

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 419 205**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A23L 1/304 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2006 E 06749290 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 1868454**

54 Título: **Composición para mejorar la regulación de la glicemia y la acción de la insulina, por vía nutritiva**

30 Prioridad:

06.04.2005 US 668633 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.08.2013

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)
Avenue Nestlé 55
1800 Vevey , CH**

72 Inventor/es:

**HAYES, KENNETH, C.;
GREENBERG, NORMAN, ALAN;
TROUP, JOHN, P.;
FALK, ANNE, L y
BIOLO, GIANNI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 419 205 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).

DESCRIPCION

Composición para mejorar la regulación de la glicemia y la acción de la insulina, por vía nutritiva.

5 ANTECEDENTES Y TRANSFONDO DE LA INVENCION

1. Sector técnico

10 La presente invención, se refiere de una forma general, a la nutrición y, de una forma más particular, a una composición nutritiva, para mejorar el equilibrio de la glucosa y de la insulina, en un individuo. La invención, es de utilidad en el tratamiento de una enfermedad o condición, asociada con la diabetes, tal como una enfermedad cardiovascular o síndrome metabólico.

15 2. Arte relacionado de la técnica especializada

La incidencia de la obesidad y la diabetes mellitus del tipo 2, en los Estados Unidos de América, se ha incrementado de una forma dramática, en las pasadas 3 décadas y, especialmente, en la última década. La epidemia de estas enfermedades crónicas, ha conducido un énfasis en el control dietético de la obesidad y la resistencia a la insulina. La pérdida intencionada de peso, reduce, de una forma remarcable, el riesgo de diabetes mellitus del tipo 2, y los riesgos cardiovasculares. Las dietas alternativas, tales como las "Atkins" u "Ornish", se han convertido de una forma incrementada en populares, en las últimas dos décadas. Esas dietas, se centran en los extremos de grasa o hidrato de carbono (dietas altas en grasas, o dietas altas en hidratos de carbono).

25 Una dieta muy baja en hidratos de carbono, tal como la Atkins, es popular en la actualidad, como una dieta de pérdida de peso. No obstante, no existe un consenso de los niveles de hidratos de carbono, de proteínas y de grasas, en la dieta, que sean óptimos para el control del peso y la sensibilidad a la insulina. Un reducido número de estudios recientes, sugieren el hecho de que, las dietas cetogénicas altas en grasa / altas en proteínas, favorecen una significativa pérdida de peso. Pero no está claro el hecho de que un nivel alto de proteínas, o un nivel bajo de grasas o un nivel bajo de hidratos de carbono, en estas dietas, sean responsables de los efectos metabólicos observados. Así, de este modo, el efecto de la composición macronutriente de la dieta en la adiposidad y la resistencia a la insulina, no está todavía claro.

35 El equilibrio de los macronutrientes, puede ser un factor crítico. Las dietas de alto contenido en grasa, de una forma general, en concordancia con la literatura actual, inducían obesidad y adiposidad, en los machos y en las hembras. Las dietas con alto contenido en grasas, y alto contenido en hidratos de carbono, ad libidum, en hembras, han mostrado debilitar la sensibilidad a la insulina. También, las dietas con alto contenido en hidratos de carbono, elevan, de una forma remarcable, los pesos del hígado, los triglicéridos en el hígado, y el colesterol esterificado en el hígado (EC).

40 Chevront S. N.: "The zone diet phenomenon: a closer look at the science behind the claims.", – El fenómeno de la Dieta de la Zona; una visión cercana a la ciencia, detrás de las reivindicaciones, - . J. AM. Coll. Nutr., vol. 22, nº1, 2003, páginas 9-17, XP002391670, discuten la Dieta de la Zona, un dieta restringida en hidratos de carbono, definida como un plan de ingesta compuesto por un 40% de hidratos de carbono, un 30% de proteínas, y un 30% de grasas.

45 El documento de solicitud de patente estadounidense US – A – 6 140 304, describe una composición nutritiva y farmacéutica para la reducción de la hiperinsulinemia, mediante el control de los niveles de la insulina y del glucagón, la cual comprende un fuente de proteínas, una fuente de hidratos de carbono y una fuente de grasa, en donde, las fuentes de proteínas y de grasa, proporcionan un porcentaje de aproximadamente un 20 a un 40% del valor total de calorías y, la fuente de hidratos de carbono, proporciona un porcentaje de aproximadamente un 30 a un 50% de valor total de calorías, y en donde, el valor de relación de la fuente de proteínas, con respecto a la fuente de hidratos de carbono, es mayor de 0,4 : 1, pero inferior a 1 : 1.

