

## Prebióticos y probióticos en la regulación del metabolismo de los lípidos

E. Ros

Sección de Lípidos. Servicio de Nutrición y Dietética. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona.

Entre las propiedades beneficiosas del consumo de leche y productos lácteos, aparte de las estrictamente nutritivas, se ha postulado desde hace décadas la existencia de un efecto hipocolesterolemiant<sup>1</sup>. Ya que la leche entera contiene ácidos grasos saturados, cuyos efectos de aumentar la colesterolemia son bien conocidos, su sustitución por leche desnatada tiene un efecto hipocolesterolemiant, y lo contrario ocurre con la nata, la grasa concentrada de la leche<sup>2</sup>. Estos efectos lipídicos son previsibles, puesto que dependen de la cantidad de ácidos grasos saturados que se ingiere, y no hay por qué atribuirlos a ninguna característica especial de la leche *per se*. Sin embargo, la leche fermentada (yogur) contiene abundantes colonias de gérmenes vivos y ha atraído mucho interés por sus posibles efectos reductores del colesterol a partir de las observaciones iniciales de Mann y Spoerry en individuos de la tribu masai<sup>3</sup>, en los cuales el consumo de grandes cantidades de leche fermentada se asoció a una reducción del 8% del colesterol sérico a pesar de un aumento sustancial del peso corporal. En todo caso, los estudios clínicos con yogur convencional (fermentado con las cepas iniciadoras *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*) proporcionaron resultados contradictorios con respecto a los efectos lipídicos<sup>2,4-6</sup>. El efecto hipocolesterolemiant moderado (reducción media del 6% del colesterol total) observado en los estudios iniciales puede atribuirse a las cantidades excesivas de yogur administradas y la falta de control del contenido graso de las dietas de prueba<sup>2,4,5</sup>, aunque en otros estudios con las mismas limitaciones no se observó ningún efecto<sup>6</sup>. Estudios más recientes, mejor controlados y con dosis diarias de yogur más razonables, no encontraron efectos apreciables sobre el perfil lipídico<sup>7</sup>.

La constatación de que distintas cepas de bacterias lácticas podían diferir en sus efectos sobre la colesterolemia<sup>8</sup> estimuló nuevos estudios clínicos con productos lácteos fermentados con nuevas bacterias probióticas, sobre todo con *L. acidophilus* y *Bifidobacterium bifidus*, pero también con otras cepas fermentadoras de productos lácteos (*Enterococcus faecium*) o de vegetales (*L. plantarum*)<sup>9-11</sup>. Sin embargo, siguen existiendo dudas con respecto a los efectos de los nuevos probióticos sobre el metabolismo lipídico<sup>9,10</sup>.

Los efectos lipídicos de los prebióticos también son controvertidos. Los prebióticos más ampliamente utilizados por su capacidad de estimular selectivamente el crecimiento de bacterias probióticas en el colon son la inulina y oligofructosas (englobadas bajo el término genérico de fructanos)<sup>12</sup>. Se trata de hidratos de carbono polimerizados con enlaces β, por tanto, no digeribles en el intestino delgado, pero que se dispersan en el contenido acuoso intestinal. Por ello, comparten propiedades biológicas y fisicoquímicas con la fibra soluble dietética (gomas, mucílagos y pectinas), con un efecto hipocolesterolemiant discreto pero bien establecido, atribuible a la fijación y consiguiente aumento de la excreción fecal de ácidos biliares<sup>13</sup>. Sin embargo, los fructanos también tienen diferencias con la fibra soluble (viscosa), principalmente una baja viscosidad, por lo que su capacidad para retrasar el vaciamiento gástrico, alterar la mezcla y difusión del contenido intestinal y adsorber ácidos biliares es limitada, al menos a las dosis tolerables por humanos<sup>14</sup>. Por estos motivos, no es previsible que los fructanos afecten a la función del intestino delgado más allá de un mero efecto de expansión de masa. En consecuencia, si afectan al metabolismo lipídico ha de ser a través de su efecto prebiótico de fermentación por bacterias probióticas en el colon.

En este trabajo se comentan los mecanismos posibles de los efectos lipídicos del consumo de probióticos y prebióticos, a la vez que se revisan los estudios clínicos del uso de estos compuestos, cuyo objetivo principal fue evaluar cambios del perfil lipídico.

