

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 618**

51 Int. Cl.:
A23L 1/052 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/308 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06826605 .5**
96 Fecha de presentación: **23.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1940243**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **FORMULACIÓN DE FIBRAS DIETÉTICAS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.**

30 Prioridad:
24.10.2005 US 729767 P
02.12.2005 US 742124 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.12.2011

73 Titular/es:
NESTEC S.A.
AVENUE NESTLÉ 55
1800 VEVEY, CH

72 Inventor/es:
TROUP, John P. y
FALK, Anne L.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 369 618 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación de fibras dietéticas y método de administración

5 Antecedentes de la invención1. Ámbito técnico

10 La invención se refiere en general a fibras dietéticas y más en particular a una formulación que incluye goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG) y fructooligosacáridos (FOS), así como a método para su administración.

2. Técnica anterior15 Fibras dietéticas

15 Las fibras dietéticas son hidratos de carbono derivadas primariamente de las paredes de células vegetales, que son resistente a la digestión de las enzimas humanas. Es bien conocida su capacidad de alterar el medio intestinal, modulando de este modo los procesos fisiológicos a lo largo de toda la longitud del intestino, con efectos diferentes según se trate del intestino delgado o del grueso. La función primaria de las fibras en el intestino delgado es
20 aumentar la viscosidad, mientras que en el intestino grueso es actuar como sustrato para la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA). Las diferentes propiedades físicas de las fibras y sus correspondientes efectos promueven en su conjunto el funcionamiento normal del intestino.

25 Las fibras son hidratos de carbono y lignina que no pueden hidrolizarse con las enzimas digestivas humanas, pero que fermentan por acción de las bacterias intestinales, produciendo hidrógeno, metano, dióxido de carbono, agua y SCFA. Las fibras se clasifican normalmente atendiendo a su fermentabilidad, solubilidad y viscosidad. Las fibras más fermentables son solubles y viscosas y las fibras más insolubles no son viscosas y no son completamente fermentables. Actualmente la clasificación alimentaria se basa en la solubilidad para dividir los diferentes tipos de
30 fibras dietéticas.

35 Las fibras insolubles, incluida la celulosa y la lignina, son completamente insolubles en agua y fermentan mínimamente en el colon. Sirven primariamente de agentes voluminadores, gracias a su capacidad de retener agua. Las fibras insolubles aumentan la masa de las deposiciones y fomentan el progreso normal del contenido a través del intestino, atenuando el estreñimiento, cuando la ingestión de líquidos es adecuada.

40 Las fibras solubles se disuelven en agua y pueden fermentar por acción de las bacterias intestinales, el 90% de las cuales residen en el colon. La fermentabilidad depende del grado de solubilidad de las fibras y del tamaño de partícula. Por ejemplo, a medida que aumenta la solubilidad de una fibra y disminuye su tamaño de partícula, aumenta su rapidez de fermentación. Las fibras solubles tiene varios efectos beneficiosos durante la digestión, por ejemplo retrasar el vaciado gástrico y prolongar el período de saciedad, ralentizar la velocidad de absorción de la glucosa y fijar los compuestos esteroles ayudando a disminuir el nivel elevado de colesterol en el suero. Las fibras solubles incluyen la pectina, gomas, algunas hemicelulosas, psilio (llantén de perro, zaragatona), goma guar, fructooligosacáridos (FOS), inulina y galactooligosacáridos (GOS). Además se encuentran cantidades significativas de fibras solubles en frutas, verduras y cereales, incluidas la cebada y la avena.

45 Los efectos beneficiosos adicionales de las fibras están asociados con su fermentabilidad y producción de los SCFA. El acetato, propionato y butirato constituyen el 83% de los SCFA producidos en el colon. Los SCFA se absorben rápidamente en las células epiteliales intestinales, aportando energía y estimulando el transporte del sodio, la absorción de agua y el crecimiento intestinal. Mediante estos mecanismos, los SCFA ayudan a normalizar las deposiciones sueltas, acuosas, generadas por la prescripción de fármacos, la exposición a bacterias patógenas y las enfermedades. Además, como combustible preferido de las células de las mucosas del colon, el butirato tiene un rol fundamental para influir en el crecimiento normal y en el desarrollo de las células epiteliales del colon. El butirato posee, pues, actividad anticancerosa y contribuye a preservar la integridad de las mucosas. A su vez, estas propiedades ayudan al organismo a autodefenderse del progreso de enfermedades malignas y de la invasión de
50 bacterias patógenas.
55

Fisiológicamente, los SCFA están presentes en concentraciones bajas en el íleo. Sin embargo, el nivel de los SCFA en el íleo puede aumentar en ciertas condiciones fisiológicas y clínicas. Numerosos estudios han demostrado que los SCFA presentes en el íleo terminal estimulan las contracciones peristálticas y aumentan la actividad tónica, que puede iniciar una respuesta de vaciado. Por consiguiente, las fibras que producen cantidades elevadas de SCFA pueden incrementar la motilidad intestinal y potencialmente aliviar el estreñimiento.

60 Las concentraciones de SCFA son máximas en el intestino grueso proximal, principalmente por la gran disponibilidad de hidratos de carbono. Los ensayos de fermentación "in vitro" de bacterias fecales han demostrado que los polisacáridos individuales se descomponen con diferentes velocidades. Este descubrimiento es importante para los procesos bacterianos catabólicos en el intestino porque, en gran medida, la concentración de sustrato
65

regula el mecanismo por el que los organismos compiten por conquistar el sustrato fermentable y también el mecanismo de control que interviene en las reacciones de fermentación.

Los estudios han puesto de manifiesto que el tipo de fibras presentes en la alimentación (la dieta) influyen no solo en la cantidad, sino también en la proporción en la que se producen los SCFA durante la fermentación. La producción de acetato parece que se origina principalmente a partir de la fermentación causada por las bacterias glucolíticas del colon y la fosfoetolasa del fructosa-6-fosfato derivada de bifidobacterias. El propionato se origina principalmente por la fijación del dióxido de carbono de bacteriodos y el butirato se origina primariamente por condensación de la acetil-S-coenzima A de las fusobacterias y eubacterias.

Se ha publicado un estudio en que se describe que la producción más elevada de acetato resulta de la fermentación de la glucosa, seguida por la fermentación de los FOS. Esto se debe probablemente a la glicólisis y a la intervención de las bifidobacterias, respectivamente. Se logra una producción elevada de propionato a partir de la fermentación de celulosa y de la PHGG y se obtienen niveles elevados de butirato por fermentación de vainas de psilio y PHGG. La goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG) produce la mayor cantidad de SCFA después de un cultivo de 24 horas.

Cultivo de microorganismos

Los SCFA promueven un entorno intestinal sano estimulando el crecimiento de las bacterias beneficiosas, por ejemplo las bifidobacterias y los lactobacilos, e inhibiendo el crecimiento de las cepas bacterianas nocivas. Las bacterias beneficiosas fomentan la salud intestinal estimulando la respuesta inmune positiva y compensando el crecimiento de las bacterias nocivas. Por estas razones son tan importantes los SCFA después de una terapia radiológica, del uso de antibióticos, de cambios extremos de dieta y otros acontecimientos ya conocidos por trastornar las subpoblaciones de elementos microbióticos existentes en el intestino. Si se asocian con el cultivo de microorganismos positivos, las fibras solubles tienen un efecto laxante moderado, que puede prevenir o aliviar el estreñimiento.

