



Unitat de Nutrició Humana
Departament de Bioquímica i Biotecnologia
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus
Universitat Rovira i Virgili

**EFECTOS METABÓLICO-TERAPÉUTICOS A CORTO
Y LARGO PLAZO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON
FIBRA DIETÉTICA**

TESIS DOCTORAL

Rafel Balanzà Roure

Reus, 2006



Unitat de Nutrició Humana
Departament de Bioquímica i Biotecnologia
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus
Universitat Rovira i Virgili

**EFECTOS METABÓLICO-TERAPÉUTICOS A CORTO
Y LARGO PLAZO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON
FIBRA DIETÉTICA**

TESIS DOCTORAL

Rafel Balanzà Roure

Reus, 2006

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jordi Salas Salvadó, principal responsable de esta tesis, por haberme permitido aprender tantas cosas, por su ejemplo de profesionalidad y por haber confiado en mí.

A la Dra. Pilar García Lorda, por su generosa implicación y rigor científico.

A la Dra. Ana Anguera Vilà, por su fundamental contribución en la realización del estudio experimental a largo plazo.

A la *Direcció General de Salut Pública del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya*, y especialmente a Conxa Castell, por su colaboración en la consecución de los datos del estudio epidemiológico *Examen de Salut Catalunya 2002*.

A todos los voluntarios que participaron en los estudios, sin cuya generosa participación no hubiéramos podido ni empezar.

A Isabel Mejías Rangil, por su impecable dedicación como dietista principal de esta tesis.

A Alberto Ameijide, por ser guía e impagable ayuda en el complejo mundo de la estadística.

A la Dra. Mónica Bulló por su precisa ayuda y participación en los aspectos metodológicos y en muchos otros.

A Carles Munné, por su siempre eficaz colaboración administrativa.

A todos los miembros, actuales y anteriores, de la Unitat de Nutrició Humana, por su constante disponibilidad y ayuda.

A mi hermana Núria y a la *colla menorquina*, Pere, María y Nurieta, por los buenos ratos vividos y por los que han de venir.

A Marta, Pau y Aina, mi gran tesoro y permanente alegría.

*Als meus pares, Rafel i Núria,
pel seu suport incondicional i estimació.*

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

AACC: American Association of Cereal Chemists

ADA: American Diabetes Association

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

AOAC: Association of Official Analytical Chemists

CCR: Cáncer colorrectal

CFCA: Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario

DE: Densidad energética

DM: Diabetes *mellitus*

DM-2: Diabetes *mellitus* tipo 2

DRI: Dietary Reference Intake

GLC: Cromatografía gas-líquido

GLP-1: Péptido glucagon-like 1

HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada A_{1c}

HDLc: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia

HTA: Hipertensión arterial

IMC: Índice de masa corporal

kcal: Kilocalorías

LDLc: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C reactiva

PIT: Población por intención de tratar

R24horas: Registro dietético de 24 horas

TAD: Tensión arterial diastólica

TAS: Tensión arterial sistólica

VLDLc: Colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1. Introducción	1
2. Definición y tipos de fibra dietética	5
3. Fuentes naturales y sintéticas de fibra dietética	13
4. Métodos de determinación de la fibra dietética en los alimentos	21
5. Ingesta actual de fibra dietética y recomendaciones nutricionales	26
6. Efectos de la fibra dietética sobre el tracto gastrointestinal	32
6.1. Formación de geles en el estómago y en el intestino delgado	34
6.2. Efectos de la fermentación de la fibra por parte de las bacterias colónicas	37
6.2.1. Efectos de la fermentación en la flora bacteriana colónica	40
6.2.2. Efectos intestinales de los productos de la fermentación	42
6.3. Efecto absortivo y trófico en el colon	43
7. Fibra dietética, peso corporal y obesidad	46
7.1. La obesidad como un problema de salud pública	46
7.2. Efectos de la fibra sobre el apetito, la saciedad y el balance energético	49
7.3. El papel de la fibra dietética en la obesidad	56
7.3.1. Efectos sobre la ingesta energética.....	60
7.3.2. Efectos sobre la absorción de nutrientes energéticos.....	62
7.3.3. Efectos sobre la respuesta metabólica	62
8. Fibra dietética y diabetes <i>mellitus</i>	65
9. Fibra dietética y metabolismo lipídico	70
10. Fibra dietética y riesgo cardiovascular	75
11. Inflamación y factores de riesgo cardiovascular	79
12. Fibra dietética y otras patologías	82
12.1. Hipertensión arterial	82
12.2. Estreñimiento	83
12.3. Diarrea	85
12.4. Enfermedad Diverticular	86
12.5. Colitis Ulcerosa	86
12.6. Cáncer colorrectal	87
13. Efectos adversos de la fibra dietética	90
13.1. Disminución en la biodisponibilidad de minerales esenciales	90
13.2. Impacto en el crecimiento	91
13.3. Hipersensibilidad	91
13.4. Obstrucción esofágica y bezoar	92
13.5. Interacción con los fármacos	93
II. JUSTIFICACIÓN	95

Índice

III. OBJETIVOS

1. Estudio epidemiológico	97
2. Estudio experimental a corto plazo	97
3. Estudio experimental a medio-largo plazo	97

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Estudio epidemiológico	99
1.1. Sujetos de estudio	99
1.2. Diseño del estudio	100
1.3. Metodología	100
1.3.1. <i>Enquesta de Salut Catalunya 2002 (ESCA 2002)</i>	100
1.3.2. <i>Examen de Salut Catalunya 2002</i>	100
1.4. Análisis estadístico	103
2. Estudio experimental a corto plazo	106
2.1. Sujetos de estudio	106
2.1.1. Criterios de inclusión	106
2.1.2. Criterios de exclusión	106
2.2. Diseño del estudio	107
2.3. Metodología	107
2.3.1. Tratamiento con fibra dietética	107
2.3.2. Test de tolerancia oral a la glucosa	108
2.3.3. Determinaciones analíticas de la glicemia	108
2.4. Análisis estadístico	108
3. Estudio experimental a medio-largo plazo	109
3.1. Sujetos de estudio	109
3.1.1. Criterios de inclusión	109
3.1.2. Criterios de exclusión	110
3.2. Diseño del estudio	111
3.2.1. Periodo de pre-randomización	111
3.2.2. Periodo de intervención	112
3.3. Metodología	113
3.3.1. Dieta moderadamente hipocalórica	114
3.3.2. Tratamiento con fibra o sustancia control	115
3.3.3. Duración del tratamiento	115
3.3.4. Evaluación del peso y del perímetro de la cintura y de la cadera	115
3.3.5. Determinación de la sensación de saciedad	116
3.3.6. Evaluación de la adherencia a la dieta	116
3.3.7. Evaluación de la adherencia al tratamiento	117
3.3.8. Estimación de la actividad física	117
3.3.9. Medición de la tensión arterial	118

3.3.10. Toma de medicaciones concomitantes	118
3.3.10.1. Suplementos de hierro	118
3.3.10.2. Metformina	118
3.3.10.3. Otros fármacos concomitantes permitidos	119
3.3.10.4. Fármacos concomitantes prohibidos	119
3.3.11. Criterios de interrupción	120
3.3.12. Determinaciones analíticas	120
3.3.12.1. Bioquímica de rutina	120
3.3.12.2. Perfil lipídico	121
3.3.12.3. Hemoglobina glicosilada	121
3.3.12.4. Insulina y Glucosa	121
3.4. Análisis estadístico	122
3.4.1. Poblaciones consideradas	122
3.4.2. Análisis estadístico	122
3.4.2.1. Comparación de las características basales	122
3.4.2.2. Análisis de eficacia	123
3.4.2.3. Análisis de seguridad	124

V. RESULTADOS

1. Estudio epidemiológico	125
1.1. Características demográficas y medidas antropométricas	125
1.2. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular	126
1.3. Niveles plasmáticos de los marcadores bioquímicos estudiados	127
1.4. Ingesta energética y de nutrientes	128
1.5. Ingesta de fibra, riesgo cardiovascular y parámetros de adiposidad	136
2. Estudio experimental a corto plazo	137
3. Estudio experimental a medio-largo plazo	140
3.1. Características de la población estudiada	140
3.1.1. Características demográficas	140
3.1.2. Grupos poblacionales estudiados	140
3.1.3. Características biomédicas al inicio del estudio	143
3.1.3.1. Obesidad y sobrepeso	144
3.1.3.2. Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	144
3.1.3.3. Hipertensión Arterial	145
3.1.3.4. Dislipemia	145
3.1.3.5. Menopausia y terapia estrogénica sustitutoria	146
3.1.3.6. Actividad física	146
3.1.3.7. Hábito tabáquico	147
3.2. Estado nutricional de la población al inicio del estudio	148
3.2.1. Parámetros antropométricos	148
3.2.2. Parámetros bioquímicos del metabolismo de los hidratos de carbono	149

Índice

3.2.3. Parámetros bioquímicos del metabolismo lipídico	150
3.3. Datos de la ingesta alimentaria durante el estudio	150
3.3.1. Ingesta energética y de nutrientes al inicio del estudio	150
3.3.2. Variación de la ingesta energética y de nutrientes	151
3.4. Eficacia en los datos antropométricos	152
3.4.1. Pérdida de peso corporal	152
3.4.2. Perímetros de cintura y cadera e índice cintura-cadera	154
3.5. Eficacia en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos	155
3.5.1. Parámetros bioquímicos del metabolismo de los hidratos de carbono	155
3.5.1.1. Valores en la semana 24	155
3.5.1.2. Variación durante el estudio	157
3.5.2. Parámetros bioquímicos del metabolismo lipídico	159
3.5.2.1. Valores en la semana 24	159
3.5.2.2. Variación durante el estudio	160
3.6. Eficacia en el tratamiento hipoglucemiante	162
3.7. Eficacia en la tensión arterial	162
3.8. Eficacia en los marcadores séricos de inflamación	163
3.9. Efectos sobre la saciedad	164
3.10. Tolerancia al tratamiento.....	165

VI. DISCUSIÓN

1. Estudio epidemiológico	167
2. Estudio experimental a corto plazo.....	172
3. Estudio experimental a medio-largo plazo	173
3.1. Pérdida de peso corporal	174
3.2. Eficacia en el metabolismo de los hidratos de carbono	180
3.3. Eficacia en el metabolismo de los lípidos	185
3.4. Eficacia en la tensión arterial	190
3.5. Eficacia en los marcadores inflamatorios	193
3.6. Limitaciones de nuestro estudio	194

VII. CONCLUSIONES	197
--------------------------------	------------

VIII. BIBLIOGRAFÍA	199
---------------------------------	------------

I. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El papel de la fibra dietética en la salud humana es objeto de discusión entre la comunidad científica desde hace unas cuantas décadas. En el este de África, hace ya más de 30 años, Trowell realizó unas observaciones, confirmadas más tarde por Burkitt, sugiriendo que una alimentación rica en fibra e hidratos de carbono no refinados protegía frente a numerosas patologías propias de los países occidentales como la enfermedad cardiovascular, la diabetes *mellitus*, el cáncer de colon, la obesidad, la hipercolesterolemia, la enfermedad diverticular y el estreñimiento, entre otras (Trowell, 1972 a y b; Burkitt, 1975).

Desde entonces, numerosos estudios han intentado evaluar la importancia del consumo de la fibra dietética para nuestra salud y, en muchos casos, los resultados obtenidos han sido contradictorios.

Es importante reconocer que, desde que Hipsley aplicó en 1953 el término "fibra dietética" como una forma sencilla de referirse a los constituyentes no digeribles que forman la pared celular vegetal, el concepto de fibra dietética ha ido evolucionando de forma continuada hasta el presente. De hecho, la definición exacta del término es todavía hoy motivo de controversia, debido a las diferentes aproximaciones realizadas por la comunidad científica a diversos aspectos de la fibra dietética y su impacto en la salud. El consenso actual de la *American Association of Cereal Chemists (AACC)* define a la fibra dietética como la parte comestible de los vegetales y los análogos de carbohidratos, que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado humano, y que son fermentados parcial o totalmente en el intestino grueso. Según la *AACC*, la fibra dietética incluye polisacáridos, oligosacáridos, lignina y otras sustancias vegetales asociadas (Jones, 2000).

Por otra parte, es evidente la gran heterogeneidad de las diferentes sustancias incluidas en las sucesivas definiciones de fibra dietética. Cada tipo de fibra tiene unas características físicas, químicas y fisiológicas únicas, lo que supone una dificultad añadida en su identificación, clasificación y estudio de su importancia nutricional.

La opción de usar la fibra dietética como herramienta terapéutica y como estrategia preventiva es muy atractiva por muchas razones científicas y sociales. La percepción general de la fibra dietética como una sustancia natural y sana, fundamentada en diversas teorías fisiológicas, respalda la recomendación generalizada de su consumo como medida terapéutica en el manejo de diversas patologías, algunas de ellas altamente prevalentes como la obesidad, la diabetes *mellitus*, la dislipemia o el síndrome metabólico. La literatura científica, en cambio, no es del todo coincidente con este entusiasmo. De hecho, muchos datos apoyan parcialmente este posicionamiento, mientras que algunos hallazgos apuntan en sentido contrario (Roediger, 1980; Pitcher, 1996; Harris, 1999). Las causas contribuyentes a esta controversia podrían no estar originadas en la misma fibra, sino en la heterogeneidad de las fibras dietéticas estudiadas, en la variabilidad de las dosis utilizadas y en la duración del tratamiento. Además, la mayoría de estudios realizados adolecen de falta de comparabilidad, por ejemplo, en el origen de la fibra dietética (alimentos naturales *versus* alimentos enriquecidos *versus* suplementos artificiales con distinto grado de purificación), en la selección de los individuos y en la metodología empleada en la valoración de la ingesta dietética. En este mismo sentido, a pesar del amplio convencimiento sobre el beneficio para la salud que supone el consumo de la fibra dietética, los datos provenientes de ensayos randomizados, a doble ciego y controlados, no han existido hasta hace muy poco tiempo (James, 2003).

A pesar de las evidencias acumuladas a favor del consumo de fibra, las recomendaciones actuales sobre qué tipo de fibra consumir y cuál es la cantidad óptima están aún por definir. La ingestión de una cantidad elevada de fibra (>25-30 g/día), a partir de diferentes fuentes alimentarias (frutas, verduras, legumbres y cereales) parece ser la

única manera de prevenir muchas de las enfermedades enumeradas, ya que esta aproximación supone beneficios adicionales como la consecuente reducción en la ingesta lipídica y el aumento en la ingesta de sustancias antioxidantes (figura 1). El consumo de un tipo determinado de fibra (soluble o insoluble) queda limitada al tratamiento de ciertos procesos, porque su relación individual con muchas enfermedades está aún pendiente de determinar. Así, se ha renovado el interés por la posibilidad de emplear fibra soluble en el tratamiento de la diabetes, la dislipemia y la obesidad.

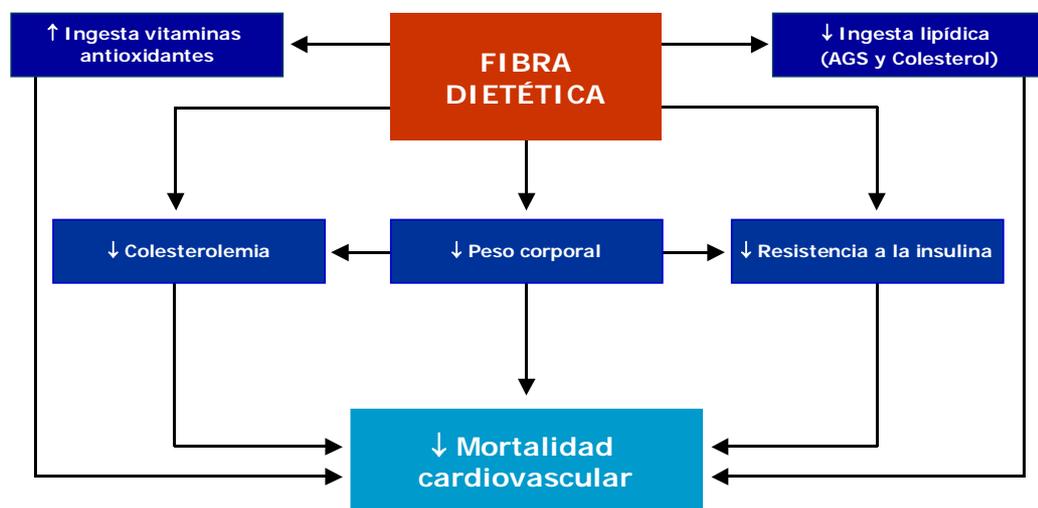


Figura 1. Posibles efectos saludables de la fibra dietética.

Muy probablemente, la fibra dietética no sea la panacea para todas las enfermedades mencionadas en los estudios epidemiológicos, tal y como se sugirió en un principio, sino mas bien un nutriente funcional, es decir, con efectos saludables en un buen número de situaciones patológicas o tal vez sea, simplemente, un marcador de un hábito dietético y un estilo de vida más saludable y, por tanto, protector frente a diversas enfermedades.

El objetivo de esta tesis doctoral es aportar más datos en esta cuestión. No únicamente en cuanto al consumo actual de fibra dietética y a la relación epidemiológica entre la ingesta de fibra y el desarrollo de enfermedades como la obesidad, diabetes y dislipemia, sino en el uso de la fibra como agente terapéutico, en base a los conocimientos actuales

que se tienen sobre sus diferentes mecanismos de acción. Para conseguir este objetivo estructuramos esta tesis de la siguiente forma:

- a. Analizamos los resultados de un estudio epidemiológico (*Examen de Salut Catalunya 2002*), para evaluar la ingesta reciente de fibra dietética en la población catalana y la posible relación epidemiológica entre el consumo de fibra dietética con diferentes factores de riesgo cardiovascular.

- b. Realizamos un estudio experimental para evaluar los efectos agudos de la ingesta de una mezcla de fibras dietéticas (plantago ovata y glucomanano) sobre los niveles de glicemia post-prandial en individuos sanos.

- c. Realizamos otro estudio experimental para evaluar los efectos a medio-largo plazo (6 meses) de la suplementación de la misma mezcla de fibras dietéticas sobre el peso corporal, el control metabólico de la diabetes y otras variables en pacientes obesos y con diabetes *mellitus* tipo 2.

2. DEFINICIÓN Y TIPOS DE FIBRA DIETÉTICA

El establecimiento de una definición para la fibra dietética no ha sido, históricamente, una tarea fácil. De hecho, todavía hoy, no existe una definición universalmente aceptada de la fibra dietética (*FAO/WHO Expert Consultation, 1998*).

Uno de los principales problemas para cualquier definición de fibra dietética es encontrar el equilibrio, en cada momento, entre el conocimiento acerca de sus efectos fisiológicos y nutricionales, y las posibilidades de los métodos analíticos disponibles para su determinación. Una definición válida para el análisis nutricional de los alimentos, requiere la especificación exacta de su naturaleza química así como la disponibilidad de métodos de laboratorio reproducibles que permitan la inclusión de los resultados del análisis en las tablas de composición y etiquetaje de los alimentos. Por desgracia, en la actualidad, no hay un consenso total respecto a los métodos de laboratorio a utilizar para cuantificar la fibra dietética de un alimento. De hecho, diversos comités científicos están de acuerdo en la necesidad inmediata de volver a evaluar los métodos que se están utilizando en la determinación de la fibra dietética (McCleary, 2003).

Fue Hipsley, en 1953, quien acuñó por primera vez el término "fibra dietética" como una forma sencilla de referirse a los constituyentes no digeribles que forman la pared celular vegetal (Hipsley, 1953).

Entre 1972 y 1975, Burkitt, Trowell y Painter, adoptaron el término fibra dietética para describir los remanentes de los componentes vegetales que son resistentes a la hidrólisis por parte de los enzimas alimentarios humanos (Burkitt, 1972; Trowell, 1972a, 1972b, 1974; Painter, 1975). Fue, por tanto, una definición botánico-fisiológica basada en la ausencia de su digestión en el intestino delgado humano, y en donde las paredes celulares vegetales constituyen la mayor fuente de material resistente a la digestión. Los componentes incluidos eran: celulosa, hemicelulosa, lignina y sustancias asociadas menores como ceras, cutinas y suberinas. Sobre este concepto de fibra dietética, se

postuló la "Teoría de la Fibra Alimentaria", basada en la relación inversa existente entre su consumo y la incidencia de enfermedades crónicas del mundo occidental.

En 1976, se amplió esta definición para incluir a todos los polisacáridos vegetales no digeribles, especialmente polisacáridos vegetales de reserva como: gomas, celulosas modificadas, mucílagos, oligosacáridos y pectinas (Trowell, 1976). La inclusión de estas sustancias se debió a los avances químicos producidos entre 1972 y 1976, y a la evidencia de que las sustancias incluidas presentaban las propiedades fisiológicas atribuidas a la fibra dietética, aunque no tuvieran su origen en la pared celular vegetal.

Constituyentes de la fibra dietética según la definición de Trowell y cols. (1976).

- Celulosa
- Celulosas modificadas
- Hemicelulosa
- Gomas
- Mucílagos
- Pectinas
- Oligosacáridos
- Lignina
- Ceras
- Cutinas
- Suberinas

A partir de este nuevo concepto, considerado durante mucho tiempo como la definición *gold-standar* de la fibra dietética, se estableció una metodología analítica (método oficial 985.29 de la *Association of Official Analytical Chemists*) adaptada al nuevo concepto de fibra dietética propuesto por Trowell y cols. (1976), y también de amplio reconocimiento por la comunidad científica (Prosky, 1984, 1985; Horwitz, 2000).

Desde la aceptación general de la definición de Trowell y cols. (1976), la investigación sobre la fibra dietética ha evolucionado en gran medida y han sido descritas nuevas formas de fibra. Consecuentemente, empezaron a emerger dudas sobre si la definición de Trowell era todavía la más adecuada y, si la metodología cuantitativa para la

determinación de la fibra dietética era la más exacta. Si se tiene en cuenta la gran diversidad en la composición química de las paredes celulares entre las diferentes especies vegetales, en los diferentes tipos celulares, en el estado de maduración de la planta y en las condiciones de cultivo empleadas, no debe de extrañarnos la aparición de contradicciones a la hora de definir y cuantificar la fibra dietética. Hay demasiadas excepciones a la definición original y a las posteriores, de manera que ninguna ha sido aceptada por toda la comunidad científica que trabaja en el tema (Cummings, 1997).

En 1999 la *American Association of Cereal Chemists (AACC)* propuso una nueva definición de la fibra dietética como: "la parte comestible de los vegetales y los análogos de carbohidratos, que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado humano, y que son fermentados parcial o totalmente en el intestino grueso". Esta definición de fibra dietética incluye polisacáridos, oligosacáridos, lignina, y otras sustancias vegetales asociadas. Además se afirma que la fibra dietética promueve efectos fisiológicos beneficiosos como laxación, y/o disminución del colesterol plasmático, y/o atenuación de la glucemia (Jones, 2000; Anonymus, 2001).

Constituyentes de la fibra dietética según la definición de la *American Association of Cereal Chemists* (Jones, 2000; Anonymus, 2001).

Polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos resistentes o no digeribles

- Celulosa
- Hemicelulosa
- Arabinoxilanos
- Arabinogalactanos
- Polifruktosas
- Inulina
- Oligofruktanos
- Galacto-oligosacáridos
- Gomas
- Mucílagos
- Pectinas

Análogos de carbohidratos

- Dextrinas indigeribles
- Maltodextrinas resistentes
- Dextrinas resistentes de la patata
- Componentes carbohidratados sintetizados
- Polidextrosa
- Metilcelulosa
- Hidroxipropilmetilcelulosa
- Almidones resistentes

Sustancias no polisacáridos

- Ligninas
- Ceras
- Fitatos
- Cutinas
- Saponinas
- Suberina
- Taninos

Esta definición coincide con la consideración tradicional de la fibra dietética como de origen vegetal. Los componentes principales de la fibra dietética incluidos en la definición de la AACC son: polisacáridos como la celulosa y la hemicelulosa, oligosacáridos formados por polímeros de 3 a 10 monosacáridos y análogos de carbohidratos, es decir, aquellas sustancias producidas durante el procesamiento químico o físico de polisacáridos amiláceos y que han demostrado alguna de las propiedades fisiológicas y saludables de los otros componentes de la fibra dietética (Jones, 2000; Anonymus, 2001). También se incluyen en esta definición sustancias no polisacáridos como: lignina, ceras, cutinas, suberina y derivados indigeribles de ácidos grasos, que están íntimamente ligadas a los componentes polisacáridos de la fibra dietética, añadiéndoles mayor resistencia a la digestión (DeVries, 2003). La resistencia a la digestión y absorción en el intestino delgado es una característica única de la fibra dietética respecto al resto de componentes alimentarios de la ingesta en humanos. Para ser aprovechados, los nutrientes deben ser solubilizados, hidrolizados y absorbidos en la mucosa del intestino delgado. La fibra dietética, en cambio, atraviesa el intestino delgado sin ser digerida y alcanza el intestino grueso donde continúa ejerciendo acciones fisiológicas. La fibra, según la AACC, se considera parcial o totalmente fermentable en el intestino grueso y esta propiedad fisiológica está relacionada, en parte, con los efectos saludables de la fibra dietética. Concretamente, la fermentación tiene un efecto positivo sobre la laxación y el pH colónico, entre otros aspectos que se comentarán posteriormente. En definitiva, los constituyentes alimentarios que son incluidos en esta definición no son demasiado diferentes de aquellos incluidos en la definición inicial de Trowell y cols. (1976), y este hecho es favorable debido a que la inmensa mayoría de la investigación que fundamenta los efectos saludables de la fibra dietética está basada en la definición de los años 70. Además, las tres funciones fisiológicas que han fundamentado las evidencias científicas están incluidas en la nueva definición. No obstante, se hace necesaria una modificación en la metodología analítica que se adecúe a las nuevas sustancias incluidas en el concepto de fibra dietética, especialmente en la determinación de aquellos componentes extremadamente solubles de la fibra que previamente no habían sido correctamente cuantificados.

Por su parte, el *Food and Nutrition Board of the US Institute of Health* también ha propuesto la siguiente definición de fibra dietética: "aquellos hidratos de carbono no digeribles y lignina, presentes intrínsecamente y de forma intacta en las plantas". Por otra parte define la fibra funcional como: "los hidratos de carbono no digeribles que poseen efectos fisiológicos beneficiosos en humanos". Finalmente, define la fibra total como la suma de fibra dietética y fibra funcional (Anonymus, 2001).

Otras propuestas recientes consideran la definición de fibra dietética desde un punto de vista mucho más amplio, como: "cualquier componente dietético que alcanza el colon sin ser absorbido por el intestino humano sano" (Ha, 2000). El marco de esta nueva definición y clasificación está basado en recientes avances, no solo en la disciplina de la nutrición humana sino también en la citología vegetal. Así, esta definición, amplía el concepto a otras sustancias diferentes de los polisacáridos de la pared celular vegetal. Esta definición apuesta por no asociar el concepto de fibra con el de polisacárido, debido a que sustancias no polisacáridos como por ejemplo la lignina y la cutina, han demostrado algunas de las propiedades atribuidas a la fibra dietética. Esta definición tampoco presupone que las propiedades fisiológicas de la fibra se producen cuando ésta alcanza el colon. Se admiten funciones realizadas en el intestino delgado con repercusión nutricional, como el retraso o disminución de la absorción de otros nutrientes como el almidón o las proteínas, de manera que si la absorción de estos últimos está suficientemente disminuida como para que puedan alcanzar el colon, ellos mismos se convierten en fibra dietética de acuerdo a esta definición. Es decir, cualquier nutriente que alcance el colon, debido a diversos motivos que restrinjan su absorción en el intestino delgado, debería considerarse también fibra dietética. Así, la fibra que alcanza el colon puede proceder de la pared celular vegetal de diversos alimentos, de material alimentario atrapado y también de material alimentario no absorbible, como el almidón resistente, oligosacáridos no digeribles, olestra y otros. Por otra parte, esta definición está fundamentada en sus efectos fisiológicos pero no en efectos saludables, ya que asume que el beneficio para la salud que puede proporcionar un tipo de fibra puede no ser aplicable para otro tipo diferente. Según esta propuesta, la fibra se clasifica tal y como se

puede observar en la figura 2, en función de la degradación microbiológica, el origen físico de la fibra y de su estructura química.

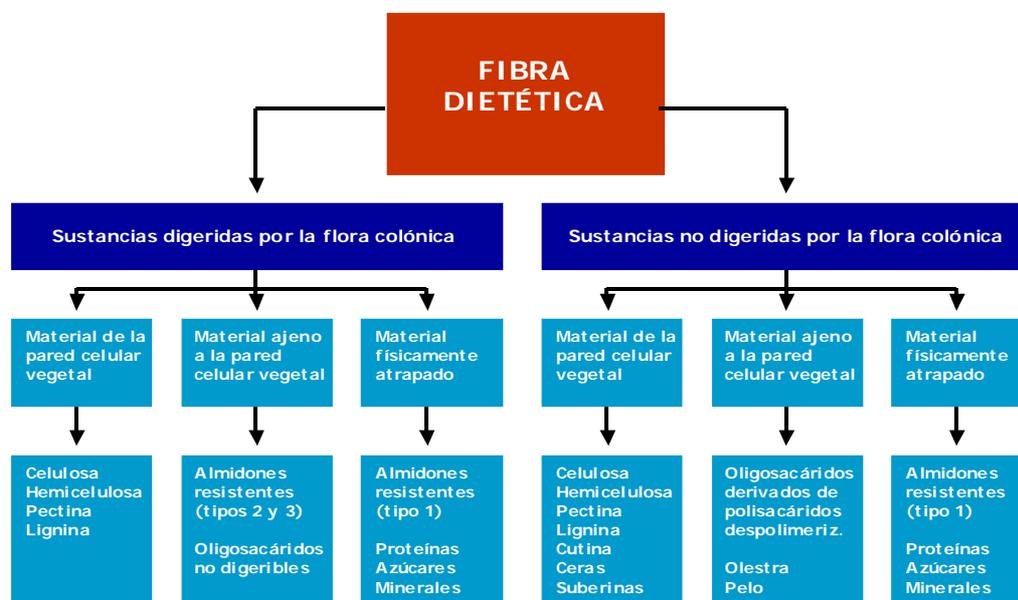


Figura 2. Clasificación de la fibra dietética según la definición de Ha y cols. (2000).

En definitiva, un punto en común que comparten todas las definiciones sobre la fibra dietética, es el hecho de que integran sus propiedades físicas y fisiológicas, así como sus diversos efectos tanto a nivel local gastrointestinal como a nivel sistémico. Desde este punto de vista, se ha definido a la fibra dietética como una mezcla compleja y heterogénea de diferentes sustancias de origen vegetal que son resistentes a la digestión por parte de los enzimas intestinales humanos (James, 2003; Kay, 1982). La localización natural de estas sustancias vegetales es en la pared celular vegetal, donde desempeñan funciones estructurales. También se pueden encontrar secretadas por las plantas en respuesta a una agresión, como es el caso de las gomas y los mucílagos (Aspinall, 1973). Este grupo de sustancias vegetales está formado mayoritariamente por polisacáridos no amiláceos (celulosa, hemicelulosas, pectinas, gomas, mucílagos, polisacáridos de algunas algas como los alginatos y carragenatos) y también la lignina. Con posterioridad se han incluido dentro del concepto de fibra dietética otras sustancias como ciertos polisacáridos amiláceos, llamados almidones resistentes, que son parcialmente resistentes a la

degradación enzimática intestinal, así como algunos oligosacáridos no digeribles como los fructooligosacáridos (inulina y oligofructosa). En la tabla 1 se resumen las principales sustancias incluidas en el concepto de fibra dietética juntamente con su composición química (Kay, 1982).

Tabla 1. Principales tipos de fibra dietética y sus componentes químicos (Kay, 1982; modificada).

Fibra	Componentes químicos
Celulosa	Glucosa.
Hemicelulosas	Xilosa, Arabinosa, Manosa, Galactosa, Glucosa, Ác. Glucurónico.
Lignina	Derivados alcohólicos.
Gomas	Ácido Glucurónico, Xilosa, Fructosa, Galactosa.
Pectinas	Ácido Galactourónico, Arabinosa, Xilosa, Fucosa.
Mucilagos	Galactosa, Manosa, Ácido Galactourónico, Galactosa.
Alginatos y Carragenatos	Manosa, Xilosa, Ácido Glucurónico, Glucosa, Galactosa.
Almidones resistentes	Glucosa.
Fructooligosacáridos	Fructosa.

La dieta humana contiene además, otras sustancias vegetales no incluidas en algunas de las clasificaciones de fibra dietética, pero que son similares a ésta en cuanto que resisten la digestión enzimática en el intestino delgado. Entre ellas se encuentran las cutinas, suberinas, ésteres poliméricos de ácidos grasos, productos glucoproteicos procedentes de la reacción de Maillard acontecida durante el procesamiento térmico de los alimentos, esteroides vegetales, inositol, silica, saponinas y otros glicósidos y materiales hidroxifenólicos como los taninos. A menudo es difícil disociar los efectos fisiológicos de estas sustancias de aquellos verdaderamente causados por las sustancias incluidas habitualmente en la definición de fibra dietética (Southgate, 1976).

Por todo ello, es importante reconocer la gran heterogeneidad de las sustancias consideradas como fibra dietética. Cada tipo diferente de fibra tiene unas características físicas, químicas y fisiológicas particulares. Es importante tener en cuenta dicha heterogeneidad a la hora de valorar adecuadamente la literatura científica. Este hecho debería promover nuevos esfuerzos en la identificación y clasificación de la fibra dietética.

3. FUENTES NATURALES Y SINTÉTICAS DE FIBRA DIETÉTICA

De forma natural, solo se encuentra fibra dietética en alimentos de origen vegetal, como frutas, verduras, cereales, legumbres y frutos secos.

La localización mayoritaria la encontramos en la pared celular de los vegetales (*FAO/WHO Expert Consultation, 1998*), pero también en el material atrapado en las redes formadas por las mismas paredes celulares de las plantas o incluso otro material, que de esta forma no es absorbido y por tanto es capaz de alcanzar el colon de forma intacta (Ha, 2000).

Las paredes celulares vegetales tienen una composición variable (tabla 2) en función de la especie y tipo celular. La clase y proporción de los principales componentes de la pared celular vegetal varían en cada tipo celular, y también presentan variación en función del tipo de planta que se trate y de las condiciones ambientales de crecimiento de la misma. Esta variabilidad de la pared celular vegetal afecta la velocidad y grado de degradación en el colon. Así, los polisacáridos solubles son rápidamente despolimerizados y utilizados como fuente energética por la población microbiana. Los polisacáridos pécticos, aunque son parcialmente solubles, son degradados más rápidamente por la flora bacteriana que otros polímeros de la pared celular vegetal (Chesson, 1982). Los polímeros no carbohidratados como la lignina, cutina y suberina, y ceras asociadas, permanecen prácticamente sin degradar y no son utilizados por los microorganismos bacterianos.

El material físicamente atrapado sería, normalmente, hidrolizado por los enzimas digestivos del intestino delgado, pero al estar envuelto por una red formada por material de las paredes celulares vegetales, los enzimas no pueden acceder a él debido a que su peso molecular es demasiado elevado para atravesar los poros de la red y también porque las paredes celulares vegetales mantienen unidas partículas multicelulares demasiado grandes como para ser transportadas por difusión (Asp, 1996).

Tabla 2. Descripción de los polisacáridos y otros componentes de la pared celular vegetal.

Celulosa

Glucano agregado en fibras insolubles llamadas microfibrillas. Proporciona el "esqueleto" de la pared celular. La estructura cristalina de la celulosa es diferente en las paredes celulares primarias respecto de las secundarias. En estas últimas se encuentra íntimamente unida a la lignina.

Hemicelulosas

Formadas por diferentes componentes como los xiloglicanos, arabinoxilanos y β -glucanos. Una parte de ellos están íntimamente unidos a la celulosa, cubriendo las microfibrillas, mientras que en los cereales otra parte es soluble y forma soluciones viscosas.

Pectina

Formada por un grupo muy diverso de polisacáridos y con propiedades químicas diferentes. Se ha estudiado mayoritariamente la pectina aislada procedente de cítricos y manzanas. Las características fisicoquímicas de las pectinas solubles son muy diferentes de las pectinas localizadas en el interior de la pared celular.

Lignina

Polímero fenólico unido a las hemicelulosas de la pared celular. La lignina que mantiene unidas las células tiene una proporción alta de unidades guaiacilo (G), que permiten una densidad alta de enlaces. La lignina presente en las paredes delgadas de las células leñosas tiene más unidades siringilo (S). Las paredes celulares con una mayor proporción de lignina polimérica rica en unidades G son más resistentes a la digestión. La lignina de los cereales está menos polimerizada.

Suberina y Cutina

Poliésteres de ácidos grasos de cadena larga y fenoles. Forman, junto a las ceras, cubiertas resistentes y repelentes al agua en las superficies exteriores de las plantas.

La naturaleza de las paredes celulares que forman estas redes influye en la cantidad de material físicamente atrapado que alcanza el colon. Una vez en el colon, si las paredes celulares vegetales no pueden ser fácilmente degradadas por la flora microbiana, el material atrapado puede alcanzar intacto el ano. En general, si la lignina está asociada a

la pared celular vegetal, la totalidad de la pared es menos degradable, incluyendo otros polímeros que normalmente son fácilmente degradables. Es decir, es la estructura más que la composición química el factor determinante (Wilson, 1995).

Las fibras dietéticas no derivadas de la pared celular vegetal incluyen las gomas, mucílagos, alginatos y carragenatos, el almidón resistente, los oligosacáridos no digeribles y nuevas formas de fibra sintética como la olestra que han demostrado poseer un efecto similar a la fibra en el colon (Freston, 1997). El almidón resistente se define como la suma del almidón y sus productos degradados (oligosacáridos y otros) no absorbidos en el intestino delgado de individuos sanos (Asp, 1992). Aunque el almidón, componente básico de la dieta humana, es el único polisacárido alimentario digerible por los enzimas intestinales humanos, diferentes estudios en voluntarios sanos y en cadáveres han mostrado que una importante proporción del almidón alcanza el intestino grueso (Topping, 2001). Los almidones resistentes están presentes en los alimentos por diversas razones. El almidón crudo se digiere de forma dificultosa, por lo que se utiliza la cocción con agua para gelatinizar el almidón y permitir mayor acceso a las amilasas intestinales. La alteración de la estructura del alimento por pulverización u otros procesos culinarios, y la masticación también aumentan la digestión al permitir el acceso a los enzimas digestivos. Al contrario que en el caso de la cocción, el enfriamiento posterior conlleva la formación de cristales resistentes a la digestión. Este proceso se denomina retrogradación, y el contenido en almidones resistentes aumenta cuando los alimentos se someten a un número creciente de ciclos de calentamiento y enfriamiento (Topping, 2003). La estructura química es un factor importante en la digestibilidad del almidón, especialmente la relación amilosa/amilopectina. La mayoría de almidones presentes en los alimentos contienen predominantemente amilopectina (alrededor del 70%). Cuanto mayor es el contenido de amilosa, con mayor dificultad gelatiniza el almidón y más susceptible es a la retrogradación (Colonna, 1985). Los almidones no gelatinizados con un alto contenido en amilosa (60-70% aproximadamente) son resistentes a la amilolisis y se usan comercialmente como un ingrediente de diversos alimentos procesados (Brown, 2000). Los almidones químicamente modificados también se consideran almidones

resistentes, y son ampliamente utilizados por la industria alimentaria por sus propiedades funcionales (Brown, 1995). En la tabla 3 se resume la clasificación de los almidones resistentes. Diversos factores fisiológicos pueden modificar el contenido de almidones resistentes en la comida. Por ejemplo, el proceso de masticación determina el tamaño de partícula de un alimento ingerido, de manera que las partículas grandes viajan más rápidamente en el intestino que las pequeñas y, por tanto, se puede afirmar que la masticación aumentaría la digestibilidad. Esta propuesta está respaldada por estudios controlados realizados con animales (Bird, 2000). Por otra parte, el tránsito intestinal es el mayor determinante fisiológico de la digestibilidad del almidón en el intestino delgado. De hecho, en las mujeres puede estar afectado por el ciclo ovárico, encontrándose menor cantidad de almidones resistentes en el período ovárico medio (McBurney, 1991). Por todos estos determinantes, se sugiere que todos los tipos de almidones resistentes no tienen los mismos efectos, especialmente como prebióticos en la flora bacteriana del colon.

Tabla 3. Clasificación nutricional y presencia alimentaria de los almidones resistentes.

Tipo de almidón resistente	Fuentes alimentarias
RS1 = Físicamente inaccesible	Semillas y granos parcial o totalmente molidos.
RS2 = Gránulos resistentes	Patata cruda, banana verde y algunas legumbres.
RS3 = Retrogradados	Patata cocida y enfriada, pan y copos de maíz.
RS4 = Modificados químicamente	Almidones eterizados y esterificados.

En cuanto a los oligosacáridos no digeribles presentes en la dieta humana, difieren unos de otros en su estructura química: el número (de 2 a 20) o tipo de unidades de hexosa (glucosil-, fructosil-, galactosil-, xilosil-, etc), la posición y conformación (β versus α) de los enlaces entre las unidades de las hexosas. Todas estas características no sólo tienen consecuencias en las propiedades físicas de los oligosacáridos, sino también en sus efectos gastrointestinales así como en su utilidad como ingredientes alimentarios. Tal y como se ilustra en la tabla 4, existen fuentes naturales de oligosacáridos, pero debido a

su interés nutricional, se ha aplicado la biotecnología para obtener nuevos tipos de oligosacáridos, mediante síntesis enzimática a partir de glúcidos sencillos o bien por hidrólisis enzimática a partir de hidratos de carbono complejos (Murphy, 2001). Así, por ejemplo, se pueden sintetizar fructo-oligosacáridos de cadena corta a partir de sacarosa o, inulina a través de hidrólisis parcial controlada a partir de raíces de chicoria (*Chicorium intybus*) (Robergroid, 2000). Los oligosacáridos, especialmente de cadena larga, son altamente hidrosolubles y poseen sabor dulce. Su capacidad de fijación de agua y sus propiedades gelificantes, y por tanto, su posible uso como un sustituto de las grasas, aumenta con el número de moléculas de hexosa y su reticulación. Estas propiedades, junto a otros efectos fisiológicos como su bajo valor calórico (aproximadamente 1,5 kcal/g), baja cariogenicidad, efecto prebiótico y mayor absorción mineral respalda su uso en diversos productos alimentarios (Delzenne, 2003)

Tabla 4. Oligosacáridos dietéticos presentes en productos alimentarios y tipo de fuente disponible (adaptado de Murphy, 2001).

Tipo de oligosacárido	Fuentes naturales	Producción industrial (procesos enzimáticos)
Fructo-oligosacáridos	Frutas y verduras	Síntesis a partir de sacarosa. Inulina a partir de hidrólisis de chicoria.
Galacto-oligosacáridos	Leche materna	Síntesis a partir de lactosa.
Lactulosa	-	Síntesis a partir de lactosa.
Lactosucrosa, Licosilsucrosa	-	Síntesis a partir de sacarosa y/o lactosa.
(Iso)malto-oligosacáridos	-	Hidrólisis a partir de almidón.
Xilo-oligosacáridos	-	Hidrólisis a partir de polixilanos.
Estaquirosa, Rafinosa	Legumbres	-
Palatino- y Gentio-oligosacáridos, Ciclodextrina	-	Síntesis a partir de almidón.

En definitiva, hay una gran heterogeneidad tanto cuantitativa como cualitativa en cuanto a la composición en fibra dietética de los diferentes alimentos. Más aún, cada una de las partes vegetales que comemos habitualmente como hojas, tallos, raíces, tubérculos,

flores y semillas, tiene su propia estructura celular y pared celular, y por tanto, su contenido cualitativo particular de fibra alimentaria.

Los alimentos con mayor contenido en fibra dietética son, en orden cuantitativo decreciente: los cereales sin refinar, los frutos secos, las legumbres, las frutas y las verduras.

Desde el punto de vista de sus propiedades físicas, y más concretamente de su grado de solubilidad en agua, la fibra dietética se clasifica en fibra soluble e insoluble. Esta distinción es de gran importancia ya que determina en gran medida sus propiedades fisiológicas que se comentaran posteriormente. Sin embargo, como la mayoría de vegetales en estado natural contienen diferentes proporciones de fibra soluble e insolubles, en la práctica se hace difícil clasificar a los vegetales como fuentes de un tipo de fibra u otra. La mayoría las fuentes alimentarias naturales ricas en fibra dietética, contienen una mezcla de fibra dietética soluble e insoluble, aunque con un claro predominio de la insoluble.

Si consideramos los alimentos con mayor proporción de fibra dietética insoluble, tenemos que destacar al salvado de trigo y de otros cereales, los cereales integrales o completos y el pan integral. A la hora de hablar de los alimentos con mayor proporción de fibra soluble, hay que mencionar la avena, la cebada, las legumbres, las frutas como los cítricos y las manzanas, y también verduras y hortalizas como las zanahorias.

Como puede observarse en la tabla 5, hay algunos alimentos que destacan por su contenido en algunos tipos de fibra dietética.

Tabla 5. Principales fuentes alimentarias de los diferentes tipos de fibra dietética.

Fibra dietética	Principales fuentes alimentarias
Celulosa	Salvado de cereales, harina de trigo integral, verduras.
Hemicelulosas	Glucomanano, salvado de cereales, cereales integrales.
Lignina	Verdura madura, frutas con semillas comestibles.
Gomas	Avena, centeno, legumbres, judía guar.
Pectinas	Manzanas, cítricos, fresas, zanahorias.
Mucílagos	Plantago ovata y vegetales diversos.
Alginatos y Carragenatos	Diversas algas marinas.
Almidones resistentes	Patatas, guisantes, judías verdes, producción industrial.
Fructooligosacáridos	Cebolla, trigo, cebada, plátanos, tomates, producción industrial.

Respecto al origen de las dos fibras dietéticas analizadas en el presente estudio (plantago ovata y glucomanano), cabe decir que, plantago ovata es una planta perteneciente a la familia de las zaragotanas y que es originaria de África y Asia. De esta planta, se han utilizado con fines terapéuticos tanto las semillas como las cutículas, constituidas por polisacáridos complejos formados, entre otros, por arabinosa, manosa y ácidos urónicos. Las cutículas reciben el nombre de *Psyllium husks* o *Ispaghula husks* (cutículas pulverizadas). Las semillas de plantago ovata contienen fibras solubles e insolubles, siendo la relación de 20:80, es decir, hay más fibras insolubles que solubles. Por el contrario, en las cutículas, la relación es de 70:30, es decir, más cantidad de solubles que de insolubles. Plantago ovata, tal y como se aprecia en la tabla 5, se considera una importante fuente de mucílagos.

Por otro lado, el glucomanano es el principal polisacárido de reserva de los tubérculos de la planta *Amorphophallus konjac*, perteneciente a la familia *Araceae* y originaria de la India y China. A partir del tubérculo de esta planta, y mediante el secado, trituración, molienda y posterior extracción y purificación con etanol, se obtiene el glucomanano, que representa un 30-50% del peso seco del tubérculo. La estructura química del glucomanano está constituida por un polisacárido, formado por unidades de D-glucosa y

D-manosa (en una proporción 5:8, respectivamente), por lo que se clasifica en el grupo de las hemicelulosas. El glucomanano es una fibra muy soluble, que posee una excepcional capacidad de captar agua, en comparación con otras sustancias como la carboximetilcelulosa, el salvado de trigo y la pectina, proporcionando una elevada viscosidad a las soluciones que forma. Los valores de viscosidad dependen, además de la concentración de la solución, de la pureza del compuesto, ya que con la purificación se eliminan las enzimas presentes en el tubérculo, responsables de la disminución del peso molecular y la viscosidad.

4. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO EN FIBRA DIETÉTICA DE LOS ALIMENTOS

Un hecho destacable a la hora de revisar el contenido en fibra dietética de los alimentos es la importante variabilidad que se observa en función de la tabla de composición de alimentos utilizada. La causa principal de esta disparidad es la falta de estandarización en el método empleado para la determinación de fibra. No hay tampoco que menospreciar otras fuentes de variabilidad como el grado de maduración del vegetal, la diversidad genética, la variabilidad interlaboratorio y el diferente procesamiento de los alimentos antes de ser analizados.

En cuanto a los métodos analíticos utilizados en la determinación del contenido en fibra dietética de los alimentos, hay que destacar la inexistencia de un método ideal.

En 1860, Hennebert y Stohmann desarrollaron un sistema pionero de análisis de alimentos, con diversos métodos para cuantificar el contenido en agua, nitrógeno (convertido a proteína a través de un factor estándar), lípidos extraíbles en un disolvente orgánico y la materia mineral (cenizas). El contenido en hidratos de carbono de la muestra era determinado por diferencia, a partir del peso inicial (Henneberg, 1860). Cuando este método fue aplicado en estudios de la fisiología de animales rumiantes, se comprobó que el resultado del análisis de los hidratos de carbono medido por diferencia no era constante. Una fracción fibrosa insoluble no digerida pudo ser identificada. Esta observación llevó al desarrollo del método de la fibra cruda.

A finales del siglo XIX se utilizaba el método de la fibra cruda, que cuantificaba el residuo que quedaba después de una hidrólisis sucesiva ácido-básica de los alimentos, pero este método infraestima la cantidad real de fibra dietética según el concepto actual de la misma, ya que la digestión enzimática intestinal no es tan intensa como la que utiliza este método (Mc Cleary, 2003).

En 1929, McCance y Lawrence introdujeron la diferenciación entre hidratos de carbono disponibles y no disponibles, entendiendo como disponibles aquellos que pueden ser digeridos y absorbidos en el intestino delgado y por tanto, con repercusión en la glucemia (McCance, 1929). En 1935, Widdowson y McCance desarrollaron métodos para analizar azúcares reductores, sacarosa y almidón en alimentos como una medida de los hidratos de carbono disponibles. Los hidratos de carbono no disponibles fueron determinados como el residuo insoluble, corregido a partir de las proteínas y las cenizas (Widdowson, 1935).

Entre 1963 y 1967, Van Soest y Wine, introdujeron diversos métodos utilizando detergentes neutros y consiguieron una mejora importante respecto el método de la fibra cruda (Van Soest, 1963 a y b, 1967).

La metodología desarrollada más recientemente ha adoptado dos tipos de aproximaciones generales: los métodos enzimático-gravimétricos y los químico-enzimáticos.

Respecto a los métodos enzimático-gravimétricos, Williams y Olmstedt desarrollaron un método más fisiológico que el método de la fibra cruda para estimar el material indigerible. Este método simulaba la digestión incubando la muestra alimentaria con enzimas (Williams, 1935). Su trabajo sentó las bases de los métodos enzimático-gravimétricos desarrollados más tarde por Thomas (Thomas, 1972) y Hellendoorn y cols. (Hellendoorn, 1975). Posteriormente, Schaller (Schaller, 1976) introdujo el tratamiento enzimático con amilasa en el método del detergente neutro de Van Soest, con el objeto de resolver los problemas aparecidos al aplicar el método con alimentos ricos en almidón o con alimentos en los que el almidón estaba solubilizado incompletamente (*American Association of Cereal Chemists*, 2000; método 32.20 para la fibra dietética insoluble), añadiendo la determinación de la fracción soluble de la fibra al procedimiento del detergente neutro modificado. Esta modificación condujo a un método gravimétrico rápido que mostró una excelente precisión, pero que tenía limitaciones como una extracción incompleta de almidón y/o proteínas en algunos tipos de muestras.

El primer método gravimétrico que consiguió medir tanto los componentes solubles como insolubles de la fibra dietética fue desarrollado independientemente por Furda (Furda, 1977 y 1981), Schweizer y Würsch (Schweizer, 1979 y 1981) y Asp y Johansson (Asp, 1981). Estos autores, junto a DeVries, Prosky y Harland, diseñaron la primera versión del método enzimático-gravimétrico de la *Association of Official Analytical Chemists* (*American Association of Cereal Chemists*, 2000; método 985.29), que es el método gravimétrico actual para la determinación de la fibra dietética y que incluye en sus principales pasos un tratamiento enzimático para separar el almidón y las proteínas, precipitación de los componentes de la fibra dietética soluble mediante etanol acuoso, aislamiento y peso del residuo de fibra dietética, y corrección a partir de las proteínas y cenizas del residuo. Este método fue finalmente oficializado en 1986 (Prosky, 1984 y 1985). Posteriormente el método fue adaptado para la fibra soluble e insoluble, y más tarde simplificado usando un tampón TRIS diferente (Lee, 1992) (*Association of Official Analytical Chemists*, 2000; método 991.43).

Respecto a los métodos químico-enzimáticos, están basados en la separación enzimática del almidón como primer paso del análisis. La precipitación con etanol al 80% (v/v) se utiliza para separar los polisacáridos de la fibra dietética soluble de los azúcares de bajo peso molecular y los productos de la hidrólisis del almidón. Southgate (Southgate, 1969 a y b, 1981) desarrolló un procedimiento siguiendo los principios de Widdowson y McCance (Widdowson, 1935), que permitía analizar en la misma muestra y secuencialmente un análisis completo de hidratos de carbono: azúcares, almidón, polisacáridos no amiláceos, celulosa y lignina. No obstante el método evidenció problemas en la separación completa del almidón y también en la especificidad media de las reacciones colorimétricas para detectar hexosas, pentosas y ácidos urónicos. Schweizer y Würsch (Schweizer, 1979) publicaron un método de cromatografía gas-líquido (GLC) para la caracterización de los residuos de fibra dietética soluble e insoluble determinados gravimétricamente. En el mismo año, Theander y Aman (Theander, 1979) publicaron la primera versión de la metodología *Uppsala* usando GLC para la determinación y caracterización de las fracciones solubles e insolubles de la fibra dietética, incluyendo la determinación de

lignina. Englyst (Southgate, 1978; Englyst, 1981 y 1984) desarrolló un método basado en GLC a modo de ampliación del método de Southgate (Southgate, 1969b), que a lo largo del tiempo ha sufrido muchas modificaciones en cuanto a los métodos enzimáticos usados y en los procedimientos usados para medir los monosacáridos y los ácidos urónicos (Englyst, 1987; Quigley, 1992). En el método de Theander y Aman (Theander, 1990) el almidón se gelatiniza e hidroliza mediante incubación con una α -amilasa termoestable en un baño de agua hirviendo, con una posterior precipitación de los polisacáridos solubles mediante etanol al 80% (v/v), y el residuo de fibra dietética que contiene la fibra soluble e insoluble se obtiene por centrifugación. El contenido de azúcares neutros del hidrolizado de polisacáridos se determina por GLC y los ácidos urónicos por colorimetría.

A la hora de hablar sobre la situación actual en la metodología analítica de la fibra dietética, hay que recordar que la inclusión de los oligosacáridos no digeribles y de los almidones resistentes en la definición de fibra dietética, ha obligado a rehacer dicha definición. Recientes definiciones como las de la *American Association of Cereal Chemists* (Anonymus, 2001b) y la de la *Food and Nutrition Board of the US Institute of Health* (Anonymus, 2001a) están basadas en conceptos fisiológicos, pero incluyen diferencias que introducen desafíos interesantes pero a veces imposibles para la metodología analítica. Por ejemplo, para abordar analíticamente la segunda definición, es necesario analizar separadamente la fibra dietética y la fibra añadida. Este análisis es posible únicamente antes de la mezcla de los dos componentes, porque una vez unidos, la distinción del origen de cada componente es virtualmente imposible.

Es evidente, por tanto, que tanto la definición como la metodología analítica de la fibra dietética están en continua y rápida evolución. La definición y análisis del contenido en fibra dietética de los alimentos están íntimamente relacionadas. Los métodos analíticos han de desarrollarse de acuerdo a las definiciones conceptuales. Todos los tipos de componentes dietéticos deben ser separados en diferentes niveles de complejidad y deben ser analizados separadamente para los propósitos científicos. Además, son

necesarios métodos analíticos sencillos y rápidos para propósitos de control alimentario y etiquetaje de alimentos que puedan ser ampliamente utilizados (Asp, 2001).

En conclusión, es evidente que se requieren dos tipos de metodología analítica para determinar el contenido de fibra dietética: métodos gravimétricos para propósitos de control y etiquetaje alimentario; y métodos químico-enzimáticos para propósitos de investigación científica. La combinación de los métodos 985.29 y 991.43, para la fibra dietética total y para la fibra dietética soluble e insoluble respectivamente, de *la Association of Official Analytical Chemists (Association of Official Analytical Chemists, 2000)* junto el método químico-enzimático *Uppsala* o método 994.13 de *la Association of Official Analytical Chemists (Association of Official Analytical Chemists, 2000)*, cumplen las bases de los requerimientos analíticos descritos, siempre y cuando se cumpla la premisa de utilizar enzimas (α -amilasa, proteasa y amiloglucosidasa) de actividad y pureza adecuada (McCleary, 1999).

En cuanto a la problemática de la determinación de los oligosacáridos no digeribles y los almidones resistentes, hay que señalar que existen los métodos 997.08 de la *AOAC* (Hoebregs, 1997) y el método 999.03 de la *AOAC* (McCleary, 1999 y 2000) para la determinación de fructo-oligosacáridos y inulina, el método 2001.02 de la *AOAC* (De Sletge, 2002) para la determinación de los galacto-oligosacáridos y los métodos 2002.02 de la *AOAC* y 32-40 de la *AACC* para la determinación de los almidones resistentes (McCleary, 2002).

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que todavía serán necesarias mayor número de investigaciones con el objetivo de estandarizar las modificaciones para la correcta determinación analítica de los oligosacáridos no digeribles, inulina y fructo-oligosacáridos, así como para los almidones resistentes. En este sentido, diversas aproximaciones metodológicas utilizando cromatografía de alta definición (*HPLC*) parecen ser las más prometedoras, pero se necesitan más investigaciones en diversas áreas (McCleary, 2003).

5. INGESTA ACTUAL DE FIBRA DIETÉTICA Y RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

Tradicionalmente, los sistemas nacionales e internacionales de salud han centrado su interés en las tasas de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, hay un interés creciente en la monitorización de los factores de riesgo para la salud en diversas poblaciones, con el objetivo de obtener la información necesaria para diseñar y aplicar programas de intervención en salud comunitaria (Morabia, 1996). Actualmente, no existe un sistema común de seguimiento que permita la comparación de factores biológicos y de estilo de vida entre poblaciones de los diferentes países europeos. Algunos estudios de cohortes y de corte transversal han recogido y analizado factores de riesgo para la salud, siguiendo un protocolo básico estandarizado, como *el Seven Countries Study* (Keys, 1980), *el FINE Study* (Huijbregts, 1995), el estudio *MONICA* (Tunstall-Pedoe, 1988), el estudio *EPIC* (Riboli, 1992), el estudio *Euronut-SENECA* (Van't Hof, 1991), el estudio *EURAMIC* (Kardinaal, 1993), el estudio *CARDIA* (Friedman, 1998) y el estudio *BRFSS* (*Centers for Disease Control and Prevention*, 1996). El estudio *ERICA* (*The ERICA Research Group*, 1988) ha sido el único que ha combinado y analizado los datos provenientes de diversos estudios epidemiológicos europeos.

Muchos otros estudios locales de buena calidad han recogido información sobre la distribución de diversos factores de riesgo para la salud en poblaciones específicas, pero el uso de diferentes metodologías hace necesaria la armonización de los datos obtenidos y su expresión de una forma homogénea para poder permitir comparaciones entre las poblaciones. En este sentido se centra el estudio *EURALIM* (*Europe Alimentation*), cuyo objetivo es armonizar e incluir en una única base de datos toda la información procedente de diversos estudios para, de esta manera, permitir la realización de un seguimiento de los factores de riesgo cardiovascular a nivel europeo (Beer-Borst, 2000). El estudio *EURALIM* aúna siete estudios de seguimiento poblacional independientes llamados: *SU.VI.MAX*, representando a Francia (Hercberg, 1998); *el Monitoring Project on Cardiovascular Disease Risk Factors*, representando a Holanda (Verschuren, 1993);

Progetto ATENA, representando a la ciudad de Nápoles en Italia (Panico, 1992); *Progetto MATISS*, representando a la provincia de Latina en Italia (Giampaoli, 1997); *Bus Santé 2000*, representando al Cantón de Ginebra en Suiza (Morabia, 1997); el proyecto *Belfast MONICA*, representando al área de Belfast en Irlanda del Norte (Evans, 1995); y el *Catalonia Nutrition Survey (Enquesta de Salut de Catalunya)*, representando a Cataluña (Serra-Majem, 1996). La base de datos final del estudio *EURALIM* incluyó a 18.381 mujeres y 12.908 hombres con edades entre los 40–59 años. Los resultados observados en cuanto a la ingesta de fibra dietética, mostraron que los promedios de las densidades energéticas de fibra y de las ingestas totales de fibra fueron inferiores a los objetivos establecidos por la OMS de 12,5 g/1000 kcal y >30 g/día, respectivamente (*WHO Study Group*, 1990; James, 1988). Así mismo, las mujeres presentaban ingestas con una densidad energética de fibra superiores a las de los hombres, tal y como era de esperar debido al mayor consumo de frutas y vegetales, según mostró el mismo estudio *EURALIM*. Estas diferencias de género fueron coincidentes con las observadas en *el European Baseline Survey about Healthy Eating Habits* (Lennernäs, 1997). En el caso del estudio *EURALIM* realizado en Cataluña, sobre una población de 358 mujeres y 260 hombres, se describió un porcentaje de individuos con una ingesta igual o superior a los objetivos de la OMS de un 21% y 7% en la densidad energética de fibra en mujeres y hombres respectivamente, y de un 4% y 6% en la ingesta total de fibra en mujeres y hombres respectivamente (figura 3) (Beer-Borst, 2000).

Sin embargo, es necesario ser cauto a la hora de interpretar las comparaciones internacionales, debido a que frecuentemente las tablas de composición de alimentos proporcionan datos diversos e incompletos sobre el contenido alimentario en fibra dietética debido a su heterogeneidad química y a la variabilidad metodológica analítica.

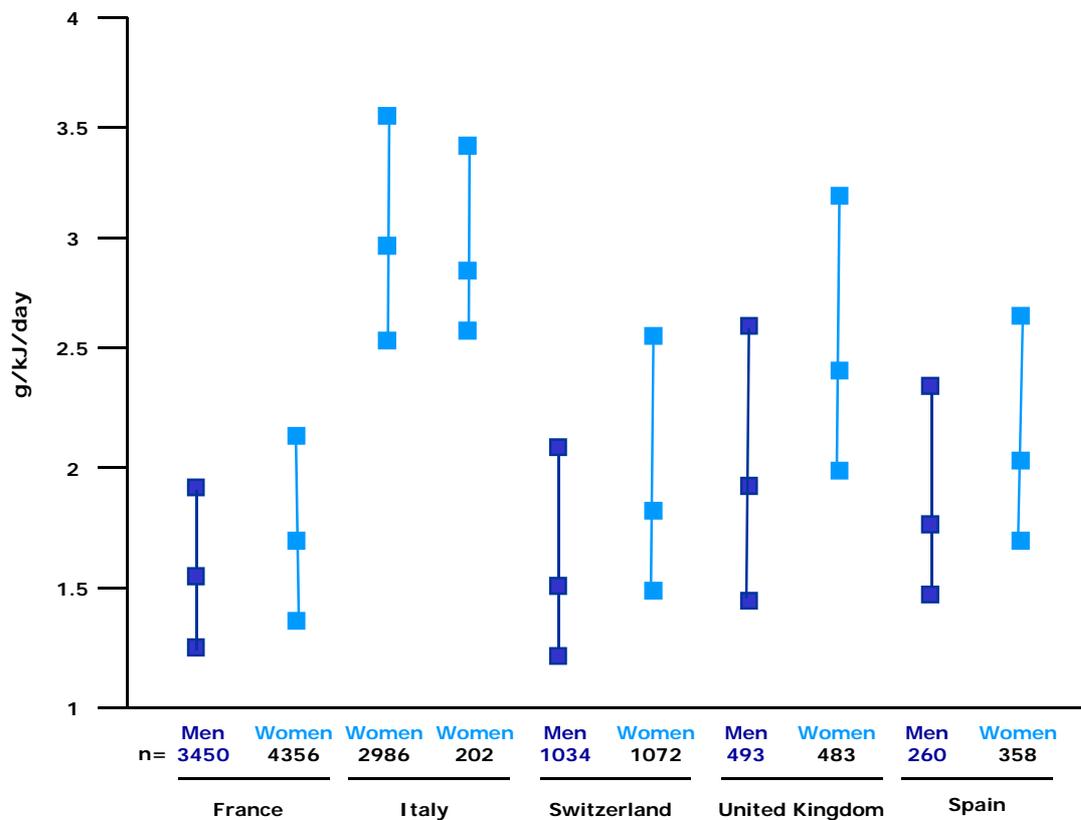


Figura 3. Percentiles 25, 50 y 75 de densidad energética de fibra dietética (g/kJ/día).