Correspondencia: Dr. Emilio Ros.  
Sección de Lípidos. Servicio de Nutrición y Dietética. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.  
Correo electrónico: eros@clinic.ub.es

TABLA I. Estudios clínicos de los efectos de probióticos sobre los lípidos séricos

Autor, año de publicación y referencia bibliográfica	Sujetos estudiados	Probióticos	Vehículo	Diseño	Duración, semanas	Efectos lipídicos
Lin, 1989 <sup>27</sup>	334 V y M; lípidos normales	<i>L. acidophilus</i>	Tabletas	Doble ciego, cruzado	6	Sin efecto
Agerbaek, 1995 <sup>28</sup>	57 V; lípidos normales	<i>E. faecium*</i>	Yogur	Doble ciego, paralelo	6	↓ cLDL 10%
Richelsen, 1996 <sup>29</sup>	87 V y M; lípidos normales	<i>E. faecium*</i>	Yogur	Doble ciego, paralelo	24	Sin efecto
Schaafsma, 1998 <sup>30</sup>	30 V; lípidos normales	<i>L. acidophilus</i> (+ oligofructosa)	Yogur	Doble ciego, cruzado	3	↓ cLDL 5%
Bukowska, 1998 <sup>31</sup>	30 V; lípidos normales	<i>L. plantarum</i>	Gachas de avena	Doble ciego, paralelo	6	↓ cLDL 10%
De Roos, 1999 <sup>32</sup>	78 V y M; lípidos normales	<i>L. acidophilus</i>	Yogur	Doble ciego, cruzado	6	Sin efecto
Bertolami, 1999 <sup>33</sup>	32 V y M; hiperlipidemia	<i>E. faecium*</i>	Yogur	Doble ciego, cruzado	8	↓ cLDL 6%
Anderson, 1999 <sup>34</sup>	21 V y M; hiperlipidemia	<i>L. acidophilus</i>	Yogur	Doble ciego, cruzado	4	↓ cLDL 3%
Agerholm-Larsen, 2000 <sup>35</sup>	21 V y M; hiperlipidemia	<i>E. faecium*</i>	Yogur	Doble ciego, paralelo	8	↓ cLDL 8%
Kiessling, 2002 <sup>36</sup>	29 M; lípidos normales o hiperlipidemia	<i>L. acidophilus</i> (+ oligofructosa)	Yogur	Doble ciego, cruzado	7	↑ cHDL 25%
<i>B. longum</i> (+ oligofructosa)						

V: varones; M: mujeres; ↓: descenso; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

\*En todos los estudios con *E. faecium* los lácteos fermentados administrados contenían, además, cepas de la bacteria iniciadora de fermentación en el yogur convencional (*S. thermophilus*). Se trata de un yogur procedente de la región de Abjasia, en el Cáucaso, cuyo cultivo original (Causido®) se incorpora a lácteos fermentados con el nombre de Gaio®.

## PROBIÓTICOS

La hipótesis de que la administración de gérmenes probióticos a humanos puede reducir las cifras de colesterol se fundamentaba en estudios *in vitro* que demostraron que ciertas cepas de *L. acidophilus* extraían colesterol de un medio de cultivo que también contenía ácidos biliares conjugados y en condiciones anaerobias (simulando la situación en el contenido intestinal)<sup>15</sup>. Estudios más recientes sugieren que la extracción de colesterol del medio de cultivo se debe a su precipitación junto con ácidos biliares libres, formados por desconjugación atribuible a la actividad 7-α-hidroxilasa bacteriana<sup>16,17</sup>. El eventual aumento de las pérdidas fecales de ácidos biliares conduciría a un aumento compensatorio de su síntesis hepática, estimulando así el catabolismo hepático del colesterol y reduciendo la colesterolemia por un mecanismo similar al de la fibra soluble y las resinas de intercambio aniónico<sup>18</sup>. Éste es uno de los mecanismos que se han postulado para el efecto hipocolesterolemante de los probióticos observado en animales de experimentación<sup>19,20</sup>. Sin embargo, para que este mecanismo fuera operativo habría que considerar la improbable colonización del intestino delgado por las bacterias probióticas, pues la mayor parte de la masa de ácidos biliares se absorbe en el ileon distal y no está disponible para ser precipitada en el colon, donde reside la microflora intestinal. En confirmación de este supuesto, dos estudios efectuados en pacientes con ileostomía (un buen modelo para el estudio de la fisiología del intestino delgado sin la interferencia del colon y su flora) han demostrado que el consumo de un producto lácteo probiótico carece de efecto sobre la excreción intestinal de colesterol<sup>21,22</sup>.