Cabe imaginar que el tracto intestinal humano es un ecosistema, en el que las subpoblaciones bacterianas formadas por unas 800 especies de bacterias interactúan entre sí, albergadas en las células epiteliales intestinales y con otros componentes del sistema inmune del hospedante. Las subpoblaciones bacterianas específicas florecen cuando el entorno intestinal es propicio. La disponibilidad de nutrientes, el pH, los procesos fisiológicos y la ausencia de bacterias competidoras, todo ello afecta al abanico de bacterias que colonizan el intestino en un momento determinado.

Las bacterias beneficiosas, normalmente denominadas probióticas, se vienen utilizando desde hace años para aumentar la proporción de bacterias beneficiosas del intestino y prevenir o tratar los estados patológicos. Los efectos beneficiosos atribuidos a los microorganismos probióticos incluyen una menor frecuencia y una menor duración de la diarrea asociada con los antibióticos y la quimioterapia, la estimulación de la respuesta inmune positiva y la reducción de las enzimas promotoras del cáncer en el colon. Para que un microorganismo probiótico pueda fomentar el crecimiento de las bacterias beneficiosas del intestino tiene que sobrevivir después de pasar por el estómago y conservar su capacidad de colonizar el intestino distal y el colon. Los microorganismos probióticos empleados habitualmente incluyen las cepas de lactobacilos y de bifidobacterias. Las fuentes alimentarias habituales de los microorganismos probióticos son el yogurt, el suero de leche, el kimchi (kefir), la col fermentada y otros alimentos cultivados y fermentados.

Los microorganismos prebióticos son sustratos de crecimiento para bacterias potencialmente beneficiosas presentes en el colon. Por ejemplo, las bacterias beneficiosas alojadas sobre prebióticos ayudan a mantener el crecimiento de la mucosa y su funcionamiento, incluido el transporte de agua y de electrolitos. Por lo tanto, los microorganismos prebióticos se han definido como ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al hospedante estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una bacterias o de un número limitado de bacterias, de las que se sabe que mejoran la salud. Sin embargo, en esta definición, el uso de prebióticos se prescribe, por lo menos parcialmente, en el supuesto de que haya una deficiencia de organismos microbióticos en el hospedante y de que la aportación de prebióticos será beneficiosa. Esta definición implica que un microorganismo prebiótico actúa estimulando el crecimiento de organismos únicamente dentro del intestino grueso. Sin embargo, las bacterias estarán también presentes en el íleo terminal y los prebióticos pueden estimular el crecimiento de estos organismos, mejorando también la salud del hospedante.

Los microorganismos simbióticos son una mezcla de pre- y probióticos, que afectan beneficiosamente al hospedante. Esta combinación mejora la supervivencia de los probióticos durante su paso a través del tracto gastrointestinal superior y fomenta una colonización más eficaz del colon. Por lo tanto, los simbióticos pueden tener el mismo efecto final que un probiótico, es decir, el crecimiento de bacterias beneficiosas dentro del colon. Se ha constatado que los simbióticos administrados a los pacientes entubados después de una cirugía abdominal importante o de un trasplante de hígado disminuyen las incidencias de infecciones postoperatorias, si se comparan con los pacientes que reciben nutrición parenteral o sin fibras a través de un tubo.

Efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios

Se cree que la interrelación entre flora entérica, inmunidad innata y sistema inmune de las mucosas desempeña un rol esencial en la salud y la patofisiología que subyace a la inflamación destructiva crónica que caracteriza a la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD). Normalmente, las bacterias entéricas del colon no inducen una respuesta inflamatoria destructiva en el intestino. De hecho se sabe que los productos de la fermentación bacteriana desempeñan un papel activo y beneficioso en la homeostasis del epitelio y del colon. Los SCFA derivados de la fermentación bacteriana entérica de hidratos de carbono alimentarios no digeridos proporcionan un sustrato energético esencial para el epitelio del colon. La deficiencia de SCFA puede traducirse en el desarrollo de la colitis, una inflamación crónica del intestino.

En un estudio se ha publicado que el butirato altera la expresión genética y proteica de la molécula 1 de adhesión celular intracelular (ICAM-1), IL-6, COX-2 y PGE2 en las células del endotelio microvascular del intestino humano en respuesta a los lipopolisacáridos bacterianos. Esto indica que el butirato tiene un rol inmunomodulador y antiangiogénico.

Se ha publicado también que el butirato inhibe la expresión estimulada por el TNF- α de la molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) y de la ICAM-1 en las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) reduciendo la producción no solo de la proteína sino también del mRNA específico mediante la inhibición de la activación del NF-KB. Se sabe además que el butirato intensifica al receptor- α activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR- α). Estos resultados demuestran que el butirato puede tener propiedades antiinflamatorias no solo en los colonocitos, sino también las células endoteliales. Las propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas del butirato pueden atribuirse parcialmente a un efecto en la activación del NF-KB y el PPAR- α y en la expresión asociada de la VCAM-1 y de la ICAM-1.

Transporte del butirato

Recientemente se han identificado receptores asociados a la proteína G, específicos de los SCFA de mamíferos, expresados de modo predominante en la membrana plasmática de las células inmunes. Las células inmunes asociadas al intestino, presentes en la lámina propia inmediatamente debajo de la capa de células epiteliales. La concentración de los SCFA requeridos para activar estos receptores se sitúa entre 0,01 mM y 1,0 mM. Debido a que las concentraciones lumbinales de los SCFA son muy elevadas en el colon, los SCFA es probable que alcancen estas concentraciones en el lado seroso de la capa celular epitelial del colon, ayudados por su absorción mediante el transportador de monocarboxilato unido al sodio (SMCT). Por consiguiente, estos receptores tienen relevancia en varios estados fisiológicos y patológicos relacionados con la inflamación intestinal y la inmunidad antitumoral. La capacidad del transportador para mediar en la absorción activa del butirato, un inhibidor de las histona-desacetilasas, puede ser la base de su rol supresor tumoral en el colon.

Los SCFA sirven también de ligandos para los receptores específicos asociados a la proteína G de las células inmunes asociadas al intestino. Debido a que las concentraciones de estos ácidos grasos en el lumen del colon son muy elevadas, el SMCT puede facilitar la transferencia transcelular de estos ácidos grasos desde el lumen hasta la lámina propia, en la que residen las células inmunes, aportando de este modo un nexo entre la flora intestinal y el sistema inmune del intestino.

