



# **Efecto del consumo agudo de $\beta$ -glucanos de avena (*Avena sativa* L.) sobre la saciedad y parámetros metabólicos, en sujetos aparentemente sanos.**

Tesis para optar al grado de Magister en Nutrición y Alimentos

Mención Alimentos Saludables

Andrea Lorena Fresard Campos

Director de Tesis : Dr. Martin Gotteland, PhD

Fecha : 30.Marzo.2017

## CONTENIDO

1. INTRODUCCION.....	1
1.1 Propiedades de los $\beta$ G.....	2
1.2 $\beta$ G y su efecto sobre la colesterolemia.....	3
1.3 $\beta$ G y su efecto sobre la secreción de hormonas gastrointestinales y sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad.....	5
2. HIPOTESIS.....	7
3. OBJETIVOS.....	7
3.1 Objetivo general.....	7
3.2 Objetivos específicos.....	7
4. SUJETOS Y METODOLOGIA.....	7
4.1 Sujetos.....	7
4.2 Diseño experimental y tamaño muestral.....	8
4.3 Metodología.....	8
4.3.1 Evaluación del tiempo de tránsito oro-cecal.....	9
4.3.2 Determinación de las sensaciones subjetivas de apetito y saciedad.....	10
4.3.3 Determinación de las concentraciones plasmáticas de hormonas digestivas y glucosa.....	11
4.3.4 Determinación de la concentración plasmática de 7- $\alpha$ -HC.....	12
4.3.5 Influencia del género sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, sobre la secreción de hormonas gastro-intestinales, sobre glicemia y sobre 7- $\alpha$ -HC.....	12
4.3.6 Influencia del consumo de anticonceptivos sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, sobre la secreción de hormonas gastro-intestinales, sobre glicemia y sobre 7- $\alpha$ -HC.....	12

4.4 Técnicas estadísticas de análisis.....	12
5. RESULTADOS.....	13
5.1 Sujetos.....	13
5.2 Tiempo de tránsito oro-cecal .....	14
5.3 Sensaciones subjetivas de apetito/saciedad.....	19
5.3.1 Hambre.....	19
5.3.2 Satisfacción.....	20
5.3.3 Plenitud.....	21
5.3.4 Deseo de ingerir alimentos.....	23
5.3.5 Cantidad de alimento que se estima poder ingerir.....	24
5.4 Concentraciones plasmáticas de hormonas digestivas.....	26
5.4.1 Péptido C e insulina.....	26
5.4.2 Péptido inhibitorio gástrico (GIP) y polipéptido pancreático (PP).....	27
5.4.3 Ghrelina.....	28
5.4.4 GLP-1, PYY, leptina, glucagón, amilina.....	29
5.5 Glicemia.....	32
5.6 Concentración plasmática de 7- $\alpha$ -HC.....	34
5.7 Influencia del género sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, sobre la secreción de hormonas gastro-intestinales, sobre glicemia y sobre 7- $\alpha$ -HC.....	35
5.8 Influencia del consumo de anticonceptivos sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, sobre la secreción de hormonas gastro-intestinales, sobre glicemia y sobre 7- $\alpha$ -HC.....	35
5.9 Correlaciones.....	35

6. DISCUSION.....	37
6.1 Tiempo de tránsito oro-cecal.....	37
6.2 Sensaciones subjetivas de apetito/saciedad.....	38
6.3 Hormonas gastro-intestinales y glicemia.....	41
6.4 7- $\alpha$ -HC.....	45
7. CONCLUSIONES.....	46
8. LIMITACIONES.....	47
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	48
10. ABREVIATURAS.....	57

### **Indice de Tablas**

Tabla 1. Aporte nutricional del desayuno correspondiente al periodo "placebo" y al periodo " $\beta$ G".....	9
Tabla 2. Origen y rol fisiológico de las hormonas evaluadas en el estudio.....	11
Tabla 3. Características antropométricas y bioquímicas de los voluntarios participantes (n=14).....	14
Tabla 4. Notas EVA de la sensación de hambre, agrupadas en cinco categorías.....	19
Tabla 5. Notas EVA de la sensación de satisfacción, agrupadas en cinco categorías.....	20
Tabla 6. Notas EVA de la sensación de plenitud, agrupadas en cinco categorías.....	22
Tabla 7. Notas EVA de la sensación de deseo de ingerir alimentos, agrupadas en cinco categorías.....	23
Tabla 8. Notas EVA de la cantidad de alimento que se estima poder ingerir, agrupadas en cinco categorías.....	25

Tabla 9. Coeficientes de variación intra-ensayo de las hormonas analizadas.....	32
Tabla 10. Correlaciones significativas entre hormonas digestivas cuantificadas en el estudio.....	35
Tabla 11. Estudios que evalúan ingesta de $\beta$ G o fibra sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad.....	40

### Indice de Figuras

Figura 1. Unidades poliméricas de $\beta$ (1-4)-D-glicopiranosil $\beta$ (1-3)-D-glicopiranosil.....	3
Figura 2. Cambios postprandiales en las concentraciones de H <sub>2</sub> en el aire espirado de los 8 sujetos no-H <sub>2</sub> productores. a) Periodo placebo. b) Periodo $\beta$ G.....	16
Figura 3. Cambios postprandiales en las concentraciones de H <sub>2</sub> en el aire espirado de los 6 sujetos que fueron H <sub>2</sub> productores, en ambos periodos. a) Periodo placebo. b) Periodo $\beta$ G.....	17
Figura 4. TTOC en los 12 voluntarios después del consumo del desayuno con placebo o $\beta$ G. ....	18
Figura 5a. Evolución de la sensación de apetito después del consumo del desayuno placebo (celeste) o $\beta$ G (verde) .....	20
Figura 5b. Área bajo la curva (AUC) de la sensación de apetito, para cada tratamiento.....	20
Figura 6a. Evolución de la sensación de satisfacción después del consumo del desayuno placebo (celeste) o $\beta$ G (verde) .....	21
Figura 6b. Área bajo la curva (AUC) de la sensación de satisfacción para cada periodo.....	21
Figura 7a. Evolución de la sensación de plenitud después del consumo del desayuno placebo (celeste) o $\beta$ G (verde) .....	22

Figura 7b. Área bajo la curva (AUC) de la sensación de plenitud para cada periodo.....	22
Figura 8a. Evolución de la sensación de deseo de ingerir alimentos después del consumo del desayuno placebo (celeste) o $\beta$ G (verde) .....	24
Figura 8b. Area bajo la curva (AUC) de la sensación de deseo de ingerir alimentos para cada periodo.....	24
Figura 9a. Evolución de la sensación de cantidad de alimentos que se estima poder ingerir después del consumo del desayuno placebo (celeste) o $\beta$ G (verde).....	26
Figura 9b. Area bajo la curva (AUC) de la cantidad de alimentos que se estima poder ingerir, para cada periodo.....	26
Figura 10a. Area bajo la curva (AUC) de la concentración de péptido C, para cada tratamiento.....	27
Figura 10b. Área bajo la curva (AUC) de la concentración de insulina, para cada tratamiento.....	27
Figura 11a. Area bajo la curva (AUC) de la concentración de GIP para cada tratamiento.....	28
Figura 11b. Área bajo la curva (AUC) de la concentración de PP para cada tratamiento.....	28
Figura 12. Area bajo la curva (AUC) de la secreción de ghrelina, para cada tratamiento.....	29
Figura 13a. Area bajo la curva (AUC) de la concentración de GLP-1 para cada tratamiento.....	30
Figura 13b. Area bajo la curva (AUC) de la concentración de PYY para cada tratamiento.....	30
Figura 14a. Área bajo la curva (AUC) de la concentración de leptina para cada tratamiento.....	31

Figura 14b. Área bajo la curva (AUC) de la concentración de glucagón para cada tratamiento.....	31
Figura 14c. Area bajo la curva (AUC) de la concentración de amilina para cada tratamiento.....	31
Figura 15. Respuesta glicémica postprandial, desde los 20min hasta los 120min, para placebo (celeste) y $\beta$ G (verde).....	33
Figura 16. Área bajo la curva (AUC) de la concentración de glucosa, para cada tratamiento.....	33
Figura 17. Evolución de la concentración plasmática postprandial de 7- $\alpha$ -HC a lo largo del tiempo, para placebo (celeste) y $\beta$ G (verde).....	34
Figura 18. Correlación positiva entre insulina y péptido C.....	36
Figura 19. Correlación positiva entre GLP-1 y PYY.....	36
Figura 20. Correlación positiva entre insulina y amilina. ....	37

## RESUMEN

Los  $\beta$ -glucanos ( $\beta$ G) son polímeros lineales de glucosa de gran tamaño que forman parte de la fibra soluble de cereales como avena y cebada. Su consumo por sobre 3g/d disminuye la colesterolemia mediante la eliminación de sales biliares y la activación de la colesterol 7- $\alpha$ -hidroxilasa hepática. El efecto de los  $\beta$ G sobre la secreción de hormonas digestivas reguladoras del apetito y sobre la sensación subjetiva de apetito/saciedad ha sido poco estudiado. En el presente estudio se determinó en sujetos sanos el efecto de la ingesta aguda de alimentos enriquecidos con  $\beta$ G de avena sobre el tiempo de tránsito oro-cecal (TTOC), la sensación de apetito y las concentraciones plasmáticas postprandiales de hormonas digestivas, glucosa y 7- $\alpha$ -hidroxi-4-colesten-3-ona (7- $\alpha$ -HC), un metabolito asociado a la activación de 7- $\alpha$ -hidroxilasa. Se realizó un estudio en doble ciego, randomizado, controlado y en *crossover* en 14 sujetos de 20-40 años. Cada sujeto en ayuno consumió un desayuno que incluía 200mL de leche deslactosada, 2 barras de cereal y dos galletones (~400Kcal), sin o con un total de 5,2g de  $\beta$ G (PM>1.500kDa). Se tomaron muestras de sangre a las 0h, 30min y 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8h, para determinar las concentraciones de ghrelina, péptido C, insulina, leptina, GIP, PP, GLP-1, PYY, amilina y glucagón (LUMINEX), glucosa (Accucheck Active) y 7- $\alpha$ -HC (LC/MSMS). Paralelamente se midió el nivel de H<sub>2</sub> en aire espirado de los sujetos cada 15min para determinar su TTOC y se evaluó su sensación de apetito mediante escala visual análoga (EVA). En solo 6 sujetos hidrógeno productores se pudo determinar el TTOC, observándose un aumento ( $p=0,034$ ) con  $\beta$ G. Durante el periodo  $\beta$ G, las concentraciones plasmáticas postprandiales (Area bajo la curva, AUC) de péptido C, insulina, ghrelina y de glucosa disminuyeron ( $p=0,045$ ;  $p=0,024$ ;  $p=0,0022$ ;  $p=0,002$ , respectivamente), mientras las de GIP y PP aumentaron ( $p=0,001$  y  $p=0,016$ , respectivamente) y las de amilina, PYY, GLP-1, leptina, glucagón y 7- $\alpha$ -HC no fueron afectadas. No se observaron diferencias en la evolución de las sensaciones de hambre, satisfacción, plenitud y cantidad de alimento que se estima poder ingerir, pero el AUC del deseo de ingerir alimentos fue menor con el  $\beta$ G ( $p=0,018$ ). El consumo >5g de  $\beta$ G enlentece el TTOC, estimula la secreción de hormonas reguladoras del vaciamiento gástrico (GIP, PP), disminuye la secreción de ghrelina, la glicemia, la insulinemia, así como el deseo de comer, confirmando a los  $\beta$ G como compuestos bioactivos de interés para promover la salud del ser humano.



## ABSTRACT

$\beta$ -glucans ( $\beta$ G) are high molecular weight polymers of glucose forming part of soluble fiber fraction in cereals like oat and barley. Their intake over 3g/d decreases cholesterolemia through bile acids elimination and hepatic cholesterol 7- $\alpha$ -hydroxylase activation. The effect of  $\beta$ G on satiety and the digestive hormones implicated in appetite regulation has not been widely studied. In the present study, the effect of the acute intake of food-containing oat  $\beta$ G on the orocecal transit time (OCTT), the subjective sensation of appetite and the postprandial plasmatic concentrations of digestive hormones, glucose, 7- $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one (7- $\alpha$ -HC), a metabolite associated with 7- $\alpha$ -hydroxylase activation, was determined in healthy subjects. A double blind, randomized, controlled and crossover study was carried out in 14 subjects aged 20-40y. Fasted subjects had to ingest a breakfast including 200mL of free-lactose milk, 2 cereal bars and 2 biscuits (~400Kcal), with or without a total of 5,2g  $\beta$ G (MW>1.500kDa). Blood samples were taken at 0h, 30min and at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8h, to determine changes in the plasma concentrations of ghrelin, C-peptide, insulin, leptin, GIP, PP, GLP-1, PYY, amylin and glucagon (LUMINEX), glucose (Accucheck Active) and 7- $\alpha$ -HC (LC/MSMS). Breath concentrations of H<sub>2</sub> were also determined every 15min to determine their OCTT, and appetite was evaluated through visual analogue scale (VAS). OCTT was determined only in 6 hydrogen-producers subjects; it was significantly increased (p=0,034) with  $\beta$ G compared with the placebo. During the  $\beta$ G period, the postprandial plasmatic concentrations (Area under the curve, AUC) of C-peptide, insulin, ghrelin and glucose were significantly lower (p=0,045; p=0,024; p=0,0022; p=0,002, respectively), while that of GIP and PP AUC increased (p=0,001 and p=0,016, respectively) and that of amylin, PYY, GLP-1, leptin, glucagon and 7- $\alpha$ -HC remained unaffected. No significant differences were observed on the evolution of subjective hunger, satiety, fullness and quantity of foods, but the AUC of desire to eat foods was lower with  $\beta$ G (p=0,018). The intake >5g of  $\beta$ G delays OCTT, stimulates the secretion of hormones (GIP, PP) regulating gastric emptying and decreases ghrelin, glycemia, insulinemia and desire to eat, confirming  $\beta$ G as bioactive compounds of interest to promote health in humans.

## 1. INTRODUCCION

La obesidad y el sobrepeso han aumentado en forma importante en la mayoría de los países del mundo, tanto desarrollados como en vías de desarrollo incluyendo Chile. Esta situación es grave considerando que diversos estudios epidemiológicos han clasificado la obesidad y el sobrepeso como factores de riesgo para el desarrollo de diabetes de tipo 2, enfermedades cardiovasculares (ECV) y ciertos tipos de cáncer (1). En Chile, la prevalencia de *Diabetes mellitus* es de 9,4%, la de hipercolesterolemia de 38,5%, LDL elevada 22,7%, triglicéridos elevados 31,2%, HDL disminuido 45,4% y presión arterial elevada 26,9% ( $\geq 140/90$ ) (2). A su vez, la prevalencia de sobrepeso reportada fue de 39,3% ( $25 \leq \text{IMC} < 30$ ), de obesidad 25,1% ( $\text{IMC} \geq 30$ ) y de obesidad mórbida 2,3% ( $\text{IMC} \geq 40$ ). Esta prevalencia, detectada hace ya siete años (2) refleja la urgencia de aportar soluciones basadas en evidencia científica que permitan mejorar la condición actual y calidad de vida en el corto y mediano plazo. Además, deben existir estrategias que permitan contribuir a lograr un cambio de hábito en los patrones de ingesta, valorando alimentos menos procesados, aumentando el consumo de frutas y de vegetales frescos, optimizando la forma de cocción de los alimentos, entre varias prácticas más, estableciendo así las bases para un estilo de vida que promueve la prevención de las enfermedades crónicas no-transmisibles más que su tratamiento. Este cambio no sólo podría mejorar la calidad de vida de jóvenes, adultos y del segmento de tercera edad sino que, además, significaría un ahorro sustantivo para el Estado en el gasto que conllevan las enfermedades crónicas no transmisibles.

Una forma de contribuir a la solución del problema es estimulando el consumo de alimentos saludables y de buen sabor. En este contexto se está estimulando el desarrollo de alimentos funcionales que se definen como aquellos cuyo consumo conlleva efectos beneficiosos en una o más funciones del organismo, contribuyendo a mejorar el estado de salud y bienestar y/o a reducir el riesgo de enfermedad (3), como por ejemplo, el consumo de salvado de avena.

El consumo de fibra dietaria se asocia a una mayor saciedad con la subsecuente disminución en la ingesta de calorías en las comidas posteriores, y su consecuente impacto en el peso corporal. Por esta razón, es posible sostener que la fibra dietaria es

capaz de promover un balance de energía negativo, contribuyendo a disminuir la prevalencia de obesidad y sobrepeso (4).

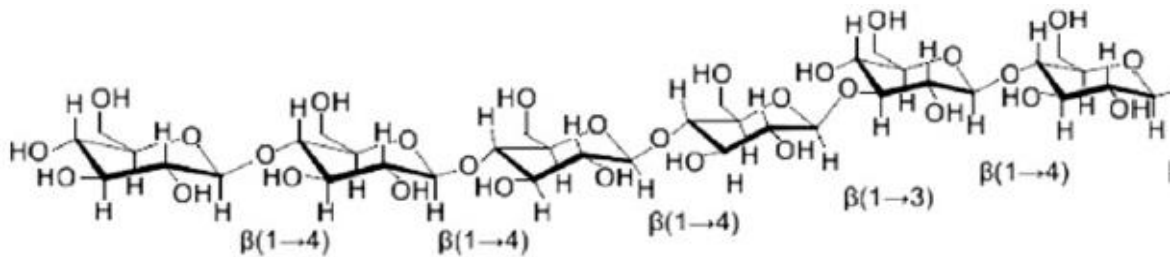
Las ECV están dentro de las primeras causas de muerte en Chile, en III°, X°, XI° y XV° regiones, como también en Estados Unidos (5,6). Se asocian con la ingesta de grasas saturadas, grasas trans, una colesterolemia elevada y obesidad, como mayores factores de riesgo mientras que las dietas ricas en fibra pueden disminuir dichos factores (7). Dentro de la fibra dietaria soluble destacan los  $\beta$ G, que contribuyen a la reducción del riesgo de ECV a través del mejoramiento de los niveles de colesterol sérico y de otros factores de riesgo intermediarios tales como la hipertensión arterial y la *diabetes mellitus* tipo II. Existe evidencia que indica que las personas que consumen alimentos altos en fibra tienen una menor prevalencia de riesgos intermediarios (8). La avena comestible (*Avena sativa* L.) es alta en  $\beta$ G y contribuye a aminorar este riesgo al ser consumida como parte de una dieta balanceada y moderada en grasa (7).

