



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 138**

51 Int. Cl.:
G01N 33/66 (2006.01)
G01N 33/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04761638 .8**
96 Fecha de presentación : **16.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1660889**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **Composición de diagnóstico para diabetes tipo 2 e intolerancia a la glucosa, y métodos de uso.**

30 Prioridad: **13.08.2003 US 494549 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.09.2011

73 Titular/es: **CEAPRO Inc.**
Enterprise Square 4174-10230 Jasper Ave NW
Edmonton, AB T5J 4P6, CA

72 Inventor/es: **Redmond, Mark, J. y**
Shaw, Diana, F.

74 Agente: **Arizti Acha, Mónica**

ES 2 365 138 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de diagnóstico para diabetes tipo 2 e intolerancia a la glucosa, y métodos de uso.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención se refiere generalmente a productos para su uso en la detección de enfermedades metabólicas. En particular, la invención se refiere a una comida de prueba horneada y seca útil en el examen y el diagnóstico precoz de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 Los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono tradicionalmente incluyen diabetes e intolerancia a la glucosa. La diabetes es una causa muy reconocida de morbilidad significativa. Con la estimación de la Organización Mundial de la Salud ("OMS") de que hay 300 millones de diabéticos a nivel mundial para el 2025, la diabetes tipo 2, no insulino dependiente, ("diabetes tipo 2") es una importante preocupación para la salud pública. La diabetes tipo 2 es el diagnóstico más común de pacientes que entran en programas de diálisis en los Estados Unidos, una causa principal de pérdida de visión y un factor de contribución importante en enfermedades cardíacas, periféricas y cerebrovasculares.

- 15 El estudio de IGT y diabetes de Da Qing y el estudio STOP-NIDDM de Bayer AG tienen los objetivos de determinar los efectos de la dieta, el ejercicio y las intervenciones farmacológicas en la prevención de la diabetes tipo 2 en personas con intolerancia a la glucosa ("IGT"). Los resultados hasta la fecha sugieren que el diagnóstico precoz y el tratamiento de la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2 para reducir la hiperglucemia, podrían retrasar su aparición y reducir las complicaciones, respectivamente, de la diabetes tipo 2.

- 20 Un paciente con intolerancia a la glucosa presenta una tolerancia a la glucosa anómala en la que los niveles de glucosa en sangre no son suficientemente altos para asociarse con las complicaciones específicas de la diabetes. La intolerancia a la glucosa es un factor de riesgo importante en el desarrollo de diabetes tipo 2, enfermedad vascular periférica y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, a pesar de estos hechos, no se ha realizado rutinariamente un examen generalizado para detectar intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 sintomática y/o no diagnosticada.

- 25 Las pruebas de glucosa plasmática en ayunas ("FPG", *fasting plasma glucose*) y de glucosa plasmática al azar ("RPG", *random plasma glucose*) son los métodos de prueba de examen utilizados más comúnmente para la diabetes. El método para FPG requiere un ayuno durante la noche, tras lo cual se toma una muestra de sangre y se determina el nivel de glucosa en sangre. La prueba de RPG comprende una prueba de glucemia independientemente del tiempo desde la última ingestión de alimentos. Se considera que el uso sólo de glucosa en ayunas o al azar carece de especificidad y sensibilidad adecuadas (Modan *et al.* (1994) *Diabetes Care* 17:436-439). Además, estas pruebas no pueden detectar la intolerancia a la glucosa. Sin embargo, puesto que éstas son las pruebas más rápidas, sencillas y rentables, los exámenes de glucosa en ayunas y glucosa al azar son los métodos de elección actuales y recomendados por la Asociación Americana de Diabetes.

- 30 EL método aceptado para diagnosticar diabetes, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2 e hiperinsulinemia es administrar una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 gramos ("OGTT", *oral glucose tolerance test*). La razón principal para el uso de esta prueba es que se necesita un valor de glucemia posprandial para realizar un diagnóstico preciso. Se usa glucosa porque es fácil de normalizar la cantidad administrada, se almacena fácilmente y su absorción no se ve influida por otros factores alimenticios tales como proteína o grasa, cocción y procesamiento. Sin embargo, la OGTT tiene inconvenientes y no se usa comúnmente como una prueba clínica. Por tanto, la diabetes, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia generalmente no se diagnostican de forma precoz.

- 35 Uno de los inconvenientes de la OGTT es la dificultad al realizar la prueba, que requiere al menos de un ayuno de 8 horas y una muestra de sangre programada 120 minutos tras consumir 75 gramos de glucosa líquida. Además, la glucosa es generalmente de sabor desagradable y 75 gramos es una dosis grande que puede conducir a náuseas y otros efectos secundarios gastrointestinales. Además, los resultados de la prueba OGT son altamente variables conduciendo con frecuencia a falsos positivos y falsos negativos. Debido a esta variabilidad, los resultados de una OGTT son difíciles de interpretar.

- 40 Puede someterse a prueba la glucemia o bien usando muestras de sangre completa venosa o bien muestras de sangre completa capilar, aunque los niveles de diagnóstico variarán dependiendo de dónde se extrae la sangre. Los niveles de glucosa en sangre son significativamente superiores en las muestras de sangre capilar que en las muestras de sangre venosa (Kuwa *et al.*, *Clin Chim Acta* (2001) Mayo 307 (1-2): 187-92). Se establece el diagnóstico de diabetes si la glucosa plasmática venosa en ayunas es de al menos 160 mg/dl (7,8 mmol/l) o si la glucosa plasmática es de al menos 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

- 45 Un control glucémico casi normal puede prevenir complicaciones diabéticas. Sin embargo, el interés inicial en el examen masivo para detectar diabetes para facilitar el diagnóstico precoz y prevenir complicaciones debilitantes o mortales se vio moderado por las indeseables consecuencias económicas, sociales, físicas y psicológicas de diagnosticar diabetes. La actual ausencia de un programa de examen masivo para la diabetes implementado satisfactoriamente es el resultado

de la falta de resolución de estas preocupaciones (Harris *et al.* (1994) *Diabetes Care*. 17:440-445; Knowler (1994) *Diabetes Care* 17:445-450).

5 El interés actual en programas de examen para la diabetes ha fomentado estudios sobre, por ejemplo, mediciones de glucosa en sangre capilar al azar (Engelgau *et al.* (1995) *Diabetes Care* 18:463-466) y cuestionarios para evaluar la prevalencia de factores de riesgo de diabetes y de ese modo identificar de manera prospectiva sujetos con un aumento del riesgo de diabetes no diagnosticada (Herman *et al.* (1995) *Diabetes Care* 18:382-387). Estas pruebas han demostrado ser variables, empíricas y cualitativas. La selección de aquellos sujetos de la población general que presentan factores de riesgo meramente identifica candidatos para pruebas más precisas y cuantitativas.

10 Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de un método más sensible, más preciso, más aceptable y normalizado para el examen y/o diagnóstico de diabetes e intolerancia a la glucosa así como una herramienta para ayudar en la gestión de trastornos del metabolismo de hidratos de carbono.

15 Wolever *et al.* (*Diabetes Care* (1998) 21 336-340) y el documento WO 97/02050 (Palmason y Wolever) describen el uso de una comida de prueba para diagnóstico oral sólida para la determinación de la concentración posprandial de un constituyente sanguíneo en un vertebrado. La barra de comida de prueba dada a conocer en Wolever *et al.* comprende 41 g de almidón y 3,8 g de fibra dietética total, mientras que la dada a conocer en el documento WO 97/02050 comprende el 41-55 por ciento en peso de almidón, y aproximadamente el 1,4 por ciento en peso de β -glucano de avena. Estos dos productos tienen un alto contenido en fibra soluble.

20 Se ha notificado que puede suavizarse la respuesta glucémica posprandial en sujetos con metabolismo de hidratos de carbono normal o anómalo mediante el consumo de una barra con alto contenido en hidratos de carbono y alto contenido en fibra (McIvor *et al.* (1985) *Diabetes Care* 8:274-278). En contraste adicional, se ha notificado que la fibra dietética soluble afecta a la absorción de glucosa (véase Wursch y Pi-Sunyer *Diabetes Care*: 20:1774-1780; Jenkins *et al.* *European Journal of Clinical Nutrition* 56 (7): 622-628 (2002)).

25 Determinadas formas de fibra dietética soluble disminuyen significativamente la hiperglucemia posprandial, inhibiendo la captación de glucosa desde el intestino delgado hacia la sangre, y pueden mejorar el control de la concentración de glucosa en sangre por los diabéticos (Jenkins *et al.* *Lancet* 1976 Jul 24 2(7978):172-4). La comida de prueba para diagnóstico de la presente invención tiene un bajo contenido en fibra soluble, conteniendo menos del 0,5 por ciento en peso.

30 La presente invención también difiere significativamente de las comidas para diabéticos actualmente en el mercado que contienen un alto contenido en fibra para mejorar el control de las concentraciones de glucosa en sangre, tales como "CardioBar" (Laboratorios Abbott). Otros productos contienen fuentes de hidratos de carbono mixtos que liberan glucosa con el tiempo, tales como "NiteBite" (ICN Pharmaceuticals, Inc.).

35 El producto descrito en la patente estadounidense n.º 5.545.414 lo desarrolló Abbott Laboratories y se registró con la marca comercial "CardioBar", ahora comercializado como "GlucernaBar" como un aperitivo para diabéticos. La patente a la que se hace referencia describe un producto nutricional desarrollado específicamente para disminuir el colesterol. La actividad del producto CardioBar puede atribuirse a la fibra dietética, en este caso goma guar, que afecta a la captación de colesterol en el intestino. El modo preferido es incorporar aproximadamente el 20 por ciento de goma guar en peso en una barra alimenticia sin hornear. La goma guar presente en CardioBar puede alterar la absorción de glucosa desde el intestino delgado hacia la sangre, y dar como resultado lecturas de concentraciones de glucosa en sangre que no reflejan de manera precisa el grado en que se controla la captación celular de glucosa. Por tanto, estas lecturas pueden dar como resultado pacientes diabéticos que se diagnostican erróneamente como normales.

40 Para CardioBar, la fuente preferida de hidratos de carbono es el jarabe de maíz de alto contenido en fructosa en aproximadamente el 24 por ciento en peso. En 1997, la FDA permitió reclamaciones de salud para la disminución del colesterol mediante la inclusión de avenas en una dieta de bajo contenido en grasa. Se establece el requisito para CardioBar de fibra dietética encapsulada (el 20 por ciento de goma guar), como la especificación de bajo contenido en aceite.