En diversos estudios se ha demostrado que el tratamiento con butirato regula en sentido creciente a varios factores de transcripción, por ejemplo el PPAR- γ , así como de mRNA receptor de vitamina D y los niveles de proteína. En otro estudio se indica que el butirato influye en la expresión del PPAR- γ , pero que no activa directamente este receptor. El PPAR- γ es un receptor nuclear que controla la expresión de una larga serie de genes que participan en la diferenciación de los adipocitos, el metabolismo de los lípidos, la sensibilidad a la insulina, la inflamación y la aterogénesis. Por lo tanto, las fibras que se fermentan con preferencia por la acción de los microbios que producen butirato pueden tener un rol beneficioso para tratar la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad del intestino inflamatorio.

Potencial prebiótico

Las fibras dietéticas clasificadas como prebióticas pueden modular el crecimiento de las subpoblaciones bacterianas y, si se combinan con bacterias o microorganismos probióticos beneficiosos exógenos, se definen como simbióticos, capaces de seguir apoyando la salud digestiva. Las fibras solubles pueden tener un potencial prebiótico elevado, moderado o bajo en función de su capacidad de estimular el crecimiento de las bacterias beneficiosas, de la longitud de su tiempo de fermentación y la cantidad de SCFA que producen. Las fibras insolubles tienen un efecto prebiótico pequeño o nulo, ya que las bacterias del colon solamente las fermentan en un grado mínimo.

Se conocen ya métodos cuantitativos "in vitro" para medir el efecto prebiótico de una fibra. El efecto medible de una fibra en el crecimiento de una especie bacteriana importante del intestino humano, las bifidobacterias y los lactobacilos en particular, es la medida del efecto prebiótico (MPE). La MPE tiene tres componentes:

1. la velocidad de fermentación de la fibra;
2. los cambios en las poblaciones bacterianas; y
3. la producción de SCFA.

5 La velocidad de fermentación de la fibra se determina por el cambio de concentración de la fibra a lo largo del tiempo. Por lo tanto, cuanto más rápida se la disminución de concentración de la fibra, tanto más rápida será la fermentación producida por las bacteria. Los cambios en las poblaciones bacterianas se miden con el llamado "índice prebiótico", que considera los aumentos de la velocidad de crecimiento de las bifidobacterias, lactobacilos y eubacterias como efectos positivos y los aumentos de en bacteriodos, clostridios, *Escherichia coli* y bacterias reductoras de sulfato como efectos negativos. Diferentes fibras apoyan el crecimiento de distintas bacterias y por

10 ello dan lugar a modelos y/o cantidades variables de los SCFA. Sin embargo, el efecto prebiótico está asociado normalmente a bacterias productoras de ácido láctico, siendo los principales productores de ácido láctico las bifidobacterias y los lactobacilos. Por consiguiente, la proporción entre la producción de ácido láctico y la producción de los SCFA totales proporciona una evaluación no solo cualitativa sino también cuantitativa de las fibras que se

15 están analizando. La MPE proporciona un análisis cuantitativo del potencial prebiótico de una fibra y proporciona además apoyo a los beneficios de las fibras específicas. Por lo tanto, la MPE es una herramienta útil para identificar los tipos y cantidades específicas de fibra que fomentan la salud digestiva óptima y previenen o tratan las enfermedades intestinales.

20 El equilibrio entre bacterias beneficiosas y patógenas es extremadamente importante para mantener la fisiología intestinal normal, ya que este equilibrio incide directamente en la función inmune y en la digestión y absorción de los nutrientes. Las fibras seleccionadas aportan beneficios adicionales para la salud digestiva, derivados de su capacidad de influir en las subpoblaciones bacterianas intestinales. De esta manera, las fibras dietéticas contribuyen indirectamente a:

- 25
- mejorar la función barrera de las mucosas, impidiendo el tránsito de bacterias patógenas del intestino al torrente circulatorio;
 - fomentar las subpoblaciones bacterianas beneficiosas y reducir las subpoblaciones patógenas;
 - producir los SCFA, la principal fuente energética de las células epiteliales del intestino grueso; y
- 30
- mejorar la inmunidad del hospedante, gracias a las interacciones entre las células intestinales inmunes y las bacterias patógenas.

Las propiedades químicas, biológicas y físicas únicas de las fibras dietéticas son la causa de los beneficios de salud asociados con su consumo. Se recomienda una abundante ingestión de fibra para la buena salud de la población en

35 general, ya que una dieta de alto contenido de fibras puede ayudar a prevenir y tratar una gran variedad de estados patológicos crónicos, que afectan al sistema digestivo, así como a otros sistemas del organismo. Por ejemplo, las fibras dietéticas tienen efectos normalizadores de la presión sanguínea elevada y de los niveles de colesterol y llevan asociado un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Además, las fibras dietéticas son especialmente importantes para el cuidado de poblaciones pediátricas y geriátricas así como de pacientes post-quirúrgicos o que padecen enfermedades críticas y crónicas.

40

Por ejemplo, en los pacientes post-quirúrgicos y los que padecen enfermedades críticas, así como los que requieren una alimentación enteral durante el período agudo, la fibra soluble ayuda a prevenir la diarrea, asociada a menudo con la alimentación enteral. Para los pacientes que sufren desequilibrio de la función intestinal es apropiada la

45 administración de 6 a 10 g de fibra por litro. Los ensayos clínicos han demostrado que los pacientes post-quirúrgicos y los pacientes que tienen un funcionamiento intestinal normal se benefician de la ingestión de cantidades grandes de fibras, siendo apropiado un suplemento de 10 a 15 g por litro. Después de una cirugía abdominal importante o del trasplante de hígado se ha constatado que la incidencia de las infecciones postoperatorias es significativamente más baja en aquellos pacientes cuya fórmula enteral se suplementa con una mezcla de una fibra y un probiótico

50 acompañante, mientras que el resultado no es tan favorable para aquellos pacientes que solamente reciben la fórmula convencional sin fibras.

Para los pacientes de enfermedades o trastornos crónicos y los que requieren la alimentación enteral durante un largo período de tiempo es apropiada la ingestión de fibras solubles e insolubles. El estreñimiento es un problema frecuente en estos pacientes, debido a menudo a la inmovilidad, a la edad avanzada o a la ingestión inadecuada de

55 líquidos y/o de fibras. El estreñimiento es especialmente frecuente en pacientes alimentados a través de un tubo. La inclusión de una mezcla de fibras en las comidas recomendada para la población en general, si se tolera, puede ayudar a prevenir el estreñimiento y la necesidad de basarse en laxantes y enemas. El efecto prebiótico de las fibras solubles, solas o en combinación con un probiótico, puede ser útil para aliviar o prevenir la diarrea infecciosa o asociada a antibióticos también en los enfermos crónicos.

