



Acidos Grasos de Cadena Corta

Futuras Aplicaciones en Clínica

E. BOZON, MD, SCC.

Palabras claves: Acidos grasos: de cadena corta, media y larga, Cuerpos cetónicos, Triglicéridos, Glutamina, Lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad, Dieta con fibra (Pectina), Atrofia y proliferación de la mucosa intestinal (colónica), Fermentación anaeróbica.

Los ácidos grasos de cadena larga, son isotónicos, aportan un alto contenido calórico (9 kcal por gramo), previenen la deficiencia de ácidos grasos esenciales, se pueden administrar conjuntamente con aminoácidos y glucosa por vía periférica. Entre los efectos metabólicos desfavorables, se puede anotar que requieren carnitina para su oxidación y son metabolizados lentamente en situaciones de estrés. Por otra parte, se ha informado bloqueo del sistema reticuloendotelial en modelos in vitro y con dosis mayores de 3 gr, esteatosis hepática y disminución de la capacidad de difusión pulmonar en hombres sanos.

Los ácidos grasos de cadena media no requieren carnitina para su oxidación, y entran rápidamente a la mitocondria, pero no previenen la deficiencia de ácidos grasos esenciales.

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), son metabolizados en el ciego, con producción de ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico. Este último es el principal sustrato del colonocito. Por otra parte, lo AGCC estimulan la absorción de sodio y agua en el colon, son tóxicos intestinales y facilitan la cicatrización. Son solubles en agua y podrían administrarse como ácidos libres o como sales. Podrían constituir adicionalmente un aporte calórico complementario.

Su uso potencial debe ser comprobado en estudios clínicos subsiguientes.

INTRODUCCION

Inicialmente los ácidos grasos de cadena larga (AGCL) fueron utilizados con el fin de prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales (1, 2). Posteriormente, se ha esquemático su formulación en los diferentes esquemas de

nutrición parenteral por su alto valor calórico, atribuyéndoles ciertas ventajas sobre el sistema glucídico tradicional (3, 4). No obstante, debido a ciertos efectos metabólicos desfavorables, se ha justificado la investigación de nuevas fuentes lipídicas relacionadas con el número de átomos de carbono de sus cadenas constitutivas.

Ventajas y defectos de los ácidos grasos de cadenas larga y media

Las emulsiones de ácidos grasos de cadena larga tienen un alto contenido de ácidos grasos esenciales, un alto aporte calórico (9 kcal/gr), son isotónicas e insulinoindependientes, de manera que pueden aplicarse en situaciones de trastornos de los carbohidratos.

Su oxigenación genera menos CO₂ que cantidades equiparables de glucosa y constituyen un sustrato energético ahorrador de proteínas demostrado por la disminución en el flujo y oxigenación de leucina, luego de infusión experimental en perros (5). Adicionalmente, los ácidos grasos poliinsaturados en las emulsiones de triglicéridos de cadena larga (TGCL) sirven como precursores eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) de efectos benéficos sobre la función pulmonar por sus características antiinflamatorias, incremento en la fluidez de membranas y acción estimulante en la síntesis de surfactán (6).

Consecuentemente, las emulsiones lipídicas son una fuente útil de energía en pacientes con insuficiencia pulmonar, facilitándose su desconexión de los ventiladores. Además, por ser isotónicas, el riesgo de flebitis o trombosis venosas es menor (7), haciendo posible su administración conjunta con aminoácidos y glucosa por vía periférica, excluyendo los riesgos de una canulación central.

Una ventaja muy importante es la de promover el eflujo de colesterol de las placas de arterioesclerosis (8). Más recientemente se ha demostrado un mecanismo estimulante *in vitro* sobre las células asesinas (9), circunstancia muy favorable en ancianos con enfermedad arterioesclerótica y cáncer.

Doctor Erix Bozón Martínez, Prof. de la Fac. de Med. U. Nal., Jefe de la Unidad de Nutrición y Metabolismo del Hosp. San Juan de Dios, Bogotá, Colombia.