45 Los ensayos con CardioBar en seres humanos se centran en la medición del colesterol, LDL y colesterol-HDL en suero. El método establece un ayuno durante la noche y un método de toma de muestras de sangre, y métodos para la medición de las concentraciones en suero de colesterol, LDL y HDL. La patente utilizó métodos desarrollados por Haber *et al.* para la medición de la saciedad, glucosa plasmática e insulina en suero. Los resultados relacionados con la glucosa plasmática y la insulina en suero no se presentaron y en efecto no han sido publicados. Los resultados experimentales indicaron que la goma guar presente en CardioBar no tiene ningún efecto sobre el apetito o la ingestión de alimentos.

50 La patente estadounidense n.º 4.496.606 de Michnowski describe una barra de aperitivo dietética para su uso en diabéticos de tipo 2 en la regulación de la captación de glucosa para el control de la intolerancia a la glucosa y la reducción de las necesidades de insulina. La patente cita específicamente la necesidad del 8-12 por ciento de goma guar, el 27 por ciento de jarabe de maíz (glucosa y fructosa) y el 6 por ciento de azúcar simple (seleccionada de dextrosa, fructosa, glucosa y galactosa). El producto se designa específicamente para representar una barrera a través de la cual deben cruzar los nutrientes antes de absorberse. Cuando se combina con un hidrato de carbono simple de

5 alto contenido (31 por ciento) se obtiene un nivel en estado estacionario de hidratos de carbono en sangre que controla rápidamente un diabético; sin embargo, existe una preocupación sobre la administración de tal producto a un diabético que corre el riesgo de choque diabético. La función de la invención descrita en la patente estadounidense n.º 4.496.606 de Michnowski, está apoyada por la patente estadounidense n.º 5.545.414, y que establece que la patente estadounidense n.º 4.496.606 usa el consumo de goma guar para mejorar la tolerancia a la glucosa y reducir las necesidades de insulina (en virtud del hecho de que la absorción de glucosa a través del intestino delgado hacia la sangre se reduce).

10 Tal formulación no es aplicable a un producto para diagnóstico que requiere que la función digestiva del diabético descomponga almidón en glucosa, que luego se absorbe en tiempo real para una medición precisa de la respuesta glucémica.

La patente estadounidense n.º 5.612.074 de Leach describe una barra alimenticia nutritiva fortificada, no cocida, que consiste en el 38 por ciento de fibras dietéticas y aproximadamente el 30 por ciento de miel o jarabe (fructosa, glucosa). No se incluye ni considera ninguna medición de la respuesta glucémica. Puede haber una preocupación sobre la administración de tal producto a un diabético que corre el riesgo de choque diabético.

15 La patente estadounidense n.º 5.360.614 de Fox *et al.* describe la preparación de una composición para la liberación lenta de hidratos de carbono aplicando un recubrimiento de ácido esteárico, etilcelulosa o sebo hidrogenado. El resultado es la liberación lenta de hidrato de carbono, con un pico después de 5 horas de digestión, que puede ser útil en la liberación sostenida.

20 La patente estadounidense n.º 6.248.375 de Gilles *et al.* describe productos nutritivos de matriz sólida diseñados para pacientes con diabetes. Estos productos nutritivos contienen una fuente de fibra, y una combinación de fructosa con al menos un hidrato de carbono no absorbente. El sistema de hidratos de carbono de dos componentes está diseñado para suavizar la respuesta glucémica posprandial, y puede estar en forma de una barra.

25 Diabetologia vol. 20, páginas 18-21 (1981) describe un estudio de la influencia de dietas con bajo y alto contenido en fibra sobre la tolerancia a los hidratos de carbono en cinco diabéticos no insulino-dependientes, de aparición en edad adulta. Después la comida de prueba de alto contenido en fibra, se midieron concentraciones de glucosa plasmática media, insulina y polipéptido inhibidor gástrico significativamente menores. Este estudio demuestra la capacidad de una dieta supervisada institucionalmente de productos alimenticios naturales rica en fibra para mejorar la tolerancia a los hidratos de carbono en diabéticos no insulino-dependientes, de aparición en edad adulta.

30 Clinical Nutrition (1986) páginas 209-212 describe un estudio que examina el efecto de los diferentes contenidos en fibra de dos fórmulas comerciales sobre la respuesta glucémica y de insulina y la producción de hidrógeno en el colon durante la administración a velocidad constante en 11 sujetos normales. No se encontró ninguna diferencia en los niveles de glucosa e insulina en suero. No se detectó ningún incremento en la producción de hidrógeno con ninguna de las fórmulas lo que sugiere que no hay malabsorción de hidratos de carbono. La cantidad o naturaleza de la fibra presente en fórmulas licuadas no modifica el patrón de absorción de hidratos de carbono en comparación con una fórmula polimérica de bajo contenido en residuo.

35 Am. J. Clin. Nutr. (2000) vol. 71, páginas 1123-8 describe un estudio para determinar si el arabinosilano mejora las respuestas de glucosa posprandial e insulina en seres humanos sanos. El arabinosilano es el componente principal de la fibra dietética en los granos de cereal que constituyen una gran proporción de la dieta usada en el estudio. Se encontró que la respuesta de glucosa posprandial e insulina mejora mediante la ingestión de fibra rica en arabinosilano.

40 Es un objetivo de la presente invención superar los inconvenientes de la técnica anterior. El objetivo anterior se cumple mediante una combinación de las características de las reivindicaciones principales. Las reivindicaciones dependientes dan a conocer realizaciones ventajosas adicionales de la invención.

SUMARIO DE LA INVENCION

45 La presente invención se refiere generalmente a productos para su uso en la detección de enfermedades metabólicas. En particular, la invención se refiere a una comida de prueba horneada seca útil en el examen y diagnóstico precoz de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una comida de prueba para diagnóstico oral sólida que comprende:

- (a) desde el 35 hasta el 55 por ciento en peso de un polisacárido glucémico;
- 50 (b) desde el 10 hasta el 35 por ciento en peso de mono y disacáridos, comprendiendo glucosa los mono y disacáridos;
- (c) desde el 10 hasta el 25 por ciento en peso de grasa dietética, y
- (d) desde el 5 hasta el 8 por ciento en peso de proteína dietética,

comprendiendo la comida de prueba para diagnóstico oral sólida menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble y

estando la comida de prueba para diagnóstico oral sólida en una forma seca.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de la comida de prueba para diagnóstico descrita en el presente documento para diagnosticar un trastorno del metabolismo de hidratos de carbono en un sujeto vertebrado.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de la comida de prueba para diagnóstico oral descrita en el presente documento para determinar la concentración de glucosa posprandial en una muestra biológica de un sujeto vertebrado.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de la comida de prueba para diagnóstico oral descrita en el presente documento para determinar una respuesta de insulina posprandial en un sujeto vertebrado.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de la comida de prueba para diagnóstico oral descrita en el presente documento para autodiagnóstico o automonitorización de la diabetes en un sujeto vertebrado.

La presente descripción describe una comida de prueba para diagnóstico oral que comprende un polisacárido (hidrato de carbono complejo), proporcionando la comida de prueba para diagnóstico oral una cantidad de hidrato de carbono glucémico eficaz para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto vertebrado, y comprendiendo la comida de prueba para diagnóstico menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble.

15 La presente descripción describe un método de diagnóstico de un trastorno del metabolismo de hidratos de carbono en un sujeto vertebrado que comprende:

(a) administrar por vía oral al sujeto una comida de prueba para diagnóstico que comprende un polisacárido, en el que la comida de prueba para diagnóstico oral proporciona una cantidad de hidrato de carbono glucémico eficaz para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto vertebrado, y en el que la comida de prueba para diagnóstico comprende menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble;

(b) someter a ensayo la concentración de glucosa plasmática o en sangre posprandial en el sujeto, y

(c) comparar la concentración de glucosa plasmática o en sangre posprandial en el sujeto con una concentración de glucosa de referencia.

25 El trastorno del metabolismo de hidratos de carbono puede seleccionarse del grupo que consiste en diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes no insulino dependiente, diabetes de aparición en edad adulta, diabetes gestacional e hiperinsulinemia.

La presente descripción describe un método de determinación de una concentración de glucosa posprandial en una muestra biológica de un sujeto vertebrado que comprende:

30 (a) administrar por vía oral al sujeto una comida de prueba para diagnóstico que comprende un polisacárido, en el que la comida de prueba para diagnóstico oral proporciona una cantidad de hidrato de carbono glucémico eficaz para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto vertebrado, y en el que la comida de prueba para diagnóstico comprende menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble, y

(b) someter a ensayo la concentración de glucosa plasmática o en sangre posprandial en el sujeto.

35 La presente descripción describe un método de determinación de una respuesta de insulina posprandial en un sujeto vertebrado que comprende:

(a) administrar por vía oral al sujeto una comida de prueba para diagnóstico que comprende un polisacárido, en el que la comida de prueba para diagnóstico oral proporciona una cantidad de hidrato de carbono glucémico eficaz para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto vertebrado, y en el que la comida de prueba para diagnóstico comprende menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble, y

40 (b) someter a ensayo la concentración de insulina plasmática o en sangre posprandial en el sujeto

La presente descripción describe un método de autodiagnóstico y automonitorización de la diabetes en un sujeto vertebrado, que comprende:

45 (a) administrar por vía oral al sujeto una comida de prueba para diagnóstico que comprende un polisacárido, en el que la comida de prueba para diagnóstico oral proporciona una cantidad de hidrato de carbono glucémico eficaz para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto vertebrado, y en el que la comida de prueba para diagnóstico comprende menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble, y

(b) someter a ensayo la concentración de glucosa plasmática o en sangre posprandial en el sujeto.

La presente descripción describe un método de gestión de la dosificación de un fármaco que disminuye la concentración de glucosa en sangre posprandial en un sujeto vertebrado, que comprende:

(a) administrar por vía oral al sujeto una comida de prueba para diagnóstico que comprende un polisacárido, en el que la comida de prueba para diagnóstico oral proporciona una cantidad de hidrato de carbono glucémico eficaz para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto vertebrado, y en el que la comida de prueba para diagnóstico comprende menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble,

5 (b) someter a ensayo la concentración de glucosa plasmática o en sangre posprandial en el sujeto, y

(c) repetir las etapas (a) hasta (b) tras la administración del fármaco.

En los métodos descritos anteriormente, la concentración de glucosa posprandial se puede determinar a partir de una muestra biológica, tal como sangre, extraída del sujeto.

10 La presente descripción describe un método de cálculo de un valor promedio de índice glucémico de un alimento de prueba, que comprende:

(a) generar una primera curva de respuesta de glucosa para el alimento de prueba;

15 (b) generar una segunda curva de respuesta de glucosa para un alimento de referencia, en el que el alimento de referencia es una comida de prueba para diagnóstico que comprende un polisacárido, en el que la comida de prueba para diagnóstico oral proporciona una cantidad de hidrato de carbono glucémico eficaz para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto vertebrado, y en el que el alimento de referencia comprende menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble,

(c) calcular un valor de índice glucémico para el alimento de prueba de la primera y la segunda curvas de respuesta de glucosa, y opcionalmente

20 (d) repetir las etapas (a)-(c) para uno, o más de un sujeto adicional, y determinar el valor promedio de índice glucémico del alimento de prueba.