60

Recomendaciones dietéticas

Las dietas en las que escasean las fibras llevan asociado un mayor riesgo de enfermedad. En cambio, las dietas ricas en fibras pueden normalizar y mejorar la salud digestiva. Se aboga en favor de una dieta rica en fibras, que incluye no solo fibras solubles, sino también las insolubles. Se recomienda a los adultos sanos una ingestión diaria

65

de 20 a 35 g de fibra. La ingestión de fibra diaria recomendada para los niños se calcula añadiendo la edad del niño y añadiendo 5 g para el caso de niños de 2 años de edad y mayores. La ingestión media de fibras continúa situándose por debajo de los niveles recomendados en los EE.UU., con ingestiones típicas promedio de solo 14 ó 15 g por día. Son buenas fuentes de fibras dietéticas las frutas y las verduras, los cereales enteros o de alto contenido de fibra y también las legumbres. Una ingestión habitual de estos alimentos es poco normal, en términos generales. Además, muchos de los alimentos populares de la dieta occidental contienen poca fibra dietética. Incluso los individuos que consumen dieta rica en fibras realizan una ingestión de fibras inadecuada para prevenir el estreñimiento. Por ello es importante en estas circunstancias añadir un suplemento.

Una dieta rica en fibras lleva asociada la prevención y tratamiento de enfermedades, incluida la obesidad, el síndrome metabólico, las enfermedades cardíacas, la apoplejía, la diabetes, el cáncer de colon y los trastornos digestivos. La comprensión de los mecanismos de interacción de las fibras con el medio intestinal para fomentar la salud y/o tratar las enfermedades abarca de los estadios tempranos, en los que se identifica la asociación, a los estados finales, en los que se realizan conjeturas acerca de los mecanismos.

Obesidad

La evidencia sugiere que la ingestión abundante de fibras dietéticas puede ayudar a prevenir el aumento de peso y a fomentar la pérdida de peso. Los modos de acción sugeridos incluyen la menor velocidad de vaciado gástrico, que prolonga la saciedad postprandial y conduce a un mejor control de la glucosa después de las comidas con alto contenido de fibras. Los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que los adultos con dietas de alto contenido de fibras tienden a ser más flacos y son menos susceptibles de ser obesos que los adultos que ingieren poca cantidad de fibra. En los ensayos clínicos, la adición de 14 g de fibra al día se traduce en una disminución del 10 % de la absorción de energía y en una pérdida de peso que en promedio se sitúa en 1,9 kg después de cuatro meses.

Enfermedades cardíacas y apoplejía

Numerosos estudios clínicos han puesto de manifiesto que una mayor ingestión de fibras viscosas disminuye el colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL) y el total, que han conducido a la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) a aprobar esta proposición sanitaria: "Las fibras solubles de alimentos como el salvado de avena, como parte de una dieta con bajo contenido de grasas saturadas y de colesterol, pueden reducir el riesgo de enfermedades cardíacas". Además, el conjunto de análisis de 10 estudios prospectivos combinados de ingestión de fibra en Estados Unidos y en Europa arroja como resultado que cada 10 g de fibra al día llevan asociada una disminución del 14 % del riesgo de episodios coronarios y en del 24 % de las muertes por enfermedades cardíacas coronarias. Las dietas ricas en fibras pueden ayudar también a reducir los niveles elevados de presión de la sangre. Dos ensayos de intervención han demostrado que el aumento de ingestión de fibras de cereales de avena y salvado de avena se traduce en una mejora moderada pero significativa de la hipertensión. La ingestión dietética y suplementaria de fibras viscosas es eficaz para reducir el colesterol LDL, los estudios epidemiológicos amplios han aportado una gran evidencia sobre el hecho de que las dietas ricas en fibras de cereales enteros, legumbres, frutas y verduras pueden reducir también el riesgo de enfermedades cardíacas coronarias.

Diabetes

Varios grupos de estudios prospectivos han encontrado que las dietas ricas en fibras llevan asociadas reducciones significativas del riesgo de desarrollar la diabetes de tipo 2. El consumo de fibra, ya sea de los alimentos, ya sea de los suplementos, se ha demostrado que tiene efectos beneficiosos en la glucosa de la sangre y en las respuestas a la insulina, así como en los perfiles de lípidos. Los resultados de 23 ensayos clínicos han puesto de manifiesto que las dietas de alto contenido de fibras disminuyen los niveles postprandiales de glucosa entre el 13 y el 21 %, los niveles de colesterol LDL entre el 8 y el 16 % y los niveles de triglicéridos entre el 8 y el 13 %. En base a ello, la Asociación Americana de la Diabetes ha reconocido los beneficios que las fibras dietéticas aportan a la población diabética, tal como se refleja en su reciente recomendación de consumir por lo menos de 25 a 50 g de fibra al día.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un estado patológico que se manifiesta en los adultos. Médicamente se define como la combinación de tres o más de los siguientes factores biológicos de riesgo: obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipidemia (niveles altos de triglicéridos y niveles bajos del colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL)) y presión sanguínea elevada. En presencia del síndrome metabólico, el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes aumenta de forma dramática. Un estudio epidemiológico reciente indica que en un período de ocho años el 20 % de todos los episodios cardiovasculares y más del 50 % de los nuevos casos de diabetes se produce en individuos que padecen el síndrome metabólico. Más del 20 % de la población de EE.UU. tiene el síndrome metabólico, cuyo riesgo está asociado con diversos factores modificables del estilo de vida, incluida la ingestión diaria de fibra. Por ejemplo, en un grupo de más de 1500 mujeres, de edades comprendidas entre 40 y 60 años, el riesgo del síndrome metabólico es significativamente mayor dentro del grupo que consume la menor cantidad de

fibra en su dieta, promediando 14,6 g de fibra por cada 2000 kilocalorías consumidas y situándose aproximadamente la mitad de la ingestión diaria recomendada. En conjunto se indican los modelos dietéticos habituales que incluyen ingestiones más elevadas de grasas, kilocalorías y bebidas edulcoradas, así como las ingestiones más bajas de verduras y de fibra dietética. La identificación de individuos expuestos al riesgo, la gestión clínica y el cambio de conducta específico, incluida la intervención en la alimentación con una dieta de contenido elevado de fibras, son vitales para la prevención del síndrome metabólico y de las morbilidades concomitantes potenciales.

Cáncer de colon

En la mayoría de ensayos clínicos realizados antes de 1990 se encontró que la incidencia del cáncer colorrectal se reducía en las personas que ingerían mayores cantidades de fibras. La evidencia sugiere que las fibras dietéticas, en especial las fuentes de fibras solubles y fermentables, actúan previniendo la formación de toxinas que inician el cáncer y aceleran la excreción de dichas toxinas. Además, los SCFA producidos por fermentación de las fibras fomentan el crecimiento del epitelio del colon, reprimen los tumores por un mecanismo de respuesta inmune positiva y modulan la expresión genética dirigiéndola hacia el fenotipo anticanceroso. Sin embargo, en los ensayos más recientes no se han encontrado asociaciones significativas entre la ingestión de fibras y el riesgo de cáncer colorrectal. Una posible razón de estas discrepancias puede ser que el actual sistema de clasificación no valore adecuadamente las variaciones de tipos y cantidades específicas de fibras que llevan asociados efectos anticancerosos. Otra posibilidad es que ciertos componentes dietéticos pueden interactuar con las fibras e influir en su efecto sobre el inicio del cáncer.