Con el tiempo se han identificado efectos desfavorables, desventajas y complicaciones de los ácidos grasos de cadena larga. Por ejemplo, las emulsiones de aceites vegetales parecen ser metabolizadas lentamente en situaciones de estrés (10) igual que en los niños, y requieren carnitina para su oxidación (11). Además, son reesterificados y almacenados como triglicéridos en otros tejidos, particularmente en el hígado (10), disminuyendo su potencial inmediato de disponibilidad energética. Durante el estrés se movilizan los ácidos grasos endógenos, pero paralelamente está disminuida su capacidad de oxigenación (12), resultando hipertrigliceridemia y eventualmente estados de pancreatitis o coagulopatías. Los triglicéridos almacenados en el hígado, son transportados como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a los depósitos de grasa, conformándose un ciclo fútil, el cual incrementa el daño metabólico haciendo inefectiva la oxidación de los AGCL (12).

Por otra parte, administrados en cantidades superiores a 3 gr/kg/día por más de 3 semanas, se ha informado esteatosis hepática, inflamación periportal, proliferación de conductillos biliares, ictericia colestática (13-15) y disminución de la capacidad de difusión pulmonar en hombres sanos. También se han investigado en modelos *in vitro* y en condiciones clínicas, la acción de los AGCL sobre el sistema inmunológico, y aun cuando los resultados no son constantes (9), se ha descrito un bloqueo del sistema reticuloendotelial, interferencia con la inmunidad celular, dificultad en el aclaramiento de partículas, incluyendo bacterias, inhibición de la fagocitosis y de la síntesis de C_2 y disminución de la capacidad bactericida y de la linfoproliferación (16-18).

El aclaramiento de los triglicéridos exógenos contenidos en los quilomicrones del plasma y en las partículas de VLDL, no es efectivo debido a la acción demorada de la lipoproteinlipasa durante el estrés (12), lo que incrementa la hiperlipidemia, excede la capacidad oxidativa y acentúa el déficit de energía disponible como triglicérido. Numerosos estudios han demostrado que con AGCL se forma una lipoproteína anormal caracterizada por incremento de los fosfolípidos y del colesterol libre, con descenso de las proteínas (10). El origen, metabolismo y efectos potencialmente dañinos de la lipoproteína X debe ser precisado en detalle.

¿Los ácidos grasos de cadena media (AGCM) poseen ventajas similares a las observadas con su administración enteral?

Numerosos estudios clínicos han comparado los efectos ventajosos de los primeros, como los siguientes: a) no pueden ser almacenados y por lo tanto están listos para una oxidación del 100%, produciendo un efecto energético explosivo (20); b) no requieren carnitina para su oxidación y entran rápidamente a la mitocondria. Tampoco son significativamente incorporados al sistema hepático de síntesis de lípidos (2). Sin embargo, no proveen ácidos grasos esenciales y al oxidarse rápidamente, producen grandes cantidades de cuerpos cetónicos y aunque pueden ser úti-

les en el síndrome diabético hiperosmolar (2), su uso estaría limitado en diabéticos con acidosis (11). La infusión de AGCM determina un incremento de la oxidación y del flujo de leucina, denotando catabolismo proteico (23) y, por lo tanto, algunas limitaciones en pacientes hipercatabólicos. La infusión del TGCM trioctanoín en perros a dosis de 26, 35 y 44 mmol/kg/min estuvo asociada con hipotonía, somnolencia, lactoacidemia y ondas lentas en los electroencefalogramas. Estos cambios tóxicos guardaron relación con las dosis administradas (24). Cuando la masa hepática está reducida, como en la cirrosis, la concentración de C_8O aumenta en la sangre y ello obedece a que su aclaramiento por el hígado está disminuido. Por otra parte, la hipoalbuminemia asociada a la cirrosis determina un incremento en los TGCL plasmáticos no ligados a la albúmina con difusión pasiva a través de las membranas celulares (25). En estados cirróticos, parece que existe una alteración de la energía suplida al cerebro y los TGCM podrían estar contraindicados (11).

Para obviar las desventajas de los AGCL y de los AGCM administrados aisladamente, las emulsiones combinadas de ambos ofrecen una alternativa muy atractiva. La concentración por partes iguales de TGCL y TGCM resultó en una fuente calórica mayor que cantidades isocalóricas de AGCL administrados al 100% o en concentraciones de 25% de AGCM y 75% de AGCL, administrados en perros de acuerdo con los siguientes criterios: cinética de eliminación acelerada, producción aumentada de cuerpos cetónicos, falta de acumulación en el hígado y no interferencia en el metabolismo del ácido linoleico (26). En otro estudio realizado en pacientes intervenidos para cirugía electiva, la administración al 50% de TGCM y TGCL fue más rápidamente aclarada de la circulación que una solución isocalórica de AGCL (27). En perros, la mezcla en volúmenes 3:1 AGCM:AGCL mantuvo las albúminas y las proteínas del plasma las cuales disminuyeron cuando se administró solamente AGCL sugiriendo un efecto ahorrador de proteínas en los AGCM componentes de la mezcla (28).