En un ejemplo del método de cálculo descrito anteriormente, la primera curva de respuesta de glucosa se genera mediante un procedimiento que comprende:

(i) administrar una porción del alimento de prueba a un sujeto, en el que la porción del alimento de prueba contiene una cantidad convencional de hidrato de carbono glucémico, y

25 (ii) medir la concentración de glucosa plasmática o en sangre en el sujeto en dos, o más de dos veces tras la administración del alimento de prueba.

En un ejemplo adicional de los métodos de cálculo descritos anteriormente, la segunda curva de respuesta de glucosa se genera mediante un procedimiento que comprende:

30 (iii) administrar una porción del alimento de referencia al sujeto, en el que la porción del alimento de referencia contiene una cantidad convencional de hidrato de carbono glucémico, y

(iv) medir la concentración de glucosa plasmática o en sangre en el sujeto en dos, o más de dos veces tras la administración del alimento de referencia.

35 En un ejemplo adicional de los métodos de cálculo descritos anteriormente, la etapa de cálculo del índice glucémico (etapa (c)) se realiza dividiendo el área bajo la primera curva de respuesta de glucosa entre el área bajo la segunda curva de respuesta de glucosa.

En los métodos de cálculo descritos anteriormente, la concentración de glucosa plasmática o en sangre puede determinarse a partir de una muestra biológica, tal como sangre, extraída del sujeto.

En otro ejemplo de los métodos de cálculo descritos anteriormente, las etapas (a)-(c) se repiten para al menos nueve sujetos adicionales.

40 La presente descripción describe un método para el diagnóstico *in vivo* de un trastorno metabólico, por ejemplo, diabetes y el precursor de la diabetes, la intolerancia a la glucosa, que comprende administrar por vía oral una cantidad calibrada de almidón en una composición, permitir que tenga lugar la digestión durante entre de 30 a 60 minutos, y obtener una muestra de sangre para el análisis y la estimación de la glucosa.

45 La presente descripción describe un kit para diagnosticar trastornos del metabolismo de hidratos de carbono en un sujeto vertebrado, que comprende una comida de prueba para diagnóstico oral que comprende un polisacárido, en el que la comida de prueba para diagnóstico oral proporciona una cantidad de hidrato de carbono glucémico eficaz para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto vertebrado, en el que la comida de prueba para diagnóstico comprende menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble, y medios adecuados para medir la glucemia, tales como un glucómetro o una tira reactiva con glucosa oxidasa.

- 5 La presente descripción describe un kit para determinar la concentración de glucosa posprandial en una muestra biológica de un sujeto vertebrado, que comprende una comida de prueba para diagnóstico oral que comprende un polisacárido, en el que la comida de prueba para diagnóstico oral proporciona una cantidad de hidrato de carbono glucémico eficaz para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto vertebrado, en el que la comida de prueba para diagnóstico comprende menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble, y medios adecuados para medir la glucemia, tales como un glucómetro o una tira reactiva con glucosa oxidasa.
- 10 La presente descripción describe un kit para determinar una respuesta de insulina posprandial en un sujeto vertebrado, que comprende una comida de prueba para diagnóstico oral que comprende un polisacárido, en el que la comida de prueba para diagnóstico oral proporciona una cantidad de hidrato de carbono glucémico eficaz para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto vertebrado, en el que la comida de prueba para diagnóstico comprende menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble, y medios adecuados para medir la glucemia, tales como un glucómetro o una tira reactiva con glucosa oxidasa.
- 15 La presente descripción describe un kit para el autodiagnóstico y la automonitorización de diabetes en un sujeto vertebrado, que comprende una comida de prueba para diagnóstico oral que comprende un polisacárido, en el que la comida de prueba para diagnóstico oral proporciona una cantidad de hidrato de carbono glucémico eficaz para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto vertebrado, en el que la comida de prueba para diagnóstico comprende menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble, y medios adecuados para medir la glucemia, tales como un glucómetro o una tira reactiva con glucosa oxidasa.
- 20 La presente descripción describe un kit para gestionar la dosificación de un fármaco que disminuye la concentración de glucosa posprandial en un sujeto vertebrado, que comprende una comida de prueba para diagnóstico oral que comprende un polisacárido, en el que la comida de prueba para diagnóstico oral proporciona una cantidad de hidrato de carbono glucémico eficaz para aumentar los niveles de glucosa en sangre en un sujeto vertebrado, en el que la comida de prueba para diagnóstico comprende menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble, y medios adecuados para medir la glucemia, tales como un glucómetro o una tira reactiva con glucosa oxidasa.
- 25 En ejemplos adicionales, la comida de prueba para diagnóstico oral descrita anteriormente contiene menos del 0,2 por ciento en peso de fibra soluble.
- La razón de (a) con respecto a (b) en la comida de prueba para diagnóstico que acaba de definirse puede ser de desde aproximadamente 1,5:1 hasta aproximadamente 2,5:1, desde aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 2,5:1, o desde aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 2,0:1.
- 30 En un ejemplo de la comida de prueba para diagnóstico definida anteriormente, el polisacárido se deriva de un grano de cereal seleccionado del grupo que consiste en cebada, avena, trigo, centeno, maíz, sorgo y mijo.
- En otro ejemplo, la comida de prueba para diagnóstico definida anteriormente comprende además una o ambas de una fuente de fibra dietética insoluble, y una fuente de aromatizante.
- En otro ejemplo, la comida de prueba para diagnóstico se proporciona en forma de una barra o bollo.
- 35 En un ejemplo adicional, el polisacárido de la comida de prueba para diagnóstico descrita anteriormente puede derivarse de harina de avena integral, harina de avena desgrasada, o ambas.
- En otro ejemplo, el monosacárido de la comida de prueba para diagnóstico definida anteriormente puede ser fructosa, glucosa, glicerina, o una mezcla de glucosa y fructosa.
- En un ejemplo adicional, el disacárido de la comida de prueba para diagnóstico descrita anteriormente es sacarosa.
- 40 La grasa dietética de la comida de prueba para diagnóstico descrita anteriormente puede comprender desde aproximadamente el 10 por ciento hasta aproximadamente el 30 por ciento de grasa saturada, y desde aproximadamente el 25 por ciento hasta aproximadamente el 75 por ciento de grasa monoinsaturada.
- 45 El uso para diagnóstico de la composición de comida de prueba dada a conocer en el documento WO 97/02050, o cualquier otra composición que contiene una cantidad significativa de fibra soluble, puede producir un bolo viscoso dentro del intestino delgado de un paciente, que contiene glucosa derivada de la digestión de la composición de comida de prueba. Debido a la viscosidad del bolo, se reduce la cantidad y tasa de absorción de glucosa en la sangre del paciente. El uso para diagnóstico de estas composiciones puede, por tanto, dar como resultado un valor medido de la respuesta glucémica en el paciente, que no refleja de manera precisa el grado en que está regulándose satisfactoriamente la captación celular de glucosa. Por ejemplo, la medición de la respuesta glucémica en un diabético tras la administración de una composición que comprende una cantidad significativa de fibra soluble, puede proporcionar una concentración de glucosa en sangre que es típica de una persona normal. El uso de estas composiciones en un método de diagnóstico puede, por tanto, conducir un diagnóstico erróneo de un sujeto diabético o un sujeto que tiene intolerancia a la glucosa como normales.
- 50

5 La composición de comida de prueba de la presente invención comprende menos del 30 por ciento de la cantidad total de fibra soluble contenida en la comida de prueba para diagnóstico dada a conocer en el documento WO 97/02050, es decir, menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble. Durante el proceso de digestión de la composición de la presente invención, la cantidad relativamente baja de fibra soluble presente en la composición no cambiará significativamente la viscosidad del fluido en el tubo digestivo, y, por tanto, no afectará significativamente a la cantidad y tasa de absorción de glucosa a través de la pared del intestino delgado. Como resultado, la composición de la presente invención puede usarse para determinar la respuesta glucémica de un paciente, que refleja de manera precisa el grado en que está regulándose satisfactoriamente la captación celular de glucosa.

10 La presente invención tiene un término de caducidad de aproximadamente dos años, es constante en sus ingredientes y puede fabricarse de manera reproducible. Además, pueden utilizarse métodos de laboratorio y bioquímicos convencionales para analizar los constituyentes de la comida de prueba para diagnóstico de la presente invención para los fines de garantía de calidad y control de calidad. Las pruebas de garantía de calidad y control de calidad de la comida de prueba para diagnóstico de Wolever *et al.* (Diabetes Care (1998) 21 336-340), sin embargo, dependen de los índices glucémicos *in vivo*.

15 Como la composición de comida de prueba de la presente invención comprende un hidrato de carbono complejo, que se digiere gradualmente en glucosa, el riesgo de un choque diabético asociado con su consumo es bajo. La fuente de almidón seleccionada es de tal pureza que es posible una calibración en cuanto a los equivalentes de glucosa.

Este sumario no describe necesariamente todas las características necesarias de la invención sino que la invención puede residir también en una subcombinación de las características descritas.

20 DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

Estas y otras características de la invención resultarán más evidentes a partir de la siguiente descripción en la que se hace la referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

25 La figura 1 ilustra la respuesta glucémica a la prueba de diagnóstico de la presente invención para un paciente normal, y un paciente que padece intolerancia a la glucosa (IGT). Los puntos representan cinco o cuatro pruebas separadas realizadas en un paciente normal o con IGT, respectivamente.

La figura 2 ilustra las respuestas glucémicas medias de once pacientes normales no obesos ("grupo control") determinadas usando tanto la prueba de tolerancia a la glucosa oral como la comida de prueba para diagnóstico de la presente invención. Cada punto de dato para las diferentes pruebas refleja el valor medio de concentración de glucosa en sangre de los pacientes en un tiempo particular.

30 La figura 3 ilustra las respuestas glucémicas medias de cinco pacientes intolerantes a la glucosa ("grupo con IGT") usando tanto la prueba de tolerancia a la glucosa oral como la comida de prueba para diagnóstico de la presente invención. Cada punto de dato para las diferentes pruebas refleja el valor medio de concentración de glucosa en sangre de los pacientes en un tiempo particular.

35 La figura 4 ilustra las respuestas glucémicas medias de trece pacientes diabéticos no insulino dependientes (tipo 2) ("grupo con diabetes") usando tanto la prueba de tolerancia a la glucosa oral como la comida de prueba para diagnóstico de la presente invención. Cada punto de dato para las diferentes pruebas refleja el valor medio de concentración de glucosa en sangre de los pacientes en un tiempo particular.