### **1.1 Propiedades de los $\beta$ G**

La fibra dietaria está compuesta por polímeros de azúcares resistentes a la acción de enzimas digestivas en el intestino delgado, y que llegan al colon donde son fermentadas por bacterias de la microbiota. Incluyen una serie de polisacáridos distintos del almidón tales como los  $\beta$ G, celulosa, hemicelulosa, pectinas, mucílagos y gomas además de la lignina, la cual no es un polisacárido sino un polímero formado por unidades monoméricas de fenil-propano. El comportamiento funcional de la fibra dietaria (volumen, viscosidad, capacidad de retención de agua, fermentabilidad, solubilidad) depende de sus características físico-químicas (9), en particular de su peso molecular y de la distribución de sus grupos hidroxilos.

Los  $\beta$ G son polisacáridos compuestos de polímeros lineales de moléculas de glucosa formados por bloques de 2 a 4 unidades de glucosa unidas por uniones  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4) y generalmente separados entre sí por una molécula de glucosa a la cual están unidos por uniones  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3), resultando en una distribución aproximada de 70 % a 30% para ambos tipos de uniones. El peso molecular de los  $\beta$ G varía entre 50 y 2.500 kDa y determina, junto con la proporción de cada tipo de unión, su solubilidad y viscosidad (10). El tipo de enlace de la cadena principal y sus ramificaciones diferencian a los  $\beta$ G entre sí

dependiendo de su fuente. Así, los  $\beta$ G de avena y cebada (Figura 1) están compuestos de cadenas no ramificadas con enlaces  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) y  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4) (11,87) a diferencia de los  $\beta$ G de levaduras y hongos compuestos de cadenas de glucosa unidos por enlaces  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) y cadenas laterales unidas en  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 6) (12,13).



**Figura 1.** Unidades poliméricas de  $\beta$  (1-4)-D-glicopiranosil  $\beta$  (1-3)-D-glicopiranosil (87).

## 1.2 $\beta$ G y su efecto sobre la colesterolemia

La fibra de avena contiene  $\beta$ G en su fracción soluble. Estos poseen la propiedad de influir en el apetito a través de la capacidad de aumentar su volumen e incrementar la viscosidad en el tracto gastrointestinal (9,14). La harina de avena (*Oat meal*) contiene 4,2% de  $\beta$ G aproximadamente y el salvado de avena (*Oat bran*) contiene 6,8% de  $\beta$ G. Los  $\beta$ G se caracterizan por ser una goma no-palatable, fisiológicamente activa, que se dispersa en agua con dificultad debido a la alta viscosidad y produce aglomerados de gel incluso en bajas concentraciones, lo que favorece el aumento de la viscosidad en el lumen intestinal (11,15,16,87). Se caracteriza por interferir con la absorción de grasa dietaria incluyendo colesterol, debido a que el aumento de la viscosidad favorece la retención de agua en el lumen, modificando la consistencia de la capa de agua no-agitada, además de interferir con la formación de sales biliares. Este aumento de la viscosidad intestinal dificultaría, por lo tanto, que el colesterol dietario alcance el epitelio intestinal para ser absorbido (7). Los  $\beta$ G con alta viscosidad retrasan el vaciamiento gástrico y contribuyen a estimular la saciedad del individuo también mediante el aumento de la secreción de hormonas reguladoras del apetito (17).

Se ha propuesto que los  $\beta$ G podrían “encapsular” las micelas y/o interferir con su formación inhibiendo la reabsorción de sales biliares en el íleon terminal. La “encapsulación” de las micelas se debería al incremento de la viscosidad en el lumen intestinal (18). Estos eventos favorecen la eliminación de sales biliares en las deposiciones, en forma similar a lo observado con colestiramina (19). Como consecuencia el organismo sintetiza nuevos ácidos biliares (20) para mantener constante el pool de estos compuestos y la circulación enterohepática donde el 95-99% de los ácidos biliares son re-absorbidos en el íleon por transporte activo y retornados al hígado a través de la circulación portal (21). La síntesis y excreción de ácidos biliares es la mayor vía de eliminación de colesterol (18,19). El proceso para disminuir el colesterol plasmático es a través de la activación de la enzima colesterol 7- $\alpha$ -hidroxilasa hepática, siendo el 7- $\alpha$ -hidroxi-4-colesten-3-ona (7- $\alpha$ -HC) un intermediario metabólico en la síntesis de ácidos biliares. La concentración plasmática de este compuesto correlaciona con la actividad de la enzima colesterol 7- $\alpha$ -hidroxilasa hepática y aumenta significativamente 8 horas después del consumo agudo de una comida enriquecida con  $\beta$ G de avena (19). Debido a su efecto sobre el metabolismo de las sales biliares, los  $\beta$ G pueden afectar la colesterolemia. Varios ensayos clínicos han mostrado que su consumo contribuye a mantener las concentraciones de colesterol plasmático en su rango normal, tanto en sujetos normo- como hipercolesterolémicos (22). Se ha observado a su vez que el 7- $\alpha$ -HC aumenta posterior al consumo de un desayuno con salvado de avena con  $\beta$ G nativos y que se incrementa la excreción de ácidos biliares aún en las 24 horas posteriores a la ingesta. Esto sugiere que el 7- $\alpha$ -HC puede ser utilizado para la detección rápida de los efectos dietarios sobre el metabolismo de ácidos biliares (18). Sin embargo, existen estudios realizados con dosis de 4g/día de  $\beta$ G que no reportaron disminuciones significativas del colesterol total (CT) como tampoco de LDL-C en comparación con el consumo de una comida sin  $\beta$ G (23). Se ha descrito una alta variabilidad interindividual en el perfil lipídico de hombres levemente hiperlipidémicos al consumir 8,1-11,9 g/día de  $\beta$ G y no hubo evidencia de mejora significativa del riesgo cardiovascular (24). Estos resultados difieren de otros estudios que establecen que dosis de 3 g/día sí han sido eficaces para bajar el CT y LDL-C, lo que podría sugerir que la ausencia de efecto en este estudio sea consecuencia de cambios estructurales en el  $\beta$ G producto de su procesamiento y no de una ausencia de efecto del polisacárido *per se*. Este hallazgo fortalece el hecho que la viscosidad del  $\beta$ G sea probablemente más importante que la

cantidad ingerida en determinar su efecto en el individuo. Existen estudios que sostienen que un consumo mínimo de 3g/día de  $\beta$ G reducen el nivel de colesterol sanguíneo (22). Otros ensayos establecen que una dosis de 6g/día lograrían tal disminución en sujetos hipercolesterolémicos, después de seis semanas de estudio, siendo la disminución en LDL-C notablemente mayor en comparación al control (7). Ante estos antecedentes, el Panel de Expertos de la EFSA (European Food Safety Agency) aceptó una solicitud de mensaje saludable sobre  $\beta$ G de cereales y disminución del colesterol sanguíneo, con la siguiente frase reflejando la evidencia científica: “los  $\beta$ G de cebada reducen el colesterol circulante; un colesterol alto es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.” El Panel planteó que 3g de  $\beta$ G de cebada deben ser consumidos por día como mínimo para que se observe el efecto, lo que puede ser razonablemente consumido en el contexto de una dieta balanceada (25).

### **1.3 $\beta$ G y su efecto sobre la secreción de hormonas gastrointestinales y sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad**

La fibra soluble por su naturaleza viscosa no solo incrementa la velocidad del tránsito intestinal, sino que estimula además la secreción de colecistoquinina (CCK). No obstante, los efectos de los  $\beta$ G sobre otras hormonas no están del todo claros (26). El mismo estudio señala que dosis de 2g/día de  $\beta$ G pueden provocar una disminución aguda de la glicemia y otros estudios sugieren una dosis mínima de 4g/día para observar una liberación de hormonas gastrointestinales. Se considera que los  $\beta$ G pueden ser substitutos de grasa, constituyendo un potencial para disminuir las calorías totales consumidas (4,15). Se ha visto que la liberación de hormonas supresoras del apetito, como CCK, y la disminución de la respuesta insulínica (importante para el desarrollo de diabetes tipo II) se producen con dosis de 3,8 g/día de  $\beta$ G (17); respecto a la secreción de ghrelina, disminuyó después de una comida enriquecida con salvado de avena mientras los niveles de péptido YY (PYY) aumentaron. En oposición con estos resultados, otro estudio mostró que el consumo de distintas dosis de fibra dietaria no influía sobre la liberación de hormonas gastrointestinales, el apetito o sobre la ingesta de energía posterior, en sujetos jóvenes sanos (27). En otro ensayo, la ingesta de  $\beta$ G de trigo (*Triticum aestivum* L.), pero no la de  $\beta$ G de avena, afectó en forma importante la

secreción postprandial de PYY y de ghrelina (28). La variabilidad de los resultados obtenidos indica que se necesita probar en forma individual cada uno de los productos con  $\beta$ G (17).

Se ha evaluado en mujeres jóvenes el efecto de la ingesta de galletas y jugos enriquecidos con dosis de 4g y 8g de  $\beta$ G sobre la saciedad postprandial, concluyendo que la combinación de jugo más galletas enriquecidas era la que más significativamente aumentaba la saciedad, probablemente como consecuencia de la mayor viscosidad intestinal producida (29). Adicionalmente, se ha observado que sujetos sanos que consumieron un jugo enriquecido con  $\beta$ G reportaron una alta saciedad tres horas después del desayuno, reduciendo la ingesta de calorías en el almuerzo en comparación con un jugo sin  $\beta$ G (30). Respecto a la saciedad subjetiva, no se detectaron diferencias significativas en la escala visual análoga de apreciación de saciedad; todos los individuos del estudio mostraron similar sensación de apetito/saciedad (26). Al contrario, en un estudio que evaluó el efecto de harina de avena o de un cereal en base a avena listo para el consumo (RTEC) sobre el apetito/saciedad de 48 sujetos sanos, se reportó un incremento de la saciedad, una disminución del apetito y una menor ingesta calórica en la comida siguiente (16).

Por lo tanto, es posible concluir que los efectos de la fibra dietaria y de los  $\beta$ G tanto sobre las hormonas digestivas reguladoras del apetito/saciedad como sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, requieren seguir siendo estudiados. A pesar de haberse realizado varios estudios, no se ha llegado aún a un consenso (4,27,29).

Debido a lo anteriormente expuesto, se plantea como hipótesis que el consumo de un desayuno en base a alimentos enriquecidos con  $\beta$ G de avena aumenta la sensación de saciedad, las concentraciones plasmáticas postprandiales de hormonas gastrointestinales, de 7- $\alpha$ -HC y la duración del tránsito intestinal oro-cecal, en sujetos aparentemente sanos.

## **2. HIPOTESIS**

El consumo de un desayuno en base a alimentos enriquecidos con  $\beta$ G de avena aumenta la sensación de saciedad, las concentraciones plasmáticas de hormonas digestivas, de 7- $\alpha$ -HC y el tiempo de tránsito oro-cecal, en sujetos aparentemente sanos.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo general**

Determinar en sujetos aparentemente sanos el efecto de la administración aguda de alimentos con  $\beta$ G de avena sobre las hormonas digestivas, sobre el metabolismo de los ácidos biliares y el tiempo de tránsito oro-cecal.

### **3.2 Objetivos específicos**

Determinar el efecto agudo de un desayuno en base a alimentos enriquecidos con  $\beta$ G sobre:

- i) el tiempo de tránsito oro-cecal
- ii) la sensación de apetito/saciedad
- iii) las concentraciones plasmáticas de hormonas gastrointestinales
- iv) las concentraciones plasmáticas de glucosa
- v) la concentración plasmática de 7- $\alpha$ -HC

## **4. SUJETOS Y METODOLOGIA**

El estudio se realizó en el Departamento de Nutrición de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y su protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad.

### **4.1 Sujetos**

A los sujetos interesados se les explicaron los objetivos y la metodología del estudio y aquellos que aceptaron participar firmaron un consentimiento informado.

Se reclutaron voluntarios de sexo masculino y femenino, de edad entre 20 y 40 años, normopeso o con leve sobrepeso ( $18,5 < \text{IMC} < 26,0 \text{ kg/m}^2$ ) y no- fumadores. Fueron



excluidos las mujeres embarazadas y aquellos voluntarios con antecedentes de patologías y cirugías digestivas (excepto apendicectomía y colecistectomía), patologías intestinales crónicas y/o síndrome de malabsorción (enfermedad celíaca, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas), con consumo de fármacos que pudieran interferir con la microbiota o el tránsito intestinal (antibióticos, antiinflamatorios, laxantes, prokinéticos) durante el mes anterior al inicio del estudio. También se excluyeron sujetos diabéticos o con tratamiento farmacológico, con insuficiencias orgánicas (cardíaca, hepática, renal, respiratoria), o con inmunodeficiencias (VIH, quimioterapia, radioterapia, trasplantados). A los sujetos reclutados, se les realizó un perfil bioquímico y lipídico, de tal manera de eliminar aquellos que pudieran presentar alteraciones de importancia incompatibles con el estudio.

#### **4.2 Diseño experimental y tamaño muestral**

El diseño experimental correspondió a un ensayo clínico randomizado, en doble ciego y controlado por placebo con un diseño en “*crossover*”, donde cada uno de los sujetos fue su propio control. Se eligió como outcome primario del estudio el cambio en el área bajo la curva (AUC) de glicemia. Para detectar una disminución de 20% en este parámetro con el  $\beta$ G, en el marco de un estudio en *crossover*, con un poder  $\beta$  de 80% y un riesgo  $\alpha$  de 5%, era necesario reclutar 14 sujetos (31).

#### **4.3 Metodología**

El estudio comprendió dos días de prueba, uno con  $\beta$ G y otro con placebo, separados entre sí por a lo menos una semana y cuyo orden fue atribuido en forma aleatoria. Cada sujeto recibió la asesoría de un nutricionista de manera de normalizar lo más posible el consumo de alimentos con avena y cebada (ricos en  $\beta$ G) y evitar cambios importantes en la dieta entre los dos períodos de ensayo.

En cada uno de los días de ensayo, los sujetos se presentaron en ayunas de una noche al Departamento de Nutrición, a las 8:00 de la mañana. Se les instaló una vía intravenosa en uno de los brazos y se les tomaron dos muestras basales de sangre con 10min de intervalo. Luego los sujetos debieron ingerir un desayuno (200mL de leche delactosada (240g), 2 galletones (30g c/u) y 2 barras de cereales (30g c/u)) sin  $\beta$ G identificado como "período Placebo" o con 5,2g de  $\beta$ G cuyo peso molecular (PM) era  $>1.500\text{kDa}$ , identificado como "período  $\beta$ G", en un máximo de 15 minutos. Luego se les tomaron

muestras de sangre a los 0 min, 30min, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas. Al terminar el día de estudio, se les ofreció una colación a los voluntarios. Los productos placebo y experimental tenían un aspecto similar, venían envasados en forma individual, en empaques similares y cada producto fue rotulado con un código cuya identidad era desconocida tanto de los investigadores como de los voluntarios. Ambos productos fueron entregados por el Consorcio de Cereales Funcionales al inicio del estudio.

El peso aproximado de cada desayuno era de 360g. El aporte nutricional de cada desayuno se indica en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Aporte nutricional del desayuno correspondiente al periodo "placebo" y al periodo "βG".

	<b>Placebo</b>	<b>β-glucano</b>
<b>Energía (kcal)</b>	393	396
<b>Proteínas (g)</b>	9,5	11,6
<b>Grasa total (g)</b>	8,6	11,2
<b>H. de C. Disponibles (g)</b>	69,5	62,1
<b>Azúcares totales (g)</b>	12,7	11,0
<b>β-glucanos de avena (g)</b>	0	5,20

#### **4.3.1 Evaluación del tiempo de tránsito oro-cecal**

Paralelamente se les realizó a los sujetos un test de H<sub>2</sub> en aire espirado (Hydrogen Breath Test, HBT) para determinar el tiempo de tránsito oro-cecal. Con este fin el sujeto debió soplar en un analizador portátil de H<sub>2</sub> (Bedfont Scientific, UK) a 15 y 5min antes del desayuno y posteriormente cada 15 min hasta que se observó un aumento de 20ppm o más del H<sub>2</sub> espirado por sobre los niveles basales de H<sub>2</sub> espirado (ppm), tiempo que definió el TTOC (expresado en min.).

Se evaluó la influencia de los individuos H<sub>2</sub> productores sobre el AUC de las sensaciones subjetivas de hambre, satisfacción, plenitud, deseo de ingerir alimentos y cantidad de alimento que se estima poder ingerir como también sobre el AUC de las hormonas digestivas analizadas en el estudio, de 7-α-HC y de glicemia, en ambos periodos.

#### **4.3.2 Determinación de las sensaciones subjetivas de apetito y saciedad**

Simultáneamente en cada hora del ensayo se determinaron las sensaciones de hambre, satisfacción, plenitud, deseo de ingerir alimento y cantidad de alimento que se estima poder ingerir, utilizando escalas visuales análogas (EVA) que cada voluntario respondió con una nota entre 1 y 10.

Para estimar la sensación de hambre, se le preguntó a los voluntarios: "¿Te sientes con hambre?" Respondieron en la escala EVA, con notas desde 1 a 10, donde 1 correspondía a: "No siento nada de hambre" hasta la nota 10: "Estoy lo más hambriento que he estado nunca".

Para poder estimar la sensación de satisfacción, se le preguntó a los voluntarios: "¿Qué tan satisfecho te sientes"? Respondieron en la escala EVA, con notas desde 1 a 10, donde 1 correspondía a: "No me siento nada de satisfecho" hasta la nota 10 correspondiente a: "Estoy lo más satisfecho que he estado nunca".

La sensación de plenitud se estimó de forma similar: se le preguntó a los voluntarios: "¿Qué tan pleno te sientes?" Respondieron en la escala EVA con notas desde 1 a 10, donde la nota 1 corresponde a: "No tengo sensación de plenitud" hasta la nota 10 que corresponde a: "Tengo la mayor sensación de plenitud que he tenido nunca".

Otra de las variables subjetivas analizada fue el deseo de ingerir algún alimento. Para estimar esta sensación, se le preguntó a los voluntarios: "¿Tienes deseo de ingerir algún alimento?" Respondieron mediante escala EVA con notas desde 1 a 10, donde la nota 1 correspondía a: "No tengo ningún deseo de ingerir algún alimento" hasta la nota 10 correspondiente a: "Tengo el mayor deseo de ingerir algún alimento que he tenido nunca".