El remplazo de AGCL con AGCM en un equivalente al 75% de los requerimientos calóricos no proteicos en cerdos quemados, resultó en una disminución del secuestro de bacterias en el pulmón y restauró a lo normal la toma de bacterias en el hígado y en el bazo. En cambio, cuando se le comparó con soluciones que contenían el 75% del requerimiento calórico no proteico como AGCL, se encontró una sobrecarga del sistema reticuloendotelial y un incremento del secuestro bacteriano pulmonar en animales normales y quemados. En niños, cuando una mezcla de AGCM y AGCL fue comparada a una infusión de AGCL, se observó un aumento significativo de C_3 y C_4 , sugiriendo activación de macrófago (28). En conclusión, las emulsiones de TGCL y TGCM han demostrado su eficacia como fuente energética en el posoperatorio (29) y el politrauma (30) por su efecto ahorrador de nitrógeno. Además, tienen un efecto importante estructural de lípidos. Desde que ambos pueden coexistir en la misma molécula de triglicéridos, es un hecho el potencial para fabricar lípidos

cularidad es sostenida por estudios que demuestran cómo ratas diabéticas con quetogénesis importante y con niveles altos de cuerpos cetónicos (70, 73) tienen hipertrofia de la mucosa intestinal (75, 77) y cómo las infusiones intravenosas de cuerpos cetónicos inhiben la atrofia de la mucosa cuando se usa la nutrición parenteral (78).

Uso potencial de AGCC

La mayoría de las fórmulas enterales poseen polisacáridos digeribles pero escasa o ninguna cantidad de fibra. Se ha demostrado que las dietas enterales libres de fibra inducen a la atrofia del colon y del intestino delgado distal (79, 83) y la nutrición parenteral total (NPT) induce a la atrofia en todo el tracto intestinal.

En pacientes con tracto gastrointestinal funcionando y quienes reciben una fórmula definida como dieta, la adición de fibra altamente fermentable, como por ejemplo pectina, previene la atrofia del colon y del intestino delgado distal o hace reversible la atrofia asociada a la dieta sin fibra (68, 80, 82). La diarrea ocurre en un 60% de los pacientes que reciben régimen enteral con fibra (88, 89). Se ha demostrado que al agregar pectina a los regímenes enterales libres de ella se previenen las deposiciones líquidas resultantes de la exclusiva ingestión de fibra por sujetos normales; mejora la función colónica medida por pH y electrolitos (Na y K) (90). El proceso de fermentación de la fibra en el colon y la liberación de AGCC y su absorción, representan un potencial significativo de una fuente calórica alternativa que puede representar un 30% o más del aporte calórico (32, 91). En pacientes con intestino disminuido en su capacidad de absorción pero con un colon normal, sometidos a dietas enterales, el seguimiento calórico puede lograrse administrando fibra.

El reposo intestinal absoluto o relativo como modalidad terapéutica, indicado en pacientes con enfermedad intestinal o en posoperatorio o en casos de resecciones intestinales, priva a la mucosa intestinal de sus sustratos preferidos y condiciona la atrofia intestinal. En varios modelos animales la adición de pectina a dietas enterales libres de fibra, ha facilitado la cicatrización y la resistencia a la tensión de anastomosis colónica (92), efectos favorables en colitis inducidas químicamente (93) y en readaptación intestinal luego de resecciones masivas (94) y síndromes de intestino corto (95).

Otra ventaja adicional es el mantenimiento de la microflora normal (96) la cual protege de colonización por bacterias patógenas (97) y la traslocación bacteriana desde el tracto gastrointestinal (98).

La provisión de nutrientes enterales no siempre es posible, aunque los nutrientes intraluminales sean más tróficos para la mucosa intestinal (84, 89, 101). El suministro de los sustratos oxidativos preferidos por la mucosa intestinal (AGCC, cuerpos cetónicos o glutamina) en soluciones de NPT, ha demostrado que puede inhibir la atrofia de la mucosa intestinal asociada a la administración de la NPT en animales.