40 La figura 5 ilustra las respuestas glucémicas comparativas de la comida de prueba para diagnóstico de diabetes de la presente invención y la comida de prueba descrita en el documento WO 97/02050. Las respuestas glucémicas representadas gráficamente son para el mismo sujeto normal, no obeso.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere generalmente a productos para su uso en la detección de enfermedades metabólicas. En particular, la invención se refiere a una comida de prueba horneada y seca útil en el examen y diagnóstico precoz de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2.

45 Lo fundamental de la presente invención es el descubrimiento de que la comida de prueba para diagnóstico y/o examen seca novedosa dada a conocer en el presente documento produce una evaluación más precisa de la salud de los individuos con respecto a diabetes o intolerancia a la glucosa.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una comida de prueba para diagnóstico oral para su uso en el examen y diagnóstico precoz y gestión de la diabetes.

50 La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de la química, bioquímica, medicina, análisis nutricional y formulación de alimentos, dentro de los conocimientos de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, Bergmeyer *et al.*, eds. *Methods of Enzymatic Analysis*, Academic Press (Nueva York), U.S. Dept. HEW (1982) *Lipid and Lipoprotein Analysis: Manual of Laboratory Operations*, Lipid Research Clinics Program, (Washington, DC), AOAC (1980) *Official Methods of Analysis*

(Washington, DC), National Diabetes Group (1979) Classification and Diagnosis of diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance, Diabetes 28:1039-1057, Furia (1972 y 1980) Handbook of Food Additives, 2ª ed., Volúmenes I y II, CRC Press Inc. (West Palm Beach, FL), y Committee on Specifications, Committee on Food Protection, National Research Council (1980) Food Chemicals Codex, 3ª ed., National Academy of Sciences (Washington, DC).

Tal como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un/o”, “una”, y “el/la” incluyen la referencia al plural a menos que el contenido dictamine claramente lo contrario. Por tanto, la expresión “una medición de glucemia” puede incluir más de una medición de este tipo.

En la descripción de la presente invención, se emplearán a continuación las siguientes expresiones, y pretenden estar definidas tal como se indica a continuación. Aunque se hace referencia a la sangre como una muestra biológica en las siguientes definiciones, la expresión también pretende englobar otras muestras biológicas.

Por “forma seca” se entiende un producto que se ha horneado hasta una forma seca y tiene un contenido en humedad de <5 por ciento.

Por “respuesta glucémica” se entiende la cantidad de glucosa que se produce en la sangre tras la ingestión de un alimento, comida de prueba, o similar tomado en un punto de tiempo posprandial específico, por ejemplo, a los 30, 60, 90 y/o 120 minutos.

Puede usarse el “índice glucémico” como base para un intercambio de hidratos de carbono dietéticos y como referencia para evaluar la respuesta de glucosa a un alimento particular. (Véase, Jenkins *et al.* (1981) Am. J. Clin. Nutr. 34:362-366, y Jenkins *et al.* (1983) Diabetologia 24:257-264). El índice glucémico se define como la respuesta glucémica provocada por un alimento de prueba que contiene 50 g de hidrato de carbono glucémico, expresado como un porcentaje de la respuesta glucémica provocada por un alimento de referencia que contiene 50 g de hidrato de carbono glucémico. El alimento de referencia puede ser o bien 50 g de glucosa, habitualmente en forma de una disolución concentrada, o bien, alternativamente, una porción de pan blanco recién horneado que contiene 50 g de hidrato de carbono glucémico. Una porción de pan blanco que contiene 50 g de hidrato de carbono glucémico eleva los niveles de glucosa en sangre un 71 por ciento igual que 50 g de glucosa. No obstante, si o bien 50 g de glucosa o bien una porción de pan blanco que contiene 50 g de hidrato de carbono glucémico se usa como el alimento de referencia, cada uno se define como que tiene un índice glucémico de 100.

El índice glucémico puede determinarse tal como se describe en Wolever *et al.* (1985) Diabetes Care 8:418-428, Wolever *et al.*, Journal of the American College of Nutrition 8(3):235-247 (1989), Wolever *et al.* (1991) Am. J. Clin. Nutr. 54: 846-854, y Wolever *et al.* (1994) Am. J. Clin. Nutr. 59:1265-1269. Generalmente, el índice glucémico del alimento de prueba puede medirse *in vitro* o *in vivo*. Aunque la metodología *in vitro* es rápida y económica, no puede reproducir completamente los complejos procesos de la digestión humana. La metodología *in vivo* implica administrar el alimento de prueba a al menos diez sujetos humanos sanos tras un ayuno durante la noche. Se consume una porción de 50 g de hidrato de carbono glucémico del alimento de prueba y se miden los niveles de glucosa en sangre durante las dos horas siguientes. En una ocasión diferente, después un ayuno durante la noche, se consumen 50 g de glucosa, en forma, por ejemplo, de una disolución concentrada de glucosa, o una porción de pan blanco que contiene 50 g de hidrato de carbono glucémico, y se miden los niveles de glucosa en sangre durante las dos horas siguientes. El índice glucémico se determina dividiendo el área incremental bajo la curva de respuesta de glucosa del alimento de prueba entre el área incremental bajo la curva de respuesta de glucosa del alimento de referencia. El valor del índice glucémico final es el índice glucémico promedio de diez sujetos sanos.

Por “hidrato de carbono disponible” se entiende la cantidad de hidrato de carbono total ingerido, que se puede digerirse y absorberse. El hidrato de carbono total se calcula mediante la diferencia, es decir, el hidrato de carbono total (“TC”) se calcula usando la ecuación $TC = S - M - A - F - P$, en la que S es el peso de la muestra de alimento, M es el contenido en humedad, A es el contenido en ceniza, F es el contenido en grasa y P es el contenido en proteína. Los métodos para la medición de humedad, ceniza, grasa y proteína se describen en, por ejemplo, AOAC Official Methods of Analysis (1980) Washington, DC, Association of Official Analytical Chemists. El hidrato de carbono disponible es la diferencia entre el hidrato de carbono total y la fibra dietética en una muestra de alimento. La fibra dietética puede medirse, por ejemplo, según el método de Prosky *et al.* (1988) J. Assoc. Off. Anal. Chem. 71:1017.

Por “hidrato de carbono glucémico” se entiende glucosa o un hidrato de carbono complejo, tal como un polisacárido glucémico, por ejemplo almidón, que puede metabolizarse o reducirse a glucosa. La digestión y absorción del hidrato de carbono glucémico tiene un efecto medible sobre la concentración de glucosa en sangre de un individuo.

Por “gestión de trastornos del metabolismo de hidratos de carbono” se pretende que la prueba pueda usarse para establecer y gestionar la dosificación de fármacos.

Por “controlado desde el punto de vista médico” se entiende que una comida de prueba para diagnóstico contiene una fuente de hidrato de carbono que proporciona una cantidad normalizada y calibrada de hidrato de carbono glucémico que, cuando se administra a un sujeto, produce una respuesta glucémica en ese sujeto. La presente prueba no requiere la recalibración periódica siempre que se suministre una cantidad normalizada de hidrato de carbono en cada comida de prueba.

Una “concentración de referencia” de glucosa en una muestra biológica es aquella concentración que se ha notificado como normal para un sujeto sano, no obeso y no diabético. La concentración de referencia puede ser en referencia a la concentración de glucosa en ayunas o en referencia a la de glucosa posprandial. Tales concentraciones de referencia se describen, por ejemplo, en National Diabetes Group (1979) Diabetes 28:1039-1057, y WHO Expert Committee (1980) Diabetes Mellitus, Ginebra, World Health Organisation (Tech. Rep. Ser. No. 646). Además, una concentración de referencia puede ser una referencia intrasujeto, es decir, una concentración de glucosa o insulina en una muestra biológica obtenida previamente del sujeto que se vuelve a someter a prueba.

Por “sujeto vertebrado” se entiende cualquier miembro del subfilo de los cordados, incluyendo, sin limitación, mamíferos tales como ganado, ovejas, cerdos, cabras y el hombre; animales domésticos tales como perros y gatos; y aves, incluyendo aves domésticas, salvajes y de caza tales como gallos y gallinas incluyendo pollos, pavos, y otras aves gallináceas. La expresión no indica una edad particular. Por tanto, se pretende cubrir tanto animales adultos como recién nacidos.

Los términos “autodiagnóstico”, “autoaprendizaje” y “automonitorización” pretenden englobar el uso de la comida de prueba para diagnóstico en una práctica no clínica. Por tanto, por ejemplo, el autodiagnóstico pretende englobar no solo el uso de la comida de prueba para diagnóstico por parte de un sujeto humano en sí mismo para el diagnóstico de un trastorno del metabolismo de hidratos de carbono, sino también el uso de la comida de prueba para diagnóstico por una tercera parte para el diagnóstico de un trastorno del metabolismo de hidratos de carbono en otro sujeto vertebrado.

Una “muestra biológica” puede derivarse de una variedad de fuentes, por ejemplo, tejidos o líquidos biológicos humanos u otros mamíferos, incluyendo sangre (suero o plasma), orina, líquido cefalorraquídeo, líquido linfático, y similares.

La expresión “glucosa en sangre” pretende significar glucosa, medida en sangre completa, suero o plasma extraído de una vena o un lecho capilar. Las fuentes típicas de sangre capilar incluyen una punción en el lóbulo de la oreja, el talón o el dedo. Un experto habitual en la técnica reconocerá que el nivel de glucosa en sangre variará ligeramente dependiendo de la fuente.

Los niveles de glucosa en una muestra biológica pueden medirse con cualquier método conocido en la técnica. A este respecto, los niveles de glucosa pueden medirse usando el método de la hexoquinasa (Bergmeyer *et al.* (1974) en Bergmeyer *et al.*, eds. Methods of Enzymatic Analysis, Academic Press (Nueva York)). En resumen, este ensayo conlleva incubar simultáneamente la muestra biológica con la enzima hexoquinasa, que cataliza la transferencia del grupo γ -fosfato de adenosina trifosfato (“ATP”) a glucosa para formar glucosa-6-fosfato y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, que, en presencia de nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (“NADP”), cataliza la conversión de glucosa-6-fosfato en 6-fosfogluconato y NADP reducido (“NADPH”). El NADPH resultante se acopla a la reducción de yodonitrotetrazolio (“INT”), u otro reactivo que cuando se reduce químicamente forma una especie detectable colorimétricamente, para formar INT-formazano.

Opcionalmente, puede medirse la glucosa, por ejemplo, usando la conversión catalizada por glucosa oxidasa de glucosa en ácido glucónico, produciendo de ese modo peróxido de hidrógeno, que puede detectarse colorimétricamente mediante, por ejemplo, la incubación con 4- aminoantipirina y p-hidroxibencenosulfonato o o-dianisidina en presencia de peroxidasa para producir las especies detectables colorimétricamente de colorante de quinoneimina o o-dianisidina oxidada, respectivamente. Mediante comparación con una curva patrón generada usando cantidades conocidas de glucosa, puede determinarse la cantidad de glucosa en la muestra.