55 Los estudios sobre humanos, han reportado más pérdida de peso mediante dietas con reducidos contenidos de hidratos de carbono, en comparación con dietas con altos contenido de grasa / alto contenido de proteínas. Esto sugiere el hecho de que, el valor de relación de la grasa con respecto a las proteínas dietéticas, puede ser un factor crítica en la regulación del equilibrio energético, la masa adiposa y ganancia de peso. Las dietas con altos contenidos en hidratos de carbono, tienen como resultado la menor ganancia de peso, cuando la ingesta calórica se ha restringido a la de una dieta de alto contenido en grasas / alto contenido en proteínas. Se ha encontrado que el metabolismo y la oxidación de la glucosa y la oxidación, se regula de una forma más eficiente, en concordancia con la ingesta de hidratos de carbono dietéticos. No obstante, las dietas con altos contenidos de hidratos de carbono, según se ha reportado, incrementan la lipogénesis hepática, y reducen la oxidación de los ácidos grasos y la lipólisis, conduciendo a una ganancia de peso, debido al exceso de ingesta calórica, como los hidratos de carbono.

65 National Health and Nutrition Examination Survey, (Instituto Nacional de la examinación de la Nutrición y de la salud)

(NHANES; 1988-94) y Carbohydrate Intake On Obesity (Ingesta de hidratos de carbono en la obesidad) (Yang et al. 2003, AJCN 77: 1426), en las FIGURAS 1-2, muestran el hecho de que, la ingesta de hidratos de carbono, conduce a una menor secreción de insulina. Esto se realiza sin un cambio significativo en los niveles de HbA1c, de glucosa en suero, en ayunas, y de insulina. Esto se interpreta, en la literatura especializada, como que, la insulina, es más eficiente, a medida que aumentan los hidratos de carbono.

Adicionalmente, además, Yang, muestra el hecho de que, la ingesta con alto contenido en grasa + alto contenido de proteínas, conduce a una mayor ingesta de energía, una mayor BMI (índice de masa corporal) y una mayor secreción de insulina, aconteciendo los cambios principales, a aproximadamente >30% de grasa (impacto negativo), y >15% de proteína (impacto positivo).

Dansinger, M. et al (JAMA 2005; 293:45-53), comparó la Dieta Atkins (reducido contenido de hidratos de carbono), la Dieta Zona (valor de relación de 30 : 30 : 40, de la calorías, con respecto a las proteínas, las grasas y los hidratos de carbono), la dieta Weight Watchers (dieta de reducido contenido calórico, con reducido contenido de grasas), y la dieta Ornish (alto contenido en hidratos de carbono, bajo contenido en grasas). Los resultados obtenidos, mostraban que, en un transcurso de tiempo de 12 semanas, las dietas Ornish, Zona y Weight Watchers, tenían, todas ellas, una mayor pérdida de peso que la dieta Atkins (FIGURA 3).

Un factor de relación de muestra de las dietas Atkins y Ornish, es el que se ilustra en la FIGURA 4. Las figuras 5-6, ilustran el efecto de estas dietas, en la ganancia de peso, en la ratones con Obesidad Inducida mediante dietas (DIO – [del inglés, Diet Induced Obesity]-), y tolerancia a la insulina, en ratones ApoE machos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención, se refiere a una composición o régimen dietético para incrementar las sensibilidad a la insulina, reducir la resistencia a la insulina, incrementar la clarificación de la grasa postprandial, retardar la aparición de la glucosa en la sangre y / o reducir los niveles de la insulina en plasma, el cual comprende proteínas, grasas, e hidratos de carbono. La presente invención, se refiere adicionalmente a una composición o régimen dietético, para tratar, prevenir y / o retardar el inicio de la diabetes del tipo 2 y sus co-morbilidades, de utilidad en su continua dependencia a la insulina y agotamiento pancreático, procedente de la producción y función euglucémica y normal de insulina. La invención, puede emplearse adicionalmente en el tratamiento y / o prevención de la obesidad.

Una formulación o composición nutritiva en concordancia con la presente invención, comprende: a. una fuente de proteínas; b. una fuente de grasas; y c. una fuente de hidratos de carbono, en donde, la fuente de proteínas, y la fuente de grasas, se encuentran en un valor de relación de aproximadamente 1:1, comprendiendo, cada una de ellas, un porcentaje del total de calorías de la composición, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente un 15% y aproximadamente un 45%, y en donde, la fuente de grasas, corresponde a un valor superior a un porcentaje del 2% del total de calorías de la composición, en forma de un ácido linoléico (18:2).

Durante las experimentaciones descritas en detalle posteriormente, más abajo, se encontró, de una forma sorprendente, el hecho de que, cuando las proteínas y las grasas, se encuentran en un valor de relación de 1:1, comprendiendo, cada una de ellas, un porcentaje que va desde aproximadamente un 15% hasta aproximadamente un 45% del total de calorías de la composición, la resistencia a la insulina del animal objetivado, según se observó, se encontraba apreciadamente disminuida. La composición del régimen dietético, puede administrarse a un mamífero y, de una forma preferible, a un humano.

En la composición o régimen dietético, las proteínas y grasas, se encuentran comprendidas, cada una, en unos porcentajes que van desde aproximadamente un 20% hasta aproximadamente un 45% del total de calorías de la composición: en unos porcentajes que van desde aproximadamente un 20% hasta aproximadamente un 40% del total de calorías de la composición: en unos porcentajes que van desde aproximadamente un 25% hasta aproximadamente un 40% del total de calorías de la composición: en unos porcentajes que van desde aproximadamente un 25% hasta aproximadamente un 35% del total de calorías de la composición: o en unos porcentajes que van desde aproximadamente un 30% hasta aproximadamente un 35% del total de calorías de la composición.