Trastornos digestivos

Las fibras desempeñan un rol crucial en la salud intestinal general. Tienen efectos normalizadores del sistema digestivo en su conjunto. La ingestión creciente de fibras para cumplir las recomendaciones previene y mejora el estreñimiento suavizando, añadiendo volumen y acelerando la circulación del contenido a través del tracto intestinal. Las fibras previenen también y tratan la diarrea, que es de especial importancia en las poblaciones pediátricas y geriátricas y en pacientes que sufren enfermedades críticas y crónicas. Además, las fibras desempeñan un rol clave para la prevención y control de varios trastornos digestivos asociados con la inflamación, tal como se ha descrito previamente. La ingestión de alto contenido de fibra está asociada con un menor riesgo de diverticulosis, un estado patológico caracterizado por la formación de pequeñas bolsas en el colon. En un estudio se describe que los varones con una ingestión elevada de fibra tienen un riesgo un 42 % menor de desarrollar la diverticulitis. Un estudio reciente de pacientes con síndrome del intestino irritable (IBS) demuestra mejoras significativas en los síntomas del IBS cuando se ingiere un suplemento de fibra soluble. Sin embargo, las mejoras no se observan cuando el suplemento dietético está formado por fibras insolubles. Se induce además la remisión en pacientes de colitis ulcerosa mediante un tratamiento simbiótico. En resumen, las fibras solubles pueden ser beneficiosas no solo para los individuos sanos, a los que ayudan a mantener la salud digestiva, sino también para individuos que sufren desequilibrios de la función digestiva o de la salud debido a enfermedades.

Cólera

En el cólera, la función del intestino delgado se ve afectada por la estimulación de los procesos secretorios y la reducción de la absorción de agua y electrolitos en el intestino delgado y grueso como respuesta a la toxina del cólera. La diarrea acuosa profusa requiere una terapia de rehidratación inmediata o puede tener un desenlace fatal.

El colon humano tiene la capacidad de absorber agua y electrolitos y esta absorción se incrementa en presencia de los SCFA. Los SCFA inhiben además la secreción de cloruros mediada por el c-AMP en el colon. La goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG) (Benefibra) es una fibra soluble en agua y cuando se añade a la solución oral de rehidratación (ORS) (una ORS recomendada por la OMS, que no lleva otros contenidos manifiestos de fibras) sufre la fermentación en el colon, liberando los SCFA. Los SCFA estimulan la absorción de agua y de sodio en el colon, con lo cual reducen la severidad de la diarrea, reduciendo la cantidad de heces depositadas y la duración de la diarrea en el tratamiento de pacientes de cólera.

En un ensayo abierto, controlado de modo aleatorio, se estudian 130 varones adultos que padecen cólera; 65 reciben a) la ORS + 25 g de Benefibra; b) 65 reciben la ORS sola (grupo de control). A todos los pacientes se administran 300 mg de doxiciclina en una sola dosis.

Resultados: las características clínicas de base son comparables entre los grupos. No se encuentran diferencias significativas en el peso de las heces (g) durante las primeras 24 h, desviación estándar (\pm SD) media (Benefibra 25 g, 10206 \pm 5770 frente al grupo de control: 10231 \pm 3750), segundas 24 h (Benefibra 25 g, 2418 \pm 3472 frente al grupo de control: 2172 \pm 3931, p = 0,708). La duración de la diarrea (h) después del ingreso en el hospital es también similar en los dos grupos (Benefibra 25 g, 31,4 \pm 11,1 frente al grupo de control: 32 \pm 12,5). En embargo, en el análisis de los subgrupos (excluyendo a los pacientes de evacuación más intensa, el peso de las heces durante las primeras 24 h es >10 kg), el peso de las deposiciones se reduce significativamente en las primeras 24 h dentro del grupo que recibe la Benefibra (Benefibra 25 g, 5940 \pm 2920 frente al grupo de control: 7913 \pm 1515, p = 0,001). La Benefibra

añadida a la ORS recomendada por la OMS es beneficiosa y reduce el peso de las heces en los pacientes que realizan evacuaciones menos severas.

Cólera II

5 La goma guar parcialmente hidrolizada es una fibra soluble en agua y cuando se añade a la solución oral de rehidratación que contiene o se suplementa por lo menos con otra fibra soluble en agua, con preferencia 2 o menos fuentes de fibra adicionales, con mayor preferencia 1 fuente de fibra adicional, por ejemplo la pectina, gomas, algunas hemicelulosas, psilio, otra goma guar, fructooligosacáridos (FOS), inulina y galactooligosacáridos (GOS),
10 con preferencia FOS o inulina, con mayor preferencia inulina, las fibras sufrirán la fermentación en el colon liberando los SCFA que reducen la severidad de la diarrea, es decir, reducen la cantidad de heces evacuadas y la duración de diarrea durante el tratamiento de los pacientes de cólera, de forma más acusada que con la Benefibra sola.

Goma guar parcialmente hidrolizada y fructooligosacáridos

15 Se han estudiado ampliamente dos tipos de fibra, la goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG) (suministrada por ejemplo por Novartis con el nombre de Benefibra) y los fructooligosacáridos (FOS). Se ha demostrado que ambos fomentan la salud digestiva.

20 La PHGG es una fibra funcional, soluble, única, extraída de la goma guar. La elevada viscosidad original de la goma guar queda prácticamente eliminada después de la hidrólisis, convirtiéndola en un aditivo ideal para alimentos líquidos y fórmulas alimentarias.

25 Muchos de los efectos beneficiosos de la PHGG se deben probablemente al hecho de que se fermenta casi completamente en el colon y que produce una cantidad significativamente mayor de butirato que las demás fibras solubles. Se sabe que el butirato es el combustible preferido de los colonocitos y desempeña un rol en la regulación de la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celulares en el intestino. Al igual que otras fibras solubles que fermentan rápidamente en el colon proximal, la PHGG no aumenta de modo significativo el peso de las heces. Sin embargo, un gran número de estudios han demostrado que la PHGG es beneficiosa para normalizar la función
30 intestinal, así como para prevenir y aliviar tanto la diarrea como el estreñimiento, en especial en aquellos pacientes que reciben alimentación por vía enteral y en otras poblaciones sensibles a la intolerancia intestinal.

35 En un estudio realizado con niños de edades comprendidas entre 4 y 18 meses, que sufrían diarrea acuosa aguda durante menos de 48 horas, dichos niños experimentaron una disminución de la cantidad de heces y de la duración de la diarrea después de haber ingerido una solución oral de rehidratación suplementada con la PHGG. En otro estudio, la adición de la PHGG a una fórmula basada en pollo mejoró la recuperación de la diarrea a niños de edades comprendidas entre 5 y 24 meses, con un historial de diarrea acuosa persistente durante más de 14 días.