Los componentes individuales requeridos para los ensayos de glucosa descritos anteriormente, así como kits para ello, pueden obtenerse de cualquier fuente comercial, por ejemplo, Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO).

La comida de prueba para diagnóstico con hidrato de carbono seca dada a conocer y reivindicada en el presente documento contiene una fuente de hidrato de carbono que proporciona una cantidad de un polisacárido (hidrato de carbono complejo), tal como almidón, que se ha calibrado y normalizado para proporcionar una cantidad seleccionada de hidrato de carbono glucémico con la ingestión de la comida de prueba por parte de un sujeto vertebrado. Un ejemplo particular de un polisacárido es el almidón de avena formulado con una cantidad mínima de β -glucano procedente del grano de avena, u otro grano de cereal incluyendo, sin limitación, cualquiera de los diversos cultivares de, por ejemplo, cebada, avena, trigo, centeno, maíz, sorgo y mijo, u otra fuente, tal como patata, boniato, canna, arrurruz, tapioca (mandioca) sagú, *Arum*, triticale, arroz, amaranto, quinoa, judías, guisantes, lentejas, castañas, cacahuets, inulina, liquen, o similares. Alternativamente, puede incluirse cualquier almidón sintético bien conocido en la técnica como una fuente de hidrato de carbono. También pueden incluirse otros ingredientes tales como proteína, grasa, y potenciadores de palatabilidad y textura y similares.

La presente invención contiene una fuente de hidrato de carbono equilibrada fisiológicamente, pero es necesario que contenga las necesidades dietéticas recomendadas de hidrato de carbono, grasa y proteína. Las necesidades diarias recomendadas para diabéticos son las mismas que aquellas para personas normales, con el 30 por ciento de las necesidades de energía diaria procedentes de grasas, el 10-20 por ciento de proteínas y el 40-50 por ciento de hidratos de carbono (Asociación Americana de Diabetes).

En particular, la composición de la presente invención tiene un contenido en fibra soluble de menos del 0,5 por ciento en peso, o más particularmente menos del 0,2 por ciento en peso. Como resultado, la administración de la composición de

- la presente invención a un sujeto no aumentará significativamente la viscosidad del fluido dentro del intestino delgado, y, por tanto, no da como resultado una reducción significativa de la absorción de glucosa a través del intestino delgado y hacia la sangre del sujeto
- 5 La comida de prueba para diagnóstico de la presente invención puede contener desde aproximadamente el 45 hasta aproximadamente el 55 por ciento en peso, desde aproximadamente el 45 hasta aproximadamente el 50 por ciento en peso, o cualquier valor o subintervalo entre estos intervalos, de un polisacárido (hidrato de carbono complejo).
- 10 La comida de prueba puede también contener desde aproximadamente el 10 hasta el aproximadamente 35 por ciento en peso, desde aproximadamente el 10 hasta el 30 en peso, desde aproximadamente el 10 hasta el 25 por ciento en peso, desde aproximadamente el 10 hasta el 20 por ciento en peso, o cualquier valor o subintervalo entre estos intervalos, de mono y disacáridos.
- 15 Además, la comida de prueba puede contener desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso, desde aproximadamente el 15 hasta aproximadamente el 25 por ciento en peso, desde aproximadamente el 15 hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso, o cualquier valor o subintervalo entre estos intervalos, de grasa, de la cual desde aproximadamente el 10 por ciento hasta aproximadamente el 30 por ciento es grasa saturada, desde aproximadamente el 25 por ciento hasta aproximadamente el 75 por ciento o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, o desde aproximadamente el 45 por ciento hasta aproximadamente el 55 por ciento o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, es grasa monoinsaturada, y el resto es grasa poliinsaturada.
- 20 La comida de prueba de la presente solicitud también contiene desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 8 por ciento en peso o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, de proteína, y opcionalmente de aproximadamente 3 a 5 gramos, o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, de fibra dietética total.
- Además, la comida de prueba para diagnóstico de la presente invención puede contener desde aproximadamente el 45 hasta el 55 por ciento en peso, o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, de hidratos de carbono glucémicos.
- 25 La razón de la cantidad del polisacárido (expresado en tanto por ciento en peso) con respecto a la suma de las cantidades del monosacárido y el disacárido (cada uno expresado en tanto por ciento en peso) puede ser de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 2,8:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, desde aproximadamente 1,3 hasta aproximadamente 2,8:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, desde aproximadamente 1,4 hasta aproximadamente 2,5:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, desde aproximadamente 1,5:1 hasta aproximadamente 2,5:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, desde aproximadamente 1,7:1 hasta aproximadamente 2,5:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, desde
- 30 aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 2,5:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, desde aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 2,3:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, o desde aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 2,0:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos. En otros ejemplos, la razón de la cantidad de polisacárido con respecto a la suma de las cantidades de monosacárido y disacárido es de desde aproximadamente 1,5:1 hasta aproximadamente 2,0:1 o cualquier valor o subintervalo entre los
- 35 mismos, o desde aproximadamente 1,5:1 hasta aproximadamente 1,8:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos.
- La razón de la cantidad del polisacárido con respecto a la cantidad de proteína (cada uno expresado en tanto por ciento en peso) puede ser de desde aproximadamente 1,5:1 hasta aproximadamente 9,0:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, desde aproximadamente 1,7:1 hasta aproximadamente 4,5:1 o cualquier valor o subintervalo entre los
- 40 mismos, desde aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 4,0:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, desde aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 3,5:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, o desde aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 3,0:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos.
- La razón de la cantidad del polisacárido con respecto a la cantidad de grasa total (cada uno expresado en tanto por ciento en peso) puede ser de desde aproximadamente 1,5:1 hasta aproximadamente 6,0:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, desde aproximadamente 1,7:1 hasta aproximadamente 4,5:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, desde aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 4,0:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, desde aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 3,5:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, o desde aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 3,0:1 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos.
- 45
- 50 Además, la comida de prueba de la presente solicitud puede tener una razón de hidratos de carbono glucémicos totales con respecto a hidratos de carbono totales (cada uno expresado en tanto por ciento en peso) de desde aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:1,25 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos, o desde aproximadamente 1:1,67 hasta aproximadamente 1:1,25 o cualquier valor o subintervalo entre los mismos.
- 55 Ejemplos de grasa usada en las composiciones de comida de prueba de la presente invención son grasa obtenida de aceites vegetales, tales como aceite de canola, aceite de colza, aceite de lino, aceite de borraja, aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de coco, aceite de onagra, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de almendras, aceite de cacahuete, aceite de linaza, y aceite de maíz, aceites de pescado tales como aceite de hígado de bacalao o aceite de hipogloso, grasa de avena extraída o similares, proteína obtenida de harina de soja, ovoalbúmina, ovoglobulina, gluten

de trigo, lactosuero, lactoglobulina, lactoalbúmina, aislados de carne y sangre, albúmina sérica, aislados de proteína de pescado, aislados de leguminosas, proteína de soja, proteína de quinua, o similares.

5 Con el fin de aumentar la palatabilidad de la comida de prueba, puede añadirse a la comida de prueba aromatizante tal como zumo de manzana, canela, vainilla, limón, o extractos de naranja, sabor a almendras, o similares. Pueden incorporarse otros aditivos alimentarios convencionales en la comida de prueba, por ejemplo, acidulantes, agentes antiglomerantes, adyuvantes de horneado, agentes blanqueadores, agentes de tamponamiento, colorantes, fijadores del color, medios de cocción, acondicionadores de la masa, emulsionantes, enzimas, agentes reafirmantes, potenciadores del aroma, aromas, humectantes, agentes de fermentación, sustancias masticatorias, agentes de maduración, neutralizadores, edulcorantes no nutritivos, nutrientes y complementos dietéticos, conservantes, fuentes de proteína, sustitutos de la sal, secuestrantes, estabilizadores, edulcorantes, texturizantes, espesantes, vitaminas, y similares. Véanse, por ejemplo, Furia (1972 y 1980) Handbook of Food Additives, 2ª ed., Volúmenes I y II, CRC Press Inc. (West Palm Beach, FL).

15 Un ejemplo de una comida de prueba, que proporciona 406,5 kcal de energía, comprende 50,0 gramos de hidrato de carbono (49 por ciento de la energía de la comida) que comprende almidón extraído de avena mondada, 19,9 gramos de grasa (44 por ciento de la energía de la comida) que comprende grasa de avena y vegetal, 6,69 gramos de proteína (7 por ciento de la energía de la comida) que comprende proteína derivada de harina de avena y ovoalbúmina, 4,30 gramos de fibra dietética total que comprende β -glucano derivado de harina de avena integral, y aromas de vainilla y mantequilla como aromatizante.

20 La cantidad de hidrato de carbono glucémico en la comida de prueba puede calibrarse para lograr una respuesta glucémica seleccionada. Puede obtenerse una respuesta glucémica de referencia usando, por ejemplo, un patrón de glucosa líquida oral que contiene una cantidad de glucosa, por ejemplo 50 gramos, 75 gramos o 100 gramos de glucosa. La cantidad de hidrato de carbono glucémico en una comida de prueba puede normalizarse para lograr una respuesta glucémica posprandial seleccionada a los 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 120 minutos, o similares. Para una comida de prueba calibrada frente a una referencia de glucosa líquida oral, la respuesta glucémica de referencia puede determinarse usando una bebida de glucosa líquida oral de 75 gramos, por ejemplo, Glucodex®.

30 El polisacárido puede prepararse a partir de granos de cereal, tales como avenas, usando el método dado a conocer en la patente estadounidense n.º 4.435.429, concedida a Burrows *et al.* En resumen, el procedimiento implica la separación del tejido endospermico de otros tejidos en grano empapando en primer lugar el grano en un medio acuoso, pH 3-7, a de 400°C a 700°C hasta que el grano haya absorbido al menos su propio peso del medio acuoso y la parte del endosperma del grano se haya licuado mediante la acción de enzimas autóctonas de la pared celular. El grano se separa entonces bajo presión para liberar prácticamente todo el endosperma licuado. El endosperma puede separarse entonces de los demás tejidos del grano. El grano puede ser integral, descascarado o sin cáscara. El medio acuoso puede contener hasta aproximadamente el 0,1 por ciento en peso de SO₂. Usando este método, puede producirse harina blanquecina, de bajo contenido en fibra en estado húmedo o seco lista para un fraccionamiento adicional.

35 Opcionalmente, el polisacárido se deriva de granos de cereal, tales como granos de avena, que pueden prepararse usando el método descrito en la patente estadounidense n.º 5.169.660, concedida a Collins *et al.* El método implica remojar en primer lugar el grano de cereal en agua durante un periodo de tiempo suficiente para licuar sustancialmente por completo el endosperma. El grano remojado se macera entonces en una disolución acuosa de etanol para liberar el endosperma líquido.