Un mecanismo alternativo por el que la microflora probiótica que supuestamente ha colonizado el colon y proliferado en el mismo podría tener un efecto reductor de la colesterolemia es su actividad fermentadora de sustratos apropiados (polisacáridos dispersados en agua, es decir, fibra soluble), con producción de CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> y ácidos grasos

de cadena corta (ácidos acético, butírico y propiónico, en proporciones molares aproximadas de 60:20:15, respectivamente)<sup>23</sup>. El ácido butírico parece ser un nutriente para la mucosa colónica, mientras que los ácidos acético y propiónico se absorben y alcanzan el hígado por vía portal. El ácido acético es un precursor de la síntesis de colesterol y ácidos grasos, estimulando su producción en estudios *in vitro*<sup>24</sup>, mientras que el ácido propiónico tiene el efecto opuesto<sup>25</sup>. Sin embargo, estos efectos son improbables *in vivo*, puesto que no existen evidencias de que los gérmenes probióticos administrados por vía oral que han sobrevivido a la acción del ácido gástrico y los ácidos biliares durante el tránsito gastrointestinal colonicen el intestino grueso y aumenten la producción de ácidos grasos de cadena corta<sup>26</sup>.

Utilizando las bases bibliográficas habituales (PubMed, Medline), se han localizado en la literatura médica 10 estudios clínicos sobre los efectos lipídicos de la administración de probióticos en sentido estricto (productos alimentarios enriquecidos con cepas de bacterias lácticas definidas como probióticas y distintas de las que fermentan la leche en el yogur convencional). Sólo se han incluido los estudios aleatorizados, controlados con placebo, con un diseño que controlaba el consumo de otros alimentos que hubieran podido confundir los resultados y con suficiente poder estadístico<sup>27-36</sup> (tabla I). En la mayoría de los estudios se efectuaron recuentos de bacterias en el producto administrado, y éste contenía cantidades suficientes para garantizar su viabilidad durante el tránsito intestinal y eventual presencia en el colon (entre 3 × 10<sup>7</sup> y 10<sup>11</sup> colonias por gramo). De los 10 estudios, tres no observaron ningún cambio significativo del perfil lipídico, seis presentaron una reducción discreta del colesterol total y cLDL, y uno demostró un notable y sorprendente aumento del cHDL. Dos de los estudios con resultados positivos incluyeron un prebiótico (oligofructosa) con los probióticos, por lo que los resultados no son estrictamente imputables a los probióticos. Sólo 6 estudios cumplían un requisito importante de rigor científico de los estudios de

intervención dietética, que es el diseño cruzado. Los sujetos de estudio eran normolipídemicos en 6 estudios y tenían una hipercolesterolemia moderada en cuatro. Debe destacarse que los probióticos tuvieron un efecto lipídico beneficioso en todos los estudios con voluntarios hipercolesterolémicos<sup>33-36</sup>. El único estudio a largo plazo demostró una reducción discreta del colesterol LDL a las 4 semanas, pero este efecto desapareció a los 6 meses<sup>29</sup>. Esto es importante, porque ninguno de los demás estudios con resultados positivos se alargó más de 8 semanas y, en experimentos a largo plazo en ratas tratadas con prebióticos, se ha sugerido que tiene lugar un fenómeno de adaptación intestinal y que el aumento inicial de colonias de bacterias lácticas en el colon inducido por el pre o probiótico es pasajero<sup>37</sup>.

