tanto en los animales como en los seres humanos, que los prebióticos en la dieta modulan la microbiota intestinal y por lo general aumentan el número de Bifidobacterias. Las fuentes principales de fibra son alimentos de origen vegetal: cereales, leguminosas, verduras, frutas y hortalizas⁽¹³⁾.

La estimación de ingesta de fibra para las poblaciones occidentales es aproximadamente de 20 gramos por día. Es importante tener en cuenta las dosis adecuadas de fibra, ya que un exceso puede disminuir la absorción de minerales importantes para el organismo, como el calcio, hierro, zinc y cobre, así como provocar distensión abdominal y flatulencia⁽¹³⁾.

Además, existen datos en animales que unen los prebióticos con la protección contra el síndrome metabólico, la obesidad, la diabetes tipo 2, el cáncer de colon y la fortificación de la microbiota intestinal contra la invasión de patógenos gastrointestinales⁽¹³⁾.

6.5.1 Composición de la fibra

La fibra dietética está formada mayoritariamente por polímeros de monosacáridos no amiláceos (resistentes a la acción de la alfa amilasa) constituyentes de la pared celular vegetal (celulosas, hemicelulosas y pectinas) así como otros polisacáridos resistentes de reserva de las plantas (gomas, mucílagos y oligosacáridos como la inulina). También están presentes, asociados a los hidratos de carbono no amiláceos, otros componentes de las células vegetales, generalmente en pequeñas cantidades y que pueden ser de gran importancia fisiológica, como son las proteínas de la pared celular, los polifenoles como flavonoides, ligninas y poantocianidinas, las cutinas, los derivados del ácido fítico, las ceras, saponinas, fitoesteroles, algunos ésteres del ácido acético y los minerales. Algunos de estos componentes asociados, como las ligninas, tienen propiedades

parecidas a las de la fibra dietética y se consideran a todos los efectos como fibra dietética⁽¹³⁾.

Así mismo, el denominado almidón resistente se considera una parte importante de la fibra dietética. Este es un compuesto análogo a los hidratos de carbono no amiláceos de la pared celular, que también pasa sin ser atacado por los enzimas del intestino delgado al colon donde es también fermentado⁽¹³⁾.

6.5.2 Componentes de interés de la fibra

La fibra dietética puede ser separada en muchas fracciones diferentes. La separación de estas fracciones puede darnos una mejor comprensión de cómo y por qué la fibra dietética puede reducir el riesgo de ciertas enfermedades⁽¹⁴⁾.

- Arabinosilano

El arabinosilano (AX) es un componente de hemicelulosa que se encuentra en distintos alimentos como el arroz, trigo, patatas, maíz, etc. Se compone de una cadena principal de xilosa con cadenas laterales de arabinosa, y es un componente principal de la fibra dietética en los granos enteros que tienen inclusiones considerables tanto en el endospermo como en el salvado. En el tracto gastrointestinal, el AX actúa como una fibra soluble y se fermenta rápidamente por la microbiota del colon⁽¹⁴⁾.

Se observa una relación inversa entre el consumo de un pan rico en AX y la respuesta de la glucosa postprandial (nivel de glucosa después de las comidas). Es decir, la ingesta de este compuesto, al ser de absorción lenta, supone una disminución en el nivel de glucosa tras las comidas⁽¹⁴⁾.

- Inulina

La inulina es un polímero de monómeros de fructosa y está presente en alimentos como el ajo, la cebolla, el trigo, las alcachofas y los plátanos, y se utiliza para mejorar el sabor y la sensación en la boca en ciertas aplicaciones. También se utiliza como un ingrediente alimenticio funcional debido a sus propiedades nutricionales. Debido a esto, los productos de inulina se pueden utilizar como un sustituto de los hidratos de carbono solubles o de la grasa, sin afectar al sabor y la textura, y contribuyen también al valor nutricional⁽¹⁴⁾.

La hidrólisis enzimática de la inulina en el intestino delgado es mínima (<10%), ya que ésta se compone de enlaces beta. Por lo tanto, entra en el intestino grueso y es casi completamente metabolizada por la microbiota. Cuando fermenta tiende a favorecer la producción de propionato, que, a su vez, disminuye la relación acetato:propionato, lo que da lugar a una disminución del colesterol sérico total y del LDL, que son importantes factores de riesgo para las enfermedades del corazón⁽¹⁴⁾.