Diversos estudios realizados sobre población española han demostrado que la ingesta de fibra dietética es baja a pesar del consumo elevado de frutas y vegetales. La disminución en la ingesta de cereales en general, y en la forma integral en particular, hace necesario incrementar la ingesta media actual. Estos estudios han descrito a la población catalana como una de las comunidades autónomas con un menor consumo (Serra-Majem, 1996 y 2000; Aranceta, 1990 y 1994; Violan, 1990; Arija, 1996; Mataix, 1997).

No obstante, a la hora de analizar el consumo de nutrientes y energía de una población, hay que tener presente la metodología utilizada en la obtención de los resultados. En este sentido, el recordatorio de 24 horas tiende a infraestimar las ingestas medias en ancianos y niños, siendo para otros grupos de poblaciones un instrumento válido para la estimación de la ingesta de energía y nutrientes. Cuando comparamos los resultados obtenidos mediante un recordatorio de 24 horas y un cuestionario de frecuencia de consumo semicuantitativo, no obtenemos las mismas estimaciones. En la tabla 6 se presentan los

resultados de un estudio realizado en Catalunya, y se puede observar que los consumos medios estimados a partir del recordatorio de 24 horas son inferiores a los calculados mediante el cuestionario de frecuencia de consumo para la energía y todos los macronutrientes, incluida la fibra dietética (Serra-Majem, 1994).

Tabla 6. Consumo de energía y nutrientes (media y desviación estándar) en una muestra de la población catalana, según el método del recordatorio de 24 horas y de la frecuencia de consumo semicuantitativa (Serra-Majem, 1994).

	Recordatorio de 24 horas	Frecuencia de consumo
Energía (kcal/día)	2104,3 (803,8)	2524,6 (552,3)
Proteínas (g/día)	80,7 (30,3)	91,5 (27,9)
Lípidos (g/día)	87,0 (41,7)	99,4 (40,0)
Hidratos de carbono (g/día)	236,2 (100,2)	290,4 (106,5)
Fibra dietética (g/día)	17,4 (7,4)	21,7 (7,0)

También se hace necesario valorar los cambios en los hábitos dietéticos poblacionales que se producen con la edad. En este sentido el estudio REGICOR realizado en Girona (Cataluña) sobre una muestra de 838 hombres y 910 mujeres de edades comprendidas entre 25 y 74 años, demostró que la densidad energética de fibra dietética se incrementa significativamente ($P < 0.05$) con la edad en ambos sexos (figura 4) (Schröder, 2004).

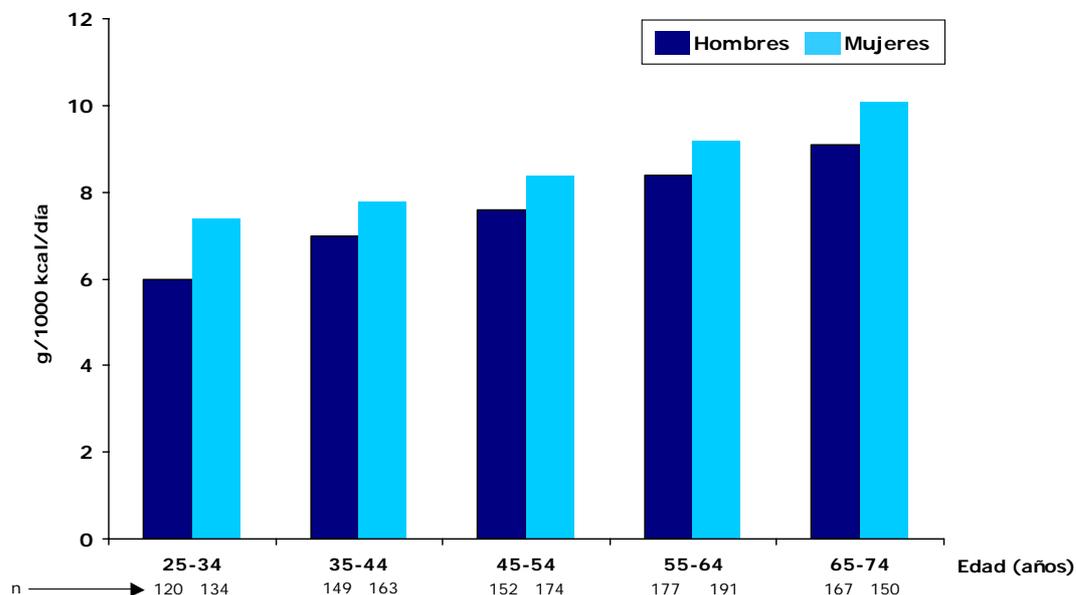


Figura 4. Densidad energética de fibra dietética (g/1000 kcal/día) en la población de Girona analizada en el Estudio REGICOR (Schröder, 2004).

En cuanto a las recomendaciones nutricionales para la población española, el documento de consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) recomienda una ingesta de >25 g/día de fibra dietética en adultos, y en el caso de los niños, la cantidad recomendada resulta de sumar 5 g/día a la edad en años correspondiente (Serra-Majem, 2001).

Por su parte, las *Dietary Guidelines for Americans* publicadas cada 5 años desde 1980 por el *Department of Health and Human Services* (HHS) y el *Department of Agriculture* (USDA) recomiendan, en la última edición de 2005, un consumo de 14 g/1000 Kcal consumidas. En niños, la *American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition* recomienda un consumo de 0.5 g/Kg de peso (*Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics*, 1998), mientras que la *American Health Foundation* recomienda, para niños de más de 2 años de edad, una ingesta de fibra dietética equivalente a la edad en años más 5 g/día (Williams, 1995). No existen estudios que permitan establecer

ingestas recomendadas de fibra para niños menores de 2 años. No obstante, se aconseja introducir progresivamente la fibra en niños a partir del año, siempre en función del grado de maduración del sistema digestivo del individuo (tabla 7).

Tabla 7. Ingestas recomendadas de fibra dietética.

	Edad pediátrica*	Adultos
Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC)	Edad (años) + 5 g/día	>25 g/día
Organización Mundial de la Salud (OMS)	-	>30 g/día
<i>Dietary Guidelines for Americans (HHS) (USDA)</i>	-	14 g/1000 kcal
<i>American Academy of Pediatrics (AAP)</i>	0.5 g/kg de peso	-
<i>American Health Foundation (AHF)</i>	Edad (años) + 5 g/día	-

* Edad > 2 años

6. EFECTOS DE LA FIBRA DIETÉTICA SOBRE EL TRACTO GASTROINTESTINAL

Hasta el momento, los efectos descritos de la fibra dietética sobre el tracto gastrointestinal han sido diversos. El predominio e intensidad de un efecto u otro depende tanto del tipo y cantidad de la fibra, como de la persona que la ingiere.

Los componentes mayoritarios de la fibra dietética son polisacáridos que alcanzan el colon sin haber sido digeridos. A pesar de que los efectos fisiológicos de estos polisacáridos son difíciles de predecir únicamente a partir de sus estructuras, sí que son parcialmente predecibles a partir de propiedades físico-químicas como la fermentabilidad, capacidad de fijación acuosa, viscosidad y unión a ácidos biliares. Estos efectos son dependientes del lugar, velocidad y cantidad en que son absorbidos o fermentados en el tracto digestivo.

Los efectos fisiológicos que se han asociado al consumo de fibra dietética son: incremento del peso fecal, alteración del tiempo de tránsito gastro-intestinal, alteración de la actividad de la flora bacteriana colónica, influencia sobre la sensación de apetito, absorción de tóxicos y modificación de la absorción de grasas, azúcares, minerales y ácidos biliares (figura 5)(Chaplin, 2003).

El grado en que cada tipo de fibra y sus hidrocoloides ejercen sus efectos fisiológicos depende de una acción conjunta y compleja de sus propiedades estructurales, químicas y físicas (Blackwood, 2000).

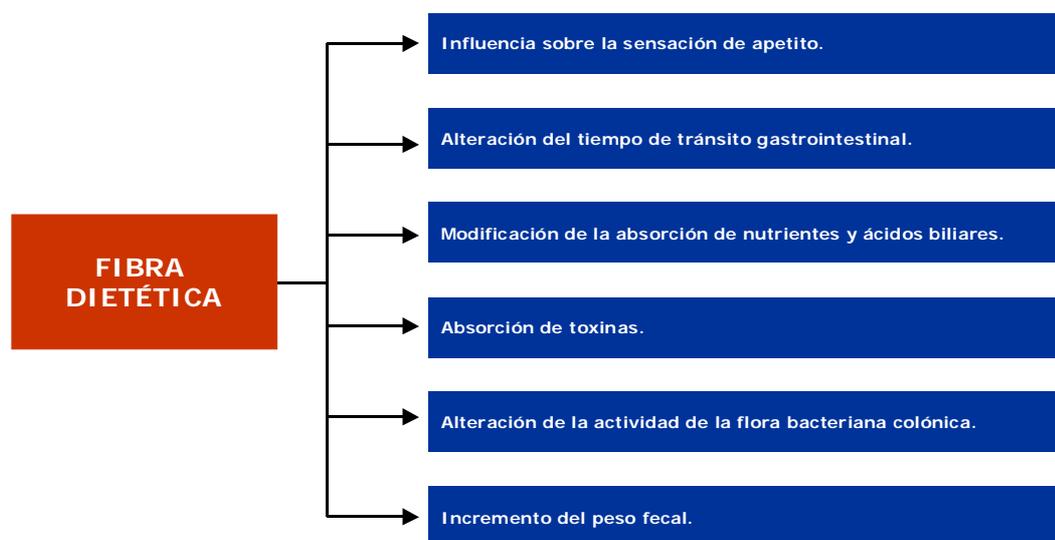


Figura 5. Efectos fisiológicos asociados al consumo de fibra dietética (Chaplin, 2003).

A pesar de las controversias ya comentadas en torno a la definición y clasificación de la fibra dietética, una clasificación conceptualmente simple que ha probado ser muy útil desde el punto de vista clínico es en función de su solubilidad y fermentabilidad por las bacterias colónicas, que, a fines prácticos, son propiedades equivalentes. Desde el punto de vista de sus propiedades físicas, y más concretamente de su grado de solubilidad en agua, se clasifica la fibra dietética en fibra soluble e insoluble. Esta distinción es de gran importancia ya que determina en gran medida sus propiedades fisiológicas que se comentarán posteriormente. La fibra soluble es fácilmente fermentable por la flora bacteriana, mientras que la fibra insoluble es fermentada de forma lenta.

La fijación de agua tiene una particular relevancia en las propiedades fisiológicas de la fibra dietética. Es bien conocido que el agua se fija a los polisacáridos en cantidades diversas y con diferentes tipos de uniones. De hecho, un mismo polisacárido puede tener uniones de diversa intensidad en diferentes partes de su estructura. La fibra dietética puede unirse directamente al agua de varias formas como: la unión polar, los enlaces de hidrógeno, la interacción iónica, por efectos hidrofóbicos y por inclusión o encierro incluyendo la acción capilar (Chaplin, 2003). Entre ellas, la inclusión capilar es, de lejos, la más importante en términos de volumen de agua (Auffret, 1994). Respecto al agua que

no queda directamente unida a la fibra, podemos distinguir el agua libre y el agua inmovilizada o atrapada. El volumen de esta última es directamente proporcional al tamaño de la partícula del polisacárido (Thebaudin, 1997). El agua inmovilizada o atrapada, aparentemente unida a la fibra polisacárida, tiene disminuida su libertad de movimiento o entropía (Bellissent-Funnel, 2001).

Se han descrito 3 formas básicas de acción de la fibra dietética sobre el tracto gastrointestinal (figura 6).

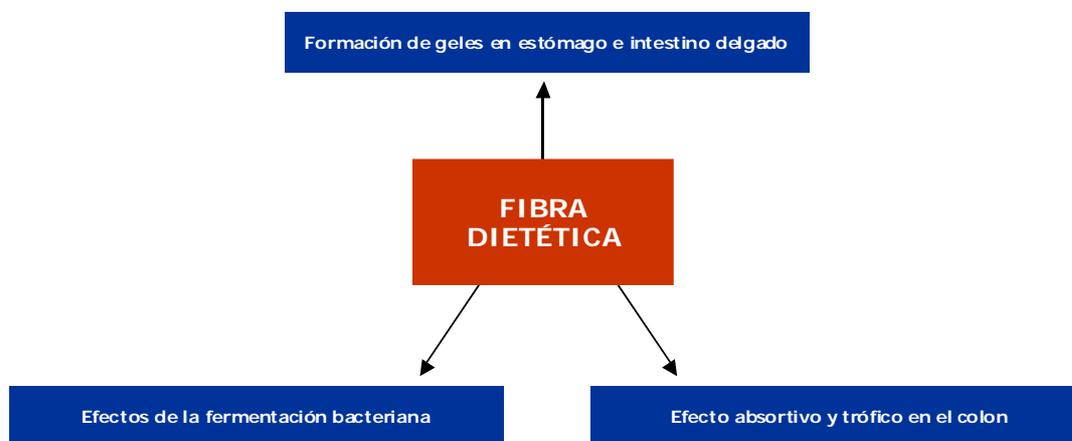


Figura 6. Efectos de la fibra dietética sobre el tracto gastrointestinal.

6.1. Formación de geles en el estómago y en el intestino delgado.

Las fibras dietéticas hidrosolubles, en contacto con el agua del contenido intestinal, reaccionan rápidamente formando una masa gelatinosa viscosa capaz de retener más agua, así como otras sustancias presentes en la luz intestinal como cationes bivalentes, ácidos biliares y otras sustancias orgánicas (Story, 1990; Grant, 1973, McConell, 1974), aumentando por tanto el volumen fecal. Es el caso de fibras hidrosolubles como algunas hemicelulosas, pectinas, gomas, mucílagos, alginatos y carragenatos.

Se cree que éste es el mecanismo mediante el cual las fibras solubles enlentecen el vaciado gástrico, aceleran el tránsito del intestino delgado y enlentecen la absorción de nutrientes, como la glucosa, en el intestino delgado.

Se postula que el retraso del vaciamiento gástrico que origina el consumo de fibras solubles como pectinas y guar, es debido al aumento de la viscosidad del contenido gástrico que provocan al captar agua intestinal.

Otro efecto atribuido a la fibra dietética es la regulación que ejerce sobre la velocidad de tránsito intestinal. Tanto el aumento del residuo indigerible que provoca la fibra insoluble, como la retención de agua y el aumento de la masa bacteriana que provoca la fibra soluble, suponen un aumento de la masa fecal y por tanto un aumento del peristaltismo y velocidad de tránsito intestinal (Cummings, 2004).

Así mismo la fibra dietética, especialmente la soluble, disminuye el grado de digestión así como la magnitud y velocidad de absorción de nutrientes como la glucosa y el colesterol, y también de ácidos biliares, diversos aniones y cationes presentes en la luz intestinal. Este efecto se explica por la disminución en la difusión de enzimas y nutrientes que provoca la mayor viscosidad del bolo alimentario, por el retraso del vaciado gástrico, pero también, por el efecto quelante que provoca la masa gelatinosa formada por el agua fijada a la fibra dietética (Jenkins, 2004).

De hecho, las fibras solubles determinan en gran parte el Índice Glucémico de los alimentos. El Índice Glucémico refleja la capacidad del alimento de elevar la glucemia y resulta útil para clasificar los alimentos ricos en hidratos de carbono. Los alimentos con un Índice Glucémico bajo son digeridos y absorbidos lentamente a lo largo del intestino delgado y producen una menor glucemia postprandial y una menor respuesta insulínica. Estos alimentos podrían ser útiles en el tratamiento dietético de la obesidad, la intolerancia a la glucosa y la diabetes. Ejemplos de alimentos con un Índice Glucémico bajo son legumbres, cebada, pasta y pan integral (James, 2003).

En cambio, las fibras dietéticas insolubles en agua, aunque también aumentan la masa fecal al constituir parte del residuo fecal no digerido, son capaces de retener poca agua y por tanto forman escasos geles viscosos en la luz intestinal. Las fibras insolubles no

afectan significativamente el Índice Glucémico, pero si pueden tener una influencia sobre las propiedades físicas del alimento que las contiene; por ejemplo, el almidón de los granos de cereales integrales se digiere y absorbe más lentamente en el intestino delgado, reduciendo por tanto el Índice Glucémico (figura 7) (James, 2003).

A pesar de estas evidencias, en las últimas definiciones de fibra dietética, como la del *Dietary Reference Intake (DRI) Committee of the Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine of the National Academy of Sciences*, no se mencionan los términos fibra soluble ni insoluble, ni tampoco el de fibras viscosas. Sin embargo, son precisamente las fibras viscosas las que se han asociado, de forma consistente en la mayoría de estudios a corto plazo, con una reducción de la colesterolemia, de la glucemia postprandial y de la respuesta insulínica, a través de su efecto retardante en el intestino delgado (Jenkins, 2004).

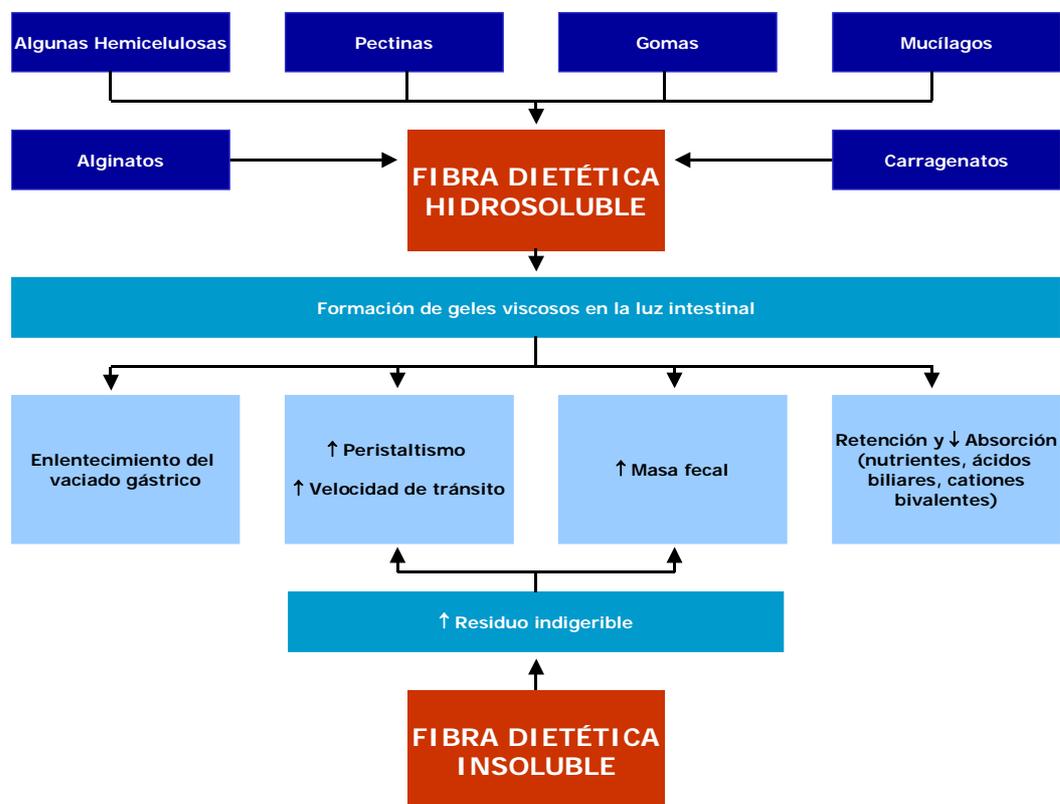


Figura 7. Efectos fisiológicos de la formación de geles intraluminales.

6.2. Efectos de la fermentación de la fibra por parte de las bacterias colónicas.

El colon es un órgano fundamental en la digestión de todos aquellos nutrientes que escapan a la acción de los enzimas digestivos en el intestino delgado. La flora bacteriana colónica produce enzimas capaces de digerir hidratos de carbono y proteínas que escapan del proceso de digestión común en el intestino delgado. Este proceso de digestión se produce en condiciones anaeróbicas y se le denomina fermentación (Roberfroid, 1995). Se puede afirmar, que la principal función de la flora colónica es la fermentación de los sustratos no digeridos y del moco producido por el epitelio intestinal (Guarner, 2000).

Un efecto importante de la fibra dietética es el de formar parte del sustrato fermentable de la flora bacteriana colónica. Dicha flora actúa fermentando la fibra dietética que llega sin digerir, especialmente en el colon ascendente y ciego. Además, los productos de la fermentación ejercen unos efectos fisiológicos y una alteración de las condiciones químicas del ciego y colon ascendente que afectan el crecimiento bacteriano y su actividad metabólica (Kay, 1982).

La degradación bacteriana de la fibra dietética en el colon ocurre en dos fases: una hidrólisis extracelular de los polisacáridos que dan como resultado mono- y disacáridos, seguida de una glicólisis anaeróbica intracelular (Prins, 1977). El resultado de esta digestión y la posterior oxidación de la glucosa resultante por la vía glucolítica de Embden-Meyerhof, es proporcionar energía (1-2,5 kcal/g) necesaria para mantener y desarrollar tanto la flora bacteriana como las células epiteliales de la mucosa colónica (Wolin, 1983).

Además, la fermentación implica la formación y liberación de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC): acético, propiónico y butírico, en proporción molar casi constante (60:25:15, respectivamente) (Titgemeyer, 1991; Miller, 1979; Nordgaard, 1995; Fernández-Bañares, 1992). Estos ácidos grasos volátiles tienen un papel importante en el mantenimiento de la integridad de la mucosa colónica, al representar el principal sustrato nutritivo de las células de la mucosa intestinal a nivel de ciego y colon.

Por último, la fermentación colónica de la fibra dietética provoca la formación y liberación de diversos gases como el metano, dióxido de carbono e hidrógeno (Perman, 1980; Gray, 1965; Nottingham, 1968).

En este punto, es importante mencionar que el grado de fermentación de la fibra por parte de las bacterias intestinales, y por tanto la producción de AGCC, depende de diversos factores, como la naturaleza de la flora bacteriana colónica, el tiempo de tránsito intestinal en el colon, y las características físico-químicas de la propia fibra dietética (Mertens, 1977; Mcfarlane, 2003).

Se han descrito aproximadamente 100 especies bacterianas colónicas diferentes, la mayoría (96-99%) de las cuales son anaerobias, y representan el 41-57% del peso en seco de las heces (Stephen, 1980). La flora es en gran parte sacarolítica y las bacterias que fermentan celulosa y hemicelulosa muestran, en general, una especificidad particular. Se deduce, por tanto, que el espectro microbiano del intestino grueso podría estar influido por la composición en fibra de la dieta (Bryant, 1974). Aunque se han relacionado diferencias en las poblaciones bacterianas presentes en heces en función de la composición dietética de los individuos (Borriello, 1978), no se han conseguido modificar satisfactoriamente adicionando fibra en la dieta (Draser, 1976; McLean-Baird, 1977; Fuchs, 1976). No obstante, debe tenerse en cuenta que los trabajos que relacionan la composición bacteriana intestinal con la dieta, han estudiado la flora fecal. En cambio, los microorganismos importantes en la degradación de la fibra se localizan en el ciego y colon ascendente, y son notables las alteraciones ocurridas en las bacterias durante su paso a través de las porciones distales del colon (Finegold, 1978).

Independientemente del espectro bacteriano colónico, es posible que la fermentación de la fibra, por medio de la alteración del pH colónico o de las condiciones redox, pueda afectar la actividad enzimática bacteriana. De hecho se ha demostrado que la eficiencia del metabolismo polisacárido bacteriano en el colon es pH-dependiente (Perman, 1980).

De esta manera, la fermentación de la fibra podría ser un proceso autolimitante en función de la producción de metabolitos ácidos que alteran el pH del ciego y el colon.

La susceptibilidad de cualquier tipo de fibra dietética a la digestión bacteriana depende de su estructura físico-química. La digestión de los polisacáridos es muy variable. Así, mientras que la pectina y la hemicelulosa son digeridas prácticamente en su totalidad, la celulosa es digerida en menor grado (Holloway, 1978; Southgate, 1970; Cummings, 1979) y la lignina, gracias a su estructura de uniones cruzadas, es resistente a la degradación bacteriana y es recuperable en su práctica totalidad en las heces (Southgate, 1976). La estructura física de la fibras también determina el acceso a los enzimas bacterianos. Los polisacáridos provenientes de vegetales muy maduros y altamente lignificados son menos digeribles debido a la presencia de la lignina. En general, los constituyentes de la fibra procedentes de frutas y verduras son mucho más fermentables que los procedentes de cereales, ya que estos últimos presentan unas paredes celulares más gruesas y un mayor grado de lignificación (Kay, 1982).

Además, el grado de fermentación será superior cuando: las partículas de fibra son de tamaño pequeño respecto a las de mayor tamaño, en el caso de la fibra soluble respecto a la insoluble, cuando la fibra se somete a una exposición prolongada a un pH ácido (como ocurre cuando el tiempo de permanencia en el estómago se prolonga) y cuando aumenta el tiempo de tránsito intestinal, al aumentar la duración del contacto con los enzimas microbianos (figura 8) (Kay, 1982).

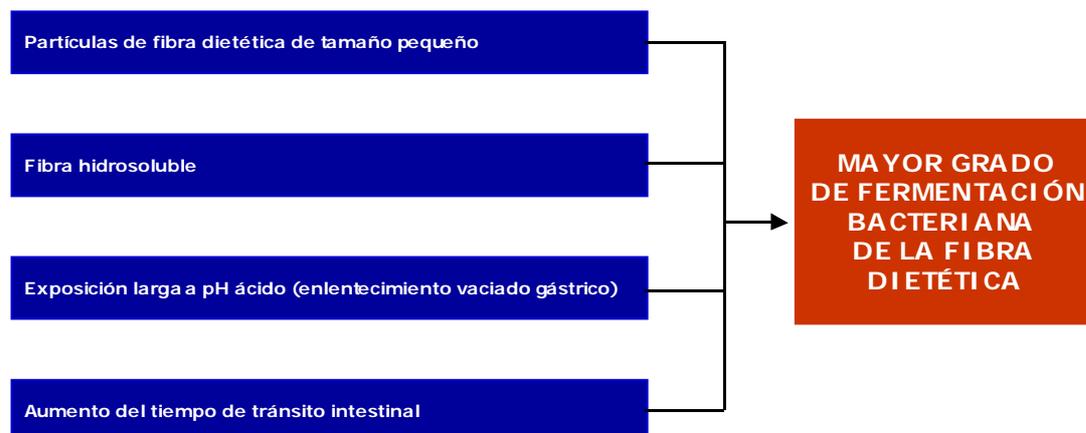


Figura 8. Determinantes del grado de fermentación bacteriana de la fibra dietética (Kay, 1982).

6.2.1. Efectos de la fermentación en la flora bacteriana colónica. La fibra soluble representa un sustrato altamente fermentable por la flora bacteriana colónica. Dicha fermentación provoca la liberación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) volátiles (butirato, acetato y propionato), que actúan como sustrato nutritivo tanto para las células de la mucosa colónica como para la misma flora intestinal saprófita.

La energía generada en la fermentación conduce a una significativa expansión de las poblaciones bacterianas colónicas y a un consiguiente incremento del volumen del contenido colónico. Algunas fibras desempeñan un papel primordial en el mantenimiento de la flora intestinal, de forma que la cantidad de bacterias y su excreción por heces es directamente proporcional a la ingesta de fibra, tanto en animales (Macizulak, 1993) como en humanos (Rao, 1994).

El incremento de la actividad metabólica y proliferativa bacteriana conlleva a un aumento en la utilización de componentes tóxicos potencialmente tóxicos y de sustancias nitrogenadas, como fenoles y amonio, reduciendo de esta forma sus niveles intraluminales.

Ciertos tipos de fibras pueden estimular durante su fermentación, el crecimiento de determinadas bacterias intestinales beneficiosas para la salud como por ejemplo *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y otras bacterias ácido-lácticas (Hartemink, 1997). Por ello, estas fibras se podrían incluir dentro de los alimentos considerados como prebióticos, es decir, como aquellos componentes no digeribles de los alimentos, que resultan beneficiosos para el huésped porque producen la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una o de un número limitado de especies bacterianas en el colon (Gibson, 1995). De hecho, diversos estudios a nivel experimental han llamado la atención sobre el papel estimulante de la inulina y de los fructooligosacáridos sobre la producción de bifidobacterias (Wang, 1993; Niness, 1999). En voluntarios sanos la suplementación de una dieta controlada, con 15 g/día de inulina o fructooligosacáridos durante 15 días, produce un incremento significativo de bifidobacterias en heces, mientras disminuye la presencia de bacterias potencialmente patógenas como Bacteroides, Clostridium y fusobacterias (Gibson, 1995).

En años recientes se ha introducido el concepto de probiótico que se aplica a microorganismos vivos que, ingeridos en cantidades adecuadas, producen efectos beneficiosos para la salud que se añaden al valor puramente nutricional de los alimentos que los contienen (Guarner, 1998). El concepto se basa en evidencias científicas obtenidas durante las últimas décadas, en general mediante modelos experimentales. Hay amplia documentación sobre los efectos beneficiosos de las bacterias en modelos animales, y se abre la perspectiva de identificar sus aplicaciones en la promoción de la salud humana. Por el momento, un buen número de estudios clínicos demuestran la utilidad de algunos probióticos en la prevención y tratamiento de diarreas agudas por Rotavirus (Saavedra, 1994; Guandalini, 2000). También está bien demostrada la eficacia de las bacterias vivas del yogur en el tratamiento de los signos y síntomas que acompañan la intolerancia a la lactosa (Kolars, 1984; Marteau, 1990). Además, algunas bacterias probióticas, como los lactobacilos y bifidobacterias, poseen múltiples efectos que están actualmente siendo investigados y que podrían incluir acciones

inmunomoduladoras (Benno, 1996), antibacterianas (Gorbach, 1996) y anticancerígenas (Challa, 1997; Topping, 2003).

Por todo ello, el estudio de los posibles efectos saludables de los alimentos pre- y probióticos, constituye en la actualidad un área de gran interés para la comunidad científica.

6.2.2. Efectos intestinales de los productos de la fermentación. Los productos finales de la fermentación colónica son ácidos grasos de cadena corta (AGCC), dióxido de carbono, metano e hidrógeno.

Una vez absorbidos, los AGCC (especialmente el butirato) son metabolizados por el epitelio colónico y constituyen su mayor sustrato energético. Los AGCC contribuyen en un 80% a los requerimientos energéticos del colonocito y en un 5-10% al total de los requerimientos energéticos del individuo (McNeil, 1984).

Diversos estudios han demostrado que el orden de utilización de los AGCC por el colonocito es butirato > acetato > propionato (Roediger, 1982).

La mayoría del butirato (aproximadamente el 90%) y el 50% del propionato son metabolizados por la mucosa colónica. El remanente del propionato y el acetato alcanza el hígado. El propionato será utilizado como sustrato para la gluconeogénesis y el acetato será metabolizado, dando lugar a glutamina y cuerpos cetónicos (acetoacetato y β -hidroxibutirato), que alcanzarán el intestino delgado donde serán los principales sustratos energéticos del enterocito, en especial la glutamina (Rombeau, 1990; Windmueller, 1978).

El butirato ejerce múltiples efectos saludables incluyendo la inducción de la diferenciación de las células epiteliales colónicas, la supresión de la proliferación epitelial, incremento de

la función de barrera de estas mismas células y supresión de la carcinogénesis (Velázquez, 1996 a y b; Medina, 1998; Blottière, 2003).

Los iones de hidrógeno producidos en la fermentación disminuyen el pH intraluminal y, de esta forma, dificultan el crecimiento de bacterias patógenas pH-sensibles. Estudios *in vitro* muestran inhibición del desarrollo de *Clostridium*, *Escherichia coli*, estreptococos y estafilococos patógenos al ser incubados con bacterias productoras de ácidos (Bruno, 2002).

El lugar en el colon donde ocurre la fermentación es también un aspecto importante. Las fibras altamente fermentables como la procedente de la avena, goma guar y almidones resistentes, cuando son mayoritarios en la dieta, son fermentadas predominantemente en el colon proximal y, por tanto, los efectos saludables ejercidos por los productos de la fermentación podrían no producirse en el colon distal. Por otra parte las fibras insolubles son poco fermentables por parte de la flora bacteriana colónica y productoras de pocos ácidos grasos de cadena corta volátiles. Es el caso de la celulosa, algunas hemicelulosas y la lignina. Sin embargo, la combinación de fibras fermentables con otras menos fermentables, provocaría una fermentación más extendida a lo largo del colon y un contacto de la mayoría del epitelio colónico con los productos de la fermentación (James, 2003).

6.3. Efecto absortivo y trófico en el colon.

Las fibras insolubles actúan también a modo de esponja. Poseen la capacidad de fijación del agua especialmente en el colon distal y, de esta manera, aumentan el volumen de las heces. Gracias a esta propiedad, también son capaces de fijar moléculas como los ácidos biliares y, presumiblemente, sustancias carcinógenas. En este sentido, el agua atrapada o inmovilizada por la fibra dietética, en la luz intestinal tiene un papel muy importante en la eliminación del colon de moléculas hidrófobas. Concretamente, las fibras capaces de formar geles de poca densidad de agua pueden atrapar o inmovilizar mejor el agua. La consiguiente separación de la superficie mucosa de partículas hidrófobas carcinogénicas o

potencialmente carcinogénicas, puede ser posible por la presencia de fibra dietética no fermentada (Chaplin, 2003).

En estudios experimentales, las fibras insolubles, debido al estímulo físico que supone su contacto con las paredes intestinales, también parecen ser capaces de tener un efecto trófico sobre el epitelio intestinal, un incremento de la función de barrera física y un efecto supresor de la carcinogénesis (Sengupta, 2001).

En la figura 9, se esquematizan los efectos descritos de la fibra dietética sobre el tracto gastrointestinal.

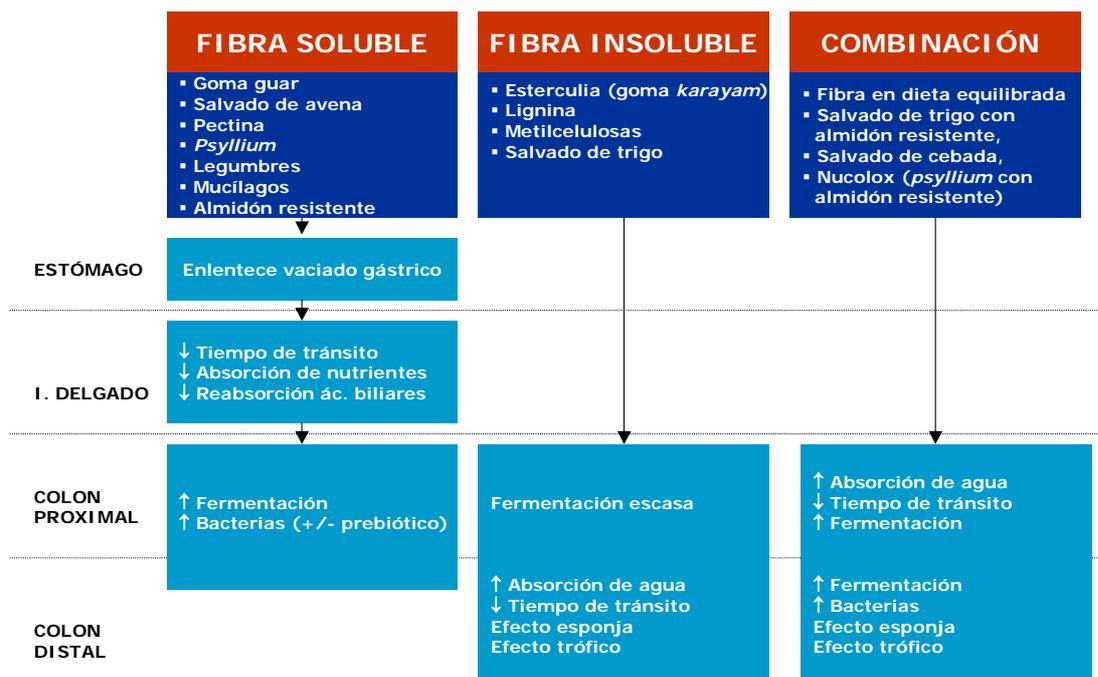


Figura 9. Efectos de las fibras solubles, insolubles y su combinación en el tracto gastrointestinal (James, 2003).

En definitiva, es importante recalcar que todos estos efectos gastrointestinales descritos de la fibra dietética, son la base fundamental sobre la que se ha asentado la recomendación de su ingesta como una herramienta terapéutica para múltiples procesos patológicos. Los supuestos efectos saludables, las bases fisiológicas propuestas y el nivel

de evidencia demostrado se muestran en la tabla 8 (James, 2003). No obstante, a pesar del ampliamente aceptado consejo de aumentar el consumo de fibra dietética, hasta hace poco tiempo no han existido datos provenientes de estudios randomizados, a doble ciego y controlados.

Tabla 8. Supuestos efectos saludables de la fibra dietética, bases fisiológicas propuestas y nivel de evidencia.

Indicación	Acción supuesta	Tipo de fibra	Bases fisiológicas propuestas	Nivel* de evidencia
Estreñimiento	Mejoría de la frecuencia y consistencia.	Todos	↑Volumen fecal ↓Tránsito intestinal	I
Enfermedad Diverticular	Prevención del inicio y progresión	Todos	↑Volumen fecal ↓Presión intraluminal	III
Carcinoma Colorrectal	Disminución de la carcinogénesis	Insoluble Combinada	Efecto esponja y trófico ↓Tránsito intestinal ↑AGCC ↓pH, fenoles y actividad surfactante	III
Dislipemia	Disminución de la colesterolemia	Soluble Insoluble	↑Excreción fecal Unión a ácidos biliares ↑Síntesis hepática	I
Diabetes	Mejoría control glicémico	Soluble	Retraso vaciamiento gástrico ↓Tránsito intestinal ↓Absorción glucosa Alteración hormonas g.i.	II
Obesidad	Aumento de saciedad Disminución de peso	Todos	Retraso vaciamiento gástrico ↓Absorción nutrientes ↓Ingesta grasas	III
Enfermedad Cardiovascular	Prevención del infarto de miocardio y del accidente vascular cerebral	Soluble	↓Absorción nutrientes ↓Ingesta grasas ↓Colesterolemia ↑Antioxidantes	III
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Previene recaídas en colitis ulcerosa	Soluble	↑Butirato	II
Síndrome del Colon Irritable	Mejoría del hábito intestinal	Todos	↑Volumen fecal ↑Umbral sensibilidad	II

*I>II>III. Niveles de evidencia basados en el *National Health and Medical Research Council guidelines* (James, 2003) .

7. FIBRA DIETÉTICA, PESO CORPORAL Y OBESIDAD

7.1. La obesidad como un problema de salud pública.

La obesidad es una enfermedad crónica de etiología multifactorial que, por su creciente prevalencia y, de forma especial, por la importancia de las complicaciones metabólicas asociadas, puede representar en los próximos años un auténtico problema de salud pública. De hecho, en el año 1998 la Organización Mundial de la Salud declaró a la obesidad como la epidemia del siglo XXI, epidemia que comporta una gran morbilidad en quien la padece, un aumento del riesgo de mortalidad y un coste sanitario de enormes dimensiones (WHO, 1998).

Múltiples estudios ponen de manifiesto el continuo y, en algunos casos, dramático incremento de la prevalencia de obesidad en los países desarrollados, ya sea en Europa (Prentice, 1995; Seidell, 1995), Estados Unidos (Mokdad, 2003), Canadá o Australia (Seidell, 1995). En términos relativos, entre el final de la década de los años 80 y mitad de los 90, la obesidad aumentó en la mayoría de estos países entre un 10 y un 40% (Björntorp, 1997). Siguiendo la tendencia de otros países, también en España la prevalencia de obesidad parece ir en aumento. Según datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud, entre 1987 y 1997 la obesidad aumentó en un 5% en la población española de más de 20 años. Este aumento de prevalencia se observó en todos los grupos de edad, particularmente en las edades medias de la vida y, en general, el aumento tendió a ser más pronunciado en los hombres que en las mujeres (Gutiérrez Fisac, 2000). Los datos del Estudio SEEDO 2000 (figura 10), muestran una prevalencia de obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) en España del 14,5%, significativamente más elevada en el colectivo femenino (15,75%) que en el masculino (13,39%) y con las proporciones más elevadas de personas obesas en el grupo de mayores de 55 años (21,58% de varones y el 33,9% de mujeres) (Aranceta, 2003).

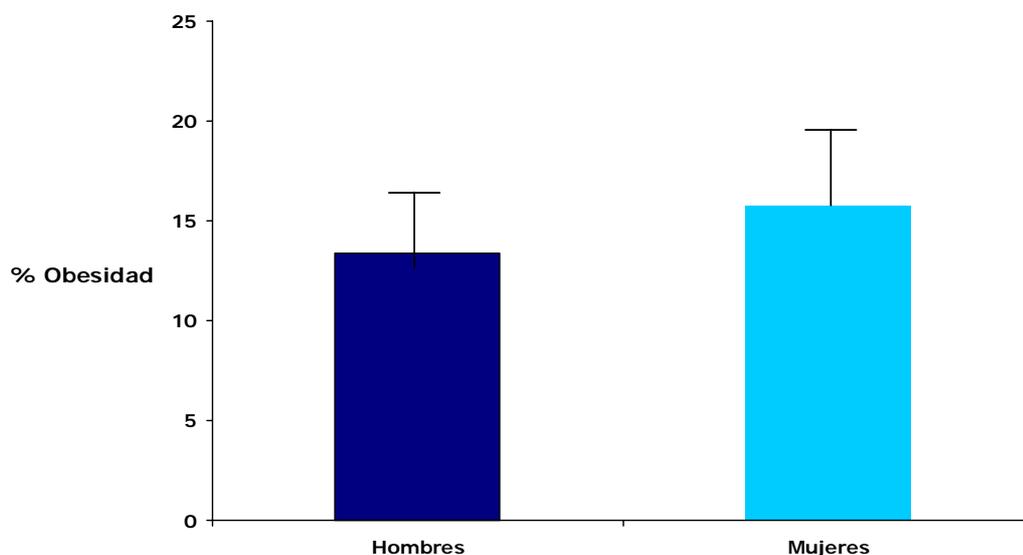


Figura 10. Prevalencia de obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) en la población española (SEEDO, 2000).

Las consecuencias de la obesidad sobre la salud son muy variadas y van desde el incremento del riesgo de muerte prematura por enfermedad cardiovascular hasta un gran espectro de alteraciones no fatales de la salud que afectan en forma diversa la calidad de vida (Expert Panel, 1998; SEEDO, 2000). La obesidad es el primer factor de riesgo de la diabetes tipo 2, de enfermedad cardiovascular y de algunos tipos de cáncer (WHO, 1998). La obesidad, en particular aquella de disposición androide (predominio abdominal del exceso de grasa, sobre todo a nivel perivisceral), se asocia a diversas alteraciones metabólicas como la hipertensión arterial, la dislipemia, la resistencia insulínica y la diabetes tipo 2, que comportan un riesgo muy elevado de padecer enfermedades cardiovasculares (Expert Panel, 1998). Este riesgo es mayor cuando estas condiciones se presentan asociadas en forma de Síndrome X o Síndrome Metabólico (Lakka, 2002), cuya prevalencia se ha estimado en un 23,7% en población norteamericana (Ford, 2002), un 17,0% a nivel europeo y ligeramente más elevada, de un 19,3%, en España (Balkau, 2002). Pero las consecuencias de la obesidad pueden afectar a todos los órganos y sistemas de la economía: respiratorio (síndrome de apneas obstructivas del sueño), digestivo (esteatosis hepática, hernia de hiato, litiasis biliar), cardiocirculatorio (insuficiencia cardíaca, insuficiencia venosa, trombosis) u osteoarticular (WHO 1998;

SEEDO, 2000). La afectación de la esfera emocional, la marcada reducción en la calidad de vida y el rechazo y discriminación social que conlleva, son otras complicaciones asociadas a la obesidad no siempre fáciles de cuantificar.

Con independencia de las complicaciones asociadas, la obesidad representa en sí misma una causa mayor de mortalidad (Manson, 1990). Se estima que cada año mueren más de 400.000 adultos en EE.UU y de 300.000 en Europa por causas relacionadas con la obesidad, lo que representa que al menos una de cada 13 muertes en Europa puede ser atribuida al exceso ponderal (Banegas, 2003). Consecuentemente, la obesidad genera un enorme coste económico que incluye tanto el coste sanitario derivado de los tratamientos de las enfermedades asociadas como el coste social. Es difícil evaluar todos los costes de un modo objetivo, aunque el coste propiamente sanitario de la obesidad en los países industrializados se ha cifrado entre un 2 y un 8% del gasto sanitario (Wolf, 1998). En España, los datos del Estudio Delphi cifran el coste económico de la obesidad en un 6,9% del gasto sanitario, lo que representa unos 2.000 millones de euros anuales (Estudio Prospectivo Delphi, 1999).

La etiología de la obesidad es multifactorial, compleja y no suficientemente conocida hasta el momento. Desde un punto de vista metabólico-energético, la obesidad debe entenderse como el resultado de un desequilibrio entre el aporte y el consumo de energía, esto es, una incapacidad para ajustar el balance energético a un nivel de peso adecuado y saludable. Por ello, numerosos trabajos se han centrado en la posible afectación de cada uno de los brazos de la ecuación energética sugiriendo que ciertos factores relacionados tanto con la alimentación como con la actividad física serían los responsables de la tendencia creciente en la frecuencia de la obesidad (Fogelholm, 1996; Hill, 1998; Prentice, 1995). Ciertamente, la enorme generalización de la epidemia, que no parece reconocer límites ni geográficos ni sociodemográficos, debe responder a factores íntimamente ligados al desarrollo socio-económico. El sedentarismo, la alta disponibilidad de alimentos de elevada densidad energética o el incremento en el tamaño de las raciones, son factores que contribuyen al problema.

La pérdida de peso y la modificación del estilo de vida constituyen el tratamiento *princeps* de esta enfermedad. Se acepta universalmente que pérdidas ponderales incluso muy modestas, del orden del 5-10% del peso corporal, favorecen el control de las metabopatías asociadas, reducen el riesgo cardiovascular y constituyen, por tanto, un objetivo terapéutico asequible y eficaz (Expert Panel, 1998; SEEDO, 2000). El tratamiento dietético convencional, si bien es ineludible, ofrece resultados muy escasos debido a la baja adherencia de los pacientes y a la dificultad de mantener a largo plazo el peso perdido (Salas-Salvadó, 2001). El tratamiento farmacológico constituye, en esta situación, un coadyuvante de la dieta para conseguir el objetivo propuesto de peso. Sin embargo, las estrategias farmacológicas disponibles en la actualidad son muy limitadas, favorecen pérdidas ponderales muy modestas y mantenidas sólo a corto plazo y, de manera destacable, no están exentas de efectos secundarios importantes.

7.2. Efectos de la fibra dietética sobre el apetito, la saciedad y el balance energético.

La Densidad Energética (DE) de los alimentos ingeridos es un determinante importante de la ingesta energética y, por consiguiente, del balance energético del organismo. La DE puede definirse como la cantidad de energía capaz de ser metabolizada por unidad de peso o volumen de alimento (Yao, 2001). El potencial de los diferentes componentes alimentarios para modificar la ingesta energética de un individuo, depende tanto de su DE como de su palatabilidad. En los alimentos de consumo habitual, los dos determinantes más importantes de la DE dietética son el agua y los lípidos. La fibra dietética también tiene un efecto sobre la DE, aunque de menor cuantía, así como los edulcorantes artificiales.

Las variaciones en el contenido alimentario de agua y lípidos, por tanto, suponen el mayor impacto en la DE. En el caso del agua, esto se debe a su nula aportación calórica y a la importante variabilidad en el contenido acuoso entre los alimentos de consumo habitual. Los lípidos también ejercen una importante influencia en la DE debido a que su

contenido calórico es más del doble que el de hidratos de carbono y proteínas, y también, porque el contenido graso varía sustancialmente entre los diferentes alimentos.

Se ha sugerido que, en humanos, los individuos tienden a alimentarse de forma constante en cuanto al volumen alimentario ingerido, debido a que la distensión gástrica activa señales vagales de saciedad (Duncan, 1983; Krotkiewski, 1985; Lissner, 1987; Kendall, 1991; Stubbs, 1995; Popitt, 1995; Bonfield, 1995; Saltzman, 1997; Seagle, 1997; Miller, 1998; Bell, 1998; Rolls, 1998 y 1999). De acuerdo con esta hipótesis, el consumo de alimentos con una elevada DE tendría como consecuencia el consumo de un exceso de energía, debido a que a igual volumen su contenido energético es mayor.

Por otra parte, los alimentos con una DE elevada acostumbran a tener una palatabilidad más aceptada respecto a los que tienen una DE menor (Drewnowski, 1999 y 1983). Se ha descrito que, en humanos adultos, el sabor es una de las principales razones a la hora de incluir un alimento u otro en su ingesta habitual (Glanz, 1998). Además, la palatabilidad elevada se ha asociado con un incremento en la ingesta alimentaria en estudios de una única toma o comida (Nisbett, 1968; Price, 1973; Rodin, 1975 y 1976; Bobroff, 1986; Edelman, 1986; Lucas, 1987; Kauffman, 1995; Lahteenmaki, 1995; Yeomans, 1996 y 1997) y con un incremento en la ingesta calórica en las tomas o comidas posteriores (Hashkes, 1997; LeBlanc, 1985).

Otro efecto fisiológico atribuido a los alimentos con una elevada DE es la reducción en la tasa de vaciado gástrico tanto en humanos como en animales (McHugh, 1979; Kalogeris, 1983). Esta reducción en el vaciado gástrico no ocurre en proporción al incremento de la DE, sin embargo, la tasa de salida energética del estómago está habitualmente incrementada después del consumo de alimentos con una DE elevada (Yao, 2001). Aunque disponemos de poca información acerca de las consecuencias de una tasa elevada de salida calórica del estómago, es probable que se asocie a un incremento en las tasas de digestión y absorción de nutrientes. Diversos modelos establecidos de regulación energética, como el de Friedman, han postulado que la disponibilidad circulatoria de

nutrientes determina las sensaciones de hambre y saciedad; de forma que una tasa incrementada de digestión de nutrientes provocada por alimentos con una DE elevada tendría como consecuencia una aceleración en el retorno de la sensación de hambre (Friedman, 1995). En el caso específico de los hidratos de carbono, un incremento en su tasa de absorción, incrementaría el Índice Glucémico Dietético, el cual determinaría según la mayoría de estudios realizados un incremento en la ingesta energética en la siguiente toma alimentaria (Roberts, 2000). Es interesante comentar también que las comidas con una alta palatabilidad provocan una mayor respuesta glicémica si se comparan con comidas de menor palatabilidad pero con igual contenido alimentario (Sawaya, 2001). Esto sugiere una relación entre palatabilidad, vaciado gástrico e índice glucémico dentro de los mecanismos responsables de los efectos de la DE en la regulación energética, aunque son necesarios más estudios en este área.

Todos estos efectos fisiológicos descritos anteriormente, sugieren una influencia de la DE en las sensaciones de hambre y saciedad. Se han realizado diversos estudios para examinar los efectos saciantes que provocan las alteraciones en los nutrientes que influyen en la DE. Estos estudios han utilizado instrumentos como una escala visual analógica (Yao, 2001) para determinar las diferencias en las sensaciones de hambre y saciedad entre diferentes tratamientos dietéticos. Los estudios se dividen entre aquellos en que se suministra un volumen constante de alimento pero con diferente DE (y por tanto con diferente contenido energético) y aquellos en los que se suministran cantidades isoenergéticas pero con diferentes volúmenes. También hay estudios que han examinado la sensación de hambre y saciedad tras administrar dietas con DE baja y alta consumidas *ad libitum* durante 2 días hasta 2 meses (Duncan, 1983; Stubbs, 1995; Bell EA, 1998 y 2001; Rolls, 1999; Mickelsen, 1979; Glueck, 1982; Mattes, 1988; Miller, 1998; Stubbs, 1998 a y b). Los resultados muestran que en aquellos estudios en los que se suministraba volúmenes fijos con diferentes contenidos energéticos, no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la subsiguiente sensación de saciedad y hambre. Por el contrario, en aquellos estudios en que se suministraron volúmenes alimentarios diferentes pero isoenergéticos, se observó una significativa reducción del hambre y/o incremento de

la saciedad tras consumir las comidas con DE menores, es decir, con mayor volumen. Estos resultados indican, al menos a corto plazo, que los alimentos con una baja DE promueven una mayor saciedad y/o descenso del hambre, si los comparamos con los alimentos de DE alta.

El papel de la fibra dietética en la regulación del balance energético permanece controvertido. Hay diversos efectos fisiológicos de la fibra que pueden predecir su influencia en la regulación energética (Krotkiewsky, 1985; Bonfield, 1995) y que se resumen en la figura 11.

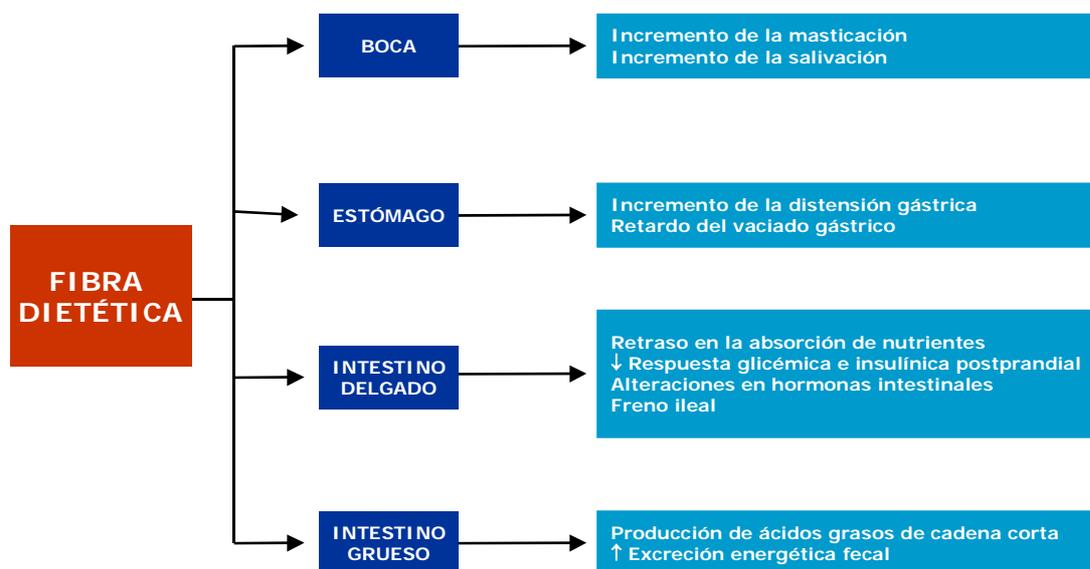


Figura 11. Efectos gastrointestinales de la fibra dietética relacionados con la regulación energética (Krotkiewsky, 1985; Bonfield, 1995).

Por definición, la fibra no es digerida enzimáticamente en subunidades absorbibles. La mayoría de fibras, especialmente las solubles, son fermentadas en mayor o menor grado en el intestino grueso, y los ácidos grasos de cadena corta resultantes son absorbidos y utilizados como fuente energética. Sin embargo, el promedio de fibra fermentada es de aproximadamente el 40% (Jeraci, 1993). Por ello la fibra dietética ejerce un efecto de dilución energética, ya que el contenido energético de la fibra por unidad de peso es

menor respecto al que aportaría la misma dieta sin incluir la fibra, debido a la disminución en la DE que supone la presencia de la fibra dietética (Howarth, 2001). Además, la capacidad de fijar agua por parte de la fibra supone una disminución adicional de la relación energía/peso en los alimentos (Krotkiewsky, 1985). Como hemos visto, ingerir el mismo peso de una comida con una DE menor se ha relacionado con un incremento de la saciedad y una disminución de la ingesta energética en diversos estudios a corto plazo (Mickelsen, 1979; Duncan, 1983; Bell, 1998; Stubbs, 1998; Rolls, 1999). Por tanto, por su capacidad de reducir la DE, la fibra dietética podría reducir la ingesta energética voluntaria.

Por otro lado, los alimentos ricos en fibra dietética de forma natural, requieren una mayor masticación en términos de esfuerzo y tiempo. Este hecho, ha sido propuesto como promotor de saciedad, gracias a una reducción en la tasa de ingesta (Heaton, 1973). La mayor masticación requerida por la fibra podría promover la distensión gástrica, a través de la mayor producción de saliva y ácido gástrico (Krotkiewski, 1985; Van Itallie, 1978; Rolls, 1995). Además, debido a la capacidad de las fibras solubles de absorber grandes cantidades de agua y a la formación de geles, también podrían incrementar la distensión gástrica. La distensión gástrica se ha descrito como un estímulo activador de las señales vagales de saciedad durante las comidas y en el periodo postprandial (Krotkiewski, 1985; Bonfield, 1995; Saltzman, 1997).

Respecto al vaciado gástrico, las fibras solubles lo retardan debido a la formación de una masa gelatinosa y viscosa, que atrapa a los nutrientes, retrasando su salida del estómago y la digestión (Bonfield, 1995; Van Itallie, 1978; Jenkins, 1984; Scheeman, 1992; Wolever, 1993). Por tanto, la absorción de nutrientes ocurre durante un mayor periodo de tiempo cuando se consumen dietas ricas en fibra dietética soluble. El modelo de regulación energética de Friedman (Friedman, 1995) postula que la disponibilidad de nutrientes circulatorios podría regular el hambre y/o la saciedad, y por consiguiente, la capacidad de la fibra para alargar el período durante los nutrientes son absorbidos podría reducir el hambre y/o incrementar la saciedad. En el intestino delgado, la fibra soluble

puede originar una reducción de la glucemia postprandial y la respuesta insulínica (Friedman, 1995; Jenkins, 1988), las cuales están relacionadas con la tasa de retorno de la sensación de hambre y la subsiguiente ingesta energética (Roberts, 2000).

La fibra dietética podría también influenciar la ingesta energética y el peso corporal a través de sus efectos sobre las hormonas intestinales, aunque la mayoría de los mecanismos propuestos permanecen en discusión. El retardo en la absorción de macronutrientes provoca un incremento del contacto de los macronutrientes con la superficie absorptiva del intestino delgado distal. La presencia de estos macronutrientes no absorbidos en la parte distal del intestino delgado, se ha asociado a un retraso en el vaciado gástrico y a un enlentecimiento del tiempo de tránsito del intestino delgado, llamado "freno ileal" (Bonfield, 1995; Read, 1988; Spiller, 1988). Existen diversas hormonas intestinales posiblemente implicadas en la regulación del freno ileal, incluyendo el péptido glucagon-like 1 (GLP-1), el péptido Y y la neurotensina (Bonfield, 1995). La GLP-1 es una hormona secretada a lo largo del tracto gastrointestinal en respuesta a la glucosa y a los lípidos, así como a fibras fermentables y otros estímulos, y ha mostrado una acción retardante del vaciado gástrico, reducción del hambre y promoción de la pérdida de peso cuando se administra de forma exógena en humanos (Gutzwiller, 1999). La secreción de GLP-1 está reducida en individuos obesos (Ranganath, 1996; Naslund, 1998). En estudios con animales, la ingestión de fibra soluble promueve la secreción de GLP-1 (Gee, 1996; Reimer, 1996). Como la producción de GLP-1 es abundante en el íleon y en el colon, es posible que la ingesta de fibra soluble incremente la secreción de GLP-1 debido al incremento producido en la llegada de macronutrientes al íleon, así como a través de la acción de los ácidos grasos de cadena corta que aparecen en la fermentación colónica.

Por otro lado, algunas fibras, especialmente las más solubles y fermentables provenientes de las frutas y vegetales, reducen la absorción de grasas y proteínas (McBurney, 1990). Este hecho, podría atribuirse a que su presencia en el tracto gastrointestinal restringe el contacto físico necesario para la absorción, entre los nutrientes y las microvellosidades

intestinales (Baer, 1997). Como consecuencia existe una relación inversa entre la ingesta de fibra y la digestibilidad grasa y proteica (Baer, 1997; Wisker, 1988). Las dietas ricas en fibra dietética podrían reducir directamente la energía digerible de la dieta y, de esta forma, podrían contribuir a una regulación a largo plazo del peso corporal (Krotkiewski, 1985; Bonfield, 1995). No obstante, debe tenerse en cuenta que la cantidad de energía perdida como consecuencia de la disminución en la digestión de grasas y proteínas en el intestino delgado, es parcialmente compensada por la energía disponible en el colon procedente de la fermentación, tanto de la fibra como de los nutrientes incluidos en la misma. Por esta razón, aunque se mantiene la controversia en cuanto a la relación precisa entre la fibra dietética y la pérdida energética fecal, la energía neta disponible a partir de la fibra acostumbra a ser despreciable, reconociéndose solamente una pequeña pérdida adicional de energía en los sujetos que consumen dietas con un contenido alto en fibra dietética (Saltzman, 1997). En un estudio realizado con grandes diferencias en cuanto a la cantidad de fibra dietética consumida entre el grupo control y el grupo que recibió suplementos de fibra, los sujetos que recibieron menos fibra (20 gramos/día) presentaron una absorción energética un 8% superior respecto aquellos que consumieron una dieta rica en fibra (48 gramos/día) (Wisker, 1988).

En definitiva, muchos de los efectos fisiológicos conocidos de la fibra dietética descritos anteriormente, sugieren un efecto regulador de la fibra sobre el hambre y la saciedad. La mayoría de estudios que han examinado directamente los efectos de la fibra dietética sobre la saciedad y el hambre, las han cuantificado mediante escalas analógicas (Flint, 2000). Aunque se han descrito algunas discrepancias, la gran mayoría de estudios realizados en individuos sanos no diabéticos, con ingestas equivalentes en cuanto a energía y grasas entre los grupos, y con diferentes tipos de fibra solubles, insolubles o ambas mezcladas, han mostrado un incremento significativo o no significativo de la saciedad entre comidas y/o un descenso en el hambre en relación al grupo control que consumió menos fibra. No se han observado diferencias aparentes entre la eficacia de las fibras solubles e insolubles (Howarth, 2001). Entre estos estudios, todos los que utilizaron un suplemento de fibra observaron un incremento significativo o no significativo de la

saciedad o una reducción en el hambre en relación al grupo control, mientras que aproximadamente el 80% de los estudios que propusieron diferencias en cuanto a la ingesta de fibra proveniente de la dieta encontraron efectos beneficiosos de la fibra (Howarth, 2001). Esto sugiere una mayor eficacia de los suplementos de fibra en relación a los alimentos ricos en fibra dietética, aunque se requieren más evidencias en este sentido.