La última variable subjetiva evaluada fue la cantidad de alimento que el sujeto estima que puede consumir. Para evaluar esta sensación, se le preguntó a los voluntarios: "¿Cuánto crees que puedes comer?" Respondieron en la escala EVA con notas de 1 a 10, donde la nota 1 correspondía a: "Creo que no puedo comer nada" hasta la nota 10 correspondiente a: "Puedo comer la mayor cantidad de alimento que he ingerido nunca". Debido al tamaño de muestra (n=14), se expresaron los resultados de cada sensación subjetiva evaluada en una tabla descriptiva, agrupando las respuestas en rangos de notas que van desde las más bajas a aquellas más altas y que agrupan la mayor sensación subjetiva que se ha sentido nunca (32). A su vez, se graficaron las respuestas del promedio  $\pm$  SD de los 14 sujetos en cada hora, tanto para el período placebo como

para el período  $\beta$ -glucano, para mostrar la evolución de la sensación subjetiva a lo largo del periodo de estudio. También se muestra el AUC  $\pm$  SD, para cada tratamiento.

### 4.3.3 Determinación de las concentraciones plasmáticas de hormonas digestivas y glucosa

En las muestras de sangre se determinaron las concentraciones de ghrelina, leptina, GIP (polipéptido inhibitorio gástrico), GLP-1 (péptido similar al glucagón-1), PYY (péptido YY), polipéptido pancreático (PP), glucagón, amilina, insulina y péptido-C, involucradas en la regulación del apetito, de la motricidad gastrointestinal y del metabolismo, mediante el método ELISA Multiplex, método Luminex, analizando muestra total; valores expresados en pg/mL. El coeficiente de variación (CV) intra-ensayo reportado por el fabricante (Merck-Millipore Co.) para cada una de las hormonas es  $< 10\%$ .

Se unieron las muestras de 1 y 2 horas, de 3 y 4 horas, de 5 y 6 horas y de 7 y 8 horas para conformar una sola muestra a analizar, debido al costo. De esta manera se presentan los resultados a los 0 min (basal), 30 min, 1-2 h, 3-4 h, 5-6 h y 7-8 h.

En la Tabla 2. se indica el lugar de síntesis de cada hormona y su principal rol fisiológico.

**Tabla 2.** Origen y rol fisiológico de las hormonas evaluadas en el estudio.

Hormona	Lugar de síntesis	Principal rol fisiológico
Péptido C	Células $\beta$ pancreáticas	Forma parte de la proinsulina, es secretado en forma equimolar a insulina.
Insulina	Células $\beta$ pancreáticas	Hormona catabólica, permite la entrada de glucosa a la célula, promueve su consumo y el almacenamiento de energía.
GIP	Células enteroendocrinas K del epitelio duodenal/ yeyunal	Incretina: estimula la secreción de insulina, frena vaciamiento gástrico y estimula la motilidad intestinal.
PP	Células F del páncreas endocrino	Anorexigénico, regula vaciamiento gástrico.
Ghrelina	Células enteroendocrinas del epitelio gástrico	Estimula el hambre, la liberación de GH, utilización de CHO, aumento peso corporal.
GLP-1	Células enteroendocrinas L del ep. ileal-colónico	Incretina: estimula la secreción de insulina, anorexigénico.
PYY	Células enteroendocrinas L del ep. ileal-colónico	Anorexigénico, regula tránsito intestinal.
Leptina	Células enteroendocrinas del epitelio gástrico y tejido adiposo	Anorexigénico: estimula la saciedad.
Glucagón	Células $\alpha$ pancreáticas	Hormona anabólica, estimula la degradación de glicógeno
Amilina	Células $\beta$ pancreáticas	Anorexigénico, glucomoduladora, regula el vaciamiento gástrico, aumenta la sensibilidad a leptina.

Las concentraciones de glucosa se midieron en mg/dL a los tiempos 0min, 30min, 60min y 120min utilizando analizador instantáneo Accucheck Active y corrigiendo los valores por 1,12 de tal manera que representen su concentración en suero.

#### **4.3.4 Determinación de la concentración plasmática de 7- $\alpha$ -HC**

Las muestras de 7- $\alpha$ -HC fueron colectadas 20min antes de la ingesta del desayuno con placebo o con  $\beta$ G y a las 7h y 8h posteriores a la ingesta de estos. Las concentraciones plasmáticas fueron determinadas mediante cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) por el Laboratorio de Análisis Clínico de la Pontificia Universidad Católica. Los valores fueron expresados en ng/mL. El coeficiente de variación (CV) intra-ensayo reportado por el Laboratorio es de 5,6%.

#### **4.3.5 Influencia del género sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, sobre la secreción de hormonas gastro-intestinales, sobre glicemia y sobre 7- $\alpha$ -HC**

Debido a que el 85% de los participantes en el estudio fueron mujeres (Tabla 3.) se analizó si el género tuvo influencia sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, sobre la secreción de hormonas digestivas, de 7- $\alpha$ -HC y sobre glicemia, en ambos periodos, mediante la evaluación de los respectivos AUC.

#### **4.3.6 Influencia del consumo de anticonceptivos sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, sobre la secreción de hormonas gastro-intestinales, sobre glicemia y sobre 7- $\alpha$ -HC**

Debido a que el 85% de los participantes en el estudio fueron mujeres (Tabla 3.) se analizó si el consumo de anticonceptivos tuvo influencia sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, sobre la secreción de hormonas digestivas, de 7- $\alpha$ -HC y sobre glicemia, en ambos periodos, mediante la evaluación de los respectivos AUC.

### **4.4 Técnicas estadísticas de análisis**

Se aplicó test de Shapiro Wilk para verificar normalidad de los datos de la variable respuesta. Si estos tenían distribución normal, se aplicó anova a dos vías para medidas repetidas con interacción entre tratamiento y hora, para evaluar la diferencia/no-diferencia entre el período placebo y periodo  $\beta$ G. Si los datos eran no-homogéneos, se

normalizaron utilizando Logaritmo normal (ln), posterior a lo cual se aplicó Shapiro Wilk nuevamente. Si continuaban no homogéneos, se aplicó el test no-paramétrico de Kruskal-Wallis.

La técnica estadística utilizada para los AUC fue t de Student pareado para los datos con normalidad o prueba no-paramétrica de Wilcoxon para aquellos sin distribución normal o con muy pocos datos ( $n < 14$ ).

Se establecieron correlaciones entre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad y hormonas digestivas, como también entre hormonas digestivas.

Todas las pruebas estadísticas fueron realizadas con el software Stata v. 13.0 y los AUC calculados con Graph software v. 4.4.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1 Sujetos**

De un total de 18 sujetos seleccionados inicialmente, 4 fueron excluidos por presentar alteraciones en su perfil bioquímico y/o lipídico incompatibles con su participación en el estudio. Específicamente presentaban una glicemia en ayunas  $> 110\text{mg/dL}$  indicadora de un eventual estado pre-diabético por lo cual fueron derivados al médico a cargo del estudio. Los 14 sujetos restantes terminaron el estudio sin problemas.

Las características antropométricas de los sujetos que participaron en el estudio se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Características antropométricas y bioquímicas de los voluntarios participantes (n=14), promedio  $\pm$  SD:

% de Mujeres	85,7	
Edad (año)	24,7 $\pm$ 3,2	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,6 $\pm$ 2,2	
		Rango de referencia
Glicemia (mg/dL)	93 $\pm$ 7	70 - 99
N <sub>2</sub> ureico (mg/dL)	12,4 $\pm$ 2,4	4,7 - 23,4
Acido úrico (mg/dL)	3,3 $\pm$ 0,9	2,6 - 6,0
Bilirrubina total (mg/dL)	0,6 $\pm$ 0,3	0,0 - 1,0
Fosfatasas alcalinas (U/L)	135 $\pm$ 37	65 - 300
GOT (U/L)	20,1 $\pm$ 3,1	0 - 32
LDH (U/L)	287 $\pm$ 56	230 - 460
Calcio (mg/dL)	9,9 $\pm$ 1,0	8,5 - 10,5
Fósforo (mg/dL)	4,1 $\pm$ 0,4	2,5 - 5,6
Albúmina (g/dL)	4,4 $\pm$ 0,2	3,5 - 5,2
Proteína Total (g/dL)	7,3 $\pm$ 0,4	6,1 - 7,9
Colesterol total (md/dL)	194 $\pm$ 29	Hasta 200
CS-HDL (mg/dL)	66 $\pm$ 19	30 - 85
CS-LDL (mg/dL)	109 $\pm$ 25	0 - 150
CS-VLDL (mg/dL)	19 $\pm$ 5	< 40
Triglicéridos (mg/dL)	96 $\pm$ 27	10 - 160

## 5.2 Tiempo de tránsito oro- cecal

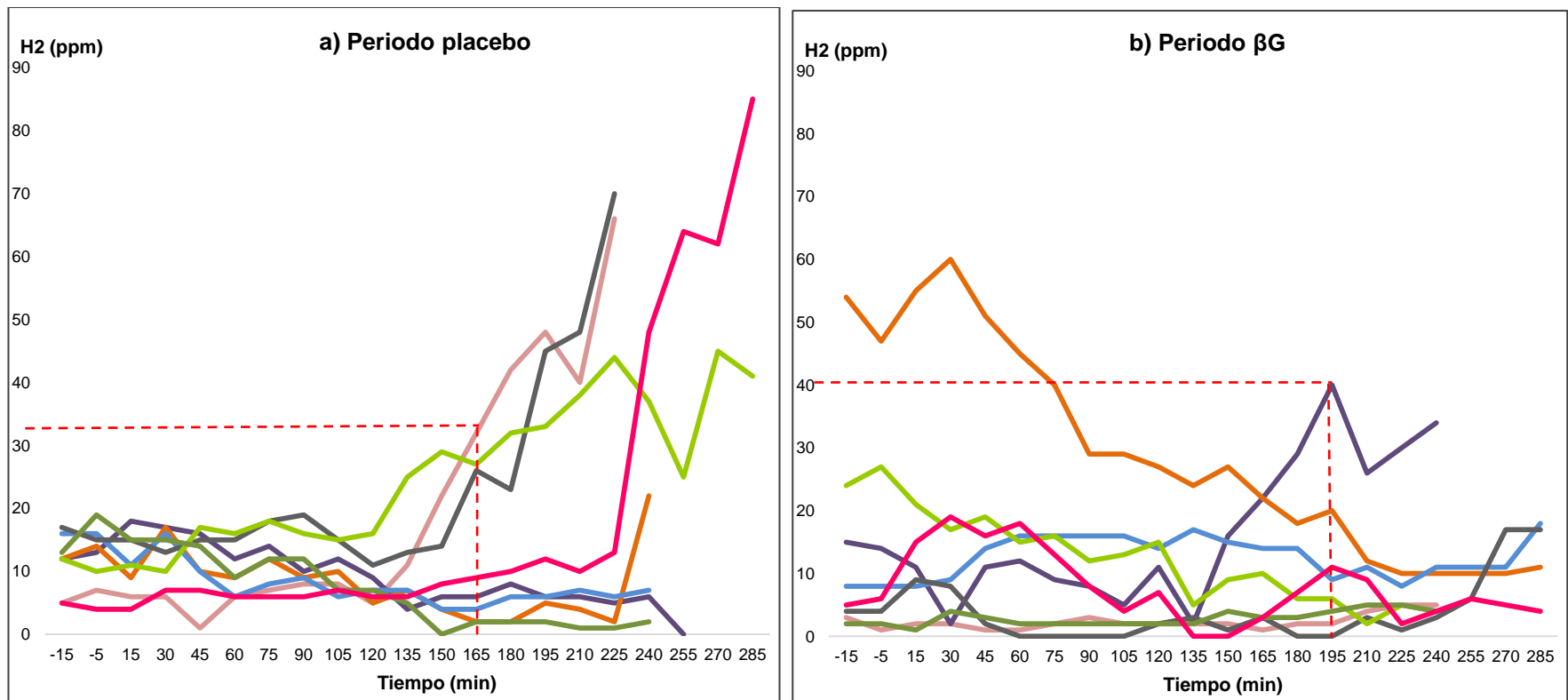
De los 14 sujetos participantes, solamente 6 presentaron aumentos de los niveles de hidrógeno espirado mayores a 20ppm, en comparación a su nivel basal, en ambos periodos de ensayo. Esto significa que se pudo registrar su tiempo de tránsito oro-cecal y fueron identificados como "hidrógeno productores". A diferencia de aquellos en los cuales el nivel de H<sub>2</sub> en aire espirado no alcanzó a ser mayor a 20ppm en comparación al nivel más bajo de H<sub>2</sub> espirado basal, en uno o en ambos periodos, lo que indica que no son sujetos H<sub>2</sub> productores. Tales sujetos comenzaron con ciertos niveles de H<sub>2</sub>, pero a lo largo de las horas, en ningún momento las ppm registradas en el equipo HBT, fueron 20ppm mayores al nivel más bajo que presentaban, por lo cual no se pudo

registrar su TTOC y hacer la comparación entre tratamientos. Estos sujetos fueron identificados como "no-hidrógeno productores".

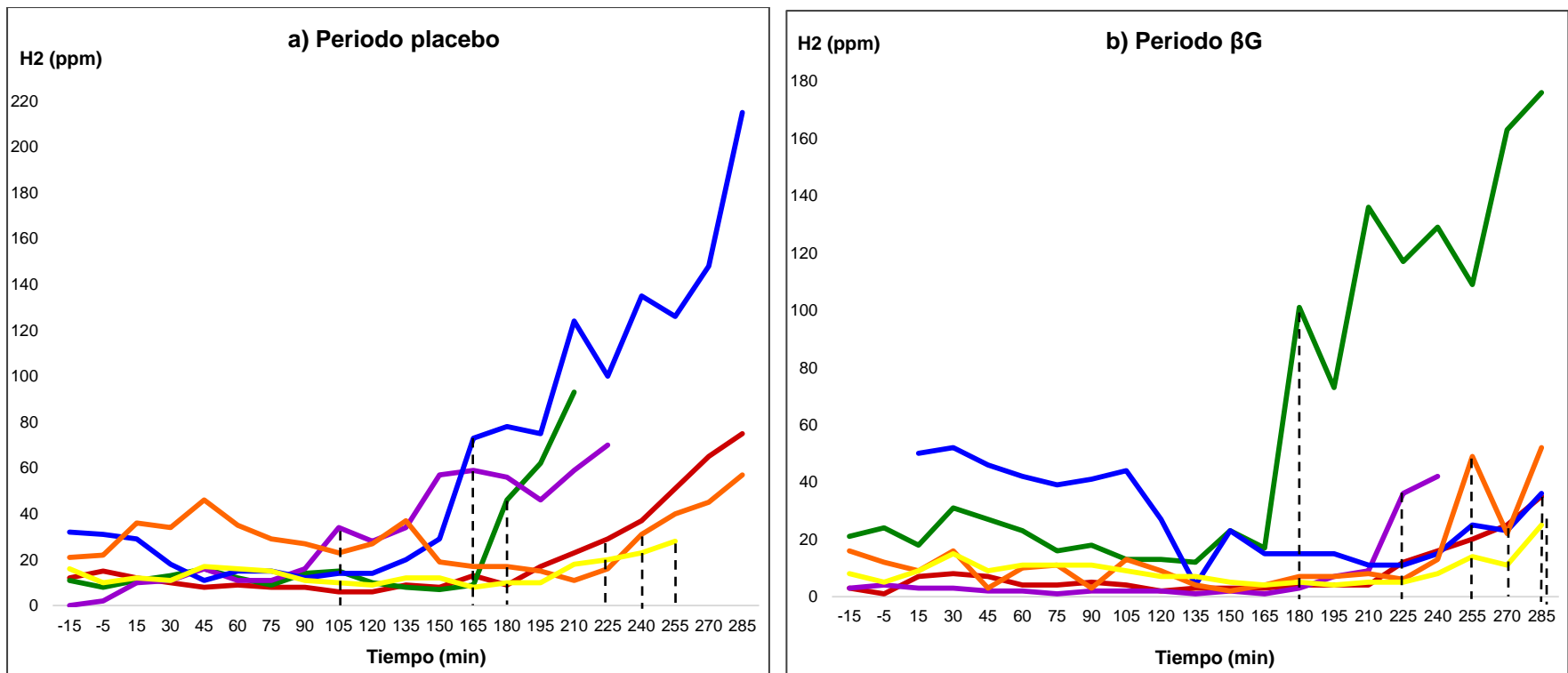
La Figura 2. muestra los cambios post-prandiales en las concentraciones de H<sub>2</sub> en aire espirado de los 8 sujetos que fueron considerados como no-hidrógeno productores, debido a que en uno o ambos periodos, no presentaron elevaciones de sus niveles de H<sub>2</sub> >20ppm en comparación al nivel basal. La figura 2a) corresponde al periodo placebo: el intersección entre las líneas rojas indica el momento en el cual el sujeto registró 32 ppm a los 165min, nivel que fue 20ppm mayor que su mínimo (basal). Y la figura 2b) corresponde al periodo  $\beta$ G: el intersección entre las líneas rojas indica el momento en el cual el sujeto registró 40 ppm a los 195min, nivel que fue 20ppm mayor que su mínimo (basal).

La Figura 3. muestra los cambios post-prandiales en las concentraciones de H<sub>2</sub> en el aire espirado de los 6 sujetos que fueron considerados como hidrógeno-productores, debido a que presentaron elevaciones de sus niveles de H<sub>2</sub> > 20ppm por encima de los basales, en los dos periodos de ensayo. 2a) Periodo placebo. 2b) Periodo  $\beta$ G.