En perspectiva, los AGCC, y sus precursores (fibra fermentable o almidones resistentes) y sus metabolitos (cuerpos cetónicos), pueden ser utilizados en casi todas las situaciones en las cuales han sido propuestos los ácidos grasos de cadena media (104). Una ventaja potencial de usar AGCC y cuerpos cetónicos, es que éstos son solubles en agua y pueden administrarse como ácidos libres o como sales en los límites fisiológicos de carga de ácidos y sales. Igual que los AGCM, los AGCC y los cuerpos cetónicos pueden suministrarse a animales como monoglicéridos solubles en agua (105); administrados en esta forma, no han ocasionado efectos adversos (monoacetato y monobutirin), aportando hasta el 70% de las calorías no proteicas (78, 106, 108); también pueden darse como triglicéridos. Únicamente el triacetin (glicerol triacetato) es un triglicérido soluble en agua (109); su infusión intravenosa no ha tenido efectos adversos aparentes sobre el metabolismo del Ca o del fosfato ni toxicidad demostrable (110, 111).

En síntesis, la extensa revisión bibliográfica del tema, en la cual debemos destacar las publicaciones de Rombeau (112), Settle (113) y Campos (114), nos abre un nuevo panorama en las posibles indicaciones de los AGCC en situaciones clínicas, como complemento o alternativa de apoyo nutricional.

Posteros estudios clínicos evaluarán el tiempo recomendado de administración, su uso en NPT y en circunstancias clínicas complejas tales como insuficiencia hepática, renal, cardíaca, respiratoria, diabetes y sepsis.

ABSTRACT

Long chain fatty acids are isotonic, providing high calorie content (9 kcal/gram). They prevent essential fatty acid deficiency and may be administered peripherally together with aminoacids and glucose. Among their unfavorable metabolic effects it should be pointed out that they need carnitine for their oxidation and that they metabolize slowly in stress situations. Also, blockade of the reticuloendothelial system has been reported in in vitro models and doses in excess of 3 g have been associated with liver steatosis and reduced capacity of lung diffusion in healthy men.

Medium chain fatty acids do not require carnitine for their oxidation and they penetrate promptly in the mitochondria, but they do not prevent essential fatty acid deficiency.

Short chain fatty acids are metabolized in the cecum with production of acetic acid, propionic acid and butyric acid. The latter is the main substrate of the colonocyte. In addition, short chain fatty acids stimulate sodium and water absorption by the colon, exert a trophic action in the bowel and promote healing. They are water-soluble and they may be administered as free acids or as salts. Additionally, they could be given as complementary calorie input. Further studies are needed to demonstrate their potential clinical uses.