También se ha demostrado la capacidad de la inulina de contribuir a la salud del intestino grueso humano, ya que actúa como un prebiótico que estimula el crecimiento de las *Bifidobacterium*, mientras que restringe el crecimiento de bacterias patógenas potenciales tales como *E. coli*, *Salmonella* y *Listeria*. Esto puede llegar a ser beneficioso en los trastornos tales como la colitis ulcerosa y las infecciones por *Clostridium difficile*⁽¹⁴⁾.

El aumento de la absorción de minerales también puede contribuir a la funcionalidad de la inulina. El aumento de la absorción de calcio se observó en sujetos cuya dieta había sido suplementada con inulina. Los sujetos en el grupo de tratamiento también experimentaron aumento de la densidad mineral ósea en comparación con el grupo control. Los mecanismos detrás de estos resultados aún no están claros, pero puede ser debido a una mayor absorción de calcio a partir del colon o, posiblemente, a un aumento de la solubilidad en la luz del tracto gastrointestinal debido a los ácidos grasos de cadena corta⁽¹⁴⁾.

La inulina también puede proporcionar una manera de prevenir y tratar la obesidad. La oligofruktosa, un subgrupo de la inulina, aumenta la sensación de saciedad en los adultos, ya que produce una disminución de la ingesta total de energía⁽¹⁴⁾.

- β-glucano

β-glucano es un polisacárido lineal de monómeros de glucosa que se encuentra en el endospermo de granos de cereales, principalmente cebada y avena. El β-glucano es soluble en agua y altamente viscoso a bajas concentraciones⁽¹⁴⁾.

Los beneficios fisiológicos del β-glucano parecen provenir de su efecto sobre el metabolismo de los lípidos y el metabolismo de la glucosa postprandial. Muchos estudios coinciden en que existe una relación inversa entre los niveles de consumo de β-

glucano y los niveles de colesterol. Varios estudios recientes, tanto en sujetos con hipercolesterolemia como en sujetos saludables, encontraron que el consumo diario de 5 gramos de β -glucano disminuyen significativamente el colesterol total y el LDL en suero⁽¹⁴⁾.

La misma relación también se ha observado en sujetos diabéticos: el consumo de β -glucano disminuye significativamente la glucosa postprandial y los niveles de insulina⁽¹⁴⁾.

La viscosidad de β -glucano en el tracto gastrointestinal es el mecanismo más probable para disminuir los niveles de colesterol sérico, así como para mejorar el metabolismo de glucosa postprandial. Esta propiedad de solidificación puede disminuir la absorción de ácidos biliares mediante el aumento de la viscosidad del contenido intestinal y aumentar la excreción de ácidos biliares. Esto posteriormente se traduce en una mayor síntesis hepática de colesterol, debido a la mayor necesidad de síntesis de ácidos biliares. La misma viscosidad también puede retrasar la absorción de glucosa en la sangre, lo que disminuye los niveles de glucosa postprandial e insulina⁽¹⁴⁾.

La producción de ácidos grasos de cadena corta a partir del β -glucano también puede ser un mecanismo probable detrás de sus efectos metabólicos observados en lípidos y en el metabolismo de la glucosa postprandial. La fermentación del β -glucano de avena produce grandes cantidades de propionato y éste, a su vez, inhibe significativamente la síntesis de colesterol en los seres humanos, probablemente debido a la inhibición de la enzima limitante de la HMG CoA reductasa (3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa), la cual es la enzima que controla la velocidad de la vía metabólica que produce colesterol⁽¹⁴⁾.

- Pectina

La pectina es un polisacárido soluble en agua que no sufre la digestión enzimática del intestino delgado, pero se degrada fácilmente por la microbiota del colon. Se encuentra en alimentos tales como las legumbres, frutas (especialmente cítricos), maíz, etc. También están disponibles pectinas comercialmente extraídas y se utilizan normalmente en aplicaciones de alimentos que requieren un gelificante o un agente espesante⁽¹⁴⁾.

En el interior del tracto gastrointestinal, la pectina mantiene la capacidad de formar un gel o espesar una solución. Se cree que esta es la causa probable detrás de sus muchos efectos beneficiosos sobre la salud, incluyendo el síndrome de dumping, la mejora de los niveles de colesterol y el metabolismo de los lípidos, y la prevención y control de diabetes. Además la pectina también tiene algunas propiedades únicas que permiten tratar o prevenir otras enfermedades / trastornos tales como infecciones intestinales, la aterosclerosis, el cáncer y la obesidad⁽¹⁴⁾.