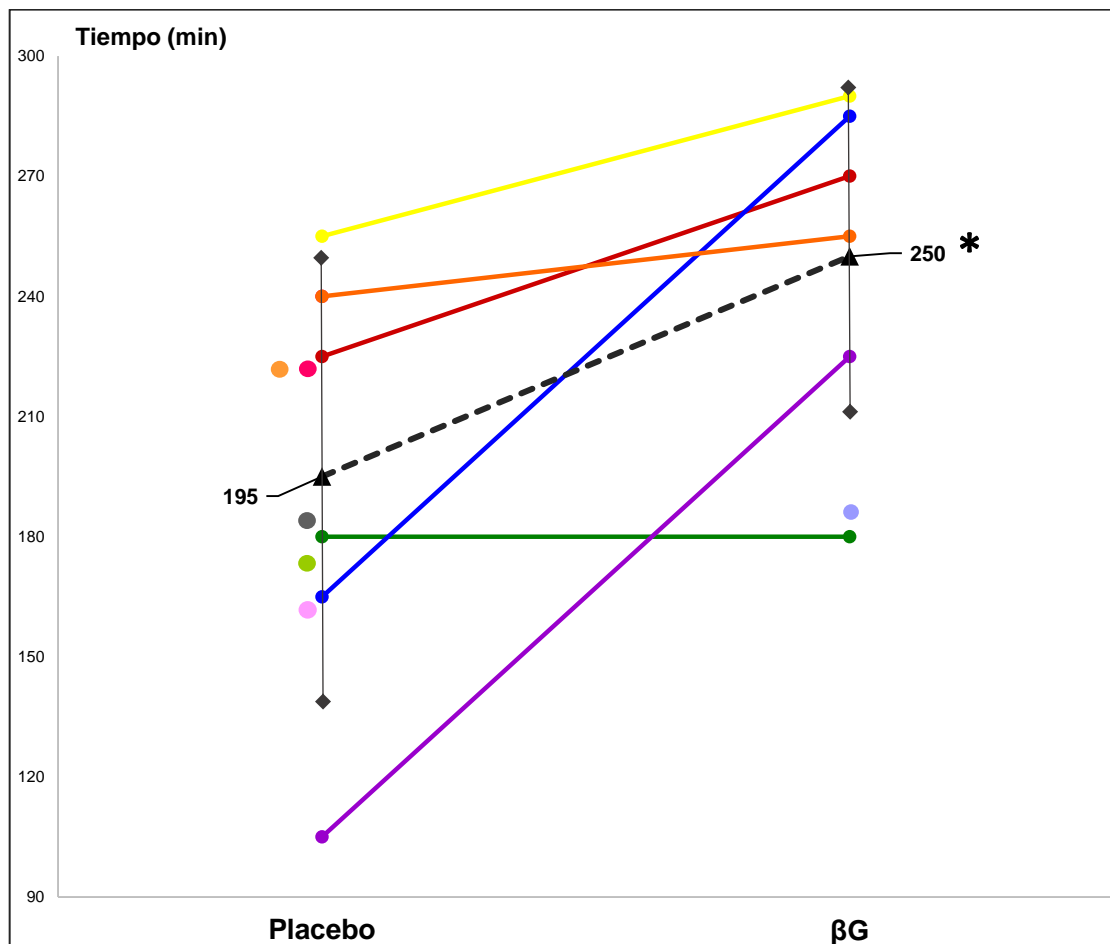


**Figura 2.** Cambios post-prandiales en las concentraciones de H<sub>2</sub> en el aire espirado de los 8 sujetos que, *a posteriori*, fueron considerados como no-hidrógeno productores debido al hecho que en uno o ambos periodos, no presentaron elevaciones de sus niveles de H<sub>2</sub> >20ppm por encima de los basales. **a)** Periodo placebo. **b)** Periodo βG.



**Figura 3.** Cambios post-prandiales en las concentraciones de H<sub>2</sub> en el aire espirado de los 6 sujetos que fueron hidrógeno-productores, en ambos periodos. **a)** Periodo placebo. **b)** Periodo βG.

La Figura 4. muestra la evolución del TTOC de los 12 voluntarios que después del consumo del desayuno con placebo o  $\beta$ G, presentaron cambios en su nivel de H2 espirado por encima del basal, en uno o en ambos periodos. 2 sujetos quedaron fuera de la figura por no haber presentado TTOC en ninguno de los dos periodos. Las líneas indican aquellos sujetos que presentaron >20ppm de H2 espirado en comparación a su nivel mínimo (basal), en ambos periodos de ensayo, y que fueron solo 6.



**Figura 4.** TTOC en los 12 voluntarios después del consumo del desayuno con placebo o  $\beta$ G, que presentaron cambios en su nivel de H2 espirado por encima del basal, en uno o en ambos periodos. La curva en negro indica el promedio  $\pm$  SD.

Considerando los 6 sujetos que sí presentaron aumentos mayores a 20ppm en sus niveles de H2 espirado, denominados sujetos "H2 productores", se observa que el TTOC resultante aumentó significativamente de  $195 \pm 56$  min durante el período placebo, a  $250 \pm 41$  min posterior al consumo del desayuno con  $\beta G$  ( $p= 0,034$ ), lo que corresponde a un incremento del 28%.

### 5.3 Sensaciones subjetivas de apetito/ saciedad

#### 5.3.1 Hambre

En la Tabla 4. se observa la distribución de notas EVA en cinco rangos: notas desde 1 a 2 que agrupan la sensación de no tener nada de hambre, notas de 3 a 4, notas de 5 a 6, notas de 7 a 8, hasta notas de 9 a 10 que agrupan la sensación de estar lo más hambriento que se ha estado nunca, para los 14 sujetos, durante los periodos placebo y  $\beta G$  durante las 8 horas de evaluación postprandial, total 224 evaluaciones.

**Tabla 4.** Notas EVA de la sensación de hambre, agrupadas en cinco categorías.

Rango/ periodo	Placebo		$\beta G$	
	cantidad	%	cantidad	%
nota EVA desde 1 a 2	38	34%	42	38%
nota EVA desde 3 a 4	34	30%	39	35%
nota EVA desde 5 a 6	19	17%	13	12%
nota EVA desde 7 a 8	19	17%	11	10%
nota EVA desde 9 a 10	2	2%	7	6%
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100%</b>	<b>112</b>	<b>100%</b>

Se observó que el consumo de un desayuno en base a alimentos con  $\beta G$  no afectó el apetito de los sujetos a lo largo del tiempo ( $p=0,96$ ; figura 5a), como tampoco los respectivos AUC ( $p=0,214$ ; figura 5b).

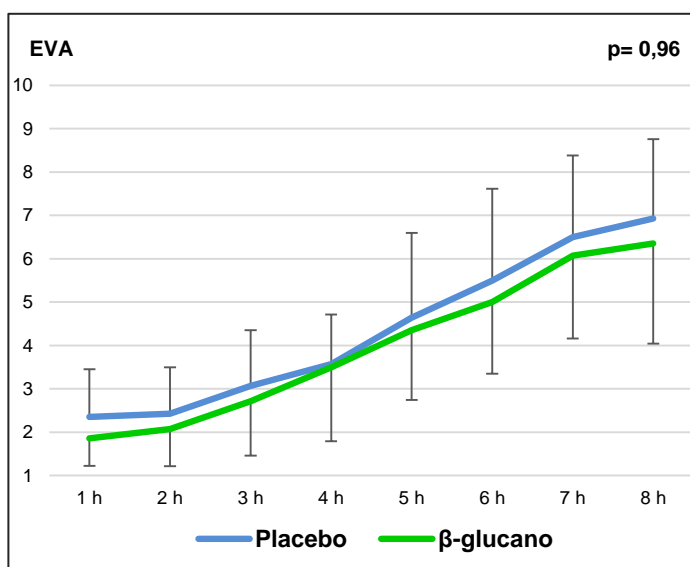


Figura 5a.

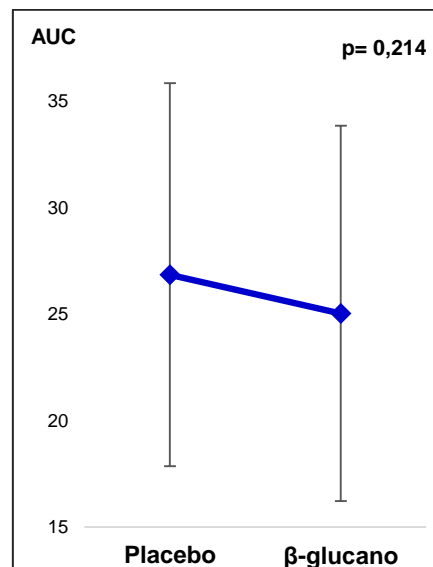


Figura 5b.

**Figura 5a.** Evolución de la sensación de apetito después del consumo del desayuno placebo (celeste) o βG (verde) en los voluntarios (anova de dos vías para medidas repetidas,  $p=0,96$ ). Promedio de los 14 sujetos, en cada hora,  $\pm$  SD. **5b.** Área bajo la curva (AUC) de la sensación de apetito, para cada tratamiento ( $p=0,214$ ), promedio  $\pm$  SD.

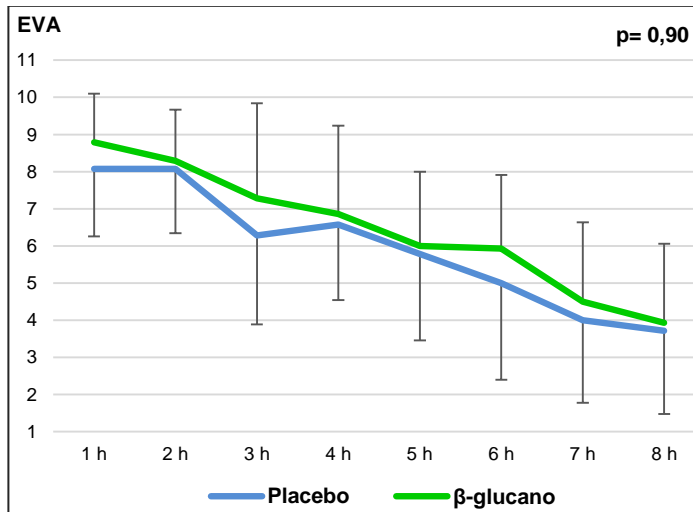
### 5.3.2 Satisfacción

En la Tabla 5. se observa la distribución de notas EVA en cinco rangos: notas desde 1 a 2 que agrupan la sensación de no sentirse nada de satisfecho, notas de 3 a 4, notas de 5 a 6, notas de 7 a 8, hasta notas de 9 a 10 que agrupan la sensación de estar lo más satisfecho que se ha estado nunca, para los 14 sujetos, durante los periodos placebo y βG durante las 8 horas de evaluación postprandial, total 224 evaluaciones.

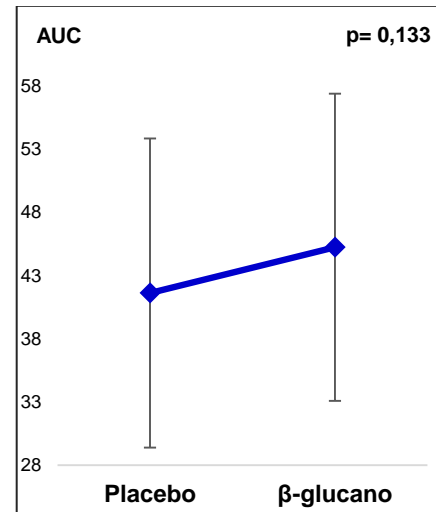
**Tabla 5.** Notas EVA de la sensación de satisfacción, agrupadas en cinco categorías.

Rango/ periodo	Placebo		βG	
	cantidad	%	cantidad	%
nota EVA desde 1 a 2	12	11%	4	4%
nota EVA desde 3 a 4	28	25%	23	21%
nota EVA desde 5 a 6	23	21%	17	15%
nota EVA desde 7 a 8	26	23%	41	37%
nota EVA desde 9 a 10	23	21%	27	24%
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100%</b>	<b>112</b>	<b>100%</b>

Se observó que el consumo del desayuno con  $\beta$ G no afectó la sensación de satisfacción, a lo largo del tiempo ( $p=0,90$ ; figura 6a), como tampoco los respectivos AUC ( $p=0,133$ ; figura 6b)



**Figura 6a.**



**Figura 6b.**

**Figura 6a.** Evolución de la sensación de satisfacción después del consumo del desayuno placebo (celeste) o  $\beta$ G (verde) en los voluntarios (anova de dos vías para medidas repetidas,  $p=0,90$ ). Promedio de los 14 sujetos, en cada hora,  $\pm$  SD. **6b.** Área bajo la curva (AUC) de la sensación de satisfacción para cada periodo ( $p=0,133$ ), promedio  $\pm$  SD.

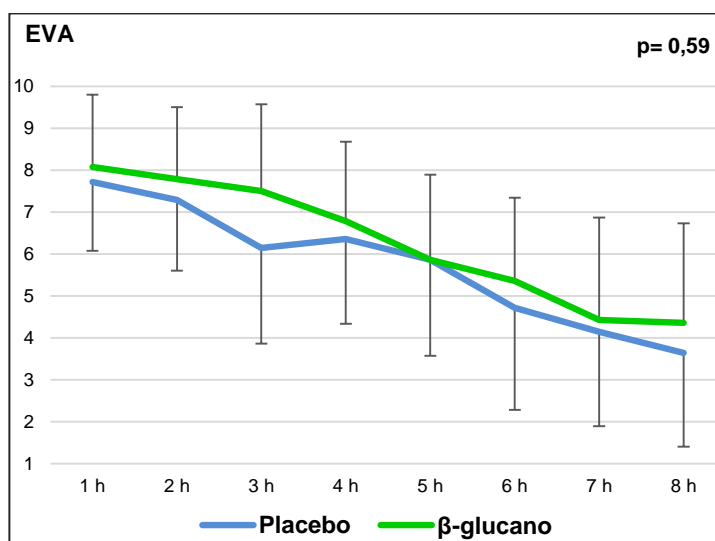
### 5.3.3 Plenitud

En la Tabla 6. se observa la distribución de notas EVA en cinco rangos: notas desde 1 a 2 que agrupan la sensación de no sentir nada de plenitud, notas de 3 a 4, notas de 5 a 6, notas de 7 a 8, hasta notas de 9 a 10 que agrupan la sensación de estar lo más pleno que se ha estado nunca, para los 14 sujetos, durante los periodos placebo y  $\beta$ G durante las 8 horas de evaluación postprandial, total 224 evaluaciones.

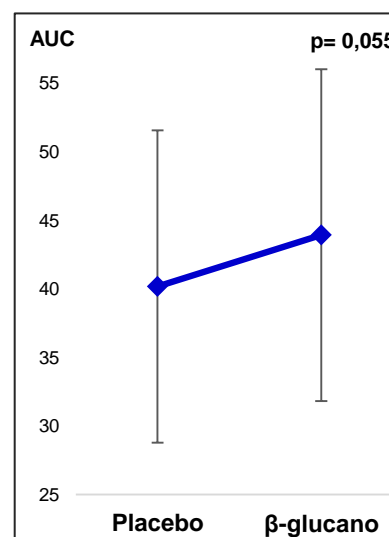
**Tabla 6.** Notas EVA de la sensación de plenitud, agrupadas en cinco categorías.

Rango/ periodo	Placebo		βG	
	cantidad	%	cantidad	%
nota EVA desde 1 a 2	13	12%	7	6%
nota EVA desde 3 a 4	26	23%	20	18%
nota EVA desde 5 a 6	28	25%	29	26%
nota EVA desde 7 a 8	25	22%	32	29%
nota EVA desde 9 a 10	20	18%	24	21%
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100%</b>	<b>112</b>	<b>100%</b>

El consumo del desayuno con βG no produjo diferencias en la sensación de plenitud de los sujetos a lo largo del tiempo ( $p=0,59$ ; figura 7a), como tampoco en los respectivos AUC al comparar ambos periodos de estudio ( $p=0,055$ ; figura 7b).



**Figura 7a.**



**Figura 7b.**

**Figura 7a.** Evolución de la sensación de plenitud después del consumo del desayuno placebo (celeste) o βG (verde) en los voluntarios (anova de dos vías para medidas repetidas,  $p=0,59$ ). Promedio de los 14 sujetos, en cada hora,  $\pm$  SD. **7b.** Área bajo la curva (AUC) de la sensación de plenitud para cada periodo ( $p=0,055$ ), promedio  $\pm$  SD.

### 5.3.4 Deseo de ingerir alimentos

En la Tabla 7. se observa la distribución de notas EVA en cinco rangos: notas desde 1 a 2 que agrupan la sensación de no sentir ningún deseo de ingerir alimentos, notas de 3 a 4, notas de 5 a 6, notas de 7 a 8, hasta notas de 9 a 10 que agrupan la sensación del mayor deseo de ingerir alimentos que se ha sentido nunca, para los 14 sujetos, durante los periodos placebo y  $\beta$ G durante las 8 horas de evaluación postprandial, total 224 evaluaciones.

**Tabla 7.** Notas EVA del deseo de ingerir alimentos, agrupadas por rango.

Rango/ periodo	Placebo		$\beta$ G	
	cantidad	%	cantidad	%
nota EVA desde 1 a 2	35	31%	42	38%
nota EVA desde 3 a 4	32	29%	32	29%
nota EVA desde 5 a 6	15	13%	20	18%
nota EVA desde 7 a 8	23	21%	15	13%
nota EVA desde 9 a 10	7	6%	3	3%
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100%</b>	<b>112</b>	<b>100%</b>

Se observó que el desayuno con  $\beta$ G no produjo diferencias en el deseo de ingerir algún alimento a lo largo del tiempo, comparado con el desayuno placebo ( $p=0,52$ ; figura 8a). Sin embargo, al analizar los respectivos AUC, se observó una disminución significativa del deseo de consumir alimentos después del desayuno con  $\beta$ G ( $p= 0,018$ ; figura 8b).



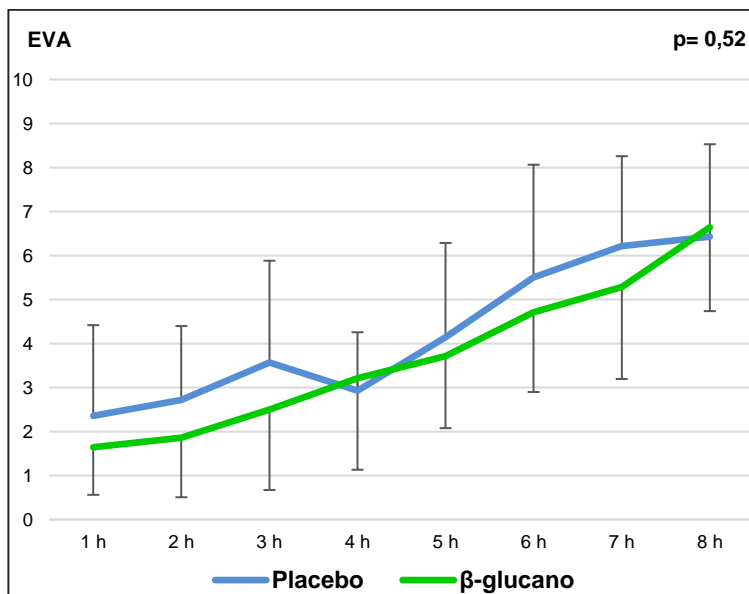


Figura 8a.