7.3. El papel de la fibra dietética en la obesidad.

Entre las diversas áreas de investigación sobre la obesidad, hay una que se ha centrado en las posibles formas en que la composición de la dieta puede afectar la regulación de la ingesta alimentaria y el balance energético. En este sentido, numerosos estudios han examinado el papel de la ingesta de lípidos, proteínas e hidratos de carbono en el control de la ingesta energética, mientras que pocos estudios se han centrado en el papel de la fibra dietética (Barkeling, 1990; Burton-Freeman, 1997 y 1998; Foltin, 1992; Hill, 1986; Rolls, 1995).

Existen diversas evidencias epidemiológicas que ligan el consumo de fibra a la regulación del peso corporal. La obesidad es muy poco frecuente en países en vías de desarrollo que ingieren gran cantidad de fibra. En cambio, en los países desarrollados, en los que la prevalencia de obesidad aumenta de manera alarmante, se tiende a ingerir cada vez menos hidratos de carbono complejos y fibra (Kromhout, 2001; Howarth, 2001; Miller, 1994; Nelson, 1996).

Por otra parte, la población vegetariana presenta una menor prevalencia de obesidad sugiriendo que la ingesta de fibra podría tener un papel importante tanto en la prevención como en el desarrollo de la obesidad (Van Itallie, 1978). De hecho, estudios transversales demuestran que la ingesta de fibra total y de fibra soluble se relacionan negativamente con la ingesta y el contenido de grasa corporal (Miller, 1994). Alfieri y cols., en un estudio que evaluaba la cantidad de fibra ingerida en tres grupos de pacientes: con peso normal, moderadamente obesos y con obesidad mórbida, ya observaron que tanto la ingesta total

de fibra como la densidad energética de fibra dietética (g/1000 kcal) presentaban una asociación inversa con el Índice de Masa Corporal (IMC) (Alfieri, 1995).

En el *Seven Countries Study* se analiza la relación entre el desarrollo de la obesidad, la ingesta alimentaria, el consumo de fibra y la actividad física. Tras un análisis multivariante, sólo la actividad física y el consumo de fibra se asociaron con el exceso de peso, explicando ambos fenómenos el 90% de la varianza en el grado de adiposidad (medido por el grosor del pliegue subescapular) (Kromhout, 2001). En el Estudio *CARDIA (The Coronary Artery Risk Development in Young Adults)* (Ludwig, 1999), se analiza la relación entre el consumo de fibra dietética con diferentes factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes (18-30 años), tras 10 años de seguimiento. Tras ajustar los datos por una serie de factores (sexo, educación, energía ingerida, actividad física, consumo de tabaco y alcohol, peso corporal), además de encontrar una relación inversa entre el consumo de fibra y distintos factores de riesgo cardiovascular, cuando se comparan los terciles de consumo de fibra con diferentes porcentajes de ingestión de grasa, se puede apreciar que, a medida que se ingiere más cantidad de fibra, la ganancia de peso tras 10 años de seguimiento es menor, con independencia del porcentaje de grasa que se consume (Ludwig, 1999). Por ejemplo, las personas que ingieren menos del 33,2% de grasa total, ganan un promedio de 9,6 Kg en 10 años, si la ingestión de fibra es baja (<6,8 gramos/1000 kcal), mientras que en el extremo opuesto, aquellos individuos con consumos elevados de fibra diaria (>9 gramos/1000 kcal), aún ingiriendo una proporción superior de grasa total (>39% de la energía) sólo ganaron 5,7 Kg, tras 10 años de seguimiento (figura 12) (Ludwig, 1999).

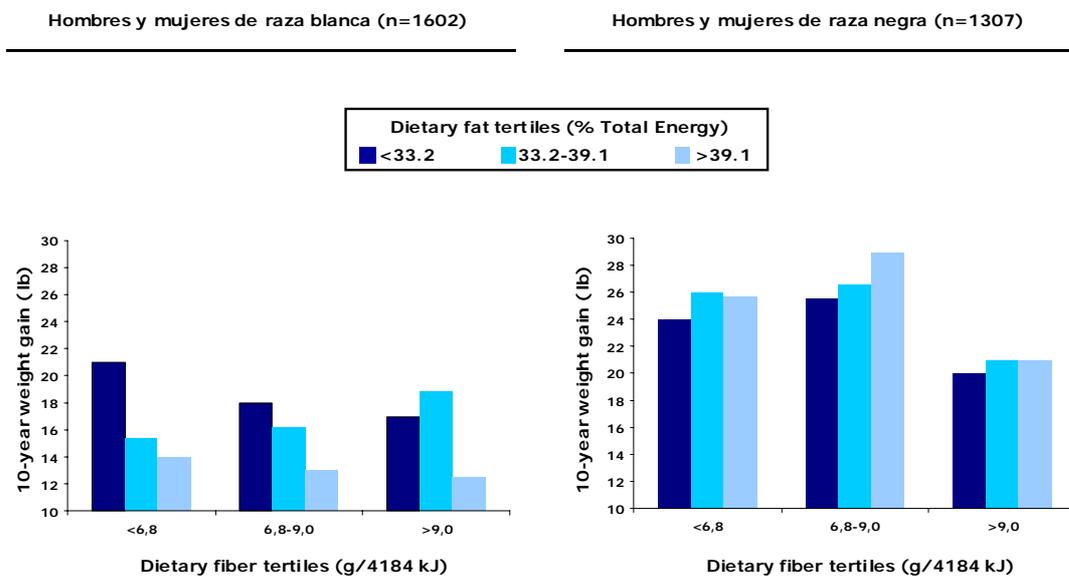


Figura 12. Efecto del consumo de fibra sobre el peso (Ludwig, 1999).

Existen diversos estudios de intervención que intentan analizar el efecto de la suplementación o enriquecimiento de la alimentación con fibra en la regulación del peso corporal. Según una reciente revisión (Howarth, 2001), la mayoría de los estudios muestran un descenso en la ingesta energética en respuesta al consumo de suplementos de fibra (entre 6 y 40 g/día dependiendo de los estudios), tanto soluble como insoluble (Rigaud, 1987; Stevens, 1987; Pasman, 1997). Por otra parte, puede deducirse de esta revisión que esta reducción en la ingesta inducida por el consumo de fibra se traduce eficazmente en una reducción de peso corporal. Así, la mayoría de estudios realizados muestran que el consumo de dietas enriquecidas o suplementadas en fibra (5-30 g/día según los estudios) producen una pérdida ponderal en comparación al grupo control ya sea en el contexto de una dieta *ad libitum* (Walsh, 1984; Tuomilehto, 1980) o con un contenido fijo de energía (Rossner, 1987; Rytting, 1989). En esta extensa revisión, Howarth y cols. llegan a la conclusión de que la ingesta de unos 12 g de fibra al día se asocia a una disminución del 10% de la energía ingerida y a una pérdida de peso de 1,9 kg en 3,8 meses cuando la población realiza una dieta *ad libitum*. La reducción en la ingesta energética y la pérdida de peso media fue incluso superior en los pacientes que

presentaban obesidad (18% de reducción en la ingesta energética y 2,4 kg de pérdida ponderal) (Howarth, 2001).

Otra aplicación de la fibra en la obesidad, sería la prevención de la recuperación ponderal tras la pérdida de peso. Rytting y cols., demostraron que las mujeres con sobrepeso que tomaron suplementos de fibra (7 gramos/día) durante la fase de mantenimiento de un programa de reducción ponderal mantuvieron mejor el peso perdido que los sujetos que tomaron placebo (Rytting, 1989). En este estudio, incluso cuando la dieta se liberalizó, la suplementación con fibra indujo una pérdida ponderal de 2,9 kg en 25 semanas de seguimiento. Cairella y cols., dieron suplementos de fibra mixta (6 gramos/día) o placebo a un grupo de sujetos tras la fase de pérdida ponderal con dieta altamente hipocalórica, y el grupo suplementado con fibra presentó una reducción adicional significativa en el IMC tras dos meses. Además, la adherencia al régimen terapéutico fue superior en el grupo Fibra que en el grupo Placebo ($P < 0.01$) (Cairella, 1995). Estos resultados sugieren que la fibra, otros constituyentes incluidos en los alimentos ricos en fibra o ambos pueden tener influencia en la regulación del peso corporal.

La fibra podría favorecer la pérdida ponderal, principalmente a través de tres mecanismos: favoreciendo la disminución de la ingesta energética; reduciendo la eficiencia en la absorción de nutrientes energéticos, y/o modificando la respuesta metabólica (Trallero, 2002) (figura 13).

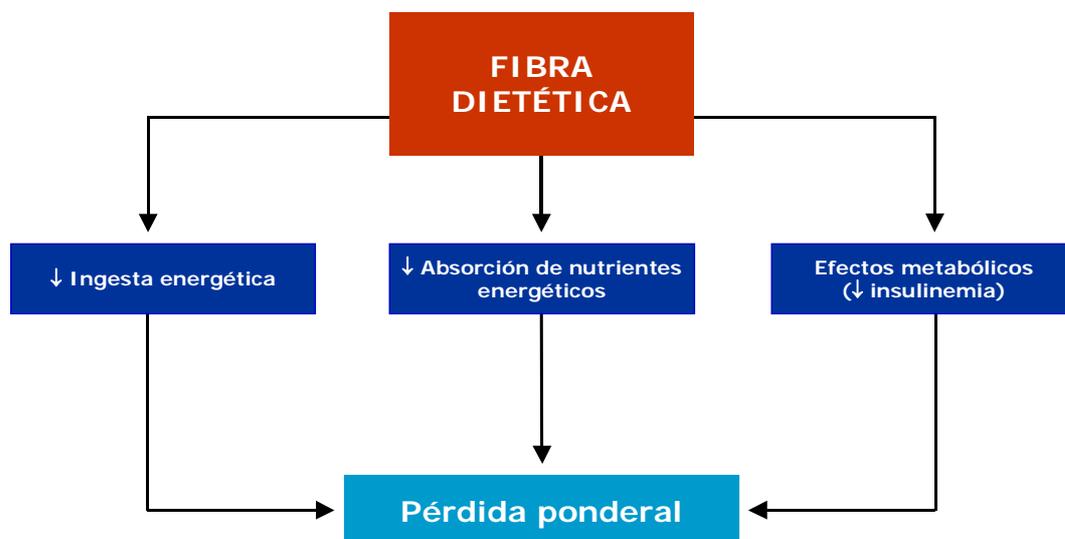


Figura 13. Fibra dietética: mecanismos favorecedores de la pérdida ponderal.

7.3.1. Efectos sobre la ingesta energética. Como la obesidad representa el resultado a largo plazo de un desequilibrio entre la ingesta energética y el gasto energético, el punto en común más evidente entre la fibra dietética y el desarrollo de la obesidad es a través de sus efectos en los mecanismos de control de la ingesta energética (Ali, 1982).

Varios son los argumentos que podrían justificar la relación de la fibra con una menor ingesta energética:

- los alimentos con un elevado contenido en fibra tienen en general una menor densidad energética, conduciendo a alcanzar el nivel de saciedad con un menor aporte energético.
- la ralentización del tiempo de vaciado gástrico y la modificación de la movilización intestinal inducidas por la fibra, así como el incremento en el tiempo necesario para la ingesta y masticación de los alimentos ricos en fibra, pueden modificar la secreción de colecistocinina y otros péptidos gastrointestinales, responsables de emitir señales de saciedad.
- la mejoría en la tolerancia a la glucosa y la disminución de los niveles de insulina observados con la ingesta de fibra pueden, asimismo, tener efecto sobre los centros hipotalámicos induciendo saciedad.

Se ha hipotetizado que la ingesta de fibra dietética disminuye la ingesta energética gracias a su efecto inductor de la saciedad (Blundey, 1987; Saltzman, 1997). El mecanismo fisiológico por el que la fibra dietética influye en la saciedad está ligado a sus propiedades físicas y químicas, particularmente a su capacidad de aumentar el volumen del contenido intestinal y su viscosidad. La adición de fibra a la dieta provoca un aumento de volumen, el cual altera la densidad energética y la palatabilidad. La adición de fibras que forman dispersiones coloidales viscosas cuando son hidratadas, afecta como hemos visto a múltiples aspectos de la función gastrointestinal, como el vaciado gástrico, el tiempo de tránsito intestinal, y la digestión y absorción de los nutrientes, particularmente lípidos e hidratos de carbono (Schneeman, 1994; Vahouny, 1988). Por tanto, la fibra dietética tiene la capacidad de modificar las fases cefálica, gástrica e intestinal de los procesos de ingestión, digestión y absorción, proporcionándole numerosas oportunidades para influir sobre la sensación de saciedad.

Por otra parte, como ya ha sido comentado, la fibra dietética es un factor importante en la densidad energética de los alimentos. Diversos estudios de corta duración han sugerido que el consumo de alimentos con una densidad energética elevada podrían reducir la saciedad y/o incrementar la sensación de hambre entre las comidas, en relación al consumo de alimentos con una densidad energética menor cuando los sujetos no son informados de la manipulación de la densidad energética (Yao, 2001; Bell, 2001). Sin embargo, una cuestión más importante es si estos cambios a corto plazo en las sensaciones de hambre y saciedad persisten a largo plazo, y si inducen o facilitan cambios en la ingesta energética que pudieran traducirse en pérdida ponderal bajo condiciones de ingesta *ad libitum* o consumiendo una dieta hipocalórica preestablecida.

Los estudios experimentales sobre este tema son complejos y poco concluyentes. Las numerosas variables que condicionan los resultados ya fueron expuestas en un interesante trabajo de revisión (Blundell, 1987): el tipo y cantidad de fibra, su procedencia, cómo y cuando se consume, la duración de los estudios, la selección de los

individuos, las escalas de registro de las sensaciones de hambre y saciedad, etc. Estas variables son utilizadas de muy diversas formas por los distintos autores, impidiendo la homogeneización de los resultados. Sin embargo, la mayoría de trabajos demuestran que tanto la ingesta de alimentos ricos en fibra como la adición de fibra (principalmente soluble) a la dieta, tienen un efecto positivo sobre la sensación de hambre o saciedad y sobre la ingesta energética a corto plazo, aunque existe mayor discrepancia en cuanto a su repercusión sobre el peso corporal a largo plazo (Trallero, 2002). Respecto a los mecanismos implicados, Duncan y cols. muestran que el tiempo de ingesta es mayor para las dietas ricas en fibra, consiguiendo el mismo nivel de saciedad con menor aporte energético, tanto en pacientes obesos como no obesos (Duncan, 1983). Heini y cols. estudiaron el efecto de la fibra sobre las hormonas que actúan en la saciedad, encontrando que un hidrolizado de goma guar en forma de suplemento produce un incremento de la respuesta postprandial de colecistocinina en pacientes que siguen una dieta hipocalórica; sin embargo, no encuentra ningún efecto sobre la insulina ni sobre la leptina (Heini, 1998). El efecto sobre la ingesta, a través de la modificación en la respuesta glucémica, se muestra en un interesante trabajo realizado en adolescentes obesos, al demostrar que el consumo de alimentos con un elevado índice glucémico induce cambios hormonales y metabólicos, tales como: incremento de la respuesta glucémica y la respuesta insulínica, disminución de los niveles de glucagón y ácidos grasos libres, y aumento de las hormonas contrarreguladoras (epinefrina y hormona del crecimiento). Estos cambios conducen a aumentar la sensación de hambre y a incrementar la ingesta (Ludwig, 1999).

7.3.2. Efectos sobre la absorción de nutrientes energéticos. Respecto al posible efecto favorecedor de la pérdida ponderal mediante la reducción de la eficiencia en la absorción de nutrientes energéticos, hay que mencionar que las fibras viscosas tienen la capacidad de atrapar en su interior a proteínas, hidratos de carbono y principalmente grasas, provocando cierta malabsorción de las mismas, en forma de retraso y/o reducción de la digestión y absorción a nivel intestinal y aumentando de este modo, las pérdidas fecales de energía. De hecho, hay una relación negativa entre la ingesta de fibra y la

digestibilidad de grasa y proteínas (Saltzman, 1997). No obstante, este efecto es cuantitativamente poco importante, ya que como demuestra el trabajo de Rigaud y cols., aunque la pérdida fecal de energía es significativamente mayor con una dieta rica en fibra, el incremento producido por 7,5 g de fibra corresponde a menos de 50 kcal/día (Rigaud, 1987). Debe recordarse, sin embargo, que pequeños desequilibrios en el balance energético mantenidos a largo plazo pueden tener un efecto acumulativo importante en el tiempo, por lo que este efecto, aún siendo modesto, puede no ser despreciable.

7.3.3. Efectos sobre la respuesta metabólica. Por último, muchos de los trabajos actuales relacionados con los efectos metabólicos de la fibra centran su interés en su acción sobre la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina está asociada a la obesidad (principalmente a la obesidad central), constituye la alteración más precoz en muchos individuos que desarrollarán diabetes *mellitus* tipo 2, está relacionada con la hipertensión arterial (HTA) y es un fuerte marcador de riesgo de enfermedad coronaria. Una de las hipótesis manejadas en los trabajos actuales, que justificaría el papel protector de la fibra frente a la obesidad y sus comorbilidades, es su mediación en la respuesta insulínica. El estudio epidemiológico de Ludwig y cols. observa que un consumo de fibra menor se asocia con niveles basales de insulina más elevados en individuos con el mismo IMC (Ludwig, 1999). La hiperinsulinemia se considera un buen marcador de la resistencia a la insulina en estudios poblacionales. Los niveles elevados de insulina pueden favorecer el aumento de peso, incrementando el apetito o modificando la disponibilidad de sustratos energéticos. Sin embargo, el estudio de la relación de los niveles de insulina con la evolución del peso presenta resultados contradictorios. Folsom y cols. analizan el resultado de esta relación en dos importantes estudios epidemiológicos: *The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)* y *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)*, con resultados contradictorios. Mientras que en el estudio *CARDIA* se ve una asociación positiva entre niveles de insulina y aumento de peso (aunque no significativa cuando se ajusta por el peso inicial), el estudio *ARIC* muestra que el aumento en la concentración de insulina se asocia a un menor aumento de peso (Folsom, 1998). Si existe evidencia, sin embargo, de que la hiperinsulinemia aumenta significativamente el

riesgo de enfermedad coronaria, como demuestra el meta-análisis de Ruige y cols. (Ruige, 1998). En estudios experimentales sobre la resistencia a la insulina en relación a los componentes alimentarios, es difícil realizar una valoración y, aunque existen algunos trabajos que demuestran que la sensibilidad a la insulina se correlaciona positivamente con la ingesta de fibra (Lovejoy, 1992), los resultados no son concluyentes. Una línea de estudio prometedora es acerca del efecto del butirato producido durante la fermentación colónica de la fibra, sobre la resistencia a la insulina, ya que el butirato reduce la producción de TNF- α , factor relacionado con la insulinoresistencia (Trallero, 2002).

En definitiva, las dietas ricas en fibra son habitualmente bajas en calorías y grasas y tienden a producir una sensación de plenitud en el estómago, al menos temporalmente (Saltzman, 1997). Por este motivo, se recomienda a los sujetos que están haciendo dieta para bajar peso que incluyan alimentos ricos en fibra en su alimentación. Pero además, existen diversas evidencias que subrayan un efecto positivo del uso de suplementos de fibra sobre la ingesta calórica y el peso corporal en humanos (Howarth 2001). Por ello, el uso de fibra puede considerarse como un coadyuvante útil en el tratamiento de esta grave patología y de sus comorbilidades asociadas.

A pesar de ello, se han realizado muy pocos estudios a largo plazo para determinar el efecto de la fibra dietética en la pérdida de peso corporal. La mayoría de ellos han examinado la utilidad de la fibra en incrementar el seguimiento de dietas hipocalóricas, al reducir la sensación de hambre (Astrup, 1990; Heini, 1998; Mickelson, 1979; Pasma, 1997; Rytting). Exceptuando el estudio de Heini y cols. (1998), la conclusión principal de estos estudios fue que los sujetos encontraron mayor facilidad en adherirse a las dietas hipocalóricas cuando la fibra formaba parte del régimen dietético. La utilidad de administrar suplementos de fibra dietética a largo plazo con el objetivo de inducir o mantener la pérdida ponderal no está todavía clarificada.

8. FIBRA DIETÉTICA Y DIABETES *MELLITUS*

A pesar de los avances conseguidos en la prevención y el tratamiento de la diabetes *mellitus* (DM) en la última mitad del siglo XX, se espera que a nivel mundial, el número de personas afectadas por la diabetes aumente de tal forma que, en el año 2025 sea el doble de los aproximadamente 150 millones de personas afectadas en la actualidad (King, 1998). Hay que tener presente que estas cifras podrían estar infraestimando las reales, debido a los muchos casos no diagnosticados. En el caso de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM-2), aunque el incremento de la prevalencia y de la incidencia ha ocurrido de forma global, ha sido especialmente dramático en las sociedades en vías de desarrollo y en las recientemente industrializadas (King, 1998; Harris, 1998; Flegal, 1991; Mokdad, 2001 a y b). La DM-2, además, que había estado considerada previamente como una enfermedad que afectaba a pacientes adultos y de mayor edad, ha sido ahora identificada en grupos de edad más jóvenes, incluyendo adolescentes y niños.

Las complicaciones de la DM-2 incluyen un incremento del riesgo de enfermedad coronaria y de accidente vascular cerebral, retinopatía, fallo renal, ulceraciones en pies así como un mayor riesgo de infecciones. Así, las tasas de mortalidad ajustadas por la edad en pacientes diabéticos son de 1,5 a 2,5 veces superiores respecto a la población general (Kleinman, 1988). En las poblaciones caucásicas una gran parte del exceso de mortalidad es atribuible a enfermedades cardiovasculares, especialmente a la enfermedad coronaria (Gu, 1998; Roper, 2001).

El enorme y creciente coste económico y social de la DM-2 hace imprescindible intentar conseguir una reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad, así como un correcto control metabólico de la enfermedad adquirida. La modificación del estilo de vida es un aspecto primordial tanto en la prevención como en el tratamiento de la DM-2 (King, 1998; Amos, 1997; Mann, 2000).

La DM-2 representa la mayoría de casos de diabetes en todo el mundo. Este tipo de diabetes se origina de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Sin embargo, el rápido incremento observado en las tasas de incidencia, sugieren un papel especialmente importante de los factores ambientales. Los incrementos más dramáticos de la DM-2 están ocurriendo en sociedades en las que ha habido cambios importantes en el tipo de dieta consumida, reducciones en la actividad física e incrementos en la prevalencia de sobrepeso y obesidad.

Respecto a la etiopatogenia de la DM-2, cabe decir que aparece cuando la producción de insulina es insuficiente para compensar la anomalía subyacente consistente en un incremento de la resistencia tisular a la acción de la insulina. Las primeras etapas de la DM-2 están caracterizados por una sobreproducción de insulina e hiperinsulinemia. Cuando la enfermedad progresa, los niveles de insulina circulantes pueden disminuir como consecuencia de un fallo en la producción de insulina por parte de las células β del páncreas.

La diabetes es una de las comorbilidades que más se asocia a la obesidad, y a la vez una de las consideradas de mayor riesgo para el paciente. De hecho, aproximadamente, el 80% de los pacientes con DM-2 son obesos. La obesidad entraña resistencia a la insulina y con el tiempo el fallo pancreático, apareciendo la diabetes *mellitus*. La asociación entre sobrepeso-obesidad y DM-2, presente en todas las poblaciones, es especialmente intensa cuando el exceso de adiposidad está distribuido en la zona abdominal y visceral (Després, 2001-b). La clasificación convencional de la obesidad en función del IMC, podría no ser apropiada para determinar el riesgo de desarrollar DM-2 debido a las diferencias étnicas en la composición corporal y a la importancia de la distribución del exceso de adiposidad. La asociación entre exceso de peso, adiposidad central y el desarrollo de DM-2 ha sido demostrada en diferentes estudios longitudinales realizados sobre diferentes poblaciones, con un claro gradiente de riesgo, mayor cuanto más elevado sean: los niveles de IMC, la ganancia de peso, el perímetro de la cintura o la relación cintura/cadera. De hecho, la circunferencia de la cintura o la relación cintura/cadera, que reflejan la adiposidad

abdominal o visceral, son determinantes más poderosos de riesgo de DM-2 que el propio IMC (Colditz, 1990; Després, 2001 a y b; Chan, 1994; Boyko, 2000).

La pérdida de peso mejora la sensibilidad a la insulina (McAuley, 2002) y, en diversos estudios controlados y randomizados, se ha demostrado que la reducción ponderal supone una reducción del riesgo de progresión desde la intolerancia a la glucosa hacia la DM-2 (Tuomilehto, 2002; Knowler, 2002).

La pérdida de peso y la modificación del estilo de vida mejoran el control de esta enfermedad. Tanto la dieta como los tratamientos farmacológicos utilizados para el paciente diabético persiguen, entre otros objetivos, el control glicémico tanto en ayunas como en situación post-prandial, ya que ello se ha asociado a una considerable reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular y por otras causas (Wei, 1998), así como de las complicaciones microvasculares a largo plazo (DCCT Research Group, 1993; UKPDS Group, 1998).

Entre las estrategias dietéticas que consiguen unos niveles de glicemia post-prandiales más aceptables tenemos el uso de dietas ricas en fibra y con bajos índices glicémicos (Wolever, 1992; Anderson, 1979; Kiehm, 1976; Parsons, 1984; Jenkins, 1985; Miranda, 1978), que actuarían posiblemente a través del enlentecimiento de la absorción de los hidratos de carbono (Jenkins, 1994). Estudios poblacionales han demostrado que este tipo de dietas ricas en fibra podrían tener un papel protector en la prevención de la DM-2 (Salmeron, 1997 a y b; Meyer, 2000) y la enfermedad cardiovascular (Rimm, 1996). Un reciente meta-análisis realizado sobre 7 estudios prospectivos demuestra que el consumo elevado de fibra en forma de cereales completos, supone una disminución en el riesgo de padecer diabetes (riesgo relativo combinado de 0.7)(figura 14)(Liu, 2003).

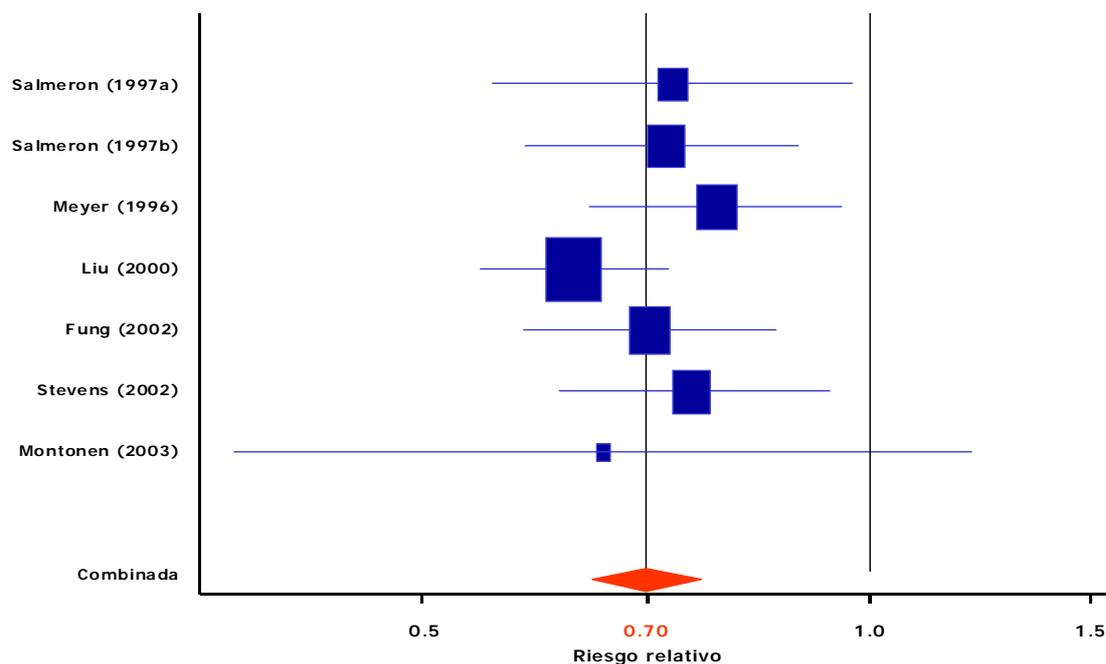


Figura 14. Consumo elevado de fibra y riesgo relativo de diabetes *mellitus* (Liu, 2003).

Por otra parte, las dietas ricas en hidratos de carbono complejos y fibra se asocian a una disminución de los niveles de insulina y a una mayor sensibilidad a ésta. También se ha observado que las dietas ricas en fibra se asocian a un mayor control de la DM-2 (Chandalia, 2000; Mann, 2001).

Sin embargo, en el caso de los estudios clínicos, parece ser que únicamente las fibras solubles viscosas ejercerían un papel importante en la reducción de la glicemia post-prandial (Würsch, 1997; Anderson, 1997; Weinstock, 1988; Mann, 2001) y la mejoría de otros factores de riesgo cardiovascular (Vuskan, 1999 a y b; Jenkins, 2000; Brown, 1999; Glore, 1994).

Entre las fibras ensayadas como suplemento para observar el efecto de su administración sobre la respuesta glicémica post-prandial o post-sobrecarga de glucosa tenemos el plantago ovata o psyllium (Jarjis, 1984; Frati-Munari, 1989; Pastors, 1991; Florholmen, 1982; Sartor, 1981; Sierra, 2001), el glucomanano (Eblhara, 1981; Doi, 1983; Shima, 1983; Magnati, 1984; Morgan, 1990), la goma guar (Jenkins, 1978; Morgan, 1979; Levitt, 1980; Jarjis, 1984; Blackburn, 1984; Morgan, 1990; Glore, 1994) y la pectina

(Holt, 1979; Williams, 1980). Aunque no de forma universal (Glore, 1994), en todos los casos se ha observado una reducción de la respuesta glicémica a corto plazo, aunque existen contados estudios que evalúen el efecto a largo plazo o que comparen el efecto de los diferentes tipos de fibra (Jenkins, 1978; Jarjis, 1984; Morgan, 1990; Glore, 1994) o que observen el efecto de la asociación de diferentes tipos de fibra. Ninguno de estos estudios ha comparado los efectos de la asociación del glucomanano con el plantago ovata.

Los mecanismos a través de los cuales la fibra dietética mejora la homeostasis de la glucosa son ampliamente desconocidos, aunque la fibra es capaz de retrasar el vaciado gástrico, enlentecer la absorción intestinal de glucosa y alterar la secreción hormonal y/o la sensibilidad a la administración de hidratos de carbono (Jenkins, 1976 y 1978; Holt, 1979).

9. FIBRA DIETÉTICA Y METABOLISMO LIPÍDICO

La arteriosclerosis es una enfermedad multifactorial resultante de la interacción entre diversos factores genéticos y ambientales. Los estudios epidemiológicos permiten delimitar una larga serie de factores de riesgo, algunos no controlables (sexo, edad, herencia genética) y otros que sí se pueden modificar. Entre estos últimos factores de riesgo aterogénico y de enfermedad cardiovascular, se encuentran los niveles séricos elevados del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

Actualmente, existe una clara evidencia de que los factores dietéticos influyen en el riesgo coronario, tanto favorable como desfavorablemente. Las dietas bajas en ácidos grasos saturados y colesterol, así como la reducción ponderal en pacientes obesos son los factores dietético-nutricionales con mayor efecto en la reducción del colesterol total y del LDLc. Respecto a la fibra dietética, se ha demostrado mediante diversos estudios observacionales longitudinales, una relación inversa significativa entre la ingesta total de fibra y la mortalidad de origen cardiovascular y mortalidad en general (Kromhout, 1982; Rimm, 1996; Wolk, 1999).

Por otra parte, diversos estudios comparativos entre individuos vegetarianos y no vegetarianos han mostrado niveles más bajos de colesterol sérico y menor tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en los primeros, aunque no se ha podido delimitar si ello es debido a que los vegetarianos ingieren mayor cantidad de fibra dietética o simplemente es el reflejo de un estilo de vida más saludable, incluyendo una mayor ingesta de hidratos de carbono complejos y una menor ingesta de grasa saturada (Sacks, 1975; Burslem, 1978; Knuiman, 1982).

La fibra dietética, según demuestran diferentes estudios científicos realizados en seres humanos, ejerce un efecto saludable sobre el metabolismo lipídico. Keys y cols., en 1961, fueron los primeros en establecer que ciertas formas de fibra dietética pueden disminuir la colesterolemia en humanos (Keys, 1961). Con posterioridad, diversos estudios han

establecido que el consumo elevado de fibra dietética, especialmente la de tipo soluble, se asocia de forma directa o indirecta, a una disminución significativa de los niveles séricos de colesterol total y LDLc, y al mismo tiempo a una menor incidencia de enfermedades coronarias (Anderson, 1987; Kushi, 1985; Khaw, 1987; Rimm 1996; Anderson, 1990; Jenkins, 1993). Estos estudios, demuestran, en resumen, que las formas solubles como la pectina, la goma guar y los β -glucanos de la avena, disminuyen la colesterolemia tanto en sujetos sanos, como en aquellos que presentan una dislipemia. Por otro lado fibras insolubles como las del trigo o la celulosa, no se asocian a este efecto hipocolesterolemiante.

No obstante, un reciente meta-análisis nos indica que los efectos de diferentes tipos de fibras viscosas sobre las concentraciones de colesterol total, son más bien modestos. Los resultados obtenidos a partir de 67 estudios metabólicos experimentales, realizados sobre 2.990 sujetos han señalado que, por cada gramo de fibra procedente de psyllium (plantago ovata) se reduce 1,1 mg/dl el colesterol total; 1 g de salvado de avena lo reduce en 1,4 mg/dl; 1 g de pectina en 2,7 mg/dl y 1 g de goma guar en 1,1 mg/dl. En definitiva, por cada gramo de fibra soluble añadido a la dieta, se observó una disminución de 1,7 mg/dL y 2,2 mg/dL en el colesterol total y en el LDLc, respectivamente (Brown, 1999)(figura 15).

De forma general podemos decir que por cada 5-10 gramos de fibra soluble, se reducen las concentraciones de LDLc entre un 5-10%. Se han realizado ensayos con otros tipos de fibras solubles como las semillas de lino, e insolubles como el salvado de arroz y el tallo de ruibarbo, pero los porcentajes de reducción sobre el colesterol son similares (Jenkins, 2000).

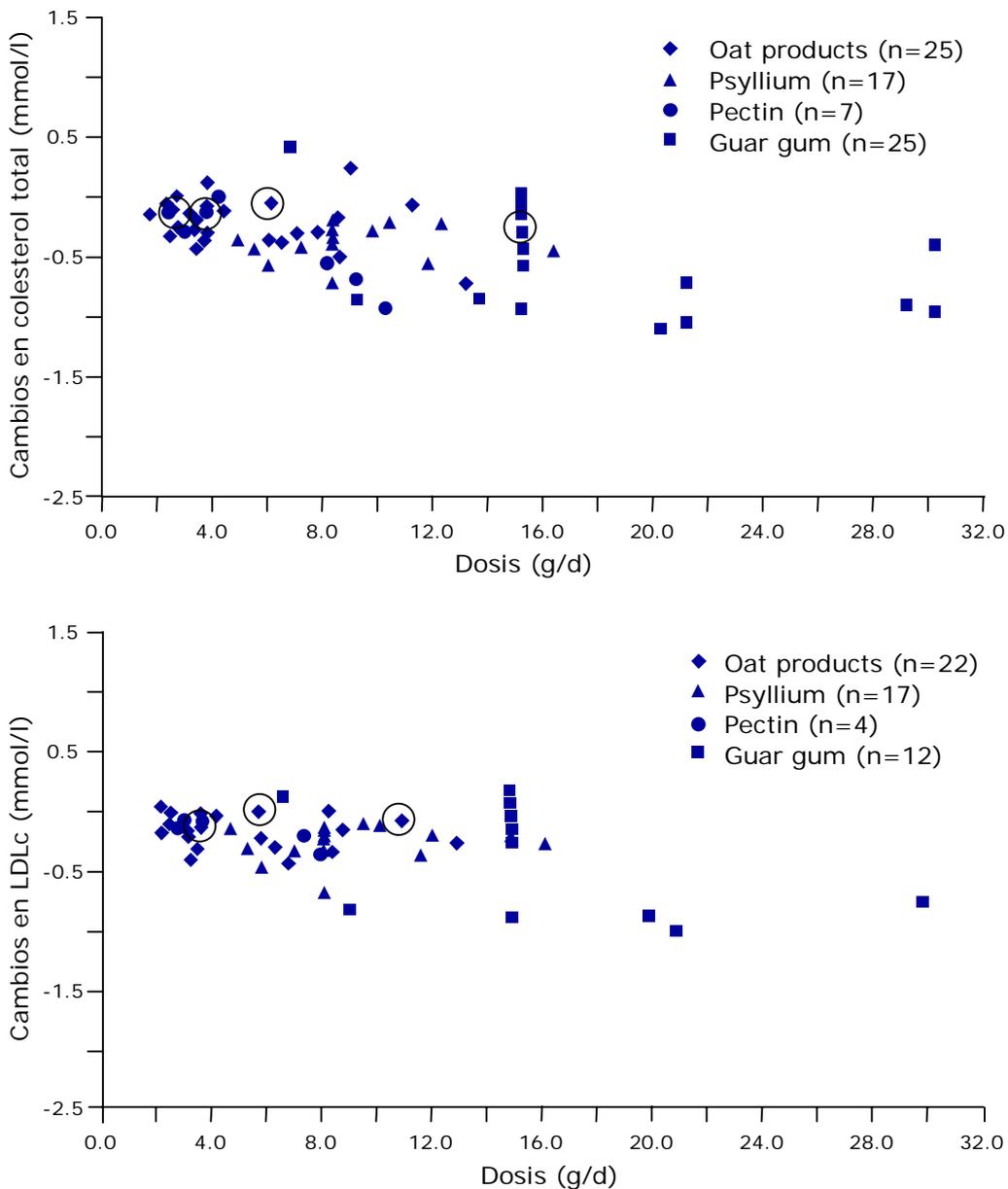


Figura 15. Efectos de diferentes fibras viscosas sobre el perfil lipídico (Brown, 1999)

En la práctica clínica, se han venido utilizando las dietas ricas en fibra dietética, así como los suplementos de fibra dietética, con el objetivo de disminuir la colesterolemia y así prevenir las enfermedades cardiovasculares. Las últimas recomendaciones del panel de expertos americanos sobre el control del colesterol (NCEP-III), sugieren la conveniencia de añadir a la dieta una cantidad variable de fibra soluble (10-25 g/día) y de fitoesteroles

(2g/día) (*Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults of the NCEP, 2001*), como estrategia en prevención primaria o secundaria para retrasar el tratamiento farmacológico o evitar incrementar innecesariamente la dosificación de los fármacos hipolipemiantes.

Los mecanismos implicados en el efecto hipocolesterolemiante de la fibra dietética son múltiples. La fibra dietética comporta una disminución en la absorción intestinal de ácidos biliares (Kritchevsky, 1974), ya que dificulta su difusión hacia la superficie intestinal, y con ello incrementa la pérdida fecal de éstos ácidos biliares y provoca un aumento de la síntesis hepática *de novo* a partir del colesterol intracelular (Everson, 1992; Marlett, 1994; Anderson, 1984; Kay, 1997; Jenkins, 1993). La fibra soluble tiene la virtud de facilitar la pérdida de ácidos biliares interrumpiendo su circulación enterohepática (Trautwein, 1999) y, con ello, la tasa de absorción de los lípidos de la dieta. Como consecuencia, el aporte de colesterol y triglicéridos vehiculizados a través de los quilomicrones es menor y el *pool* hepático de colesterol libre para formar sales biliares disminuye (Fernández, 1995). En la conversión hepática del colesterol en sales biliares participa la enzima colesterol-7- α -hidroxilasa. La fibra soluble y las resinas de intercambio iónico incrementan la actividad enzimática de la colesterol-7- α -hidroxilasa (Noshiro, 1990), contribuyendo aún más a disminuir las concentraciones intracelulares de colesterol libre. La depleción del colesterol hepático estimula la síntesis de colesterol endógeno (aumentando la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa), pero al mismo tiempo incrementa el número de receptores de LDLc, dispuestos a captar colesterol esterificado de las partículas circulantes de LDLc (Fernández, 2001). Como consecuencia de la depleción del *pool* de colesterol por parte de la administración de fibra soluble, se producen también alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas. La composición de las partículas de VLDLc y LDLc se modifican en el sentido de ser más ricas en triglicéridos y con un menor contenido en colesterol esterificado (Roy, 2000). Las partículas de VLDLc son catabolizadas más rápidamente y existe una menor conversión hacia la formación de LDLc. Como la estructura de la partícula de LDLc está modificada, se produce un catabolismo más precoz de ésta, propiciado por la presencia de un mayor número de

receptores hepáticos (Fernández, 1995 y 2001; Roy, 2000). Debido a la escasa cantidad de colesterol esterificado presente en las lipoproteínas, la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) está disminuida, lo que contribuye a mantener la situación de hipocolesterolemia (Fernández, 2001; Roy, 2000).

Otros mecanismos implicados en el efecto hipocolesterolemiante de la fibra (figura 16) serían:

- La fibra dietética provocaría una reducción en la estimulación insulínica de la lipogénesis hepática (Jenkins, 1993; Jones, 1993).
- La fermentación de la fibra dietética por la flora intestinal induciría una modificación en la producción de ácidos grasos de cadena corta favoreciendo la reducción de acetato e incrementando el propionato, reduciendo la síntesis endógena de colesterol, ácidos grasos y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (Thacker, 1981; Wolever, 1995; Wright, 1990; Cheng, 2000; Chen, 1984; Venter 1989; Todesco, 1991; Illman, 1988).
- La fibra dietética provocaría la alteración de la síntesis lipoproteica post-prandial secundaria al retraso en la absorción lipídica (Jenkins, 1991; Spiller, 1999).

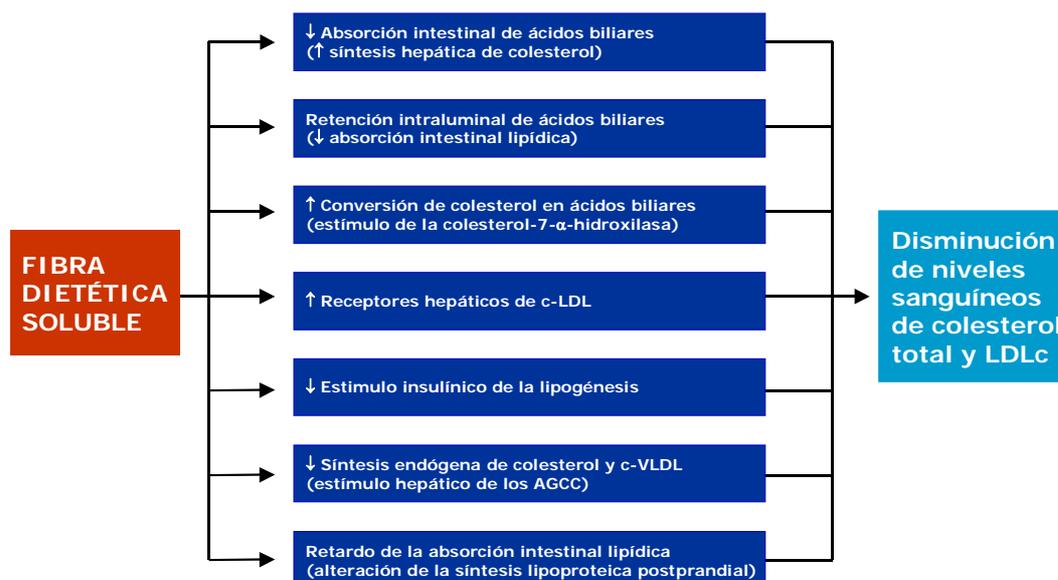


Figura 16. Efectos hipocolesterolemiantes asociados al consumo de fibra dietética soluble.

10. FIBRA DIETÉTICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Si la fibra es capaz de actuar sobre el metabolismo de la glucosa, insulina y LDLc, es lógico deducir que al incrementar su consumo, se pueden modificar sus respectivas concentraciones plasmáticas, y por tanto ejercer un efecto saludable sobre el riesgo cardiovascular. En efecto, diferentes estudios han establecido una relación inversa entre el consumo de fibra y el riesgo cardiovascular. Aunque inicialmente hay datos para pensar que una dieta rica en fibra es también rica en antioxidantes y baja en grasa, parece ser que la fibra ejercería un efecto protector independiente.

La asociación entre enfermedad coronaria y la fibra dietética fue propuesta ya en la década de 1950 (Walker, 1954; Bersohn, 1956). Se han realizado diversos estudios prospectivos sobre la dieta y las enfermedades cardiovasculares, que han demostrado un efecto protector de la fibra. Estos estudios incluyen los de Morris y cols. (Morris, 1977), Yano y cols. (Yano, 1978) y el Estudio Zuyphen (Kromhout, 1982).

Todos estos efectos protectores sobre el riesgo cardiovascular, se pusieron de manifiesto en un estudio de cohortes que incluyó 2.909 participantes (Estudio *CARDIA*), en el que se demostró que la ingesta de una dieta rica en fibra (sin analizar de qué tipo era), se correlacionaba negativamente con el peso, la relación cintura/cadera, las concentraciones plasmáticas de insulina, triglicéridos, LDLc y fibrinógeno, y con las cifras de tensión arterial (Ludwig, 1999). Así, en este estudio, se pudo concluir que la disminución de todos los factores de riesgo cardiovascular se atribuyen al consumo elevado de fibra y/o a constituyentes biológicamente activos de los alimentos que la contienen, como antioxidantes (vitaminas y polifenoles), fitoesteroles, y otros (Fernández, 2001; Ludwig, 1999).

En otro estudio prospectivo realizado en mujeres (*Women's Health Study*), con 39.876 participantes, se encontró que el consumo elevado de frutas y hortalizas se relacionaba

con un menor riesgo relativo de enfermedad cardiovascular, aunque sin alcanzar significación estadística ($P=0,07$) en el análisis multivariante (Liu, 2000).

Sorprende que aunque todos los datos previos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos son ejercidos por fibras de tipo soluble, en los estudios prospectivos en amplias muestras de población sólo se ha encontrado una asociación positiva con el consumo de fibras insolubles presentes en los cereales (Wolk, 1999; Jacobs, 1998; Rimm, 1996). En el *American Nurses Study*, sobre 67.782 mujeres, seguidas durante 10 años, se constató una reducción del 37% de enfermedad cardiovascular por cada incremento de 5 g/día de fibra tipo cereal (Wolk, 1999), un porcentaje similar al obtenido en el Estudio de Mujeres Postmenopáusicas de Iowa (30-36%), constatado también para el consumo de fibra cereal, siempre que se comparan las mayores ingestas de fibra respecto a las de menor ingestión (Jacobs, 1998).

Estos resultados confirman la tendencia ya observada previamente en hombres, en el Estudio de Profesionales Americanos de la Salud, con 43.757 participantes, seguidos durante 6 años (Rimm, 1996). Por cada incremento de 10 gramos de fibra de tipo cereal, se produjo una disminución significativa de enfermedad coronaria en un 29% (Rimm, 1996).

Con respecto a los estudios experimentales, Anderson y cols., en un reciente meta-análisis de los estudios sobre ingesta de fibra dietética y riesgo de enfermedad coronaria, describen que 16 de los 17 estudios demuestran un efecto protector de la ingesta de fibra total, 14 de los cuales obtuvieron resultados estadísticamente significativos. También refieren un beneficio significativo de los cereales integrales y de la fibra procedente de los cereales, mientras que la asociación con la fibra procedente de frutas y verduras no es tan clara. Más importante todavía, los resultados son significativos tras el ajuste por otros factores de riesgo como el consumo de tabaco, la hipertensión arterial y el IMC. El riesgo relativo para la fibra total fue de 0.73 (95%CI 0,65-0,83) y para los cereales integrales

de 0,71 (0,48-0,94). La fibra procedente de los cereales, de forma aislada, no mostró resultados significativos (Anderson, 2003).

No obstante, otros estudios de meta-análisis realizados, reflejan que la reducción de los eventos cardiovasculares, atribuibles al consumo de fibra, son mayores de lo que cabría esperar como consecuencia de las acciones metabólicas de la fibra en sí (figura 17) (Wolk, 1999; Liu, 2000).

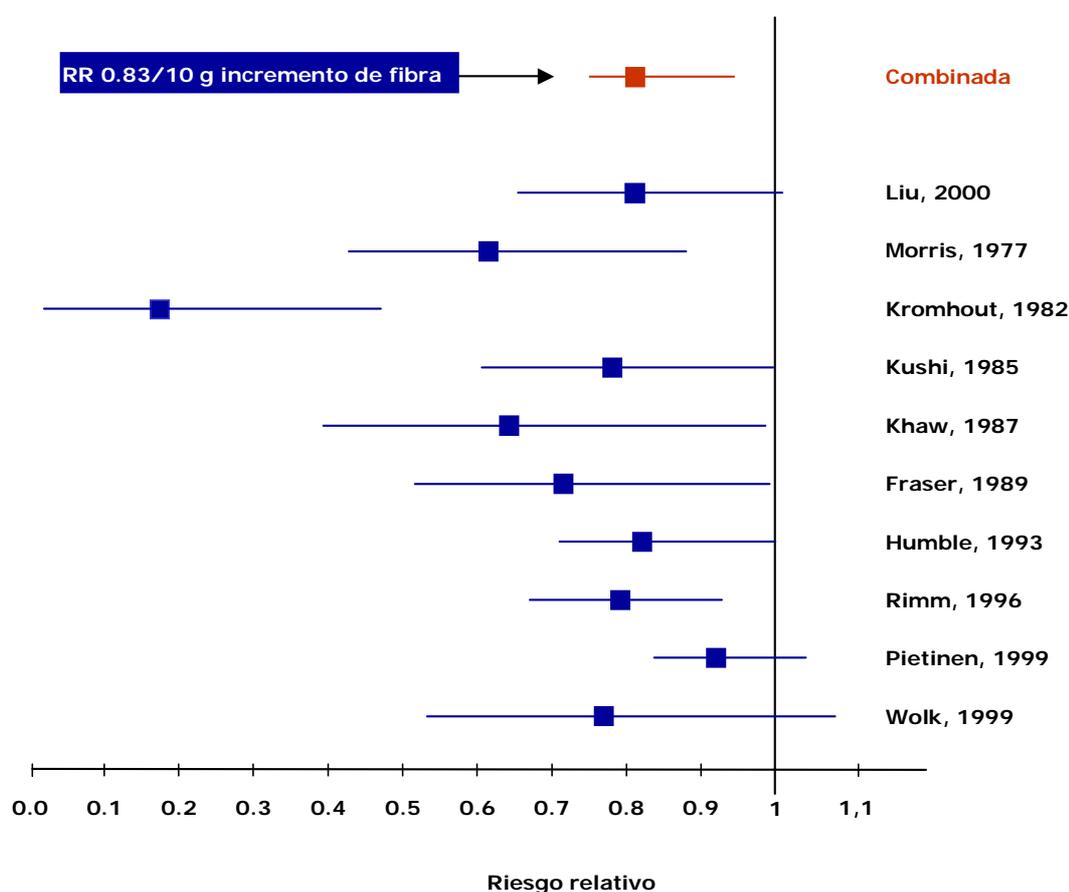


Figura 17. Efectos de la fibra dietética sobre el riesgo cardiovascular (Liu, 2000).

Es probable que otras acciones biológicas, ligadas al consumo de cereales, estén implicadas en estas acciones: el mayor aporte de antioxidantes (vitamina E, magnesio), fitoesteroles y folatos, podrían actuar mejorando no sólo el perfil lipídico, sino también actuando sobre la coagulación (disminución de las concentraciones de fibrinógeno, PAI-1, factor VII), mejorando la función endotelial (activando la liberación de óxido nítrico) o

disminuyendo las concentraciones de homocisteína (a través del aporte de folatos), factores todos ellos que, conjuntamente, contribuyen a disminuir los fenómenos de aterotrombosis (Wolk, 1999; Jacobs, 1998; Rimm, 1996).

La enfermedad coronaria es una condición en la que diversos eventos celulares y patológicos conllevan, en última instancia la oclusión coronaria. Los factores de riesgo principales son la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y el consumo de tabaco. Otros procesos también están relacionados con el riesgo coronario, como la cantidad y tipo de lípidos ingeridos, la actividad física, el estrés y la susceptibilidad genética. Por tanto, es fácil de deducir que, la dieta por ella misma, es uno de los muchos factores que contribuyen al riesgo de la enfermedad coronaria y, que la fibra dietética, es solo uno de los diversos componentes dietéticos implicados en dicho riesgo (Cummings, 2004).

11. INFLAMACIÓN Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El tejido adiposo no es únicamente un reservorio de energía. Se ha demostrado que, además de su papel de depósito, posee funciones como la activación del complemento y la producción de citoquinas. El tejido adiposo es un órgano secretor activo que elabora una gran variedad de moléculas, conocidas como adipocitoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleuquina-6 (IL-6), la leptina, la adiponectina y la resistina. Mediante la producción de estas moléculas, el tejido adiposo posee la capacidad de influenciar la biología local del adipocito y la del organismo. De esta forma, parece ser que el tejido adiposo podría mediar en muchos de los cambios metabólicos presentes en la resistencia a la insulina y en el síndrome metabólico. Esta relación del adipocito con la resistencia a la insulina y con el síndrome metabólico, es independiente de la función del tejido adiposo como depósito de energía (Wajchenberg, 2000; Recasens, 2004).

Se ha postulado que la inflamación crónica podría ser un factor clave en el desarrollo y progresión de la arteriosclerosis y de la enfermedad cardiovascular (Libby, 2004). De todos los marcadores inflamatorios estudiados, la proteína C reactiva (PCR) es uno de los más consistentemente relacionados con el riesgo cardiovascular en diferentes poblaciones (García-Lorda, 2005). De hecho, niveles altos de PCR se han asociado con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en sujetos sanos, en pacientes de alto riesgo seleccionados mediante los factores de riesgo tradicionales, y en pacientes con enfermedad cardiovascular (Haverkate, 1997; Danesh, 2000; Ridker, 2003). Además, algunos estudios prospectivos han relacionado los niveles elevados de PCR con un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades crónicas de creciente prevalencia como la diabetes (Pradhan, 2001) y la hipertensión arterial (Sesso, 2003). Este hecho, ha conducido a algunos autores a sugerir que los marcadores inflamatorios deben ser incluidos en la definición del síndrome metabólico (Ridker, 2004).

El síndrome metabólico es un claro ejemplo del importante papel que puede ejercer el tejido adiposo en la generación de enfermedad. La alteración central del síndrome

metabólico es la resistencia a la insulina, a la cual se asocia frecuentemente la obesidad. La alteración de la función de la insulina parece ser consecuencia de un estado de inflamación sistémica de bajo grado (Festa, 2000). Aunque muchos de los detalles por los que la obesidad es capaz de generar resistencia a la insulina no se conocen, parece que la clave estaría en la alteración de la función secretora del tejido adiposo en exceso e inflamado (Wellen, 2003; Weisberg, 2003; Xu, 2003). La obesidad, tiene una correlación positiva con el aumento de marcadores inflamatorios vasculares (Ziccardi, 2002). Las concentraciones elevadas de varias citoquinas proinflamatorias, como las IL-6, IL-8 y TNF- α , así como la proteína C reactiva, se han asociado con indicadores de exceso de masa grasa (i.e. peso corporal, índice de masa corporal o perímetro de la cintura) y con factores de riesgo cardiovascular, sugiriendo que el tejido adiposo contribuye a la producción de estas citoquinas (Mohamed-Ali, 1997; Esposito, 2003; Hotamisligil, 1993). También se ha propuesto que el tejido adiposo actuaría como modulador de sustancias antiinflamatorias (Maeda, 1996). En conjunto, las citoquinas segregadas por el tejido adiposo tienen un papel muy importante en la fisiopatología del síndrome metabólico actuando sobre la señalización de insulina, la fibrinólisis y la adhesión celular al endotelio (Recasens, 2004).

No obstante, las relaciones establecidas entre la inflamación y los factores de riesgo cardiovascular no son del todo consistentes debido, entre otros motivos, a las diferencias en los niveles basales de los marcadores inflamatorios en las poblaciones consideradas en los diferentes estudios (García-Lorda, 2005). Además, tanto factores genéticos como de estilo de vida han mostrado su capacidad de influenciar sobre la respuesta inflamatoria y, consecuentemente, sobre los niveles de la PCR y de los otros marcadores inflamatorios (Ledue, 2003).

En este sentido, y a pesar del conocimiento de que factores ambientales como la dieta pueden influenciar en la respuesta inflamatoria ligada a factores de riesgo cardiovascular, y de que el síndrome metabólico se ha identificado como el objetivo de las terapias dietéticas para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, el papel de la dieta en la

etiología del síndrome metabólico es bastante desconocido. No obstante, tal y como se ha demostrado, la dieta mediterránea podría ser efectiva en la reducción de la prevalencia del síndrome metabólico y del riesgo cardiovascular asociado. Con el objetivo de estudiar el efecto de la dieta mediterránea en los marcadores inflamatorios de pacientes con síndrome metabólico, recientemente se realizó un ensayo clínico sobre 180 pacientes (99 hombres y 81 mujeres) durante 2 años (Esposito, 2004). El grupo que siguió la dieta mediterránea, es decir que consumió significativamente ($P < 0,001$) más aceite de oliva, fruta, verdura, frutos secos y cereales no refinados, es decir, que consumió significativamente más grasas insaturadas y fibra, y con una menor relación de ácidos grasos omega-6:omega-3, presentó unos niveles inferiores de marcadores inflamatorios. Comparado con los pacientes del grupo control, los pacientes que consumieron la dieta mediterránea presentaron unos niveles significativamente reducidos de PCR ($P < 0,01$) y una menor resistencia a la insulina ($P < 0,001$). Además, hay que destacar que el peso corporal medio descendió más en el grupo de intervención ($-4.0 [1.1]$ kg) y que el nivel de actividad física se incrementó en ambos grupos aproximadamente un 60%, sin diferencias entre ambos ($P = 0,22$) (Esposito, 2004).

12. FIBRA DIETÉTICA Y OTRAS PATOLOGÍAS

12.1. Hipertensión arterial.

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo de enfermedad coronaria, accidente vasculocerebral y enfermedad renal (Chobanian, 2003). Se calcula que, en la actualidad, su prevalencia a nivel mundial es de 1 billón de personas (Burt, 1995). Además de su impacto en la salud pública mundial, se estima que en los Estados Unidos de América su tratamiento supuso en el año 2004 un gasto de 55 billones de dólares (American Heart Association, 2004).

La modificación del estilo de vida, incluyendo la pérdida de peso, la reducción de la ingesta de sodio, el consumo moderado de alcohol, el incremento de la ingesta de potasio y el incremento de la actividad física, constituyen la base del tratamiento y de la prevención de la hipertensión (Whelton, 2002).

Estudios observacionales han sugerido que la ingesta de fibra dietética está inversamente relacionada con la tensión arterial (Ascherio, 1996; Sacks, 1988).

En un estudio experimental realizado en ratas por Obata y cols., la administración de *psyllium* atenuó significativamente la hipertensión arterial inducida por NaCl en comparación al placebo o a la administración de celulosa, probablemente debido a un aumento de la excreción fecal de sodio inducido por el *psyllium* (Obata, 1998).

Algunos, pero no todos los estudios controlados y randomizados han identificado un efecto hipotensor de la fibra dietética (Kelsay, 1978; Brussaard, 1981; Onning, 1999; Saltzman, 2001). Sin embargo, muchos de los ensayos clínicos realizados para estudiar la eficacia de la ingesta de fibra dietética en disminuir la tensión arterial se han realizado a partir de muestras de reducido tamaño, que no proporcionan un poder estadístico suficiente para detectar una modesta, pero potencialmente importante, reducción de la tensión arterial.

Muy recientemente se ha publicado un meta-análisis realizado por Whelton y cols., a partir de 25 ensayos clínicos controlados y randomizados, para evaluar el efecto de la ingesta de fibra dietética en la tensión arterial sobre una población de 1.477 pacientes con un amplio rango de características étnicas y geográficas. En dicho estudio, la ingesta de fibra dietética se asocia con una reducción significativa de -1,65 mmHg en la tensión arterial diastólica y con una reducción no significativa de -1,15 mmHg en la tensión arterial sistólica. Únicamente se identificó una reducción significativa de la tensión arterial sistólica y diastólica en los 5 ensayos realizados exclusivamente sobre pacientes hipertensos. En dicho meta-análisis se muestra una pequeña evidencia de reducción de la tensión arterial en los ensayos realizados sobre pacientes normotensos. Finalmente, no se estableció una relación dosis-respuesta entre el incremento de la ingesta de fibra dietética y la reducción de la tensión arterial (Whelton, 2005).

Se han propuesto diversos mecanismos a través de los que la fibra dietética pudiera influir sobre la tensión arterial. Las fibras hidrosolubles han mostrado una reducción de la resistencia a la insulina y de los niveles de insulina, tanto en pacientes diabéticos como en personas sanas (Anderson, 1991; Fukagawa, 1990). La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora concomitante han sido definidas como el mecanismo patogénico más importante en el desarrollo de la hipertensión (Ferrannini, 1987). Por otra parte, la suplementación con fibra dietética ha mostrado, en algunos estudios, una reducción del peso corporal (Rigaud, 1990; Solum, 1987; Rossner, 1987; Rytting, 1989), el cual, es un importante factor de riesgo de hipertensión arterial. De hecho, la práctica clínica demuestra que discretas pérdidas ponderales (5-10% del peso corporal) se acompañan de disminución en las cifras tensionales.

12.2. Estreñimiento.

El estreñimiento es, más que una enfermedad, un síntoma de trastorno del intestino grueso. Se caracteriza por un conjunto de alteraciones como la disminución de la frecuencia deposicional (< 3 deposiciones/semana), la expulsión irregular de las heces, dificultades en la defecación, deposiciones dolorosas, consistencia fecal dura y seca,

sensación de evacuación rectal incompleta y disminución del peso fecal (< 50 g/día). Sin embargo, no hay un acuerdo generalizado a la hora de definir el estreñimiento, fundamentalmente debido a la importante variación interindividual en el hábito intestinal normal.

La ingesta baja de fibra es una de las causas más frecuentes de estreñimiento crónico, de manera que el incremento en el aporte de fibra dietética revierte el estreñimiento leve en la mayoría de las personas. Sin embargo, una ingesta baja de fibra tampoco implica necesariamente que exista un problema de estreñimiento. Además, en pacientes con constipación severa la fibra ha tenido resultados variables (Badiali, 1995). Por contra, la fibra puede agravar cuadros de estreñimiento crónico severo, especialmente cuando el tránsito colónico es muy lento (Preston, 1986; Muller-Lissner, 2005).

En un estudio realizado por Voderholzer y cols., se intentó determinar el efecto de la administración de 30 gramos diarios de plantago ovata en 149 pacientes con estreñimiento crónico. A estos pacientes se les realizó, además, un estudio intestinal para definir si presentaban una alteración de la motilidad intestinal (mediante un marcador radiopaco) y un estudio funcional anorrectal (manometría). Tras dos semanas de tratamiento, sólo los pacientes que no presentaban alteración anatómica o funcional del intestino fueron capaces de evacuar normalmente (80%), mientras que el consumo de fibra no tuvo efecto en el 80% de los que tenían alteraciones en el tránsito intestinal, en el 60% de los que presentaban anomalías anorrectales y en el 100% de aquellos que tomaban fármacos que favorecen el estreñimiento como los neurolépticos y antidepresivos (Vodeerholzer, 1997).