Se ha observado que las dietas suplementadas con pectinas reducen las infecciones intestinales agudas y de forma significativa la diarrea. Esto se cree que es debido a una reducción de bacterias patógenas tales como *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Citrobacter*, además de la estimulación del crecimiento de ciertas cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus in vitro*. Se considera que estas bacterias están directamente relacionadas con la salud del intestino grueso y sus concentraciones representan una población microbiota saludable⁽¹⁴⁾.

- Salvado

El salvado es la capa más exterior de un grano de cereal y consiste en la epidermis nuclear, cubierta de la semilla, pericarpio y aleurona, la cual es un conjunto de células en forma de cubo de paredes pesadas, que se componen principalmente de celulosa. Tiene un contenido bajo en almidón y alto en minerales, proteínas y grasas; sin embargo, debido a sus gruesas paredes de celulosa, estos nutrientes no están disponibles para la digestión de las especies monogástricas. El salvado de avena se define como la comida que se produce moliendo granos de avena limpios o copos de avena y la separación de la harina de avena resultante mediante tamizado empernado u otros medios adecuados en fracciones tales que la fracción de salvado de avena no es más de 50% del material de partida original y tiene un contenido total de betaglucano de al menos 5,5% (en base a peso seco) y un contenido de fibra dietética total de al menos 16,0% (peso seco) siendo fibra soluble al menos un tercio de la fibra dietética total⁽¹⁴⁾.

El salvado de una amplia variedad de granos de cereales ha demostrado tener un efecto positivo sobre los niveles de glucosa postprandial, el colesterol sérico, el cáncer de colon, y la masa corporal⁽¹⁴⁾.

El salvado de centeno disminuye los niveles de glucosa postprandial. Este efecto puede ser debido al alto contenido de arabinosilano en el salvado de centeno, que puede aumentar la viscosidad intestinal y hacer que la absorción de nutrientes sea lenta⁽¹⁴⁾.

La reducción en los niveles de colesterol que se produce con la ingesta de salvado en la dieta, es probablemente debido a un aumento de la síntesis de ácidos biliares y a la reducción de los niveles de triglicéridos en suero, lo que puede resultar en una disminución de la absorción de grasa en el intestino delgado⁽¹⁴⁾.

- Celulosa

La celulosa es una cadena lineal de monómeros de glucosa y es el componente estructural de las paredes celulares en plantas verdes y verduras. Es insoluble en agua e inerte a las enzimas digestivas en el intestino delgado⁽¹⁴⁾.

Se ha observado que la ingesta de celulosa modificada tiene como resultado una reducción significativa en el colesterol total y LDL por lo que, según esta afirmación, las celulosas modificadas pueden ser más beneficiosas que la celulosa natural. Estas celulosas modificadas actúan como fibra soluble añadiendo así viscosidad al tracto gastrointestinal⁽¹⁴⁾.

- Almidón resistente

Los almidones resistentes (RS) se definen como cualquier almidón no digerido en el intestino delgado. El RS se comporta como fibra soluble sin sacrificar el sabor y la sensación en la boca. Por lo tanto, el almidón resistente intenta combinar los beneficios de la fibra dietética y el grano entero con la sensación sensorial de los hidratos de carbono refinados⁽¹⁴⁾.

El RS ha sido clasificado en cuatro tipos:

- Tipo 1 (RS1): se compone de gránulos de almidón rodeados por una matriz de planta indigestible.
- Tipo 2 (RS2): se produce en su forma natural.
- Tipo 3 (RS3): formado por almidones cristalizados hechos por procesos de cocción y enfriamiento únicos.

- Tipo 4 (RS4): es un almidón modificado químicamente por esterificación, la reticulación, o de transglicosilación y no se encuentra en la naturaleza⁽¹⁴⁾.

Pocos estudios han comparado los diferentes tipos de RS, pero un estudio reciente realizado por *Haub et al.* muestra que el reticulado RS4 provoca un mayor efecto reductor de la glucosa que el RS2⁽¹⁴⁾.

La mayoría de los estudios en humanos con RS han demostrado una disminución de los niveles de glucosa postprandial e insulina en sangre, aunque no todos los estudios reflejan el mismo resultado, por lo que hay distintas opiniones acerca del almidón resistente⁽¹⁴⁾.

6.5.3 Influencia de la fibra en la absorción de polifenoles

Existe una amplia evidencia de que el estado físico de la matriz de los alimentos juega un papel clave en la liberación, la accesibilidad y la estabilidad bioquímica de muchos componentes de los alimentos. Los antioxidantes se encuentran a menudo en compartimentos celulares naturales o dentro de complejos producidos durante el procesamiento. En cualquiera de los casos tienen que ser liberados durante la digestión de modo que puedan ser absorbidos en el intestino⁽¹⁵⁾.