40 Se ha constatado también que la suplementación con la PHGG disminuye la incidencia de la diarrea en pacientes mayores, alimentados a través de entubación, si se compara con una fórmula convencional sin fibra. En un estudio, ninguno de los pacientes que reciben el suplemento de la PHGG (20 g al día) mostró intolerancia, mientras cuatro de los pacientes que recibían la fórmula sin fibra tuvieron diarrea persistente que requirió la interrupción de la alimentación a través de la entubación. En otro estudio, el suplemento creciente de PHGG a una fórmula enteral estándar (empezando con 7 g al día, aumentando hasta 38 g al día en la semana 4) disminuyó significativamente la
45 frecuencia de la deposición en pacientes mayores, aumentó la producción de SCFA y normalizó el equilibrio de bacterias intestinales. El suplemento de PHGG (22 g por litro) redujo también la diarrea en otros grupos de pacientes alimentados por vía enteral. Además se redujeron los episodios de diarrea en pacientes totalmente resucitados y ventilados mecánicamente y en pacientes de la unidad de cuidados intensivos con diarrea persistente.

50 La PHGG normaliza también con eficacia el estreñimiento. En un estudio, los residentes de cuidados de larga duración con estreñimiento, a los que se practicaban enemas, recibieron diariamente un suplemento de PHGG (18 g) que se traduce en una reducción significativa de la necesidad de enemas, en especial en residentes con mayor necesidad de enemas iniciales. En otro estudio, el suplemento de PHGG (15 g al día) redujo el estreñimiento y la aplicación de laxantes en residentes de cuidados de larga duración, a los que se administraban laxantes crónicos.
55 Se ha constatado además que el suplemento de la PHGG reduce el intervalo entre los movimientos intestinales en mujeres que sufren estreñimiento (suplemento con PHGG de 11 g al día), normalizando con eficacia los movimientos intestinales en adultos que sufren IBS y mejorando los síntomas de dolor abdominal y las irregularidades intestinales, si se comparan con sujetos que reciben salvado de trigo (suplemento de PHGG de 5 g al día).

60 La PHGG se considera un prebiótico, ya que aumenta la concentración de las cepas bacterianas beneficiosas, las bifidobacterias y los lactobacilos. En un estudio se ha demostrado que las bifidobacterias aumentan en un 17% en sujetos sanos que consumen una dieta que contiene la PHGG (21 g al día) durante dos semanas. Se observa también un mayor crecimiento de los lactobacilos. Otros investigadores han publicado datos consistentes,
65 detectando un crecimiento significativo de lactobacilos después de ingerir un suplemento diario de 8 g de PHGG al día.

Los fructooligosacáridos (FOS) son polímeros de fructosa de cadena corta, que a menudo se han comparado con la inulina, que es un polímero de fructosa de cadena más larga. Hay varias plantas que son fuentes naturales de los FOS, incluidas la achicoria, la alcachofa, el espárrago y la cebolla. Se conoce un gran número de métodos de producir o de obtener los FOS, incluyendo por ejemplo la síntesis a partir de la sucrosa, la hidrólisis de la inulina, la extracción de raíces de la achicoria, la extracción de la aguaturma y la extracción del agave. Como fibras muy fermentables de actividad prebiótica, los FOS estimulan el crecimiento de las bifidobacterias y los lactobacilos. Al igual que la PHGG, los estudios han demostrado que los FOS pueden prevenir o aliviar el estreñimiento y la diarrea.

Fomentando el crecimiento de las bifidobacterias, los FOS mejoran la salud intestinal, intensificando la respuesta inmune positiva y suprimiendo el crecimiento de las bacterias patógenas, que pueden provocar la diarrea. En un estudio se describe que añadiendo 4 g de FOS al día a las dietas de adultos sanos, las bifidobacterias aumentan en menos de un mes. Otros estudios han detectado crecimientos significativos tanto de bifidobacterias como de lactobacilos en 14 días de suplemento dietético con los FOS a razón de 4 g al día. Además se ha constatado que los FOS, administrados en una cantidad de 15 g al día, aumentan no solo las bifidobacterias en un plazo de 15 días de ingestión, sino que además disminuyen los niveles de bacterias patógenas, en especial de bacteriodos, clostridios y fusobacterias.

Fomentando el equilibrio microbiano positivo, los FOS mejoran la regularidad intestinal. En un ensayo realizado en varios centros con niños que reciben terapia de antibióticos, la combinación simbiótica de FOS y lactobacilos disminuye la incidencia de la diarrea. En el grupo que recibe un suplemento de FOS + lactobacilos, el 71 % de los niños no experimenta problema de tolerancia, mientras que el 38 % de los niños del grupo placebo sufre diarrea. La duración de los episodios de diarrea disminuye significativamente en el grupo que recibe un suplemento de FOS + lactobacilos. En este grupo, la diarrea dura 0,7 días en promedio, frente a los 1,6 días del grupo placebo. En otro estudio se pone de manifiesto que si se administran los FOS a pacientes que sufren estreñimiento durante 28 días, la irregularidad se alivia en el 73 % de los pacientes. De modo similar, en un estudio realizado con pacientes de diálisis, la fórmula renal a la que se incorporan los FOS disminuye el estreñimiento, si se compara con la misma fórmula sin los FOS.

Los estudios realizados demuestran el rol de las fibras dietéticas en el mantenimiento y en la mejora de la salud del hospedante, por lo cual existe demanda de formulaciones de fibras dietéticas y métodos de administración de las mismas para conseguir beneficios de salud que no aportan las formulaciones y métodos ya conocidos o beneficios superiores a los que aportan las formulaciones y métodos ya conocidos. Existe demanda en particular de formulaciones de fibras dietéticas que desplieguen más plenamente el potencial prebiótico de las fibras dietéticas.

Resumen de la invención

La invención proporciona una formulación de fibras dietéticas y métodos afines de administración. En una forma de ejecución, la invención proporciona una formulación de fibras dietéticas que consta de: goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG); y fructooligosacáridos (FOS), dicha formulación de fibras dietéticas presenta un potencial prebiótico superior al potencial prebiótico de la PHGG y de los FOS tomados individualmente.

Un primer aspecto de la invención proporciona una formulación de fibras dietéticas que consta de: una primera fibra soluble; y una segunda fibra soluble, dicha formulación de fibras dietéticas presenta un potencial prebiótico superior al potencial prebiótico de la primera fibra soluble y la segunda fibra soluble tomadas individualmente.

Un segundo aspecto de la invención proporciona un método de tratamiento de un individuo con una formulación de fibras dietéticas, el método consiste en: administrar al individuo una cantidad eficaz de una formulación de fibras dietéticas formada por: una primera fibra soluble; y una segunda fibra soluble, dicha formulación de fibras dietéticas posee un potencial prebiótico superior al potencial prebiótico de la primera fibra soluble y la segunda fibra soluble tomadas individualmente.

Los aspectos ilustrativos de la presente invención se diseñan para resolver los problemas aquí descritos y otros problemas no debatidos, que los expertos podrán descubrir.

Descripción detallada

Tal como se ha indicado antes, la invención proporciona una formulación de fibras dietéticas y métodos afines de administración. Las formulaciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, para tratar una dolencia individual entre un gran número de enfermedades o estados patológicos, incluidos el síndrome del intestino irritable (IBS), la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD), la diarrea, el estreñimiento, la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia, la obesidad, las enfermedades cardíacas y la apoplejía. De modo similar puede administrarse una formulación de la presente invención para fomentar el crecimiento de las bacterias beneficiosas en el entorno intestinal del hospedante, previniendo o reduciendo de este modo la probabilidad de que el hospedante sufra dicha enfermedad o estado patológico.