Los datos del uso terapéutico de la fibra dietética en el estreñimiento han mostrado una mejoría en la consistencia de las heces y en el dolor abdominal. No obstante, todavía hay poca evidencia para determinar qué tipo de fibra o fuente de fibra es la más efectiva desde el punto de vista terapéutico.

12.3. Diarrea.

Los estudios sobre la diarrea y su tratamiento están, frecuentemente dificultados por problemas en la definición y medida de la diarrea. Una definición fisiológica habitual de la diarrea es un peso fecal superior a 200 g/día en el ámbito de una dieta occidental (Donowitz, 1995). En la práctica clínica habitual, es difícil medir el peso fecal, por tanto se hace necesario emplear otras definiciones clínicas, como el cambio en la consistencia de las heces y/o un incremento en la frecuencia de los movimientos intestinales, junto a un incremento en el agua fecal (Donowitz, 1995). Sin embargo, no hay un acuerdo universal en esta definición, y se han utilizado diversas definiciones cualitativas y cuantitativas, la más común de todas aquella que define la diarrea como la presencia de 3 o más deposiciones líquidas al día (Bosaeus, 2004).

El uso de la fibra dietética en la terapia de la diarrea se ha centrado, mayoritariamente, en su uso en nutrición enteral, mediante la utilización de hidratos de carbono fermentables en el colon que generen ácidos grasos de cadena corta, ya que éstos pueden incrementar la absorción de agua y sodio en el colon (Ramakrishna, 1993). La fibra dietética podría también incrementar la consistencia de las heces diarreicas, al secuestrar el agua de las heces líquidas (Bosaeus, 2004). Dicha utilización se ha realizado, principalmente, en pacientes que presentaban diarrea tras la administración de nutrición enteral, empleando productos con un alto contenido de fibra viscosa para controlar el número y la consistencia de las deposiciones (Rubio, 2002). Para obtener los efectos beneficiosos deseados de la fibra, se propone aportar una gama de distintas fibras con diferente solubilidad y capacidad de fermentación en el colon (Green, 2001). Al aportar una mezcla de fibras se suman las ventajas de la mayor producción de ácidos grasos de cadena corta en todo el recorrido del colon y la mejor distribución de la generación de gas, lo que aumenta la tolerancia de su ingesta (Green, 1998).

En voluntarios sanos, el aporte de una fórmula enteral con una mezcla de fibras se asoció con una frecuencia de deposiciones y un tiempo de tránsito comparables a los observados con una alimentación elegida libremente, en contraposición con la prolongación

significativa del tiempo de tránsito con las fórmulas exentas de fibra. Estos efectos no se acompañaron de variaciones en el peso fecal húmedo diario medio, que se mantuvo prácticamente idéntico tras la administración oral de fórmulas sin fibra o con suplementos de fibra (Silk, 2001).

Más allá del ámbito de la nutrición enteral, el uso de la fibra en el tratamiento de la diarrea está mal documentado. Aunque se han demostrado algunos efectos positivos, especialmente en la duración de la diarrea en niños, se necesita un mayor número de evidencias para poder establecer las recomendaciones terapéuticas.

12.4. Enfermedad Diverticular.

En cuanto a la enfermedad diverticular, ya en la década de los años 70, Burkitt y cols. advirtieron de la relación inversa entre la ingesta de fibra y la diverticulosis (Burkitt, 1975). En un interesante trabajo epidemiológico prospectivo realizado sobre 43.881 hombres, profesionales de la salud en EE.UU, seguidos entre 1988 y 1992, se detectaron los nuevos casos de enfermedad diverticular y se estableció la asociación con la ingesta de fibra. Comparando el quintil de mayor consumo de fibra insoluble (Q5) con el de menor consumo (Q1), el riesgo relativo de presentar enfermedad diverticular se redujo en un 37% (RR=0,67; P=0,02), mientras que el consumo de fibra soluble no se asoció de forma significativa. El estudio también indica que el tipo de fibra insoluble más útil para la enfermedad diverticular era la procedente de las verduras y frutas y, en menor grado, la procedente de los cereales integrales (Aldoori, 1998). La patogenia de este proceso tan prevalente se basa en que la fibra ayudaría a disminuir la presión intraluminal de colon, evitando la formación sacular a través de la pared intestinal.

12.5. Colitis Ulcerosa.

Se ha descrito también un efecto protector y reparador de la mucosa intestinal, gracias a la acción trófica que ejerce la fibra soluble, en casos de colitis ulcerosa. La fibra soluble, tras su fermentación correspondiente y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), en especial butirato, facilita el incremento del flujo sanguíneo local, estimula la

proliferación de las criptas, mejora la función de los colonocitos y ayuda a la regeneración de la mucosa, actuando directamente como antiinflamatorio (Inan, 2000). Se ha sugerido que la colitis ulcerosa se asocia con un defecto en la oxidación de los AGCC (Chapman, 1994). El hecho de que sea el colon distal la zona que más se afecta en la colitis ulcerosa, justo allí donde el colon es más dependiente de la acción del butirato, hablaría a favor de esta asociación. Disponemos de escasa información acerca del efecto terapéutico de la fibra dietética en la colitis ulcerosa. En el único estudio realizado con fibra a largo plazo, sobre 102 pacientes con colitis ulcerosa en remisión asignados aleatoriamente a recibir 30 gramos de *plantago ovata*, mesalazina o una combinación de ambos, durante un año (estudio paralelo) y con la finalidad de analizar las tasas de recidiva de la enfermedad, los resultados mostraron unas tasas de recidivas entre el 30 y el 40%, sin diferencias significativas entre los 3 grupos. Estos resultados pusieron de manifiesto cómo la fibra puede ser una opción terapéutica igualmente útil al tratamiento farmacológico con salicilatos en sujetos con colitis ulcerosa estable (Fernández-Bañares, 1999).

12.6. Cáncer colorrectal.

Respecto al cáncer colorrectal (CCR), una de las neoplasias más comunes en el mundo occidental, se ha estimado que el 35% de todos los cánceres son atribuibles a la dieta y que el 50-79% del CCR puede prevenirse con una alimentación adecuada (*American Gastroenterology Association*, 2000). Entre los factores dietéticos implicados en la carcinogénesis del CCR se encuentra el mayor consumo de carnes rojas, la grasa saturada, los hidratos de carbono refinados, el alcohol y la mayor ingesta calórica. La obesidad y el estilo de vida sedentario también parecen contribuir al desarrollo del CCR. Por otra parte, también existen factores relacionados de forma inversa, como el mayor consumo de fibra, vegetales, frutas, vitaminas antioxidantes, calcio y folatos. Estos factores podrían interactuar para producir un CCR siguiendo un desarrollo multietapa, desde la proliferación epitelial, la formación de un adenoma precoz y evolución hacia una forma más avanzada o la transformación última en carcinoma (Shike, 1999). La fibra dietética es uno de los factores más estudiados en la carcinogénesis colorrectal, aunque la naturaleza precisa y la magnitud de la relación entre la ingestión de fibra y el riesgo de

CCR no ha sido suficientemente clarificada. Diferentes estudios ecológicos muestran un efecto protector elevado o moderado atribuible a la fibra dietética o alimentos ricos en fibra (*American Gastroenterology Association*, 2000; Potter, 1993; Hill, 1998; Greenwald, 1987), aunque diversos factores de confusión pueden ser también responsables de esta fuerte relación inversa entre la ingesta de fibra dietética y el riesgo de CCR.

En un meta-análisis realizado por Trock y cols., analizando 23 estudios casos-controles que estudiaron la relación entre fibra y CCR, mostraron que el 65% de los estudios concluyeron en un efecto protector alto o moderado, un 26% mostraron resultados protectores, pero sin alcanzar significación estadística y un 9% no mostraron asociación positiva (Trock, 1990). Howe y cols., en otro meta-análisis de 13 estudios casos-controles que aglutinaban a 5.287 casos y 10.470 controles procedentes de estudios de Europa, América, Asia y Australia observaron que el riesgo de CCR disminuía significativamente a medida que la ingestión de fibra se elevaba (RR de 1.0, 0.79, 0.69, 0.63 y 0.53 para cada quintil de consumo de fibra o vegetales). Concretamente, el consumo de >31 gramos/día de fibra se asociaba con una reducción del 47% en el riesgo de CCR, comparado con aquellos que consumían menos de 10 gramos/día de fibra (Howe, 1992). El problema de estos datos es que no permiten discernir si los efectos son atribuibles a la fibra o a otros componentes de los vegetales o a ambos.

En cuanto a los resultados obtenidos en estudios prospectivos a largo plazo han dado resultados equívocos o inconsistentes. En el *American Nurses Study*, realizado sobre 88.751 mujeres entre 34 y 59 años que fueron seguidas a lo largo de 6 años, la ingestión de fibra total se asoció inversamente con el riesgo de CCR, pero esta tendencia no fue significativa. También se investigó la aparición de adenomas colorrectales diagnosticados por colonoscopia y no se observó reducción en el riesgo de adenoma con el aumento de la ingestión de frutas, verduras o cereales (Willett, 1990; Fuchs, 1999). Tampoco el *Iowa Study*, sobre 98.030 mujeres de 55 a 69 años, obtuvo una relación favorable entre el consumo de fibra y la aparición de CCR (Steinmetz, 1994). En hombres, un estudio realizado sobre 51.529 pacientes masculinos del sector sanitario americano con edades

comprendidas entre 40 y 75 años que fueron seguidos durante 6 años, no se pudo constatar ninguna relación entre la ingestión de altas cantidades de fibra (38,2 g/día) con un menor riesgo de CCR (Giovannucci, 1994). En cambio, en un estudio realizado a largo plazo (8 años) sí se ha descrito una relación negativa entre la fibra y la aparición de adenomas colorrectales diagnosticados endoscópicamente, evidenciándose un RR de 0,65, especialmente la fibra procedente de las frutas, pero no así de la fibra procedente de los cereales, trigo, vegetales o vegetales crucíferos. Sólo la fibra soluble fue la que se relacionó con un menor riesgo de adenomas (Platz, 1997).

En conclusión, aunque la relación entre la ingesta de fibra dietética y el riesgo de cáncer de colon ha sido estudiada desde hace 30 años, los datos no son todavía concluyentes. Entre las posibles razones de este hecho podemos encontrar la no distinción entre las fuentes de fibra dietética y/o subtipos de cáncer colorrectal. El CCR puede desarrollarse a partir de diversas vías histopatológicas y genéticas, por tanto, podrían existir diferentes factores de riesgo. Es necesario, pues, un estudio más detallado de la relación entre la dieta y el cáncer colorrectal, que tenga en cuenta la fuente de fibra dietética, el tipo de cáncer y sus alteraciones histológicas y genéticas (Hill, 2003).

13. EFECTOS ADVERSOS DE LA FIBRA DIETÉTICA

Además de las acciones saludables que ejerce la fibra dietética sobre el organismo, también se han descrito efectos adversos.

Algunos de ellos están bien documentados y no son demasiado importantes desde el punto de vista clínico, como es el caso de la flatulencia y las molestias abdominales, que además se resuelven suprimiendo su administración o introduciendo gradualmente la fibra dietética en la dieta (Doi, 1981; Venter, 1987; Livieri, 1992).

Por otro lado, se han postulado diversos efectos potencialmente adversos asociados a la ingesta de una dieta rica en fibra alimentaria. Entre ellos, destacan:

13.1. Disminución en la biodisponibilidad de minerales esenciales.

La fibra dietética puede atrapar micronutrientes en el interior del intestino y, por tanto, reducir la biodisponibilidad de ciertos minerales esenciales, como el calcio, el hierro, el cobre, el magnesio o el cinc. Dicho efecto puede deberse no solamente a la fibra vegetal, sino a que ciertos vegetales contienen grandes cantidades de fitatos que pueden formar compuestos insolubles con estos minerales dificultando su absorción y, por tanto, su metabolismo. Algunos vegetales contienen también oxalatos que pueden, además, interferir en la absorción del hierro (Salas-Salvadó, 2000).

Sin embargo, la mayoría de estudios realizados han demostrado que el ser humano es capaz de adaptarse a cantidades relativamente altas de fibra dietética, equilibrándose las entradas y salidas de estos minerales al cabo de unas semanas. No obstante, es posible que la ingesta de fibra pueda comprometer la biodisponibilidad de ciertos minerales esenciales cuando la ingesta del mineral en cuestión sea inadecuada (Frolich, 1992).

Por otro lado, aunque en los adultos está bien establecido que una dieta rica en fibra tiene un impacto pequeño en el balance mineral, en el caso de la edad pediátrica prácticamente no se han realizado estudios al respecto (Edwards, 2003).

13.2. Impacto en el crecimiento.

Existe la preocupación sobre la conveniencia o no de recomendar una dieta rica en fibra durante la infancia, debido a la disminución de la densidad energética de la dieta y a sus posibles efectos sobre el crecimiento.

Disponemos de pocos datos sobre los efectos de la fibra dietética en niños menores de 2 años de edad. Se ha sugerido que en este período de rápido crecimiento, la fibra dietética podría tener un mayor efecto sobre el crecimiento al reducir la energía ingerida. Sin embargo, este efecto potencial no ha sido demostrado (Edwards, 2003). En un estudio previo, Shull y cols. observaron velocidades de crecimiento inferiores en niños vegetarianos menores de 2 años, pero este dato podría estar relacionado con otros aspectos de la dieta como la ausencia de carne en la dieta o el retardo en el destete, más que en el contenido en fibra de la dieta (Shull, 1977).

En un estudio realizado para evaluar el efecto de una dieta rica en fibra y baja en grasas realizada sobre una población de 136 escolares escoceses con edades comprendidas entre los 7 y 8 años, no se evidenció un efecto significativo de la dieta rica en fibra sobre el crecimiento (Ruxton, 1995).

Por ello, en la actualidad no tenemos evidencias de que la ingesta de fibra en cantidades razonables afecte a la talla del niño, aunque son necesarios más estudios para delimitar el efecto de la fibra sobre el crecimiento.

13.3. Hipersensibilidad.

Se han descrito diversas reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el consumo de fibra dietética. En el caso particular de plantago ovata, las cáscaras de sus semillas

(*Psyllium husks*) son habitualmente pulverizadas y ese polvo (*Ispaghula husks*), se dispersa fácilmente por el aire al manipularlo y es un conocido y potente alérgeno ocupacional que puede producir hipersensibilidad inmediata en los trabajadores expuestos, fundamentalmente profesionales sanitarios que lo dispensan (Cartier, 1987; Pozner, 1986; Schoenwetter, 1985) y trabajadores de industrias farmacéuticas que procesan las semillas (Hinojosa, 1990; Bardy, 1987). Se han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata con *Psyllium* inhalado (rinitis, asma y anafilaxia) en trabajadores expuestos, y por ingestión en pacientes previamente sensibilizados por vía inhalatoria y que toman laxantes o cereales que contienen *Psyllium*. Dado el incremento en su utilización por su acción hipolipemiante, especialmente en Estados Unidos, no es sorprendente que los efectos adversos de esta fibra dietética sean comunicados cada vez con mayor frecuencia (Barzin, 2003).

13.4. Obstrucción esofágica y bezoar.

Se han descrito diferentes casos de obstrucción esofágica tras la administración de fibra dietética. Concretamente, en el caso de plantago ovata se han comunicado 15 casos de obstrucción esofágica (Naouri, 1994; Shulman, 1999; Brown, 1999). Las manifestaciones clínicas son muy similares en los casos publicados: pocos minutos después de la deglución del preparado se produce una sensación de dolor retroesternal opresivo, con disfagia y sensación de bloqueo. Al intentar deglutir líquido se produce un aumento del dolor y regurgitación. En todos los casos revisados, los pacientes recibieron la presentación en forma de gránulos. La mayoría de los pacientes tomaron los gránulos sin la suficiente cantidad de líquido, y muchos presentaban enfermedad esofágica obstructiva (acalasia, disfagia por enfermedad de Parkinson, reflujo gastro-esofágico y espasmo esofágico). La presentación en polvo de plantago ovata puede suponer menor riesgo de obstrucción esofágica (Salguero, 2003).

En el caso del glucomanano, durante 1984 y 1985 se produjeron 6 casos de obstrucción esofágica en Australia, después de la ingestión de un único comprimido de 500 mg de glucomanano, por lo que en mayo de 1985 se prohibió la comercialización de

comprimidos en este país (Gaudry, 1985). Según Henry y cols., el consumo de esta fibra, al absorber mucha agua, expandirse amplia y rápidamente, y proporcionar una elevada viscosidad a las soluciones que forma, puede provocar una obstrucción esofágica (Henry, 1986).

A pesar de la larga historia de consumo saludable del tubérculo de *A. konjac* en Japón, que se remonta al año 900, existen diferencias considerables en cuanto a la forma de uso entre esa civilización y la occidental. Así, los orientales utilizan el tubérculo triturado y sin purificar, en forma de harina, y como agente gelificante, permitiendo que el glucomanano que contiene se expanda antes de ingerirlo. En occidente, el glucomanano se emplea como suplemento dietético altamente purificado, principalmente en forma de cápsulas, y como no se expande antes de su consumo, es en el tracto gastrointestinal donde lo hace. Con el fin de prevenir la obstrucción, diversos autores recomiendan su ingestión junto con 150 o 200 ml de agua, para fluidificar y facilitar su tránsito.

Por otro lado, se han descrito alteraciones en la estructura de la mucosa intestinal y bezoares secundarios a la ingesta de grandes cantidades de fibra dietética. El riesgo de bezoar es superior en aquellos individuos que presentan gastroparesia.

13.5. Interacción con los fármacos.

Otro aspecto a considerar es que, dadas las propiedades beneficiosas que tiene la fibra dietética para la salud humana, cada vez es más frecuente el uso de preparados comerciales de fibras purificadas. Bajo estas circunstancias, es bastante probable que la ingestión de fibra coincida con la administración de cualquier fármaco, con la posibilidad de que se produzcan interacciones que afecten a su biodisponibilidad. Así, durante un periodo de 6 horas, se estudiaron los niveles plasmáticos de una sulfonilurea en 9 voluntarios sanos que ingirieron 2,5 mg de glibenclamida junto a 3,9 gramos de glucomanano, comparando los datos con los obtenidos en los mismos individuos, que posteriormente recibieron la misma dosis del agente hipoglucemiante, pero no la fibra. La ingestión de glucomanano produjo un descenso del 50% en la concentración de

glibenclamida plasmática a los 30, 60, 90, 120 y 150 minutos, por lo que se concluyó que esta fibra reduce la absorción intestinal de la sulfonilurea (Shima, 1983). Son necesarios más estudios en este área para valorar la importancia de la ingesta de fibra dietética sobre la interacción con otros fármacos.

II. JUSTIFICACIÓN

Se han implicado diversos componentes de la dieta en la etiología y desarrollo de la obesidad y la resistencia a la insulina. En la práctica clínica actual, la dieta se considera la base de cualquier tratamiento para el control tanto de la obesidad como de la diabetes asociada. Entre las medidas dietoterapéuticas utilizadas en el tratamiento de estas patologías se encuentran: la reducción moderada del aporte calórico, la reducción de la densidad energética de la alimentación y la ingesta de una cantidad de fibra dietética que cubra las necesidades recomendadas.

La fibra dietética podría ejercer efectos beneficiosos en estas enfermedades a través de mecanismos como la disminución de la ingesta energética, el retardo y reducción de la absorción de nutrientes energéticos y/o la modificación de la respuesta metabólica reduciendo la resistencia a la insulina.

Sin embargo, las evidencias científicas a favor del efecto saludable de la fibra dietética en estas patologías son pocas y, generalmente, derivadas de estudios epidemiológicos o experimentales a corto plazo. Existen muy pocos estudios controlados que estudien el efecto terapéutico de la fibra dietética a largo plazo.

Las fibras dietéticas viscosas han sido las más habituales en el tratamiento de la diabetes *mellitus*. Entre ellas, la goma guar y el glucomanano, han sido los dos tipos de fibra dietética más utilizados en nuestro país para el control glicémico o como agentes hipolipemiantes. A pesar de ello, su uso terapéutico está limitado por la escasa adherencia al tratamiento a medio y largo plazo, por parte de los pacientes. Entre las razones que pueden explicar esta baja adherencia, destacan las molestias gastrointestinales (flatulencia, dolor y distensión abdominal) asociadas a su consumo prolongado, causadas muy probablemente por la rápida fermentación intestinal de estas fibras altamente viscosas y la consecuente producción de grandes cantidades de ácidos

grasos volátiles. Sin embargo, otro tipo de fibra dietética predominantemente soluble y viscosa, las cutículas de *plantago ovata*, administradas junto a pequeñas cantidades de glucomanano, parecen ser fermentadas más lentamente (datos experimentales no publicados) y podrían asociarse a una mejor tolerancia gastrointestinal y a una mayor adherencia terapéutica a largo plazo.

Por todo ello, decidimos realizar la presente tesis doctoral y la estructuramos de la siguiente forma:

1º) Analizar datos epidemiológicos del *Examen de Salut Catalunya 2002* sobre consumo de fibra dietética en nuestro ámbito geográfico, para poder planificar y decidir la cantidad de fibra a administrar en los estudios experimentales posteriores acerca de los efectos saludables de una suplementación de fibra dietética.

2º) Comprobar el efecto agudo de una asociación de fibras dietéticas solubles (*plantago ovata* y glucomanano) sobre la respuesta glicémica post-prandial en individuos sanos, respecto de la administración aislada de glucomanano. Ello permitió decidir el tipo de suplementación de fibra a administrar en el estudio experimental a medio-largo plazo.

3º) Comprobar el efecto terapéutico a medio-largo plazo de la suplementación con fibra dietética sobre pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso u obesidad. A partir de los datos obtenidos en el estudio epidemiológico, la cantidad de fibra suplementada en este estudio experimental, supondría que el 95% de la población estudiada del *Examen de Salut Catalunya 2002* alcanzaría la ingesta recomendada por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria para la población española (Serra-Majem, 2001).

III. OBJETIVOS

1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

En una población de individuos residentes en Cataluña que participaron en el *Examen de Salut Catalunya 2002* y mediante un estudio observacional transversal:

- Cuantificar la ingesta de fibra dietética y compararla con las ingestas recomendadas.
- Estudiar la posible relación entre el consumo de fibra dietética y diferentes factores de riesgo cardiovascular (obesidad, diabetes *mellitus* y dislipemia), así como con parámetros que reflejan el grado de adiposidad (IMC, perímetro de cintura e índice cintura-cadera).

2. ESTUDIO EXPERIMENTAL A CORTO PLAZO

En un grupo de voluntarios sanos, comparar el efecto agudo de la administración de glucomanano respecto a una asociación de plantago ovata y glucomanano, sobre la respuesta glicémica tras la sobrecarga oral de glucosa, analizando:

- Los niveles de glicemia a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos.
- El área bajo la curva de glicemia.
- El pico máximo de glicemia.

3. ESTUDIO EXPERIMENTAL A MEDIO-LARGO PLAZO

En un grupo de pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso u obesidad, comparar el efecto terapéutico a medio-largo plazo (6 meses) de la administración de una dieta moderadamente hipocalórica respecto a la suplementación de la misma con una asociación de fibras dietéticas (plantago ovata y glucomanano), sobre:

- La pérdida de peso corporal.
- Los niveles de glucemia e insulinemia, basales y post-prandiales.
- La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}).
- La cantidad de metformina o glimepirida recibida.
- El perfil lipídico en ayunas (colesterol total, LDLc, HDLc y triglicéridos).
- Las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica.
- Los marcadores plasmáticos de inflamación sistémica (recuento leucocitario total, ferritina y proteína C reactiva)
- La sensación de saciedad post-ingesta.
- La tolerancia al tratamiento.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

1.1. Sujetos de estudio.

El *Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya* lleva a término periódicamente la *Enquesta de Salut de Catalunya* (ESCA). Entre octubre del 2001 y mayo del 2002, se realizó la ESCA 2002 sobre una muestra aleatoria de la población catalana con representatividad de cada una de las 8 regiones sanitarias de Cataluña. A partir de la muestra de 8400 personas adultas no institucionalizadas analizadas en el ESCA 2002, en el mismo año, se llevó a término el *Examen de Salut Catalunya 2002*, realizado sobre aquellos individuos que mostraron su disponibilidad y voluntad de participar y que constituyeron la base muestral (n=2100) sobre la que se realizó el citado estudio. Para obtener esta submuestra del ESCA 2002, se utilizó el criterio del tamaño poblacional de los municipios como estrato de cada una de las 8 regiones sanitarias y el criterio de que en cada región sanitaria hubieran cuotas en función de las comarcas incluidas en cada región (tabla 9).

Tabla 9. Diseño muestral de la *Enquesta de Salut de Catalunya 2002* (ESCA 2002) y el *Examen de Salut Catalunya 2002*.

Región sanitaria	ESCA 2002		Examen Salut Catalunya 2002	
	n	Municipios	n	Municipios
Lleida	900	17	225	9
Tarragona	950	15	238	8
Tortosa	800	14	200	8
Girona	1000	20	250	10
Costa de Ponent	1100	20	275	10
Barcelonés y Maresme	1050	13	262	8
Centre	1200	22	300	12
Barcelona Ciutat	1400	1	350	1
TOTAL	8400	122	2100	65

En la presente tesis doctoral se han estudiado un total de 487 individuos de ambos sexos. Estos individuos fueron aquellos de los que, en el citado *Examen de Salut Catalunya 2002*, se obtuvo información acerca de su ingesta alimentaria a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. Fueron retirados del estudio los individuos cuyo registro energético fue inferior a su tasa metabólica en reposo, calculada a partir de las ecuaciones de predicción de Harris-Benedict (Harris, 1919). Por tanto, se analizaron los datos de un total de 422 individuos.

1.2. Diseño del estudio.

Estudio observacional de corte transversal realizado sobre una muestra de la población catalana.

1.3. Metodología.

1.3.1. *Enquesta de Salut Catalunya 2002 (ESCA 2002)*. La *Direcció General de Salut Pública de la Generalitat de Catalunya*, en colaboración con las 8 regiones sanitarias catalanas, elaboró un listado de individuos a encuestar y el protocolo de trabajo a seguir, realizó la formación necesaria de los encuestadores y proporcionó el material necesario para realizar la encuesta. Las regiones sanitarias aportaron el soporte administrativo y logístico, realizaron la supervisión y el control del trabajo de campo, y facilitaron los espacios necesarios para realizar la encuesta de salud. La ESCA 2002 se realizó mediante una entrevista personal a una muestra aleatoria de la población con representatividad para cada una de las 8 regiones sanitarias de Cataluña. Se interrogó sobre la percepción del estado de salud y calidad de vida, utilización de servicios sanitarios y el grado de satisfacción de los mismos. Las variables utilizadas en relación con el estado de salud fueron la autovaloración del estado de salud y la declaración de padecer discapacidades y enfermedades crónicas (Brugulat, 2003).

1.3.2. *Examen de Salut Catalunya 2002*. A partir de la muestra de 8400 personas analizadas en el ESCA 2002, en el mismo año 2002, se llevó a término el *Examen de Salut Catalunya 2002*, coordinado desde la *Direcció General de Salut Pública del*

Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya y en colaboración con las 8 regiones sanitarias de Cataluña. Los individuos que habían participado en el ESCA 2002 fueron interrogados sobre su disponibilidad y voluntad de participar en el *Examen de Salut Catalunya 2002*. Los que respondieron afirmativamente constituyeron la base muestral (n=2100) sobre la que se realizó el citado estudio. Las personas participantes recibieron en su domicilio una carta en que se especificaba los detalles del *Examen de Salut Catalunya 2002* y se les concretó telefónicamente, el lugar, día y hora de realización. El procedimiento de recogida de datos consistió en una entrevista personal mediante cuestionario, un examen físico de salud y la obtención de muestras biológicas de sangre y orina.

En primer lugar, el encuestador informó del procedimiento a seguir, de forma verbal y escrita a los participantes, los cuales firmaron la hoja de consentimiento informado. El examen de salud permitió obtener información sobre datos de carácter personal: datos identificativos (DNI, nombre y apellidos), datos de localización (dirección y teléfono), datos relativos a características sociodemográficas, físicas y antropométricas, estilos de vida (hábito tabáquico, actividad física, hábitos alimenticios), datos relativos a la salud (enfermedades infecciosas y factores de riesgo asociados) y muestras biológicas de sangre y orina.

El examen de salud comenzaba con el registro de los datos antropométricos. El peso se registró, con el paciente descalzo y con ropa ligera mediante una balanza con una precisión de ± 100 gramos. El resultado del peso corporal se redondeó al medio kilo más próximo. La talla se registró, con el paciente descalzo, mediante un tallímetro con una precisión de ± 1 mm. Se midió el perímetro de la cintura en el punto medio entre el margen de la costilla inferior y la cresta ilíaca. El perímetro de la cadera se determinó como la circunferencia máxima a la altura del trocánter. Ambos perímetros se midieron con una cinta métrica inextensible. A continuación se procedía a realizar la primera medida de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, mediante un esfigmomanómetro de mercurio.

Posteriormente se procedió a la realización del cuestionario de salud. También se recogió información de dosificación y tipo de medicación que recibía el individuo, así como información sobre el hábito tabáquico. Al acabar, se realizaba la segunda medición de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Los resultados definitivos de tensión arterial y frecuencia cardíaca se obtuvieron calculando la media aritmética de las dos mediciones.

Respecto a la recogida de las muestras biológicas se procedió a realizar una punción cutánea para obtener sangre capilar, que fue procesada inmediatamente. A continuación se procedía a la extracción de sangre venosa, mediante flebotomía convencional, y recogida de orina reciente por micción espontánea. Todas las muestras se recogieron entre las 9 y las 11 horas, previo ayuno mínimo de 12 horas. Los tubos se etiquetaron con el mismo número que el encuestado tenía en el ESCA 2002 y se entregaron al laboratorio de la región sanitaria correspondiente, donde se centrifugaron y se separaron las alícuotas, que fueron debidamente etiquetadas y congeladas. Posteriormente, las alícuotas congeladas se transportaron a un laboratorio central para proceder a su análisis. Se determinaron parámetros bioquímicos (glucemia, colesterol total, HDLc, LDLc, triglicéridos, insulina y PCR) en la muestra de sangre venosa. Las determinaciones se realizaron mediante tests enzimáticos colorimétricos o turbidimétricos habituales, utilizando metodología espectrofotométrica convencional. En el caso de la insulina se utilizó el ensayo inmunoensayo (EIA).

A finales del mes de agosto de 2002, desde el *Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya* se envió, por vía postal, a todas las personas que habían participado en el *Examen de Salut de Catalunya 2002*, un sobre con un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos juntamente con las instrucciones detalladas y ejemplos para facilitar su correcta cumplimentación, y una carta del Director General de Salud Pública en la que se agradecía la participación de la persona en el *Examen de Salut de Catalunya 2002* y se le solicitaba una nueva colaboración para complementar los datos obtenidos en la misma, asegurando la confidencialidad y el tratamiento impersonal de todos los datos enviados. También se facilitaron teléfonos de contacto para solucionar posibles dudas.

Toda la información y los cuestionarios se enviaron conjuntamente en versión catalana y castellana, con un sobre de respuesta.

Al cabo de 4 semanas, dos dietistas procedieron a contactar telefónicamente con las personas que no habían retornado el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, con el objeto de averiguar si lo habían recibido, si tenían alguna duda o si preferían cumplimentarlo telefónicamente. Así mismo, las dietistas revisaron los cuestionarios recibidos y aclararon dudas o completaron telefónicamente algún apartado que no se hubiera contestado.

El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, constaba de 92 ítems alimentarios, que con frecuencia no representaban un único alimento, sino a un grupo de alimentos de características similares (por ejemplo el ítem legumbres incluyó a las lentejas, judías, garbanzos, etc.). Para cada ítem alimentario se especificó la ración estándar habitual (por ejemplo, la ración para el pan blanco fue de 2-3 rebanadas, es decir, de 40 a 60 gramos). Este cuestionario hacía referencia al consumo de alimentos durante el último año e incluía 3 apartados para las respuestas. El primero era para indicar si la ración habitual del entrevistado era superior (>25%), igual o inferior (<25%) a la especificada como ración estándar o habitual para cada ítem alimentario. El siguiente apartado era para responder cual había sido la frecuencia de consumo habitual durante el último año de cada ítem alimentario. Este apartado incluyó las siguientes opciones de respuesta: nunca, más de 3 veces al día, 2-3 veces al día, 1 al día, 5-6 por semana, 3-4 por semana, 2 por semana, 1 por semana, 2-3 veces al mes y 1 vez al mes. El tercer y último apartado era para especificar la temporalidad en el consumo del alimento, es decir si el alimento se consumía únicamente durante la temporada o durante todo el año en la frecuencia indicada.

1.4. Análisis estadístico.

Los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos se informatizaron en una base de datos *Access*[®] y se archivaron en formato *SPSS*[®]. A partir de las 3 variables iniciales

de cada alimento o grupo de alimentos: ración habitual igual a la ración estándar, inferior a la ración estándar (<25%) o superior a la ración estándar (>25%), frecuencia de consumo durante el último año y temporalidad, se procedió a calcular el consumo cuantitativo (gramos/día) correspondiente a cada alimento o grupo de alimentos. Estas nuevas variables se utilizaron para realizar la transformación a energía y nutrientes ingeridos. Esta transformación se realizó mediante la base de datos de composición de alimentos del *Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició y Dietética* (Cesnid, 2002), la misma que se utilizó en la *Enquesta Nutricional de Catalunya* (ENCAT 2002) sobre hábitos alimentarios de la población catalana. La ponderación de la composición de cada uno de los integrantes del grupo de alimentos o ítem alimentario se hizo a partir de los datos de consumo de alimentos de la población catalana de edad igual o mayor a 18 años, obtenida en el ENCAT 2002 a partir de dos recordatorios dietéticos de 24 horas. De esta manera, por ejemplo, la composición del ítem "legumbres" no corresponde a la composición de uno de los alimentos integrante del ítem concreto (lentejas, por ejemplo), ni a la media de la composición de todos los alimentos incluidos en el ítem, sino que es una composición calculada a partir del porcentaje que le corresponde a cada alimento de acuerdo con los datos de consumo de la población catalana obtenidos en el ENCAT 2002.

En la presente tesis doctoral, excluimos del posterior análisis estadístico, a aquellos individuos (n=65) cuyos registros de ingesta energética resultaron ser inferiores al cálculo de su tasa metabólica basal, obtenido a partir de las ecuaciones predictivas de Harris-Benedict (Harris, 1919), en función del sexo, la talla, el peso corporal y la edad del individuo.

A partir de los datos cuantitativos (gramos/día) obtenidos de cada ítem (alimento o grupo de alimentos) y su posterior transformación en energía y cantidad de nutrientes ingeridos diariamente, procedimos a realizar un estudio estadístico descriptivo de las características de la muestra analizada (sexo, edad, prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y niveles plasmáticos de variables bioquímicas) y de la ingesta diaria energética, de los

principales nutrientes y de la fibra dietética, tanto en cantidades diarias como en forma de porcentaje calórico y densidad energética.

Finalmente, y con el objetivo de detectar relaciones entre la ingesta de fibra dietética y las otras variables analizadas, aplicamos un modelo lineal general. Los resultados se ajustaron por edad, sexo, IMC y hábito tabáquico. El nivel de significación estadística se estableció en $P < 0,05$ y todos los análisis se realizaron mediante el paquete informático SPSS/PC.

2. ESTUDIO EXPERIMENTAL A CORTO PLAZO

2.1. Sujetos de estudio.

Se estudiaron un total de 10 individuos sanos de ambos sexos con un rango de edad entre 20 y 60 años de edad. El proceso de reclutamiento y seguimiento clínico se llevó a cabo en el Hospital Universitario Sant Joan de Reus.

El proyecto de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Sant Joan de Reus y por la Agencia Española del Medicamento. Todos los sujetos dieron su consentimiento voluntario a participar en el estudio, tras ser plenamente informados de forma oral y escrita, del procedimiento a seguir.

La población estudiada fue reclutada de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

2.1.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad entre 20 y 60 años.
- Índice de Masa Corporal entre 20 y 40 kg/m².
- Aceptación voluntaria de los términos del estudio por parte del paciente.

2.1.2. Criterios de exclusión. Fueron excluidos del estudio los pacientes que cumplieran con alguna de las siguientes características, en el momento de iniciar el estudio:

- Diagnóstico de diabetes *mellitus*.
- Toma de insulina exógena u otros fármacos antidiabéticos en el momento de la inclusión.
- Toma de medicación antiobesidad durante las 8 semanas previas al estudio.
- Embarazo o lactancia.
- Alteraciones psiquiátricas que dificultaran la realización o seguimiento del estudio.
- Drogadicción.
- Infección aguda o crónica concomitante.

- Otras alteraciones endocrinas conocidas (excepto hipotiroidismo primario con niveles de hormonas tiroideas periféricas dentro de los límites de normalidad).
- Neoplasias activas o en tratamiento.
- Colelitiasis sintomática o enfermedad pancreática.
- Cirugía gastrointestinal antiobesidad previa.
- Historia de anorexia o bulimia nerviosa.
- Pérdida de más de 4 kg de peso durante los 3 meses anteriores al estudio.
- Diverticulitis o síndrome de malabsorción por otras patologías.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Toma de suplementos de fibra durante el último mes pre-randomización.
- Toma de agentes antimicrobianos en las tres semanas previas a la realización del estudio.

2.2. Diseño del estudio.

Estudio de diseño cruzado, comparando los dos tipos de tratamiento sobre los mismos individuos. De forma aleatoria, los individuos fueron randomizados en dos grupos: Grupo A, sometido en primer lugar a la administración de glucomanano aislado (1 gramo) y posteriormente a la asociación de glucomanano (1 gramo) y plantago ovata (6 gramos) y, Grupo B, que recibió en primer lugar la asociación de glucomanano (1 gramo) y plantago ovata (6 gramos) y posteriormente glucomanano sólo (1 gramo). El tiempo transcurrido entre la administración de los dos tratamientos en cada grupo, fue de entre 7 y 15 días.

2.3. Metodología.

El día de la prueba, entre las 8 y las 9 horas de la mañana, después de 12 horas de ayuno, los voluntarios fueron sometidos a una carga oral de glucosa (75 gramos) inmediatamente tras la toma del Tratamiento A (glucomanano) o del Tratamiento B (glucomanano asociado a plantago ovata) según la randomización (tabla 10).

2.3.1. Tratamiento con fibra dietética. Los voluntarios recibieron, antes de la realización de la sobrecarga de glucosa, 1 gramo de glucomanano asociado o no a 6

gramos de plantago ovata, en forma de preparados pulverizados envasados en sobres individuales y disueltos en 200 ml de agua.

Tabla 10. Composición cuantitativa del preparado de fibra dietética.

Tratamiento	Composición por sobre	Cantidad (g)
Tratamiento A	Glucomanano	1,0
Tratamiento B	Cutículas de semillas de plantago ovata (Ispaghula husks)	6,0
	Glucomanano	1,0

2.3.2. Test de tolerancia oral a la glucosa. Los individuos fueron instruidos para que durante las 48 horas previas a la prueba, realizaran una dieta normocalórica conteniendo un mínimo de 100 g de hidratos de carbono al día. La carga de glucosa se realizó por vía oral mediante la administración de 75 gramos de glucosa diluida en 200 mL de agua, tras la toma del Tratamiento A o B. Se realizó una extracción de sangre venosa en el minuto 0 (previa toma de la fibra) y posteriormente cada 30 minutos tras la toma de la glucosa y la fibra hasta llegar a los 180 minutos. Los voluntarios permanecieron sentados o acostados durante la realización de la prueba y no se les permitió fumar o realizar ningún deporte o actividad física intensa desde la noche anterior.

2.3.3. Determinaciones analíticas de la glicemia. La glicemia se determinó mediante un test enzimático-colorimétrico, utilizando metodología espectrofotométrica convencional.

2.4. Análisis estadístico.

Los resultados obtenidos del área bajo la curva, los niveles de glicemia máximos, así como niveles de glicemia a los 0, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 post-carga oral de glucosa, fueron comparados mediante la Prueba T de datos relacionados. Como parte de dicho análisis se analizaron los efectos periodo e interacción para cada uno de las variables analizadas. Se consideraron diferencias significativas valores de $P < 0,05$.

3. ESTUDIO EXPERIMENTAL A LARGO PLAZO

3.1. Sujetos de estudio.

Se estudiaron un total de 49 pacientes diabéticos tipo 2, con obesidad o sobrepeso. El proceso de reclutamiento y seguimiento clínico se llevó a cabo entre enero de 2003 y junio de 2004, en 6 centros hospitalarios españoles: Hospital Universitario Sant Joan de Reus (n=25), Hospital Clínico San Carlos de Madrid (n=5), Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (n=3), Hospital General Yagüe de Burgos (n=9), Hospital Clínic de Barcelona (n=3) y el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (n=4). Todos los centros participantes emplearon los mismos criterios de estudio e idéntica metodología.

El proyecto de estudio fue aprobado por los diferentes Comités de Ética de los respectivos hospitales participantes y por la Agencia Española del Medicamento. Todos los sujetos dieron su consentimiento voluntario a participar en el estudio, tras ser plenamente informados de forma oral y escrita, del objeto del estudio y procedimiento a seguir.

3.1.1. Criterios de inclusión. La población estudiada fue reclutada de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad entre 18 y 65 años.
- Padecer sobrepeso u obesidad (Índice de Masa Corporal entre 28 y 40 kg/m²).
- Padecer diabetes *mellitus* tipo 2 que requiriera o no tratamiento farmacológico con metformina, y mantener estables los niveles plasmáticos de glucosa, durante el mes previo a la inclusión. Se definió como glicemia estable aquella situación con ausencia de hipoglicemias clínicas ni de hiperglicemias mantenidas superiores a 220 mg/dL (12,2 mmol/L).
- Presentar niveles de Hemoglobina Glicosilada A1c entre 6,0% y 10,0% en el momento de la inclusión.
- Aceptación de los términos del estudio por parte del paciente.

3.1.2. Criterios de exclusión. Fueron excluidos del estudio los pacientes que cumplían con alguna de las siguientes características, en el momento de iniciar el estudio:

- Toma de insulina exógena u otros antidiabéticos diferentes de los permitidos en los criterios de inclusión.
- Toma de la combinación de más de un hipoglicemiante oral al inicio del estudio.
- Toma de medicaciones antiobesidad durante las 8 semanas previas al estudio.
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no emplearan un método anticonceptivo efectivo durante el curso del estudio.
- Lactancia.
- Alteraciones psiquiátricas que dificultaran la realización o seguimiento del estudio.
- Drogadicción.
- Infección aguda o crónica concomitante.
- Otras alteraciones endocrinas conocidas (excepto hipotiroidismo primario con niveles de hormonas tiroideas periféricas dentro de los límites de normalidad).
- Neoplasias activas o en tratamiento.
- Colelitiasis sintomática.
- Enfermedad pancreática activa.
- Niveles ALAT y/o ASAT en sangre > 2.5 veces al límite superior de normalidad.
- Creatininemia > 150 $\mu\text{m/L}$.
- Colesterol LDL en sangre > 1.9 g/L (4.91 mmol/L).
- Trigliceridemia > 700 mg/dl (7.9 mmol/L).
- Cirugía bariátrica previa.
- Historia de anorexia o bulimia nerviosa.
- Pérdida de más de 4 kg de peso durante los 3 meses anteriores al estudio.
- Diverticulitis o síndrome de malabsorción por otras patologías.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Toma de suplementos de fibra durante el mes previo a la inclusión en el estudio.

3.2. Diseño del estudio.

Ensayo clínico randomizado, paralelo, a doble ciego y controlado, comparando el efecto de la administración de fibra dietética (plantago ovata y glucomanano) con la administración de una sustancia control, mientras se encontraban sometidos los dos grupos de pacientes al cumplimiento de una dieta moderadamente hipocalórica (figura 18).

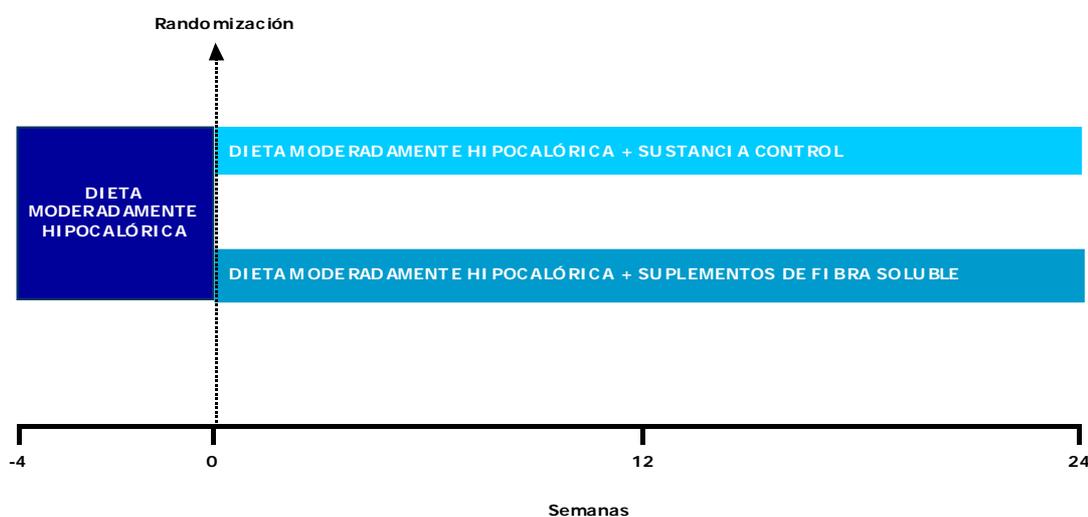


Figura 18. Diseño del estudio.

3.2.1. Período de pre-randomización (4 semanas). Todos los individuos reclutados recibieron, durante todo este tiempo, una dieta moderadamente hipocalórica acompañada o no de metformina, según criterio del facultativo responsable. Durante las dos semanas previas a la randomización, los pacientes recibieron dosis estables de este fármaco en caso de requerirlo. Los pacientes que recibían terapia farmacológica con sulfonilureas antes de iniciar el estudio, y que no habían demostrado con anterioridad intolerancia a la metformina, pudieron entrar en el estudio siempre y cuando se retirara la sulfonilurea y se substituyera por metformina en la primera visita del estudio.

Al final de este periodo, se incluyeron en el estudio a aquellos sujetos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Finalización del periodo adaptativo a la dieta (periodo de pre-randomización), con alto grado de adherencia y motivación (según cuestionario estandarizado).
- Niveles de glicemia capilar en ayunas entre 5,6 y 12,2 mmol/L, al final de las cuatro semanas de pre-randomización.
- Ausencia de anemia en el momento de la randomización (según criterio definido por la OMS).

Los sujetos que cumplieron con estos criterios fueron clasificados, en función del control glicémico y la pérdida de peso al final de las 4 semanas del periodo de pre-randomización, en 4 grupos de randomización definidos del siguiente modo:

- Grupo 1: pérdida de ≤ 2 kg de peso durante el periodo pre-randomización y glicemia capilar entre 100 y 160 mg/dL (5.6 y 8.9 mmol/l).
- Grupo 2: pérdida de más de 2 kg de peso durante el periodo pre-randomización y glicemia capilar entre 100 y 160 mg/dL (5.6 y 8.9 mmol/l).
- Grupo 3: pérdida de ≤ 2 kg de peso durante el periodo pre-randomización y glicemia capilar entre 161 y 220 mg/dL (9.0 y 12.2 mmol/l).
- Grupo 4: pérdida de más de 2 kg de peso durante el periodo pre-randomización y glicemia capilar entre 161 y 220 mg/dL (9.0 y 12.2 mmol/l).

3.2.2. Periodo de intervención (24 semanas). Durante este periodo, un grupo de pacientes siguió un tratamiento compuesto por dieta moderadamente hipocalórica junto a una sustancia control (grupo Control) y el otro grupo siguió otro tratamiento compuesto por dieta moderadamente hipocalórica asociada a la toma de un suplemento de fibra dietética formado por plantago ovata y glucomanano (grupo Fibra). Durante este periodo los pacientes siguieron visitas de control clínico en las semanas 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 y 24.

3.3. Metodología.

En la tabla 11 se esquematiza la cronología de la metodología seguida a lo largo del estudio.

Tabla 11. Cronología de la metodología.

VISITA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SEMANA	-4	-2	0	2	4	6	8	10	12	16	20	24
Consentimiento informado	X											
Exploración física y tensión arterial	X		X						X			X
Prescripción de la dieta	X		X						X			
Registro de medicación hipoglicemiante	X		X		X		X		X	X		X
Medida del peso corporal	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Entrega del registro dietético de 3 días	X	X		X				X			X	
Recogida del registro dietético de 3 días		X	X		X				X			X
Estimación de la saciedad			X						X			X
Estimación del ejercicio	X		X						X			X
Bioquímica de rutina	X		X						X			X
Perfil lipídico en suero			X						X			X
Ferritina en suero	X		X						X			X
Hemoglobina glicosilada	X		X						X			X
Glicemia	X		X						X			X
Glicemia e Insulina pre/postprandiales			X						X			X
Cuestionario de motivación			X									
Recogida de acontecimientos adversos					X		X		X	X	X	X
Registro de la medicación concomitante	X		X		X		X		X	X		X
Registro de adherencia a suplementos					X		X		X	X	X	X
Resultados del registro dietético		X	X		X				X			X
Registro de adherencia a la dieta		X	X		X				X			X

3.3.1. Dieta moderadamente hipocalórica. A todos los pacientes se les prescribió desde la semana -4, una dieta moderadamente hipocalórica con las siguientes características nutricionales:

- Menos del 30-35% de la energía aportada en forma de grasas.
- Menos del 25% de la energía aportada en forma de proteínas.
- Más del 45-50% de la energía aportada en forma de hidratos de carbono.
- Menos del 10% de la energía aportada en forma de ácidos grasos saturados.
- Menos del 10% de la energía aportada en forma de ácidos grasos poliinsaturados.
- Fuente principal de grasa visible aportada en forma de aceite de oliva.

El aporte calórico recomendado se determinó en la semana -4 según las recomendaciones de la *AACE/ACE Position Statement on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Obesity* (AACE/ACE, 1998): en primer lugar se estimó el gasto energético basal mediante las ecuaciones de Harris Benedict (Harris, 1919) y se multiplicó por el factor 1.3. A esta cantidad se le restaron 600 kcal/día, para así obtener la cantidad de energía que se pautó al paciente.

$$AC = (BEE \times 1.3) - 600$$

AC=Aporte calórico (kcal/día);

BEE=Gasto energético basal, según las fórmulas predictivas de Harris-Benedict.

Este aporte calórico fue recalculado a las 12 semanas después de la randomización con la finalidad de compensar la disminución del gasto energético que se hubiera producido por una posible pérdida de peso. Ningún participante recibió una dieta inferior a 1000 kcal/día durante el estudio.

El aporte de sodio también se limitó en las recomendaciones hechas a aquellos pacientes que presentaron hipertensión arterial asociada.

3.3.2. Tratamiento con fibra o sustancia control. Los pacientes recibieron diariamente durante el periodo de tratamiento, según el grupo de aleatorización asignado, bien tres sobres de fibra (en forma de polvo efervescente administrado con 150 cc de agua) 10 minutos antes de cada una de las tres comidas principales (desayuno, comida y cena), o bien tres sobres de sustancia control en forma de polvo efervescente con la misma pauta posológica que el grupo anterior. Por tanto, los pacientes que recibieron el suplemento de fibra, aumentaron su ingesta de fibra dietética en 10,5 gramos/día.

La tabla 12 muestra la composición cuantitativa del preparado de fibra dietética, envasado en forma de sobres individuales.

Tabla 12. Composición cuantitativa del preparado de fibra dietética.

Composición por sobre	Cantidad (g)
Cutículas de semillas de plantago ovata (Ispaghula husks)	3,0
Glucomanano	0,5
Excipientes	c.s.p.

La composición de la sustancia control, del mismo aspecto visual que el suplemento de fibra y envasado en forma de sobres individuales idénticos a los anteriores, correspondió únicamente a los excipientes del preparado anterior.

3.3.3. Duración del tratamiento. El tratamiento con fibra o sustancia control tuvo una duración de 24 semanas, iniciándose a partir del momento de la randomización.

3.3.4. Evaluación del peso y del perímetro de la cintura y de la cadera. El peso fue determinado cada 15 días durante la pre-randomización y durante los primeros 3 meses de intervención y, posteriormente, hasta el final del estudio, cada 30 días. El peso se registró con el paciente en ropa interior mediante una balanza con una precisión de ± 100 gramos. La talla se determinó, sin zapatos, mediante un tallímetro con una precisión de \pm

1 mm. Posteriormente se determinó el Índice de Masa Corporal (peso/talla² en kg/m²). Al mismo tiempo también se midieron el perímetro de la cintura y de la cadera en las semanas 0, 12 y 24 del estudio. Se determinó el perímetro de la cintura en el punto medio entre el margen de la costilla inferior y la cresta ilíaca. El perímetro de la cadera se determinó como la circunferencia máxima a la altura del trocánter. Ambos perímetros se midieron con una cinta métrica inextensible.

3.3.5. Determinación de la sensación de saciedad. En las semanas 0, 12 y 24 se solicitó al paciente que expresara el nivel de saciedad que presentaba después de la comida y de la cena, mediante una escala analógica de 0 a 10. El dígito 0 representaba "no deseo comer" y el dígito 10 representaba "necesito comer inmediatamente".

3.3.6. Evaluación de la adherencia a la dieta. A todos los pacientes se les cuantificó la ingesta de alimentos durante el estudio, mediante registros dietéticos de tres días obtenidos en las visitas correspondientes a las semanas: -2, 0, 4, 12 y 24. A partir de estos registros, y mediante el uso de las tablas de composición de alimentos REGAL (Feinberg, 1991), se determinó si el paciente seguía las siguientes recomendaciones:

- Ingesta calórica proveniente de las grasas inferior al 35% del total energético.
- Ingesta calórica proveniente de las proteínas inferior al 25% del total energético.
- Ingesta calórica proveniente de los hidratos de carbono superior al 45% del total energético.
- Menos del 10% de la energía aportada en forma de ácidos grasos saturados.
- Menos del 10% de la energía aportada en forma de ácidos grasos poliinsaturados.
- Fuente principal de grasas visibles aportada en forma de aceite de oliva.
- Ingesta energética total inferior a 600 kilocalorías por encima de las recomendadas.

Por el cumplimiento de cada una de estas recomendaciones el paciente recibió un *score* de un punto, excepto en el caso del cumplimiento de la ingesta energética total que recibió un *score* de dos puntos. Es decir, el paciente totalmente adscrito a la dieta obtuvo

un *score* total de 8 puntos, y el no adherido en absoluto un *score* total de 0 puntos. Un *score* <4 puntos fue considerado condición suficiente para interrumpir el estudio.

3.3.7. Evaluación de la adherencia al tratamiento con fibra o sustancia control.

Se realizó el control del cumplimiento terapéutico, contabilizando el número de sobres de suplementos de fibra o control devueltos por el paciente en cada una de las visitas. Se consideró que la adherencia al tratamiento era aceptable, si el consumo de los suplementos de fibra o sustancia control era superior al 70% de las dosis administradas, junto a la no existencia de abandono del tratamiento durante un periodo superior a 5 días consecutivos.

3.3.8. Estimación de la actividad física. Se estimó la actividad física laboral y de ocio, de forma estandarizada mediante un cuestionario, en las visitas correspondientes a las semanas -4, 0, 12 y 24.

La actividad física en el trabajo se estandarizó en 5 categorías:

- Principalmente sedentario.
- Ejercicio leve: predominio de caminar en llano y sin cargar objetos pesados.
- Ejercicio moderado: predominio de caminar cuesta arriba o de subir escaleras o de cargar objetos pesados.
- Ejercicio intenso: trabajo manual pesado.
- Paciente no trabajador.

La actividad física en el tiempo libre se estandarizó en 4 categorías:

- Principalmente sedentario (leer, televisión,...).
- Ejercicio leve (paseo, pesca, yoga,...).
- Ejercicio moderado (caminar, bicicleta,...), al menos 4 horas a la semana.
- Ejercicio intenso (correr, fútbol, natación,...), al menos 4 horas a la semana.

También se registró la duración media (en horas y minutos) de la actividad física diaria, junto al número de veces que se realizaba el ejercicio a la semana.

3.3.9. Medición de la tensión arterial. Se realizó en las semanas -4, 0, 12 y 24, durante la exploración física, mediante dos mediciones diferidas en el tiempo por al menos 5 minutos, estando el paciente en reposo y sentado con el brazo a la altura del corazón. Se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio y manguitos adaptados al paciente, según el perímetro braquial. Se contabilizó para el estudio la media aritmética de las dos determinaciones realizadas el mismo día.

3.3.10. Toma de medicaciones concomitantes.

3.3.10.1. Suplementos de hierro. En las semanas -4, 0, 12 y 24 se determinaron los niveles plasmáticos de Ferritina. Los pacientes que presentaron anemia durante el periodo pre-randomización fueron tratados, con suplementes de hierro, antes de la randomización. Los pacientes fueron obligatoriamente retirados del estudio si presentaban, en el momento de la randomización, criterios bioquímicos de anemia (según los criterios de la OMS). Los pacientes que presentaron, a las 12 semanas de estudio, unos niveles de hemoglobina por debajo de los niveles considerados de normalidad, fueron suplementados con hierro hasta el final del estudio siguiendo criterios clínicos.

3.3.10.2. Metformina. Los criterios para cambiar la dosis de metformina durante el estudio se estandarizaron en función de los síntomas clínicos y/o de los niveles de glicemia durante el estudio. Los objetivos terapéuticos utilizados para estandarizar los cambios de dosis o fármaco hipoglicemiante, fueron: la HbA_{1c} igual o inferior a 6,5% y/o la glicemia capilar en ayunas inferior a 110 mg/dL.

El orden de introducción de medicaciones y dosis para alcanzar estos objetivos fueron los siguientes:

- Sin fármaco
- 1 comprimido de Metformina (850 mg /día).

- 2 comprimidos de Metformina (1700 mg /día).
- 3 comprimidos de Metformina (2550 mg /día).
- 3 comprimidos de Metformina (2550 mg/día) + Glimepirida (1 mg/día).
- 3 comprimidos de Metformina (2550 mg/día) + Glimepirida (2 mg/día).
- 3 comprimidos de Metformina (2550 mg/día) + Glimepirida (4 mg/día).
- 3 comprimidos de Metformina (2550 mg/día) + Glimepirida (8 mg/día).

El orden de reducción de medicaciones fue el inverso al citado anteriormente. La introducción, suspensión, aumento o disminución de la medicación se realizó en función de los resultados de las determinaciones de la hemoglobina glicosilada y/o las glicemias capilares y/o la presentación de hipoglicemias clínicas, siguiendo los criterios de la *European Diabetes Policy Group (European Diabetes Policy Group, 1999)*.

3.3.10.3. Otros fármacos concomitantes permitidos.

- Ácido acetil salicílico.
- Bloqueantes alfa-adrenérgicos.
- Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA-2).
- Glimepirida o metformina a partir de la randomización.
- Hierro oral o parenteral.

3.3.10.4. Fármacos concomitantes prohibidos.

- Resinas.
- Fibratos.
- Estatinas.
- Corticoides.
- Ácido nicotínico y derivados.
- Anticoagulantes.
- Digoxina.
- Orlistat.
- Sibutramina.

Se efectuó el registro de la medicación concomitante en las siguientes semanas: -4, 0, 4, 8, 12, 16 y 24.

3.3.11. Criterios de interrupción. Los criterios seguidos para decidir la interrupción del estudio fueron los siguientes:

- Presencia de reacciones adversas graves que implicaran el abandono de la administración del producto.
- Aparición de una enfermedad grave durante el estudio.
- Consumo de alguno de los fármacos prohibidos en el estudio.
- Falta de cumplimiento del tratamiento con fibra o sustancia control, es decir, consumo de una proporción inferior al 70% de las dosis administradas o ausencia de consumo durante un periodo superior a 5 días consecutivos.
- Falta de adherencia a la dieta, con un *score* < 4.

3.3.12. Determinaciones analíticas.

3.3.12.1. Bioquímica de rutina. Entre las 8 y las 9 de la mañana, de las semanas -4, 0, 12 y 24, se procedió a realizar las extracciones de sangre venosa mediante flebotomía convencional, con el objetivo de realizar, mediante metodología de citometría de flujo, turbidimétrica y espectrofotométrica convencional, las siguientes analíticas:

- Hemograma,
- Glucosa,
- Urea,
- Creatinina,
- Ácido úrico,
- Transaminasas (ASAT y ALAT),
- Albúmina,
- Proteínas totales,
- Fosfatasas alcalinas,
- Tiempo de protrombina,
- Ferritina sérica,
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Proteína C reactiva (PCR).

En el caso de aparición de cambios clínicamente relevantes en alguno de los parámetros analíticos descritos, se registraron en el apartado de acontecimientos adversos del cuaderno de recogida de datos (CRD).

En la semana -4 se determinaron, en todos los pacientes, los niveles plasmáticos de hormona Tireotropina (TSH), utilizando metodología de enzimoimmunoanálisis de micropartículas (MEIA), para descartar hiperfunción o hipofunción tiroidea.

3.3.12.2. Perfil lipídico. El perfil lipídico se determinó en todos los pacientes, en la semana 0, 12 y 24 post-randomización. La determinación se realizó, en suero, mediante tests enzimático-colorimétricos y usando metodología espectrofotométrica convencional. Se determinaron los valores séricos de colesterol total, las fracciones de colesterol unidas a lipoproteínas (VLDLc, LDLc y HDLc) y también la concentración de triglicéridos.

3.3.12.3. Hemoglobina glicosilada HbA_{1c}. La hemoglobina glicosilada en sangre total, fue determinada en todos los pacientes en las semanas -4, 0, 12 y 24 post-randomización. El método utilizado fue la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

3.3.12.4. Insulina y Glucosa. En las semanas 0, 12 y 24 post-randomización se determinaron los niveles de glucosa e insulina plasmáticas, en ayunas y después de 2 horas post-realización de una comida test. La comida test consistió en una preparación líquida (Dietgrif energetic[®], 1.5 kcal/mL). La cantidad de energía administrada (EA) se determinó mediante la siguiente fórmula:

$$EA = (REE \times 1.3) / 3$$

EA=Energía administrada (kcal);

REE=Gasto energético en reposo, según las fórmulas predictivas de Harris-Benedict.

Los pacientes tratados con hipoglucemiantes orales no tomaron la dosis de la mañana hasta después de la realización del test.

A los pacientes se les administró la fibra o sustancia control junto con la comida test. Durante el transcurso de las dos horas de la prueba, los pacientes permanecieron sentados en un ambiente relajado y sin fumar.

La insulina fue determinada mediante enzimoimmunoensayo (*Human Insulin ELISA kit, LINCO Research*) sobre una muestra de plasma recogida en tubos de 2 mL de EDTA. La sensibilidad del kit es de 2 μ U/ml y la precisión de 5,96%. La glicemia se determinó mediante un test enzimático-colorimétrico, utilizando metodología espectrofotométrica convencional.

3.4. Análisis estadístico.

3.4.1. Poblaciones consideradas. Las poblaciones consideradas en el estudio estadístico fueron las siguientes:

- Población por intención de tratar (PIT): la constituyeron todos aquellos pacientes tratados, con la evidencia de haber recibido, al menos, una dosis de medicación del estudio, y con alguna valoración de la eficacia.
- Población por protocolo (PP): la constituyeron todos aquellos pacientes de la población de intención de tratar que cumplieron todos los criterios de inclusión y de exclusión, y que no presentaron ninguna violación mayor del protocolo.
- Población para seguridad (PS): la constituyeron todos aquellos pacientes tratados con la evidencia de haber recibido al menos una dosis de la medicación del estudio, y con algún dato de seguridad. El análisis de seguridad se realizó en ésta población.