Se sabe que la fibra dietética puede reducir la biodisponibilidad de macronutrientes - especialmente grasa- y algunos minerales y elementos en la dieta humana, y también se sospecha que la fibra dietética afecta en la absorción de los polifenoles⁽¹⁵⁾.

En general, los dos efectos principales de la fibra dietética en el intestino son: prolongar el tiempo de vaciado gástrico y retardar la absorción de nutrientes; y ambos son dependientes de la forma fisicoquímica de la fibra. La fibra dietética puede actuar en el intestino delgado en tres principales formas físicas: como cadenas de polímero solubles en solución, como conjuntos macromoleculares insolubles y como redes hinchadas - hidratadas, similares a esponjas- siendo la reducción de la tasa de liberación de nutrientes o antioxidantes, el principal efecto fisiológico de la fibra dietética en el intestino delgado⁽¹⁵⁾.

Los factores dominantes implicados en la influencia de la fibra dietética en la digestión de antioxidantes son, por una parte, el atrapamiento físico de antioxidantes dentro de los conjuntos estructurados, tales como el tejido de la fruta, y por otra parte, el aumento de

viscosidad de los fluidos gástricos, que restringe el proceso de mezcla peristáltica que promueve el transporte de enzimas para sus sustratos (sales biliares a la grasa y antioxidantes solubles a la pared del intestino)⁽¹⁵⁾.

Los polifenoles se liberan durante la fase gastro-pancreático como consecuencia de las acciones del entorno ácido del estómago y del medio alcalino del intestino pero sólo una parte de los compuestos fenólicos de bajo peso molecular (monómeros u oligómeros) son capaces de pasar a través de la pared del intestino delgado⁽¹⁵⁾.

Los compuestos fenólicos de bajo peso molecular no absorbidos y los polifenoles asociados con la fibra dietética, que representan una parte importante de los polifenoles dietéticos, no están biodisponibles en la parte superior del intestino humano y llegan al colon, donde se convierten en sustratos fermentables para la microbiota junto con los hidratos de carbono no digeribles y proteínas. Los metabolitos y compuestos fenólicos no absorbibles no fermentados permanecen en la luz del colon, donde pueden contribuir a un medio ambiente saludable antioxidante al eliminar los radicales libres y contrarrestar los efectos de pro-oxidantes dietéticos. Por otro lado, algunos polifenoles pueden ser excretados en las heces⁽¹⁵⁾.

Los polifenoles unidos a la fibra dietética necesitan ser hidrolizados por las enzimas de la zona superior del intestino; de otro modo, estos compuestos no serán bioaccesibles para la absorción en el intestino humano, pero serán susceptibles a la degradación por la microbiota del colon en el intestino grueso. Teniendo en cuenta que la fibra dietética actúa como una matriz de atrapamiento y restringe la difusión de las enzimas a sus sustratos, la mayoría de los polifenoles unidos a la fibra dietética puede terminar en el intestino grueso⁽¹⁵⁾.

En resumen, entre las principales razones por las cuales los compuestos fenólicos y carotenoides no son bioaccesibles debido a la presencia de fibra dietética se incluyen las siguientes:⁽¹⁵⁾

1. No están liberados de matrices de frutas y verduras.
2. La fibra dietética atrapa los compuestos fenólicos durante la digestión en el tracto gastrointestinal superior.

3. Algunos antioxidantes pueden estar unidos a los polisacáridos y por lo tanto requieren la hidrólisis enzimática para ser absorbidos, que se limita por la acción de matrices de fibra dietética formados en el quimo.
4. Todos los antioxidantes no absorbibles alcanzan el intestino grueso y permanecen en la luz del colon, en la que pueden contribuir a un medio ambiente saludable antioxidante⁽¹⁵⁾.

6.5.4 Efecto de la fibra sobre enfermedades

- Fibra y tránsito intestinal

Está demostrado que la fibra es importante para el efecto laxante normal. Esto se debe principalmente a la capacidad de la fibra de aumentar el peso de las heces. El aumento de peso se debe a la presencia física de la fibra, el agua retenida por la fibra, y el aumento de la masa bacteriana de la fermentación. Heces de mayor tamaño y más suaves aumentan la facilidad de la defecación y reducen el tiempo de tránsito a través del tracto intestinal, lo que puede ayudar a prevenir o aliviar el estreñimiento. En general, las fibras de cereales son las más eficaces en el aumento del peso de las heces⁽⁴⁾.