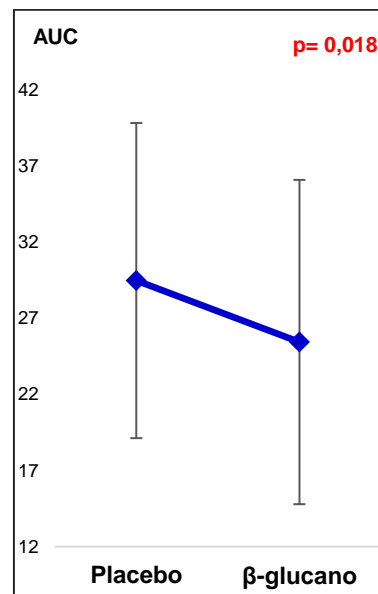


Figura 8b.

**Figura 8a.** Evolución de la sensación de deseo de ingerir alimentos después del consumo del desayuno placebo (celeste) o βG (verde) en los voluntarios (anova de dos vías para medidas repetidas,  $p=0,52$ ). Promedio de los 14 sujetos, en cada hora,  $\pm$  SD. **8b.** Área bajo la curva (AUC) de la sensación de deseo de ingerir alimentos para cada periodo ( $p=0,018$ ), promedio  $\pm$  SD.

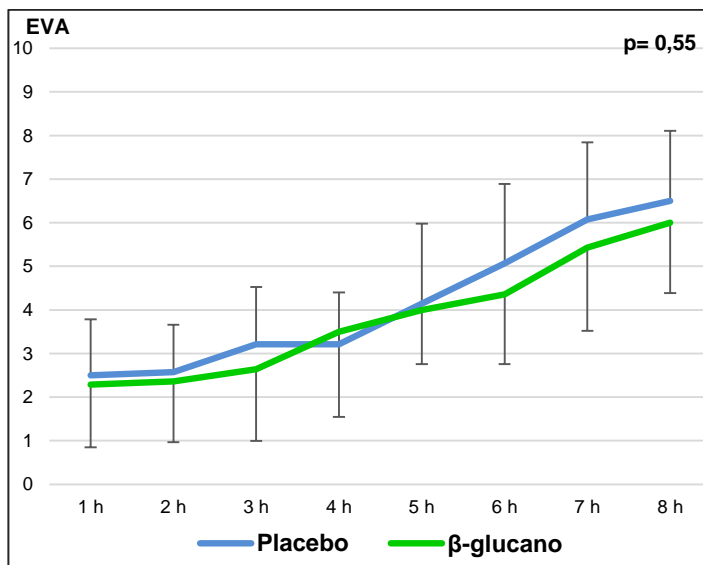
### 5.3.5 Cantidad de alimento que se estima poder ingerir

En la Tabla 8. se observa la distribución de notas EVA en cinco rangos: notas desde 1 a 2 que agrupan la sensación de que no se puede ingerir ninguna cantidad de alimentos, notas de 3 a 4, notas de 5 a 6, notas de 7 a 8, hasta notas de 9 a 10 que agrupan la sensación de que se puede ingerir la mayor cantidad de alimentos que se ha podido ingerir nunca, para los 14 sujetos, durante los periodos placebo y βG durante las 8 horas de evaluación postprandial, total 224 evaluaciones.

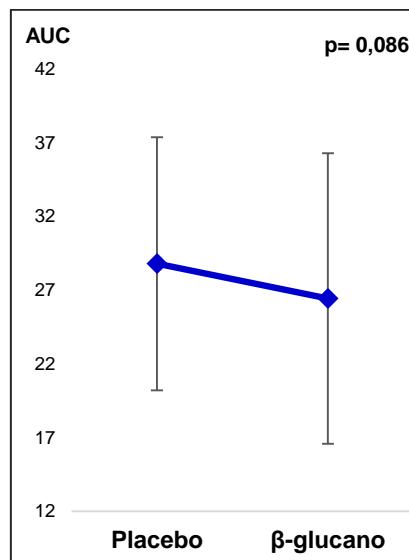
**Tabla 8.** Notas EVA de la cantidad de alimento que se estima poder ingerir, agrupadas en cinco categorías.

Rango/ periodo	Placebo		βG	
	cantidad	%	cantidad	%
nota EVA desde 1 a 2	26	23%	32	29%
nota EVA desde 3 a 4	43	38%	41	37%
nota EVA desde 5 a 6	23	21%	24	21%
nota EVA desde 7 a 8	20	18%	15	13%
nota EVA desde 9 a 10	0	0%	0	0%
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100%</b>	<b>112</b>	<b>100%</b>

Se observó que el consumo del desayuno con βG no afectó significativamente la cantidad de alimento que el voluntario estimaba que podía comer, en comparación al consumo del desayuno placebo, a lo largo del tiempo ( $p=0,55$ ; figura 9a). Como tampoco se observó una disminución significativa de la cantidad de alimento que se estimaba poder ingerir, al analizar los respectivos AUC posteriores a la ingesta ( $p=0,086$ ; figura 9b).



**Figura 9a.**



**Figura 9b.**

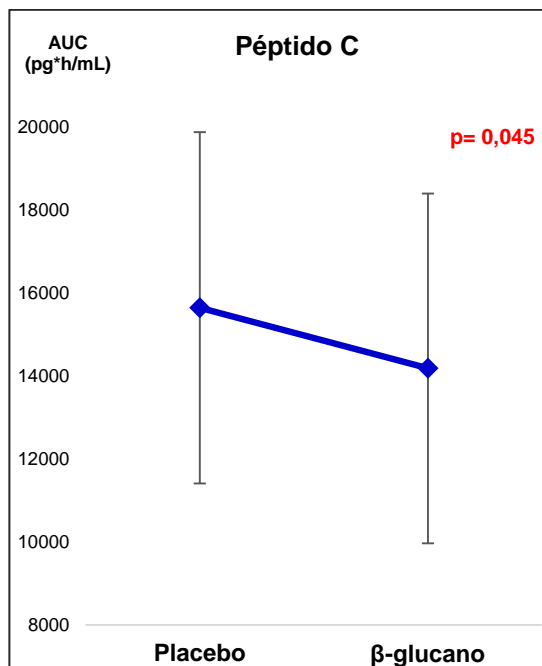
**Figura 9a.** Evolución de la sensación de cantidad de alimentos que se estima poder ingerir después del consumo del desayuno Placebo (celeste) o βG (verde) en los voluntarios (anova de dos vías para medidas repetidas,  $p=0,55$ ). Promedio de los 14 sujetos, en cada hora,  $\pm$  SD. **9b.** Área bajo la curva (AUC) de la cantidad de alimentos que se estima poder ingerir, para cada periodo ( $p=0,086$ ), promedio  $\pm$  SD.

No se observaron diferencias significativas entre la condición hidrógeno productor o no de los sujetos y los AUC de las sensaciones subjetivas de hambre, satisfacción, plenitud, deseo de ingerir alimentos y cantidad de alimento que se estima poder ingerir, entre ambos periodos de estudio.

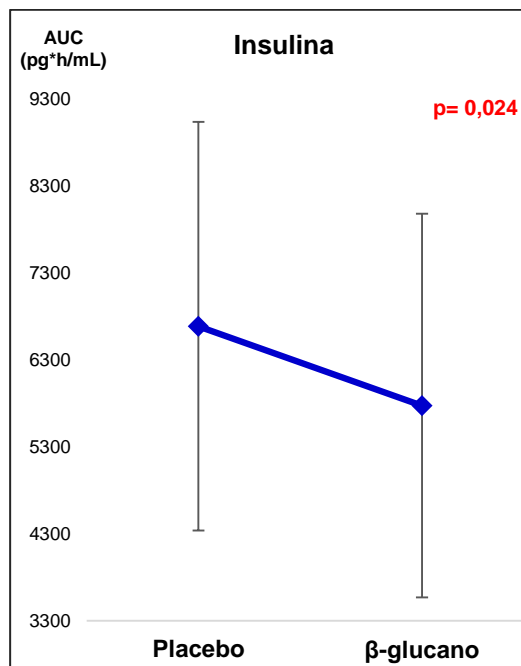
## 5.4 Concentraciones plasmáticas de hormonas digestivas

### 5.4.1 Péptido C e Insulina

Se observó que, en comparación con el placebo, el desayuno con βG disminuyó significativamente el AUC de péptido C ( $p=0,045$ ; figura 10a) y de insulina ( $p=0,024$ ; figura 10b).



**Figura 10a.**



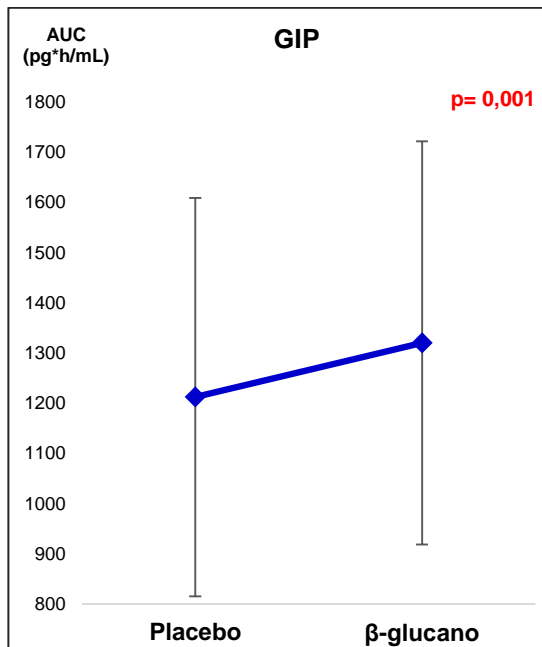
**Figura 10b.**

**Figura 10a.** Area bajo la curva (AUC) de la concentración de péptido C, para cada tratamiento ( $p=0,045$ ). **Figura 10b.** Área bajo la curva (AUC) de la concentración de insulina, para cada tratamiento ( $p=0,024$ ). Promedios  $\pm$  SD.

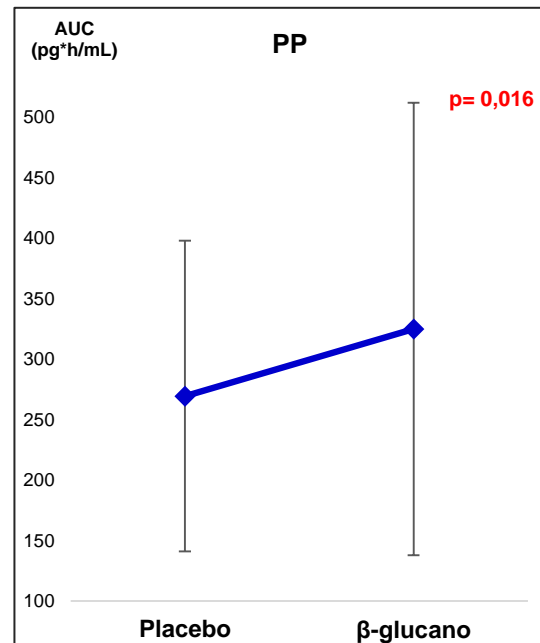
#### 5.4.2 Polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y polipéptido pancreático (PP)

Se observó que la secreción de GIP durante el período  $\beta$ G fue mayor que la secreción de la hormona durante el período placebo ( $p=0,001$ ; figura 11a), al comparar los respectivos AUC.

Respecto a PP, se observó el mismo fenómeno para el período  $\beta$ G en comparación al periodo placebo: las secreciones postprandiales de PP fueron mayores para el tratamiento experimental ( $\beta$ G) al analizar los respectivos AUC ( $p=0,016$ , figura 11b).



**Figura 11a.**

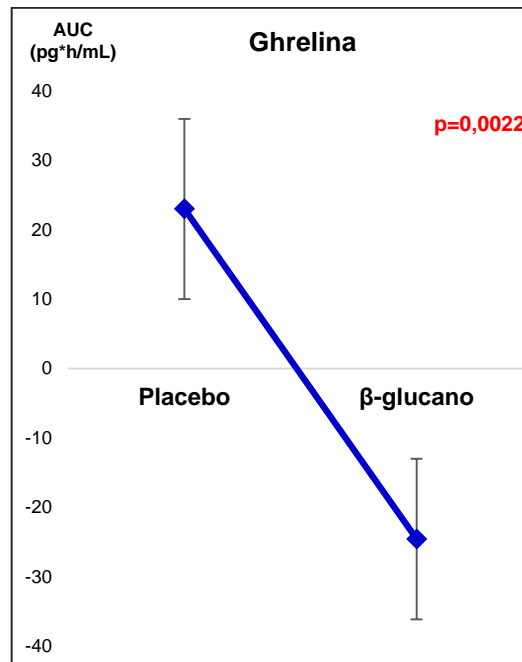


**Figura 11b.**

**Figura 11a.** Area bajo la curva (AUC) de la concentración de GIP para cada tratamiento ( $p=0,001$ ). **11b.** Área bajo la curva (AUC) de la concentración de PP para cada tratamiento ( $p=0,016$ ). Promedios  $\pm$  SD.

### 5.4.3 Ghrelina

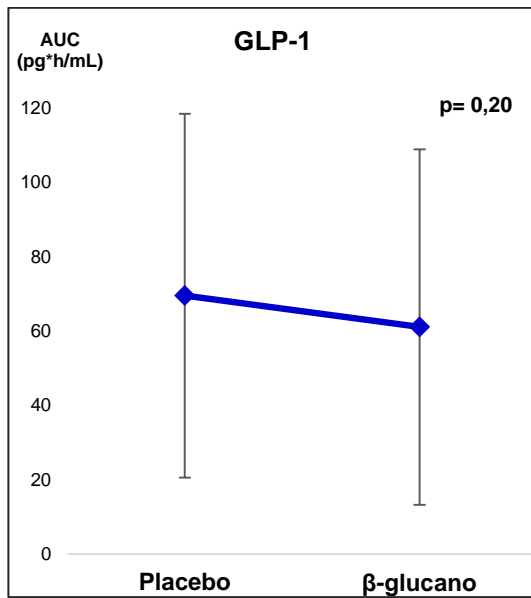
Como resultado del estudio, se observó una secreción menor de ghrelina durante el periodo  $\beta$ G, en comparación al período placebo ( $p=0,0022$ ), al analizar los respectivos AUC (Figura 12).



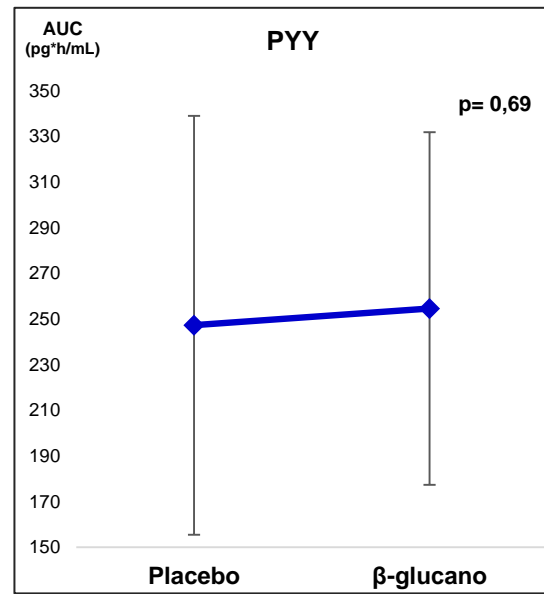
**Figura 12.** Area bajo la curva (AUC) de la secreción de ghrelina, para cada tratamiento ( $p=0,0022$ ). Promedio  $\pm$  SD.

#### 5.4.4 GLP-1, PYY, leptina, glucagón y amilina

No se observaron diferencias significativas en las secreciones de GLP-1, PYY, leptina, glucagón como tampoco en amilina, en el periodo experimental en comparación al periodo placebo, al comparar los respectivos AUC: GLP-1 ( $p=0,20$ ; figura 13a), PYY ( $p=0,69$ ; figura 13b), leptina ( $p=0,41$ ; figura 14a), glucagón ( $p=0,53$ ; figura 14b) como tampoco en amilina ( $p=0,40$ ; figura 14c).



**Figura 13a.**



**Figura 13b.**

**Figura 13a.** Area bajo la curva (AUC) de la concentración de GLP-1 para cada tratamiento ( $p=0,20$ ). **13b.** Area bajo la curva (AUC) de la concentración de PYY para cada tratamiento ( $p=0,69$ ). Promedios  $\pm$  SD.

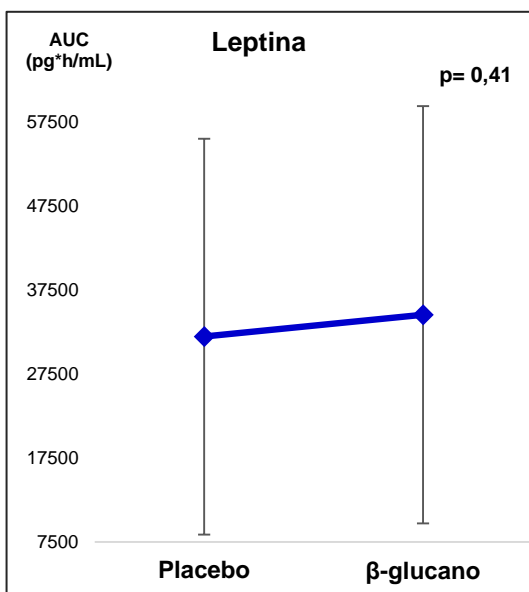


Figura 14a.

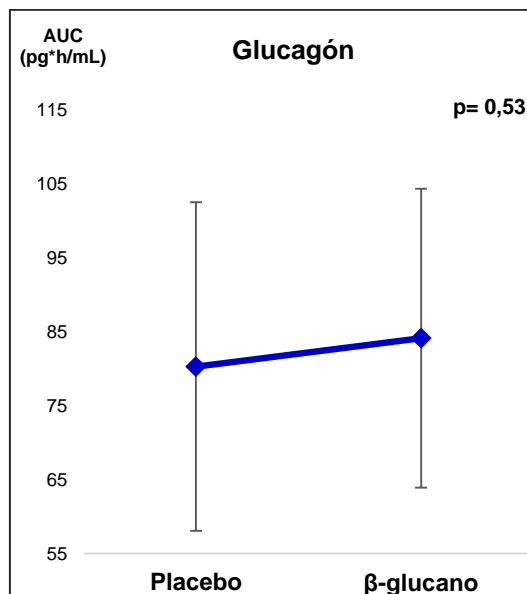


Figura 14b.