3.4.2. Análisis estadístico. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el *SAS system* para *Windows 6.11*, un *software* estadístico del *SAS Instituto Inc., Cary, EE.UU.* También se utilizó el paquete informático *SPSS* para *windows*.

3.4.2.1. Comparación de las características basales. Los datos correspondientes al inicio del estudio se resumieron utilizando, para cada grupo de tratamiento, la media aritmética, la desviación estándar (DE), mínimo-máximo o la mediana y el rango, para

variables continuas según proceda, y utilizando la distribución de frecuencias para las variables categóricas.

Se evaluaron la comparabilidad entre los grupos al inicio del estudio, tanto en las variables demográficas como en las variables de eficacia y seguridad, utilizando el test de t de Student para las variables cuantitativas y el test de χ^2 (Chi-cuadrado) o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas.

Se realizó una descripción de las condiciones médicas, examen físico y medicación concomitante en el momento de la randomización sin ningún análisis estadístico comparativo.

3.4.2.2. Análisis de eficacia. La población por intención de tratar (PIT) constituyó el grupo en el que se analizó la eficacia del suplemento de fibra dietética *versus* la sustancia control, sobre las variables estudiadas.

Las mediciones obtenidas en cada una de las diferentes visitas se resumieron para cada grupo de tratamiento, con los mismos procedimientos que en el inicio del estudio, según fueran variables cuantitativas o cualitativas.

La variable principal de eficacia analizada fue la pérdida de peso corporal a las 24 semanas. Dicha variable se comparó entre ambos grupos de tratamiento a través de un análisis ANCOVA para referir dicha pérdida al peso inicial. Se consideraron como parámetros secundarios de eficacia, variables de tipo cuantitativo como los cambios en el control glicémico o en el patrón lipídico y otros de tipo ordinal como la sensación de saciedad y el cambio en la cantidad de medicación hipoglicemiante recibida.

Para las variables cuantitativas el tratamiento estadístico fue el mismo que para la variable principal, y en el caso de las ordinales se utilizaron los test no paramétricos apropiados para este tipo de datos (test de Mann-Whitney para la comparación entre los

dos tratamientos o el test de Wilcoxon de rangos con signo para la comparación entre visitas, dentro de un mismo grupo de tratamiento). Para comprobar la relación entre dos variables categóricas, se aplicó el test de χ^2 o el test de Fisher.

Para todos estos procedimientos estadísticos se aceptó como probabilidad máxima de error un valor $P < 0,05$.

Los resultados se analizaron en relación a los cambios ocurridos entre la semana 0 y la semana 24 entre el grupo Fibra y el grupo Control.

3.4.2.3. Análisis de seguridad. Se evaluó la seguridad en términos de acontecimientos adversos y proporción de abandonos. Se realizó un registro con los acontecimientos adversos presentados por cada paciente, incluyendo las anormalidades clínicamente significativas junto con toda la información relevante (número de paciente, sexo, edad, intensidad, causalidad, etc.). Los acontecimientos adversos también fueron mostrados en un listado por acontecimiento, indicando el número de pacientes en que ocurrió cada uno de ellos y la tasa de ocurrencias en cada uno de los grupos.

V. RESULTADOS

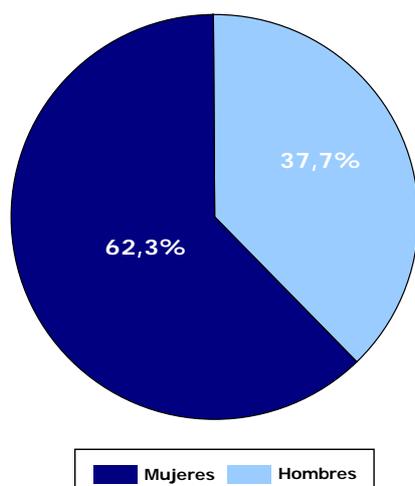
1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

Todos los datos se expresan como media aritmética y desviación típica, salvo que se indique lo contrario.

1.1. Características demográficas y medidas antropométricas.

Se analizaron los datos de 422 individuos adultos no institucionalizados de ambos sexos (159 varones y 263 mujeres) de una edad media de 48,7 (13,5) años (rango de edad entre 25 y 74 años). En la figura 19 se puede observar la distribución de la muestra poblacional analizada por edad y por sexo.

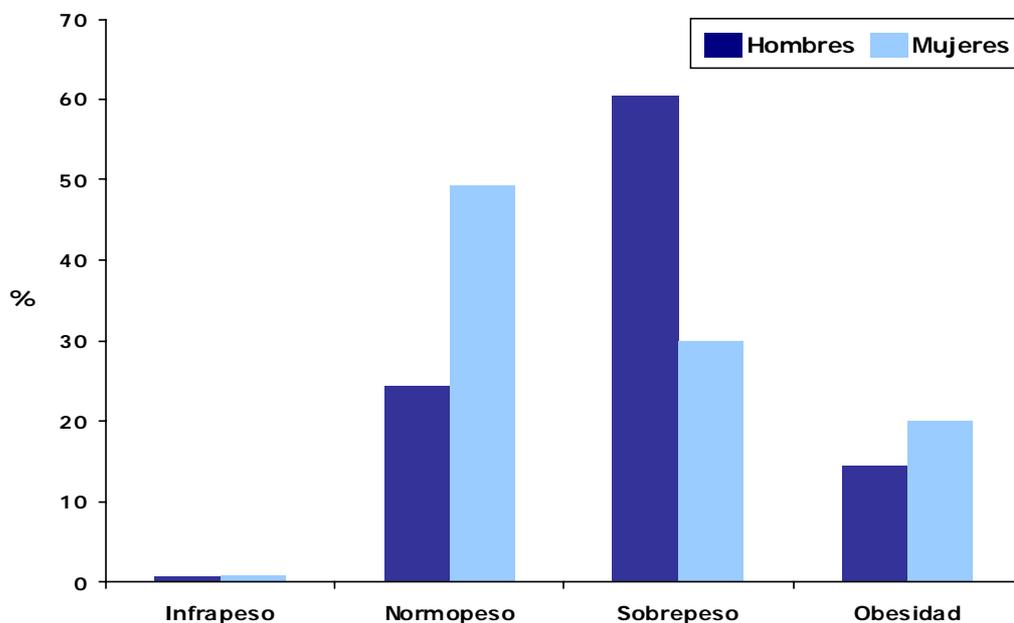
Figura 19. Distribución por sexo y edad de la población estudiada.



	Total	Hombres	Mujeres
n	422	159	263
Edad (años)	48,66 (13,51)	51,17 (13,19)	47,14 (13,50)

Respecto a la distribución de la población estudiada en función del Índice de Masa Corporal (IMC), cabe destacar que el 0,7% del total presentaba infrapeso (IMC <18,5 kg/m²), el 39,9% normopeso (IMC ≥18,5 y <25 kg/m²), el 41,5% sobrepeso (IMC ≥25 y <30 kg/m²) y el 17,9% obesidad (IMC ≥30 kg/m²). En la figura 20 se observa la distribución de la población estudiada en función del IMC y del sexo.

Figura 20. Distribución porcentual de la población estudiada en función del Índice de Masa Corporal (kg/m^2).



	% Total (n=422)	% Hombres (n=159)	% Mujeres (n=263)
Infrapeso (IMC <18,5)	0,7	0,6	0,8
Normopeso (IMC $\geq 18,5$ y <25)	39,9	24,5	49,2
Sobrepeso (IMC ≥ 25 y <30)	41,5	60,4	30,0
Obesidad (IMC ≥ 30)	17,9	14,5	20,0

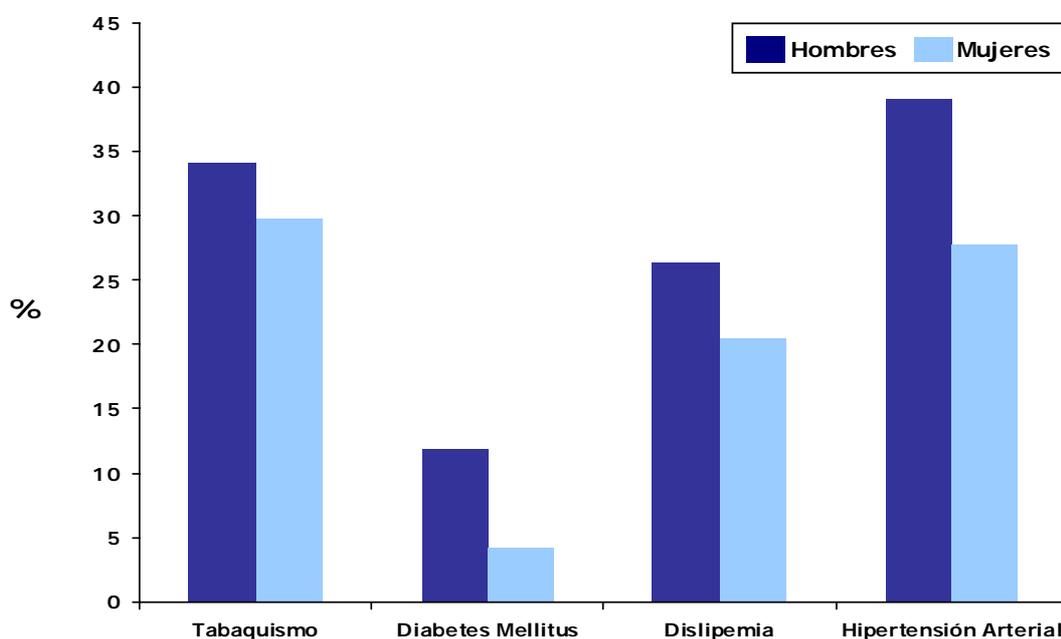
El perímetro de cintura medio fue de 86,9 (12,6) cm, siendo superior en el sexo masculino que en el femenino (93,6 cm *versus* 82,9 cm). El índice cintura-cadera medio fue de 0,86 (0,1), con valores también superiores en el sexo masculino respecto del femenino (0,92 cm *versus* 0,82 cm).

1.2. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

Los otros factores de riesgo estudiados (hábito tabáquico, diabetes *mellitus*, dislipemia e hipertensión arterial) fueron más prevalentes en el sexo masculino que en el femenino, tal y como puede apreciarse en la figura 21. El registro de la diabetes *mellitus* y de la dislipemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia) se realizó a partir de la existencia

del diagnóstico correspondiente en la historia clínica del paciente y/o de tratamiento específico de alguna de estas dos patologías. La hipertensión arterial se definió a partir del registro de las cifras tensionales realizado en el estudio (TAS \geq 140 mmHg y/o TAD \geq 90 mmHg) y/o del seguimiento por parte del paciente de tratamiento antihipertensivo.

Figura 21. Distribución porcentual de la población estudiada en función de la prevalencia de diversos factores de riesgo para la salud.



	% Total (n=422)	% Hombres (n=159)	% Mujeres (n=263)
Tabaquismo (diario o ocasional)	31,3	34,0	29,7
Diabetes mellitus	7,1	11,9	4,2
Dislipemia	22,7	26,4	20,5
Hipertensión Arterial	32,0	39,0	27,8

1.3. Niveles plasmáticos de los marcadores bioquímicos estudiados.

Se analizaron los niveles plasmáticos de glucosa e insulina, perfil lipídico (colesterol total, LDLc, HDLc y triglicéridos) y proteína C reactiva. En la tabla 13 se muestran los niveles de estos marcadores bioquímicos en la población estudiada. Como puede observarse, a

excepción del HDLc, todas las concentraciones plasmáticas fueron superiores en el sexo masculino.

Tabla 13. Marcadores bioquímicos plasmáticos en la población estudiada (media y desviación típica).

	Total (n=422)	Hombres (n=159)	Mujeres (n=263)
Glucosa (mmol/l)	5,35 (1,42)	5,90 (1,92)	5,01 (0,86)
Insulina (μ U/ml)	12,27 (9,46)	12,59 (11,49)	12,08 (8,00)
Colesterol total (mg/dl)	199,67 (34,97)	202,84 (34,45)	197,72 (35,21)
LDLc (mg/dl)	125,81 (30,86)	132,17 (27,75)	122,01 (32,02)
HDLc (mg/dl)	53,43 (14,73)	46,00 (12,29)	57,92 (14,27)
Triglicéridos (mg/dl)	97,14 (65,52)	122,10 (83,81)	82,15 (45,51)
Proteína C reactiva (μ g/ml)	2,95 (4,74)	3,44 (6,20)	2,64 (3,55)

1.4. Ingesta energética y de nutrientes.

La evaluación de la ingesta alimentaria, realizada mediante cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y posterior transformación cuantitativa a energía y nutrientes a través de las tablas de composición de alimentos del Cesnid (Cesnid, 2002), permitió conocer la ingesta energética diaria (kcal/día) y la ingesta diaria de los diferentes nutrientes (expresada en cantidades absolutas, en porcentaje calórico sobre la ingesta energética total y en densidad energética) en la población estudiada.

En la figura 22 se representa la distribución porcentual del aporte energético medio de cada macronutriente y del etanol, en la población estudiada. Además, tal y como puede observarse en la tabla 14, la ingesta energética total fue superior en el sexo masculino respecto del femenino, mientras que los aportes porcentuales calóricos de los 3 macronutrientes (hidratos de carbono, lípidos y proteínas) fueron similares en ambos sexos.

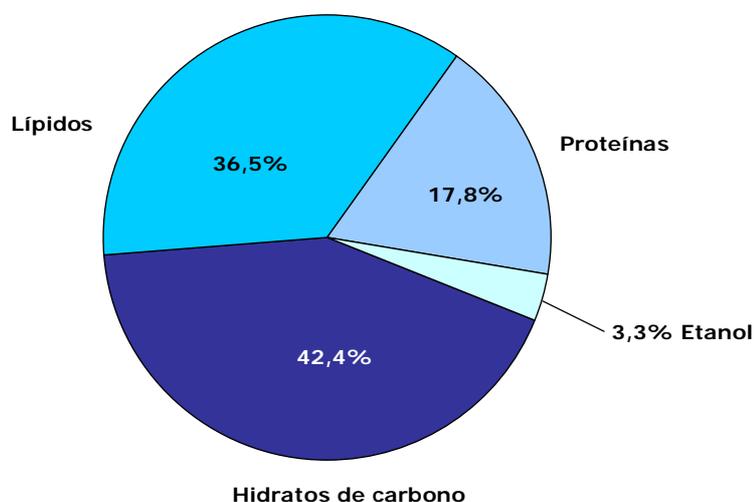


Figura 22. Distribución porcentual del aporte energético medio de cada macronutriente y del etanol, en la población estudiada.

Tabla 14. Ingesta energética y de nutrientes diaria en la población estudiada (media y desviación típica).

	Energía		Carbohidratos		Lípidos		Proteínas	
	kcal/día		g/día	%kcal	g/día	%kcal	g/día	%kcal
Sexo masculino (n=159)	2344,9 (577,7)		246,2 (73,0)	42,0	91,7 (26,1)	35,2	99,2 (31,2)	16,9
Sexo femenino (n=263)	2063,2 (483,3)		220,1 (60,6)	42,7	85,7 (23,9)	37,4	94,6 (25,0)	18,3
Total (n=422)	2169,4 (537,9)		229,9 (66,7)	42,4	87,9 (24,9)	36,5	96,4 (27,5)	17,8

Si analizamos los percentiles de la ingesta energética diaria por sexo y grupos de edad (figura 23), observamos que, en todos los grupos de edad, fue superior en el sexo masculino respecto del femenino. Por otro lado, también se evidencia que la ingesta energética en ambos sexos, presenta una tendencia a la baja con la edad de los individuos.

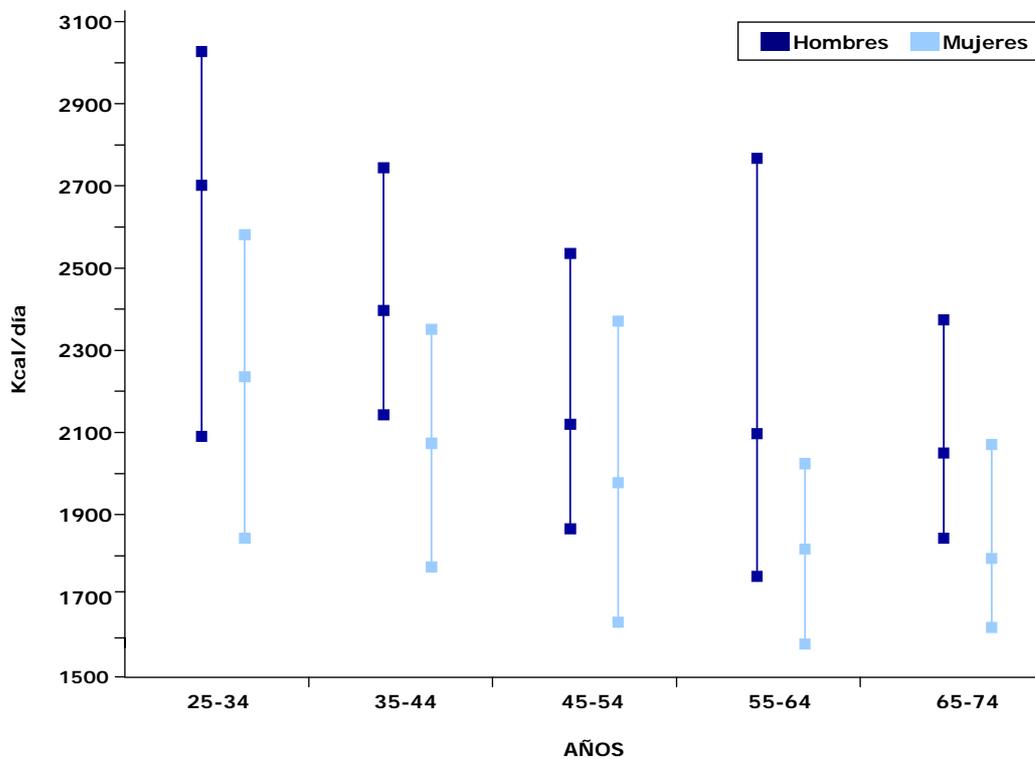


Figura 23. Percentiles 25, 50 y 75 de ingesta energética diaria (kcal/día) por sexo y grupos de edad, en la población estudiada.

En cambio, los aportes porcentuales calóricos de cada macronutriente (%kcal) sobre la ingesta energética total fueron muy similares en ambos sexos y en todos los grupos de edad (figuras 24 y 25)

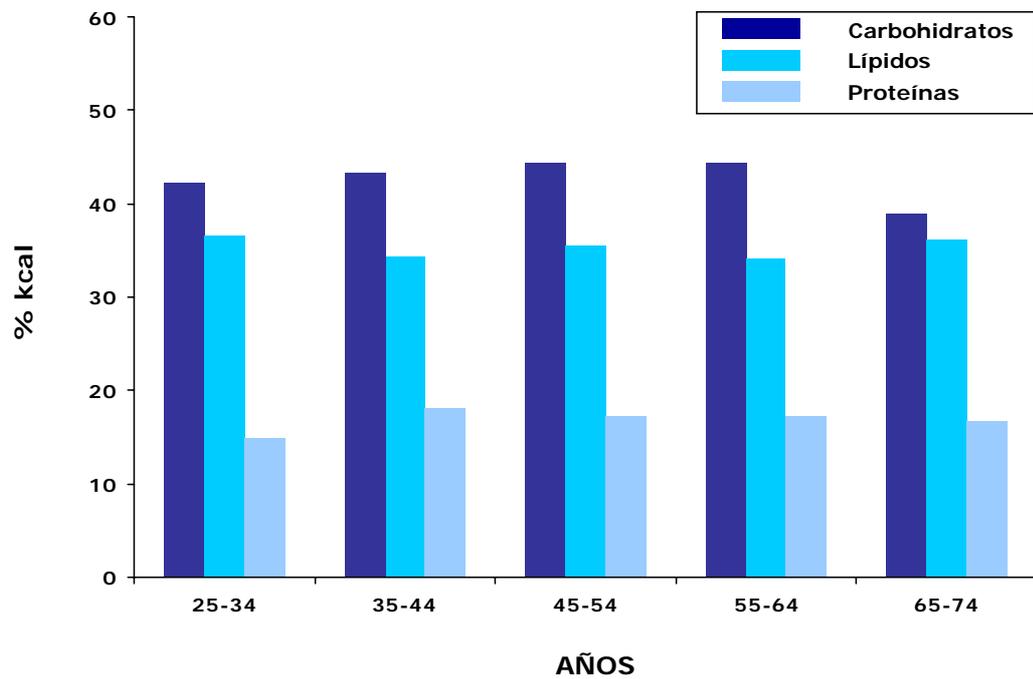


Figura 24. Aporte calórico porcentual medio de cada macronutriente (%kcal) sobre la ingesta energética total, en la población masculina estudiada.

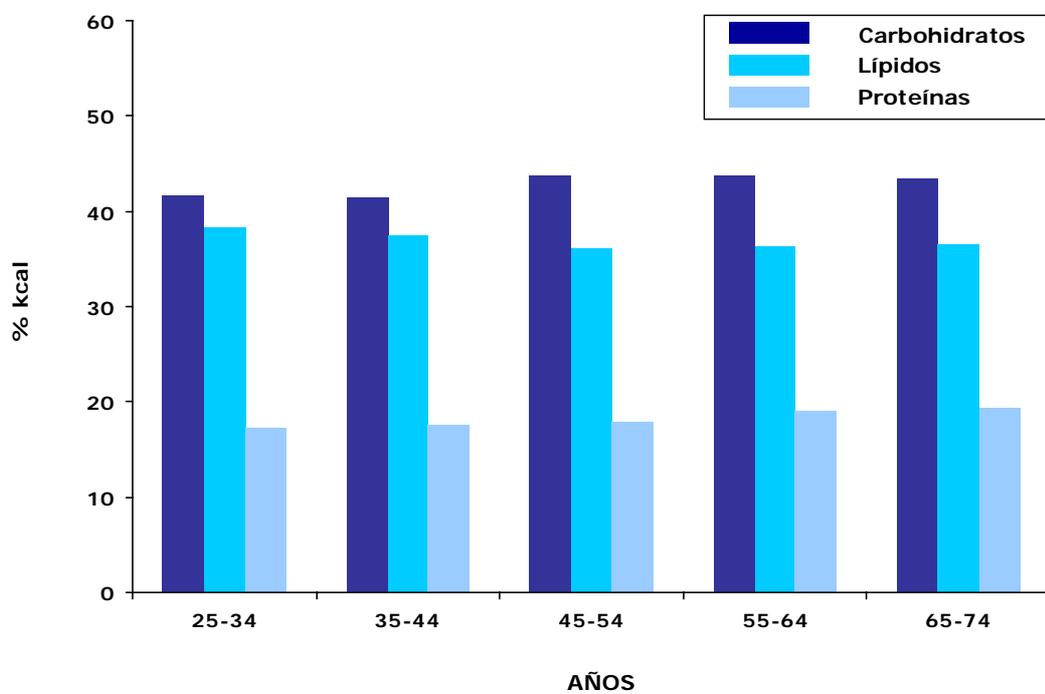


Figura 25. Aporte calórico porcentual medio de cada macronutriente (%kcal) sobre la ingesta energética total, en la población femenina estudiada.

La ingesta total media de fibra dietética en la población estudiada fue de 26,3 (8,0) g/día, observándose escasas diferencias entre ambos sexos (26,7 g/día y 26,0 g/día en hombres y mujeres, respectivamente) y entre los diferentes grupos de edad analizados (tablas 15 y 16).

Tabla 15. Ingesta media diaria de fibra dietética en la población estudiada (media y desviación típica).

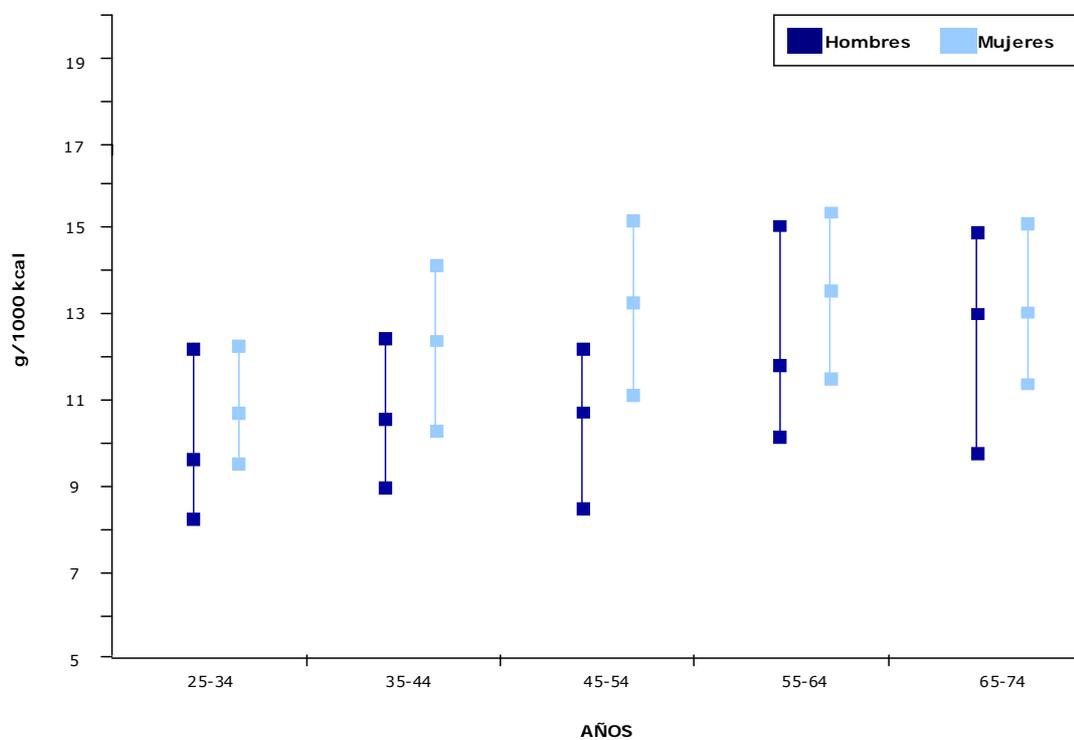
Ingesta de fibra (g/día)	
Sexo masculino	26,7 (9,0)
Sexo femenino	26,0 (7,3)
Total	26,3 (8,0)

Tabla 16. Percentiles de ingesta diaria de fibra dietética (g/día) por sexo y grupos de edad, en la población estudiada.

Edad (años)	Percentil	Hombres	Mujeres
25-34	25	19,4	20,3
	50	25,1	24,3
	75	34,6	27,3
35-44	25	19,9	20,3
	50	27,0	25,8
	75	31,2	30,3
45-54	25	19,2	20,8
	50	22,7	26,1
	75	28,1	32,6
55-64	25	20,7	21,2
	50	25,5	25,2
	75	34,3	31,4
65-74	25	19,2	20,7
	50	27,2	24,7
	75	34,6	28,7

En cambio, la distribución por sexo y grupos de edad de la densidad energética de fibra dietética (g/1000 kcal), mostró unos valores superiores en el sexo femenino en todos los grupos de edad analizados. También pudo observarse una tendencia al alza en ambos sexos con la edad (figura 26).

Figura 26. Percentiles de densidad energética de fibra dietética (g/1000 kcal) por sexo y grupos de edad, en la población estudiada.



Edad (años)	Percentil	Hombres	Mujeres
25-34	25	8,32	9,68
	50	9,67	10,61
	75	12,28	12,22
35-44	25	8,99	10,31
	50	10,64	12,44
	75	12,41	14,10
45-54	25	8,51	11,19
	50	10,77	13,26
	75	12,19	15,28
55-64	25	10,06	11,50
	50	11,93	13,57
	75	15,07	15,45
65-74	25	9,80	11,34
	50	13,00	13,01
	75	14,94	15,03

Si expresamos los resultados de ingesta de fibra dietética en relación a las recomendaciones de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (Serra-Majem, 2001) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO Study Group, 1990; James, 1988), podemos observar (tabla 17) que un 48,8% de los individuos analizados (45,9% y 50,6% en hombres y mujeres, respectivamente) presentaron una ingesta inferior a la recomendación de 25 g/día, así como porcentajes superiores si consideramos las ingestas de fibra dietética recomendadas por la OMS. En nuestro estudio, el porcentaje de individuos con un consumo inferior a 25 g/día es superior en el sexo femenino respecto del masculino, en todos los intervalos de edad estudiados excepto entre 45 y 54 años (figura 27). En cambio si consideramos la densidad energética de fibra dietética, el porcentaje de individuos con un consumo inferior a 12,5 g/1000 kcal es superior en el sexo masculino (figura 28).

Tabla 17. Porcentaje de individuos con un consumo de fibra dietética (g/día) inferior a las ingestas recomendadas por diferentes organismos científicos.

Ingesta de fibra dietética	Total (%)	Hombres (%)	Mujeres (%)
<25 g/día (SENC, 1995)	48,8	45,9	50,6
<30 g/día (OMS, 1990)	72,5	68,6	74,9
<12,5 g/1000 kcal (OMS, 1990)	57,8	67,9	51,7

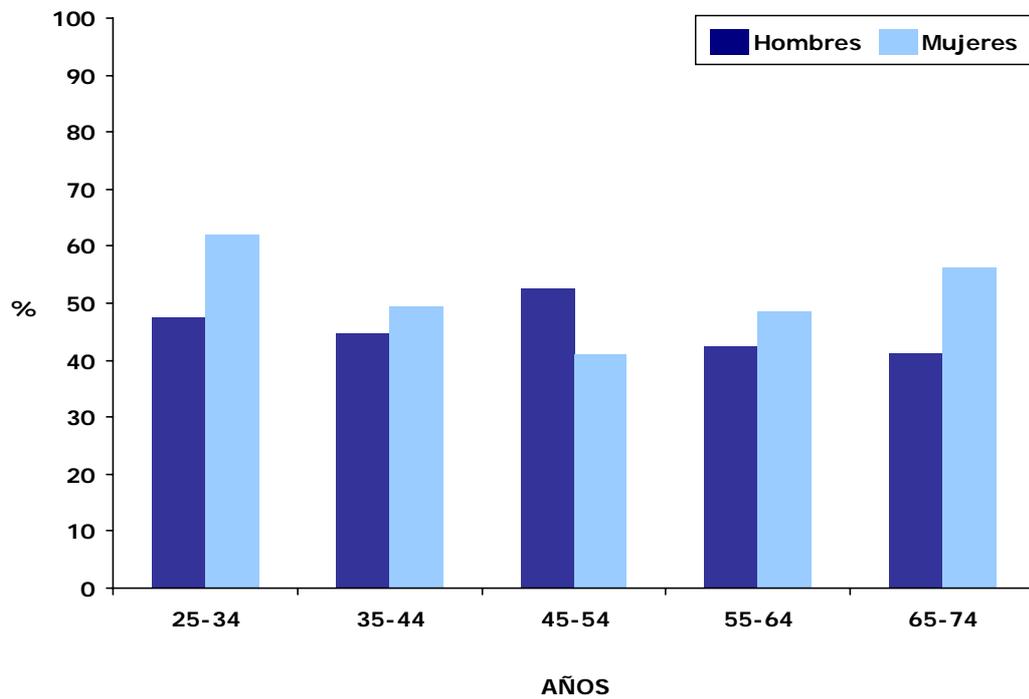


Figura 27. Porcentaje de individuos con una ingesta diaria media de fibra dietética $<25\text{g}/\text{día}$, por sexo y grupos de edad, en la población estudiada.

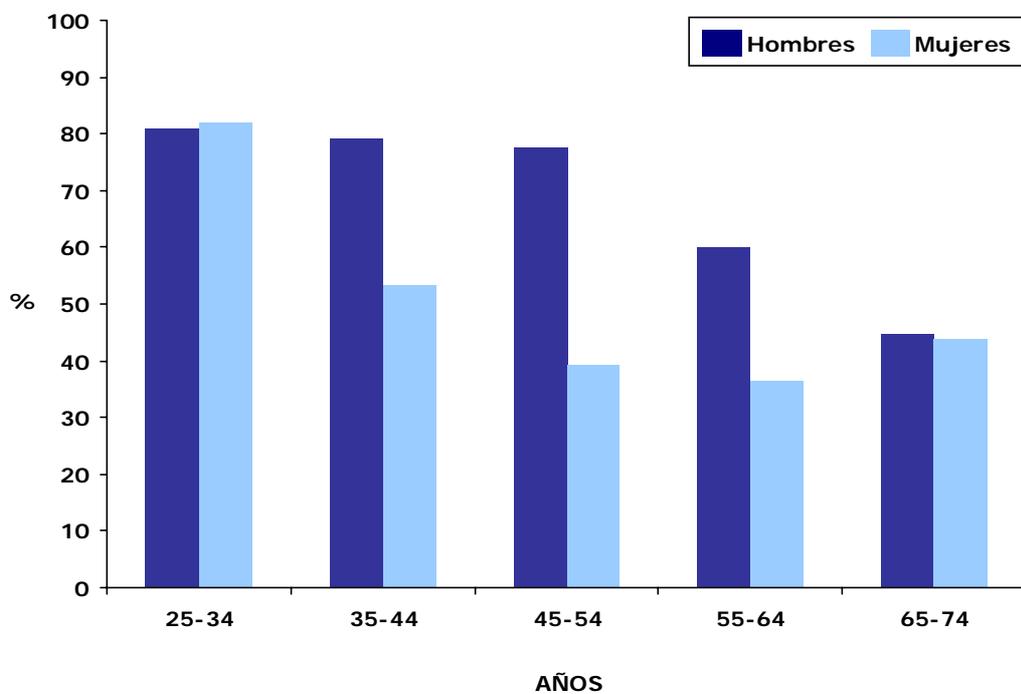


Figura 28. Porcentaje de individuos con una densidad energética de fibra dietética $<12,5\text{g}/1000\text{ kcal}$, por sexo y grupos de edad, en la población estudiada.

1.5. Ingesta de fibra dietética, factores de riesgo cardiovascular y parámetros de adiposidad.

Finalmente, se analizó la ingesta de fibra dietética en función de la presencia de obesidad, diabetes *mellitus* o dislipemia, tras ajustar por edad, sexo, IMC y hábito tabáquico, sin observarse diferencias significativas ($P>0,05$) en cuanto al consumo de fibra dietética tanto en cantidades absolutas como en densidad energética de fibra. Tampoco se apreciaron relaciones estadísticamente significativas entre la ingesta de fibra y parámetros de adiposidad (IMC, perímetro de cintura e índice cintura-cadera).

2. ESTUDIO EXPERIMENTAL A CORTO PLAZO

Se estudiaron un total de 10 individuos voluntarios sanos, 4 varones y 6 mujeres. En la tabla 18 se recogen las características biométricas de los voluntarios estudiados en ambos grupos.

Tabla 18. Características biométricas de la población estudiada (media y desviación estándar).

	Media (DE)
Sexo masculino	4
Sexo femenino	6
Edad (años)	29,6 (8,6)
IMC (kg/m ²)	24,1 (2,7)

Entre los grupos de randomización A y B, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en cuanto a la edad ni en cuanto a la distribución por sexos. Tampoco se observaron diferencias significativas en el Índice de Masa Corporal, entre los voluntarios del Grupo A y del Grupo B ($24,2 \pm 2,86$ y $24,0 \pm 2,91$ kg/m², respectivamente), ni en los niveles basales de glucemia al inicio del primer periodo de tratamiento ($4,96 \pm 0,49$ y $4,78 \pm 0,39$ mmol/L, respectivamente) ni al inicio del segundo periodo de tratamiento con fibra dietética ($4,88 \pm 0,49$ y $5,1 \pm 0,43$ mmol/L, respectivamente).

Respecto a los resultados obtenidos en los niveles de glucosa plasmática tras la administración de la carga oral de glucosa (75 gramos), cabe destacar que tanto el área bajo la curva de glicemia, como el pico máximo de glicemia, resultaron ser significativamente inferiores ($P < 0,05$) en el grupo que recibió la mezcla de glucomanano y plantago ovata (Tratamiento B), en comparación con el grupo que recibió únicamente glucomanano (Tratamiento A). En cambio, no se observaron diferencias significativas ($P > 0,05$) entre los dos tipos de tratamiento, en los niveles de glicemia a los 30, 60, 90, 120, 150 o 180 minutos post-carga oral de 75 gramos de glucosa, aunque los niveles de glicemia en todos estos periodos siempre fueron inferiores en los individuos que habían

consumido la asociación de glucomanano y plantago ovata (tabla 19). En la figura 29 pueden observarse las curvas de glicemia después de cada uno de los dos tratamientos. No se observaron efectos adversos ni molestias gastrointestinales tras la administración de los suplementos de fibra dietética.

Tabla 19. Respuesta glicémica media (mmol/L) post-carga de glucosa (75 gramos), en función de la fibra dietética ingerida (media e intervalo de confianza del 95%).

	Tratamiento		Diferencia	P*		
	A	B		Tratamiento	Periodo	Interacción
Área bajo la curva (mmol/h/L)	1007 (961-1053)	918 (870-965)	83,5 (10,2-166,5)	0,03	n.s.	n.s.
Pico máximo (mmol/L)	7,75 (7,19-8,31)	6,74 (6,45-7,03)	1,01 (0,26-1,76)	0,01	0,01	n.s.
30' (mmol/L)	7,60 (6,89-8,31)	6,64 (6,22-7,06)	0,96 (-0,01-1,93)	0,05	0,02	n.s.
60' (mmol/L)	5,93 (5,30-6,56)	5,68 (5,19-6,17)	0,25 (-0,69-1,19)	n.s.	n.s.	n.s.
90' (mmol/L)	5,29 (4,78-5,80)	4,82 (4,44-5,20)	0,47 (-0,28-1,22)	n.s.	n.s.	n.s.
120' (mmol/L)	5,09 (4,44-5,73)	4,76 (4,18-5,34)	0,33 (-0,69-1,34)	n.s.	n.s.	n.s.
150' (mmol/L)	4,92 (4,34-5,50)	4,19 (3,81-4,57)	0,73 (-0,08-1,54)	n.s.	n.s.	n.s.
180' (mmol/L)	4,41 (3,89-4,93)	4,19 (3,87-4,51)	0,22 (-0,50-0,94)	n.s.	n.s.	n.s.

* Prueba T de datos relacionados

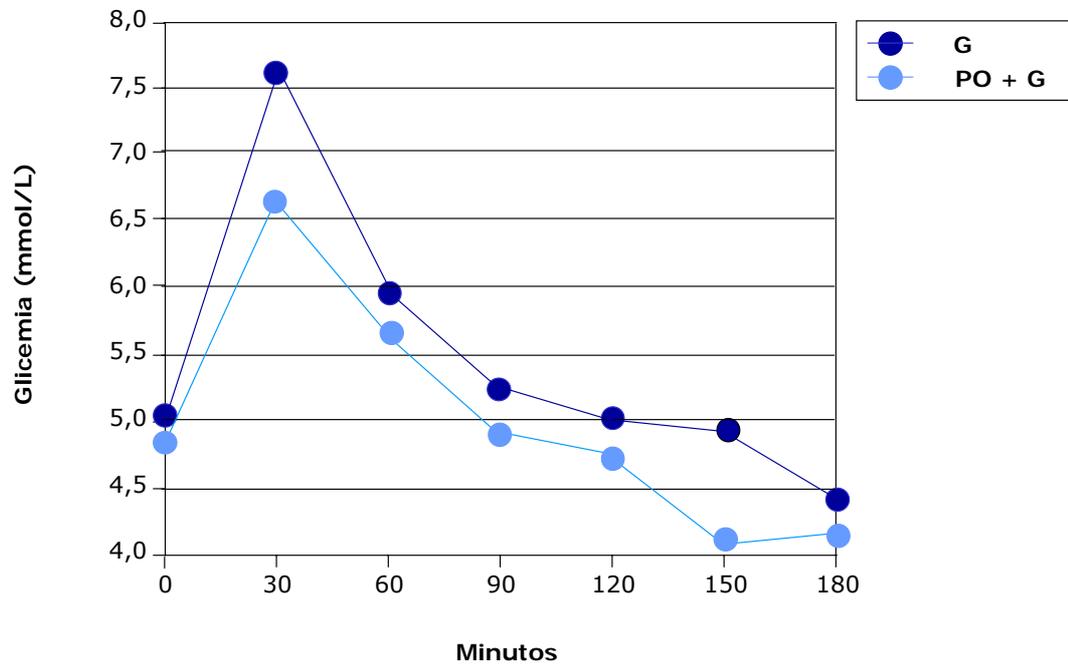


Figura 29. Respuesta glicémica post-carga de glucosa tras la toma de cada uno de los tratamientos (G=glucomanano; PO+G= plantago ovata + glucomanano).

3. ESTUDIO EXPERIMENTAL A MEDIO-LARGO PLAZO

Previo al análisis definitivo, se practicó un estudio comparativo entre los pacientes procedentes de los diferentes hospitales que participaron en el proyecto. No se evidenciaron diferencias significativas entre ellos en cuanto a las variables de interés, por lo que los datos obtenidos en los diferentes centros sanitarios fueron analizados y presentados conjuntamente. Todos los datos se expresan como media aritmética y desviación típica, salvo que se indique lo contrario.

3.1. Características de la población estudiada.

3.1.1. Características demográficas. Se estudiaron un total de 49 individuos, 21 varones y 28 mujeres (edad media de 54,4 años y rango de edad entre 18 y 65 años). No se observaron diferencias significativas entre los grupos, ni en cuanto a la edad ni en cuanto a la distribución por sexos. En la tabla 20 se recogen las características demográficas analizadas de los dos grupos de estudio.

Tabla 20. Características demográficas de la población estudiada.

	Fibra (n=25)	Control (n=23)	P*
Sexo masculino (%)	44,0	39,1	n.s.
Sexo femenino (%)	56,0	60,9	n.s.
Edad (años)	53,7 (8,6)	55,5 (7,5)	n.s.

*Fisher exact test

3.1.2. Grupos poblacionales estudiados. Se reclutaron un total de 65 individuos que cumplieran todos los criterios de inclusión del estudio. De todos ellos, 16 individuos no fueron randomizados por no mantener la totalidad de los criterios de inclusión al final de las 4 semanas de pre-randomización. El resto de pacientes fueron distribuidos, según los criterios anteriormente explicados, en 4 niveles de randomización. Así pues, se randomizaron un total de 49 individuos, 25 de los cuales fueron asignados al grupo que

recibió el suplemento de fibra dietética (grupo Fibra) y los 24 restantes al grupo que recibió la sustancia control (grupo Control). En la figura 30, se recogen los grupos de randomización realizados. No se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos ($P=0,78$).

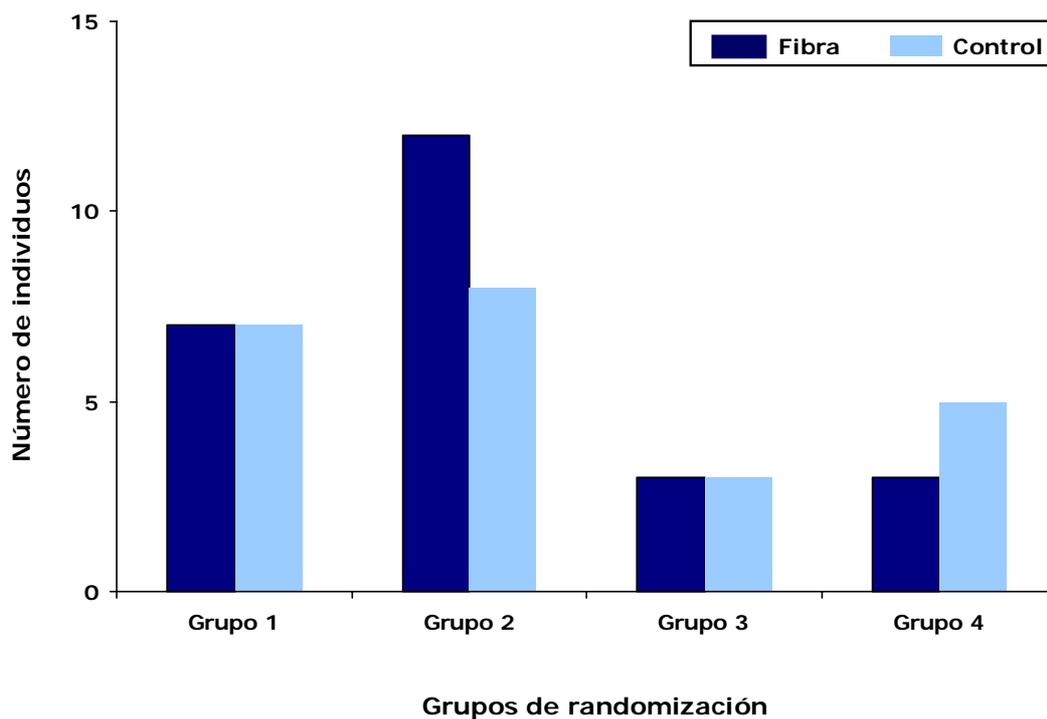


Figura 30. Distribución de los niveles de randomización en los grupos estudiados.

De los 25 pacientes que iniciaron el estudio en el grupo Fibra, el 92% de los pacientes ($n=23$) finalizaron completamente el estudio. Por su parte, de los 24 pacientes que iniciaron el estudio en el grupo Control, el 83,3% de ellos ($n=20$) finalizaron completamente el estudio. La causa de abandono del estudio no fue, en ningún caso, debido a la presencia de acontecimientos adversos, sino a motivos personales de los pacientes que condicionaron la imposibilidad de hacer el seguimiento a largo plazo (figura 31).

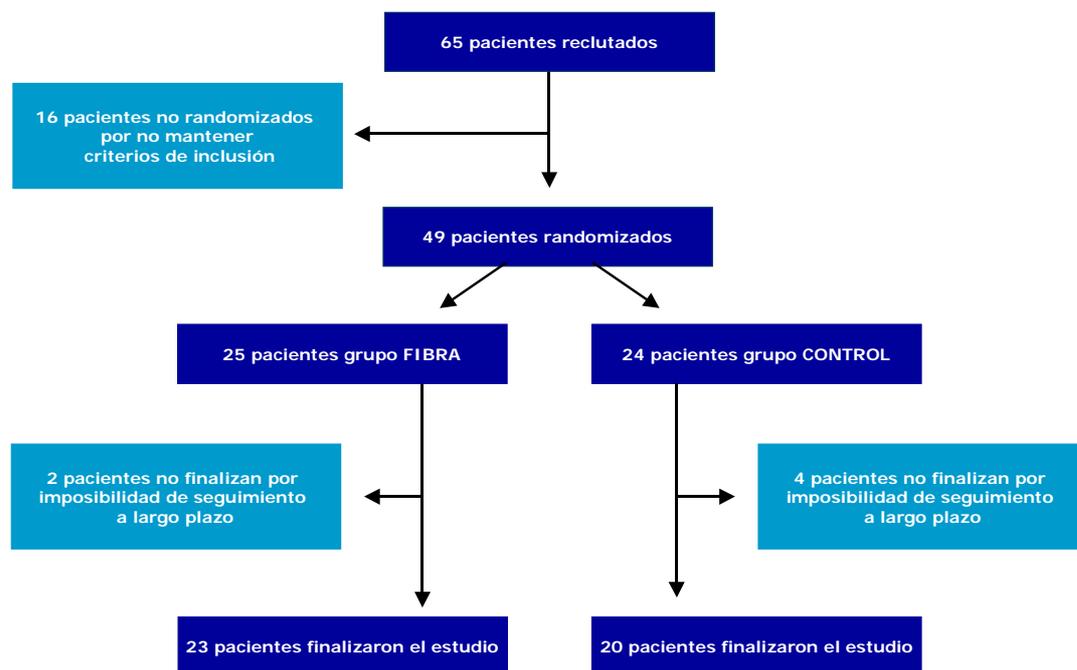


Figura 31. Evolución de la población participante en el estudio.

En las tablas 21 y 22 se recogen, respectivamente, el número de pacientes que finalizaron completamente el estudio y el número de pacientes válidos para el análisis estadístico de la población por intención de tratar (PIT), es decir todos aquellos pacientes tratados con la evidencia de haber recibido, al menos, una dosis de medicación del estudio y con alguna valoración de la eficacia. La población PIT constituyó el grupo en el que se analizó la eficacia del suplemento de fibra dietética *versus* la sustancia control, sobre las variables estudiadas. La composición poblacional de ambos grupos de estudio no mostró diferencias significativas.

Los pacientes que no finalizaron el estudio en su totalidad (tabla 21), fueron excluidos debido a la presencia de alguna violación mayor del protocolo, es decir, a un seguimiento completo inferior a las 12 semanas y una adherencia al tratamiento inferior al 70%.

Tabla 21. Pacientes que finalizaron el estudio.

	Fibra (n=25)	Control (n=24)	P*
Sí	23	20	n.s.
No	2	4	n.s.

*Fisher exact test

Tabla 22. Pacientes de la población PIT, válidos para el análisis estadístico de eficacia.

	Fibra (n=25)	Control (n=24)	P*
Sí	25	23	n.s.
No	0	1	n.s.

*Fisher exact test

3.1.3. Características biomédicas analizadas al inicio del estudio (semana 0). En la tabla 23 se resume la prevalencia inicial, en cada grupo, de las variables biomédicas analizadas, así como el estudio comparativo. Dicho estudio no mostró diferencias significativas entre los grupos Fibra y Control, a excepción de la variable dislipemia. El grupo Control presentaba un porcentaje de individuos con dislipemia significativamente menor respecto al grupo Fibra (tabla 23).

Tabla 23. Distribución de la prevalencia (%) de las variables biomédicas estudiadas, al inicio del estudio (semana 0).

	Fibra (n=25)	Control (n=24)	P*
Sobrepeso-Obesidad	100,0	100,0	n.s.
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	100,0	100,0	n.s.
Hipertensión arterial	68,0	60,9	n.s.
Dislipemia	40,9	8,7	0,02
Menopausia	44,0	59,1	n.s.
Terapia estrogénica	0,0	0,0	n.s.
No fumador	68,0	65,2	n.s.
Ex-fumador	16,0	21,7	n.s.
Fumador 2-10 c/día	4,0	8,7	n.s.
Fumador >10 c/día	12,0	4,4	n.s.

*Fisher exact test

3.1.3.1. Obesidad y sobrepeso. Ambos grupos, en la semana 0, presentaron un Índice de Masa Corporal (IMC) medio (tabla 28) dentro del intervalo correspondiente a un obesidad de tipo I, según la clasificación del sobrepeso y de la obesidad en función del IMC de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO, 2000).

3.1.3.2. Diabetes *mellitus* tipo 2. Todos los individuos randomizados presentaron unos niveles plasmáticos de glucosa estables, durante el mes previo a la inclusión en el estudio. Así mismo, también presentaron unos niveles de HbA_{1c} entre 6,0% y 10,0% en el momento de la inclusión en el estudio.

Con relación al tratamiento farmacológico hipoglucemiante al inicio del estudio (semana 0), las tablas 24 y 25 muestran, respectivamente, la distribución de los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con metformina, así como el número de comprimidos administrados. Como puede observarse la mayoría de individuos de ambos grupos seguían una terapia con metformina, que era la única terapia hipoglucemiante permitida

en el momento de iniciarse el estudio (76% de individuos del grupo Fibra y 62,5% del grupo Control). Tanto en el hecho de la presencia o no de terapia con metformina como en la dosis administrada (850 mg/comprimido), no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 24. Distribución de pacientes respecto al tratamiento con metformina, al inicio del estudio (semana 0).

	Fibra (n=25)	Control (n=24)	P*
Sin metformina	6	9	n.s.
Con metformina	19	15	n.s.

*Prueba de chi-cuadrado

Tabla 25. Número de comprimidos de metformina administrados, al inicio del estudio (semana 0).

	Fibra (n=25)	Control (n=24)	P*
Número de comprimidos/día	1,52 (1,08)	1,37 (1,35)	n.s.

*Prueba T

3.1.3.3. Hipertensión Arterial. El 68% de pacientes del grupo Fibra y el 60,87% del grupo Control presentaban, en la semana 0, hipertensión arterial diagnosticada (TAS \geq 140 mmHg y/o TAD \geq 90 mmHg) con anterioridad al inicio del estudio (figura 32). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

3.1.3.4. Dislipemia. Cabe destacar la mayor proporción de pacientes diagnosticados de dislipemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia) en el grupo Fibra en relación al grupo Control (40,91% *versus* 8,70%, respectivamente) al inicio del estudio (figura 32). Se observó una diferencia significativa entre ambos grupos (P=0,02).

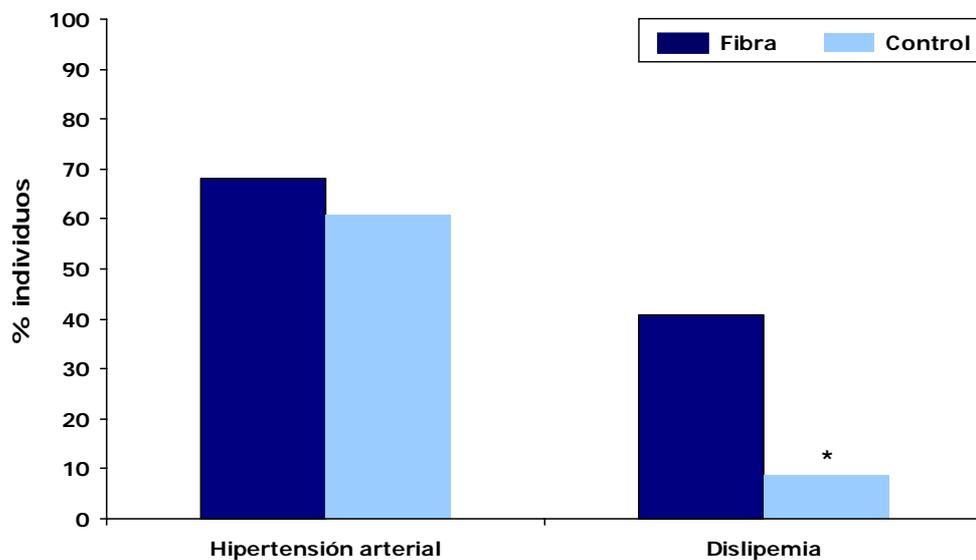


Figura 32. Distribución inicial (semana 0) de la prevalencia de hipertensión arterial y dislipemia, en los grupos estudiados (* $P < 0,05$ respecto al grupo fibra).

3.1.3.5. Menopausia y terapia estrogénica sustitutiva. Entre las pacientes del sexo femenino estudiadas, si bien en el grupo Fibra existía una menor proporción de pacientes en periodo de menopausia respecto del grupo Control (44,00% *versus* 59,09%), no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos ($P > 0,05$). No hubo ninguna paciente que estuviera recibiendo terapia estrogénica sustitutiva (tabla 23).

3.1.3.6. Actividad física. La estimación de la actividad física que, de forma estandarizada mediante un cuestionario, se realizó al inicio del estudio (semana 0), tanto por lo que se refiere a la actividad física realizada en el trabajo como en el tiempo libre, mostró que la mayoría de individuos de ambos grupos realizaban una actividad física leve tanto en el trabajo como en el tiempo libre. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (tablas 26 y 27).

Tabla 26. Distribución porcentual (%) de pacientes respecto a la actividad física realizada en el trabajo, al inicio del estudio (semana 0).

	Fibra (n=25)	Control (n=24)	P*
Principalmente sedentario.	16,0	25,0	n.s.
Ejercicio leve.	68,0	50,0	n.s.
Ejercicio moderado.	4,0	12,5	n.s.
Ejercicio intenso.	0	0	n.s.
Paciente no trabajador.	12,0	12,5	n.s.

*Prueba de Mann-Whitney

Tabla 27. Distribución porcentual (%) de pacientes respecto a la actividad física realizada en el tiempo libre, al inicio del estudio (semana 0).

	Fibra (n=25)	Control (n=24)	P*
Principalmente sedentario.	12,0	12,5	n.s.
Ejercicio leve.	72,0	58,3	n.s.
Ejercicio moderado.	12,0	29,2	n.s.
Ejercicio intenso.	4,0	0,0	n.s.

*Prueba de Mann-Whitney

3.1.3.7. Hábito tabáquico. Se observó una proporción similar de pacientes no fumadores y fumadores en ambos grupos al inicio del estudio (semana 0), sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos (figura 33).

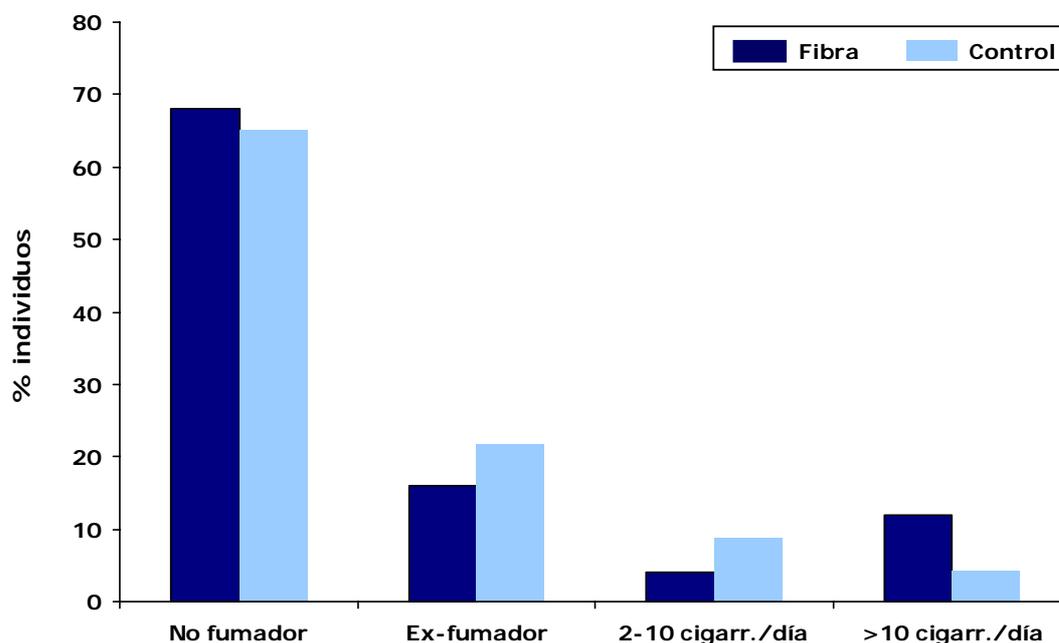


Figura 33. Distribución del hábito tabáquico en la semana 0.

3.2. Estado nutricional de la población al inicio del estudio.

3.2.1. Parámetros antropométricos al inicio del estudio (semana 0). La tabla 28 muestra los resultados obtenidos del estudio antropométrico realizado al inicio del estudio, así como del estudio comparativo entre grupos. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los parámetros estudiados.

Cabe destacar que el perímetro de la cintura presentaba, inicialmente y en ambos grupos, valores medios claramente superiores a los considerados, en población española, como valores de riesgo de complicaciones metabólicas en relación con la obesidad (>95 cm en hombres y 82 cm en mujeres) (SEEDO, 2000).

El estudio comparativo realizado, al inicio del estudio, entre estos parámetros antropométricos, no mostró diferencias significativas entre los grupos Fibra y Control.

Tabla 28. Distribución de los parámetros antropométricos en la semana 0.

	Fibra (n=25)	Control (n=24)	P*
Peso (kg)	89,14 (13,91)	87,48 (13,49)	n.s.
IMC (kg/m ²)	34,22 (2,99)	33,71 (4,11)	n.s.
Perímetro cintura (cm)	108,72 (10,48)	107,92 (10,18)	n.s.
Perímetro cadera (cm)	114,92 (7,73)	114,79 (7,82)	n.s.
Índice cintura-cadera	0,95 (0,74)	0,94 (0,79)	n.s.

*t-Test

3.2.2. Parámetros bioquímicos del metabolismo de los hidratos de carbono al inicio del estudio (semana 0). Si tomamos como referencia los valores recomendados para adultos diabéticos de los *Standards of Medical Care in Diabetes* de la *American Diabetes Association (ADA, 2005)* observamos (tabla 29) que, en los dos grupos estudiados, los valores medios de la glucemia pre- y post-prandial al inicio del estudio, se encontraban por encima de los valores recomendados por la ADA. En cambio, los valores medios de HbA_{1c} si estaban dentro del intervalo aconsejado por la ADA. En el caso de la insulina no se han establecido todavía valores de referencia bien definidos. El estudio comparativo no evidenció diferencias significativas entre los grupos estudiados.

Tabla 29. Distribución de los parámetros bioquímicos del metabolismo de los hidratos de carbono al inicio del estudio (semana 0) y valores recomendados para adultos diabéticos según la *American Diabetes Association (ADA, 2005)*.

	Valores recomendados	Fibra (n=25)	Control (n=24)	P*
HbA _{1c} (%)	<7	6,34 (0,76)	6,77 (1,09)	n.s.
Glucosa pre-prandial (mg/dl)	90-130	141,12 (27,24)	151,45 (36,29)	n.s.
Insulina pre-prandial (μU/ml)	-	10,06 (6,93)	10,26 (8,01)	n.s.
Glucosa 2h post-prandial (mg/dl)	<180	213,45 (65,57)	224,07 (78,11)	n.s.
Insulina 2h post-prandial (μU/ml)	-	46,65 (34,50)	43,26 (33,14)	n.s.

*t-Test

3.2.3. Parámetros bioquímicos del metabolismo lipídico al inicio del estudio

(**semana 0**). Si volvemos a tomar como referencia, los valores recomendados como objetivo terapéutico para adultos diabéticos de los *Standards of Medical Care in Diabetes* de la *American Diabetes Association (ADA, 2005)* observamos (tabla 30) que en los dos grupos estudiados, los valores medios de colesterol total y, especialmente de LDLc, se encontraban por encima de los valores recomendados. Por otro lado, el HDLc y los triglicéridos presentaron en ambos grupos, valores medios al inicio del estudio dentro del intervalo aconsejado por la ADA en adultos diabéticos. En el caso del VLDLc no se han establecido todavía valores de referencia bien definidos. El estudio comparativo no evidenció diferencias significativas entre los grupos estudiados.

Tabla 30. Distribución de los parámetros bioquímicos lipídicos (mg/dl) al inicio del estudio (semana 0), en ambos grupos de estudio, y valores recomendados para adultos diabéticos según la *American Diabetes Association (ADA, 2005)*.

	Valores recomendados	Fibra (n=25)	Control (n=24)	P*
Colesterol total	<200	202,85 (37,19)	207,27 (28,83)	n.s.
VLDLc	-	28,81 (14,26)	26,90 (9,18)	n.s.
LDLc	<100	126,67 (32,76)	131,40 (24,14)	n.s.
HDLc	>40	48,34 (11,98)	48,81 (10,51)	n.s.
Triglicéridos	<150	139,92 (69,45)	136,28 (45,38)	n.s.

*t-Test

3.3. Datos de la ingesta alimentaria durante el estudio.

3.3.1. Ingesta energética y de nutrientes al inicio del estudio (semana 0). La evaluación de la ingesta alimentaria mediante el registro de tres días y posterior análisis cuantitativo nutricional reflejó que, al inicio del estudio, únicamente existían diferencias significativas entre ambos grupos por lo que respecta al contenido medio de proteínas (mayor en el grupo Control) y de ácidos grasos poliinsaturados (mayor en el grupo Fibra), expresados ambos como porcentaje de kilocalorías sobre el contenido calórico diario total.

El resto de parámetros nutricionales estudiados: contenido calórico total, porcentaje calórico de hidratos de carbono (totales, simples y complejos) y lípidos (totales, ácidos grasos monoinsaturados y saturados), porcentaje calórico de etanol, colesterol (expresado en miligramos) y fibra dietética (expresado en gramos), no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 31).