REFERENCIAS

1. Goodgame J T, Lowey S F, Brennan M F: Essential fatty acid deficiency syndrome in total parenteral nutrition: Time course of development and suggestions for therapy. *Surgery* 1978; 84: 271-7
2. Barr L H, Dunn G D, Brennan M F: Essential fatty and deficiency during total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1981; 193: 304-11
3. Meguid M M, Akahoshi M, Jeffers S, Hayashi R, Hammond W: Amelioration of metabolic complications of conventional TPN: A prospective randomized study. *Arch Surg* 1984; 119: 1294-8
4. Meguid M M, Akahoshi M, Debonis D, Hayashi R J, Hammond W G: Use of 20% fat emulsion in total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 1986; 14: 29-31
5. Tessari P, Nissen S L, Miles J M, Haymond M W: Inverse relationship of leucine flux and oxidation to free fatty acid availability in vivo. *J Clin Invest* 1986; 77: 575-81
6. Skele B, Askanazi J, Rothkoof M M, Goldstein S, Rosembun S H: The beneficial effects of rat on ventilation and pulmonary function. *Nutrition* 1987; 3: 149-54
7. Stafford W W, Day O E: Regression of atherosclerosis effected by intravenous phospholipid. *Artery* 1975; 1: 106-14
8. Fujiwara T, Kauarasaki H, Fonkalsrud E W: Reduction of postinfusion venous endothelial injury with Intralipid. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 57-65
9. Kurzer M, Tice D, Meguid M M et al: Natural Killer cell activity in rats infused with intralipid. *J Clin Invest* 1988 (in press).
10. Heird W L, Grundy S M, Hubbard V S: Structured lipids and their use in clinical nutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 3320-4
11. Batch A L, Babayan V K: Medium-chain triglycerides: An update. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 950-62
12. Nordenstrom J, Carpentier Y A, Askanazi J et al: Free fatty acid mobilization and oxidation during total parenteral nutrition and trauma and infection. *Ann Surg* 1983; 198: 725-35
13. Wolfe B M, Ney D M: Lipid Metabolism in parenteral nutrition. In: *Clinical Nutrition*, Rombeau J L, Caldwell M D, eds, W. B. Saunders, Philadelphia, Vol II 1986, pp 72-99
14. Salvian A J, Allardye D B: Impaired bilirubin secretion during total parenteral nutrition. *J Surg Res* 1980; 28: 547-55
15. Allardye D B: Cholestasis caused by lipid emulsions. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 641-7
16. Fisher G W, Wilson S R, Hunter K W et al: Diminished bacterial defense with intralipid. *Lancet* 1980; 2: 819-20
17. Jarstrand C, Berghem L, Lahnborg G: Human granulocyte and reticuloendothelial system function during intralipid infusion. *JPEN* 1978; 2: 663-70
18. Nordenstrom J, Jarstrand C, Wiernik A: Decreased chemotactic and random migration of leucocytes during intralipid infusion. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2416-22
19. Meguid M M, Kuzer M, Hayashi R J, Akahoshi M P: Short-term effects. *JPEN* 1988 (in press)
20. Johnson R C, Cotter R: Metabolism of medium chain triglyceride lipid emulsion. *Nutr Int* 1986; 2: 150-8
21. McGarry J D, Foster D W: Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem* 1980; 49: 395-420
22. Gordon E E, Duga J: Experimental hyperosmolar diabetic syndrome, ketogenic response to medium chain triglycerides. *Diabetes* 1975; 24: 301-6
23. Rodríguez N, Schwenk W F, Beaufrere B, Miles J M, Haymond M W: Trioctanoin infusion increases in vivo leucine oxidation: A lesson in isotope modeling. *Am J Physiol* 1986; 251: E343-8
24. Miles J M, Cattalini M, Wold L, Gerich J E, Haymond M W: Toxicity of intravenous medium-chain triglyceride emulsion in dogs. *Clin Res* 1983; 31: 243A
25. Ashbrook J D, Spector A A, Fletcher J E: Medium-chain fatty acid binding to human plasma albumin. *J Biol Chem* 1972; 247: 7043-50
26. Cotter R, Taylor O A, Johnson R, Rowe W B: A metabolic comparison of a pure long-chain triglyceride lipid emulsion (LCT) an various medium-chain triglyceride (MCT)-LCT combination emulsions in dogs. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 927-39
27. Crowe P J, Dennison A R, Royle G T: A new intravenous emulsion containing medium-chain triglycerides: Studies of its metabolic effects in the perioperative period compared with a conventional long-chain triglyceride emulsion. *JPEN* 1985; 9: 720-4
28. Goulet D, Nancy P, Hanafy H, Gorski A M Ricour C: Intravenous fat emulsion and reticuloendothelial system: Medium-(MCT) vs. Long-chain triglycerides (LCT) (abstr). *Clin Nutr* 1987; 6 (suppl): 41
29. Jauch K W, Hailer S, Wolfram G: Different fat emulsion in postoperative TPN (abstr). *Clin Nutr* 1987; 6 (suppl): 44
30. Adolph M, Eckart J, Metges C, Neeser G, Wolfram G: Oxidation of medium chain triglycerides in total parenteral nutrition of polytraumatized patients (abstr). *Clin Nutr* 1987; 6 (suppl): 42
31. Babayan V K: Medium chain length fatty acid esters and their medical and nutritional applications. *Oil Chem Soc* 1981 58: 49A- 51A
32. Wrong O M: The large intestine: Its role in Mammalian Nutrition and Homeostasis. New York, 1981 John Wiley & Sons
33. Cummings J H, Branch W J: Fermentation and the production of short chain fatty acids in the human large intestine. In: *Dietary Fiber. Basic and Clinical Aspects*. G.B. Vahouny, D. Kritchenevsky (eds), New York, Plenum Press 1986 pp. 131-52
34. Englyst H N, Cummings J H: Digestion of Polysaccharides of potato in the small intestine of man. *Am Clin Nutr* 1987; 45: 423-31
35. Bond J H, Currier B E, Butchwald H et al: Colonic Conservation of malabsorbed carbohydrate. *Gastroenterology* 1980; 78: 444-7
36. Ravich W J, Bayl T M, Thomas M: Fructose: Incomplete intestinal absorption in Humans. *Gastroenterology* 1983; 84: 26-9
37. Miller T L, Wolin M J: Fermentations by Saccharolytic intestinal bacteria. *Am Clin Nutr* 1979; 32: 164-72
38. Nyman M, Asp N G: Fermentation of dietary fiber components in rat intestinal tract. *Br J Nutr* 1982; 47: 357-66
39. McNeil N I, Cummings J H, James W P T: Short-chain fatty acid absorption by the human intestine. *Gut* 1978; 19: 819-22
40. Hoverstad T, Bohner T, Fausa O: Absorption of short-chain fatty acid by human colon measured by the CO breath test. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 373-8
41. Rupp H, Bar-Meir S, Soeregel K H et al: Absorption of short-chain fatty acid by the colon. *Gastroenterology* 1980; 78: 1500-7