El salvado de trigo aumenta de manera significativa el volumen fecal. El efecto de la fibra y carbohidratos de baja digestibilidad sobre la tolerancia gastrointestinal es una preocupación. No todas las fibras tienen el mismo efecto sobre la tolerancia: los fructooligosacáridos pueden causar síntomas con bajas dosis (10 g), mientras que otras fibras, tales como la povidexosa y el almidón resistente han sido consumidas en dosis de hasta 50 g sin síntomas. Es probable que la fermentación rápida y completa en el tracto intestinal superior esté vinculada con la intolerancia gastrointestinal⁽⁴⁾.

- Fibra y cáncer de colon

La incidencia de cáncer de colon, el cual es el que comienza en el intestino grueso (colon) o en el recto (parte final del colon), ha aumentado notablemente a medida que las poblaciones humanas se han alejado de las dietas tradicionales ricas en fibra hacia los alimentos procesados, que contienen menos hidratos de carbono complejos y más azúcares refinados⁽⁴⁾.

La fibra dietética protege contra el cáncer de colon y esto se debe principalmente a dos mecanismos:⁽⁴⁾.

1. La fibra insoluble del contenido luminal puede acelerar el tránsito colónico para reducir al mínimo la exposición del epitelio del colon a agentes carcinógenos ingeridos, como las nitrosaminas de la carne carbonizada.
2. Las bacterias en el lumen del colon fermentan la fibra soluble dando lugar a ácidos grasos de cadena corta (AGCC) -principalmente acetato, propionato y butirato- y otros metabolitos con propiedades potencialmente beneficiosas⁽⁴⁾.

Específicamente, los AGCC pueden reducir el riesgo de desarrollar trastornos gastrointestinales, cáncer y enfermedades cardiovasculares⁽⁴⁾.

El acetato es el principal AGCC en el colon y, después de su absorción, se ha demostrado que aumenta la síntesis de colesterol. Sin embargo, el propionato inhibe la síntesis de colesterol, por lo que puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares⁽⁴⁾.

El butirato ha sido estudiado por su papel en la nutrición de la mucosa del colon y en la prevención de cáncer de colon, mediante la promoción de la diferenciación celular, la detención del ciclo celular y la apoptosis de los colonocitos modificados; la inhibición de la enzima histona desacetilasa y la disminución de la transformación de los ácidos biliares primarios a secundarios como resultado de la acidificación del colon.⁽¹⁶⁾ El butirato puede tener efectos adicionales en la supresión tumoral. Por ejemplo, tanto la fibra como el butirato pueden ser metabolizados por ciertas bacterias, y esto puede influir en el microbioma y en el metabolismo del huésped. El butirato es también un ligando para ciertos receptores acoplados a proteína G y tiene efectos anti-inflamatorios. Además, debido a que la biodisponibilidad del butirato se restringe principalmente al colon, no va a tener efectos adversos en otros tejidos. Por otra parte, el butirato es un ácido graso de origen natural fácilmente metabolizado por las células normales por lo que no tiene efectos adversos, incluso en el colon. Finalmente, el butirato no se metaboliza en la mitocondria en la misma medida y es capaz de acumularse como un metabolito tumor-supresor en el núcleo donde funciona como un inhibidor de histona deacetilasas (HDAC) para estimular la acetilación de histonas, inducir apoptosis, e inhibir la proliferación celular⁽⁴⁾.

- Fibra y obesidad

La obesidad es un estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo. Aunque hay varios factores que podrían contribuir a la obesidad, la causa principal se debe a un aumento en la relación absorción de energía:gasto de energía. Por lo tanto, limitar la absorción de energía es crítico en el tratamiento de la obesidad. Aumentar el consumo de fibra dietética puede disminuir la absorción de energía por medio de la dilución de la disponibilidad de energía de una dieta, manteniendo otros nutrientes importantes⁽¹⁴⁾.

Al aumentar el consumo de fibra en la dieta diaria se observa una pérdida de peso, lo cual se debe principalmente a la disminución de la grasa corporal. La correlación entre la ingesta de fibra en la dieta y el cambio de peso es independiente de otros factores potenciales como la edad, la ingesta de grasa, el nivel de actividad física y el consumo de energía de referencia⁽¹⁴⁾.