Tabla 31. Contenido nutricional diario medio de la ingesta alimentaria, al inicio del estudio (semana 0), en ambos grupos.

	Fibra (n=25)	Control (n=24)	P*
Energía (kcal)	1503 (340,57)	1307 (338,42)	n.s.
Proteínas (% kcal)	22,39 (5,21)	26,29 (3,90)	0,03
Hidratos de carbono (% kcal)	39,81 (7,37)	41,19 (6,00)	n.s.
Hidratos de carbono simples (% kcal)	18,97 (7,56)	20,20 (4,84)	n.s.
Hidratos de carbono complejos (% kcal)	20,84 (6,50)	20,99 (5,97)	n.s.
Lípidos (% kcal)	34,82 (8,08)	31,79 (5,17)	n.s.
Ácidos grasos monoinsaturados (% kcal)	17,45 (4,99)	15,66 (2,90)	n.s.
Ácidos grasos poliinsaturados (% kcal)	5,01 (1,27)	4,27 (0,93)	0,01
Ácidos grasos saturados (% kcal)	8,48 (3,14)	7,97 (2,42)	n.s.
Colesterol (mg)	279,46 (125,64)	282,99 (130,92)	n.s.
Etanol (%kcal)	2,98 (0,06)	0,73 (0,02)	n.s.
Fibra dietética (g)	17,51 (4,12)	19,68 (8,18)	n.s.

*Prueba T.

Cabe recordar que el consumo total de fibra dietética, en el grupo Fibra, fue 10,5 g/día superior al expresado en las tablas, debido al suplemento de plantago ovata y glucomanano administrado durante el periodo de randomización.

3.3.2. Variación de la ingesta energética y de nutrientes al final del estudio (semana 24). La evaluación de la ingesta alimentaria realizada al final del estudio, mediante el registro dietético de tres días y posterior análisis cuantitativo nutricional

reflejó que, respecto a la semana 0, la variación en la ingesta energética y de nutrientes observada al final del estudio (semana 24), no presentaba diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los parámetros dietéticos y nutricionales analizados (tabla 32).

Tabla 32. Variación en el contenido nutricional diario de la ingesta alimentaria, observada al final del estudio (semana 24).

	Fibra (n=23)	Control (n=20)	P*
Energía (kcal)	-144,78(105,48)	-175,72 (154,95)	n.s.
Proteínas (% kcal)	-1,79 (5,39)	-2,97 (5,17)	n.s.
Hidratos de carbono (% kcal)	-0,22 (7,89)	0,71 (6,82)	n.s.
Hidratos de carbono simples (% kcal)	-2,07 (6,64)	-1,20 (4,49)	n.s.
Hidratos de carbono complejos (% kcal)	0,28 (5,12)	2,04 (5,33)	n.s.
Lípidos (% kcal)	1,06 (8,96)	1,18 (5,53)	n.s.
Ácidos grasos monoinsaturados (% kcal)	0,55 (6,32)	0,23 (2,45)	n.s.
Ácidos grasos poliinsaturados (% kcal)	0,46 (2,40)	0,26 (1,61)	n.s.
Ácidos grasos saturados (% kcal)	-0,07 (2,87)	0,18 (3,84)	n.s.
Colesterol (mg)	55,64 (17,55)	-9,74 (15,78)	n.s.
Etanol (%kcal)	-0,15 (5,32)	-0,22 (4,25)	n.s.
Fibra dietética (g)	-0,69 (4,36)	2,92 (9,96)	n.s.

*Prueba T.

3.4. Eficacia en los datos antropométricos al final del estudio (semana 24).

3.4.1. Pérdida de peso corporal (semana 24). Al final del estudio se apreció una pérdida ponderal discreta en ambos grupos. Si bien el grupo Fibra presentó una pérdida ponderal inferior al grupo Control ($0,63 \pm 0,71$ *versus* $2,57 \pm 0,77$, respectivamente), no se observaron diferencias significativas entre los grupos estudiados. En la figura 34, se muestran los datos de pérdida de peso corporal (kg) al final del estudio, ajustados por los datos iniciales y niveles de randomización.

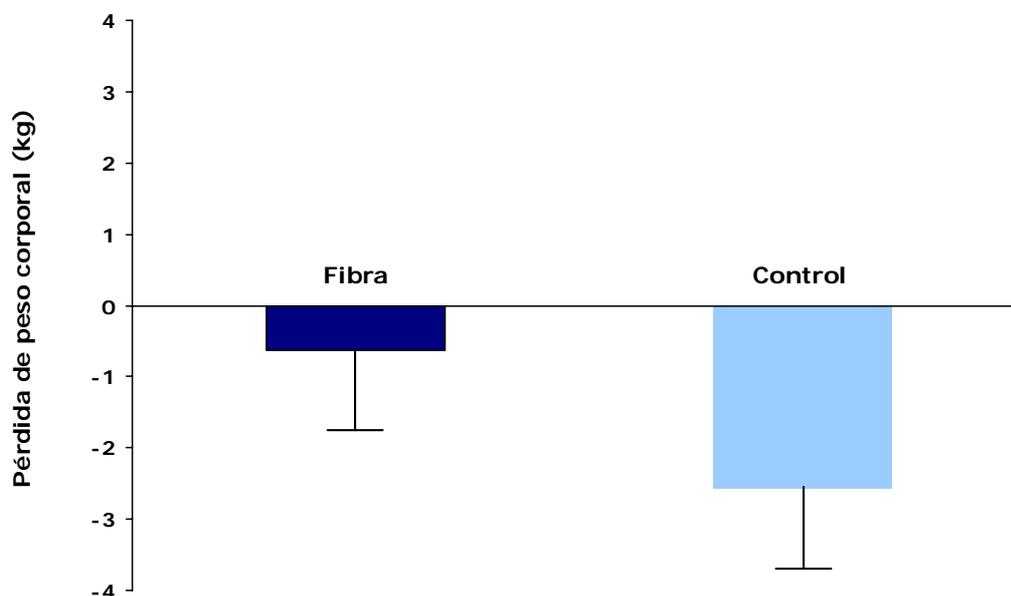


Figura 34. Distribución de la pérdida de peso corporal (kg) al final del estudio (semana 24), ajustada por los datos iniciales y los niveles de randomización.

Si observamos la evolución del peso corporal a lo largo del estudio (figura 35), observamos que la pérdida ponderal se produjo de forma continuada desde la semana -4 hasta la semana 12 y 16 en los grupos Fibra y Control, respectivamente. A partir de dichas semanas se observó, en ambos grupos, una tendencia a la recuperación ponderal hasta el final del estudio. Durante el periodo de pre-randomización fue cuando se produjo la pérdida ponderal más acentuada. Las pruebas estadísticas comparativas del área bajo la curva ($P=0,40$) y el análisis de mediciones repetidas ($P=0,42$) no mostraron diferencias significativas en la evolución del peso corporal a lo largo del estudio entre el grupo fibra y el grupo control.

Si observamos la pérdida ponderal en el grupo Control desde la semana -4 hasta la semana 24, es decir la resultante de una dieta moderadamente hipocalórica con un contenido total en fibra dietética de aproximadamente 22 gramos/día, fue de aproximadamente un 5% respecto del peso inicial. Por su parte, la pérdida ponderal en el grupo Fibra en el mismo periodo de tiempo, es decir la resultante de una dieta moderadamente hipocalórica con un contenido total en fibra dietética (alimentaria y

suplementada) de aproximadamente 29 gramos/día, fue de aproximadamente un 3,5% respecto del peso inicial (figura 35).

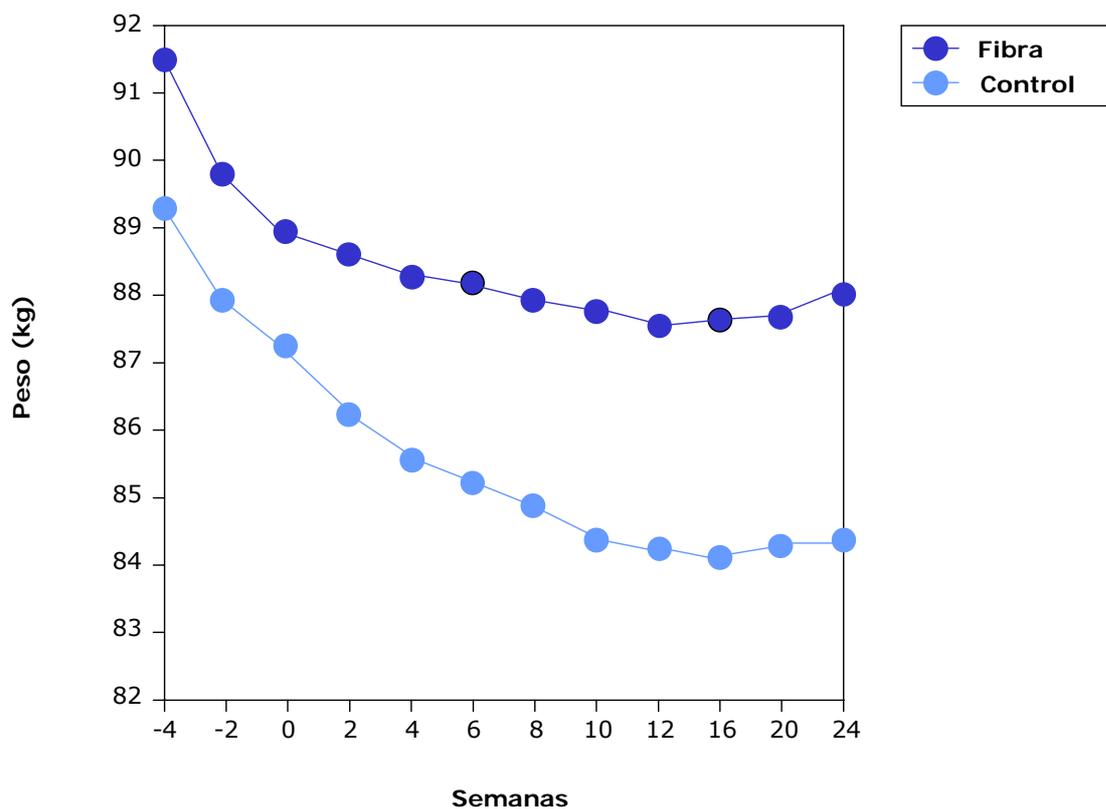


Figura 35. Evolución temporal del peso corporal a lo largo del estudio.

3.4.2. Perímetros de cintura y cadera e índice cintura-cadera (semana 24).

Al final del estudio se apreció, en ambos grupos, una disminución tanto del perímetro de la cintura ($-1,79 \pm 3,87$ en el grupo Fibra y $-3,16 \pm 7,81$ en el grupo Control) como de la cadera ($-2,00 \pm 4,56$ en el grupo Fibra y $-3,79 \pm 4,43$ en el grupo Control) y una escasa variación en el índice cintura-cadera ($0,01 \pm 0,04$ en el grupo Fibra y $0,03 \pm 0,03$ en el grupo Control). Si bien el grupo Control presentó una mayor disminución de ambos indicadores, no presentó diferencias significativas respecto del grupo Fibra (figura 36).

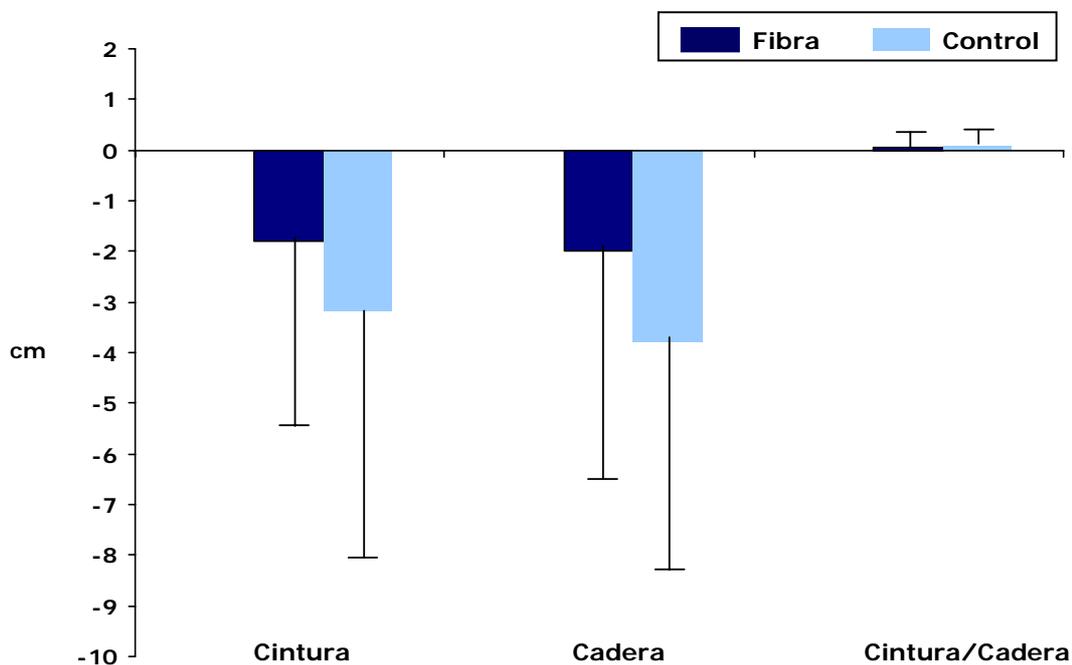


Figura 36. Variación de los perímetros de la cintura y de la cadera (cm), y del índice cintura-cadera, al final del estudio (semana 24).

3.5. Eficacia en el metabolismo de los hidratos de carbono y en el metabolismo lipídico al final del estudio (semana 24).

3.5.1. Parámetros bioquímicos del metabolismo de los hidratos de carbono.

3.5.1.1. Parámetros bioquímicos del metabolismo de los hidratos de carbono en la semana 24. Al final del estudio los pacientes de ambos grupos presentaron, respecto a la semana 0, unos valores similares en las variables analizadas (HbA_{1c} , glucosa e insulina pre- y post-realización de una comida test). Del mismo modo que ocurría en el inicio del estudio, en ambos grupos, los valores medios de la glucemia pre- y post-prandial analizados al final del estudio, se encontraban por encima de los valores recomendados para adultos diabéticos de los *Standards of Medical Care in Diabetes* de la *American Diabetes Association (ADA, 2005)*. Así mismo, al igual que ocurría al inicio del estudio, los valores medios de HbA_{1c} sí estaban dentro del intervalo aconsejado por la *ADA*. Las figuras 37 y 38 muestran, respectivamente, los resultados de las determinaciones de la glucosa y la insulina basales y post-realización de una comida test,

y de la HbA_{1c}, al final del estudio. No se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos.

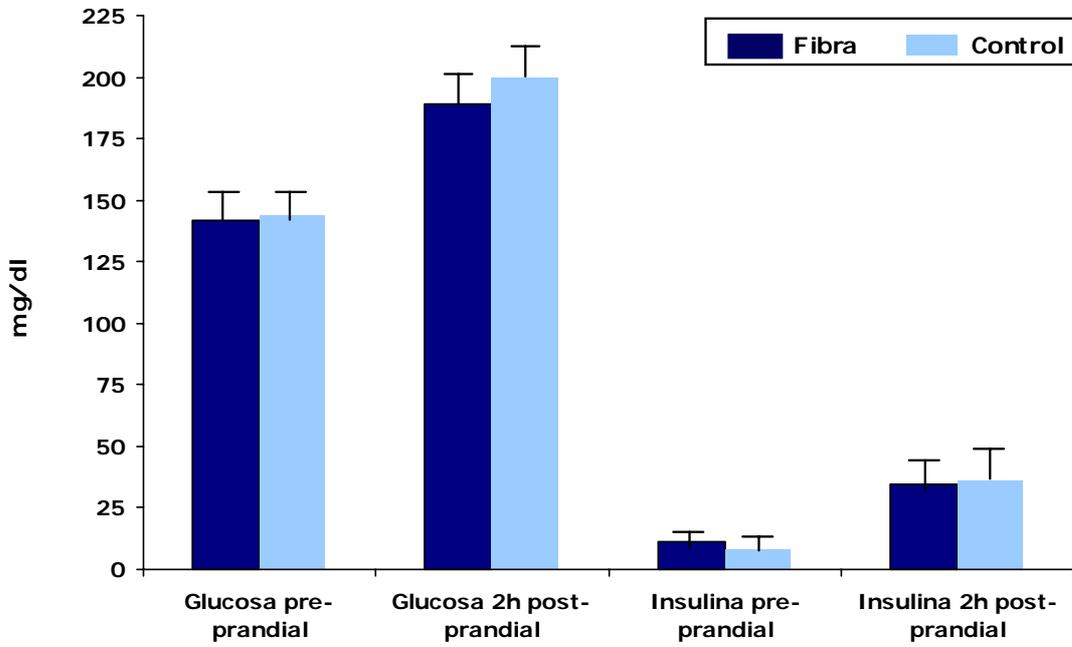


Figura 37. Variables bioquímicas del metabolismo de los hidratos de carbono e insulina en la semana 24.

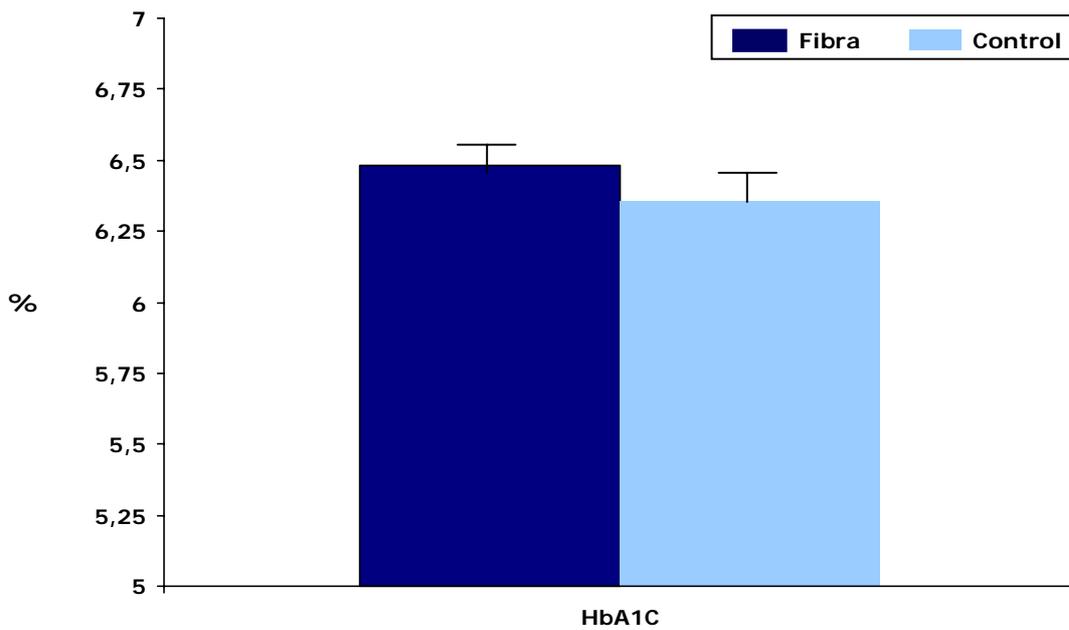
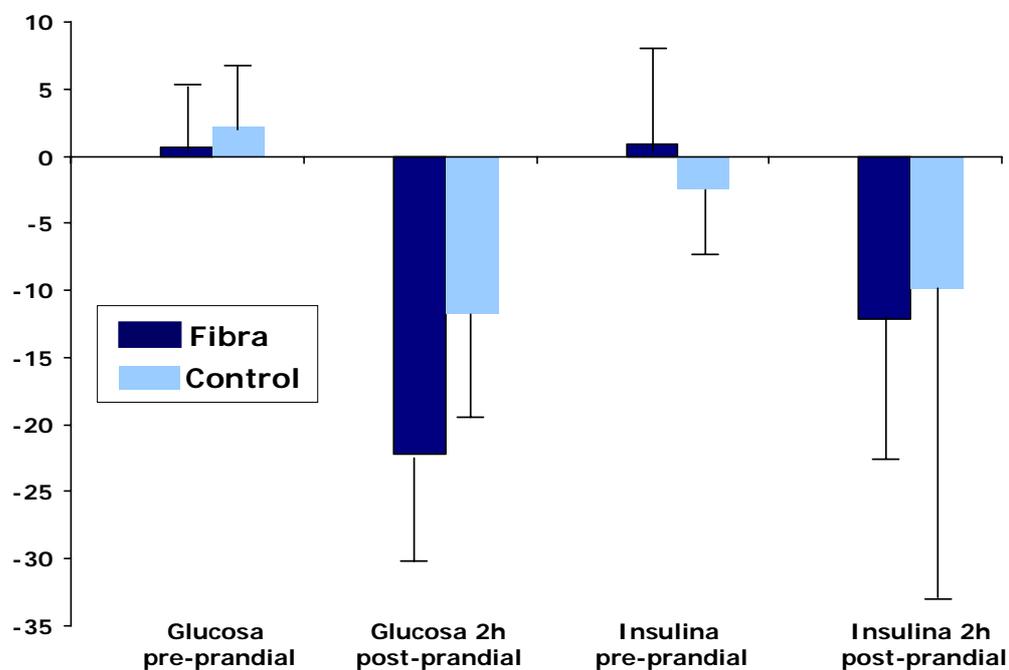


Figura 38. Hemoglobina glicosilada HbA_{1c} (%), en la semana 24.

3.5.1.2. Variación de los parámetros bioquímicos del metabolismo de los hidratos de carbono, en la semana 24. Se detectaron algunas diferencias entre ambos grupos en cuanto a la variación de las variables estudiadas (HbA_{1c}, glucosa y insulina pre- y post-realización de una comida test), como el discreto mayor incremento de la glucemia pre-prandial en el grupo Control respecto al grupo Fibra, el mayor descenso de la glucosa 2h post-prandial en el grupo Fibra respecto del grupo Control, así como un ligero mayor descenso de la HbA_{1c} en el grupo Control. Sin embargo, en el estudio comparativo no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Cabe destacar la disminución observada en los niveles plasmáticos de insulina post-prandial en ambos grupos, especialmente en el grupo Fibra, aunque tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Las figuras 39 y 40 muestran, respectivamente, los resultados de la variación en las determinaciones de la glucosa y la insulina pre- y post-realización de una comida test y de la HbA_{1c}, analizados al final del estudio.

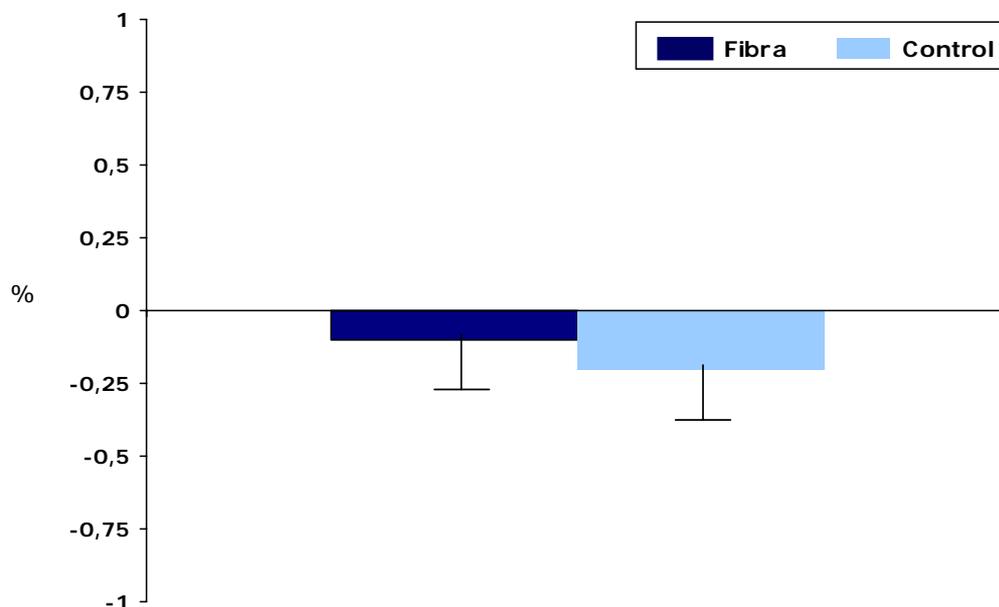
Figura 39. Cambios en las variables bioquímicas del metabolismo de los hidratos de carbono e insulina, en ambos grupos de intervención (semana 24).



	Fibra (n=25)	Control (n=23)	P*
Glucosa pre-prandial (mg/dl)	0,7 (4,8)	2,2 (4,93)	
	-1,5 (-11.6, 14.7)		n.s.
Glucosa 2h post-prandial (mg/dl)	-22,2(9.4)	-11,8 (9.6)	
	-10.4 (-15.4, 36.3)		n.s.
Insulina pre-prandial (μU/ml)	0,9 (8,5)	-2,4 (6,1)	
	3,3 (-1.3, 8.0)		n.s.
Insulina 2h post-prandial (μU/ml)	-12,2 (32,5)	-9,9 (25,6)	
	-2,3 (-20.6, 16,2)		n.s.

*ANCOVA model

Figura 40. Variación de la Hemoglobina glicosilada HbA_{1c} (%), en la semana 24.



	Fibra (n=25)	Control (n=20)	P*
HbA _{1c}	-0.1 (0.2)	-0.2 (0.2)	n.s.
	0.1 (-0.7, 0.4)		

*ANCOVA model

3.5.2. Parámetros bioquímicos del metabolismo lipídico.

3.5.2.1. Parámetros bioquímicos del metabolismo lipídico, en la semana 24. Al igual que ocurría al inicio del estudio en ambos grupos, los valores medios del colesterol total y, especialmente del LDLc, se encontraban por encima de los valores recomendados para la población diabética (ADA, 2005), mostrándose el resto dentro de los valores normales. Los valores del colesterol total, el LDLc, el VLDLc y los triglicéridos, al final del estudio, no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos.

En cambio, los valores del HDLc en la semana 24, mostraron una concentración significativamente superior en el grupo Fibra respecto a la del grupo Control (P=0,01).

En la figura 41, se muestran los valores de las determinaciones bioquímicas séricas del metabolismo lipídico, estudiadas en la semana 24, ajustados por los datos iniciales y niveles de randomización.

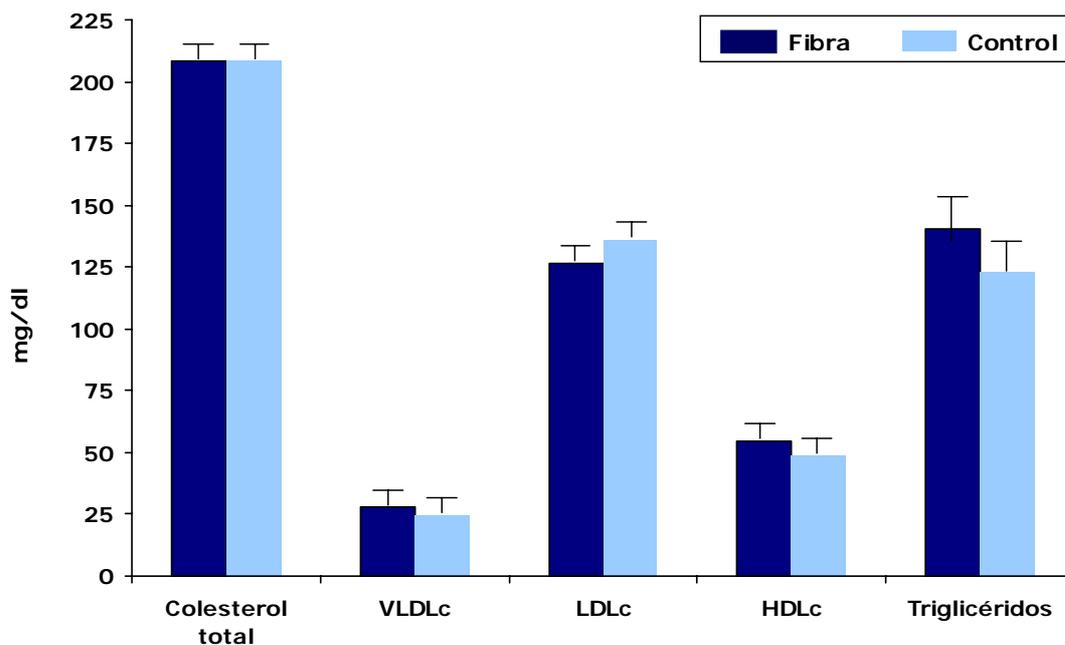


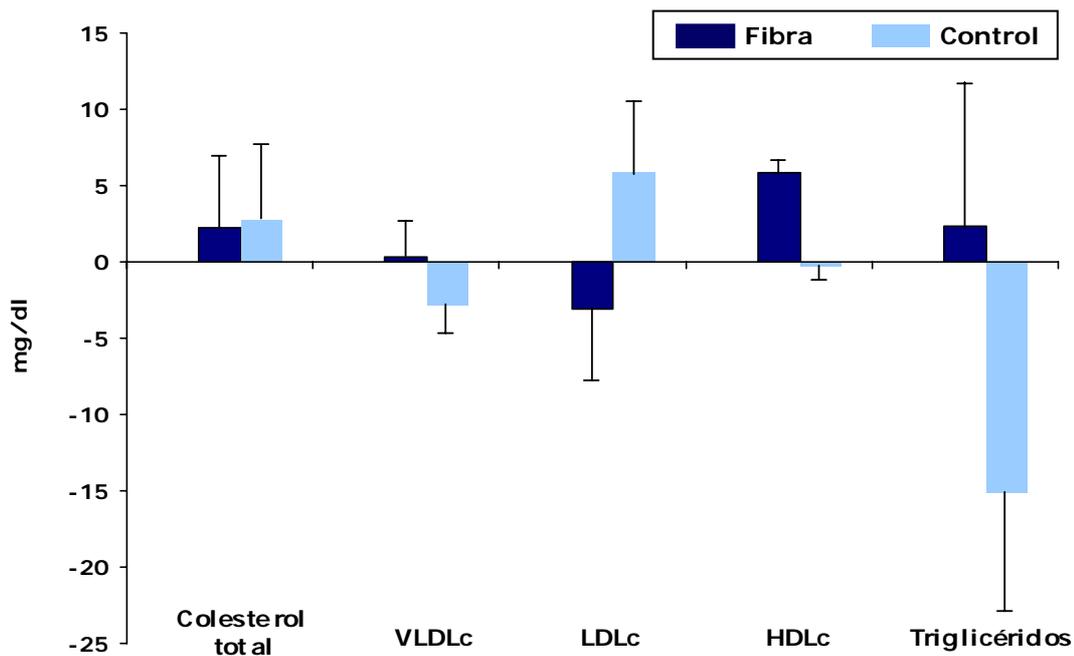
Figura 41. Variables bioquímicas del metabolismo lipídico (mg/dl), en la semana 24.

3.5.2.2. Variación de los parámetros bioquímicos del metabolismo lipídico, en la semana 24. Se detectaron algunas diferencias entre ambos grupos en la variación de las variables estudiadas (colesterol total, VLDLc, LDLc, HDLc y triglicéridos), como la disminución de LDLc en el grupo Fibra respecto al aumento en el grupo Control; el incremento del HDLc en el grupo Fibra respecto a un ligero descenso en el grupo Control; así como el descenso de los triglicéridos en en el grupo Control respecto a un ligero aumento en el grupo Fibra.

Entre estas variaciones, destacaba el incremento de aproximadamente un 13% de los niveles plasmáticos de HDLc en el grupo Fibra respecto del grupo Control, que mostró

diferencias significativas ($P=0,01$) en el estudio comparativo. El resto de variables no mostraron diferencias significativas ($P>0,05$) (figura 42).

Figura 42. Variación de las variables bioquímicas del metabolismo lipídico (mg/dl), en la semana 24.



	Fibra (n=25)	Control (n=23)	P*
Colesterol total (mg/dl)	2.2 (4.8)	2.8 (5.1)	
		-0.6 (-12.9, 13.9)	n.s.
VLDLc (mg/dl)	0.2 (2.2)	-2.9 (2.2)	
		3.1 (-9.1, 2.9)	n.s.
LDLc (mg/dl)	-3.1 (4.6)	5.9 (4.8)	
		-9.0 (-13.7, 21.8)	n.s.
HDLc (mg/dl)	5.8 (1.3)	-0.3 (1.4)	
		6.1 (-9.8, 12.3)	0.01
Triglicéridos (mg/dl)	2.3 (10.2)	-15.1 (10.3)	
		17.4 (-45.3, 20.5)	n.s.

*ANCOVA model

3.6. Eficacia en el tratamiento hipoglucemiante al final del estudio (semana 24).

Con relación al tratamiento farmacológico hipoglucemiante al final del estudio, la tabla 33 muestra la distribución de los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con metformina. Como puede observarse, la mayoría de individuos de ambos grupos (65,2% de individuos del grupo Fibra y 55,0% del grupo Control) continuaban recibiendo una terapia farmacológica con metformina, que fue, junto con la glimepirida, la única terapia hipoglucemiante permitida durante el estudio. Este dato refleja la disminución, en ambos grupos estudiados, de un porcentaje similar de individuos que requirieron tratamiento con metformina para controlar sus glicemias en valores normales (-10,8% en el grupo Fibra y -7,5% en el grupo Control). Tanto en el hecho de la presencia o no de terapia con metformina como en el porcentaje de individuos que pudieron abandonar el tratamiento con metformina, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

En ningún paciente se hubo de utilizar la glimepirida como tratamiento concomitante a la Metformina.

Tabla 33. Distribución de pacientes respecto al tratamiento con metformina, al final del estudio.

	Fibra (n=23)	Control (n=20)	P*
Sin tratamiento	8	9	n.s.
Con tratamiento	15	11	n.s.

*Prueba de chi-cuadrado

3.7. Eficacia en la tensión arterial al final del estudio (semana 24).

En la semana 24 se constató una disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica en el grupo Fibra (-0,87±15,64 y -2,17±8,89), junto a un aumento de la misma en el grupo Control (1,58±15,83 y 2,74±11,33). El estudio comparativo no demostró una diferencia significativa entre ambos grupos. En la figura 43 se aprecian las variaciones

ocurridas al final del estudio en ambos grupos, tanto en las cifras de tensión arterial sistólica como diastólica.

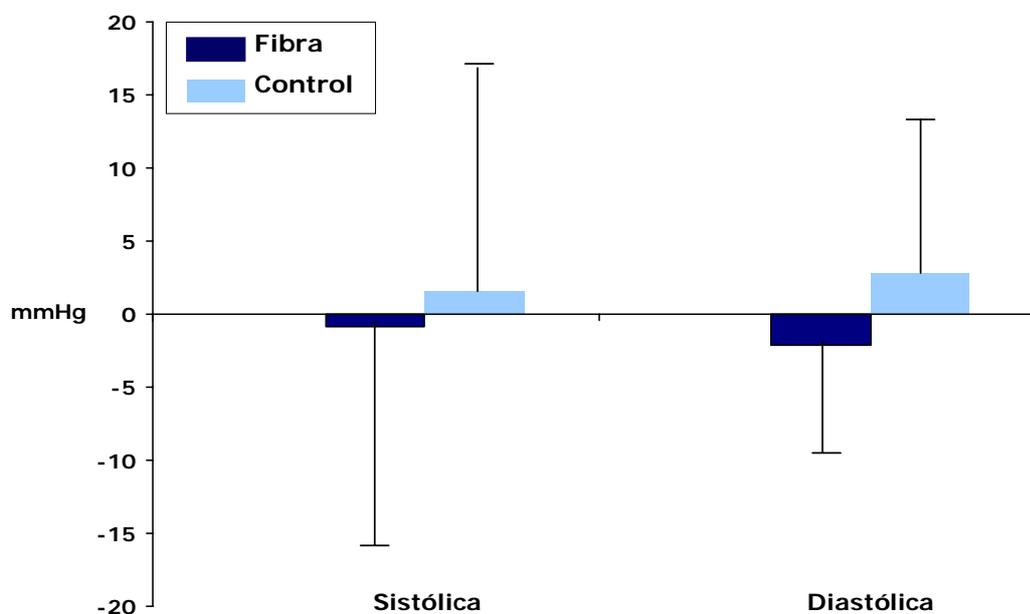


Figura 43. Variación de las cifras tensionales sistólicas y diastólicas al final del estudio (semana 24).

3.8. Eficacia en los marcadores séricos de inflamación al final del estudio (semana 24).

Se detectaron algunas diferencias entre ambos grupos en la variación de las variables inflamatorias séricas estudiadas (recuento leucocitario total, ferritina y proteína C reactiva). Se observó una ligera disminución del número de leucocitos en sangre periférica en el grupo Control respecto al aumento en el grupo Fibra, así como una disminución en ambos grupos en la concentración sérica de ferritina. También se detectó una escasa variación de la concentración sérica de proteína C reactiva (PCR), con una ligera disminución en el grupo Fibra respecto del discreto aumento en el grupo Control. En el estudio comparativo no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, en ninguna de estas variables (tabla 34).

Tabla 34. Variación de los marcadores inflamatorios en la semana 24.

	Fibra (n=25)	Control (n=23)	P*
Recuento leucocitario total	436,36 (45,6)	-90,5 (27,1)	n.s.
Ferritina sérica (mg/dl)	-20,93 (4,8)	-36,85 (5,3)	n.s.
PCR (mg/dl)	-0,289 (0,2)	0,397 (0,1)	n.s.

*Prueba de Mann-Whitney

3.9. Efectos sobre la saciedad.

Al finalizar el estudio, los resultados obtenidos al analizar la sensación de saciedad después del almuerzo y de la cena, mostraron un ligero mayor grado de saciedad post-prandial en el grupo Fibra respecto del grupo Control, aunque sin presentar diferencias significativas entre ambos grupos (figura 44). Sin embargo, al analizar la variación producida en el nivel de saciedad entre el inicio y el final del estudio, se observa una disminución inferior de la sensación de saciedad en el grupo Control respecto del grupo Fibra, aunque de escasa importancia cuantitativa. Tampoco se detectaron diferencias significativas para esta variable entre los dos grupos estudiados (figura 45).

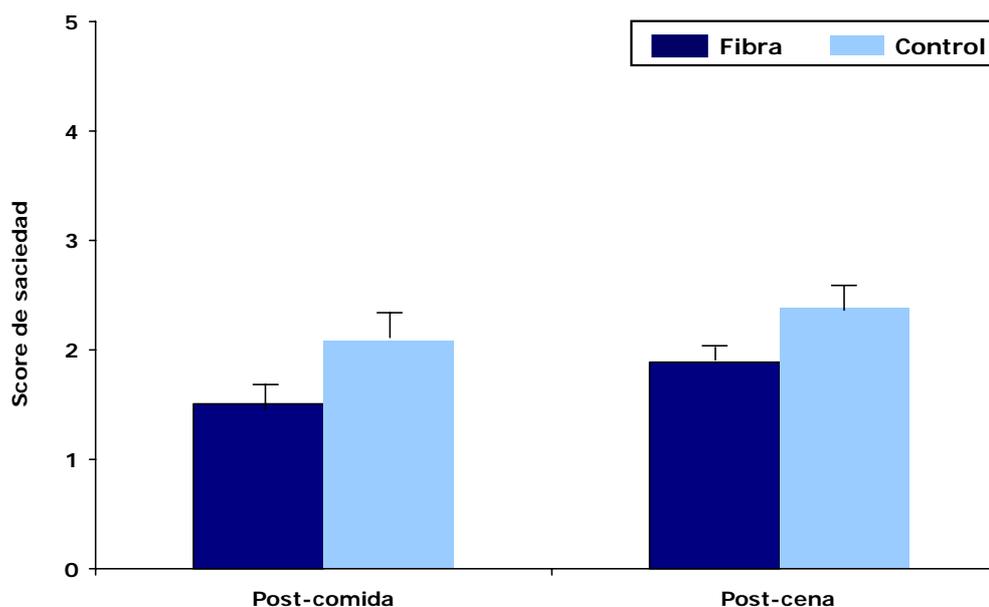
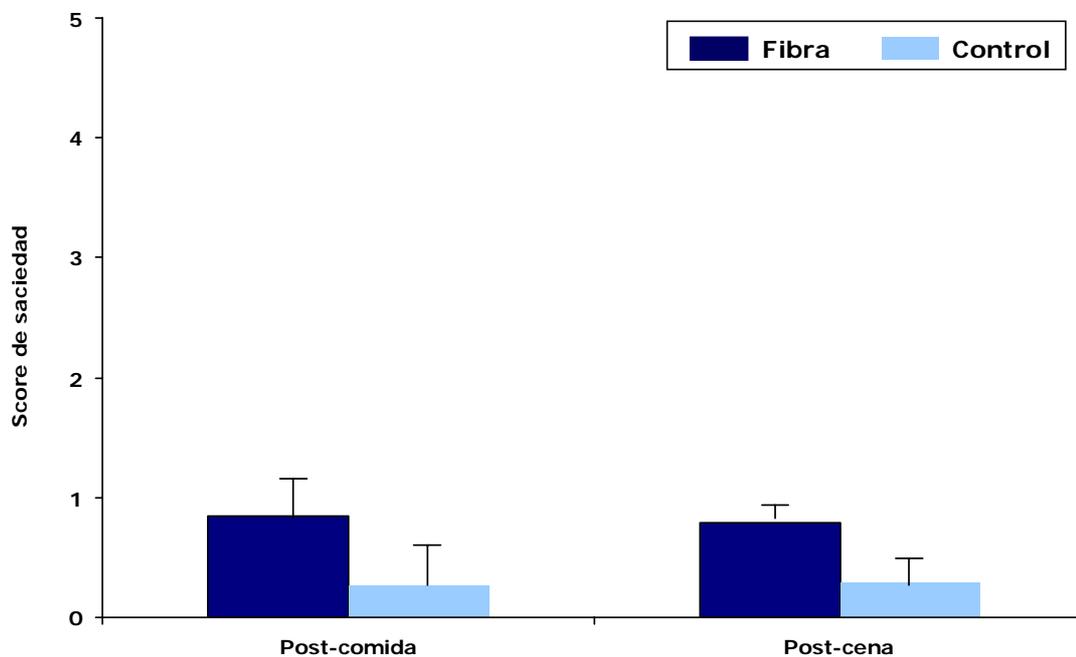


Figura 44. Saciedad (*Score* de 0-10) después de la comida y de la cena, en la semana 24, ajustada según los datos iniciales y los niveles de randomización.

Figura 45. Diferencia de saciedad (*Score* de 0-10) después de la comida y la cena, en la semana 24, ajustada según los datos iniciales y los niveles de randomización.



	Fibra (n=25)	Control (n=23)	P*
Saciedad post-comida	0,8 (0,4)	0,3 (0,5)	
	0.6 (-0.7, 1.8)		n.s.
Saciedad post-cena	0,7 (0,4)	0,2 (0,4)	
	0.5 (-0.6, 1.6)		n.s.

*ANCOVA model

3.10. Tolerancia al tratamiento.

A lo largo de todo el estudio, no se registraron en los cuadernos de recogida de datos ningún signo o síntoma atribuible a reacciones adversas o a intolerancia gastrointestinal provocadas por la toma del suplemento de fibra dietética. Los pacientes refirieron una buena tolerancia al tratamiento.

VI. DISCUSIÓN

1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

En primer lugar, cabe destacar el elevado porcentaje de individuos que presentaron sobrepeso ($IMC \geq 25$ y < 30 kg/m^2) u obesidad ($IMC \geq 30$ kg/m^2), concretamente un 41,5% y 17,9%, respectivamente. Estos resultados son muy similares a los porcentajes obtenidos en el el Examen de Salut Catalunya 2002 (38,8% y 17,0%, respectivamente) realizado sobre una muestra ($n=2100$) representativa de la población catalana. En ambos casos, son coincidentes el hecho que el sobrepeso es más prevalente en el sexo masculino, mientras que la obesidad lo es en el sexo femenino. Además, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en nuestro estudio se aproxima mucho a la registrada en el Estudio SEEDO 2000 realizado sobre población española de entre 25 y 60 años de edad, en el que se evidenció que un 39,0% de la población padecía sobrepeso y un 14,5% obesidad (SEEDO, 2000). En este mismo estudio también se evidenció una mayor prevalencia de sobrepeso en varones (45,0% versus 32,0%) y de obesidad en mujeres (15,8% versus 13,4%). Respecto a los valores medios del perímetro de cintura y del índice cintura-cadera, los resultados en nuestro estudio son similares a los obtenidos en el *Examen de Salut Catalunya 2002*, situándose por debajo de los valores propios de la obesidad de tipo androide o central. En cuanto a la prevalencia en nuestro estudio de otros factores de riesgo cardiovascular, los porcentajes fueron, respecto a los registrados en el *Examen de Salut Catalunya 2002*, similares en cuanto a prevalencia de diabetes *mellitus* (7,1% versus 5,9%) y superiores en cuanto a prevalencia de dislipemia (22,% versus 12,5%) e hipertensión arterial (32,0% versus 15,9%). Los niveles plasmáticos medios de los marcadores bioquímicos estudiados resultaron estar dentro de los intervalos de referencia y ser muy similares, en ambos sexos, respecto de los obtenidos en el *Examen de Salut Catalunya 2002*.

Respecto a la ingesta energética y de nutrientes, en nuestro estudio la ingesta energética media fue de 2169,4 kcal/día, siendo superior en el sexo masculino respecto del femenino (2344,9 kcal/día *versus* 2063,2 kcal/día) en todos los grupos de edad analizados. Además se observó una tendencia a la disminución de la ingesta energética con la edad en ambos sexos. En cuanto al aporte calórico de cada macronutriente respecto a la ingesta energética total, no se observaron prácticamente diferencias entre sexos ni entre grupos de edad. La distribución porcentual del aporte energético medio de hidratos de carbono, lípidos y proteínas (42,4%, 36,5% y 17,8%, respectivamente) no se ajustan a los objetivos nutricionales establecidos para la población española por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (Serra-Majem, 2001). La ingesta nutricional observada en nuestro estudio resultó ser, respecto a los objetivos trazados por la SENC, baja en hidratos de carbono (42,4% *versus* 50-55%), ligeramente alta en lípidos (36,5% *versus* 30-35%) y alta en proteínas (17,8% *versus* <10%).

Al comparar estos resultados con los obtenidos en otros estudios realizados sobre población catalana y española, es necesario ser cauto a la hora de realizar interpretaciones, debido a las diferentes metodologías utilizadas. Entre estos posibles factores de confusión hay que tener presente la metodología utilizada en la obtención de los resultados. En este sentido hay que recordar que con el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos se suelen obtener unas estimaciones de ingesta energética y de nutrientes superiores a las obtenidas mediante el recordatorio de 24 horas (Serra-Majem, 1994). También hay que tener presente que las diferentes tablas de composición de alimentos proporcionan datos diversos e incompletos sobre el contenido nutricional alimentario, especialmente en el caso de la fibra dietética debido a su heterogeneidad química y a la variabilidad metodológica analítica.

A pesar de estas consideraciones, al comparar los resultados de nuestro estudio con otros realizados por otros autores sobre población catalana, se puede observar que los resultados de nuestro estudio son similares a los obtenidos por otro estudio realizado sobre población catalana que también utilizó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (Serra-Majem, 1994) (tabla 35).

Tabla 35. Comparativa del consumo de energía y nutrientes en nuestro estudio respecto a otro estudio con metodología similar (Serra-Majem, 1994).

	Estudio propio, 2002	Serra-Majem, 1994
Energía (kcal/día)	2169 (537,9)	2524,6 (552,3)
Proteínas (g/día)	96,4 (27,5)	91,5 (27,9)
Lípidos (g/día)	87,9 (24,9)	99,4 (40,0)
Hidratos de carbono (g/día)	229,9 (66,7)	290,4 (106,5)
Fibra dietética (g/día)	26,3 (8,0)	21,7 (7,0)

En lo que respecta a la ingesta total de fibra dietética, en nuestro estudio se evidenció un consumo medio diaria de 26,3 g/día, muy similar en ambos sexos (26,7 g/día en hombres y 26,0 g/día en mujeres) y en todos los grupos de edad. Estos resultados son ligeramente superiores respecto a los obtenidos por otros autores que han utilizado metodología similar y a los obtenidos en otros estudios realizados sobre población española mediante recordatorios de 24 horas (tabla 36) (Salas-Salvadó, 1987; Jiménez, 1988; Aranceta, 1990; Violan, 1991).

Tabla 36. Comparativa de la ingesta de fibra dietética en nuestro estudio respecto a otros estudios con metodología diferente.

	Metodología*	Ingesta de fibra dietética	
		Hombres	Mujeres
Salas, 1987.	R24horas	19,2 (8,2)	16,6 (6,8)
Jiménez, 1988.	R24horas	15,9 (8,0)	13,6 (6,0)
Aranceta, 1990.	R24horas	24,2 (14,3)	19,6 (10,7)
Violan, 1992.	R24horas	22,8 (10,3)	17,6 (7,9)
Estudio propio, 2002.	CFCA	26,7 (9,09)	26,0 (7,3)

*R24horas=recordatorio dietético de 24 horas. CFCA=cuestionario de frecuencia de consumo alimentario.

En nuestro estudio la densidad energética de fibra dietética (g/1000 kcal) se incrementa con la edad en ambos sexos, presentando valores superiores en el sexo femenino en todos los grupos de edad analizados. Estos resultados son similares a los obtenidos en el

Estudio EURALIM (Beer-Borst, 2000) y el Estudio REGICOR (Schröder, 2004) realizados también sobre población catalana.

Por otro lado, nuestros resultados no demuestran relación significativa entre la ingesta de fibra dietética y la presencia de obesidad, diabetes *mellitus* o dislipemia, tanto en cantidades absolutas de ingesta como en densidad energética de fibra dietética. Tampoco se observaron relaciones estadísticamente significativas entre la ingesta de fibra y parámetros de adiposidad como el IMC, el perímetro de la cintura y el índice cintura-cadera. La naturaleza de este estudio epidemiológico transversal hace difícil establecer relaciones entre la ingesta de fibra y estas patologías o parámetros, a pesar de que otros estudios sí que las han evidenciado. Todavía hoy, aunque no se han identificado qué tipos de fibras dietéticas y qué componentes de las mismas son los importantes fisiológicamente a largo plazo, las evidencias epidemiológicas que relacionan de forma inversa el consumo de fibra dietética y la prevalencia de enfermedades cardiovasculares han conducido a diferentes asociaciones y organizaciones científicas y sanitarias a recomendar el consumo de alimentos ricos en fibra dietética. Muchos de estos grupos han recomendado incrementar la ingesta de fibra dietética a partir de una amplia variedad de alimentos como los productos de granos enteros de cereales, frutas, verduras, legumbres y frutos secos (*Federation of American Societies for Experimental Biology, 1987; Public Health Service, 1988*).

No obstante, las ingestas diarias recomendadas de fibra dietética son difíciles de establecer por varios motivos, entre los que cabe destacar: la disparidad de consumo entre las distintas poblaciones (Cummings, 1992), la ausencia de una definición consensuada de la naturaleza de la fibra dietética, la variabilidad biológica en el contenido alimentario de fibra dietética y la variabilidad metodológica en su determinación analítica.

Las recomendaciones actuales oscilan entre ingestas superiores a 20-30 gramos al día. En nuestro ámbito geográfico, la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (Serra-Majem, 2001) recomienda una ingesta diaria superior a 25 gramos de fibra dietética. Esta recomendación es bastante coincidente con los objetivos establecidos por la Organización

Mundial de la Salud (OMS), que recomienda una ingesta de $\geq 3\text{g/kJ}$ ($\geq 12,5\text{ g/1000 kcal}$) y $>30\text{ g/día}$ (*WHO Study Group, 1990; James, 1988*).

En el presente estudio, se observa que un 48,8% de los individuos (el 45,9% de los hombres y el 50,6% de las mujeres) presenta una ingesta inferior a la recomendación de 25 g/día, así como porcentajes superiores si consideramos las ingestas de fibra dietética recomendadas por la OMS. Estos resultados son coincidentes con los obtenidos en otros estudios realizados tanto en población catalana (Serra-Majem, 1994), española (Aranceta, 1990) como europea en el estudio EURALIM (Beer-Borst, 2000; Lennernäs, 1997). En nuestro estudio, el porcentaje de individuos con un consumo inferior a 25 g/día es superior en el sexo femenino respecto del masculino, en todos los intervalos de edad estudiados excepto entre 45 y 54 años. En cambio si consideramos la densidad energética de fibra dietética, el porcentaje de individuos con un consumo inferior a 12,5 g/1000 kcal es superior en el sexo masculino. Esta diferente distribución por sexo respecto a la ingesta total y a la densidad energética de fibra dietética es coincidente con los resultados obtenidos, también sobre población catalana, en el estudio EURALIM (Beer-Borst, 2000), en el que se describió una prevalencia de ingesta de fibra dietética por debajo de la deseable según las recomendaciones de la OMS, de un 94% y un 96% en la ingesta total de fibra dietética (g/día) en hombres y mujeres respectivamente, y de un 93% y un 79% en la densidad energética de fibra dietética en hombres y mujeres respectivamente.

Los resultados de nuestro estudio, juntamente con los obtenidos por otros trabajos realizados en diferentes poblaciones, evidencian que el consumo actual de fibra dietética es claramente insuficiente en una proporción importante de la población, y por tanto sugieren la conveniencia de incrementar el consumo de fibra dietética en un elevado porcentaje de la población estudiada, con el objetivo de alcanzar las ingestas recomendadas. Por ello, y a partir de nuestros resultados, decidimos que la cantidad de fibra suplementada a utilizar en nuestro estudio experimental, supondría que el 95% de la población estudiada del *Examen de Salut Catalunya 2002* alcanzaría la ingesta recomendada por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria para la población española (Serra-Majem, 2001).

2. ESTUDIO EXPERIMENTAL A CORTO PLAZO

Las fibras dietéticas viscosas han sido las más habituales en el tratamiento de la diabetes *mellitus* y la dislipemia. Entre ellas, la goma guar y el glucomanano, han sido las fibras dietéticas más utilizadas en nuestro país para el control glicémico o como agentes hipolipemiantes. A pesar de ello, su uso terapéutico está limitado por la escasa adherencia al tratamiento a medio y largo plazo. Entre las razones que pueden explicar esta baja adherencia, destacan las molestias gastrointestinales (flatulencia, dolor y distensión abdominal) asociadas a su consumo prolongado, causadas muy probablemente por la rápida fermentación intestinal de estas fibras altamente viscosas y a la consecuente producción de grandes cantidades de ácidos grasos volátiles. Sin embargo, otro tipo de fibra dietética predominantemente soluble y viscosa, las cutículas de plantago ovata, asociada a pequeñas cantidades de glucomanano, parecen ser fermentadas más lentamente (datos experimentales no publicados) y podrían asociarse a una mejor tolerancia gastrointestinal y a una mayor adherencia terapéutica a largo plazo.

En nuestro estudio, la administración de la asociación glucomanano-plantago ovata se asoció a una mejor respuesta glicémica post-carga oral de glucosa, manifiesta tanto por una menor área bajo curva de glucosa como por un menor pico máximo de glicemia, sin producirse efectos adversos ni referirse molestias gastrointestinales. Estos resultados son coincidentes con los obtenidos en los estudios previos realizados hasta el momento y publicados en la literatura científica, que analizan la respuesta glicémica post-prandial a la administración de otras mezclas de fibras dietéticas (guar-pectina, guar-alginato), diseñados con el objetivo de conseguir una mejor tolerancia gastrointestinal y una menor flatulencia. En estos estudios se demuestra una mejoría de la respuesta glicémica posterior a una comida test, tanto en individuos voluntarios sanos como en pacientes diabéticos tipo 2. Sin embargo, el diseño de estos estudios no fue cruzado en la mayoría de casos y, en ninguno de ellos, se estudio el efecto sobre la glicemia tras una sobrecarga oral de glucosa (Jenkins, 1977; Wahlquist, 1979; Levitt, 1980; Williams, 2004).

Estos resultados sugieren que la administración de la combinación de glucomanano y plantago ovata podría ser beneficiosa en el control metabólico del paciente diabético.

3. ESTUDIO EXPERIMENTAL A MEDIO-LARGO PLAZO

El objetivo del estudio fue evaluar los efectos terapéuticos a medio-largo plazo de una mezcla de fibras solubles (plantago ovata y glucomanano), en base a los conocimientos actuales que se tienen de sus efectos fisiológicos, sobre el peso corporal, el metabolismo glucídico y lipídico, así como sobre las cifras de tensión arterial, en un grupo de pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso u obesidad. Se estudiaron, durante 28 semanas un total de 49 pacientes que se distribuyeron de forma randomizada en dos grupos de estudio, para así poder comparar el efecto de la administración de una mezcla de fibra dietética soluble (plantago ovata y glucomanano) con la administración de una sustancia control, mientras ambos grupos se encontraban sometidos al cumplimiento de una dieta moderadamente hipocalórica. Se escogió este diseño de estudio debido a que las pocas evidencias científicas a favor del efecto saludable de la fibra dietética en pacientes obesos y/o diabéticos provienen de estudios epidemiológicos o experimentales a corto plazo. Existen muy pocos ensayos clínicos randomizados y controlados, que estudien el efecto terapéutico de la fibra dietética a largo plazo, de ahí el principal interés del presente estudio. Además, la mayoría de estudios realizados, evalúan el efecto del incremento en la ingesta de alimentos ricos en fibra dietética y no el provocado únicamente por la suplementación con fibra, por lo que se hace difícil concluir si los efectos observados se deben atribuir exclusivamente a la acción de la fibra dietética.

A partir de los resultados que obtuvimos en el análisis de los datos obtenidos en el estudio epidemiológico Examen de Salut Catalunya 2002, en los que constatamos la existencia de una ingesta insuficiente de fibra dietética en aproximadamente la mitad de la población estudiada, decidimos explorar los efectos terapéuticos a medio-largo plazo (6 meses) de un suplemento compuesto por la misma mezcla de fibras solubles (plantago ovata y glucomanano) que habíamos ensayado anteriormente sobre pacientes sanos y que había demostrado una mejor respuesta glicémica post-sobrecarga oral de glucosa, respecto de la ingesta aislada de glucomanano y que podría ser, por ello, beneficiosa en el tratamiento a largo plazo del paciente con diabetes *mellitus*. Este ensayo se realizó en el contexto de una dieta moderadamente hipocalórica, ineludible en pacientes obesos y

diabéticos, aunque ofrece resultados muy escasos debido a la baja adherencia de los pacientes y a la dificultad de mantener a largo plazo el peso corporal perdido.

El proceso de reclutamiento y de seguimiento clínico se llevó a cabo en 6 centros hospitalarios españoles. Todos los centros participantes emplearon los mismos criterios de estudio e idéntica metodología. No se evidenciaron diferencias significativas en las variables de interés entre las poblaciones procedentes de los diversos centros, por lo que consideramos adecuado el análisis conjunto de los datos.

3.1. Pérdida de peso corporal.

En nuestro estudio, los dos grupos de pacientes presentaron una pérdida ponderal a medio-largo plazo cuantitativamente discreta (0,63 kg en el grupo Fibra y 2,57 kg en el grupo Control), tras 24 semanas de suplementación diaria con fibra dietética (9 gramos de plantago ovata y 1,5 gramos de glucomanano) o sustancia control, de una dieta moderadamente hipocalórica (entre 1300-1600 kcal/día), sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos estudiados ($P=0,06$). La dieta puede considerarse, en la actualidad, como la base de todo tratamiento para el control tanto de la obesidad como de la diabetes asociada. Entre las medidas dietéticas involucradas en el tratamiento de estas patologías tenemos: una reducción moderada del aporte calórico (especialmente en forma de grasas), una reducción de la densidad calórica de la alimentación y la ingesta de una cantidad de fibra que cubra las necesidades recomendadas (Salas-Salvadó, 2000).

Diferentes argumentos epidemiológicos apoyan la necesidad de recomendar fibra en la dieta del paciente con obesidad y diabetes. Distintos estudios indican que la obesidad y la diabetes son muy poco frecuentes entre las poblaciones en vías de desarrollo que ingieren gran cantidad de fibra, mientras que en los países desarrollados, donde se tiende a ingerir cada vez menos hidratos de carbono complejos y fibra, la prevalencia de obesidad y diabetes tipo 2 aumenta (Van Itallie, 1978; Howarth, 2001). Por otra parte, la población con una ingesta de fibra dietética más elevada, presenta una menor prevalencia de

obesidad dentro de un mismo país, sugiriendo que la ingesta de fibra podría tener un importante papel tanto en la prevención como en el desarrollo de la obesidad y la diabetes (Pasman, 1997; Miller, 1994; Nelson, 1996). Además, diversos estudios casos-controles han documentado que los individuos obesos consumen menos cantidad de fibra dietética que los individuos con normopeso (Lovejoy, 1992; Alfieri, 1995). Sin embargo, la cuestión de si estas asociaciones epidemiológicas son debidas a la fibra dietética y/o a otras variables dietéticas, no ha sido convenientemente resuelta debido al potencial confusor que podrían ejercer otros nutrientes sobre esta asociación. Uno de los problemas de estas aproximaciones epidemiológicas es que, habitualmente, la ingesta de fibra dietética varía conjuntamente con la de otros nutrientes que tienen un efecto potencial sobre la regulación energética; por ejemplo, las dietas bajas en fibra acostumbran a ser altas en grasas y en densidad energética. Algunos estudios epidemiológicos han utilizado aproximaciones estadísticas para separar la asociación de la fibra con el peso corporal, de otras variables dietéticas potencialmente activas. Así, en el *CARDIA Study*, un estudio prospectivo a lo largo de 10 años sobre los cambios en los factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes, Ludwig y cols. evidenciaron que, en todos los niveles de ingesta de grasas, los individuos que ingirieron más cantidad de fibra dietética aumentaron menos peso en comparación con los que ingirieron una cantidad menor de fibra (Ludwig, 1999). Sin embargo, otros posibles factores confusores acerca del efecto de la fibra, como la forma de presentación, la palatabilidad y variedad de la dieta utilizada, así como la actividad física realizada, tampoco se tuvieron en cuenta en el *CARDIA Study*, a pesar de que otros estudios han sugerido roles potenciales de estos factores sobre la regulación energética (Haber, 1977; Bobroff, 1986; Yeomans, 1997; McCrory, 1999 y 2000).

Fueron precisamente todas estas limitaciones asociadas a los estudios epidemiológicos, las que nos motivaron a realizar un estudio de intervención controlado.

La discreta pérdida ponderal conseguida en nuestro estudio, es cuantitativamente similar a la observada en la mayoría de estudios de intervención publicados en la literatura que

han intentado analizar el efecto de la suplementación o enriquecimiento de la alimentación con fibra, sobre el peso corporal a corto y medio plazo. La tabla 37 resume los resultados obtenidos en diferentes estudios sobre el efecto de las dietas ricas en fibra dietética *versus* dietas con una ingesta baja de la misma, con una duración mínima de 4 semanas. La mayoría de ellos muestran una disminución de peso superior en el grupo con mayor ingesta de fibra respecto al de menor ingesta, independientemente de si la ingesta energética durante el estudio era fijada o *ad libitum*. La pérdida de peso corporal fue relativamente más elevada en los individuos que consumieron dietas *ad libitum* con mayores cantidades de fibra dietética, respecto de los que ingirieron, como en nuestro estudio, una dieta establecida. Cuantitativamente, y de forma conjunta, los cambios en el peso corporal observados en estos estudios son modestos, evidenciándose una pérdida ponderal media de 1,9 kg en un estudio hipotético de una duración media de 3,8 meses. Aparentemente, no se observaron diferencias respecto al efecto sobre el peso corporal entre diferentes tipos de fibras (solubles *vs* insoluble *vs* mezcla de ambas, ni suplementos de fibra *vs* consumo de alimentos ricos en fibra). La objeción principal a la mayoría de estudios experimentales realizados en este sentido es la falta de comparabilidad entre ellos, debido a: la heterogeneidad del tipo de fibra dietética utilizada (soluble, insoluble, suplementos de fibra, alimentos ricos en fibra) y dosis administrada; las diferencias en la población estudiada en cuanto al grado de obesidad de los individuos y otras variables confusoras como la diabetes o la dislipemia; la variabilidad metodológica en la valoración de la ingesta dietética durante el estudio; la falta de control de la presentación, palatabilidad, densidad energética y variedad de la dieta; y la escasa disponibilidad de datos a largo término (Mickelsen, 1979; Tuomilehto, 1980; Walsh, 1984; Solum, 1987; Gropper, 1987; Rossner, 1987 y 1988; Rossner, 1988). Por otra parte hay relativamente poca información comparando directamente diferentes tipos de fibra dietética, combinaciones de diferentes fibras y diversas formas de administración.