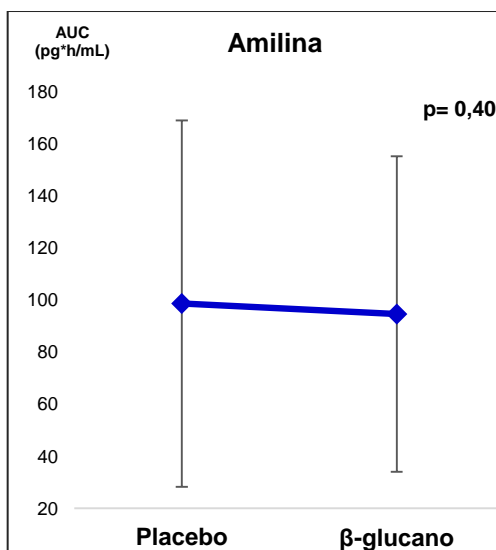


Figura 14c.

**Figura 14a.** Área bajo la curva (AUC) de la concentración de leptina para cada tratamiento ( $p=0,41$ ). **14b.** Área bajo la curva (AUC) de la concentración de glucagón para cada tratamiento ( $p=0,53$ ). **14c.** Area bajo la curva (AUC) de la concentración de amilina para cada tratamiento ( $p=0,40$ ). Promedios  $\pm$  SD.

El coeficiente de variación intra-ensayo para cada hormona se muestra en la Tabla 9.



**Tabla 9.** Coeficiente de variación intra-ensayo de cada hormona analizada.

<b>Hormona</b>	<b>CV (%)</b>
Péptido C	0,30
Insulina	0,56
GIP	0,57
PP	5,39
Ghrelin	0,71
GLP-1	0,90
PYY	12,10
Leptina	0,24
Glucagón	0,53
Amilina	0,30
<b>Promedio</b>	<b>2,16</b>

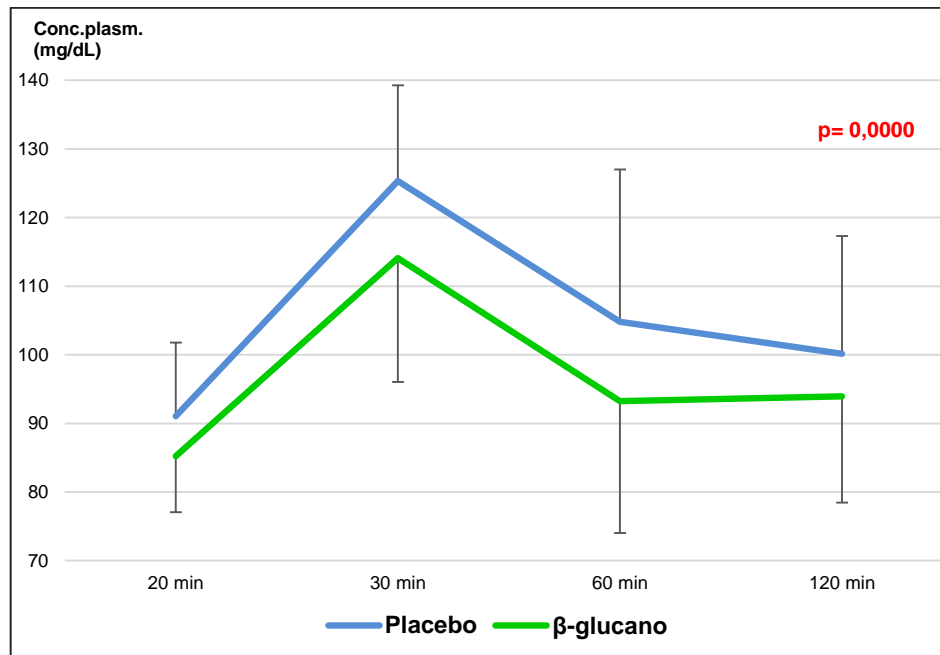
Los coeficientes de variación de cada hormona analizada fueron menores al 10% reportado por el fabricante, excepto para PYY.

No se observaron diferencias significativas entre la condición de hidrógeno productor o no de los sujetos y los AUC de las hormonas gastro-intestinales analizadas en el estudio, entre ambos periodos.

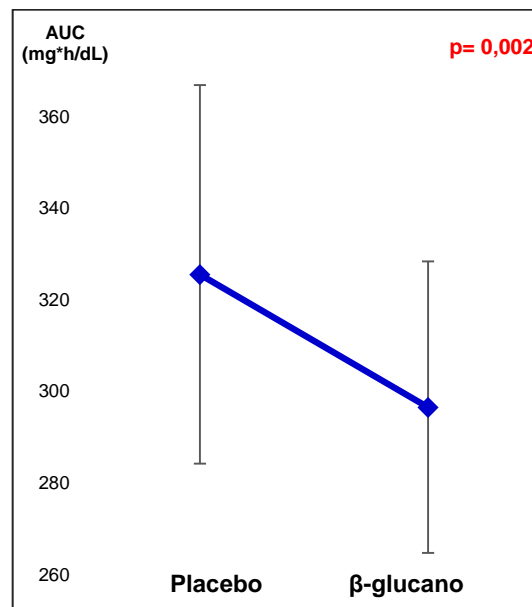
### **5.5 Glicemia**

Respecto a la concentración plasmática de glucosa, se pudo observar que sí hubo diferencia significativa entre los tratamientos placebo y  $\beta$ G, para cada una de las mediciones postprandiales: 20 min, 30 min, 60 min y 120 min ( $p=0,0000$ ; figura 15).

Finalmente, la concentración total de glucosa fue menor durante el período de estudio, posterior a la ingesta del desayuno con  $\beta$ G, en comparación al placebo, para los respectivos AUC ( $p=0,002$ ; figura 16).



**Figura 15.** Respuesta glicémica postprandial, desde los 20min hasta los 120min, para placebo (celeste) y  $\beta$ G (verde), ( $p=0,0000$ ). Promedio  $\pm$  SD.

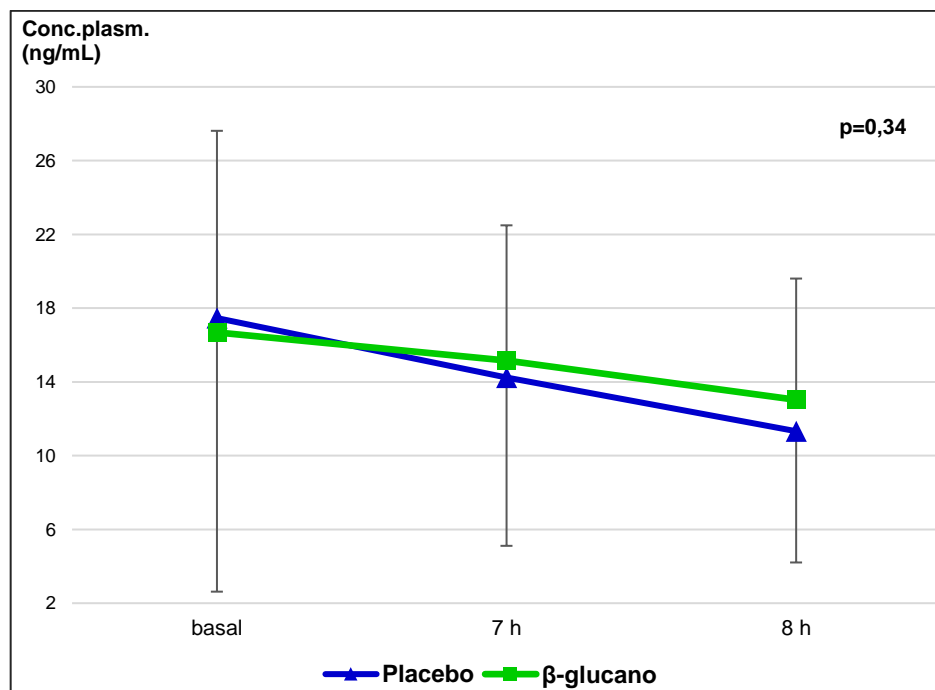


**Figura 16.** Área bajo la curva (AUC) de la concentración de glucosa, para cada tratamiento ( $p=0,002$ ), promedio  $\pm$  SD.

No se observó una diferencia significativa en la concentración plasmática postprandial total de glucosa, entre sujetos H<sub>2</sub> productores y no-H<sub>2</sub> productores, al comparar sus respectivos AUC, para ambos periodos de estudio.

### 5.6 Concentración plasmática de 7- $\alpha$ -HC

Las concentraciones plasmáticas postprandiales de 7- $\alpha$ -HC no presentaron diferencias significativas a las 7h y 8h en comparación al nivel basal, como tampoco con el período  $\beta$ G comparado con el placebo ( $p=0,34$ ) (figura 17).



**Figura 17.** Evolución de la concentración plasmática postprandial de 7- $\alpha$ -HC a lo largo del tiempo, para placebo (celeste) y  $\beta$ G (verde),  $p=0,34$ . Promedio  $\pm$  SD.

Cuando se analizaron los resultados solo de los sujetos que fueron hidrógeno productores ( $n=6$ ), no se observaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de hormonas gastro-intestinales, glucosa y 7- $\alpha$ -HC.

### **5.7 Influencia del género sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, sobre la secreción de hormonas gastro-intestinales, de 7- $\alpha$ -hidroxi-4-colesten-3-ona y sobre glicemia.**

No se observaron diferencias significativas en función del género, en los AUC de las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, de hormonas digestivas, de 7- $\alpha$ -HC como tampoco sobre glicemia.

### **5.8 Influencia del consumo de anticonceptivos sobre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, sobre la secreción de hormonas gastro-intestinales, de 7- $\alpha$ -hidroxi-4-colesten-3-ona y sobre glicemia**

No se observaron diferencias significativas según el consumo de anticonceptivos, en los AUC de las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, de hormonas digestivas, de 7- $\alpha$ -HC como tampoco sobre glicemia.

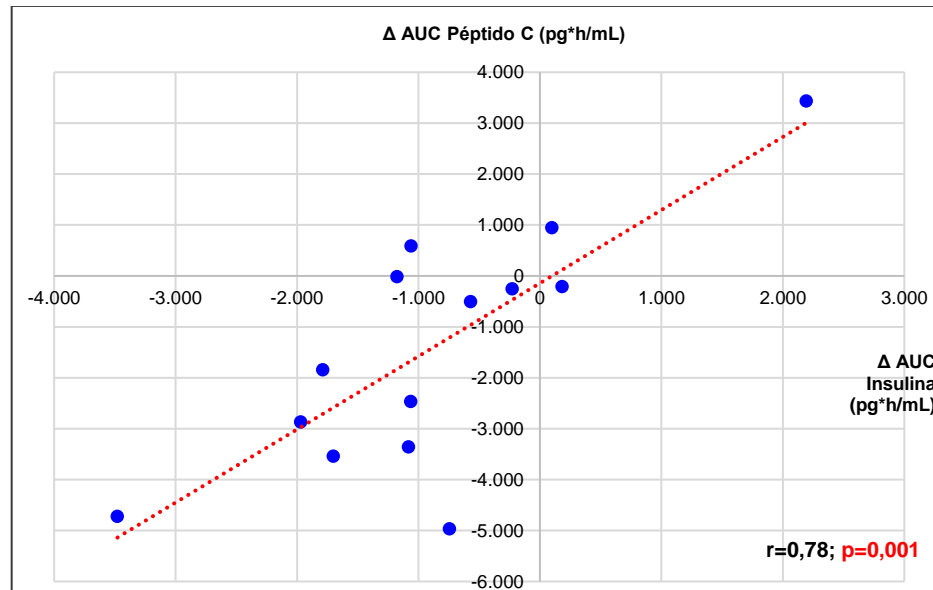
### **5.9 Correlaciones**

No se observaron correlaciones significativas entre las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad y las hormonas digestivas analizadas. Sí se observaron correlaciones significativas entre algunas hormonas gastro-intestinales, tal como se muestra en la Tabla 10.

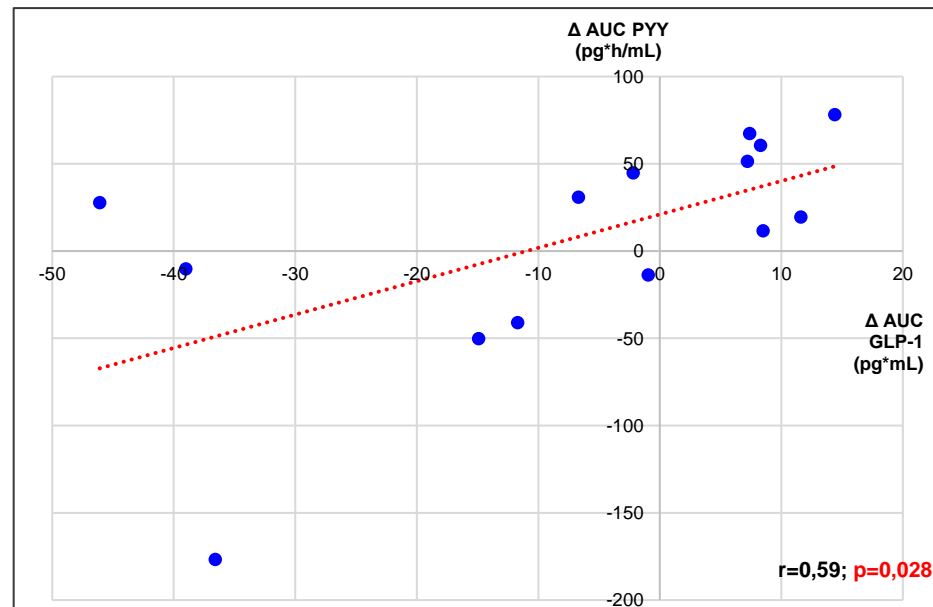
**Tabla 10.** Correlaciones significativas entre hormonas digestivas cuantificadas en el estudio.

<b>Hormonas</b>	<b>r</b>	<b>p value</b>
Insulina y péptido C	0,78	0,001
GLP-1 y PYY	0,59	0,028
Insulina y amilina	0,65	0,012

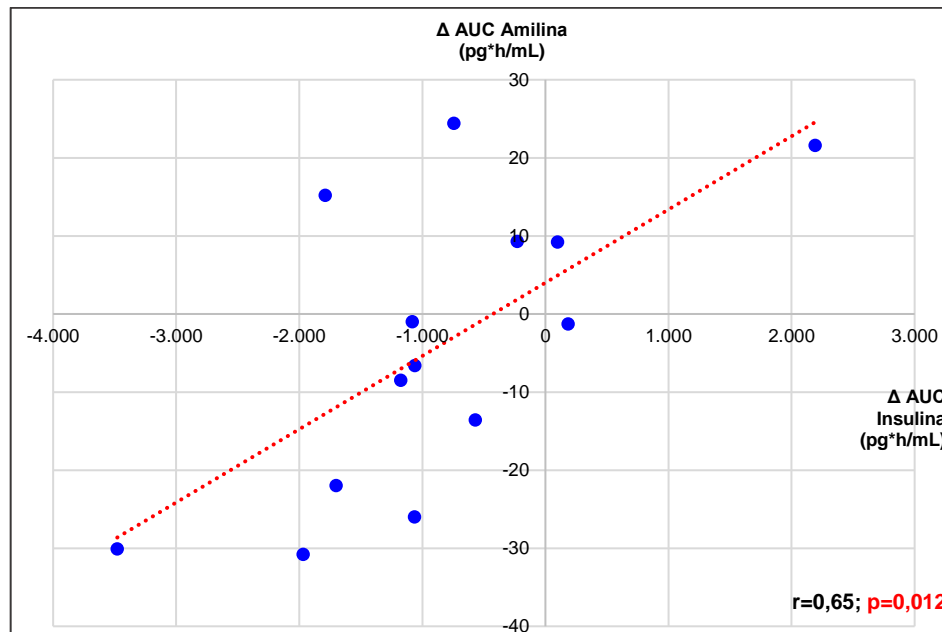
Los gráficos de las correlaciones significativas entre hormonas digestivas se muestran a continuación: insulina y péptido C (Figura 18), GLP y PYY (Figura 19) e insulina y amilina (Figura 20).



**Figura 18.** Correlación positiva entre la variación del AUC de insulina y de péptido C,  $r=0,78$ ;  $p=0,001$ .



**Figura 19.** Correlación positiva entre la variación del AUC de GLP-1 y de PYY,  $r=0,59$ ;  $p=0,028$ .



**Figura 20.** Correlación positiva entre la variación del AUC de insulina y de amilina,  $r=0,65$ ;  $p=0,012$ .

## 6. DISCUSION

### 6.1 Tiempo de tránsito oro-cecal

Una de las variables de interés analizada fue el tiempo de tránsito oro-cecal. Los resultados muestran que los niveles de  $H_2$  en el aire espirado no aumentaron en uno o ambos periodos en 8 sujetos (57%), lo que podría deberse al hecho que las poblaciones bacterianas consumidoras de hidrógeno (metanobacterias, sulfato-reductoras y acetogénicas) cambien en el tiempo y consuman, por lo tanto, cantidades variables de hidrógeno (33). Los gases más comunes liberados durante la fermentación de la fibra por la microbiota intestinal son  $H_2$ ,  $CO_2$  y metano (4,34-36). Existen estudios que reportan que un 30% a 62% de los individuos tiene metanobacterias en el intestino, que utilizan  $H_2$  y  $CO_2$  para la producción de metano (37). Esto coincide con la proporción de sujetos no-hidrógeno productor en nuestro estudio. Las bacterias sulfato-reductoras utilizan el  $H_2$  para producir sulfuros y  $H_2S$  reduciendo sulfatos y las bacterias acetogénicas lo utilizan para reducir  $CO_2$  y producir acetato (38). Por lo tanto, la presencia de bacterias

acetogénicas o sulfato-reductoras también pueden explicar la presencia de individuos que no son H<sub>2</sub> productores en el estudio.

Los resultados de los 6 sujetos H<sub>2</sub>-productores en los cuales el TTOC pudo ser determinado muestra que este fue mayor en el periodo βG que en el periodo placebo, confirmando estudios anteriores que indican que los βG, debido a su alto peso molecular y a su viscosidad (11,87), pueden retrasar el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal, con el subsecuente aumento del TTOC (39-48). El vaciamiento gástrico está principalmente determinado por la densidad energética del contenido gástrico (49), pero en nuestro estudio, ambos desayunos tenían el mismo contenido calórico por lo cual el retraso observado con el desayuno con βG debería ser debido solo a la presencia de este polímero y a la diferencia de viscosidad intraluminal.