40 Entonces se separa el salvado insoluble y se recupera de la disolución acuosa de etanol y se separa la harina insoluble y se recupera de la disolución acuosa de etanol sin salvado. La recuperación del salvado y la harina insoluble de la disolución acuosa de etanol puede efectuarse haciendo pasar la disolución por tamices de malla secuencialmente más fina. Este método es particularmente útil para producir salvado y harina relativamente puros de granos de avena, trigo y centeno.

45 La comida de prueba puede estar en cualquier forma física sólida tal como una barrita, oblea, bollo, galleta, o similares. En un ejemplo, la comida de prueba está en forma de galletas, cada una de las cuales puede suministrar 5 gramos de hidratos de carbono glucémicos. La comida puede normalizarse para 50 gramos ó 75 gramos de hidratos de carbono glucémicos, o puede administrarse por kilogramo de masa corporal del paciente.

50 El hidrato de carbono complejo dentro de la composición de la presente invención debe digerirse antes de que la glucosa se libere y se absorba. Puesto que la digestión será específica para el sujeto de prueba, la liberación y absorción de glucosa serán específicas para ese individuo. El proceso de absorción también tendrá lugar en el contexto de una comida sólida normal, y la cinética de la absorción de glucosa se relacionará con acontecimientos fisiológicos "normales" más que una prueba o comida modificada especialmente.

55 Como resultado, las determinaciones de glucosa en sangre con la composición de comida de prueba de la presente invención serán precisas y se referirán a la fisiología normal de un individuo. Esto permite la detección rápida del estado diabético, con frecuencia en un tiempo antes de que se establezca la diabetes desarrollada, permitiendo que se tomen acciones reparadoras tempranas.

5 La comida de prueba de la presente invención puede prepararse mediante métodos rutinarios bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los componentes de la comida de prueba pueden combinarse en proporciones predeterminadas con un agente aglutinante, si es necesario, seleccionado de manera que conserve las proporciones de componentes del producto, por ejemplo, huevo entero en polvo, o gluten de trigo, para formar una mezcla. La mezcla puede moldearse, prensarse, verterse, extruirse, o conformarse de otro modo en una forma deseada. El producto conformado también puede hornearse, someterse a vapor, secarse, o procesarse de otro modo, según se requiera, para establecer la forma. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.200.215 de Slade *et al.*

10 La comida de prueba dada a conocer en el presente documento produce una medición de la respuesta de glucosa posprandial más precisa (CV \approx 3 por ciento-5 por ciento) y más fisiológica en comparación con las bebidas de glucosa líquidas tales como Glucodex®. Además, la comida de prueba seca produce respuestas más precisas que las comidas líquidas tales como Enrich® (Ross Laboratories, Montreal, Canadá). Por tanto, usando la comida de prueba seca, es posible predecir la respuesta glucémica con un error de solo el 3 por ciento-5 por ciento. Por consiguiente, la comida de prueba seca puede usarse como sustituto para el patrón de glucosa líquida de 75 gramos para el diagnóstico y/o la gestión de la diabetes y la intolerancia a la glucosa o para la regulación de la hipoglucemia. Además, la comida de prueba puede usarse para determinar la respuesta de glucosa posprandial.

15 Las mediciones de glucemia en ayunas convencionales son poco fiables para la evaluación de trastornos del metabolismo de hidratos de carbono porque hasta el 39 por ciento de los sujetos en el intervalo superior de los niveles de glucosa en ayunas normales muestran respuestas de glucosa posprandial diabéticas. Por tanto, sólo pueden encontrarse con una exposición a hidrato de carbono posprandial de 60 minutos o más. Usando la comida de prueba seca novedosa dada a conocer en el presente documento, puede iniciarse una evaluación de la respuesta de glucosa posprandial 30-45 minutos antes de los análisis de laboratorio clínico, por ejemplo, un sujeto ingiere la comida de prueba 30-45 minutos antes de que la sangre se extraiga en la clínica. Además, la comida de prueba puede usarse para el autodiagnóstico, autoaprendizaje y la automonitorización de la glucemia.

20 Además, la comida de prueba para diagnóstico puede usarse en la gestión de trastornos del metabolismo de hidratos de carbono. En particular, la comida de prueba puede usarse como una comida de prueba convencional para ajustar la dosificación del fármaco para el tratamiento de estas enfermedades en sujetos individuales con agentes antidiabéticos orales. Por ejemplo, los inhibidores de la α -glucosidasa, por ejemplo, acarbosa, son una clase de fármacos que mejoran el control de la glucemia en diabéticos (Clissold *et al.* (1988) *Drugs* 35:214-243; Chiasson *et al.* (1994) *Ann. Int. Med.* 121:928-935). Tras una comida de prueba líquida, el tratamiento con acarbosa provoca una disminución en el pico de glucosa media determinado a los 90 minutos de manera posprandial en pacientes con DMNID (Chiasson *et al.*, citado anteriormente). Sin embargo, la flatulencia, distensión abdominal y diarrea son los principales efectos secundarios asociados con los inhibidores de la α -glucosidasa. Por tanto, es deseable ajustar la dosis de acarbosa a la dosis requerida para suprimir la glucosa plasmática posprandial.

25 La comida de prueba para diagnóstico dada a conocer en el presente documento también proporciona un método mediante el cual pueden ajustarse tales regímenes de dosificación hasta un nivel óptimo. Con el fin de evaluar la dosificación de los fármacos requeridos para disminuir la glucemia posprandial una cantidad predeterminada, puede administrarse una comida de prueba sólida a un sujeto y monitorizarse los niveles de glucosa plasmática a los 0 (es decir, el nivel en ayunas de 10 a 16 horas) 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. El área incremental bajo la curva de respuesta glucémica se calcula geoméricamente, ignorando el área bajo el valor en ayunas (Wolever *et al.* (1991) *Am. J. Clin. Nutr.* 54: 846-854). Este procedimiento se repite tras la administración del agente antidiabético para determinar si el fármaco produce la disminución deseada en la respuesta glucémica. La dosis del fármaco administrado se ajusta entonces de forma ascendente o descendente según sea necesario para lograr el efecto deseado. El procedimiento se repite tan a menudo como sea necesario hasta que se logre la respuesta farmacológica deseada. Además, la eficacia del tratamiento puede evaluarse periódicamente y ajustarse la dosificación del fármaco según sea necesario.

35 Puede realizarse una determinación de la eficacia de un fármaco antidiabético, y si se requiere el ajuste de la dosificación de fármacos, monitorizando los cambios en la concentración de glucosa en sangre posprandial tras la administración del fármaco. Los límites aceptables de un cambio inducido por el fármaco en la concentración de glucosa en sangre posprandial que se indica como o bien una eficacia aceptable o bien una necesidad de ajuste adicional de la dosificación se conocen bien por los expertos en la técnica.

40 Por ejemplo, se acepta generalmente que, en un sujeto que se ha tratado con una primera dosis de un agente antidiabético, una segunda dosis superior o inferior del agente que efectúan respectivamente una disminución o un aumento de la glucemia de aproximadamente 2 mmol/l se considera igualmente eficaz.

45 En individuos con diabetes mellitus, el control de los niveles de glucosa en sangre está alterado. O bien la producción de insulina está disminuida o ausente, o bien la capacidad del cuerpo para utilizar la insulina es defectuosa. En ausencia de insulina, o la capacidad alterada de la insulina para llevar la glucosa al interior de las células, el consumo de hidratos de carbono glucémicos, y la posterior absorción de glucosa, conlleva que la glucosa permanece en la sangre durante periodos de tiempo mas largos de lo normal. Estos niveles elevados de glucosa en sangre son la causa de muchas de las complicaciones asociadas con la diabetes, tales como enfermedad cardiaca, accidentes cerebrovasculares, lesión nerviosa y renal, etc.

Los diabéticos son altamente sensibles a la cantidad de hidrato de carbono ingerido debido a los niveles elevados de glucosa en sangre resultantes. Se requiere un control preciso de los niveles de glucosa en sangre. Para hacer esta tarea más sencilla, se determina el índice glucémico de los alimentos de modo que los diabéticos pueden estimar cuales serán sus niveles de glucosa en sangre resultantes después de tomar determinados alimentos.

5 Tal como se indicó anteriormente, el pan blanco puede usarse como el alimento de referencia para calcular el índice glucémico de un alimento de prueba. Aunque el pan se hornea a partir de ingredientes pesados, la composición de estos ingredientes puede variar entre lotes. La composición del pan también variará dependiendo de dónde se hornea. Por tanto, existe una pequeña uniformidad o normalización global disponible con el pan blanco.

10 Como alternativa al uso del pan blanco, la comida de prueba normalizada de la presente solicitud podría usarse como el alimento de referencia. Los ingredientes de la comida de prueba están altamente normalizados y son de calidad controlada, y cada lote es esencialmente idéntico. Diferentes laboratorios de prueba del índice glucémico pueden usar la comida de prueba para garantizar la continuidad y, por tanto, como una comida de referencia convencional global. Puesto que la comida de prueba puede producirse en porciones que contienen 5 g de hidrato de carbono glucémico, no hay necesidad de utilizar una comida normalizada de 50 g. Las porciones de la comida de prueba también pueden
15 seleccionarse para suministrar una dosis más pequeña. Esto puede estar más en línea con los tamaños de porción promedio de diferentes alimentos y más fáciles para fines comparativos.

La comida de prueba de la presente solicitud puede, por tanto, usarse para desarrollar alimentos indexados, y también puede usarse como una referencia normalizada en el desarrollo de productos que contienen cereales y azúcares, no solo para seres humanos, sino también para mascotas y ganado.

20 Un uso adicional de la comida de prueba seca es en el área del autodiagnóstico y la automonitorización. Usando técnicas disponibles actualmente bien conocidas por aquellos en la técnica, un sujeto puede obtener muestras de sangre posprandial y en ayunas que pueden analizarse para determinar los niveles de glucosa usando, por ejemplo, el glucómetro Elite Diabetes Care System de Bayer (Bayer AG, Leverkusen, Alemania), el sistema de monitorización de glucosa en sangre Surestep de LifeScan (Lifescan, Inc., Milpitas, California), y el medidor de glucosa en sangre Accu-Chek Instant de Roche (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza).
25

Haciendo referencia a la figura 1, se muestra la respuesta glucémica a la comida de prueba de la presente invención para un paciente normal, y un paciente que padece intolerancia a la glucosa (IGT). Está claro que puede medirse una respuesta glucémica en un plazo de 30-45 minutos desde el consumo de la comida de prueba. La respuesta varía según el estado del paciente que toma la prueba, y es indicativa de su diagnóstico. Los puntos son el promedio de
30 cuatro o cinco pruebas separadas realizadas en el paciente con IGT y el paciente normal, respectivamente.