42. Hoverstad T: Studies of short-chain fatty acids absorption in man. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 257-60
43. Cummings J H: Colonic Absorption. The importance of short-chain fatty acids in man. *Scand J Gastroenterol* 1984; 20: 88-99
44. Hilditch T P, Williams P N, eds: *The chemical constitution of the natural fats*. 4th ed., New York, Wiley, 1964
45. Roediger W E W: Role of Anaerobic Bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut* 1980; 21: 793-8
46. Roediger W E W: Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterology* 1982; 83: 424-9
47. Remesy C, Demigne C: Partition and absorption of volatile fatty acids in the alimentary canal of the rat. *Ann Rech Vet* 1976; 7: 39-55
48. Henning S J, Hird F J R: Ketogenesis from butyrate and acetate by the cecum and colon of rabbits. *Biochem J* 1982; 130: 785-90
49. Ardawi M S M, Newsholme E A: Fuel utilization in colonocytes of the rat. *Biochem J* 1985; 231: 713-9
50. Marty J F, Vernay M Y, Abravanel G M: Acetate absorption and metabolism in the rabbit hindgut. *Gut* 1985; 26: 562-9
51. Dankert J, Zijlstra J B, Wolthers B G: Volatile fatty acids in human peripheral and portal blood. Quantitative determination by vacuum distillation and gas chromatography. *Clin Chim Acta* 1981; 110: 301-7
52. Buckley B M, Williamson D H: Origins of blood acetate in the rat. *Biochem J* 1977; 166: 539-47
53. Hermann D B J, Herz R, Frolich J: Role of gastrointestinal tract and liver in acetate metabolism in rat and man. *Eur J Clin Invest* 1985; 15: 221-6
54. Lazarus D D, Zimmaro D M, Rolandelli R R et al: Non-gut origin of plasma acetate in humans and rats (abstr) 1988; 2: A444
55. Desmoulin F, Canioni P, Cozzone P J: Glutamate-glutamine metabolism in the perfused rat liver: C. NMR study using (2. C) enriched acetate. *FEBS letters* 1985; 185: 29-32
56. Cross T A, Pahl C, Oberhansli R et al: Ketogenesis in the living rat followed by C. NMR Stetoscropy. *Biochem* 1984; 23: 6398-402
57. Windmueller H G, Spaeth A E: Identification of ketone bodies and glutamine as the major respiratory fuels in vivo for post absorptive rat small intestine. *J Biol Chem* 1978; 253: 69-76
58. Hanson P J, Parsons D S: Factors affecting the utilization of ketone bodies and other substrates by rat jejunum: Effects if fasting and of diabetes. *J Physiol* 1978; 278: 55-67
59. Souba W W, Scott T E, Wilmore D W: Intestinal Consumption of intravenously administered fuels. *JPEN* 1985; 9: 18-22.
60. Roediger W E W, Moore A: Effect of short-chain fatty acids on sodium absorption in isolated human colon perfused through the vascular bed. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 100-6.
61. Sakata T, Engerhardt W V: Stimulatory effect of short-chain fatty acids on the epithelial cell proliferation in rat large intestine. *Comp Biochem Physiol* 1983; 74A: 459-62.
62. Sakata T: Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine. A possible explanation for the trophic effects of fermentable fiber, gut microbes and luminal trophic effects. *Br J Nutr* 1987; 58: 95-103.
63. Kripke S A, Fox A D, Berman J M et al: Stimulation of intestinal mucosal growth with intracolonic infusion of short-chain fatty acids. *JPEN* 1989 (in press).
64. Rolandelli R, Koruda M J, Settle R G et al: Effects of intraluminal infusion of short-chain fatty acids on the healing of colonic anastomosis in the rat. *Surgery* 1986; 100: 198-203.