Nuestros resultados, por tanto, se sitúan en la misma línea que estos estudios de intervención de menor duración, observándose también una pérdida ponderal discreta a medio-largo plazo.

Tabla 37. Pérdida ponderal en estudios de > 4 semanas de duración, comparando dietas ricas en fibra *versus* dietas pobres en fibra, en pacientes adultos de ambos sexos con o sin sobrepeso o obesidad.

	Tipo de Fibra	Dosis (g/día)	Duración (meses)	Δ Peso (kg)
Ingesta fijada				
Duncan et al., 1960+	Insoluble	4-5	2	-0,27
Valle-Jones, 1980+	Soluble	18	1,5	-1,8*
Rossner et al., 1985+	Combinada	5	2	-1,4
Ryttig et al., 1985+	Combinada	8,5	2,8	-2,1*
Kaul et al., 1987	Combinada	30	2,5	-1,8*
Rossner et al., 1987+	Combinada	5	2	-1,0*
Solum et al., 1987+	Combinada	5	3	-1,8*
Rossner et al., 1988+	Combinada	6,5	3	0,3
Pena et al., 1989	Combinada	15	1	-0,7*
Ryttig et al., 1989+	Insoluble	6-7	6	-1,3*
Rigaut et al., 1990+	Combinada	7	6	-2,5*
Ingesta ad libitum				
Yudkin, 1959+	Insoluble	10	1,5	-1,7*
Weinreich et al., 1977+	Insoluble	25	1,1	-0,4*
Henry et al., 1978	Combinada	20	1	0
Tuomilehto et al., 1980+	Soluble	12	4	-2,0*
Heaton et al., 1983	Combinada	14	1,5	-3,2*
Walsh et al., 1984+	Soluble	3	2	-3,2*
Krotkiewski, 1985+	Combinada	8	13	-1,8
Gropper, 1987+	Combinada	15	1	-0,3
Effertz et al., 1991+	Combinada	20	3,2	-0,8
Vido et al., 1993+	Soluble	1	2	-2,1

Nota: todos los estudios tuvieron niveles similares de porcentaje calórico aportado por las grasas.

* Resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$)

+ Estudios en que la fibra se suministró en forma de suplementos *vs* alimentos ricos en fibra

Los pacientes de nuestro estudio experimentaron la mayor velocidad de pérdida ponderal en las 4 semanas previas a la randomización, durante las que los pacientes de ambos grupos estuvieron siguiendo un régimen dietético moderadamente restrictivo en cuanto a ingesta calórica (aproximadamente entre 1300 y 1500 kcal/día), aunque sin recibir todavía los suplementos de fibra o control. Al finalizar este periodo de pre-randomización, los pacientes de ambos grupos habían experimentado una no despreciable pérdida de peso corporal (2,50 kg en el grupo Fibra y 1,91 kg en el grupo Control) que no se ha tenido en consideración a la hora de valorar la eficacia de la mezcla de fibras solubles administrada, pero que sí contabilizamos como eficacia de la dieta moderadamente hipocalórica consumida por los pacientes de ambos grupos durante todo el estudio, pudiendo constatarse una pérdida ponderal de aproximadamente un 5% respecto al peso corporal inicial. A partir del inicio de la suplementación, la tasa de pérdida ponderal fue disminuyendo progresivamente, con un ritmo de pérdida estable en las primeras 4 semanas de estudio y otro ritmo de pérdida menor, aunque también estable, durante las 8-12 semanas siguientes, hasta invertirse la tendencia y observarse una ligera recuperación ponderal a partir de la semana 12 ó 16 del estudio, en ambos grupos de estudio. Este patrón de pérdida ponderal es coincidente con un reciente meta-análisis sobre la pérdida ponderal observada en 13 estudios realizados en los últimos 30 años sobre pacientes adultos obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) y afectados de diabetes tipo 2, sometidos de forma supervisada a dietas energéticamente restrictivas durante periodos de hasta 48 semanas, y en los que se consiguió en las 12 primeras semanas de estudio una pérdida ponderal media mínima del 5% respecto al peso inicial. En este estudio se observa que los pacientes presentaron un ritmo estable de pérdida ponderal hasta las 16 semanas. Durante las semanas siguientes se evidenció una recuperación ponderal de aproximadamente 3 kg (Anderson, 2003).

También son destacables los resultados obtenidos en nuestro estudio con respecto a los efectos de la fibra dietética sobre la sensación de saciedad. A la finalización del mismo y en ambos grupos, hemos observado un elevado grado de saciedad post-prandial acorde con lo esperado en el contexto de una dieta rica en fibra dietética total recibida por ambos

grupos de estudio, y por tanto con menor densidad energética y mayor volumen. No obstante, no hemos encontrado diferencias significativas entre ambos grupos y, por tanto, no podemos concluir un efecto saciante adicional de las fibras solubles administradas, hecho que también podría contribuir a la ausencia de diferencias significativas en la pérdida ponderal observada en los grupos poblacionales de nuestro estudio. Debe recordarse que el grupo Control incrementó su consumo habitual de fibra en casi 3 gramos diarios a lo largo del estudio, por lo que el grupo Fibra presentó un consumo total de fibra no tan superior al esperado (6-7 g/día versus 10,5 g/día). Los trabajos experimentales realizados anteriormente por otros autores sobre este tema son complejos y poco concluyentes. Las numerosas variables que condicionan los resultados ya fueron expuestas por Blundell y Burley en un interesante estudio de revisión: el tipo y cantidad de fibra, su procedencia, cómo y cuándo se consume, la duración de los estudios, la selección de los individuos, las escalas de registro de las sensaciones de hambre y saciedad, etc., son utilizadas de formas muy diversas por los distintos autores, impidiendo la homogeneización de resultados (Blundell, 1987). Sin embargo, la mayoría de trabajos demuestran que tanto la ingesta de alimentos ricos en fibra como la adición de fibra a la dieta, tienen un efecto positivo sobre la sensación de hambre o saciedad a corto plazo, aunque existe mayor discrepancia sobre el efecto que puede suponer a largo plazo sobre el peso corporal (Cummings, 2004; Trallero, 2002; Yao, 2001; Burley, 1993).

El tratamiento de la obesidad es difícil tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. Como ha sido ya descrito, los pacientes diabéticos podrían tener más dificultad en conseguir la pérdida ponderal respecto a los no diabéticos, debido a diferencias genéticas o metabólicas, temor a la hipoglucemia, medicación antidiabética u otras medicaciones recibidas, actividad física limitada o fatiga en el seguimiento a largo plazo de la dieta prescrita (Anderson, 2003). Esta observación sería coincidente con los resultados de nuestro estudio, realizado sobre una población de pacientes afectados de una obesidad moderada (grado 1) de predominio abdominal y de diabetes *mellitus* tipo 2 con niveles de glucemia por encima de los recomendados, con una prevalencia elevada de hipertensión arterial (68% en el grupo Fibra y 61% en el grupo Control) y de

dislipemia (41% en el grupo Fibra), y que además realizaron mayoritariamente (84% en el grupo Fibra y 72,5% en el grupo Control) una actividad física leve o principalmente sedentaria durante el estudio. La pluripatología presente en la población analizada, la escasa actividad física realizada durante el estudio, juntamente con la dificultad de conseguir una buena adherencia a la dieta durante un periodo de 7 meses podrían justificar, en parte la escasa pérdida ponderal observada al final del periodo analizado en los pacientes de nuestro estudio. Por otra parte, y a pesar que el grupo Fibra recibió mayor cantidad de fibra soluble, la cantidad total de fibra ingerida por los pacientes de ambos grupos (aproximadamente entre 20 y 30 g/día) no fue muy diferente, ya que si contabilizamos la suma de la fibra ingerida en la dieta recibida y la de los suplementos administrados en el grupo Fibra, se puede apreciar que únicamente hubo un consumo superior de aproximadamente entre 6-7 g/día en el grupo Fibra respecto del grupo Control. Este hecho podría contribuir a la inexistencia de diferencias significativas en la pérdida ponderal entre ambos grupos de estudio.

A pesar de todo ello, diferentes organismos de salud nacionales e internacionales, con el objetivo de aprovechar sus efectos saludables y su posible efecto reductor en la elevada prevalencia actual de obesidad, recomiendan incrementar la ingesta de fibra dietética hasta niveles de 20-30 g/día de diferentes tipos de fibra, sustituyendo los productos cereales refinados por los integrales, así como incrementando la ingesta diaria de frutas y verduras (Krauss, 1996). De igual forma que para la población general, se recomienda también a los pacientes diabéticos el consumo variado de alimentos ricos en fibra, como cereales integrales, frutas y verduras debido a su aporte en vitaminas, minerales, fibra y otras sustancias importantes para alcanzar una buena salud (ADA, 2002).

3.2. Eficacia en el metabolismo de los hidratos de carbono.

La dieta en la diabetes *mellitus* persigue entre otros, el control glicémico tanto en ayunas como en situación post-prandial, ya que ello se ha asociado a una considerable reducción de la mortalidad por enfermedad cardíaca y otras causas (Wei, 1998), así como de las complicaciones microvasculares a largo plazo (DCCT Research Group, 1993; U.K.

Prospective Diabetes Study Group, 1998). Entre las estrategias dietéticas que consiguen unos niveles de glicemia post-prandiales más aceptables tenemos el uso de dietas ricas en fibra y con bajos índices glicémicos, que actuarían posiblemente a través del enlentecimiento de la absorción de los hidratos de carbono (Wolever, 1992; Jenkins, 1994).

Los pocos estudios poblacionales prospectivos de cohortes realizados hasta la fecha utilizando cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos, han demostrado que este tipo de dietas ricas en fibra podrían tener un papel protector en la prevención de la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. Además, las dietas ricas en hidratos de carbono y fibra se asocian a una disminución de los niveles de insulina y a una mayor sensibilidad a ésta (Salmeron, 1997 a y b; Rimm, 1996; Liu, 2000).

En nuestro estudio, en cuanto a la eficacia observada en los parámetros bioquímicos del metabolismo de los hidratos de carbono, hemos observado una disminución en los niveles plasmáticos de glucosa post-prandiales (-22,2 mg/dl en el grupo Fibra *versus* -11,8 mg/dl en el grupo Control), junto a cambios mínimos en los niveles plasmáticos de glucosa pre-prandial y en los niveles sanguíneos de HbA_{1c}, sin apreciarse diferencias significativas entre los grupos Fibra y Control en ninguno de los parámetros estudiados. Se ha evidenciado también una importante disminución, en los dos grupos estudiados, de los niveles de insulina post-prandial, que aunque fue más marcada en el grupo Fibra (26% *versus* 23%), no mostró tampoco diferencias significativas respecto del grupo Control. Así mismo, en el grupo Fibra, se ha podido apreciar una disminución de aproximadamente un 10% en el porcentaje de pacientes sometidos durante el estudio a tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes (Metformina), en relación a la reducción del 7,5% observada en el grupo Control.

Nuestros datos son parcialmente coincidentes con los obtenidos en los diferentes estudios clínicos randomizados y controlados realizados en los últimos 25 años, publicados en un reciente meta-análisis, en el que se afirma que las dietas moderadas en hidratos de

carbono y ricas en fibra comparadas con dietas moderadas en hidratos de carbono y bajas en fibra, se asocian con valores significativamente menores de glucosa post-prandial (Anderson, 2003). Sin embargo, la mayoría de estudios analizados en este meta-análisis, han estudiado el efecto de la fibra dietética sobre el control metabólico de pacientes diabéticos, únicamente a corto plazo (estudios de hasta 90 días). Este hecho, juntamente con la gran variabilidad en la cantidad de fibra utilizada en los diferentes estudios analizados, no permite extraer conclusiones sólidas sobre el tema. Por otro lado, en estos estudios de intervención, parece ser que solamente las fibras solubles viscosas, como en el caso de nuestro estudio, tendrían un papel importante en la reducción de la glicemia postprandial (Würsch, 1997; Anderson, 1997; Weinstock, 1998) y la mejoría de otros factores de riesgo cardiovascular (Vuskan, 1999; Jenkins, 2000; Brown, 1999; Glore, 1994). Entre las fibras ensayadas como suplemento, para observar el efecto de su administración sobre la respuesta glicémica post-prandial o post-sobrecarga de glucosa tenemos el plantago ovata o psyllium (Jarjis, 1984; Frati-Munari, 1989; Pastors, 1991; Florholmen, 1982; Sartor, 1981; Sierra, 2001), el glucomanano (Eblhara, 1981; Doi, 1983; Shima, 1983; Magnati, 1984; Morgan, 1990), la goma guar (Jenkins, 1978; Morgan, 1979; Levitt, 1980; Jarjis, 1984; Blackburn, 1984; Morgan, 1990; Glore, 1994) o la pectina (Holt, 1979; Williams, 1980). Aunque no de forma universal (Glore, 1994), en casi todos los casos se ha observado una reducción de la respuesta glicémica, aunque existen contados estudios que comparen el efecto de los diferentes tipos de fibra (Jenkins, 1978; Jarjis, 1984; Morgan, 1990; Glore, 1994) o que observen el efecto de la asociación de diferentes tipos de fibra. Ninguno de estos estudios ha comparado los efectos de la asociación de glucomanano y plantago ovata.

Cabe destacar también que, en la mayoría de ensayos clínicos que han estudiado el efecto de las dietas hipocalóricas sobre el control metabólico de los hidratos de carbono en pacientes diabéticos, han sido únicamente los pacientes que lograron una mayor pérdida ponderal los que consiguieron, conjuntamente, una mejoría en los niveles de glucosa plasmática, con una relación positiva entre el grado de pérdida ponderal conseguida y la disminución de los niveles de glucemia (Anderson, 2003). Estos datos son coincidentes

con los obtenidos en nuestro estudio, en los que la discreta pérdida ponderal conseguida en ambos grupos podría justificar, en parte, las diferencias no significativas obtenidas en los niveles plasmáticos de glucosa e insulina post-prandial, así como en los niveles sanguíneos de HbA_{1c}. No obstante, es remarcable que a pesar de la menor pérdida ponderal obtenida, la disminución de la glucemia post-prandial y la insulinemia post-prandial resultó ser más acusada en el grupo Fibra respecto del grupo Control, aunque sin observarse diferencias significativas entre ellos.

Resultados de recientes estudios refieren la necesidad de ingerir grandes cantidades de fibra dietética en pacientes con diabetes tipo 2 para conseguir beneficios metabólicos sobre el control glicémico y sobre la hiperinsulinemia (*American Diabetes Association*, 2002). En nuestro estudio, la cantidad total de fibra dietética ingerida en ambos grupos (20-30 gramos/día) se sitúa en la banda inferior del rango de ingesta recomendada en la actualidad. La *American Diabetes Association* y otros organismos científicos recomiendan actualmente, a los diabéticos, consumir dietas conteniendo entre 30 y 40 gramos de fibra al día, reconociendo que la cantidad de fibra necesaria para mejorar el perfil glicémico es entre 2 y 3 veces superior a la consumida por la población de muchos países desarrollados (*American Diabetes Association*, 1998). Falta por dilucidar si la palatabilidad y los efectos gastrointestinales adversos asociados a estas elevadas cantidades de fibra dietética serían aceptadas y toleradas a largo plazo por la mayoría de la población. En este sentido, cabe destacar la buena tolerancia gastrointestinal y la ausencia de reacciones adversas asociadas a la suplementación con fibra dietética realizada en el presente estudio.

En cuanto al papel específico de la fibra dietética sobre la sensibilidad a la insulina, los datos de los estudios realizados durante las dos últimas décadas ofrecen resultados confusos. Así, aunque la ingesta de alimentos ricos en fibra parece estar asociada con un efecto beneficioso modesto en la sensibilidad a la insulina, cabe recordar que el incremento de la ingesta energética y el balance energético positivo podrían ser los factores nutricionales más importantes en la aparición de la resistencia a la insulina

(Jenkins, 2000). Además, la restricción energética, independientemente de la composición de la dieta, podría ser la mejor aproximación nutricional para tratar la resistencia a la insulina (Bessesen, 2001). Algunos estudios realizados en pacientes diabéticos han demostrado una mejora en la sensibilidad a la insulina o disminución de las necesidades de insulina, gracias al uso de alimentos ricos en fibra cereal (Karlström, 1984; Harold, 1985). Sin embargo, la fibra cereal aislada no parece reducir la tasa de absorción de hidratos de carbono. Cabe recordar que cualquier cambio en la composición en hidratos de carbono de la dieta, se acompaña simultáneamente de cambios recíprocos en otros nutrientes de la dieta, y éste puede ser un factor confusor a la hora de establecer relaciones causales. Por lo que respecta a la fibra soluble aislada, aunque algunos estudios realizados a corto plazo han comunicado que puede mejorar la sensibilidad a la insulina en individuos sanos (Landin, 1992) así como en pacientes diabéticos (Tagliaferro, 1985), no disponemos de un número suficiente de ensayos que aporten la evidencia científica necesaria para afirmar con rotundidad que los suplementos de fibra soluble ejercen un efecto beneficioso en la sensibilidad a la insulina, especialmente a largo plazo. Nuestro estudio, tampoco confirma este hecho, ya que aunque sí que hemos observado una disminución de los niveles plasmáticos de insulina post-prandial, no han habido diferencias significativas respecto al grupo Control. No obstante hay que tener presente que factores metodológicos como el tipo de individuos estudiados, el tipo de fibra utilizada y el contenido en hidratos de carbono de la dieta podrían justificar esta ausencia de efecto.

En definitiva, si bien los efectos de la fibra sobre el peso corporal y el perfil glicémico han sido ampliamente documentados a corto plazo, existen pocos estudios y contradictorios respecto a la pérdida ponderal conseguida y al control metabólico de la diabetes a largo plazo (Hanai, 1997; Groop, 1993), por lo que parece aventurado confirmar con rotundidad la prolongación de estos efectos más allá de los 3 meses. Además, nuestro estudio experimental a medio-largo plazo tampoco confirma este hecho.

3.3. Eficacia en el metabolismo de los lípidos.

En cuanto a los niveles plasmáticos de colesterol, vale la pena recordar que es uno de los factores de riesgo mayores de la enfermedad coronaria (Kannel, 1971), que a su vez es una de las principales causas de mortalidad en los países occidentales (*National Center for Health Statistics and the American Heart Association*, 1992). La reducción de los niveles plasmáticos de colesterol total y LDLc, disminuye el riesgo de eventos coronarios. En este sentido la intervención dietética, acompañada o no de la terapia farmacológica, es la primera línea terapéutica a utilizar (*Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults*, 1993).

El incremento de la ingesta de fibra dietética es una de las recomendaciones dietoterapéuticas a utilizar para conseguir la disminución de la colesterolemia (Trowell, 1981). La mayoría de estudios epidemiológicos han sugerido que la fibra dietética está inversamente relacionada con la enfermedad coronaria (*Expert panel on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*, 1998; Kromhout, 1982; Morris, 1977; Khaw, 1987; Humble, 1993; Rimm, 1996). Diversos estudios observacionales longitudinales, han constatado una relación inversa significativa entre la ingesta total de fibra y la mortalidad de origen cardiovascular y mortalidad en general (Kromhout, 1982; Rimm, 1996; Wolk, 1999). El problema es que no se ha podido delimitar si esta relación inversa es debida a la mayor ingesta de fibra dietética o es, simplemente, el reflejo de un estilo de vida más saludable, que incluiría una mayor ingesta de hidratos de carbono complejos y menor ingesta de grasa saturada (Sacks, 1975; Burslem, 1978; Knuiman, 1982).

Los pacientes de nuestro estudio mostraron en los resultados de eficacia sobre los parámetros del metabolismo lipídico, un aumento prácticamente despreciable en los niveles plasmáticos de colesterol total, junto a un incremento significativo de los valores plasmáticos de HDLc en el grupo Fibra respecto del grupo Control (5,8 mg/dl *versus* -0,3 mg/dl, P=0,01). Además, aunque sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas, el grupo Fibra experimentó un descenso en los valores plasmáticos de LDLc

en comparación con el aumento observado en el grupo Control (-3,1 mg/dl *versus* 5,9 mg/dl). En cambio, los valores plasmáticos de los triglicéridos disminuyeron únicamente en el grupo Control, aunque sin evidenciarse diferencias significativas respecto del grupo Fibra. Diferentes estudios de intervención realizados en seres humanos, demuestran que el consumo elevado de fibra dietética, ejerce un efecto saludable sobre el metabolismo lipídico, especialmente la fibra de predominio hidrosoluble, observándose una disminución significativa de los niveles séricos de colesterol total y LDLc, y al mismo tiempo, una menor incidencia de enfermedades coronarias. Estos estudios demuestran, en resumen, que las formas solubles como la pectina, el psyllium, la goma guar y los β -glucanos de la avena, disminuyen la colesterolemia tanto en sujetos sanos como en aquellos que presentan una dislipemia. Se han ensayado otros tipos de fibras solubles como las semillas de lino y también ciertas fibras insolubles como el salvado de arroz y el tallo de ruibarbo, pero los porcentajes de reducción observados sobre el colesterol son similares (Jenkins, 2000). Por otro lado, la fibra insoluble como la presente en el trigo o la celulosa, no presentan este efecto hipocolesterolemizante, a no ser que desplacen alimentos ricos en grasas saturadas y colesterol (Keys, 1961; Anderson, 1987; Kushi, 1985; Khaw, 1987; Rimm 1996; Anderson, 1990; Jenkins, 1993).

A pesar de estos datos, Brown y cols. realizaron un estudio de meta-análisis que evidenció que los efectos sobre las concentraciones de colesterol total de las diferentes fibras viscosas estudiadas eran más bien modestas. En este meta-análisis, realizado en base a 67 estudios controlados randomizados o *crossover*, sobre una población total de 2.990 sujetos, se ha señalado que, utilizando dosis entre 2 y 30 g/día de fibra soluble (en forma de suplemento o alimentos ricos en fibra *versus* placebo o dieta pobre en fibra dietética, respectivamente) durante un periodo mínimo de 14 días, los resultados muestran una reducción media de los niveles de colesterol total de 1,10 mg/dl (0,87-1,34) y del LDLc de 1,13 mg/dl (0,89-1,37). Las dietas con mayor cantidad de fibra soluble reducen también las concentraciones plasmáticas de HDLc en 0,07 mg/dl (0,01-0,13), mientras que no afectan los niveles de triglicéridos. Cabe destacar que todos estos

estudios han analizado el efecto a corto plazo y que se realizaron en condiciones de dietas isoenergéticas y no de ingesta moderadamente hipocalórica (tabla 38) (Brown, 1999).

Tabla 38. Cambio neto en los niveles lipídicos sanguíneos (mmol/l por gramo de fibra soluble) en sujetos que han consumido dietas ricas en fibra soluble o suplementos (2-30 g/día) *versus* dietas pobres en fibra o placebo.

Lípido analizado	Fibra	n	Número de estudios	Cambio neto
Colesterol total				
	Avena	1600	25	-0,037
	Psyllium	757	17	-0,028
	Pectina	277	7	-0,070
	Goma guar	341	17	-0,026
	Todos	2975	66	-0,028
LDLc				
	Avena	1439	22	-0,032
	Psyllium	757	17	-0,029
	Pectina	117	4	-0,055
	Goma guar	218	12	-0,033
	Todos	2531	55	-0,029
HDLc				
	Avena	1542	24	-0,001
	Psyllium	757	17	-0,004
	Pectina	277	7	-0,004
	Goma guar	302	15	-
	Todos	2878	63	-0,003
Triglicéridos				
	Avena	1374	20	0,006
	Psyllium	720	16	0,003
	Pectina	247	6	-0,021
	Goma guar	338	17	-0,001
	Todos	2679	59	-0,001

Nota: en todos los estudios hubo un período previo, de al menos 14 días, de dieta baja en grasas y colesterol. Los cambios dietéticos en ambos grupos se realizaron en condiciones isoenergéticas.

Además, existe el debate de la importancia cuantitativa del descenso en la colesterolemia producido por las fibras solubles. El rango de variación en los niveles circulantes de colesterol total oscila, en los diferentes ensayos realizados, desde -18% hasta 0% utilizando avena, desde -17% a 3% utilizando psyllium, desde -16% a -5% utilizando pectina y desde -17% a 4% utilizando goma guar. Al representar los resultados de todos los estudios analizados se observa que existe una gran variabilidad entre ellos, y que no existe una relación lineal dosis-respuesta en el cambio neto en los niveles plasmáticos de colesterol total y LDLc respecto de la dosis media diaria de fibra soluble (Brown, 1999).

Las razones de esta gran variabilidad incluyen problemas metodológicos como las pequeñas muestras de individuos analizadas, las diferentes dosis de fibra administrada, las diferentes dietas previas al estudio, los cambios concurrentes en el peso corporal, la variabilidad en la valoración de la ingesta alimentaria durante el estudio y los diferentes tipos de individuos analizados. En el caso de los cambios concurrentes del peso corporal parece claro que, tal y como describen diversos ensayos clínicos, la disminución en los niveles plasmáticos de colesterol total, LDLc y triglicéridos se relacionan positivamente con la pérdida ponderal (Anderson, 2003). En este sentido, la discreta pérdida ponderal obtenida en nuestro estudio justificaría, en parte, el escaso efecto observado sobre los niveles plasmáticos de colesterol total, LDLc y triglicéridos, y la ausencia de diferencias significativas entre los grupos.

Además, algunos ensayos clínicos sugieren que los pacientes hipercolesterolémicos son más respondedores que las personas normolipémicas (Anderson, 1995; Ripsin, 1992). Por tanto, factores confusores no adecuadamente controlados durante los estudios realizados, como la variación del peso corporal, los cambios en la ingesta lipídica y el tipo de dieta realizada, podrían desempeñar un efecto nada desdeñable en los resultados obtenidos, y por tanto, limitar la capacidad de extraer conclusiones en un sentido u otro. Finalmente el sesgo hacia estudios que han mostrado resultados positivos es un factor a tener siempre en cuenta en todo tipo de meta-análisis, y si estuviera actuando en este caso, el pequeño efecto hipocolesterolemiante observado aún estaría más atenuado.

En cuanto a la elevación estadísticamente significativa y a medio-largo plazo del HDLc observada en los pacientes de nuestro estudio, cabe destacar que también ha sido comunicada por otros autores. Solà y cols., en un ensayo randomizado y cruzado realizado en pacientes con cardiopatía isquémica y niveles de LDLc <130 mg/dl, la administración durante 8 semanas de 10,5 gramos/día de Ispaghula husks *versus* la misma cantidad de semillas de plantago ovata, en el contexto de una dieta isocalórica y con un 30% del aporte calórico en forma de grasas, se asoció a un incremento significativo del 7,5% de los niveles plasmáticos de HDLc sin acompañarse de pérdida ponderal (Solà, 2001). Estos resultados junto al aumento del 13% obtenido a más largo plazo en nuestro estudio, sugieren que los suplementos de fibra dietética compuesta por Ispaghula husk, asociada o no a glucomanano, contribuyen a mejorar el perfil lipídico a medio y largo plazo en individuos de alto riesgo cardiovascular. Este efecto es especialmente importante ya que las dietas bajas en ácidos grasos saturados y colesterol, utilizadas para reducir los niveles de colesterolemia, reducen tanto el LDLc como el HDLc. Por tanto, el presente estudio apoya el uso de suplementos de plantago ovata y glucomanano, para estabilizar y mantener las concentraciones plasmáticas de HDLc. No obstante todavía no conocemos los mecanismos por los que este tipo de fibra dietética modifica las concentraciones de esta clase de lipoproteínas.

No obstante, el principal beneficio que se puede obtener de consumir alimentos ricos en fibra dietética podría ser un patrón dietético con una ingesta baja de ácidos grasos trans-insaturados y saturados, junto a una ingesta alta de nutrientes protectores como los ácidos grasos insaturados, minerales, folatos y vitaminas antioxidantes.

En la práctica clínica, se han venido utilizando las dietas ricas en fibra dietética, así como los suplementos de fibra dietética, con el objetivo de disminuir la colesterolemia y así prevenir las enfermedades cardiovasculares. Las últimas recomendaciones del panel de expertos americanos sobre el control del colesterol (NCEP-III), sugieren la conveniencia de añadir a la dieta una cantidad variable de fibra soluble (10-25 g/día) y de fitoesteroles (2g/día) (*Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol*

in Adults of the NCEP, 2001), como estrategia en prevención primaria o secundaria para retrasar el tratamiento farmacológico o evitar incrementar innecesariamente la dosificación de los fármacos hipolipemiantes.

3.4. Eficacia en la tensión arterial.

Otro factor de riesgo importante de la enfermedad coronaria, así como también del ictus y de la insuficiencia renal es la hipertensión arterial (Chobanian, 2003). Las modificaciones del estilo de vida, incluyendo la pérdida de peso corporal, la reducción de la ingesta de sodio, la ingesta moderada de etanol, el incremento en la ingesta de potasio y el incremento de la actividad física constituyen las recomendaciones universalmente aceptadas tanto para la prevención como para el tratamiento de la hipertensión arterial (Whelton, 2002). Se han sugerido también otras modificaciones dietéticas, pero no existen todavía suficientes evidencias como para ser recomendadas de forma generalizada a la población.

Estudios observacionales han sugerido que la ingesta de fibra dietética está inversamente relacionada con las cifras tensión arterial (Ascherio, 1996; Sacks, 1988). Si se lograra demostrar su eficacia, el incremento de la ingesta de fibra dietética constituiría una herramienta terapéutica sencilla, no invasiva y universalmente aceptada contra la hipertensión arterial.

Las cifras de tensión arterial al final de nuestro estudio, mostraron una ligera disminución de las cifras sistólicas y diastólicas en el grupo Fibra, aunque sin alcanzar una significación estadística respecto al grupo Control. Si comparamos nuestros resultados con los de otros autores, comprobaremos que solamente en algunos de los ensayos clínicos randomizados realizados hasta el momento se ha podido demostrar un efecto hipotensor asociado a la ingesta de fibra dietética (Kelsay, 1978; Brussard, 1981; Onning, 1999; Saltzman, 2001). El único meta-análisis realizado acerca del efecto de la ingesta elevada de fibra dietética sobre la tensión arterial, que ha sido publicado muy recientemente (Whelton, 2005) y basado en la evidencia de 25 ensayos clínicos

randomizados y controlados, sobre una población total de 1477 individuos de diferentes características étnico-geográficas, demuestra que la ingesta de una dieta rica en fibra se asocia a una reducción significativa de $-1,65$ mmHg de la tensión arterial diastólica y a una reducción no significativa de $-1,15$ mmHg de la tensión arterial sistólica. Este mismo estudio señala que la reducción en la tensión arterial es significativa en pacientes hipertensos ($-5,95$ y $-4,20$ mmHg en la tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente) y se sugiere una pequeña y no concluyente, reducción en personas normotensas ($0,09$ y $-0,74$ mmHg en la tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente). Estos resultados son parcialmente coincidentes con los de nuestro estudio, realizado sobre una población mayoritariamente hipertensa, en el que hemos podido evidenciar en el grupo Fibra, a pesar de la discreta reducción ponderal, una disminución no significativa de $-0,87$ mmHg de la tensión arterial sistólica y de $-2,17$ mmHg de la tensión diastólica, respecto a un ligero aumento en el grupo Control en ambas cifras tensionales.

Sin embargo, muchos de estos estudios de intervención se han realizado durante periodos cortos de tiempo y con una muestra de pequeño tamaño que no ha proporcionado suficiente poder estadístico para detectar un efecto hipotensor que aunque modesto, podría ser importante para el control de la enfermedad. Además, una vez más, la gran heterogeneidad de los estudios analizados dificulta la evidencia científica. Como se puede observar en la tabla 39, aparte del hecho de la presencia o no de la hipertensión arterial, factores como la ausencia de una relación lineal dosis-respuesta y la presencia o no de pérdida ponderal concomitante condicionan sustancialmente la eficacia hipotensora de la fibra dietética. También cabe remarcar que la forma en que se administra la fibra también puede suponer un factor confusor, dado que otros componentes nutricionales presentes en la fruta y la verdura, como la importante cantidad de potasio que aportan estos alimentos, podría también ejercer un efecto hipotensor añadido y no controlado en los estudios que utilizaron esta fuente natural de fibra dietética. Todo ello hace necesario la realización de más ensayos clínicos con un mayor periodo de intervención y que examinen el efecto de diferentes tipos de fibra.

En este sentido, nuestro ensayo clínico randomizado y controlado, que ha analizado el efecto a medio-largo plazo de la suplementación con fibra dietética (plantago ovata y glucomanano) en el ámbito de una dieta controlada, evidencia que el grupo Fibra, a pesar de perder menos peso respecto del grupo Control, tiende a una mayor reducción de la tensión arterial aunque sin alcanzar significación estadística.

Tabla 39. Análisis de los estudios realizados en individuos adultos sometidos a dietas ricas en fibra soluble o suplementos *versus* dietas pobres en fibra o placebo, sobre las cifras de tensión arterial.

Subgrupo	Δ TA Sistólica (mmHg)		Δ TA Diastólica (mmHg)	
	Nº estudios	Efecto	Nº estudios	Efecto
Hipertensión				
Sí	5	-5,95	5	-4,20
No	20	-0,14	20	-0,78
Duración				
< 8 semanas	12	0,25	12	-0,60
> 8 semanas	13	-3,12	13	-2,57
Ingesta de Fibra				
<7,1 g/día	11	-1,25	11	-1,77
7,1-18,9 g/día	8	-3,40	8	-1,97
>18,9 g/día	6	2,61	6	-1,04
Tipo de Fibra				
Frutas/Vegetales	4	-1,15	4	-4,17
Cereales	9	-1,59	9	-0,66
Suplementos	8	-1,26	8	-2,44
Pérdida de peso				
Sí	9	-2,01	9	-2,56
No	8	-0,79	8	-1,52

3.5. Eficacia en los marcadores inflamatorios.

Los resultados de nuestro estudio no indican que exista relación entre la suplementación con fibra dietética y los niveles séricos de PCR y Ferritina, ni con el recuento leucocitario total. No obstante, en el grupo Fibra se observó una disminución de los niveles séricos de PCR en comparación al aumento en el grupo Control, aunque sin apreciarse diferencias significativas entre ellos. Los resultados obtenidos acerca de esta cuestión por otros autores son contradictorios. Por un lado, algunos estudios epidemiológicos han sugerido que la ingesta de fibra dietética se asocia de forma inversa a las concentraciones séricas de PCR (Ma, 2006; Ajani, 2004) pero un reciente trabajo ha mostrado que la ingesta de fibra dietética en forma de granos enteros no se correlaciona con los niveles séricos de PCR, IL-6 ni las concentraciones de fibrinógeno (Jensen, 2006).

Se ha comunicado que la ingesta de fibra dietética podría ser un importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, aunque los mecanismos de como una ingesta elevada de fibra dietética reduciría el riesgo cardiovascular no han sido totalmente esclarecidos (Rosamond, 2002). Se han sugerido diversos mecanismos como el efecto hipocolesterolemizante, la modulación de la glucosa plasmática, el efecto sobre la insulina, el efecto hipotensor, el efecto sobre el peso corporal y sobre la fibrinólisis (Pereira, 2000). Sin embargo, el posible papel de la fibra dietética en el proceso inflamatorio no se ha establecido todavía. Actualmente, disponemos de pocos datos acerca de las posibles relaciones entre factores dietéticos (especialmente la ingesta de fibra dietética) y marcadores inflamatorios. Entre estos últimos, la PCR ha sido recientemente reconocida como un marcador independiente de futuros eventos cardiovasculares y de diabetes *mellitus* (Blake, 2002; Ma, 2006).

En definitiva, aunque algunos estudios epidemiológicos apuntan a una relación inversa entre la ingesta de fibra dietética y los niveles plasmáticos de PCR, no existe base científica suficiente que permita confirmar con rotundidad este hecho. Nuestro estudio experimental a medio-largo plazo tampoco confirma esta hipótesis. Además, hay que recordar las limitaciones asociadas a estos estudios epidemiológicos como son: los

posibles factores confusores desconocidos o no controlados, su naturaleza transversal que no permite establecer relaciones causales, la variabilidad en la metodología de registro de la ingesta de fibra dietética y la no disponibilidad de datos que permitan establecer la posible asociación por separado de cada clase de fibra con los niveles de PCR.

3.6. Limitaciones de nuestro estudio.

- Cabe destacar el menor tamaño de la muestra finalmente analizada (n=49) respecto al tamaño esperado. Esta circunstancia fue debida a la dificultad que supuso el reclutamiento, en un entorno hospitalario, de pacientes ambulatorios que cumplieran todos los criterios de inclusión del proyecto. El tamaño de la muestra analizado ha disminuido, sin duda, la potencia estadística de los resultados obtenidos en el presente estudio. El origen multicéntrico de los pacientes estudiados, no obstante, mejora parcialmente la representatividad de la muestra analizada sobre la población de referencia estudiada.
- El tipo y cantidad de patologías presentes en la población estudiada, con presencia de, como mínimo 2 factores mayores de riesgo cardiovascular (obesidad y diabetes), junto a una población mayoritariamente hipertensa (68% del grupo Fibra y 61% del grupo Control) y unos porcentajes nada despreciables de dislipemia en el grupo Fibra (41%) pueden haber dificultado el grado de respuesta y la eficacia en las variables estudiadas conseguida por el suplemento de fibra, como ya ha sido descrito por otros autores (Anderson, 2003).
- La actividad física realizada por los pacientes durante el estudio fue mayoritariamente leve o principalmente sedentaria (84% en el grupo Fibra y 72,5% en el grupo Control). Este hecho no ha contribuido, sin duda, a conseguir una mayor pérdida ponderal ni a evitar la recuperación ponderal ocurrida en último periodo del estudio. Caber recordar que la actividad física regular, por sí sola, si bien ejerce un efecto modesto sobre la pérdida ponderal, sí que tiene unos efectos saludables sobre la sensibilidad a la insulina, los niveles de glucemia, y se considera una herramienta

importante para conseguir el mantenimiento de la pérdida de peso corporal a largo plazo (ADA, 2002).

- A pesar que el grupo Fibra recibió mayor cantidad de fibra soluble (10,5 gramos al día en forma de suplementos de plantago ovata y glucomanano), la cantidad total de fibra ingerida por los pacientes de ambos grupos (aproximadamente entre 20 y 30 g/día) no fue muy diferente, ya que si contabilizamos la fibra ingerida en la dieta registrada y la de los suplementos de fibra administrados en el grupo Fibra, se puede apreciar que únicamente hubo un consumo superior de aproximadamente entre 6-7 g/día en el grupo Fibra respecto del grupo Control. Este hecho podría contribuir a la inexistencia de diferencias significativas en la pérdida ponderal entre ambos grupos de estudio.
- Cabe añadir también que el prolongado tiempo de seguimiento del estudio (7 meses) puede incidir negativamente, especialmente en el caso de pacientes ambulatorios, en el grado de adherencia a la dieta hipocalórica y al tratamiento con suplementos de fibra dietética (3 sobres diarios). A pesar de que el grado de adherencia, tanto a la dieta como a los suplementos, fue monitorizado a lo largo de todo el estudio, este hecho podría ser uno de los factores responsables de la ligera recuperación del peso corporal observada en ambos grupos de intervención en la última parte del estudio.
- Los resultados observados en el contenido nutricional medio de la ingesta alimentaria durante el estudio, demuestran que la dieta recibida por ambos grupos de estudio no fue excesivamente restrictiva en cuanto a las calorías ingeridas (aproximadamente 1648 kcal/día en el grupo Fibra *versus* 1482 kcal/día en el grupo Control). Desde el punto de vista nutricional, hay que destacar que el contenido calórico en hidratos de carbono (39,6% en el grupo Fibra y 41,9% en el grupo Control) fue inferior al deseado por nosotros y también al mayoritariamente recomendado en el tratamiento dietético del exceso ponderal en pacientes diabéticos (55-60%). En este mismo sentido, en el grupo Fibra se observó un contenido calórico lipídico excesivo (35,9%) en el contexto de los pacientes tratados. En este sentido, cabe recordar que cuando se pretende realizar un tratamiento dietético para perder peso, es precisamente la ingesta de grasas la más importante a restringir (ADA, 2002).

VII. CONCLUSIONES

1. El 48,8% y el 72,5% de la población estudiada del *Examen de Salut Catalunya 2002* presenta una ingesta de fibra dietética inferior a la recomendada por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria y la Organización Mundial de la Salud, respectivamente.
2. En esta población, la ingesta total de fibra dietética no se modifica con la edad aunque es superior en el sexo masculino. Sin embargo, cuando la ingesta de fibra se ajusta por la energía consumida, ésta aumenta con la edad en ambos sexos, siendo siempre superior en el sexo femenino.
3. En la población catalana estudiada, la ingesta de fibra dietética no se relaciona de forma estadísticamente significativa con los parámetros de adiposidad o la presencia de alteraciones metabólicas como la diabetes y la dislipemia.
4. La administración simultánea de glucomanano y plantago ovata se asocia, en individuos sanos, a una mejor respuesta glicémica post-sobrecarga oral de glucosa, respecto de la ingesta aislada de glucomanano.
5. En pacientes diabéticos tipo 2 con exceso de peso la administración de una dieta moderadamente hipocalórica comporta a medio-largo plazo una pérdida del 5% del peso corporal.
6. En pacientes diabéticos con exceso de peso, la ingesta diaria suplementaria de 10,5 gramos de una asociación de fibras dietéticas solubles en el contexto de una dieta moderadamente hipocalórica no confiere una pérdida ponderal adicional a medio-largo plazo.

7. La toma diaria de un suplemento de fibra dietética durante seis meses comporta una tendencia a una mayor reducción en los niveles de glicemia e insulinemia post-prandiales que la observada en el grupo Control, aunque sin alcanzar la significación estadística.
8. No se observan diferencias en los niveles de glicemia pre-prandial ni en los niveles sanguíneos de hemoglobina glicosilada asociados al tratamiento a medio-largo plazo con fibra dietética en comparación al grupo Control.
9. En el contexto de una dieta moderadamente hipocalórica, la suplementación diaria a medio-largo plazo con plantago ovata y glucomanano, se asocia a una disminución de aproximadamente un 10% en el número de pacientes que requieren tratamiento con antidiabéticos orales, aunque esta reducción no fue estadísticamente diferente a la observada en el grupo Control.
10. En pacientes diabéticos tipo 2 con exceso de peso, la suplementación con fibra a medio-largo plazo comporta un aumento estadísticamente significativo de un 13% en los niveles plasmáticos de HDLc respecto al grupo Control. Asimismo, los niveles plasmáticos de LDLc tendieron a disminuir en el grupo Fibra mientras que tendieron a aumentar en el grupo Control, si bien las diferencias en los cambios entre grupos no fueron significativas.
11. En este tipo de pacientes, las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica no varían de forma significativa como consecuencia de la suplementación diaria a medio-largo plazo con esta asociación de fibras dietéticas.
12. No se ha podido evidenciar un efecto saciante post-prandial adicional asociado a la administración de fibra dietética a medio-largo plazo.
13. En las condiciones descritas del estudio, la ingesta suplementaria de una mezcla de fibras solubles no favorece cambios significativos en los marcadores séricos inflamatorios estudiados.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. AACE/ACE Position Statement on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Obesity (1998 Revision). *Endocr Pract* 1998; 4: 297-350.
2. Ajani U, Ford ES, Mokdad AH. Dietary fiber and C-reactive protein: findings from National Health Examination Survey Data. *J Nutr* 2004; 134: 1181-1185.
3. Al-Assaf S, Phillips G, Peter W et al. Molecular weight, tertiary structure, water binding and colon behaviour of Ispaghula Husk fibre. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 211-216.
4. Aldoori W. A prospective study of dietary fiber types and symptomatic diverticular disease in men. *J Nutr* 1998; 128: 714-719.
5. Alfieri MAH, Pomerleau J, Grace DM, Anderson L. Fiber intake of normal weight, moderately obese and severely obese subjects. *Obes Res* 1995; 3: 541-7.
6. Ali R, Staub J, Leveille GA et al. Dietary fiber and obesity. In: *Dietary Fiber in Health and Disease*. Vahouny GV, Kritchevsky D, eds. New York, Plenum Press 1982.
7. Alles MS, de Roos NM, Bakx JC et al. Consumption of fructooligosaccharides does not favorably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 64-69.
8. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: S4-S36.
9. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25: 2002-212.
10. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: S32-S35.
11. American Gastroenterology Association (AGA). AGA technical review: impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *Gastroenterology* 2000; 118: 1235-1257.
12. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2004 update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2004.
13. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diab Med* 1997; 14: S1-85.
14. Anderson JW, Allgood L, Turner J, Oeltgen PR, Daggy BP. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 466-473.

15. Anderson JW, Allgood LD, Lawrence A et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: Meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 472-9.
16. Anderson JW, Chen WJ. Plant fiber, carbohydrate and lipid metabolism. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 346-63.
17. Anderson JW, Deakins DA, Bridges SR. Soluble fibre hypocholesterolemic effects and proposed mechanisms. In: *Dietary fibre-chemistry, physiology and health effects*. Kritchevsky D, Bonfield C, Anderson JW, eds. New York, Plenum Press, 1990: 339-63.
18. Anderson JW, Gustafson NJ, Bryand CA. Dietary fiber and diabetes: a comprehensive review and practical application. *J Am Diet Assoc* 1997; 87: 1189-1197.
19. Anderson JW, Kendall CWC, Jenkins JA. Importance of weight management in type 2 diabetes: Review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003; 5: 331-9.
20. Anderson JW, Story L, Seiling B, Chen WJ, Petro MS, Story J. Hypocholesterolemic effects of oat-bran or bean intake for hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:1146-1155.
21. Anderson JW, Zeigler JA, Deakins DA et al. Metabolic effects of high-carbohydrate, high-fiber diets for insulin-dependent diabetic individuals. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 936-943.
22. Anderson JW. Dietary fiber, lipids and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 17G-22G.
23. Anderson JW. Dietary fibre, complex carbohydrate, and coronary artery disease. *Can J Cardiol* 1995; 11: 55G-62G.
24. Anderson JW. Whole grains protect against atherosclerotic cardiovascular disease. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 135-42.
25. Anonymus. *Dietary Reference Intakes; Proposed Definition of Dietary Fibre*. Washington, DC: Food and Nutrition Board of the Institute of Health, National Academy of Science, National Academy Press 2001.
26. Anonymus. The definition of dietary fibre. *Cereal Foods World* 2001; 46: 112-126.
27. Aranceta J, Pérez C, Amela C et al. *Encuesta Nutricional de la Comunidad de Madrid*. Madrid: Consejería de Salud de Madrid, 1994.
28. Aranceta J, Pérez C, Eguileor I et al. *Encuesta Nutricional del País Vasco*. Vitoria: Gobierno Vasco, 1990.
29. Aranceta J, Perez C, Serra-Majem LI et al. Prevalencia de la obesidad en España: Resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 608-612.
30. Ardawi MSM, Newsholme EA. Fuel utilization in colonocytes of the rat. *Biochem J* 1985; 231: 713.

31. Arija V, Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J et al. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus (IX). Evolución del consumo de alimentos y de su participación en la ingesta de energía y nutrientes y su relación con el nivel socioeconómico y cultural entre 1983 y 1993. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 174-9.
32. Ascherio A, Hennekens C, Willet WC et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure and hypertension among US women. *Hypertension* 1996; 27: 1065-1072.
33. Asp NG, Johansson CG. Techniques for measuring dietary fiber. In: *The Analysis of Dietary Fiber in Food*. James WPT, Theander O, eds. New York, Marcel Dekker, 1981: 173-189.
34. Asp NG, van Amelsvoort JMM, Hautvast JGA. Nutritional implications of resistant starch. *Nutr Res Rev* 1996; 9: 1-31.
35. Asp NG. Development of dietary fibre methodology. In: *Advanced Dietary Fibre Technology*. McCleary BV, Prosky L, eds. Oxford, Blackwell Science Ltd., 2001: 77-88.
36. Asp NG. Resistant starch. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: S1-S2.
37. Aspinall GO. Carbohydrate polymers of plant cell walls. In: *Biogenesis of Plant Cell Wall Polysaccharides*. Loewas F, ed. New York, Academic Pres, 1973: 95-115.
38. Association of Official Analytical Chemists (2000). Method 985.29 for dietary fibre.
39. Association of Official Analytical Chemists (2000). Method 991.43 for soluble and insoluble dietary fibre.
40. Association of Official Analytical Chemists (2000). Method 994.13; the Uppsala enzymic/chemical method.
41. Astrup A, Vrist E, Quaade F. Dietary fibre added to very low calorie diet reduces hunger and alleviates constipation. *Int J Obes* 1990; 14: 105-112.
42. Auffret A, Ralet MC, Guillon F et al. Effect of grinding and experimental conditions on the measurement of hydratio properties of dietary-fibers. *Food Sci Tec* 1994; 27: 166-172.
43. Blackburn NA, Redfern JS, Jarjis H et al. The mechanism of action of guar gum in improving glucose tolerance in man. *Clin Sci* 1984; 66: 329-336.
44. Badiali DP, Corzziari E, Habib FI et al. Effect of wheat bran in the treatment of chronic nonorganic constipation. A double-blind controlled trial. *Di Dis Sci* 1995; 40: 349-356.
45. Baer DJ, Rumpler WV, Miles CW et al. Dietary fiber decreases the metabolizable energy content and nutrient digestibility of mixed diets fed to humans. *J Nutr* 1997; 127: 579-86.
46. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts,

- and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diab Metab* 2002; 28: 364-76.
47. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 201-8.
 48. Bardy JD, Malo JL, Seguin P, Ghezso H. Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing psyllium. *Am Rev Reper Dis* 1987; 135: 1033-1038.
 49. Barkeling B, Rossner S, Bjorvell H. Efficiency of a high-protein meal (meat) and a high carbohydrate meal (vegetarian) on satiety measured by automated computerized monitoring of subsequent food intake. *Int J Obes* 1990; 14: 743-751.
 50. Beer-Borst S, Hercberg S, Morabia A et al. Dietary patterns in six European populations: results from EURALIM, a collaborative European data harmonization and information campaign. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 253-262.
 51. Bell EA, Castellanos VH, Pelkman CL et al. Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 412-20.
 52. Bell EA, Rolls BJ. Energy density of foods affects energy intake across multiple levels of fat content in lean and obese women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1010-8.
 53. Bellisent-Funel MC. Structure of confined water. *J Phys Condens Matter* 2001; 13: 9165-9177.
 54. Benno Y, He F, Hosada M et al. Effects of *Lactobacillus GG* yoghurt on human intestinal microecology in Japanese subjects. *Nutr Tod* 1996; 31: 9-11S.
 55. Bersohn I, Walker ARP, Higgison J. *S Afr M J* 1956; 30: 411.
 56. Bessesen DH. The role of carbohydrates in Insulin Resistance. *J Nutr* 2001; 131: 2782-2786.
 57. Biancardi G, Palmiero L, Ghirardi PE. Glucosaminan in the treatment of overweight patients with osteoarthritis. *Curr Ther Res* 1989; 46: 908-912.
 58. Bird AR, Hayakawa T, Gooden JM et al. Coarse brown rice increases fecal and large bowel short-chain fatty acids and starch but lowers calcium in the large bowel of pigs. *J Nutr* 2000; 130: 1780-1787.
 59. Björntorp P. Obesity. *Lancet* 1997; 350: 423-426.
 60. Blackwood AD, Salter J, Dettmar PW et al. Dietary fibre, physicochemical properties and their relationship to health. *J Royal Soc Prom Health* 2000; 120: 242-247.
 61. Blake G, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252: 283-294.

62. Blottière HM, Buecher B, Galmiche JP et al. Molecular analysis of the effect of short-chain fatty acids on intestinal cell proliferation. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 101-106.
63. Blundell JE, Burley VJ. Satiating, satiety and the action of fibre on food intake. *Int J Obes* 1987; 11: 9-25.
64. Bobroff EM, Kissileff HR. Effects of changes in palatability on food intake and the cumulative food intake curve in man. *Appetite* 1986; 7: 865-96.
65. Bonfield CT. Dietary fiber and body weight management. Kritchevsky D, Bonfield CT, eds. St. Paul, MN: Eagan Press, 1995: 459-65.
66. Borriello P, Drasar B, Tompkins A. Diet and fecal flora. A comparison of northern Nigeria and London. *Proc Nutr Soc* 1978; 37: 40.
67. Bosaeus I. Fibre effects on intestinal functions (diarrhoea, constipation and irritable bowel syndrome). *Clin Nutr Suppl* 2004; 1: 33-38.
68. Boyko EJ. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2000; 23: 465-471.
69. Brown DC, Doughty JC, George WD. Surgical treatment of esophageal obstruction after ingestion of a granular laxative. *Postgrad Med J* 1999; 75: 106.
70. Brown IL, Conway P, Topping D. The health potential of resistant starches in foods, an Australian perspective. *Scan J Nutr* 2000; 44: 53-58.
71. Brown IL, McNaught KJ, Moloney E. Hi-Maize™: new directions in starch technology and nutrition. *Food Australia* 1995; 47: 272-275.
72. Brugulat P, Sèculi E, Medina A et al. Encuesta de Salud de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 122-7.
73. Brown L, Rosner B, Willet W, Sacks F. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 30-42.
74. Bruno FA, Shah NP. Inhibition of pathogenic and putrefactive microorganisms by *Bifidobacterium* sp. *Milchwissenschaft* 2002; 57: 617-21.
75. Brussaard JH, Raaij JM van, Stasse-Wolthuis M et al. Blood pressure and diet in normotensive volunteers: absence of an effect of dietary fiber, protein or fat. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2023-2029.
76. Bryant MP. Nutritional features and ecology of predominant anaerobic bacteria of the intestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 1313-1320.
77. Burkitt DP, Trowell HC. Refined carbohydrate foods and disease: the implications of dietary fiber. London, Academic Press, 1975.

78. Burkitt DP, Walker ARP, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and transit times, and its role in the causation of disease. *Lancet* 1972; 2: 1408-1412.
79. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 1995; 25: 305-313.
80. Burton-Freeman B, Davis P, Schneeman BO. Postprandial satiety: the effect of fat availability in meals. *FASEB J* 1998; 12: A650-666.
81. Burton-Freeman B, Gietzen DW, Schneeman BO. Meal pattern analysis to investigate the satiating potential of fat, carbohydrate, and protein in rats. *Am J Physiol* 1997; 273: R1916-R1922.
82. Cairella G, Cairella M, Marchini G. Effect of dietary fibre on weight correction after modified fasting. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: S325-7.
83. Cairella M, Marchini G. Evaluation of the action of glucomannan on metabolic parameters and on the sensation of satiation in overweight and obese patients. *Clin Ter* 1995; 146: 269-274.
84. Cartier A, Malo JL, Dolovich J. Occupational asthma in nurses handling psyllium. *Clin Aller* 1987; 17: 1-6.
85. Centers for Disease Control and Prevention. The behavioral risk factor surveillance system: survey design, execution and use. Atlanta, GA 1996: Centers for Disease Control and Prevention.
86. Cesa F, Mariani S, Fava A, Rauseo R, Zanetti H. The use of vegetable fibers in the treatment of pregnancy diabetes and/or excessive weight gain during pregnancy. *Minerva Ginecol* 1990; 42: 271-4.
87. Cesnid. Farran A, Zamora R, Cervera P. Tablas de composición de alimentos del Cesnid. Editorial Mc-Graw Hill Internacional. Madrid, 2002.
88. Challa A, Ramkishan D, Chawa CB et al. Bifidobacterium longum and lactulose suppress azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 1997; 18: 517-21.
89. Chan JM. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17: 961-969.
90. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, Bergmann K, Gruñid S, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2000; 342: 1392-1398.
91. Chaplin MF. Fibre and water binding. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 223-7.
92. Chapman M, Grahn M, Boyle M et al. Butyrate oxidation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35: 73-76.

93. Chen HL, Wayne Huey-Herng Sheu, Tsai-Sung Tai, Yung-Po Liaw, Yi-Chuan Chen. Konjac supplement alleviated hypercholesterolemia and hyperglycemia in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind trial. *J Am Coll Nutr* 2003; 1: 36-42.
94. Chen W-JL, Anderson JW, Jennings D. Propionate may mediate the hypocholesterolemic effects of certain soluble plant fibres in cholesterol-fed rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984; 175: 215.
95. Cheng HH, Lai MH. Fermentation of resistant rice starch produces propionate reduced serum and hepatic cholesterol in rats. *J Nutr* 2000; 130: 1991-1995.
96. Chesson A, Monro J. Legume pectic substances and their degradation in the ovine rumen. *J Sci Food Agric* 1982; 33: 852-859.
97. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
98. Colditz GA. Weight as a risk factor for clinical diabetes in woman. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 501-513.
99. Colonna P, Mercier C. Gelatinization and melting of maize starches with normal and high amylose pheontypes. *Phytochemistry* 1985; 24: 1667-1674.
100. Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics. Carbohydrate and dietary fiber. In: *Pediatric Nutrition Handbook*. Elk Grove Village, 1998: 203-211.
101. Cummings J, Edmond LM, Magee A. Dietary carbohydrates and health: do we still need the fibre concept?. *Clin Nutr Suppl* 2004; 1: 5-17.
102. Cummings JH, Roberfroid MH and members of the Paris Carbohydrate Group. A new look at dietary carbohydrate: chemistry, physiology and health. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 417-423.
103. Cummings JH, Southgate DAT, Branch WJ et al. The digestion of pectin in the human gut and its effect on calcium absorption and large bowel function. *Br J Nutr* 1979; 41: 477-485.
104. Cummings JH, Bingham SA, Heaton KW, Eastwood MA. Fecal weight, colon cancer risk and dietary intake of non-starch polysaccharides (dietary fiber). *Gastroenterology* 1992; 103: 1783-9.
105. Danesh J, Whincup P, Walker K et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
106. Davidson MH, Maki KC. Effect of dietary inulin on serum lipids. *J Nutr* 1999; 129: 1474S-1477S.

107. Davidson MH, Maki KC, Kong JC et al. Long-term effects of consuming foods containing psyllium seed husk on serum lipids in subjects with hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 367-376.
108. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the diabetes control and complications trial. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
109. De Slegte J. Determination of trans-galactooligosaccharides in selected food products by ion-exchange chromatography: a collaborative study. *J AOAC* 2002; 85: 417-423.
110. Delzenne NM. Oligosaccharides: state of the art. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 177-182.
111. Després JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001; 33: 534-541.
112. Després JP. Treatment of obesity: need to focus on high-risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-720.
113. Doi K, Baba S. Diabetes and dietary fiber. *J Clin Nutr*, 1981; 59: 567-573.
114. Doi K, Matsuura M, Kawara A et al. Effect of glucomannan (konjac fiber) on glucose and lipid metabolism in normal and diabetic subjects. In: Genetic environmental interaction in diabetes mellitus. Melish SJ, Hanna J, Baba S, eds. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981: 306-312.
115. Doi K, Matsuura M, Kawara A et al. Influence of dietary fiber (konjac mannan) on absorption of vitamin B12 and vitamin E. *Tohoku J Exp Med* 1983; 141: 677-681.
116. Doi K, Matsuura M, Kawara A et al. Treatment of diabetes with glucomannan (konjac mannan). *Lancet* 1979; 1: 987-988.
117. Donowitz M, Kokke ET, Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhoea. *N Engl J Med* 1995; 332: 725-9.
118. Draser BS, Jenkins JA, Cummings JH. The influence of a diet rich in wheat fiber on the human faecal flora. *J Med Microbiol* 1976; 9: 423-431.
119. Drenowski A, Greenwood MRC. Cream and sugar: human preferences for high fat-foods. *Physiol Behav* 1983; 30: 629-33.
120. Drenowski A. Intense sweeteners and energy density of foods: implications for weight control. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 757-63.
121. Duncan KH, Bacon JA, Weinsier RL. The effects of high and low energy density diets on satiety, energy intake, and eating time of obese and nonobese subjects. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 763-7.
122. Duncan LJP, Rose K, Meiklejohn AP. Phenmetrazine hydrochloride and methylcellulose in the treatment of refractory obesity. *Lancet* 1960; 11: 1262-5.

123. Ebihara K, Masuhara R, Kiriyaama S. Plasma glucose flattening activity of a water soluble dietary fiber: effects of konjac mannan on gastric emptying and intraluminal glucose diffusion. *Nutr Rep Intl* 1981; 23: 1145-1156.
124. Eblhara K, Masuhara R, Kiriyaama S. Effect of konjac mannan, a water-soluble dietary fiber on plasma glucose and insulin responses in young men undercome glucose tolerance test. *Nutr Rep Intern* 1981; 23: 577-583.
125. Edelman B, Engell D, Bronstein P et al. Environmental effects on the intake of overweight and normal-weight men. *Appetite* 1986; 7: 71-83.
126. Edwards CA, Parrett AM. Dietary fibre in infancy and childhood. *Proc Nutr Soc*, 2003; 62: 17-23.
127. Effertz ME, Denman P, Slavin JL. The effects of soy polysaccharide on body weight, serum lipids, blood glucose, and fecal paramenters in moderately obese adults. *Nutr Res* 1991, 11: 849-59.
128. Eherer AJ. Effect of psyllium, calcium polycarbophil, and wheat bran on secretory diarrhea induced by phenolphthalein. *Gastroenterology* 1993; 104: 1007-12.
129. Eliasson K, Rytting KR, Hylander B, Rossner S. A dietary fibre supplement in the treatment of mild hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 1992; 10: 195-9.
130. Englyst HN, Cummings JH. Simplified method for the measurement of total non-starch polysaccharides by gas-liquid chromatography of constituent sugars as alditol acetates. *Analyst* 1984; 109: 937-942.
131. Englyst HN. Determination of carbohydrates and its composition in plant materials. In: *The Analysis of Dietary Fiber in Food*. James WPT, Theander O, eds. New York, Marcel Dekker, 1981: 173-189.
132. Esposito K, Marfella R, Ciotola M et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. A randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440-1446.
133. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. A randomised trial. *JAMA* 2003; 289: 1799-804.
134. Englyst NH, Hudson G. Colorimetric method for routine measurements of dietary fibre as non-starch polysaccharides. A comparison with gas-liquid chromatography. *Food Chemistry* 1987; 24: 63-76.
135. Estudio prospectivo Delphi: Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas. Madrid, Gabinete de estudios Bernard Krief, 1999.
136. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 716-730.