Tal como se emplean aquí, los términos “tratamiento” y “tratar” indican no solo el tratamiento preventivo o profiláctico, sino también el tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, incluyendo el tratamiento de pacientes que corren el riesgo de contraer una enfermedad o de los que se sospecha que ya la han contraído, así como los pacientes que están enfermos o de los que se ha diagnosticado que sufren una enfermedad o estado patológico. Por consiguiente, una “cantidad eficaz” es una cantidad que trata una enfermedad o estado patológico de un individuo.

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que una combinación de fructooligosacáridos (FOS) y goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG) tiene un efecto prebiótico mayor en la salud del intestino que si cada uno de ellos se administran solos. Debido en parte al hecho de que cada fibra tiene una velocidad de fermentación diferente y una actividad específica de regiones intestinales diferentes, una mezcla de PHGG/FOS tiene un período de fermentación prolongado en el tracto intestinal y produce una mayor variedad de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), en particular de acetato, propionato y butirato, que la que produce cualquier fibra individual. En la tabla 1 se recoge una comparación de los tiempos de fermentación, las producciones de SCFA y los potenciales prebióticos de la PHGG, los FOS y una mezcla de PHGG/FOS con arreglo a la presente invención.

Tabla 1. Comparación de los beneficios de las fibras individuales y sus mezclas

	PHGG	FOS	mezcla de PHGG+FOS
tiempo de fermentación	1	0,5	1
producción de SCFA	1,27	0,46	1
potencial prebiótico	0	0,67	1
total	2,27	1,63	3
puntuación relativa	76%	54%	100%

En su conjunto, estos resultados indican un beneficio un 24 % mayor en el caso de la mezcla de PHGG/FOS frente a la PHGG sola y un beneficio un 46% mayor de la mezcla frente a los FOS solos. Nótese, en particular, que el potencial prebiótico de la mezcla es significativamente mayor que los potenciales prebióticos de la PHGG o de los FOS solos.

En la tabla 2 se recoge el beneficio más amplio de la mezcla de PHGG/FOS de la presente invención frente a las fibras individuales y a la mezcla de fibras, que se pone de manifiesto en sus valores calculados de la medida del efecto prebiótico (MPE). Cada valor se basa en fermentaciones de cultivo discontinuo de pH controlado, con agitación, empleando un 0,25%, 0,5% y 1,0% (p/v) de sustratos en presencia de bacterias fecales humanas.

Tabla 2. Valores MPE comparativos de fibras y mezclas de fibras

	MPE		
	0,25%	0,5%	1%
sucrosa	-0,3	-0,3	-0,6
goma guar	-0,2	-0,3	-0,4
Sunfiber	--	--	-0,2
Benefibra (PHGG)	-0,04	-0,1	-0,1
isomalttooligosacáridos	-0,1	-0,1	0,1
FOS:Benefibra (90:10)	-0,04	0,1	0,2
TOS:Benefibra (90:10)	0,05	0,1	0,2

SOS	-0,1	-0,1	0,3
FOS	-0,1	0,1	0,4
trans-galactooligosacáridos (TOS)	0,1	0,2	1,0
FOS:TOS (50:50)	0,3	0,4	1,4

5 En la tabla 2 se indica que para el 1 % de sustrato, los FOS tienen una MPE mayor que la mezcla FOS:PHGG, pero hay que notar que el efecto “in vivo” de los FOS solos tiene lugar primariamente en el intestino delgado distal y en el colon proximal, lugares en los que es posible que el organismo no pueda aprovechar plenamente sus efectos beneficiosos. En cambio, los efectos “in vivo” de la mezcla FOS:PHGG se producen primariamente en las porciones más distales del colon.

10 Cuando se evalúan los potenciales prebióticos de los FOS y de la PHGG “in vitro”, una mezcla de las dos fibras intensifica el crecimiento de las cepas bacterianas beneficiosas, las bifidobacterias y los lactobacilos, en mayor medida que o en medida equivalente a una cualquiera de las fibras solas. Cuando se evalúa el potencial prebiótico empleando un diseño de estudio cruzado, la administración de 6,6 g de FOS y 3,4 g de PHGG al día durante 21 días aumenta significativamente las bifidobacterias, frente a los niveles iniciales o frente a los niveles logrados después de un período de placebo de 21 días. Los niveles de las bifidobacterias vuelven a los niveles del pretratamiento al cabo de siete días después de interrumpir el suplemento con FOS y PHGG. Los voluntarios que tenían los niveles
15 iniciales más bajos de bacterias beneficiosas lograron el crecimiento total máximo.

20 Una mezcla de FOS y PHGG según la presente invención combina la actividad prebiótica de los FOS con la gran productividad de butirato que tiene la PHGG. En la tabla 3 se recogen los atributos únicos de las mezclas por comparación con otras fibras. La combinación de los FOS y la PHGG intensifica el nivel de los SCFA, en particular de butirato, proporciona un beneficio prebiótico intenso, fomentando no solo la salud intestinal, sino también el crecimiento de las bacterias beneficiosas, y aumenta la actividad de fermentación a lo largo de una mayor longitud de intestino. Por lo tanto, la mezcla de los FOS y la PHGG maximiza o supera los efectos individuales de cada fibra y proporciona beneficios óptimos en términos de salud y funcionamiento intestinales.

Tabla 3. Atributos de las fibras dietéticas

	PHGG	FOS	mezcla PHGG + FOS	psilio	fibra de soja	inulina	fibra de avena
velocidad fermentación	lenta	rápida	lenta	muy lenta	muy lenta	moderada	muy lenta
grado fermentación	alto	alto	alto	moderado	moderado	alto	moderado
efecto en la concentración de los SCFA	producción moderada de butirato	producción baja de todos los SCFA	producción moderada de butirato	producción baja de todos los SCFA	producción baja de todos los SCFA	producción baja de todos los SCFA	producción baja de todos los SCFA
efecto en la barrera del intestino	algo, protector	algo, protector	algo, protector	algo, protector	algo, protector	algo, protector	algo, protector
región de beneficio	de colon proximal a medio	de intestino delgado distal a colon proximal	de intestino delgado distal a colon medio	de colon proximal a distal	de colon proximal a distal	de colon proximal a distal	de colon proximal a distal
grado estimulación de microflora/potencial prebiótico	estimulación baja de la microflora	estimulación moderada de la bifidobacterias y estimulación limitada de los lactobacilos	estimulación moderada de la microflora	estimulación baja de la microflora	estimulación entre baja y moderada de la microflora	estimulación baja de la microflora	estimulación baja de la microflora
efecto negativo en la microflora	inhibición baja	inhibición moderada	inhibición moderada	inhibición baja	inhibición baja	inhibición baja	inhibición baja
sabor y textura	excelente	excelente	excelente	pobre	pobre	bueno	pobre
efecto en la regularidad GI (tipo de evidencia)	la fomenta (múltiples estudios clínicos)	la fomenta (estudios clínicos)	la fomenta (se espera confirmación, estudios clínicos en marcha)	la fomenta (estudios clínicos)	la fomenta (estudios clínicos)	la fomenta (estudios clínicos)	la fomenta (estudios clínicos)