Un estudio clínico reciente bien controlado y cruzado, en el que se ha comparado el consumo de kefir, un lácteo fermentado de uso habitual en los países del este de Europa, con leche entera durante 4 semanas en pacientes con hipercolesterolemia moderada, no ha observado diferencias en el perfil lipídico<sup>38</sup>. En conclusión, la administración a corto plazo de probióticos tiene un efecto dudoso sobre el perfil lipídico en personas sanas y parece reducir discretamente el colesterol total y cLDL en pacientes hipercolesterolémicos. Se necesitan estudios a largo plazo para poder afirmar o descartar un efecto significativo de los actuales probióticos sobre el metabolismo lipídico.

## PREBIÓTICOS

Los criterios que definen un prebiótico –resistencia a la acción enzimática de la amilasa pancreática y disacáridas intestinales, dispersión en el medio acuoso intestinal, facilitando la accesibilidad de las bacterias y su fermentación por las mismas, y estimulación selectiva de la proliferación colónica de cepas consideradas beneficiosas para la salud (bifidobacterias y lactobacilos) con producción de ácidos grasos de cadena corta demostrada en estudios *in vitro* e *in vivo*– los cumplen de modo inequívoco los fructanos (oligofructosa e inulina)<sup>12,39</sup>. Lógicamente, la mayoría de los estudios experimentales o clínicos de los efectos de los prebióticos sobre el metabolismo lipídico se ha realizado con estos compuestos.

A parte de inhibir la colonización intestinal por gérmenes patógenos y otros efectos gastrointestinales protectores, se ha argumentado que la proliferación de ciertas cepas de bacilos lácticos en el colon inducida por el aumento de la disponibilidad de los sustratos que fermentan (los prebióticos) puede tener una influencia beneficiosa sobre el metabolismo lipídico por un efecto fisiológico sistémico derivado de la absorción de productos de la fermentación, específicamente los ácidos grasos de cadena corta, como ya se ha comentado en la sección precedente<sup>12,23-25</sup>. Además de la reducción de la colesterolemia típicamente atribuida al efecto del ácido propiónico sobre el hígado, la administración de dosis altas de fructanos a animales de experimentación se traduce en una reducción notable de la trigliceridemia, secundaria a una disminución de la se-

creción de VLDL<sup>12,40,41</sup>. Este efecto parece ser debido a una reducción de la lipogénesis hepática, con disminución de la actividad de enzimas involucradas en la síntesis de ácidos grasos, notablemente de la ácido graso sintasa, atribuido a una reducción de su expresión génica<sup>41</sup>. Otro efecto potencialmente importante constatado en animales de experimentación es una reducción de la esteatosis hepática, sea inducida por fructosa o desarrollada de manera espontánea en ratas genéticamente obesas<sup>41</sup>. Estos efectos sistémicos de los fructanos (observados con dosis muy altas de estos compuestos, totalmente impracticables en humanos) pueden explicarse por mecanismos distintos de las variaciones en el aflujo al hígado de los ácidos grasos de cadena corta. Ya que la lipogénesis hepática es activada por la glucosa y la insulina<sup>42</sup>, un mecanismo podría ser el enlentecimiento de la absorción de glucosa y menores picos insulinémicos, tal vez por una reducción del vaciamiento gástrico. En realidad, existen evidencias de una disminución de las curvas posprandiales de glucemia e insulina tras la administración de un 10% de oligofructosa a ratas<sup>43</sup>. Se sabe desde hace tiempo que la ingestión de otros hidratos de carbono no digeribles del tipo de la fibra viscosa, como la goma de guar y la pectina, modifica la cinética de absorción de glucosa, reduciendo los picos posprandiales de glucemia e insulinenia, por lo que su consumo en las comidas es útil en el tratamiento de la diabetes<sup>44,45</sup>. Los cambios en la expresión intestinal de péptidos insulinotrópicos liberados en respuesta a la ingestión de hidratos de carbono puede también representar un papel en los efectos lipídicos de los fructanos observados en estudios con animales<sup>46</sup>.