137. Evans AE, Ruidavets JB, McCrum EE et al. Dietary patterns, risk-factors and ischemic heart disease in Belfast and Toulouse. *QJM Monthly* 1995; 88: 469-477.
138. Everson GT, Daggy BP, McKinley C, Story JA. Effects of psyllium hydrophilic mucilloid on LDL-cholesterol and bile acid synthesis in hypercholesterolemic men. *J Lipid Res* 1992; 33: 1183-1192.
139. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 1486-2497.
140. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
141. Expert panel on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Inter Med* 1998; 158: 1855-1867.
142. Fanelli V, Angelico F, Stefanutti C et al. Effeti della integrazione della dieta abituale con le fibre di glucomannano nell' ipercolesterolemia. *Clin Ter* 1986; 119: 17-23.
143. FAO/WHO Expert Consultation. Carbohydrates in human nutrition. FAO Food and Nutrition Paper 66. Rome, FAO, 1998.
144. Federaton of American Societies for Experimental Biology. Physiological Effects and Health Consequences of Dietary Fiber. Washington, DC, Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology, 1987.
145. Feinberg M, Favier JC, Irald-Ripert J. Répertoire général des aliments (REGAL). FFN-CIQUAL-Inratec/Doc Lavoisier, 1991.
146. Fernández ML. Distinct mechanisms of plasma LDL lowering by dietary soluble fiber. Specific effects of pectin, guar gum and psyllium. *J Lip Res* 1995; 36: 2394-2404.
147. Fernández ML. Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 35-40.
148. Fernández-Bañares F, Gassull MA. Metabolismo colónico de la fibra: efectos fisiológicos y posibles indicaciones terapéuticas de los ácidos grasos de cadena corta. *Gastroenterol Hepatol* 1992; 15: 536-542.
149. Fernández-Bañares F. Randomized clinical trial of plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 427-433.
150. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.

151. Festa A, D'Agostino RJ, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.
152. Finegold SM, Sutter VL. Fecal flora in different populations with special reference to diet. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 3116.
153. Flegal KM. Prevalence of diabetes in Mexican Americans, Cubans, and Puerto Ricans from the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey, 1982-1984. *Diabetes Care* 1991; 14: 628-638.
154. Flint A, Raben A, Blundell JE et al. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes* 2000; 24: 38-48.
155. Florholmen J, Arvidsson-Lenner R, Jorde R, Burhol PG. The effect of Metamucil on postprandial blood glucose and plasma gastric inhibitory peptide in insulin-dependent diabetics. *Acta Med Scand* 1982; 212: 237-9.
156. Fogelhom M, Männistö S, Vartiainen E, Pietinen P. Determinants of energy balance and overweight in Finland 1982 and 1992. *Int J Obes* 1996; 20: 1097-1104.
157. Folsom AR, Vitelli LL, Lewis CE et al. Is fasting insulin concentration inversely associated with rate of weight gain? *Int J Obes* 1998; 22: 48-54.
158. Foltin RW, Rolls BJ, Moran TH et al. Caloric, but not macronutrient, compensation by humans for required-eating occasions with meals and snack varying in fat and carbohydrate. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 331-342.
159. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutritional Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
160. Frati-Munari AC, Fernandez-Harp JA, Becerril M, Chavez-Negrete A, Banales-Ham M. Decrease in serum lipids, glycemia and body weight by *Plantago psyllium* in obese and diabetic patients. *Arch Invest Med (Mex)* 1983; 14: 259-68.
161. Frati-Munari AC, Flores-Garduno MA, Ariza-Andraca R, Islas-Andrade S, Chavez-Negrete A. Effect of different doses of *plantago psyllium* mucilage on the glucose tolerance test. *Arch Invest Med* 1989; 20: 147-152.
162. Freston JW, Ahnen DJ, Czinn SJ et al. Review and analysis of the effects of Olestra, a dietary fat substitute on gastrointestinal function and symptoms. *Reg Toxicol Pharm* 1997; 26: 210-218.
163. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP et al. CARDIA: study design, recruitment and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 1105-1116.
164. Friedman MI. Control of energy intake by energy metabolism. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1096S-1100S.

165. Frolich W. Bioavailability of micronutrients in a fibre-rich diet, especially related to minerals. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: S116-S122.
166. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340: 169-176.
167. Fuchs HM, Dorfman S, Floch MH. The effect of dietary supplementation in man. Alteration in fecal physiology and bacterial flora. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1443-1447.
168. Fukagawa NK, Anderson JW, Hageman G et al. High-carbohydrate, high fiber diets increase peripheral insulin sensitivity in healthy young and old adults. *Am J Clin Nutr*, 1990; 52: 524-528.
169. Furda I. Fractionation and examination of biopolymers from dietary fiber. *Cereal Food World* 1977; 22: 252-254.
170. Furda I. Simultaneous analysis of soluble and insoluble dietary fiber. In: *The Analysis of Dietary Fiber in Food*. James WPT, Theander O, eds. New York, Marcel Dekker, 1981: 163-172.
171. Gallaher CM, Munion J, Hesslink R et al. Cholesterol reduction by glucomannan and chitosan is mediated by changes in cholesterol absorption and bile acid and fat excretion in rats. *J Nutr* 2000; 130: 2753-2759.
172. García-Lorda P, Bulló M, Balanzà R, Salas-Salvadó J. C-reactive protein, adiposity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. *Int J Obes* 2006; 30: 468-74.
173. Gaudry P. Glucomannan diet tablets. *Med J Aust*, 1985; 142: 204.
174. Gee JM, Lee-Finglas W, Wortley GW et al. Fermentable carbohydrates elevate plasma enteroglucagon but high viscosity is also necessary to stimulate small bowel mucosal cell proliferation in rats. *J Nut* 1996; 126: 373-9.
175. Giampaoli S, Poce A, Sciarra F et al. Change in cardiovascular risk factors during a 10-year community intervention program. *Acta Cardiol* 1997; 52: 411-422.
176. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiote. Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-1412.
177. Gibson GR, Beatty ER, Wang X et al. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108: 975-982.
178. Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ et al. Intake of fat, meat, fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res*, 1994; 54: 2390-2397.
179. Glanz K, Basil M, Maibach E et al. Why Americans eat what they do: taste, nutrition, cost, convenience, and weight control concerns as influences on food consumption. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 1118-26.

180. Glore SR, Van Treeck D, Khehans GW, Guild M. Soluble fiber and serum lipids: a literature review. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 425-436.
181. Glueck CJ, Hastings MM, Allen C et al. Sucrose polyester and covert caloric dilution. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1352-9.
182. Gorbach SL. The discovery of *Lactobacillus GG*. *Nutr Today* 1996; 31: 2-4S.
183. Grant GT, Morris ER, Rees DA et al. Biological interactions between polysaccharides and divalents cations: the egg-box model. *FEBS* 1973; 32: 195-198.
184. Gray T, Gest H. Biological formation of molecular hydrogen. *Science* 1965; 14: 186-187.
185. Green CJ. Fibre in enteral nutrition. *Clin Nutr* 2001; 20: 23-29.
186. Greenwald P, Lanza E, Eddy GA. Dietary fiber in the reduction of colon cancer risk. *J Am Diet Assoc* 1987; 87: 1178-1188.
187. Groop PH, Aro A, Stenman S, Groop F. Long-term effects of guar gum in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 513-518.
188. Gropper SS, Accosta PB. The therapeutic effect of fiber in treating obesity. *J Am Col Nutr* 1987; 6: 533-5.
189. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998; 21: 1138-1145.
190. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 54-60.
191. Guarner F, Schaafsma G. Probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998; 39: 237-238.
192. Guarner F. El colon como órgano: hábitat de la flora bacteriana. *Alim Nutr Sal*, 2000; 7: 99-106.
193. Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, Rodríguez F, Regidor E. Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987-1997. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1677-82.
194. Gutwiller JP, Goke B, Drewe J et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999; 44: 81-8.
195. Ha MA, Jarvis MC, Mann JI. A definition for dietary fibre. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 861-4.
196. Haber GB, Heaton KW, Murphy D, Burroughs LF. Depletion and disruption of dietary fibre. *Lancet* 1977; 2: 679-82.

197. Hanai H, Ikuma M, Sato Y et al. Long-term effects of water-soluble corn bran hemicellulose on glucose tolerance in obese and non-obese patients: improved insulin sensitivity and glucose metabolism in obese subjects. *Biosci Biotech Biochem* 1997; 61: 1358-1361.
198. Harold M, Reeves R, Bolze M, Guthrie R, Guthrie D. Effect of dietary fiber in insulin-dependent diabetics: insulin requirements and serum lipids. *J ADA* 1985; 85: 1455-1461.
199. Harris J, Benedict F. A biometric study of basal metabolism in man. Washington DC, 1919: Carnegie Institute of Washington.
200. Harris MI. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524.
201. Harris PJ, Ferguson LR. Dietary fibres may protect or enhance carcinogenesis. *Mutat Res* 1999; 443: 95-110.
202. Hartemink R, van Laere KMJ, Rombouts FM. Growth of enterobacteria on fructo-oligosaccharides. *J Appl Microbiol* 1997; 83: 367-374.
203. Hashkes PJ, Gartside PS, Blondheim SH. Effect of food palatability on early (cephalic) phase of diet-induced thermogenesis in nonobese and obese man. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 608-13.
204. Haverkate F, Thomson SG, Gallimore JR et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angin. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
205. Heaton KW, Emmet PM, Henry CL et al. Non just fibre, the nutritional consequences of refined carbohydrates foods. *Hum Clin Nutr* 1983; 37: 31-5.
206. Heaton KW. Food fibre as an obstacle to energy intake. *Lancet* 1973; 2: 1418-21.
207. Heini Af, Lara-Castro C, Schneider H. Effect of hydrolyzed guar fiber on fasting and postprandial satiety hormones: a double blind, placebo-controlled trial during controlled weight loss. *Int J Obes* 1998; 22: 906-9.
208. Hellendroorn EW, Noordhoff MG, Slagman J. Enzymatic determination of the indigestible residue (dietary fibre) content of human food. *J Sci Food Agricul* 1975; 26: 1461-1468.
209. Henneberg W, Stohmann F. Beiträge zur Begründung einer rationellen Fütterung der Wiederkäuer, vol. 1. Braunschweig, Germany.
210. Henry DA, Mitchell A, Aylward J et al. Glucomannan and risk of oesophageal obstruction. *BMJ* 1986; 292: 591-592.
211. Henry RW, Stout RW, Love AHG. Lack of effect of bran enriched bread on plasma lipids, calcium, glucose and body weight. *Ir J Med Sci* 1978; 147: 249-51.

212. Herberg S, Preziosi P, Briancon S et al. A primary intervention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancer in a general population: the SU.VI.MAX Study. Design, methods and participant characteristics. *Control Clin Trials* 1998; 19: 336-351.
213. Hill AJ, Blundell JE. Macronutrients and satiety: the effects of a high protein or high carbohydrate meal on subjective motivation to eat and food preferences. *Nutr Behav* 1986; 3: 133-144.
214. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998; 280: 1371-1374.
215. Hill M. Dietary fiber and colon cancer: where do we go from here?. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 63-65.
216. Hill MJ. Cereals, cereal fiber and colorectal cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7: S5-S10.
217. Hinojosa M, Dávila I, Zapata C et al. Asma ocupacional inducido por polvo de semillas de *Plantago ovata* en trabajadores de la industria farmacéutica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5: 139-145.
218. Hipsley EH. Dietary fibre and pregnancy toxemia. *BMJ* 1953; 2: 420.
219. Hoebregs H. Fructans in food and food products, ion-exchange-chromatographic method: a collaborative study. *J AOAC* 1997; 80: 1029-1037.
220. Holloway WD, Taman-Jones C, Lee SP. Digestion of certain fractions of dietary fiber in humans. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 927-930.
221. Holt S, Heading RC, Carter DC, Prescott LF, Tothill P. Effect of gel fibre on gastric emptying and absorption of glucose and paracetamol. *Lancet* 1979; 1: 636-639.
222. Hopman WP, Houben PG, Speth PA et al. Glucomannan prevents postprandial hypoglycaemia in patients with previous gastric surgery. *Gut* 1988; 29: 930-934.
223. Horwitz W. Official Methods of Analysis 985.29. Total Dietary Fibre in Foods-Enzymatic-Gravimetric Method. Gaithersburg, MD: AOAC International 2000.
224. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha. *Science* 1993; 259: 87-91.
225. Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutr Rev* 2001; 59: 129-39.

226. Howe GR. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1887-1896.
227. Huijbregts PP, Freskens EJ, Rasanen L et al. Dietary intake in five ageing cohorts on men in Finland, Italy and the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 852-860.
228. Humble CG, Malarcher AM, Tryoler HA. Dietary fiber and coronary heart disease in middle-age hypercholesterolemic men. *Am J Prev Med* 1993; 197-202.
229. Illman RJ. Hypocholesterolaemic effects of dietary propionate studies in whole animals and perfused rat liver. *Ann Nutr Metabol* 1988; 32: 97-107.
230. Inan M, Rasoulpour E, Yin L et al. The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF-KB activity in human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology* 2000; 118: 724-734.
231. Jacobs DE, Meyer KA, Kushi LH et al. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 248-257.
232. James SL, Muir JG, Curtis SL, Gibson PR. Dietary fibre: a roughage guide. *Intern Med J* 2003; 33: 291-6.
233. James WP. Health nutrition. Preventing nutrition-related diseases in Europe. *WHO Reg Publ Eur Ser* 1988; 24: 1-150.
234. Jarjis HA, Blackburn NA, Redfern JS, Read NW. The effect of ispaghula (Fybrogel and Metamucil) and guar gum on glucose tolerance in man. *Brit J Nutr* 1984; 51: 371-378.
235. Jenkins DJ, Axelsen M, Kendall CW, Augustin LS, Vuksan V, Smith U. Dietary fibre, lente carbohydrates and the insulin-resistant disease. *Br J Nutr* 2000; 83: S157-S163.
236. Jenkins DJ, Goff DV, Leeds AR et al. Unabsorbable carbohydrate and diabetes: decreased post-prandial hyperglycaemia. *Lancet* 1976; 2: 172-4.
237. Jenkins DJ, Jenkins AL, Wolever TM et al. Low glycemic index: lente carbohydrates and physiological effects of altered food frequency. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 706S-709S.
238. Jenkins DJ, Jenkins AL. Dietary fiber and the glycemic response. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985; 180: 422-31.
239. Jenkins DJ, Wolever TM, Jenkins A et al. Specific types of colonic fermentation may raise low-density-lipoprotein-cholesterol concentrations. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 141-147.
240. Jenkins DJ, Wolever TM, Leeds AR et al. Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. *Brit Med J* 1978; 1: 1392-1394.

241. Jenkins DJ, Leeds AR, Gassull MA, Cochet B, Alberti GM. Decrease in postprandial insulin and glucose concentrations by guar and pectin. *Ann Intern Med* 1997; 86: 20-3.
242. Jenkins DJA, Jenkins AL. The clinical implications of dietary fiber. *Adv Nutr Res* 1994; 6: 169-202.
243. Jenkins DJA, Kendall CWC, Axelsen M, Livia SA, Vuskan A, Vuskan V. Viscous and nonviscous fibres, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 49-56.
244. Jenkins DJA, Marchie A, Augustin LSA et al. Viscous dietary fibre and metabolic effects. *Clin Nutr* 2004; 1: S39-49.
245. Jenkins DJA, Vuksan CW, Wursch P et al. Physiological effects of resistant starches as colonically available forms of lente carbohydrate. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 609-616.
246. Jenkins DJA. Fibre in the treatment of hyperlipidemia. In: *Handbook of Dietary Fibre in Human Nutrition*. Spiller GA, ed. Florida, CRC Press, 1993: 419-38.
247. Jenkins DJA, Jenkins AL, Wolever TMS et al. Lente carbohydrate or slowly absorbed starch: physiological and therapeutic implications. In: *Dietary fiber: Chemistry, physiology and health effects*. Kritchevsky D, Bonfield C, Anderson JW, eds. New York, Plenum Press, 1988: 247-59.
248. Jensen MK, Koh-Banerjee, Franz M et al. Whole grains, bran, and germ in relation to homocysteine and markers of glycemic control, lipids, and inflammation. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 275-83.
249. Jeraci JL, Lewis BA, Van Soest PJ. Interaction between human gut bacteria and fibrous substances. In: *CRC handbook of dietary fiber in human nutrition*. Spiller GA, eds. Boca Raton, CRC Press, 1993: 648.
250. Jones JM. Update on defining dietary fiber. *Cereal Food World* 2000; 45: 219-220.
251. Jones PJ, Leitch CA, Pederson RA. Meal frequency effects on plasma hormone concentrations and cholesterol synthesis in humans. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 868-874.
252. Kaardinaal AF, van't Veer P, Kokl FJ et al. EURAMIC Study: antioxidants, myocardial infarction and breast cancer. Design and main hypothesis. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: S64-72.
253. Kalogeris TJ, Reidelberger RD, Mendel VE. Effect of nutrient density and composition of liquid meals on gastric emptying in feeding rats. *Am J Physiol* 1983; 244: R865-71.
254. Kannel WB, Castelli WD, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and risk of coronary artery disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.
255. Karlström B, Vessby B, Asp N et al. Effects of an increased content of cereal fiber in the diet of type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1984; 26: 272-277.

256. Kato K, Matsuda K. Studies on the chemical structure of konjac mannan. Part I. Isolation and characterization of oligosaccharides from the partial acid hydrolyzate of mannan. *Agric Biol Chem* 1969; 33: 1446-1453.
257. Kato K, Wantanabe T, Matsuda K. Studies on the chemical structure of konjac mannan. Part II. Isolation and characterization of oligosaccharides from the partial acid hydrolyzate of mannan. *Agric Biol Chem* 1970; 34: 532-539.
258. Kato K, Wantanabe T, Matsuda K. Studies on the chemical structure of konjac mannan. Part III. Theoretical aspect on controlled degradation of the main chain of mannan. *Agric Biol Chem* 1970; 36: 639-644.
259. Kauffman NA, Herman CP, Polivy J. Hunger-induced finickiness in humans. *Appetite* 1995; 24: 203-18.
260. Kaul L, Brown MR, Wilson ME et al. High fibre diet in the treatment of obesity. *Int Clin Nutr Rev* 1987; 7: 174-9.
261. Kay RM, Truswell AS. Effects of citrus pectin on blood lipids and fecal steroid excretion in man. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 171-175.
262. Kay RM. Dietary fiber. *J Lipid Res* 1982; 23: 221-42.
263. Kelsay JL, Behall KM, Prather ES. Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects. Bowel transit time, number of defecations, fecal weight, urinary excretions of energy and nitrogen and apparent digestibilities of energy, nitrogen and fat. *Am J Clin Nutr*, 1978; 31: 1149-1153.
264. Kendall A, Levitsky DA, Strupp BJ et al. Weight loss on a low fat diet: consequence of the imprecision of the control of food intake in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1124-1129.
265. Keys A, Grande F, Anderson JT. Fibre and pectin in the diet and serum cholesterol concentration in man. *Proc Soc Esp Biol* 1961; 106: 555-8.
266. Keys AB. *Seven Countries Study: A multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Cambridge, MA: Harvard University Press 1980.
267. Khalili B, Bardana EJ, Yunginger JW. Psyllium-associated anaphylaxis and death: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 579-584.
268. Khaw KT, Barret-Connor E. Dietary fiber and reduced ischemic disease mortality rates in men and women: a 12-year prospective study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 1093-1102.
269. Kiehlm TG, Anderson, JW, Ward K. Beneficial effects of a high carbohydrate, high fiber diet on hyperglycemic diabetic men. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 895-9.
270. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.

271. Kiriyaama S, Enishi A, Yura K. Inhibitory effect of KGM on bile acid transport in the everted sacs from rat ileum. *J Nutr* 1974; 104: 69-78.
272. Kiriyaama S, Morisaki H, Yoshida A. Changes in hypocholesterolemic activity in rats by various Konnyaku powder treatments. *Agric Biol Chem* 1970; 34: 641-643.
273. Kishida N, Okimasu S, Kamata T. Molecular weight and intrinsic viscosity of konjac glucomannan. *Agric Biol Chem* 1978; 42: 1465-1470.
274. Kleinman JC. Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 389-401.
275. Kneepkens CM, Fernandes J, Vonk RJ. Dumping syndrome in children: diagnosis and effect of glucomannan on glucose tolerance and absorption. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 279-286.
276. Kniuman JT, West CE. The concentration of cholesterol in serum and in various serum lipoproteins in macrobiotic, vegetarian and non-vegetarian men and boys. *Metabolism* 1978; 27: 711-719.
277. Knowler WC. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
278. Kolars JC, Levitt MD, Aouji M et al. Yogurt and autodigesting source of lactose. *N Engl J Med* 1984; 310: 1-3.
279. Krauss RM, Deckelbaum RJ, Ernst N et al. Dietary guidelines for healthy american adults. *Circulation* 1996; 94: 1795-899.
280. Kritchevsky D, Davidson LM, Shapiro IL, et al. Lipid metabolism and experimental atherosclerosis in baboons: influence of cholesterol-free, semi-synthetic diets *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 29-50.
281. Kromhout D, Bloemberg B, Seidell JC et al. Physical activity and dietary fiber determine population fat levels: the Seven Countries Study. *Int J Obes* 2001; 25: 301-306.
282. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne-Coulander C. Dietary fiber and 10-year mortality from coronary heart disease, cancer, and all causes: the Zutphen Study. *Lancet* 1982; 1: 518-522.
283. Krorkiewski M, Smith U. In: *Dietary fiber perspectives reviews and bibliography*. Libbey J and Co., eds. London, 1985: 61-7.
284. Krotkiewski M. Use of fibres in different weight reduction programs. In: *Dietary fiber and obesity*. Bjoerntorp P, Kritchevsky GV, eds. New York, Alan R. Liss Inc., 1985: 85-109.
285. Kushi LH, Lew RA, Stare FJ et al. Diet and 20 year mortality from coronary disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med* 1985; 312: 811-818.

286. Lahteenmaki L, Tourila H. Consistency of liking and appropriateness ratings and their relation to consumption in a product test of ice cream. *Appetite* 1995; 25: 189-98.
287. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
288. Landin K, Holm G, Tengborn L, Smith U. Guar gum improves insulin sensitivity, blood lipids, blood pressure and fibrinolysis in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 1061-1065.
289. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem* 2003; 49: 125-1271.
290. LeBlanc J, Brondel L. Role of palatability on meal induced thermogenesis in human subjects. *Am J Physiol* 1985; 248: E333-6.
291. Lee S, Prosky L, De Vries. Determination of total, soluble, and insoluble dietary fiber in foods: Enzymatic-gravimetric method, MES-TRIS buffer: Collaborative study. *J AOAC* 1992; 75: 395-416.
292. Lennernäs M, Fjellstrom C, Becker W et al. Influences on food choice perceived to be important by nationally-representative samples of adults in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: S8-15.
293. Levitt NS, Vinik AI, Sive AA, Child PT, Jackson WP. The effect of dietary fiber on glucose and hormone responses to a mixed meal in normal subjects and in a diabetic subjects with and without autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1980; 3: 515-519.
294. Levrat-Verny MA, Behr S, Mustad V et al. Low levels of viscous hydrocolloids lower plasma cholesterol in rats primarily by impairing cholesterol absorption. *J Nutr* 2000; 130: 243-248.
295. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assesment. *Am J Med* 2004; 116: 9S-16S.
296. Lissner L, Levitsky DA, Strupp BJ et al. Dietary fat and the regulation of energy intake in human subjects. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 886-92.
297. Liu S, Manson JE, Lee I-M et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 922-928.
298. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ et al. A prospective study of whole-grain intake and risk of type 2 diabetes mellitus in US women. *Am J Public Health* 2000; 90: 1409-15.
299. Liu S. Whole-grain foods, dietary fiber and type 2 diabetes: searching for a kernel of truth. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 622-629.
300. Livieri C, Novazi F, Lorini R. The use of highly purified glucomannan-based fibers in childhood obesity. *Pediatr Med Chir* 1992; 14: 195-8.

301. Lovejoy J, DiGirolamo M. Habitual dietary intake and insulin sensitivity in lean and obese adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1174-9.
302. Lucas F, Bellisle F. The measurement of food preferences in humans: do tast-and-spit test predict consumption? *Physiol Behav* 1987; 39: 739-43.
303. Ludwig DS, Majzoub JA, Al-Zzahrani A. High Glycemic Index Foods, Overating and Obesity. *Pediatrics* 1999; 103: E26.
304. Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH et al. Dietary fiber, weight gain and cardiovascular risk factors in young adults. *JAMA* 1999; 282: 1539-1546.
305. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 760-6.
306. Macizulak AE, Wollin MJ, Miller TL. Amounts of viable anaerobes, methanogens, and bacterial fermentation products in feces of rats fed high-fiber or fiber-free diets. *Appl Environ Microbiol* 1993; 93: 657-661.
307. MacMahon M, Carless J. Ispaghula husk in the treatment of hypercholesterolaemia: a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 167-172.
308. Maeda K, Okkubbo K, Shimomuro I et al. CDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 21: 286-9.
309. Maeda M, Shimahara H, Sugiyama N. Detailed examination of the branched structure of konjac glucomannan. *Agric Biol Chem* 1980; 44: 245-252.
310. Maekaji K. The mechanism of gelation of konjac mannan. *Agric Biol Chem* 1974; 38: 315-321.
311. Magnati G, Arsenio L, Bodria P, Lateana M, Strata A. Dietary fiber and OGTT: blood sugar variations after administration of a new purified glucomannane. *Acta Bio-Medica de l'Ateneo Parmense* 1984; 55: 5-14.
312. Mann J. Dietary fibre and diabetes revisited. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 919-921.
313. Mann J. Stemming the tide of diabetes mellitus. *Lancet* 2000; 356: 1454-1455.
314. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322: 882-889.
315. Marlett JA, Hosig KB, Vollendorf NW, Shinnick FL, Haack VS, Story JA. Mechanism of serum cholesterol reduction by oat bran. *Hepatology* 1994; 20: 1450-1457.
316. Marteau P, Flourie B, Cherbut C et al. Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans. *Gut* 1994; 25: 1747-1752.

317. Marteau P, Flourié B, Pochart P et al. Effect of the microbial lactase activity in yogurt on the intestinal absorption of lactose: an in vivo study in lactase-deficient humans. *Br J Nutr* 1990; 64: 71-79.
318. Mataix J. Encuesta de Nutrición de Andalucía (1997). Sevilla: Junta de Andalucía, 2001.
319. Mataix-Verdú J. Obesidad. En: *Nutrición y alimentación humana*. Madrid, Ediciones Ergon, 2002.
320. Mattes RD, Pierce CB, Friedman MI. Daily caloric intake of normal-weight adults: response to changes in dietary energy density of a luncheon meal. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 214-9.
321. Mc Connell A, Eastwood MA, Mitchell WD. Physical characteristics of vegetable foodstuffs that could influence bowel function. *J Sci Food Agri* 1974; 25: 1457-1465.
322. Mc Neil MI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 338-342.
323. McAuley KA. Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2002; 25: 445-452.
324. McBurney MI, Thompson LU. Fermentative characteristics of cereal brans and vegetable fibers. *Nutr Cancer* 1990; 13: 271-80.
325. McBurney MI. Starch malabsorption and stool excretion are influenced by the menstrual cycle in women consuming low-fibre western diets. *Scan J Gastroenterol* 1991; 26: 880-886.
326. McCance RA, Lawrence RD. The carbohydrate content of foods. Medical Research Council Special Report Series no. 135. London, H.M. Stationery Office, 1929.
327. McCleary BV, Blakeney AB. Measurement of inulin and oligofructan. *Cereal Foods World* 1999; 44: 398-406.
328. McCleary BV, Monaghan DA. Measurement of resistant starch. *J AOAC* 2002; 85: 665-675.
329. McCleary BV, Murphy A, Mugford DC. Measurements of oligofructan and fructan polysaccharides in foodstuffs by an enzymic/spectrophotometric method: Collaborative study. *J AOAC* 2000; 83: 356-364.
330. McCleary BV. Dietary fibre analysis. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 3-9.
331. McCleary BV. Enzyme purity and activity in fibre determinations. *Cereals Foods World* 1999; 44: 590-596.
332. McCrory MA, Fuss PJ, McCallum JE et al. Dietary variety within food groups: association with energy intake and body fatness in adult men and women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 440-7.

333. McCrory MA, Fuss PJ, Saltzman E, Roberts SB. Dietary determinants of energy intake and weight regulation in healthy adults. *J Nutr* 2000; 130: 276S-9S.
334. Mcfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 67-72.
335. McHugh PR, Moran TH. Calories and gastric emptying: a regulatory capacity with implications for feeding. *Am J Physiol* 1979; 236: R254-60.
336. McLean-Baird RL, Walters RL, Davies PS et al. The effects of two dietary fiber supplements on gastrointestinal transit, stool weight and frequency, and bacterial flora and fecal bile acids in normal subjects. *Metabolism* 1977; 26: 117-127.
337. Medina V, Alfonso JJ, Argüelles H. Sodium butyrate inhibits carcinoma development in a 1,2 dimethylhydrazine induced rat colon cancer. *JPEN* 1998, 22: 14-17.
338. Melga P, Giusto M, Ciuchi E et al. Le fibre alimentare nella terapia dietetica del diabete mellito: dati sperimentali con glucomanani purificati. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1992; 14: 367-373.
339. Mertens DR. Dietary fiber components: relationship to the rate and extent of rumial digestion. *Fed Proc* 1977; 36: 187-192.
340. Meyer KA. Carbohydrates, dietary fiber and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 921-930.
341. Mickelsen O, Makdani DD, Cotton RH, Titcomb ST, Colmey JC, Gatty R. Effects of a high fiber bread diet on weight loss in college-age males. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1703-1709.
342. Miller DL, Castellanos VH, Shide DJ et al. Effect of fat-free potato chips with an without nutrition labels on fat and energy intakes. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 282-90.
343. Miller TL, Wolin MJ. Fermentation by saccharolytic intestinal bacteria. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 164-172.
344. Miller WC, Niederpruem MG, Wallace JP et al. Dietary fat, sugar and fiber predict body fat content. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 612-615.
345. Miller WC, Niederpruem MG, Wallace JP, Lindeman AK. Diet composition related to body fat in a multivariate study of 203 men. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 771-7.
346. Miranda PM, Horwitz DL. High fiber diets in the treatment of diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1978; 88: 482-6.
347. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A et al. Subcutaneous adipose tissue releases IL-6, but not TNF-alpha, in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-200.
348. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-9.

349. Mokdad AH. Diabetes trends among American Indians and Alaska natives: 1990-1998. *Diabetes Care* 2001; 24: 1508-1509.
350. Mokdad AH. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286: 1195-1200.
351. Morabia A, Bernstein MS. Community-based surveillance of cardiovascular risk factors in Geneva: methods, resulting distributions, and comparisons with other populations. *Prev Med* 1997; 26: 311-319.
352. Morabia A. From disease surveillance to the surveillance of risk factors. *Am J Public Health* 1996; 86: 625-627.
353. Morgan LM, Goulder TJ, Tsiolakis D, Marks V, Alberti KG. The effect of unabsorbable carbohydrate on gut hormones. Modification of post-prandial GIP secretion by guar. *Diabetologia* 1979; 17: 85-89.
354. Morgan LM, Tredger JA, Wright J, Marks V. The effect of soluble- and insoluble-fibre supplementation on post-prandial glucose tolerance, insulin and gastric inhibitory polypeptide secretion in healthy subjects. *Brit J Nutr* 1990; 64: 103-110.
355. Morris JN, Marr JW, Clayton DG. Diet and heart: a proscript. *BMJ* 1977; 2: 1307-14.
356. Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 232-42.
357. Murphy O. Non polyol low-digestible carbohydrates: food applications and functional benefits. *BJM* 2001; 85: S47-S53.
358. Naoury AR, Feghali BR, Tissot ER. Acute obstruction of the esophagus due to drug impactation followed by perforation. *Ann Chir* 1994; 48: 473-4.
359. Naslund E, Gryback P, Backman L et al. Distal small bowel hormones: correlation with fasting antroduodenal motility and gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 945-52.
360. National Center for Health Statistics and the American Heart Association. Facts about cardiovascular disease. *Circulation* 1992; 85: A103.
361. Nelson LH, Tucker LA. Diet composition related to body fat in a multivariate study of 203 men. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 771-7.
362. Niness KR. Inulin and oligofructose: what are they?. *J Nutr* 1999; 129: 1402S-6S.
363. Nisbett RE. Taste, deprivation, and weight determination of eating behavior. *J Pers Soc Psychol* 1968; 10: 107-16.
364. Nishinari K, Williams PA, Phillips GO. Review of the physico-chemical characteristics and properties of konjac mannan. *Food Hydrocol* 1992; 6: 199-222.

365. Nordgaard I, Mortensen PB. Digestive processes in the human colon. *Nutr* 1995; 11: 37-45.
366. Noshiro M, Okuda K. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA encoding human cholesterol 7 α -hydroxylase. *FEBS* 1990; 268: 237-240.
367. Nottinham PM, Hungate RE. Isolation of methanogenic bacteria from feces of man. *J Bacteriol* 1968; 92: 2178-2181.
368. Obata K, Ikeda K, Yamasaki M, Yamori Y. Dietary fiber, psyllium, attenuates salt-accelerated hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1998; 16: 1959-64.
369. Olsen BH, Anderson SM, Becker MP et al. Psyllium-enriched cereals lower blood cholesterol and LDL cholesterol, but non HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults: results of a meta-analysis. *J Nutr* 1997; 127: 1973-80.
370. Onning G, Wallmark A, Persson M, et al. Consumption on oat milk for 5 weeks lowers serum cholesterol an LDL cholesterol in free-living men with moderate hypercholesterolemia. *Ann Nutr Metab*, 1999; 43: 301-309.
371. Painter NS. *Diverticular Disease of the Colon: A Deficiency Disease of Western Civilization*. London, Heinemann, 1975.
372. Panico S, Dello Iacovo R, Celentano E et al. Progetto ATENA, a study on the etiology of major chronic diseases in women: design, rationale and objectives. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 601-608.
373. Parsons SR. Effects of high fiber breakfasts on glucose metabolism in noninsulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 66-71.
374. Pasma WJ, Saris WH, Wauters MA, Westertep-Plantenga MS. Effect of one week of fibre supplementation on hunger and satiety ratings and energy intake. *Appetite* 1997; 29: 77-87.
375. Pastors JG, Blaisdell PW, Balm TK, Asplin CM, Pohl SL. Psyllium fiber reduces rise in postprandial glucose and insulin concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1431-1435.
376. Pena M, Bacallao J, Bart L et al. Fiber and exercise in the treatment of obese adolescents. *J Adolesc Health Care* 1989; 10: 30-4.
377. Pereira MA, Pins JJ. Dietary fiber and cardiovascular disease: experimental and epidemiologic advances. *Curr Atheroscler* 2000; 2: 494-502.
378. Perman JA, Modler S and Olson AC. Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora. *J Clin Inves* 1980; 67: 643-650.
379. Pitcher MC, Cummings JH. Hydrogen sulphide: a bacterial toxin in ulcerative colitis? *Gut* 1996; 39: 1-4.

380. Platz EA, Giovannucci EL, Rimm EB et al. Dietary fiber and distal colorectal adenoma in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 661-670.
381. Poppitt SD. Energy density of diets and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: S20-S26.
382. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM et al. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 499-545.
383. Pozner LH, Mandarano C, Zitt MJ et al. Recurrent bronchospasm in a nurse. *Ann Allergy* 1986; 56: 14-15, 44-47.
384. Pradhan AD, Manson JE, Buring JE et al. C-reactive protein, interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-334.
385. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: Gluttony or sloth. *BMJ* 1995; 311: 437-439.
386. Preston DM, Lennard JE. Severe chronic constipation of young women: idiopathic slow transit constipation. *Gut* 1986; 27: 41-48.
387. Price JM, Grinker J. Effects of degree of obesity, food deprivation, and palatability on eating behavior. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 85: 265-71.
388. Prins RA. Biochemical activities of gut microorganisms. In: *Microbiology of the Gut*. Clarke RT, Bauchon T, eds. New York, Academic Press, 1977.
389. Prosky L, Asp NG, Furda I, DeVries JW, Schweizer TF, Harland BF. Determination of total dietary fiber in foods and food products: collaborative study. *J AOAC* 1985; 68: 677-679.
390. Prosky L, Asp NG, Furda I et al. Determination of total fiber in foods, food products, and total diets: Interlaboratory study. *J AOAC* 1984; 67: 1044-1052.
391. Prosky L. Inulin and oligofructose are part of the dietary fibre complex. *J AOAC Int* 1999; 82: 223-226.
392. Public Health Service. Surgeon General's Report on Nutrition and Health. USDHHS Publ. No. 88-5010, Washington, DC, Public Health Service, 1988.
393. Quigley ME, Englyst HN. Determination of neutral sugars and hexosamines by high-performance liquid chromatography with pulsed amperometric detection. *Analyst* 1992; 117: 1715-1718.
394. Ramakrishna BS, Mathan VI. Colonic dysfunction in acute diarrhea: the role of luminal short chain fatty acids. *Gut* 1993; 34: 1214-1218.
395. Ranganath LR, Beety JM, Drewe J et al. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut* 1996; 38: 916-9.

396. Rao AV, Schiwnarain N, Koo M et al. Effect of fiber-rich foods on the composition of intestinal microflora. *Nutr Res* 1994; 14: 523-535.
397. Read NW, Sepple CP, Brown NJ. The ileal brake: is it relevant to the action of viscous polysaccharides? In: *Dietary fiber: Chemistry, physiology and health effects*. Kritchevsky D, Bonfield C, Anderson JW, eds. New York, Plenum Press, 1988: 219-25.
398. Recasens M, Ricart W, Fernández-Real JM. Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra* 2004; 48: 49-54.
399. Reffo GC, Ghirardi PE, Forattini C. Glucomannan in hypertensive outpatients: pilot clinical trial. *Curr Ther Res* 1988; 44: 22-27.
400. Reimer RA, McBurney MI. Dietary fiber modulate intestinal proglucagon messenger ribonucleic acid and postprandial secretion of glucagon-like peptide-1 and insulin in rats. *Endocrinology* 1996; 137: 3948-56.
401. Riboli E. Nutrition and cancer: background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol* 1992; 3: 783-791.
402. Ridker PM, Buring JF, Cook NR, Rifai N. C-Reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. *Circulation* 2003; 107: 391-399.
403. Ridker PM, Wilson P, Grundy SC. Should C-Reactive Protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk?. *Circulation* 2004; 109: 2818-2825.
404. Rigaud D, Rytting KR, Angel LA, Apfelbaum M. Overweight treated with energy restriction and a dietary fibre supplement: a 6 month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Obes*, 1990, 14: 763-769.
405. Rigaud D, Rytting KR, Leeds AR, Bard D, Apfelbaum M. Effects of a moderate dietary fibre supplement on hunger rating, energy input and faecal energy output in young, healthy volunteers. A randomized, double-blind, cross-over trial. *Int J Obes* 1987; 11: 73-8.
406. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E et al. Vegetable, fruit and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 1996; 275: 447-451.
407. Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR et al. Oat products and lipid lowering: a meta-analysis. *JAMA* 1992; 267: 3317-25.
408. Roberfroid M, Slavin J. Non digestible oligosaccharides. *Crit Rev Food Sci Nutri* 2000; 46: 461-480.
409. Roberfroid MB, Bornet F, Bouley C et al. Colonic microflora: nutrition and health. *Nutr Rev* 1995; 53: 127-130.
410. Roberts SB. High-glycemic index foods, hunger and obesity: is there a connection? *Nutr Rev* 2000; 58: 163-70.

411. Rodin J, Moskowitz HR, Bray GA. Relationship between obesity, weight loss, and taste responsiveness. *Physiol Behav* 1976; 17: 591-7.
412. Rodin J, Slochower J, Fleming B. Effects of degree of obesity, age of onset, and weight loss on responsiveness to sensory and external stimuli. *J Comp Physiol Psychol* 1977; 91: 586-97.
413. Rodin J. Effects of obesity and set point on taste responsiveness and ingestion in humans. *J Comp Physiol Psychol* 1975; 89: 1003-9.
414. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F, Lazcano-Burciaga G. Lipid- and glucose-lowering efficacy of plantago psyllium in type II diabetes. *J Diab Complicat* 1998; 12: 273-278.
415. 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. Lancaster, MTP Press, 1982: 11-24.
416. Roediger WE. The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy deficiency disease? *Lancet* 1980; 2: 712-15.
417. Rolls BJ, Bell EA, Castellanos VH et al. Energy density but not fat content of foods affected energy intake in lean and obese women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 863-71.
418. Rolls BJ, Bell EA, Thorwart ML. Water incorporated into a food but not served with a food decreases energy intake in lean women. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 448-55.
419. Rolls BJ, Bell EA. Intake of fat and carbohydrate: role of energy density. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: S166-73.
420. Rolls BJ, Castellanos VH, Halford JC et al. Volume of food consumed affects satiety in men. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 117-7.
421. Rolls BJ. Carbohydrats, fats, and satiety. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 960S-7S.
422. Rombeau JL, Kriple SA. Metabolic and intestinal effects of short-chain fatty acids. *JPEN* 1990; 14: 181S-185S.
423. Roper NA. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material derivation: longitudinal, population-based study. *BMJ* 2001; 322: 1389-1393.
424. Rosado JL, Diaz M. Propiedades fisicoquímicas relacionadas con la función gastrointestinal de seis fuentes de fibra dietética. *Rev Invest Clin* 1995; 47: 283-289.
425. Rosamond WD. Dietary fiber and prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 57-59.
426. Rossner S, Andersson I, Rytting K. Effects of a dietary fibre supplement to a weight reduction programme on blood pressure. *Acta Med Scand* 1988; 223: 353-7.

427. Rossner S, von Zweigbergk D, Ohlin A, Rytting K. Weight reduction with dietary fibre supplements. Results of two double-blind randomized studies. *Acta Med Scand* 1987; 222: 83-8.
428. Rossner S, von Zweigbergk D, Ohlin A. Effects of dietary fiber in treatment of overweight-out patients. In: *Dietary fiber and obesity*. Bjoerntorp P, Kritchevsky GV eds. New York, Alan R Liss Inc., 1985: 69-76.
429. Roy S, Vega-López S, Fernández ML. Gender and hormonal status affect the hypolipidemic mechanisms of dietary soluble fiber in guinea pigs. *J Nutr* 2000; 130: 600-607.
430. Rubio MA. Implicaciones de la fibra en distintas patologías. *Nutr Hosp* 2002; 7: 17-29.
431. Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM et al. Insulin and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 996-1001.
432. Ruxton CH, Kirk TR, Holmes MA, Belton NR. No adverse effects on growth seen in Scottish school children consuming either low fat diets or diets relatively high in non-starch polysaccharides. *Health Bulletin* 1995; 53: 398-401.
433. Rytting KR, Larsen S, Haegh L. Treatment of slightly to moderately overweight persons. A double-blind placebo-controlled investigation with diet and fiber tablets (DumoVital). In: *Dietary fiber and obesity*. Bjoerntorp P, Kritchevsky GV, eds. New York, 1985, Alan R. Liss, Inc.: 77-84.
434. Rytting KR, Tellnes G, Haegh L, Boe E, Fagerthun H. A dietary fibre supplement and weight maintenance after weight reduction: a randomized, double-blind, placebo-controlled long-term trial. *Int J Obes* 1989; 13: 165-71.
435. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus termophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 334: 1046-1049.
436. Sacks FM, Castelli WP, Donner A, Kass EH. Plasma lipids and lipoproteins in vegetarians and controls. *N Eng J Med* 1975; 292: 1148-1151.
437. Sacks FM, Kass EH. Low blood pressure in vegetarians: effect of specific foods and nutrients. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 795-800.
438. Salas-Salvadó J, Font I, Canals J, Martí-Henneberg C. Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus. V. Energía y principios inmediatos. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 363-368.
439. Salas-Salvadó J, García-Lorda P. Dieta rica en fibra. En: *Nutrición y dietética clínica*. Barcelona, Ediciones Doyma, 2000:317-323.
440. Salas-Salvadó J, García-Lorda P. Tratamiento nutricional de la obesidad. En: *Nutrición en Atención Primaria*. Madrid, Jarpyo Eds, 2001: 153-166.

441. Salas-Salvadó J, Trallero Casañas R. Nutrición. En: Farreres-Rozman. Tratado de Medicina Interna. Barcelona, Mosby-Doyma Libros, 1995: 1973-2003.
442. Salguero O, Seijas MC, Hernandez J et al. Esophageal obstruction caused by dietary fiber from *Plantago ovata*, a complication preventable by adequate information. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 248-50.
443. Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20: 545-550.
444. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277: 472-477.
445. Saltzman E, Das SK, Lichtenstein AH et al. An oat-containing hypocaloric diet reduces systolic blood pressure and improves lipid profile beyond effects of weight loss in men and women. *J Nutr* 2001; 131: 1465-1470.
446. Saltzman E, Roberts SB. Soluble fiber and energy regulation. Current knowledge and future directions. *Adv Exp Med Biol* 1997; 427: 89-97.
447. Saltzman E, Roberts SB. Soluble fiber and energy regulation. In: Dietary fiber in health and disease. Kritchevsky D, Bonfield C, eds. New York, Plenum Press, 1997: 89-97.
448. Sartor G, Carlström S, Scherstén B. Dietary supplementation of fibre (Lunelax®) as a mean to reduce postprandial glucose in diabetics. *Acta Med Scand Suppl* 1981; 656: 51-3.
449. Saura-Calixto FD, Goñi I. The intake of dietary indigestible fraction in the Spanish diet shows the limitations of dietary fibre data for nutritional studies. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1078-1082.
450. Sawaya AL, Fuss PJ, Dallal GE et al. Meal palatability, substrate oxidation and blood glucose in young and older men. *Physiol Behav* 2001; 72: 5-12.
451. Schaller DA. Analysis of dietary fiber. *Food Prod Dev* 1976; 11: 70-72.
452. Schneeman BO, Tietyen J. Dietary fiber. In: Modern Nutrition in Health and Disease. 8th. Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. Philadelphia, 1994: 89-100.
453. Schneeman BO. Macronutrient absorption. In: Kritchevsky D, Bonfield C, Anderson JW, eds. Dietary fiber: chemistry, physiology, and health effects. New York, Plenum Press, 1990: 157-66.
454. Schoenwetter WF, Steinberg P. Psyllium hypersensitivity, nurses, and geriatric units. *Ann Intern Med* 1985; 103: 642.
455. Schröder H, Marrugat J, Covas M et al. Population dietary habits and physical activity modification with age. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 302-311.

456. Schweizer TF, Würsch P. Analysis of dietary fiber. In: *The Analysis of Dietary Fiber in Food*. James WPT, Theander O, eds. New York, Marcel Dekker, 1981: 203-216.
457. Schweizer TF, Würsch P. Analysis of dietary fiber. *J Sci Food Agricul* 1979; 30: 613-619.
458. Seagle HM, Davy BM, Grunwald G et al. Energy density of self-reported food intake: variation and relationship to other food components. *Obes Res* 1997; 5: 78S.
459. Seidell JC. Obesity in Europe: Scaling an epidemic. *Int J Obes* 1995; 19: S1-S4.
460. Sengupta S, Tjandra JJ, Gibson PR. Dietary fibre and colorectal neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1016-33.
461. Serra-Majem L, Aranceta J. Nutritional objectives for the Spanish population. Consensus from the Spanish Society of Community Nutrition. *Public Health Nutr* 2001; 4: 1409-1413.
462. Serra-Majem L. Evaluación del estado nutricional de la población Canaria (1997-1998). *Arch Latinoam Nutr* 2000; 50: 1-72.
463. Serra-Majem L, Morales D, Domingo C et al. Comparación de dos métodos de valoración de la ingesta de alimentos y nutrientes: recordatorio de 24 horas versus cuestionario de frecuencia semicuantitativo. *Med Clin (Barc)* 1994; 103.
464. Serra-Majem L, Ribas L, García Closas R et al. Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana (1992-1993). Avaluació dels hàbits alimentaris, el consum d'aliments, energia i nutrients, i de l'estat nutricional mitjançant indicadors bioquímics i antropomètrics. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1996: 1-252.
465. Sesso HD, Buring JE, Gaziano JM et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-2951.
466. Shike M. Diet and lifestyle in the prevention of colorectal cancer: an overview. *Am J Med* 1999; 106: 11S-15S.
467. Shima K, Tanaka A, Ikegami H, Tabata M, Sawazaki N, Kumahara Y. Effect of dietary fiber, glucomannan on absorption of sulfonylurea in man. *Horm & Metab Res* 1983; 15: 1-3.
468. Shimahara H, Suzuki H, Sugiyama N et al. Isolation and characterization of oligosaccharides from a enzymic hydrolisate of konjac glucomannan. *Agric Biol Chem* 1975a; 39: 293-299.
469. Shimahara H, Suzuki H, Sugiyama N et al. Partial purification of β -mannanase from the tubers and their substrate specificity in relation to the structure of konjac glucomannan. *Agric Biol Chem* 1975b; 39: 301-312.

470. Shimizu H, Yamauchi M, Kuramoto T et al. Effects of dietary konjac mannan on serum and liver cholesterol levels and biliary bile acid composition in hamsters. *J Pharmacobiodyn* 1991; 14: 371-375.
471. Shull MW, Reed RB, Valadian I et al. Velocities of growth in vegetarian pre-school children. *Pediatrics* 1977; 60: 410-417.
472. Shulman LM, Minagar A, Weiner WJ. Psyllium causing esophagheal obstruction in Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 52: 670-1.
473. Sierra M, Garcia JJ, Fernández N, Diez MJ, Calle AP and the Farmafibra Group. Therapeutic effects of psyllium in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Nutr* 2002, 56: 830-842.
474. Sierra M, Garcia JJ, Fernández N et al. Effects of ispaghula husk and guar gum on postprandial glucose and insulin concentrations in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 235-43.
475. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clín (Barc)* 2000; 115: 587-597.
476. Solum TT, Rytting KR, Solum E, Larsen S. The influence of a high-fibre diet on body weight, serum lipids and blood pressure in slightly overweight persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled investigation with diet and fibre tablets (DumoVital). *Int J Obes* 1987; 11: 67-71.
477. Southgate DAT, Durnin JVGA. Calorie conversion factors. An experimental reassessment of the factors used in the calculation of energy value of human diets. *BMJ* 1970; 24: 517-535.
478. Southgate DAT, Branch WJ, Hill MJ et al. Metabolic responses to dietary supplements of bran. *Metabolism* 1976; 25: 1129-1135.
479. Southgate DAT, Hudson GJ, Englyst HN. The analysis of dietary fibre: the choices for the analyst. *J Sci Food Agricul* 1978; 29: 979-988.
480. Southgate DAT. Determination of carbohydrates in food. I. Available carbohydrates. *J Sci Food Agricul* 1969a; 20: 326-330.
481. Southgate DAT. Determination of carbohydrates in food. II. Unavailable carbohydrates. *J Sci Food Agricul* 1969b; 20: 331-335.
482. Southgate DAT. The chemistry of dietary fiber. In: *Fiber in Human Nutrition*. Spiller GA, Amen RJ, eds. New York, Plenum Press, 1976: 31-72.
483. Southgate DAT. Use of the Southgate method for unavailable carbohydrates in the measurement of dietary fiber. In: *The Analysis of Dietary Fiber in Food*. James WPT, Theander O, eds. New York, Marcel Dekker, 1981: 1-19.

484. Spiller RC, Trotman IF, Atrian TE et al. Further characterization of the "ileal brake" reflex in man-effect of ileal infusion of partial digests of fat, protein and starch on jejunal motility and release of neurotensin, enteroglucagon, and peptide YY. *Gut* 1988; 29: 1042-51.
485. Spiller RC. Impact of dietary fiber on absorption in the small intestine. *Curr Opin Gastroenterology* 1999; 15: 100-2.
486. Steinmetz KA, Kushi LH, Bostik RM et al. Vegetables, fruit and colon cancer in the Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1-15.
487. Stephen AM, Cummings JH. Mechanism of action of dietary fiber in the human colon. *Nature* 1980; 284: 283-284.
488. Stevens J, Levitsky DA, VanSoest PJ et al. Effect of psyllium gum and wheat bran on spontaneous energy intake. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 812-7.
489. Story J, Furumoto EJ. Dietary fiber and bile acid metabolism. In: *Dietary Fiber*. Kritchevsky D, Bonfield C, Anderson JW, eds. New York, Plenum Press, 1990: 365-373.
490. Stubbs RJ, Harbron CG, Murgatoyd PR et al. Covert manipulation of dietary fat and energy density: effect on substrate flux and food intake in men eating ad libitum. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 316-29.
491. Stubbs RJ, Johnstone AM, Harbron CG et al. Covert manipulation of energy density of high carbohydrate diets in "pseudo free-living" humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 885-92.
492. Stubbs RJ, Johnstone AM, O'Reilly LM et al. The effect of covertly manipulation of energy density of mixed diets on ad libitum food intake in "pseudo free-living" humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998b; 22: 980-7.
493. Sugiyama N, Shimahara H, Andoh T. Studies on mannan and related compounds: the purification of konjac mannan. *Bull Chem Soc Japan* 1972; 45: 561-563.
494. Tagliaferro V, Cassader M, Bozzo C et al. Moderate guar-gum additon to usual diet improves peripheral sensitivity to insulin and lipaemic profile en NIDDM. *Diabetes Metab* 1985; 11: 380-385.
495. Thacker PA, Solomon MO, Aherne FX, Milligan LP, Bowland JP. Influence of propionic acid on the cholesterol metabolism of pigs fed hypercholesterolemic diets. *Can J Anim Sci* 1981; 61: 969-975.
496. The ERICA Research Group. The CHD risk-map of Europe. The 1st report of the WHO-ERICA Project. *Eur Heart J* 1988; 9: 1-36.
497. Theander O, Aman P, Westerlund E, Graham H. The Uppsala method for rapid analysis of total dietary fiber. In: *New Developments in Dietary Fiber*. Furda I, Brine CJ, eds. New York, Plenum Press, 1990: 273-281.

498. Thebaudin JY, Lefebvre AC, Harrington M et al. Dietary fibres: Nutritional and technological interest. *Trends Food Sci Technol* 1997; 8: 41-48.
499. Thomas B. Beiträge zur Nomenklatur and Analytik pflanzlicher Zellwandsubstanzen. *Getreide, Mehl und Brot* 1972; 26: 158-165, 168-169.
500. Titgemeyer EC, Bourquin LD, Fahey GC et al. Fermentability of various fiber sources by human fecal bacteria in vitro. *Am J Clin Nutr* 1991; 5: 1418-1424.
501. Todesco T. Propionate lowers blood glucose and alters lipid metabolism in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 860-865.
502. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001; 81: 1031-1064.
503. Topping DL, Fukushima M, Bird AR. Resistant starch as a prebiotic and synbiotic: state of art. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 171-176.
504. Trallero R. La fibra en el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades. *Nutr Hosp* 2002; 17: 17-22.
505. Trautwein EA, Kunath-Rau A, Erbersdobler HF. Increased fecal bile acid excretion and changes in the circulating bile acid pool are involved in the hypocholesterolemic and gallstone-preventive actions of psyllium in hamsters. *J Nutr* 1999; 129: 896-902.
506. Trock B. Dietary fiber, vegetables and colon cancer. Critical review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst*, 1990; 82: 650-661.
507. Trowell H, Godding E, Spiler G, Briggs G. Fibre bibliographies and terminology. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1489-1490.
508. Trowell H. Crude fibre, dietary fibre and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1972a; 16: 138.
509. Trowell H. Ischemic heart disease and dietary fibre. *Am J Clin Nutr* 1972b; 25: 926-932.
510. Trowell HC, Burkitt DP. *Western diseases: their emergence and prevention*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1981.
511. Trowell HC, Southgate DAT, Wolever TMS, Leeds AR, Gassull MA, Jenkins DJA. Dietary fiber redefined. *Lancet* 1976; 1: 967.
512. Trowell HC. Definition of dietary fibre. *Lancet* 1974; 1: 503.
513. Tunstall-Pedoe H for the WHO MONICA project principal investigators: The World Health Organization MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-114.
514. Tuomilehto J, Voutilainen E, Huttunen J et al. Effect of guar gum on body weight and serum lipids in hypercholesterolemic females. *Acta Med Scand* 1980; 208: 45-48.

515. Tuomilehto J. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New Engl J Med* 2002; 344: 1343-1350.
516. Turnbull WH, Thomas HG. The effect of a *Plantago ovata* seed containing preparation on appetite variables, nutrient and energy intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 338-42.
517. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet* 1998; 352: 854-865.
518. Vahouny GV, Satchithanandam S, Chen I et al. Dietary fiber and intestinal adaptation: effects on lipid absorption and lymphatic transport in the rat. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 201-206.
519. Valle-Jones JC. The evaluation of a new appetite-reducing agent (Prefil) in the management of obesity. *Br J Clin Pract* 1980; 34: 72-4.
520. Van Itallie TB. Dietary fiber and obesity. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: S43-52.
521. Van Soest P. Use of detergents in the analysis of fibrous feeds. I. Preparation of fiber residues of low nitrogen content. *J OAC* 1963a; 46: 825-829.
522. Van Soest P. Use of detergents in the analysis of fibrous feeds. II. A rapid method for the determination of fiber and lignin. *J OAC* 1963b; 46: 829-835.
523. Van Soest P, Wine RH. Use of detergents in the analysis of fibrous feeds. IV. Determination of plant cell wall constituents. *J OAC* 1967; 50: 50-55.
524. Van't Hof MA, Hautvast JG, Schroll M et al. for the Euronut-SENECA investigators. Design, methods and participation. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 5-22.
525. Velázquez OC, Jabbar A, de Matteo R. Butyrate inhibits seeding and growth of colorectal metastases to the liver in mice. *Surgery* 1996b; 120: 440-448.
526. Velázquez OC, Lederer HM, Rombeau JL. Butyrate and the colonocyte. Implications for neoplasia. *Dig Dis Sci* 1996a; 41: 727-739.
527. Venter CS, Kruger HS, Vorster HH et al. The effects of dietary fiber component konjac-glucomannan on serum cholesterol levels of hypercholesterolemic subjects. *Hum Nutr*, 1987; 41: 55-61.
528. Venter CS, Vorster HH, Cummings JH. Effects of dietary propionate on carbohydrate and lipid metabolism in man. *Am J Gastroenterol* 1989; 85: 549-553.
529. Verschuren WMN, van Leer EM, Blockstra A et al. Cardiovascular disease risk factors in The Netherlands. *Neth J Cardiol* 1993; 4: 205-210.

530. Vido L, Facchin P, Antonello I et al. Childhood obesity treatment: a double blinded trial on dietary fibres (glucomannan) versus placebo. *Pediatric und Padologie* 1993; 28: 133-6.
531. Violan C, Stevens L, Molina F. Encuesta de Alimentación en la Población Adulta de Murcia. Serie Informes No 7. Murcia: Consejería de Sanidad, Dirección general de Salud. Región de Murcia, 1992.
532. Vita PM, Restelli A, Caspani P et al. Chronic use of glucomannan in the dietary treatment of severe obesity. *Minerva Med* 1992; 83: 135-139.
533. Vodeerholzer W. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 95-98.
534. Vorster HH, Kruger HS, Frylink S et al. Physiological effects of the dietary fibre component konjac glucomannan in rats an baboons. *J Plant Foods* 1985; 6: 263-274.
535. Vuksan V, Jenkins DJ, Spadafora P et al. Konjac mannan (glucomannan) improves glycemia and other associated risk factors for coronary disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 913-919.
536. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 697-738.
537. Walker ARP, Arvidsson UB. *J Clin Invest* 1954; 33: 1358.
538. Walqvist ML, Morris MJ, Littlejohn GO, Bond A, Jackson RV. The effects of dietary fibre in healthy males. *Aust N Z J Med* 1979; 9: 154-8.
539. Walsh DE, Yaghoubian V, Behforooz A. Effect of glucomannan on obese patients: a clinical study. *Int J Obes* 1984; 8: 289-93.
540. Wang X, Gibson GR. Effects of the in vitro fermentation of oligofructose and inulin by bacteria growing in the human large intestine. *J Appl Bacteriol* 1993; 75: 373-380.
541. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 1167-1172.
542. Weinreich J, Pedersen O, Dinesen K. Role of bran in normals. *Acta Med Scand* 1977; 202: 125-30.
543. Weinstock RS, Levine RA. The role of dietary fiber in the management of diabetes mellitus. *Nutr* 1988; 4: 187-193.
544. Weisberg SP, Mc Cann D, Desai M et al. Obesity in associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-808.
545. Wellen K, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-8.

546. Whelton PK, He J, Appel LJ et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288: 1882-1888.
547. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B et al. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertension* 2005; 23: 475-81.
548. WHO Study Group: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1990; 797: 1-204.
549. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, June 3-5, 1997. Geneva: World Health Organization, 1998.
550. Widdowson EM, McCance RA. The available carbohydrates of fruits. Determination of glucose, fructose, sucrose and starch. *Biochem J* 1935; 29: 151-156.
551. Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323: 1664-1672.
552. Williams CL, Bolella M, Wynder EL. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics* 1995; 96: 985-988.
553. Williams DR, James WP, Evans IE. Dietary fibre supplementation of a 'normal' breakfast administered to diabetics. *Diabetologia* 1980; 18: 379-383.
554. Williams JA, Lai CS, Corwin H et al. Inclusion of guar gum and alginate into a crispy bar improves postprandial glycemia in humans. *J Nutr* 2004; 134: 886-9.
555. Williams MAK, Foster TJ, Martin DR et al. A molecular description of the gelation mechanism of konjac mannan. *Biomacromol* 2000; 1: 440-450.
556. Williams RD, Olmstedt W. A biochemical method for determining indigestible residue (crude fibre) in faeces: lignin, cellulose and non-water soluble hemicelluloses. *J Biol Chem* 1935; 108: 653-666.
557. Wilson J, Mertrons DR. Cell wall accessibility and cell structure limitations to microbial digestion of forage. *Crop Sci* 1995; 35: 251-259.
558. Windmueller HG, 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.
559. Wisker E, Maitz A, Feldheim W. Metabolizable energy of diets low or high fiber from cereals when eaten by humans. *J Nutr* 1988; 118: 945-52.
560. Wolever TM, Jenkins D, Vuksan, Jenkins AL, Wong G, Josse G. Beneficial effect of low-glycemic index diet in overweight NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1992; 15: 562-564.

561. Wolever TMS, Jenkins DJA. Effect of dietary fiber and foods on nutrition metabolism. In: CRC handbook of dietary fiber in human nutrition. Spiller GA, eds. Florida, CRC Press, 1993: 111-52.
562. Wolever TMS, Spadafora PJ, Cunnane SC et al. Propionate inhibits incorporation of colonic acetate into plasma lipids in humans. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1241-1247.
563. Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic costs of obesity in the United States. *Obes Res* 1998; 6: 97-106.
564. Wolin MJ, Miller TL. Interactions of microbial populations in cellulose fermentations. *Fed Proc* 1983; 42: 109-113.
565. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ et al. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1999; 281: 1998-2004.
566. Wright RS, Anderson JW, Bridges SR. Propionate inhibits hepatocyte lipid synthesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990; 195: 26-29.
567. Wu J, Peng SS. Comparison of hypolipidemic effect of refined konjac meal with several common dietary fibers and their mechanisms of action. *Biomed Environ Sci* 1997; 10: 27-37.
568. Würsch P, Pi-Sunyer FX. The role of viscous soluble fiber in the metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1774-1780.
569. Xu H, Barnes GT, Yang Q et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-relates insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-30.
570. Yano K. Dietary intake and the risk of coronary heart disease in Japanese men living in Hawaii. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1270-9.
571. Yao M, Roberts SB. Dietary energy density and weight regulation. *Nutr Rev* 2001; 59: 247-258.
572. Yeomans MR, Gray RW, Mitchell C et al. Independent effects of palatability and within-meal pauses on intake and appetite ratings in human volunteers. *Appetite* 1997; 29: 61-76.
573. Yeomans MR, Gray RW. Selective effects of naltrexone on food pleasantness and intake. *Physiol Behav* 1996; 60: 439-46.
574. Yudkin J. The causes and cure of obesity. *Lancet* 1959; 2: 1135-8.
575. Yui T, Ogawa K, Sarko A. Molecular and crystal structure of konjac glucomannan in the mannan II polymorphic form. *Carbohydr Res* 1992; 229: 41-55.
576. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-9.