65. Harig J M, Soergel K H: Treatment of diversion colitis with short-chain fatty acids (SCFA) irrigation (abstr). *Gastroenterology* 1987; 92: 1425
66. Fleming S E, Marthisen D, Kuhnlein H: Colonic function and fermentation in men consuming high fiber diets. *J Nutr* 1983; 112: 2535-44
67. Cummings J H, Southgate D A T, Brach W et al: The digestion of pectin in the human gut and its effect on calcium absorption and large bowel function. *Br J Nutr* 1979; 41: 477-85
68. Jacobs L R, Lupton J R: Effects of dietary fiber on rat large bowel mucosal growth and cell proliferation. *Am J Physiol* 1984; 246: 6378-85
69. Sakata T, Yajima T: Influence of short-chain fatty acids on the epithelial cell division of digestive tract. *Q J Exp Physiol* 1984; 69: 639-48
70. Tutton P J M, Barkla D H: Further studies on the effect of adenosine cyclic monophosphate derivatives on cell proliferation in jejunal crypts of rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1982; 9: 671-4
71. Koruda M, Rolandelli R, Settle R et al: The effects of short-chain fatty acids (SCFA) on the small bowel mucosa (abstr) *JPEN* 1987; 11: (suppl): 8
72. Bates M W, Krebs H A, Williamson D H: Yurnover rates of ketone bodies in normal, starved and alloxan diabetic rats. *Biochem J* 1968 110: 655-61
73. McGarry J D, Guest M J, Foster D W: Ketone body metabolism in the ketosis of starvation and alloxan diabetes. *J Biol Chem* 1970; 245: 4382-90
74. Bates M W: Kinetics of ketone body metabolism in fasted and diabetic rats. *Am J Physiol* 1971; 221: 984-91
75. Scheld H P, Wilson H D: Effects of diabetes on intestinal growth in the rat. *J Exp Zool* 1971; 176: 487-96
76. J Miller D L, Hanson W, Scheld H P et al: Proliferation rate and transit time of mucosal cells in small intestine of the diabetic rat. *Gastroenterology* 1977; 73: 1326-32
77. Sheld H P, Wilson H D, Ramaswamy K et al: Gastrin and growth of the alimentary tract in the streptozotocin-diabetic rat. *Am J Physiol* 1982; 242: G460-3
78. Kroke S A, Fox A D, Berman J M et al: Inhibition of TPN associated intestinal mucosal atrophy with monoacetacetin. *J Surg Res* 1988; 44: 436-44
79. Jane P, Carpentier Y, Willems G: Colonic mucosal atrophy induced by a liquid elemental diet in rats. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 808-12
80. Ryan G P, Dudrick S J, Copeland E M et al: Effect of various diets on colonic growth in rats. *Gastroenterology* 1979; 77: 658-63
81. Morin O L, Ling V, Bourassa D: Small intestinal and colonic changes induced by a chemically defined diet. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 123-8
82. Ecknauer R, Sicar B, Johnson L R: Effect of dietary bulk on small intestinal morphology and cell renewal in the rat. *Gastroenterology* 1981; 81: 781-6
83. Sicar B, Johnson L R, Lichtenberger L M: Effect of synthetic diets on gastrointestinal mucosal DNA synthesis in rats. *Am J Physiol* 1983; 244: G327-35
84. Levine G M, Deren J J, Steiger E et al: Role of oral intake in maintenance of gut mass and disaccharide activity. *Gastroenterology* 1974; 67: 975-82
85. Johnson R, Copeland E M, Dudrick S J et al: Structural and normal alterations in the gastrointestinal tract of parenterally fed rats. *Gastroenterology* 1975; 68: 1177-83
86. Hughes C A, Dowling R H: Speed of onset of adaptive mucosal hypoplasia and hypofunction in the intestine of parenterally fed rats. *Clin Sci* 1980; 59: 317-27