No parece prudente extrapolar al hombre los notables efectos hipolipidemiantes de los prebióticos demostrados en animales, sobre todo porque en estudios clínicos suelen usarse dosis considerablemente más bajas, ya que a partir de los 15 g por día aparecen efectos secundarios gastrointestinales muy molestos como dispepsia flatulenta y diarrea<sup>47</sup>. Además, el pretendido efecto sistémico de la absorción de ácido propiónico en la inhibición de la lipogénesis hepática es bastante improbable, ya que esta vía se encuentra relativamente inactiva en el hombre debido a que el alto contenido graso de la dieta habitual proporciona abundantes ácidos grasos exógenos como sustrato suficiente para la síntesis hepática de triglicéridos. Por otra parte, en al menos 3 estudios clínicos, dosis de fructanos de hasta 40 g diarios no se asociaron a ningún cambio significativo de las concentraciones o raciones molares de los ácidos grasos de cadena corta fecales<sup>48-50</sup>.

Empleando los mismos métodos y criterios de selección que para los estudios clínicos con probióticos, se han encontrado en la literatura médica 10 estudios clínicos que han investigado la respuesta de los lípidos séricos a la suplementación de prebióticos (inulina u oligofructosa)<sup>51-60</sup> (tabla II). Los estudios se llevaron a cabo en voluntarios con lípidos normales, hiperlipidemia moderada o diabetes, y se administraron dosis tolerables de fructanos durante períodos relativamente cortos. En 5 estudios no se observó ningún efecto lipídico, en tres se constató un descenso discreto del colesterol total y cLDL, y en tres se

TABLA II. Estudios clínicos de los efectos de prebióticos (oligofructosa o inulina) sobre el perfil lipídico

Autor, año de publicación y referencia bibliográfica	Sujetos estudiados	Dosis, g/día	Vehículo	Diseño	Duración, semanas	Efectos lipídicos
Yamashita, 1984 <sup>51</sup>	18 V y M; diabetes tipo 2	8	Café	Doble ciego, paralelo	2	↓ cLDL 10%
Luo, 1996 <sup>52</sup>	12 V; lípidos normales	20	Galletas	Doble ciego, cruzado	4	Sin efecto
Pedersen, 1997 <sup>54</sup>	66 M; lípidos normales	14	Margarina	Doble ciego, cruzado	4	Sin efecto
Davidson, 1998 <sup>55</sup>	21 V y M; hiperlipidemia	18	Chocolate	Doble ciego, cruzado	6	↓ cLDL 14%*
Jackson, 1999 <sup>56</sup>	54 V y M; hiperlipidemia	10	Polvo	Doble ciego, paralelo	8	↓ TG 19%
Brighten, 1999 <sup>57</sup>	12 V; lípidos normales	9	Cereales	Secuencial	4	↓ cLDL 8% ↓ TG 21%
Alles, 1999 <sup>58</sup>	20 V y M; diabetes tipo 2	15	Yogur	Doble ciego, cruzado	3	Sin efecto
Van Dokkum, 1999 <sup>58</sup>	12 V; lípidos normales	15	Polvo	Doble ciego, cruzado	3	Sin efecto
Causey, 2000 <sup>59</sup>	18 V; hiperlipidemia	18	Helado	Doble ciego, cruzado	3	↓ TG 20%
Luo, 2000 <sup>60</sup>	10 V y M; diabetes tipo 2	20	Polvo	Doble ciego, cruzado	4	Sin efecto

V: varones; M: mujeres; ↓: descenso; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

\*Sin efecto frente a cifras basales, sino en comparación con el período control, en el que hubo un aumento del cLDL.

apreció una reducción moderada de los triglicéridos. Las diferencias en los resultados de estos estudios no pueden atribuirse a las dosis de fructanos ni a la duración de la suplementación, pero tal vez puedan imputarse a las características de la población estudiada ya que, como en el caso de los estudios clínicos con probióticos, los estudios con individuos hiperlipidémicos demostraron una respuesta positiva. Sin embargo, de los 7 estudios con más rigor científico (diseño cruzado), cinco tuvieron resultados negativos.

De nuevo, no existen suficientes argumentos científicos para afirmar o descartar que la administración a corto plazo de probióticos tenga un efecto valorable sobre los lípidos séricos. Las tenues evidencias de un efecto beneficioso en individuos hiperlipidémicos sugieren que deberían realizarse más estudios y a más largo plazo en esta población, que es precisamente la que más puede beneficiarse de una intervención dietética que sea efectiva en la modulación de los lípidos.