La mezcla de FOS/PHGG de la presente invención es particularmente beneficiosa para los individuos que sufren la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD). La IBD provoca lesiones en la mucosa intestinal, primariamente en el colon. Después de la administración de una mezcla de FOS/PHGG aumenta la fermentación de las fibras solubles en el colon, que se traduce en un incremento de la producción de los SCFA. El butirato es el SCFA que se produce primariamente por fermentación de la PHGG y está generalmente aceptado que el butirato es el combustible preferido de los colonocitos, que requieren una energía adicional para restablecer y mantener el funcionamiento que se haya dañado por la IBD. Combinando fibras solubles existe una mayor oportunidad de que las fibras entren en contacto con una mayor superficie del colon y prolonguen el tiempo de fermentación, lo cual permite que mayores cantidades de butirato alcancen las porciones distales del colon, dirigiéndose primariamente al tejido que se ha dañado por la colitis ulcerosa. Combinando los FOS y la PHGG, fibras que son solubles y se fermentan con preferencia por acción de diferentes bacterias, se incrementa no solo la producción de butirato, sino también el efecto prebiótico.

La mezcla de FOS/PHGG de la presente invención es igualmente beneficiosa para los individuos que padecen el síndrome del intestino irritable (IBS). La PHGG da una buena motilidad, aliviando no solo el estreñimiento, sino también la diarrea, características de esta enfermedad. Los FOS aportan un efecto prebiótico, restableciendo un equilibrio saludable entre las bacterias intestinales. Esto es altamente beneficioso, ya que muchos individuos que padecen la IBS tienen una mayor prevalencia de bacterias coliformes, que puede conducir a un gran número de trastornos asociados con esta enfermedad.

Además, la inclusión de una mezcla de fibras solubles en fórmulas dietéticas puede aumentar la producción y secreción del péptido 2 de tipo glucagón (GLP-2). El GLP-2 es una hormona específica del intestino, que aumenta la proliferación y diferenciación de los enterocitos y disminuye además la apoptosis de los enterocitos. Además, el GLP-2 aumenta la localización y abundancia de proteínas específicas de los enterocitos, incrementando el transporte de nutrientes a través del intestino. Las fibras solubles, en especial la PHGG, fermentan con preferencia para producir butirato, el SCFA que se cree que actúa en las células L (las células que producen el GLP-2), intensificando la producción y secreción del GLP-2. El GLP-2 es una hormona importante para la reducción de la inflamación intestinal. Como tales, las fibras, por ejemplo la PHGG, que tienen el potencial de aumentar de modo preferente la producción y/o secreción del GLP-2, tienen un efecto antiinflamatorio en el tracto intestinal.

Por consiguiente, una mezcla de FOS y PHGG según la presente invención es eficaz para aliviar los síntomas asociados con la IBD y el IBS, junto con el tratamiento y/o prevención potenciales de estas y otras enfermedades y trastornos, que se han descrito previamente.

La anterior descripción de varios aspectos de la invención se ha presentado con fines ilustrativos y descriptivos. No se pretende que sea exhaustiva ni que limite la invención a la forma concreta que se ha descrito y, obviamente, son posibles muchas modificaciones y variantes. Dichas modificaciones y variantes, que resultarán evidentes a los expertos, están también incluidas dentro del alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones anexas.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de fibras dietéticas, que contiene la goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG) y fructooligosacáridos (FOS), dicha formulación de fibras dietéticas posee un potencial prebiótico superior al potencial prebiótico de la PHGG y los FOS tomados individualmente.
- 10 2. La formulación de fibras dietéticas de la reivindicación 1, en la que (a) los FOS se producen por lo menos por uno de los siguientes: la síntesis a partir de la sucrosa, la hidrólisis de la inulina, la extracción de raíces de achicoria, la extracción de aguaturma y la extracción de agave; o (b) la PHGG y los FOS están incluidos en una proporción aproximada de 2 a 1.
- 15 3. La formulación de fibras dietéticas de la reivindicación 1, en la que el potencial prebiótico incluye la capacidad de (a) aumentar la población intestinal por lo menos de una especie bacteriana elegida entre el grupo formado por: bifidobacterias, lactobacilos y eubacterias; o (b) disminuir la población intestinal por lo menos de una especie bacteriana elegida entre el grupo formado por: bacteriodos, clostridios, *Eschericia coli* y bacterias reductoras de sulfato; o (c) alargar el período de fermentación intestinal; o (d) aumentar la producción de un ácido graso de cadena corta (SCFA); dicho SCFA incluye opcionalmente por lo menos uno de los siguientes: acetato, propionato y butirato.
- 20 4. La formulación de fibras dietéticas de la reivindicación 1, que contiene además un probiótico; dicho probiótico se elige opcionalmente entre el grupo formado por: bifidobacterias, lactobacilos y eubacterias.
- 25 5. La formulación de fibras dietéticas de la reivindicación 1, en la que el potencial prebiótico incluye la capacidad de que (a) una porción de por lo menos uno de PHGG y FOS pase sin fermentar al colon medio; opcionalmente al colon distal; o (b) por lo menos uno de PHGG y FOS entre en contacto con una superficie mayor del colon, que en el caso de que la PHGG y los FOS se ingieran por separado.
- 30 6. Una formulación de fibras dietéticas según la reivindicación 1 para tratar a un individuo.
- 35 7. La formulación de fibras dietéticas de la reivindicación 6 para tratar por lo menos una enfermedad o un estado patológico de un individuo.
- 40 8. La formulación de fibras dietéticas de la reivindicación 7, en la que el individuo (a) padece por lo menos uno de los siguientes: cólera, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatorio, diarrea, estreñimiento, diabetes, hipertensión, dislipidemia, obesidad, enfermedad cardíaca y apoplejía; o (b) se recupera de una operación quirúrgica; o (c) está siendo tratado con antibióticos.
- 45 9. La formulación de fibras dietéticas de la reivindicación 6, en la que el individuo corre el riesgo de contraer por lo menos uno de los siguientes: síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatorio, diarrea, estreñimiento, diabetes, hipertensión, dislipidemia, obesidad, enfermedad cardíaca y apoplejía.
- 50 10. Una formulación de fibras dietéticas que contienen la PHGG y por lo menos otra fibra soluble para tratar un individuo que padece cólera.
- 55 11. La formulación de fibras dietéticas de la reivindicación 10, en la que la fibra soluble adicional se elige entre el grupo formado por: pectina, gomas, algunas hemicelulosas, psilio, fructooligosacáridos (FOS), inulina y galactooligosacáridos (GOS); opcionalmente entre el grupo formado por: fructooligosacáridos (FOS) e inulina.
12. La formulación de fibras dietéticas de la reivindicación 10 o de la reivindicación 11, que contiene la PHGG e inulina; o la PHGG y los FOS.
13. La formulación de fibras dietéticas de la reivindicación 10, en la que el individuo está siendo tratado con antibióticos.