La capacidad de la fibra dietética para disminuir el peso corporal o atenuar el aumento de peso podría deberse a varios factores. En primer lugar, cuando la fibra soluble se fermenta en el intestino grueso, produce el péptido similar al glucagón y el péptido YY, desempeñando estas dos hormonas intestinales un papel en la inducción de la saciedad. En segundo lugar, la fibra dietética puede disminuir significativamente el consumo de energía. Y en tercer lugar, la fibra en la dieta puede disminuir la energía metabolizable, que es la energía bruta menos la energía que se pierde en las heces, orina y gases producidos durante las fermentaciones. Aunque la fibra dietética todavía contribuye al contenido calórico total de la dieta es mucho más resistente a la digestión en el intestino delgado e incluso algo resistente en el intestino grueso⁽¹⁴⁾.

La fibra dietética y la energía metabolizable son independientes de la grasa de la dieta. Por lo tanto, la energía metabolizable disminuye a medida que aumenta la fibra dietética, tanto en dietas altas como bajas en grasa⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, cuando la fibra dietética se divide en fibra soluble e insoluble, los resultados son mucho más concluyentes. La fibra soluble disminuye la energía metabolizable cuando se añade a una dieta baja en grasas, pero aumenta la energía metabolizable cuando se añade a una dieta alta en grasas, lo cual puede ser explicado porque las poblaciones bacterianas en el intestino grueso aumentan debido a un aumento

en el consumo de fibra soluble. Esto podría dar como resultado un aumento de la fermentación y la utilización de ácidos grasos de cadena corta, aumentando así la absorción de energía. Por otra parte, la fibra soluble se agranda en el tracto gastrointestinal y forma un material viscoso que retrasa el tiempo de tránsito intestinal, lo cual puede permitir una digestión y absorción más completa⁽¹⁴⁾.

La fibra insoluble parece tener el efecto opuesto al de la soluble. El modo de acción detrás de estos resultados puede ser debido al hecho de que la fibra insoluble provoca un aumento de la frecuencia de paso por el tracto gastrointestinal y tiene como resultado una mejora en la digestión y absorción de nutrientes⁽¹⁴⁾.

Por tanto, la fibra soluble e insoluble puede conducir a la pérdida de peso. Sin embargo, no parece haber una relación entre el tipo de dieta (grasa alta o baja) y el tipo de fibra que se consume, aunque hay que tener en cuenta que la fibra insoluble puede jugar un papel más importante para la pérdida de peso durante el consumo de una dieta alta en grasas⁽¹⁴⁾.

- Fibra y diabetes

La diabetes es una enfermedad crónica que se origina porque el páncreas no sintetiza la cantidad de insulina (hormona producida por él) que el cuerpo humano necesita, la elabora de una calidad inferior o no es capaz de utilizarla con eficacia. Existen dos tipos de diabetes:

Diabetes tipo I. Las edades más frecuentes en las que aparece son la infancia, la adolescencia y los primeros años de la vida adulta. Acostumbra a presentarse de forma brusca y muchas veces independientemente de que existan antecedentes familiares. Las causa de la diabetes tipo I es principalmente la destrucción progresiva de las células del páncreas, que producen insulina. Ésta tiene que administrarse artificialmente desde el principio de la enfermedad⁽¹⁴⁾.

Diabetes tipo II. Surge generalmente en edades más avanzadas y es unas diez veces más frecuente que la anterior. Se origina debido a una producción de insulina escasa, junto con el aprovechamiento insuficiente de dicha sustancia por parte de las células⁽¹⁴⁾.

Los casos de diabetes tipo II se han incrementado de forma exponencial en los últimos años. Aunque otros factores de riesgo como la obesidad, la inactividad física y el tabaquismo son precursores de la enfermedad, los factores dietéticos también parecen jugar un papel importante. La diabetes tipo II tiene como resultado la disminución de la sensibilidad a la insulina y la hiperglucemia. Por esa razón, un factor dietético de especial preocupación es la ingesta de carbohidratos⁽¹⁴⁾.

Respecto a la dieta como factor en el riesgo de diabetes, el exceso de grasa corporal es el determinante más importante en la diabetes tipo II, aunque la mala nutrición también es un gran factor de influencia. Se considera como mala alimentación una dieta alta en grasas saturadas, baja en fibra dietética y alta en carbohidratos no estructurales⁽¹⁴⁾.

Existe una correlación positiva entre el índice glucémico y el riesgo de diabetes tipo II, ya que los carbohidratos con un índice glucémico más alto producen niveles más altos de glucosa en sangre⁽¹⁴⁾.