## **6.2 Sensaciones subjetivas de apetito/ saciedad**

Durante las 8 horas que siguieron la ingesta del desayuno se midió en los voluntarios la sensación subjetiva de apetito/saciedad mediante el uso de escalas visuales análogas (EVA). Los resultados muestran una disminución del deseo de ingerir alimentos, al evaluar el AUC, durante el periodo βG comparado con el periodo control. Estos resultados confirman hallazgos similares obtenidos con distintas dosis de βG, por otros autores (Tabla 11). Cabe destacar, sin embargo, que algunos de estos estudios mostraron resultados distintos; tales diferencias podrían ser debido al peso molecular (demasiado bajo) del βG administrado, el cual, lamentablemente, no está detallado en la sección Material y métodos de estos estudios. Los resultados sugieren, por lo tanto, que el consumo de βG no siempre genera un efecto sobre la sensación de apetito, por lo que es probable que se requieran dosis mayores de βG de alto peso molecular para generar los efectos esperados (45,50,51). Por otra parte, un factor importante a considerar es el procesamiento de la fibra antes de agregarla a la matriz, como también la matriz alimentaria *per se*, puesto que esta puede afectar la viscosidad del βG (17,43,56,57). En efecto, la velocidad de hidratación del polímero no es la misma en un alimento líquido, semi-sólido (ej: puré de frutas) o sólido siendo el alimento líquido el que permite una sensación de viscosidad más rápidamente perceptible, comparado con un alimento sólido (47). La densidad energética, la composición de macronutrientes y las

cualidades sensoriales u organolépticas como sensaciones momentáneas que influyen sobre la experiencia, también contribuyen en su totalidad a la modulación de la saciedad y de la saciación (14,44,58,59). Difícilmente se podría haber observado una mayor saciedad porque el desayuno experimental no fue especialmente palatable o sabroso, a pesar de haber sido sólido. Tampoco cumplió con el 25% de las 2.200kcal totales promedio recomendadas para un adulto que debe contener el desayuno (60), aportando solo 396kcal de 550kcal lo que equivale a un 71,8%, es decir aportó casi un 30% menos de lo recomendado. Ambas características pueden haber contribuido a que no se observaran diferencias significativas en las sensaciones de hambre, satisfacción, plenitud y cantidad de alimento que se estimaba poder ingerir. El desayuno con  $\beta$ G sí fue voluminoso, sin embargo tal magnitud volumétrica fue insuficiente para generar cambios en el AUC de las sensaciones de apetito mencionadas.



**Tabla 11.** Estudios que evalúan ingesta de  $\beta$ G o fibra sobre las sensaciones subjetivas de apetito/ saciedad.

Referencia	Diseño	Sujetos	Duración	Tipo y dosis de $\beta$ G u otra fibra	PM	Sensación de apetito/saciedad
Beck y cols. (2009) (17)	controlado	n=14, con sobrepeso	1 día (*)	2,16g, 3,82g, 5,45g y 5,65g $\beta$ G/día	1,4x10exp-6 g/mol, prom	↑ Satisfacción
Beck y cols. (2010) (26)	randomizado, controlado en paralelo, restricción energética	n=66, mujeres con sobrepeso	3 meses	5-6g/día y 8-9g/día $\beta$ G	ND (**)	NDS (***)
Lyly y cols. (2009) (50)	controlado	n=19, IMC 23,2 kg/m <sup>3</sup> prom	1 día	bebestible con 17g $\beta$ G	ND	↓ Deseo de comer ↑ Plenitud
Hlebowicz y cols. (2008) (52)	doble ciego, randomizado, controlado, crossover	n=12, IMC 17-27 kg/m <sup>2</sup>	1 día	Müsli con 4g $\beta$ G	ND	NDS
Willis y cols. (2009) (53)	doble ciego, randomizado, controlado, crossover	n=20, IMC 19,7-26,9 kg/m <sup>2</sup>	1 día	Muffin con 9,4g total de fibra, con $\beta$ G avena y cebada	ND	NDS
Pentikäinen y cols. (2014) (29)	randomizado, ciego	n=30, sanos	1 día	4g y 8g de $\beta$ G	ND	↑ Satisfacción
Lyly y cols. (2010) (51)	randomizado, controlado	n=29, IMC 18,9-29,7 kg/m <sup>2</sup>	1 día	2,5g y 5g de $\beta$ G	ND	↓ Hambre ↑ Satisfacción
Vitaglione y cols. (2009) (54)	randomizado, controlado, crossover	n=14, normopesos	1 día	3g $\beta$ G de cebada	ND	↓ Hambre ↑ Satisfacción ↑ Plenitud
Barone y cols. (2012) (30)	randomizado	n=14, sanos	1 día	bebestible con 3g $\beta$ G de cebada	ND	↑ Satisfacción ↑ Plenitud en el tiempo NDS para el AUC
Geliebter y cols. (2015) (55)	randomizado	n=36	1 día	Avena y hojuelas Maíz, isocalóricos	ND	↓ Hambre ↑ Plenitud

(\*) Ingesta en un día, lo que equivale a un periodo. (\*\*) ND= Dato no disponible. (\*\*\*) NDS= No se observaron diferencias significativas ( $p \geq 0,05$ ).

### 6.3 Hormonas gastro-intestinales y glicemia

Paralelamente a las mediciones de TTOC y sensación subjetiva de apetito/saciedad también se determinaron las concentraciones plasmáticas post-prandiales de hormonas gastrointestinales. Se observó que aquellas de péptido C, ghrelina e insulina fueron menores con el desayuno con  $\beta$ G que con el desayuno control, mientras que las de GIP y PP aumentaron y que la glicemia disminuyó. El péptido C es un marcador de la síntesis de insulina, que es liberado por las células  $\beta$ -pancreáticas en forma equimolar a la insulina (61,80). En acuerdo con este hallazgo, observamos que los cambios de péptido-C postprandial entre el periodo  $\beta$ G y el control correlacionan con los de insulina ( $r=0,78$ ;  $p=0,001$ ). La menor secreción de insulina podría ser asociada también al menor deseo de ingerir alimentos reportado anteriormente ya que se ha descrito que la insulina tendría un efecto sobre los neuropéptidos involucrados en regular la ingesta y el gasto energético, en el hipotálamo (63). El desayuno con  $\beta$ G contenía 2,1g más de proteínas que el desayuno placebo, lo que equivale a un aumento de 22,1% en gramos o del 2%, al expresar su aporte como % del aporte energético total. Se ha reportado que la ingesta de proteína incrementa la saciedad, más que la ingesta isoenergética de CHO o grasas (82,84). Ciertos autores han reportado que la saciedad es mayor con una dieta aportando 10% de la energía como proteínas que con otra aportando 30% (83, 84), sin efecto sobre el hambre o el deseo de comer. Al igual, otros estudios han reportado la ausencia de diferencias significativas en la saciedad después de ingerir alimentos con 30% de proteínas en relación a la energía total (85). Algunos autores observaron una mayor saciedad, pero con una ingesta proteica 3 veces mayor a la de una dieta normal (84), o después de la ingesta de un bebestible con 24g más de proteínas que el producto control (86), es decir con diferencias en el aporte proteico mucho mayor a la existente en el presente estudio. Por lo tanto es probable que esta mayor presencia de proteínas en el desayuno con  $\beta$ G no sea responsable del efecto observado.

Se detectó también una mayor concentración plasmática postprandial de PP en el periodo con  $\beta$ G. Dicho aumento se podría relacionar con el mayor TTOC observado y probablemente con una mayor viscosidad del bolo alimenticio (analizado en punto 6.1). El enlentecimiento de la llegada del bolo alimenticio al lumen duodenal resulta en una absorción intestinal más lenta de glucosa, que podría explicar la reducción de la glicemia postprandial observada, confirmando estudios anteriores (23,27,49,64,65). La menor

secreción postprandial de insulina también confirma estudios que mostraron un efecto atenuante de los  $\beta$ G sobre la insulinemia (17,27,49,65,78) y que reportaron que la saciación gástrica es volumétrica (42,66) y depende de la densidad energética y de la composición nutricional del alimento (42,49). Los resultados obtenidos en cuanto a los cambios de insulinemia y glicemia son coherentes considerando la abundante evidencia de la acción de insulina: i) inhibición de la producción endógena de glucosa, ii) estimulación de su consumo en el músculo esquelético, tejido adiposo (63,79,80), hepatocitos y neuronas, a través de la estimulación de los transportadores GLUT1, GLUT2, GLUT3 y GLUT4 (67), iii) reducción del nivel circulante de glucosa y promoción del almacenamiento de energía (61,79,80). La secreción de insulina está regulada principalmente por factores tales como: 1. la presencia de nutrientes, 2. señales del sistema nervioso autónomo parasimpático (acetilcolina) y simpático (epinefrina, norepinefrina, adrenalina) y 3. hormonas gastrointestinales (GIP, GLP-1). En relación al primer factor, la glucosa es la variable fisiológica más importante, esta difunde a través de la membrana plasmática de la célula  $\beta$  pancreática mediante el transportador GLUT 2, el cual la introduce y equilibra las concentraciones intra y extracelulares. Una vez dentro de la célula, la glucosa se metaboliza por glucólisis: es fosforilada por la glucoquinasa (79,80), se produce ATP aumentando la relación ATP/ADP, se cierran los canales de potasio en la membrana celular depolarizándola, lo que condiciona la apertura de los canales de calcio permitiendo la entrada de calcio a la célula lo que genera cambios en la calmodulina y la proteína kinasa C, tales reacciones estimulan la agregación de microtúbulos y la liberación de gránulos de insulina (79). La interregulación entre glucosa e insulina permite mantener la glicemia en un estrecho margen fisiológico. La célula  $\beta$  tiene la sensibilidad de percibir pequeños cambios en la glicemia, respondiendo de inmediato con una secreción insulínica proporcional a tales cambios. En condiciones normales, a mayor demanda de una elevación sostenida de glucosa se incrementa la sensibilidad a ella lo que estimula una mayor replicación de células  $\beta$ . Tales efectos ocurren en secuencias temporales distintas: en segundos existe respuesta a los cambios en la glicemia, en minutos aumenta la sensibilidad a glucosa y en semanas se incrementa la masa celular  $\beta$  pancreática (79). Otros autores sostienen que la insulina se une a su receptor activado y después de una serie de activaciones e inactivaciones enzimáticas dentro de la célula, se producen las reacciones metabólicas intracelulares para producir los efectos deseados sobre CHO, lípidos y proteínas entre

las cuales destacan: favorecer el depósito de glicógeno en músculo e hígado, estimular una mayor permeabilidad de la membrana celular a aminoácidos y iones potasio y fosfato, promover cambios en la velocidad de traducción de RNA mensajeros para sintetizar nuevas proteínas, favorecer la conversión del exceso de glucosa en ácidos grasos inhibiendo la gluconeogenia hepática y la glicógenolisis y estimular el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo. Así, la insulina reduce la energía circulante fomentando la utilización de CHO y disminuyendo el uso de lípidos y la señal que controla este mecanismo es en esencia la concentración plasmática de glucosa (80). Los mecanismos de acción de insulina anteriormente expuestos confirman el rol que ejerce en la regulación metabólica y en el control de la ingesta alimentaria (61,63,80,81). En cuanto a GIP, nuestros resultados muestran un aumento de las concentraciones plasmáticas postprandiales de esta incretina en el periodo  $\beta$ G. Este resultado contrasta con estudios anteriores que muestran una disminución de GIP con  $\beta$ G. Es posible sin embargo, que esta diferencia se deba al distinto aporte calórico total de las comidas administradas en estos estudios. Como se señaló anteriormente, el aumento en la secreción postprandial de GIP y PP podría ser explicado por el incremento de viscosidad del contenido gástrico/duodenal debido a la presencia del  $\beta$ G (11,16,69). Estos hallazgos confirman estudios anteriores donde una incrementada viscosidad intraluminal debido a la presencia de  $\beta$ G, promueve la liberación de hormonas digestivas probablemente porque el quimo viscoso está durante un tiempo más prolongado en contacto con el epitelio absortivo, favoreciendo la detección de nutrientes (30,48). Es probable también que el menor deseo de ingerir alimentos observado esté en relación a PP porque se ha descrito que esta hormona, además de inducir saciedad, retardo en el vaciamiento gástrico y en la motilidad gástrica (70) produciría una atenuada acomodación gástrica y reducciones significativas en la ingesta (71). Por otra parte, la ghrelina es una hormona que estimula el apetito, estimula el inicio de la ingesta, la utilización de CHO, el aumento del peso corporal y de la masa grasa (61,68). Se ha descrito que su nivel plasmático varía según el estado nutricional del individuo como también a lo largo de las horas. La disminución observada en la secreción postprandial de ghrelina confirma los resultados de estudios en voluntarios sanos con 3g de  $\beta$ G (30).

La ausencia de diferencias significativas para GLP-1 y PYY tiene sentido puesto que ambas hormonas son secretadas por la misma célula enteroendocrina L, principalmente

en el ileon terminal y en el colon proximal (42,61-63), hallazgo que se ve reflejado en la correlación positiva observada entre estas dos variables ( $r=0,59$ ;  $p=0,028$ ). Existen estudios que reportan que PYY se libera en el intestino distal en proporción a las calorías ingeridas (48,72). Por lo tanto, la ausencia de cambios para la secreción de PYY podría ser explicada porque tanto el desayuno experimental como el placebo tenían casi el mismo contenido energético (396kcal y 393kcal, respectivamente). GLP-1 y PYY estimulan la saciedad y la inexistencia de diferencias significativas en la secreción postprandial de ambas hormonas podría estar en relación a la ausencia de diferencias observada en las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad, entre tratamientos.

Respecto a leptina, los resultados observados confirman estudios que asocian ingesta de fibra dietaria y respuesta hormonal, sin diferencias significativas para esta hormona (55,73,74). La leptina es secretada principalmente por el tejido adiposo y en muy poca cantidad por células de la mucosa gástrica y su concentración plasmática varía en proporción directa al volumen de reserva grasa del organismo (75). El aumento de leptina plasmática generalmente coincide con disminución en el de ghrelina, sugiriendo que ambas hormonas actúan en forma coordinada (68). Otros estudios establecieron, además, que la leptina ejerce un fuerte efecto inhibitorio sobre la secreción de insulina, reduciendo la expresión del gen de pro-insulina (61). Considerando ambos mecanismos de acción atribuibles a leptina, hubiera sido esperable detectar diferencias significativas en la secreción de esta hormona puesto que sí se observaron diferencias significativas en los niveles postprandiales de insulina, tal como se reportó para la ghrelina. Sin embargo, probablemente existen otros factores involucrados en su secreción que no fueron considerados en este estudio. La amilina es una hormona gluco-moduladora y que ejerce un efecto más a largo plazo (61,76). Interactúa con la insulina y aumenta la sensibilidad a leptina (76). Observamos una correlación positiva significativa entre los cambios plasmáticos de insulina y amilina ( $r=0,65$ ;  $p=0,012$ ) entre el periodo  $\beta$ G y control, pero sin embargo, no detectamos disminuciones de los niveles de amilina con el  $\beta$ G. Ciertos estudios sostienen que la amilina está involucrada en la reducción del tamaño de las porciones de alimento ingeridas, del número de comidas y su efecto sobre la ingesta probablemente sea debido a la inhibición del vaciamiento gástrico. La amilina inhibe la secreción de ácidos gástricos y de glucagón por lo cual se considera necesaria para la adecuada regulación de insulina y de los niveles postprandiales de glucosa (77).

Por lo tanto, los resultados observados para leptina, glucagón y la sensación de apetito podrían estar relacionados con los resultados observados para amilina, no obstante y, tal como se mencionó anteriormente, es probable que existan más mecanismos involucrados en la secreción de amilina, fuera del alcance del presente estudio. Finalmente, la falta de diferencias significativas observada para las secreciones de GLP-1, PYY, leptina, amilina y glucagón pueden haber promovido los resultados observados en las sensaciones subjetivas de apetito/saciedad. Existen estudios que sostienen que incluso diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas postprandiales de hormonas gastro-intestinales no siempre se ven reflejadas en variaciones significativas en las sensaciones subjetivas de apetito. Lo que se puede atribuir en parte a las grandes variaciones inter e intra-individuales típicas al establecer rankings de apetito (77).

#### **6.4 7- $\alpha$ -HC**

No se observaron cambios en los niveles plasmáticos de 7- $\alpha$ -HC con  $\beta$ G, posiblemente debido a la gran variabilidad de los datos. Es también posible que la dosis de  $\beta$ G administrada en nuestro estudio no sea suficiente para inducir tal cambio, considerando que incrementos en los niveles postprandiales de 7- $\alpha$ -HC se observaron con dosis mayores de 11g (19) y 11,6g (18) aunque suministrados en un período de 3 días.

## 7. CONCLUSIONES

El consumo de alimentos con 5,2g de  $\beta$ G disminuye las concentraciones postprandiales de péptido-C, insulina, y de la hormona orexigénica ghrelina mientras aumenta las de GIP y de la hormona anorexigénica polipéptido pancreático, independientemente de la condición H<sub>2</sub> productora de los sujetos. El consumo de  $\beta$ G también aumenta el tiempo de tránsito oro-cecal de los sujetos, disminuye su glicemia postprandial y el deseo de ingerir alimentos. Estos resultados se deben probablemente a la mayor viscosidad del contenido gástrico e intestinal debido a la presencia del  $\beta$ G. Los resultados observados confirman los efectos positivos de los  $\beta$ G sobre la salud del individuo y muestran el interés de la incorporación de estos compuestos como parte de la dieta diaria con el objetivo de reducir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles en el mediano y largo plazo.

## **8. LIMITACIONES**

- a) Dado que este fue un estudio exploratorio, con un tamaño muestral pequeño (n=14), sería recomendable utilizar otro método para determinar el tiempo de tránsito oro-cecal o el vaciamiento gástrico, dado que existen sujetos que no son hidrógeno productores y que impiden cuantificar esta variable, al hacerlo como nivel de H<sub>2</sub> (ppm) en aire espirado.
- b) Es necesario que los desayunos posean la misma composición nutricional y sean isovolumétricos, de tal manera que exista solo variación en el componente de βG. Adicionalmente es necesario que posean un mayor contenido energético.



## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abelson P, Kennedy D. The obesity epidemic. *Science* 2004;304:1413.
2. Encuesta Nacional de Salud. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. 2009-2010. 1064p.
3. Siró, I, Kápolna E, Kápolna B, Lugasi A. Functional Food. Product development, marketing and consumer acceptance - A review. *Appetite* 2008;51:456-467.
4. Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutr Rev.* 2001;59(5):129–139.
5. Instituto Nacional de Estadísticas. Gobierno de Chile. Evolución de la mortalidad en Chile, según causas de muerte y edad. 1990-2007. 62p.
6. Center for Disease Control CDC/NCHS. National Vital Statistics System, Mortality 2014. 26p.
7. Queenan KM, Stewart ML, Smith KN, Thomas W, Gary Fulcher R, Slavin JL. Concentrated oat  $\beta$ -glucan, a fermentable fiber, lowers serum cholesterol in hypercholesterolemic adults in a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2007;6:6.
8. King DE. Dietary fiber, inflammation, and cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49:594-600
9. Burton-Freeman B. Dietary fibre and energy regulation. Symposium: Dietary composition and obesity: do we need to look beyond dietary fat? *J Nutr.* 2000;130:272–275.
10. Wood PJ, Beer MU, Butler G. Evaluation of role of concentration and molecular weight of oat  $\beta$ -glucan in determining effect of viscosity on plasma glucose and insulin following an oral glucose load. *Br J Nutr.* 2000;84:19–23.
11. Menon R, Gonzalez T, Ferruzzi M, Jackson E, Winderl D, Watson J. Oats-From farm to fork. *Adv Food Nutr Res.* 2016;77:55p.
12. Volman JJ, Mensink RP, Ramakers JD, de Winther MP, Carlsen H, Blomhoff R y cols. Dietary (1→3), (1→4)- $\beta$ -d-glucans from oat activate nuclear factor- $\kappa$ B in intestinal leukocytes and enterocytes from mice. *Nutr Res.* 2010;30(1):40-48.

13. Pizarro S, Ronco AM, Gotteland M.  $\beta$ -glucanos: ¿qué tipos existen y cuáles son sus beneficios en la salud? *Rev Chil Nutr* 2014;41:439-46.
14. Wanders AJ, van den Borne JJ, de Graaf C, Hulshof T, Jonathan MC, Kristensen M y cols. Effects of dietary fibre on subjective appetite, energy intake and body weight: a systematic review of randomized controlled trials. *Eu J Obes Rev*. 2011;12(9):724-39.
15. Bell S, Goldman VM, Bistran BR, Arnold AH, Ostroff G, Armour Forse R. Effect of  $\beta$ -glucan from oats and yeast on serum lipids. *Crit Rev in Food Science and Nutr*. 1999; 39(2):189–202.
16. Rebello CJ, Johnson WD, Martin CK, Han H, Chu YF, Bordenave N y cols. Instant oatmeal increases satiety and reduces energy intake compared to a ready-to-eat oat-based breakfast cereal: a randomized crossover trial. *J Am Coll Nutr*. 2016;35(1):41-49.
17. Beck EJ, Tosh SM, Batterham MJ, Tapsell LC, Huang XF. Oat  $\beta$ -glucan increases postprandial cholecystokinin levels, decreases insulin response and extends subjective satiety in overweight subjects. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53:1343–1351.
18. Ellegård L, Andersson H. Oat bran rapidly increases bile acid excretion and bile acid synthesis: an ileostomy study. *Eu J Cli Nutr*. 2007;61:938- 945.
19. Andersson M, Ellegård L, Andersson H. Oat bran stimulates bile acid synthesis within 8h as measured by  $7\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one1–3. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1111–6.
20. Lia Å, Hallmans G, Sandberg AS, Sundberg B, Aman P, Andersson H. Oat  $\beta$ -glucan increases bile acid excretion and a fiber-rich barley fraction increases cholesterol excretion in ileostomy subjects. *Am J Cli Nutr*. 1995;62:1245-51.
21. Chiang JYL. Regulation of bile acids synthesis. *Frontiers in Bioscience*.1998;3:176-193.
22. Abumweis SS, Jew S, Ames NP. Oat  $\beta$ -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eu J Cli Nutr*. 2010;64:1472-1480.

23. Björklund M, Holm J, Önning G. Serum lipids and postprandial glucose and insulin levels in hyperlipidemic subjects after consumption of an Oat  $\beta$ -Glucan-containing ready meal. *Ann Nutr Metab.* 2008;52:83–90.
24. Keogh GF, Cooper GJS, Mulvey TB, McArdle BH, Coles GD, Monro JA y cols. Randomized controlled crossover study of the effect of a highly  $\beta$ -glucan-enriched barley on cardiovascular disease risk factors in mildly hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:711–8.
25. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucans and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/20061. *EFSA Journal* 2011;9:2471.
26. Beck EJ, Tapsell LC, Batterham MJ, Tosh SM, Huang XF. Oat  $\beta$ -glucan supplementation does not enhance the effectiveness of an energy-restricted diet in overweight women. *Br J Nutr.* 2010;103:1212–1222.
27. Juvonen KR, Salmenkallio-Marttila M, LyLy M, Liukkonen KH, Lähteenmäki L, Laaksonen DE y cols. Semisolid meal enriched in oat bran decreases plasma glucose and insulin levels, but does not change gastrointestinal peptide responses or short-term appetite in healthy subjects. *Nutr Met & Card Dis.* 2011;21:748-756.
28. Weickert MO, Spranger J, Holst JJ, Otto B, Koebnick C, Möhlig M y cols. Wheat-fibre- induced changes of postprandial peptide YY and ghrelin responses are not associated with acute alterations of satiety. *Br J Nutr.* 2006; 96(5):795-8.
29. Pentikäinen S, Karhunen L, Flander L, Katina K, Meynier A, Aymard P y cols. Enrichment of biscuits and juice with oat  $\beta$ -glucan enhances postprandial satiety. *Appetite.* 2014;75:150-156
30. Barone Lumaga R, Azzali D, Fogliano V, Sclafi L, Vitaglione P. Sugar and dietary fibre composition influence, by different hormonal response, the satiating capacity of a fruit-based and a  $\beta$ -glucan-enriched beverage. *Food Funct* 2012;3:67-75.

31. [http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample\\_size/js/js\\_crossover\\_quant.html](http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/js/js_crossover_quant.html). Statistical considerations for a cross-over study where the outcome is a measurement. 2011 Massachusetts General Hospital Biostatistics Center, developed by Schoenfeld D.
32. Meilgaard MC, Vance C, Civille G, Thomas Carr B. Sensory Evaluation Techniques. Fourth Edition. CRC Press. 2007. 448p.
33. Maier RJ. 2005. Use of molecular hydrogen as an energy substrate by human pathogenic bacteria. International Hydrogenases Conference. 2005;33:83-85.
34. Gibson GR, Cummings JH, Macfarlane GT, Allison C, Segal I, Vorster HH y cols. Alternative pathways for hydrogen disposal during fermentation in the human colon. Gut. 1990;31:679-683.
35. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH y cols. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290:1089-1095.
36. Morales P, Brignardello J, Gotteland M. La microbiota intestinal: un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. Rev Med Chile. 2010;138:1020-1027.
37. Ghoshal U, Shukla R, Srivastava D, Ghoshal UC. Irritable bowel syndrome, particularly the constipation-predominant form, involves an increase in *Methanobrevibacter smithii*, which is associated with higher methane production. Gut and Liver. 2016;10(6):932-938.
38. Miramontes-Carrillo JM, Ibarra AJ, Ramírez RM, Ibarra AFJ, Miramontes VAL, Lezama GR. Poblaciones bacterianas utilizadoras de hidrógeno presentes en el tracto gastrointestinal del avestruz (*Struthio camelus* var. Domesticus). Avances en Investigación Agropecuaria. 2008; 12(3):43-54.
39. Dikeman CL, Murphy MR, Fahey Jr. GC. Dietary fibers affect viscosity of solutions and simulated gastric and small intestinal digesta. J Nutr. 2006;136(4):913-919.
40. Dikeman CL, Fahey Jr. GC. Viscosity as related to dietary fiber: a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2006;46(8):649-663.

41. Huang XF, Yu Y, Beck EJ, South T, Li Y, Batterham MJ y cols. Diet high in oat  $\beta$ -glucan activates the gut-hypothalamic (PYY3-36-NPY) axis and increases satiety in diet-induced obesity in mice. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55:1118-1121.
42. Brownlee IA. The physiological roles of dietary fiber. *Food hydrocolloids*. 2011;25:238-250.
43. Kristensen M, Jensen MG. Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity. *Appetite*. 2011;56:65-70.
44. Van Kleef E, Van Trijp JCM, Van der Borne JJGC, Zondervan C. Successful development of satiety enhancing food products: towards a multidisciplinary agenda of research challenges. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52:611-628.
45. Cloetens L, Ulmius M, Johansson-Persson A, Åkesson B, Önning G. Role of dietary beta-glucans in the prevention of the metabolic syndrome. *Nutrition reviews*. 2012;70(8):444-458.
46. Rebello CJ, Chu YF, Johnson WD, Martin CK, Han H, Bordenave N y cols. The role of meal viscosity and oat  $\beta$ -glucan characteristics in human appetite control: a randomized crossover trial. *Nutrition Journal*. 2014;13:49.
47. Ho IHH, Matia-Merino L, Huffman LM. Use of viscous fibres in beverages for appetite control: a review of studies. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66(5):479-490.
48. Juvonen KR, Purhonen AK, Salmenkallio-Marttila M, Lähteenmäki L, Laaksonen DE, Herzig KH y cols. Viscosity of oat bran-enriched beverages influences gastrointestinal hormonal responses in healthy humans. *J Nutr*. 2009;139:461-466.
49. Gopirajah R, Raichurkar KP, Wadhwa R, Anandharamakrishnan C. Glycemic response to fibre rich foods and their relationship with gastric emptying and motor functions: an MRI study. *Food Funct*. 2016;7(9):3964-3672.
50. Lyly M, Liukkonen KH, Salmenkallio-Marttila M, Karhunen L, Poutanen K, Lähteenmäki L. Fibre in beverages can enhance perceived satiety. *Eur J Nutr*. 2009;48:251-258.

51. Lyly M, Ohls N, Lähteenmäki L, Salmenkallio-Marttila M, Liukkonen KH, Karhunen L y cols. The effect of fibre amount, energy level and viscosity of beverages containing oat fibre supplement on perceived satiety. *Food Nutr Res.* 2010;54:1-8.
52. Hlebowicz J, Darwiche G, Björgell O, Almér LO. Effect of muesli with 4 g oat beta-glucan on postprandial blood glucose, gastric emptying and satiety in healthy subjects: a randomized crossover trial. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(4):470-475. Abstract.
53. Willis HJ, Eldridge AL, Beiseigel J, Thomas W, Slavin JL. Greater satiety response with resistant starch and corn bran in human subjects. *Nutrition Research.* 2009;29:100-105.
54. Vitaglione P, Barone Lumaga R, Stanzione A, Scalfi L, Fogliano V.  $\beta$ -glucan enriched bread reduces energy intake and modifies plasma ghrelin and peptide YY concentrations in the short term. *Appetite.* 2009;53:338-344.
55. Geliebter A, Grillot CL, Aviram-Friedman R, Haq S, Yahav E, Hashim SA. Effects of oatmeal and corn flakes cereal breakfasts on satiety, gastric emptying, glucose and appetite-related hormones. *Ann Nutr Metab.* 2015;66:93-103. Abstract.
56. Ahmad A, Muhammad Anjum F, Zahoor T, Nawaz H, Muhammad Raihan Dilshad S. Beta glucan: a valuable functional ingredient in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012;52:201-212.
57. Paquin J, Bédard A, Lemieux S, Tajchakavit S, Turgeon SL. Effects of juices enriched with xanthan and  $\beta$ -glucan on the glycemic response and satiety of healthy men. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38(4):410-414.
58. Mela DJ. Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity. *Appetite.* 2006;47:10-17
59. Blundell J, de Graaf C, Hulshof T, Jebb S, Livingstone B, Lluch A y cols. Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. *Obes Rev.* 2010;11(3):251-270.
60. FAO/WHO/UNU. Human energy requirements. FAO Food and nutrition technical report series. 2001. 103p.

61. Joost HG. Appetite Control. Handbook of experimental pharmacology. Springer. 2012. 469p.
62. Johnson LR. Physiology of the gastrointestinal tract. Third Ed. Raven Press. 1994. 2202p.
63. Heijboer AC, Pijl H, Van den Hoek AM, Havekes LM, Romijn JA, Corssmit EPM. Gut-brain axis: regulation of glucose metabolism. Journal of Neuroendocrinology. 2006;18:883-894.
64. Jenkins AL, Jenkins DJA, Zdravkovic U, Würsch P, Vuksan V. Depression of the glycemic index by high levels of  $\beta$ -glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. Eur J Clin Nutr. 2002;56(7):622-628.
65. Granfeldt Y, Nyberg L, Björck I. Muesli with 4g oat  $\beta$ -glucans lowers glucose and insulin responses after a bread meal in healthy subjects. Eur J Clin Nutr. 2008;62:600-607.
66. Powley TL, Phillips RJ. Gastric satiation is volumetric, intestinal satiation is nutritive. Physiology & behavior. 2004;82:69-74.
67. Nelson DL, Cox MM. Lehninger, Principios de bioquímica. 5° Ed. Omega Ediciones. 2009. 1158p.
68. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes. 2001;50:1714-1719.
69. Tao Y, Zhang L. Determination of molecular size and shape of hyperbranched polysaccharide in solution. Biopolymers. 2006;83:414-423.
70. Thieme V, Jolly N, Madsen AN, Bellmann-Sickert K, Schwartz TW, Holst B y cols. High molecular weight PEGylation of human pancreatic polypeptide at position 22 improves stability and reduces food intake in mice. Br J Pharmacol. 2016;173(22):3208-3221.
71. Choudhury SM, Tan TM, Bloom SR. Gastrointestinal hormones and their role in obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2016;23:18-22.

72. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS y cols. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3-36. *N Engl J Med.* 2003;349:941-948.
73. Krog-Mikkelsen I, Sloth B, Dimitrov D, Tetens I, Björck I, Flint A y cols. A low glycemic index diet does not affect postprandial energy metabolism but decreases postprandial insulinemia and increases fullness ratings in healthy women. *J Nutr.* 2011;141(9):1679-1684.
74. Wanders AJ, Mars M, Borgonjen-van den Berg KJ, de Graaf , Feskens EJM. Satiety and energy intake after single and repeated exposure to gel-forming dietary fiber: post-ingestive effects. *Int J Obes.* 2014;38(6):794-800. Abstract.
75. González-Jiménez E, Schmidt Río-Valle J. Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético; factores y mecanismos implicados. *Nutr Hosp.* 2012;27(6):1850-1859.
76. Lutz TA. The interaction of amylin with other hormones in the control of eating. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(2):99-111.
77. Karhunen LJ, Juvonen KR, Huotari A, Purhonen AK, Herzig KH. Effect of protein, fat, carbohydrate and fibre on gastrointestinal release in humans. *Regul Pept.* 2008;149:70-78.
78. Maki KC, Galant R, Samuel P, Tesser J, Witchger MS, Ribaya-Mercado JD y cols. Effects of consuming foods containing oat b-glucan on blood pressure, carbohydrate metabolism and biomarkers of oxidative stress in men and women with elevated blood pressure. *Eu J Cli Nutr.* 2007;61:786–795.
79. Gutiérrez Diez ML. Evaluación de la morbilidad postoperatoria y de la función y morfología a largo plazo del remanente pancreático tras duodenopancreatectomía cefálica: estudio comparativo entre anastomosis y cierre del remanente. Universidad de Zaragoza. 2016. 194p.
80. Guyton AC, Hall JE. Insulina, glucagón y diabetes mellitus. En: *Tratado de fisiología médica.* 12º Ed. Madrid. Elsevier 2011;78:939-954.



81. Rosenkilde M, Holm M, Auerbach P, Toräng S, Gram AS, Ploug T y cols. Appetite regulation in overweight, sedentary men after different amounts of endurance exercise: a randomized controlled trial. *J Appl Physiol*. 2013;115: 1599-1609.
82. Astrup Arne. The satiating power of protein- a key to obesity prevention? *Am J Clin Nutr* 2005;82:1-2.
83. Li J, Armstrong CLH, Campbell WW. Effects of dietary protein source and quantity during weight loss on appetite, energy expenditure and cardio-metabolic responses. *Nutrients* 2016;8:63.
84. Paddon-Jones D, Westman E, Mattes RD, Wolfe RR, Astrup A, Westerterp-Plantenga M. Protein, weight management, and satiety. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1558S-61S.
85. Raben A, Agerholm-Larsen L, Flint A, Holst JJ, Astrup A. Meals with similar energy densities but rich in protein, fat, carbohydrate or alcohol have different effects on energy expenditure and substrate metabolism but not on appetite and energy intake. *Am J Clin Nutr* 2003;77:91-100.
86. Dove ER, Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, Lee YP, Mori TA. Skin milk compared with a fruit drink acutely reduces appetite and energy intake in overweight men and women. *Am J Clin Nutr* 2009;90:70-5.
87. Rebello CJ, O'Neil CE, Greenway FL. Dietary fiber and satiety: the effects of oats on satiety. *Nutr Rev*. 2016;74(2):131-47.

## 10. ABREVIATURAS

7- $\alpha$ -HC: 7- $\alpha$ -hidroxi-4-colesten-3-ona

AUC : Area bajo la curva

$\beta$ G :  $\beta$ -glucano

CCK : Colecistoquinina

CHO : Hidratos de carbono

CT : Colesterol total

ECV : Enfermedad cardiovascular

EFSA : European Food Safety Association

EVA : Escala visual análoga

GIP : Péptido inhibitorio gástrico

GLP-1 : Péptido similar al glucagón-1

kDa : kilo Dalton

LDL-C : Low density lipoprotein-cholesterol

MW : Molecular weight

OCTT : Orocecal transit time

PM : Peso molecular

PP : Polipéptido pancreático

PYY : Péptido YY

RTEC : Ready-to-eat cereal

TTOC : Tiempo de tránsito oro-cecal

## **AGRADECIMIENTOS**

El presente estudio fue financiado por el Consorcio de Cereales Funcionales.

Agradezco al Dr. Martin Gotteland por su rigurosidad para explicarme los conceptos, fortaleciendo mi análisis crítico.

Agradezco a mi marido y a mi hija Camilita por su generosidad y regalarme nuestro tiempo compartido para poder terminar esta Tesis, de gran interés para mí.