Ha de entenderse que aunque la invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas preferidas de la misma, que la descripción anterior así como los ejemplos que siguen pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la invención.

35 Se exponen los siguientes ejemplos de modo que proporcionen a los expertos habituales en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo preparar y usar los compuestos de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tomarse en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C, y la presión es o está cerca de la atmosférica.

Materiales y métodos:

40 Se recogieron muestras de sangre capilar mediante punción en el dedo ($\approx 200 \mu\text{l}$) en tubos de fluoro-oxalato y se almacenaron a -20°C durante un máximo de 24 horas. Se midió la glucosa en sangre completa usando un analizador de glucosa modelo 2300 STAT (Yellow Springs Instruments, Ohio). Se calcularon geoméricamente las áreas incrementales bajo las curvas de respuesta glucémica ("AUC"), ignorando el área bajo el valor en ayunas (Wolever *et al.* (1991) Am. J. Clin. Nutr. 54:846-854).

45 Se midió la glucosa plasmática usando el método de la hexoquinasa (Bergmeyer *et al.* (1974) en Bergmeyer *et al.*, eds. Methods of Enzymatic Analysis, Academic Press (Nueva York)).

Se aprobaron todos los procedimientos en los que participaron sujetos humanos por el Comité Ético de la Universidad de Alberta u otro comité de revisión apropiado.

EJEMPLO 1. Comida de prueba para diagnóstico con hidrato de carbono oral sólida.

50 Se combinaron los siguientes componentes en las cantidades indicadas a continuación en las tablas 1 y 2 para producir un producto húmedo para su uso en la preparación de la composición de comida de prueba

Tabla 1. Composición de la pasta usada para la preparación de la comida de prueba del documento WO 97/02050 (comparativa)

Ingrediente	Peso (gramos)	% de peso total
Agua	44	33,02
Copos de avena arrollada	19,82	14,88 [9,82 de polisacárido (hidrato de carbono glucémico), (A)]
Harina molida en molino de púas	13,21	9,91 [6,54 de polisacárido (hidrato de carbono glucémico), (B)]
Almidón molido en molino de púas	13,21	9,91 [8,52 de polisacárido (hidrato de carbono glucémico), (C)]
Salvado de avena	6,60	4,95
Miel líquida	9,55	7,17 [5,59 de mono y disacáridos (D); 2,15 de glucosa (hidrato de carbono glucémico), (E)]
Aceite de canola	7,78	5,84
Proteína de soja	5,73	4,3
Azúcar	3,69	2,77(F) [1,38 de glucosa (hidrato de carbono glucémico), (G)]
Glicerina	3,34	2,51
Gluten	2,86	2,15
Levadura en polvo	2,19	1,65
Canela	1,10	0,82
Sal	0,12	0,09
Pimienta de Jamaica	0,04	0,03
Peso total	133,24	
% de peso total de hidrato de carbono glucémico (A+B+C+E+G), I	28,41	
% de peso total de hidratos de carbono (A + B + C + D + F), II	33,24	
I/II	0,85	
% de peso total de polisacáridos (hidrato de carbono glucémico) (A + B)	24,88	

+ C), III	
% de peso total de mono y disacáridos (D + F), IV	8,36
III/IV	2,97
% de peso total de hidrato de carbono glucémico en el producto final producido a partir de la pasta	39,76
% de peso de fibra soluble en el producto final producido a partir de la pasta	Un mínimo del 1,5% en peso.

Tabla 2. Composición de la pasta usada para formar la barra de comida de prueba de la presente invención

Ingrediente	Peso (gramos)	% de peso total
Azúcar granulado	110	8,1 (C) [4,05 de glucosa (hidrato de carbono glucémico), (F)]
Fructosa	135	9,94 (D)
Bicarbonato de sodio	6,6	0,49
Levadura en polvo	8,8	0,65
Aroma a mantequilla	3,1	0,23
Aroma a vainilla	1	0,07
Sal	1,76	0,13'
Harina de avena integral	441	32,47 [21,43 de polisacárido (hidrato de carbono glucémico), (A)]
Harina de avena desgrasada	244	17,97 [14,38 de polisacárido (hidrato de carbono glucémico), (B)]
Lactosuero en polvo	29,9	2,2
Manteca	129,3	9,52
Azúcar invertido	129,3	9,52 [7,33 de glucosa-fructosa (E); 3,66 de glucosa (hidrato de carbono glucémico), (G)]
Lecitina de soja	5,71	0,42
Huevo entero líquido	56,3	4,15
Agua	56,3	4,15
Peso total	1358,07	
% de peso total de hidrato de carbono glucémico (A+B+C+E+G), I	43,52	

% de peso total de hidratos de carbono (A+B+C+D+F), II	61,18
I/II	0,71
% de peso total de polisacáridos (hidrato de carbono glucémico) (A + B), III	35,81
% de peso total de mono y disacáridos (C+D+E), IV	25,36
III/IV	1,41
% de peso total de hidrato de carbono glucémico en el producto final producido a partir de la pasta	50,5
% de peso de fibra soluble en el producto final producido a partir de la pasta	Inferior al 0,5% en peso.

A continuación se proporciona en la tabla 3 un análisis típico de una comida de prueba para diagnóstico oral sólida de 100 gramos de la presente invención.

Tabla 3:

	Mejor modo para 50 gramos de hidrato de carbono glucémico	Fuente
Peso de la comida	100 gramos	
Hidrato de carbono glucémico	50,0 gramos (200 kcal; 49% de la energía total)	almidón de avena, harina de avena, y azúcares
Grasa	19,9 gramos (179 kcal; 44% de la energía total)	harina de avena integral y manteca
Proteína	6,69 gramos (27 kcal; 7% de la energía total)	harina de avena y ovoalbúmina
Fibra soluble	<0,5 gramos de fibra soluble, tal como β -glucano)	harina de avena
Aromatizante		aromas a vainilla y mantequilla

5

Ejemplo 2. Respuestas glucémicas a la comida de prueba

10 Un sujeto normal (M2) y un sujeto con IGT (M4), cada uno en ayunas, consumieron la composición de comida de prueba de la presente invención para proporcionar una carga de 50 gramos de hidrato de carbono. Se realizaron mediciones de glucemia, utilizando un glucómetro de Bayer y tiras reactivas Elite en diversos puntos de tiempo antes de y después del consumo de la composición de comida de prueba. Las mediciones de glucosa en mmol/l se muestran en la figura 1. Las mediciones se tomaron después de consumir la comida de prueba en cuatro ocasiones diferentes tras un ayuno durante la noche.

Ejemplo 3. Comparación entre las respuestas glucémicas a la comida de prueba y a la prueba de tolerancia a la glucosa oral

15 Se estudiaron tres grupos de adultos (≥ 18 años de edad): 11 sujetos normales no obesos (índice de masa corporal ("IMC"), $IMC < 27 \text{ kg/m}^2$); 5 sujetos con intolerancia a la glucosa ("IGT") en el plazo de los últimos doce meses; y 13

- sujetos con diabetes no insulino dependientes (tipo 2) tratados solamente con dieta. Los sujetos se estudiaron después de un ayuno de 10-12 horas durante la noche en dos mañanas separadas en un periodo de dos semanas.
- Los sujetos consumieron o bien 75 gramos de glucosa en 300 ml de agua con aroma a naranja (Glucodex®) o bien una comida de prueba para diagnóstico con hidrato de carbono seca de 100 gramos. Se aleatorizó el orden de las pruebas, consumiendo la mitad de los sujetos en primer lugar la comida de prueba de glucosa oral, y la mitad en primer lugar la comida de prueba.
- Se tomó la disolución de glucosa con 250 ml de agua, y se tomó la comida de prueba con 450 ml de agua. Ambas pruebas se consumieron en un plazo de 10 minutos.
- Se obtuvieron tanto muestras de sangre capilar como venosa en cada punto de tiempo. Se tomó la muestra de sangre capilar de una punción de un dedo inmediatamente después de haberse obtenido la muestra venosa por medio de una cánula intravenosa. Se recogieron las muestras de sangre antes de (t_0 = inicio del consumo de la comida de prueba) y a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de empezar a tomarla y se analizó la glucosa en sangre completa en un laboratorio clínico usando procedimientos convencionales.
- Las figuras 2, 3 y 4 muestran la cinética de las respuestas glucémicas a la comida de prueba y la prueba de tolerancia a la glucosa oral para cada uno de los grupos estudiados. La concentración de glucosa en sangre en ayunas media fue similar antes de cada una de las dos pruebas. Tras la ingestión de glucosa, la glucemia media fue significativamente mayor que tras la ingestión de la comida de prueba para cada punto de tiempo. Sin embargo, las respuestas glucémicas para ambas pruebas muestran una clara delimitación entre los grupos que permite una diferenciación del estado glucémico.
- Ejemplo 4 Comparación de las respuestas glucémicas a la comida de prueba del documento WO 97/02050 y a la comida de prueba para diabetes de la presente invención
- Se estudió un individuo normal sano (> 18 años de edad; IMC < 27 kg/m²). Tras un ayuno de 10-12 horas durante la noche en dos mañanas separadas en un periodo de tres días.
- Un sujeto consumió una comida de prueba tal como se describe o bien en el documento WO 97/02050 o bien en la presente invención. Se tomaron las comidas con 450 ml de agua. Se consumieron ambas pruebas en un plazo de 10 minutos.
- Se obtuvieron muestras de sangre capilar en cada punto de tiempo. Se tomó la muestra de sangre capilar de una punción en un dedo inmediatamente después que se hubiera obtenida la muestra venosa por medio de una cánula intravenosa. Se recogieron las muestras de sangre antes de (t_0 = inicio del consumo de la comida de prueba) y a los 30, 60, 90 y 120 minutos.
- La figura 5 muestra la cinética de las respuestas glucémicas a cada comida de prueba. La concentración glucosa en sangre en ayunas media fue similar antes de cada una de las dos pruebas. Tras la ingestión de la comida de prueba actual, la glucemia media fue significativamente mayor que tras la ingestión de la comida de prueba del documento WO 97/02050.
- La presente invención se ha descrito con respecto a realizaciones preferidas.
- En la memoria descriptiva, la expresión “que comprende” se usa como una expresión de extremos abiertos, sustancialmente equivalente a la frase “que incluye pero no se limita a”, y la expresión “comprende” tiene un significado correspondiente. La cita de las referencias no es una admisión de que dichas referencias son técnica anterior de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida, que comprende:
 - (a) desde el 35 hasta el 55 por ciento en peso de un polisacárido glucémico;
 - (b) desde el 10 hasta el 35 por ciento en peso de mono y disacáridos, comprendiendo glucosa los mono y di-sacáridos;
 - (c) desde el 10 hasta el 25 por ciento en peso de grasa dietética, y
 - 5 (d) desde el 5 hasta el 8 por ciento en peso de proteína dietética,
 comprendiendo la comida de prueba para diagnóstico oral sólida menos del 0,5 por ciento en peso de fibra soluble, y estando la comida de prueba para diagnóstico oral sólida en una forma seca.
2. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según la reivindicación 1, comprendiendo la comida de prueba para diagnóstico oral menos del 0,2 por ciento en peso de fibra soluble.
- 10 3. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según la reivindicación 1 ó 2, comprendiendo la comida de prueba para diagnóstico oral desde el 50 hasta el 60 por ciento en peso de hidrato de carbono glucémico.
4. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que la razón de (a) con respecto a (b) es de desde 1:1 hasta 2,8:1.
- 15 5. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que la razón de (a) con respecto a (b) es de desde 1,3:1 hasta 2,8:1.
6. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que la razón de (a) con respecto a (b) es de desde 1,4:1 hasta 2,5:1.
7. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el monosacárido es fructosa, glucosa, o una mezcla de glucosa y fructosa.
- 20 8. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el disacárido es sacarosa.
9. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha grasa dietética comprende desde el 10 por ciento hasta el 30 por ciento de grasa saturada, y del 25 por ciento al 75 por ciento de grasa monoinsaturada.
- 25 10. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el polisacárido glucémico se deriva de harina de avena integral, harina de avena desgrasada, almidón de avena, o una mezcla de los mismos.
11. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además uno o ambas de una fuente de fibra dietética insoluble, y una fuente de aromatizante.
- 30 12. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, proporcionándose la comida de prueba en forma de una barrita o bollo.
13. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el polisacárido glucémico se deriva de un cultivo de cereal seleccionado del grupo que consiste en cebada, avena, trigo, centeno, maíz, sorgo, mijo, arroz, amaranto y quinua.
- 35 14. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo la comida de prueba para diagnóstico oral sólida una cantidad normalizada de hidrato de carbono glucémico.
15. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el diagnóstico de un trastorno del metabolismo de hidratos de carbono en un sujeto vertebrado.
- 40 16. Prueba de diagnóstico oral sólida según la reivindicación 15, en la que el trastorno del metabolismo de hidratos de carbono se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes no insulín dependiente, diabetes de aparición en edad adulta, diabetes gestacional e hiperinsulinemia.
17. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en la determinación de una concentración de glucosa posprandial en una muestra biológica de un sujeto vertebrado.

18. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en la determinación de una respuesta a insulina posprandial en un sujeto vertebrado.

19. Comida de prueba para diagnóstico oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el autodiagnóstico o la automonitorización de la diabetes en un sujeto vertebrado.

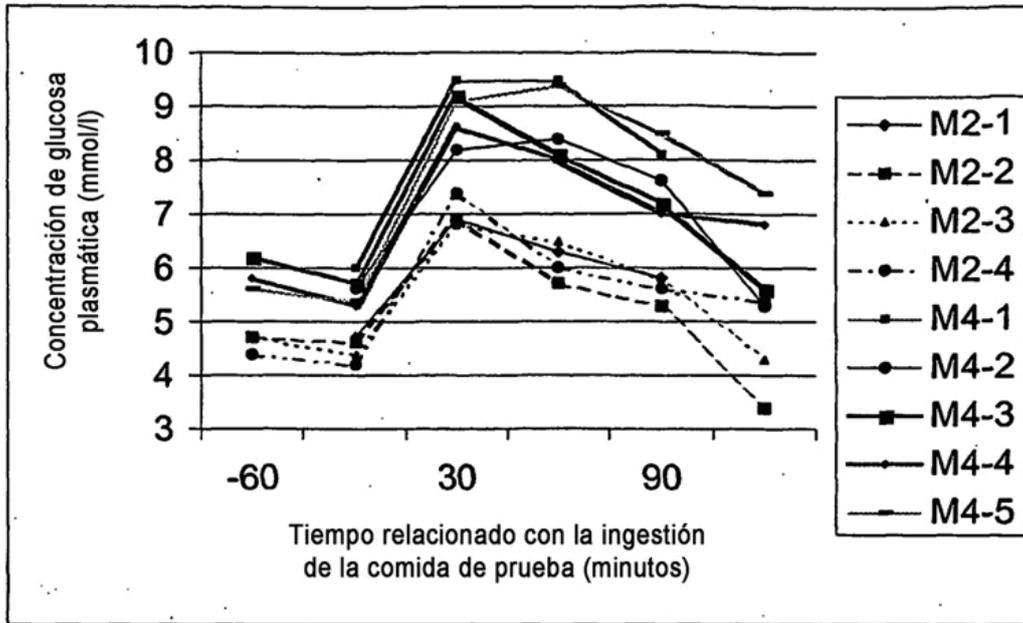


FIGURA 1

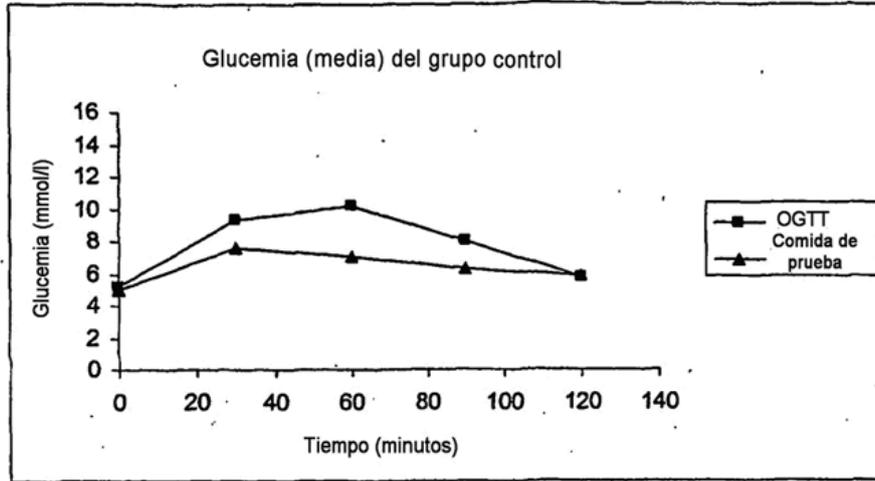


FIGURA 2

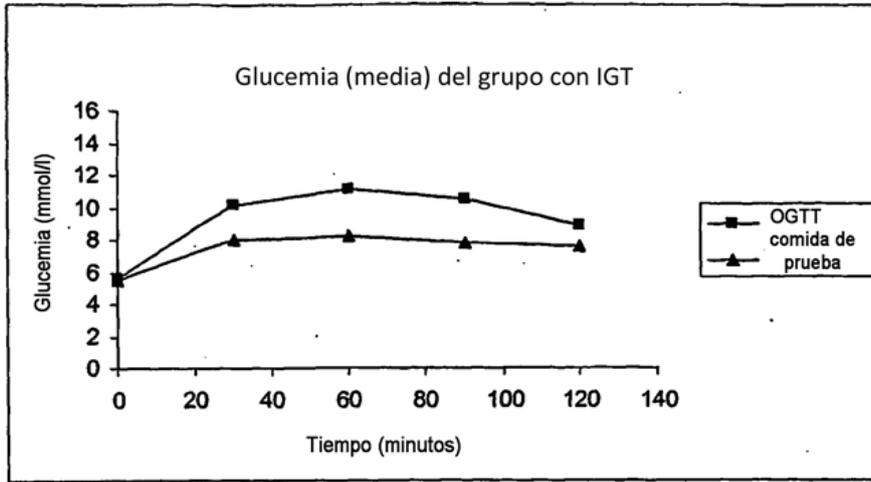


FIGURA 3

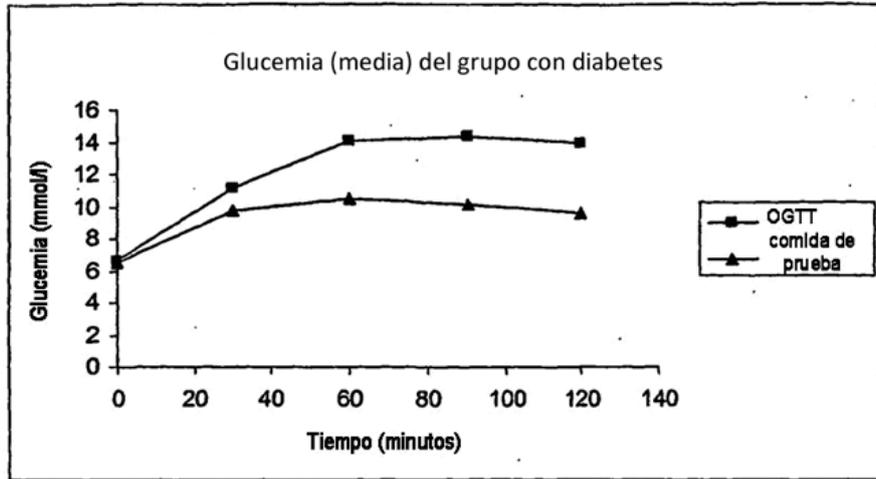


FIGURA 4

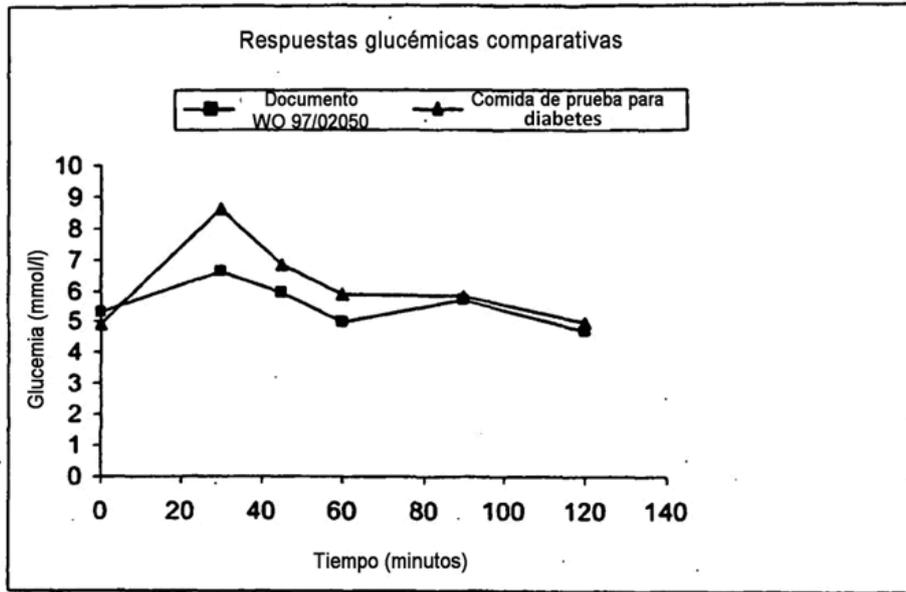


Figura 5