Esta relación inversa entre la fibra dietética y diabetes es importante destacar que es independiente de la edad y el peso corporal. Por lo tanto, parece que la fibra dietética se asocia con diabetes tipo II, independiente de otros factores de composición. De acuerdo con investigaciones recientes, la fracción soluble frente a la fracción insoluble de la fibra puede dar una idea de la eficacia de la fibra dietética en la diabetes y sus mecanismos. Investigaciones con respecto a la fibra soluble demostraron un retraso del vaciamiento gástrico y la disminución de la absorción de macronutrientes, lo que da como resultado niveles de glucosa postprandial e insulina en sangre inferiores, lo cual se debe probablemente a la viscosidad de las fibras solubles dentro del tracto gastrointestinal⁽¹⁴⁾.

7. CONCLUSIONES

A partir de esta revisión bibliográfica se han podido obtener las siguientes conclusiones:

- La dieta tiene una gran influencia en la composición de la microbiota intestinal y por lo tanto, afecta a la salud de manera beneficiosa o perjudicial.
- Las alteraciones en la microbiota tienen una gran influencia en la susceptibilidad del huésped a las enfermedades, ya que están involucradas en el control del apetito, el balance de energía, la obesidad, la diabetes, la función inmune, las alergias, las alteraciones del comportamiento, las enfermedades cardiovasculares, y los cánceres tales como el cáncer de estómago.
- Los prebióticos no son digeridos por las enzimas digestivas del tracto gastrointestinal alto, por lo que alcanzan el intestino grueso donde son degradados por la microbiota intestinal, generando una biomasa bacteriana saludable y un pH óptimo intraluminal que inhibe el crecimiento de *E. coli*, *Clostridium*, y otras bacterias patógenas pertenecientes a los géneros *Listeria*, *Shigella*, o *Salmonella*; pero a su vez incrementa el recuento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, por lo que afectan beneficiosamente al huésped.
- Los polifenoles son conocidos por su actividad antioxidante y su capacidad de captación de radicales libres pero se están empezando a considerar como un concepto emergente de prebiótico ya que tanto los polifenoles como sus metabolitos pueden modular la microbiota intestinal, mejorando el crecimiento de bacterias beneficiosas, mientras competitivamente se excluyen bacterias patógenas específicas, lo cual tiene un impacto importante en la salud.
- La ingesta de fibra reduce el riesgo de enfermedades tales como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, debido a su acción prebiótica en el organismo.
- Existe interacción entre fibra y polifenoles, ya que la fibra dietética puede reducir la biodisponibilidad de macronutrientes, afectando también en la absorción de los polifenoles por distintos mecanismos.

- Para mantener la salud intestinal es importante adoptar una dieta alta en carbohidratos no digeribles, los cuales alcanzan el colon para la fermentación por la microbiota intestinal, con cantidades limitadas en proteínas y grasas y la suplementación de la dieta con prebióticos, ya que pueden promover el crecimiento de bacterias beneficiosas tales como *Bifidobacterium* spp. y *Lactobacillus* spp, estimulando también la producción de ácidos grasos de cadena corta y reduciendo el pH, inhibiendo así el crecimiento de patógenos.

8. CONCLUSIONS

From this literature review we have been able to obtain the following conclusions:

- The diet has a great influence on the composition of the intestinal microbiota and therefore affects health, in a beneficial or harmful way.
- Alterations in the microbiota have a great influence on host susceptibility to disease as it is involved in appetite control, energy balance, obesity, diabetes, immune function, allergies, behavioral disorders, cardiovascular diseases, and cancers such as stomach cancer.
- Prebiotics are not digested by the digestive enzymes of the upper gastrointestinal tract, so they reach the large intestine, where they are broken down by the intestinal microbiota, generating a healthy bacterial biomass and optimum intraluminal pH, that inhibits the growth of *E. coli*, *Clostridium* and other pathogenic bacteria belonging to the genera *Listeria*, *Shigella*, or *Salmonella*; but in turn increases the count of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, which beneficially affect the host.
- Polyphenols are known for their antioxidant activity and ability of free radical scavenging, but they are starting to be considered as emerging prebiotics, as both polyphenols and their metabolites can modulate intestinal microbiota, improving the growth of specific strains of beneficial bacteria, while specific pathogenic bacteria are competitively excluded, and this may have a major impact on health.
- The intake of fiber reduces the risk of diseases such as cancer and cardiovascular disease, because of their prebiotic action in the body.
- There is an interaction between the two components, fiber and polyphenols, as dietary fiber may reduce the bioavailability of macronutrients and also affects the absorption of polyphenols by different mechanisms.