## CONCLUSIÓN

Actualmente, los alimentos que contienen bacterias vivas, como el yogur o el kefir, son portadores de bacterias que normalmente no residen en el tracto gastrointestinal y cuya presencia en el colon cesa cuando se interrumpe su administración. Al aportar el sustrato de la fermentación, la ingestión de hidratos de carbono no digeribles del tipo de los fructanos favorece la proliferación de estas bacterias, pero por ahora las altas dosis con las que se han observado efectos sistémicos sobre los lípidos en animales no son razonablemente asequibles en humanos. Los productos simbióticos (conteniendo a la vez pre y probióticos) tal vez tengan una mejor capacidad para cambiar de modo significativo la microflora intestinal y aumentar su producción de metabolitos con efectos protectores. Posiblemente hace falta descubrir las cepas adecuadas de bacterias, resistentes al ácido y a la bilis, con capacidad de colonizar el colon y proliferar en el mismo gracias al aporte de prebióticos potentes, aunque se prevén limitaciones en las cantidades que se puedan ingerir y en la masa bacteriana capaz de residir en el intestino humano.

Obviamente, se necesitan estudios clínicos controlados, de preferencia en personas hiperlipidémicas, con un diseño riguroso, dosis factibles y de larga duración.

En todo caso, existe el potencial para que la administración a humanos de productos fermentados con bacterias lácticas y enriquecidos en los hidratos de carbono no digeribles, que son el sustrato de la fermentación, tengan un efecto beneficioso sobre los lípidos séricos. Si se cumpliera este supuesto, estos alimentos modificados podrían ser considerados funcionales para la reducción de las cifras elevadas de colesterol y, por tanto, para la prevención de riesgo cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

- Richardson T. The hypocholesterolemic effect of milk –a review. *J Food Protect* 1978;41:226-35.
- Rossouw JE, Burger E, Van der Vyver P, Ferreira JJ. The effect of skim milk, yogurt and full cream on human serum lipids. *Am J Clin Nutr* 1981;34:351-6.
- Mann GV, Spoerry A. Studies of a surfactant and cholesterolemia in the Masai. *Am J Clin Nutr* 1974;27:464-9.
- Hepner G, Fried R, St Jeor S, Fusetti L, Morin R. Hypocholesterolemic effect of yogurt and milk. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:19-24.
- Massey L. Effect of changing milk and yogurt consumption on human nutrient intake and serum lipoproteins. *J Dairy Sci* 1984;55:255-62.
- Thompson LU, Jenkins DJA, Vic Amer MA, Reichert R, Jenkins A, Kamulsky J. The effects of fermented and unfermented milks on serum cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1106-11.
- McNamara DJ, Lowell AE, Sabb JE. Effect of yogurt intake on plasma lipid and lipoprotein levels in normolipidemic males. *Atherosclerosis* 1989;79:167-71.
- Jaspers DA, Massey LK, Lueddecke LO. Effect of consuming yogurt prepared with three culture strains on human serum lipoproteins. *J Food Sci* 1984;49:1178-81.
- De Roos NM, Katan MB. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *Am J Clin Nutr* 2000;71: 405-11.
- St Onge MP, Farnsworth ER, Jones PJH. Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;71:674-81.
- Molin G. Probiotics in foods not containing milk or milk constituents, with special reference to *Lactobacillus plantarum* 299v. *Am J Clin Nutr* 2001;73(Supl):S380-5.