87. Goldstein R M, Hebiguchi T, Luk G D et al: The effects of total parenteral nutrition on gastrointestinal growth and development. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 785-91
88. Kelly T W, Hillman K M: Study of diarrhea in critically-ill patients. *Crit Care Med* 1983; 11: 7-9
89. Flynn K T, Norton C C, Fisher R L: Enteral tube feeding: indications, practices and outcomes. *Image J Nurs Scholarship* 1987; 19: 16-19
90. Zimmaro D M, Rolandelli R H, Koruda M J et al: Isotonic tube feeding formula induces liquid stool in normal subject: Reversal by pectin. *JPEN* 1989; (in press)
91. Milton K, McBee R H: Rates of fermentative digestion in the howler monkey.. *Alouatta palliata* primates: ceboidea. *Comp Biochem Physiol* 1983; 74A: 29-31
92. Rolandelli R H, Koruda M J, Settle R G et al: The effects of enteral feedings supplemented with pectin on the healing of colonic anastomoses in the rat. *Surgery* 1986; 99: 703-7
93. Rolandelli R H, Saul S H, Settle R G et al: A comparison of parenteral nutrition and enteral nutrition with pectin in experimental colitis in the rat. *Am J Clin Nutr* 1986; 47: 715-21
94. Koruda M J, Rolandelli R H, Srettle R G et al: The effect of a pectin-supplemented elemental diet on intestinal adaptation to massive small bowel resection. *JPEN* 1986; 10: 343-50
95. Kripke S, Fox A D, DePaula J et al: Pectin-supplemented elemental diet (PED) improves outcomes in short-bowel syndrome (SBS) (abstr). *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 759 *Clin Res* 1988; 36: 763A
96. Crowther J S, Drasar B S, Goddard P et al: The effect of a chemically defined diet on the faecal flora steroid concentration. *Gut* 1973; 14: 790-3
97. Fleming S E, Arce D S: Volatile fatty acids: Their production, absorption, utilization and roles in human health. *Clin Gastroenterol* 1986; 15: 787: 814
98. Berg R D, Dwens W E: Inhibition of translocation of viable *Escherichia coli* from the gastrointestinal tract of mice by bacterial antagonism. *Infect Immun* 1979; 25: 820-7
99. Spector M H, Taylor J, Young E A et al: Stimulation of mucosal growth by gastric and ileal infusion of single amino acids in parenterally nourished rats. *Digestion* 1981; 21: 33-40
100. Weser E, Vandeventer A, Tawil T: Stimulation of small bowel mucosal growth by midgut infusion of different sugars in rats maintained by parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1: 411-6
101. Weser E, Babbitt J, Hoban M et al: Intestinal adaptation: Different growth responses to disaccharides compared with monosaccharides in rat small bowel. *Gastroenterology* 1986; 91: 1521-7
102. Koruda M J, Rolandelli R H, Settle R G et al: The effect of parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids on adaptation to massive small bowel resection. *Gastroenterology* 1988; 95: 715-20
103. Hwang T L, O'Dwver S T, Smith R J et al: Reservations of small bowel mucosa using glutamine-enriched parenteral nutrition. *Surgical Forum* 1986; 37: 56-8
104. Bach A C, Babavan V K: Medium-chain triglycerides: An Update. *Am Clin Nutr* 1982; 39: 950-62
105. Birkhahn R H, Border J R: Alternate of supplemental energy sources. *JPEN* 1981; 5: 24-31
106. Birkhahn R H, McMenamy R H, Border J R: Intravenous feeding of the rat with short-chain fatty acid esters. I. Glycerol monobutyrate. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 2078-82
107. Birkhahn R H, Border J R: Intravenous feeding of the rat with short-chain fatty acid esters. II. Monoacetoacetin. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 436-44
108. Kirvela O K, Takala J A: Comparison of monoglyceryl acetoacetate and glucose as parenteral energy substrate after experimental trauma. *Eur Surg Res* 1986; 18: 80-5
109. Windholz M (ed). *The Merck Index* Merck and Co, New Jersey, 1983
110. Bailey J, Rodríguez N, Marsh H et al: Metabolic effects of an intravenous short-chain triglyceride infusion in dogs (abstr). *JPEN* 1987; 11 (suppl. 1): 6
111. Bailey J, Marsh H, Heath H et al: Effects of intraavenous short-chain triglycerides on mineral metabolism and energy expenditure in dogs (abstr). *JPEN* 1988; 12 (suppl. 1): 14
112. Rombeau J: Colonic infusion of short-chain fatty acids *JPEN* 1988; 12 (6) (suppl)
113. Settle G: Short-chain fatty acids and their potential role in nutritional support. *JPEN* 1988; 12 (6)
114. Campos A C: Short-chain fatty acids: Present prospect, future alternative. *JPEN* 1988; 12 (6)