- To maintain intestinal health, it is important to adopt a high indigestible carbohydrates diet, which reach the colon for fermentation by the intestinal microbiota, with limited protein and fat and dietary supplementation with prebiotics, since they can promote the growth of beneficial bacteria such as *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus* spp, also stimulate the production of short-chain fatty acid and reducing the pH, thereby inhibiting the growth of pathogens.

9. VALORACIÓN DE LA ASIGNATURA

La asignatura “Trabajo Fin de Grado” me ha aportado conocimientos en el tema de cómo influyen distintos componentes presentes en los alimentos en la composición de la microbiota intestinal y su impacto en la salud, así como en llevar a cabo una revisión bibliográfica trabajando con bases de datos, en este caso Pubmed, y con textos de base científica en inglés, mejorando así mi vocabulario en este idioma y familiarizándome a trabajar con él. Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica también he sido necesario aprender a seleccionar de forma más rigurosa los textos y a recoger la información que interesaba, redactándola de forma clara y precisa para que pudiese presentarse en un entorno de carácter divulgativo.

Por otra parte, también he aprendido a elaborar y diseñar un sitio web, introduciendo contenidos en diferentes formatos, tanto textual como multimedia. Este hecho es muy relevante, ya que cada vez se utiliza más este entorno como medio de información.

Finalmente, no solo es importante esta asignatura para aprender acerca del tema que trabajas, sino también del proceso de elaboración de un informe, la búsqueda y selección de información contrastada, así como su síntesis y la cita adecuada de sus autores y fuentes.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Etxeberria U, Fernández-Quintela A, Milagro F, Aguirre L, Martínez JA, Portillo M. Impact of Polyphenols and Polyphenol-Rich Dietary Sources on Gut Microbiota Composition. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2013; 61(40): 9517-33
2. Scott K, Gratz S, Sheridan P, Flint H, Duncan S. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological Research* 2013; 69(1): 52-60
3. Ozdal T, Sela D, Xiao J, Boyacioglu D, Chen F, Capanoglu E. The Reciprocal Interactions between Polyphenols and Gut Microbiota and Effects on Bioaccessibility. *Nutrients* 2016; 8(2): 78
4. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients* 2013; 5(4): 1417-35
5. Duda-Chodak A, Tarko T, Satora P, Sroka P. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. *European Journal of Nutrition* 2015; 54(3): 325-41
6. Tuohy K, Conterno L, Gasperotti M, Viola R. Up-regulating the Human Intestinal Microbiome Using Whole Plant Foods, Polyphenols, and/or Fiber. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2012; 60(36) :8776-82
7. Valdés L, Cuervo A, Salazar N, Ruas-Mdiedo P, Gueimonde M, González S. The relationship between phenolic compounds from diet and microbiota: impact on human health. *Food and Function* 2015; 6(8): 2424-39
8. Conlon M, Bird A. The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients* 2014; 7(1): 17-44
9. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria* 2012; 27(1): 76-89
10. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, González-Sarrías A, Tomás-Barberán FA, García-Conesa MT, Espín JC. Resveratrol and Clinical Trials: The Crossroad from In Vitro Studies to Human Evidence. *Current Pharmaceutical Design* 2013; 19(34): 6064-93

11. Flores L, Zarain A. Papel de la dieta rica en fibra en la prevención y tratamiento del cáncer: terapia dirigida al manejo del calcio intracelular. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 2014; 57(5): 56-61
12. Olagnero G, Abad A, Bendersky S, Genevois C, Granzella L, Montonati M. Alimentos funcionales: fibra, prebióticos, probióticos y simbióticos. *Dieta* 2007; 25(121): 20-33
13. Guarner F, Sastre A, Requejo A, Ruiz-Roso B, Gómez-Martínez S, Esperanza L et al. *Libro Blanco de la Fibra Dietética*. 2º ed. Asturias.2008.
14. Lattimer JM, Haub MD. Effects of Dietary Fiber and Its Components on Metabolic Health. *Nutrients* 2010; 2(12): 1266-89
15. Hugo Palafox C, Ayala Zavala J, González Aguilar A. The Role of Dietary Fiber in the Bioaccessibility and Bioavailability of Fruit and Vegetable Antioxidants. *Journal of food science* 2011; 76(1): R6-R15
16. Wonq JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006; 40(3): 235-43