12. Roberfroid MB, Delzenne N. Dietary fructans. *Annu Rev Nutr* 1998;18:117-43.
13. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
14. Schneeman BO. Fiber, inulin and oligofructose: similarities and differences. *J Nutr* 1999;129(Supl):S1424-7.
15. Gilliland SE, Nelson CR, Maxwell C. Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *Appl Environ Microbiol* 1985; 49:377-81.
16. Klaver FAM, Van der Meer R. The assumed assimilation of cholesterol by *Lactobacilli* and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile-salt deconjugating activity. *Appl Environ Microbiol* 1993;59:1120-4.
17. Tahri K, Ballongue J, Schneider F. Effects of three strains of bifidobacteria on cholesterol. *Lett Appl Microbiol* 1995;21:149-51.
18. Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2000;151:357-79.
19. De Rodas BZ, Gilliland SE, Maxwell CV. Hypocholesterolemic action of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 and calcium in swine with hypercholesterolemia induced by diet. *J Dairy Sci* 1996;79:2121-8.
20. Beena A, Prasad V. Effect of yogurt and bifidus yogurt fortified with skim milk powder, condensed whey and lactose-hydrolysed condensed whey on serum cholesterol and triacylglycerol levels in rats. *J Dairy Res* 1997;64:453-7.
21. Marteau P, Gerhardt MF, Myara A, Bouvier E, Trivin F, Rambaud JC. Metabolism of bile salts by alimentary bacteria during transit in the human small intestine. *Microbiol Econ Health Dis* 1995;8:151-7.
22. Andersson H, Bosaeus I, Ellegard L, Grahn E, Tidehag P, Hallmans G, et al. Effects of low-fat milk and fermented low-fat milk on cholesterol absorption and excretion in ileostomy subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:274-81.
23. Cummings J, Macfarlane GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the colon. A review. *J Appl Bacteriol* 1991;70:443-59.
24. Beynen AC, Buechler KF, Van der Molen AJ, Geenlen MJH. The effect of lactate and acetate on fatty acid and cholesterol biosynthesis by isolated rat hepatocytes. *Int J Biochem* 1982; 14:165-9.
25. Wright RS, Anderson JW, Bridges SR. Propionate inhibits hepatocyte lipid synthesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990;195: 26-9.
26. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr* 2001;73(Supl):S399-405.
27. Lin SY, Ayres JW, Winkler W, Sandine WE. Lactobacillus effects on cholesterol: in vitro and in vivo results. *J Dairy Res* 1989;72:2885-99.
28. Agerbaek M, Gerdes LU, Richelsen B. Hypocholesterolaemic effect of a new fermented milk product in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:346-52.
29. Richelsen B, Kristensen K, Pedersen SB. Long-term (6 months) effect of a new fermented milk product on the level of plasma lipoproteins – a placebo-controlled and double blind study. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:811-5.
30. Schaafsma G, Meuling WJA, van Dokkum W, Bouley C. Effects of a milk product, fermented by *Lactobacillus acidophilus* and with fructo-oligosaccharides added, on blood lipids in male volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:436-40.
31. Bukowska A, Pieczul-Mróz J, Jastrzebska M, Chelstowski K, Naruszewicz M. Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with *Lactobacillus plantarum* in subjects with moderately elevated cholesterol. *Atherosclerosis* 1998;137:437-8.
32. De Roos NM, Schouten G, Katan MB. Yoghurt enriched with *Lactobacillus acidophilus* does not lower blood lipids in healthy men and women with normal to borderline high serum cholesterol levels. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:277-80.
33. Bertolami MC, Faludi AA, Batlouni M. Evaluation of the effects of a new fermented milk product (Gaio) on primary hypercholesterolemia. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:97-101.
34. Anderson JW, Gilliland SE. Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *J Am Col Nutr* 1999;18:43-50.
35. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, Hansen AS, Manders M, Astrup A. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:288-97.
36. Kiessling G, Schneider J, Jahreis G. Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:843-9.
37. Le Blay G, Michel C, Blottière HM, Cherbut C. Prolonged intake of fructooligosaccharides induces a short-term elevation of lactic-acid producing bacteria and a persistent increase in cecal butyrate in rats. *J Nutr* 1999;129:2231-5.
38. St Onge MP, Farnworth ER, Savard T, Chabot D, Mafu A, Jones PJH. Kefir consumption does not alter plasma lipid levels or cholesterol fractional synthesis rates relative to milk in hyperlipidemic men: a randomised, controlled study. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2002;2:1-7. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/2/1>.
39. Cummings JH, Macfarlane GT, Englyst HN. Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr* 2001;73(Supl):S415-20.
40. Fiordaliso M, Kok N, Desager JP, Goethals F, Deboyser D, Roberfroid M, et al. Dietary oligofructose lowers triglycerides, phospholipids and cholesterol in serum and very low density lipoproteins of rats. *Lipids* 1995;30:163-7.
41. Delzenne NM, Daubio C, Neyrinck A, Lasa M, Taper HS. Inulin and oligofructose modulate lipid metabolism in animals: review of biochemical events and future prospects. *Br J Nutr* 2002;87(Supl 2):S255-9.
42. Hillgartner FD, Salati LM, Goodridge AG. Physiological and molecular mechanisms involved in nutritional regulation of fatty acid synthesis. *Physiol Rev* 1995;75:47-76.
43. Kok N, Roberfroid M, Delzenne N. Involvement of lipogenesis in the lower VLDL secretion induced by oligofructose in rats. *Br J Nutr* 1996;76:881-90.
44. Jenkins DJ, Goff DV, Leeds AR, Alberti KG, Wolever TM, Gassull MA, et al. Unabsorbable carbohydrates and diabetes: decreased post-prandial hyperglycaemia. *Lancet* 1976;2:172-4.
45. Potter JG, Coffman KP, Reid RL, Krall JM, Albrink MJ. Effect of test meals of varying dietary fiber content on plasma insulin and glucose response. *Am J Clin Nutr* 1981;34:328-34.
46. Kok N, Morgan L, Williams C, Roberfroid M, Thissen JP, Delzenne N. Insulin, glucagon-like peptide 1, glucose dependent insulinotropic polypeptide and insulin-like growth factor I as putative mediators of the hypolipidemic effect of oligofructose in rats. *J Nutr* 1998;128:1099-103.
47. Briet F, Achour L, Flourié B, Beaugerie L, Pellier P, Franchisseur C, et al. Symptomatic response to varying levels of fructooligosaccharides consumed occasionally or regularly. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:501-7.
48. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995;108:975-82.
49. Alles MS, Hautvast JGAJ, Nagengast FM, Haertmink R, Van Laere KMJ, Jansen JBM. Fate of fructo-oligosaccharides in the human intestine. *Br J Nutr* 1996;76: 211-21.
50. Kleesen B, Sykura B, Zunft HJ, Blaut M. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1397-402.
51. Yamashita K, Kawai K, Itakura M. Effects of fructo-oligosaccharides on blood glucose and serum lipids in diabetic subjects. *Nutr Res* 1984;4:961-6.
52. Luo J, Rizkalla SW, Alamowitch C, Boussairi A, Blayo A, Barry JL, et al. Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides by healthy subjects decreased basal hepatic glucose production but had no effect on insulin-stimulated glucose metabolism. *Am J Clin Nutr* 1996;63:939-45.
53. Ellegard L, Andersson H, Bosaeus I. Inulin and oligofructose do not influence the absorption of cholesterol, and the excretion of cholesterol, Fe, Ca, Mg and bile acids but increase energy excretion in man. A blinded controlled cross-over study in ileostomy subjects. *Eur J Clin Nutr* 1996;51:1-5.
54. Pedersen A, Sandstrom B, Van Amelsvoort JM. The effect of ingestion of inulin on blood lipids and gastrointestinal symptoms in healthy females. *Br J Nutr* 1997;78:215-22.
55. Davidson MH, Synecki C, Maki KC, Drennen KB. Effects of dietary inulin on serum lipids in men and women with hypercholesterolemia. *Nutr Res* 1998;18:503-17.

ROS E. PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS EN LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

56. Jackson KG, Taylor GRJ, Clohessy AM, Williams CM. The effect of the daily intake of inulin on fasting lipid, insulin and glucose concentrations in middle-aged men and women. *Br J Nutr* 1999;82:23-30.
57. Brighenti F, Casiraghi MC, Canzi E, Ferrari A. Effect of consumption of a ready-to-eat breakfast cereal containing inulin on the intestinal milieu and blood lipids in healthy male volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:726-33.
58. Alles MS, de Roos NM, Bakx JC, van de Lisdonk E, Zock PL, Hautvast JGAJ. Consumption of fructooligosaccharides does not favorably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:64-9.
59. Causey JL, Feirtag JM, Gallaher DD, Tunglund BC, Slavin JL. Effects of dietary inulin on serum lipids, blood glucose and the gastrointestinal environment in hypercholesterolemic men. *Nutr Res* 2000;20:191-201.
60. Luo J, Van Yperselle M, Rizkalla SW, Rossi F, Bornet FRJ, Slama G. Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J Nutr* 2000;130: 1572-7.