En la composición o régimen dietético, las proteínas y grasas, se encuentran comprendidas, cada una, de una forma preferible, en un porcentaje de aproximadamente un 15% del total de calorías de la composición: en un porcentaje de aproximadamente un 20% del total de calorías de la composición: en un porcentaje de aproximadamente un 25% del total de calorías de la composición: en un porcentaje de aproximadamente un 30% del total de calorías de la composición: en un porcentaje de aproximadamente un 35% del total de calorías de la composición: en un porcentaje de aproximadamente un 40% del total de calorías de la composición: en un porcentaje de aproximadamente un 45% del total de calorías de la composición.

La composición o régimen dietético, comprende un porcentaje de ácido linoléico (18:2), mayor de aproximadamente

un 2% del total de calorías de la composición. De una forma preferible, la composición o régimen dietético, tiene un nivel de ácido linoléico (18:2), correspondiente a un valor de: aproximadamente un 2% hasta aproximadamente un 10% del total de calorías; aproximadamente un 3% hasta aproximadamente un 9% del total de calorías; aproximadamente un 4% hasta aproximadamente un 8% del total de calorías; aproximadamente un 4% hasta aproximadamente un 7% del total de calorías; aproximadamente un 5% hasta aproximadamente un 6 del total de calorías.

De una forma preferible, la composición o régimen dietético, comprende un porcentaje de ácido linoléico (18:2), de aproximadamente un 3% del total de calorías de la composición; aproximadamente un 4% del total de calorías de la composición; aproximadamente un 5% del total de calorías de la composición; aproximadamente un 6% del total de calorías de la composición; aproximadamente un 7% del total de calorías de la composición; aproximadamente un 8% del total de calorías de la composición; aproximadamente un 9% del total de calorías de la composición; o aproximadamente un 10% del total de calorías de la composición.

En una forma particularmente preferida de la invención, la composición o régimen dietético, comprende adicionalmente una proporción de hidratos de carbono, substancialmente igual a la proporción de cada una de la proporciones de proteínas y grasas. Esto significa el hecho de que, las grasas, los hidratos de carbono y las proteínas, se encuentran provistas, substancialmente, en un valor de relación de 1:1:1.

Una composición o régimen dietético en concordancia con la presente invención, puede incluir uno o más productos nutricionales capaces de mejorar el control de la glicemia y / o las comorbilidades asociadas con la diabetes, tales como la enfermedad cardiovascular, la dislipemia, las retinopatías, los cambios en el tejido de colágeno, la inflamación y la resistencia a la insulina. Los productos apropiados, incluyen por ejemplo, al extracto Touchi (extracto de semillas de soja fermentadas), goma de guar parcialmente hidrolizada, inulina, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, isomaltulosa, sucromalt, trehalosa, ácido lipóico, 4-hidroxiisoleucina, catequinas, canela, extracto de banaba, Madelglucil (marca registrada), arginina, aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs) (como por ejemplo, leucina, isoleucina, y valina), glutamina, glutamato, aceite de pescado, ácido clorogénico, mangostán, residuos de molino de aceite de palma, cromo, vanadio, hamamelis, pimienta inglesa, hojas de laurel, nuez moscada, clavos de especia, hongos (champiñones), fibra viscosa soluble (incluyendo, pero no de una forma limitativa en cuanto a éste, al beta-glucano), y *saccharomyces cerevisiae* (levadura de cerveza).

Los aspectos ilustrativos de la presente invención, se designan para resolver los problemas aquí descritos, y otros problemas no discutidos, los cuales son susceptibles de poderse descubrir por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Tal y como se utilizan en la totalidad de este documento, los rangos de extensión (márgenes entre los que se encuentran comprendidos unos valores determinados), se usan como una abreviación para describir cada no y todo valor que se encuentra comprendido dentro de este rango de extensión o márgenes que los incluye. Puede seleccionarse cualquier valor comprendido dentro de dichos márgenes o rango de extensión, de la forma que se determina en dichos márgenes o rango, como término de éste. Cuando se utiliza la frase "por lo menos uno de" (o "por lo menos una de"), ésta se refiere a la selección de uno cualquiera de los miembros individuales o cualquier combinación de los miembros. La conjunción "y" u "o", puede utilizarse, en la lista de miembros, pero, la frase "por lo menos uno de" (o "por lo menos una de"), es el lenguaje de control. Así, por ejemplo, por lo menos una de A, B y C, es un resumen para A sola, B sola, A sola, A y B, B y C, A y C, ó A y B y C.

Todos los valores utilizados en la totalidad de este documento de solicitud, incluyendo las reivindicaciones, se consideran como siendo valores aproximados, tanto si se utiliza el término "aproximadamente", como si éste no se utiliza, a menos de que se manifieste específicamente como tratándose de un valor exacto.

Un régimen dietético, incluye, si bien no de una forma limitativa en cuanto a ésta, a una combinación de alimentos y / o de bebidas, la cual cae dentro del ámbito de ciertos parámetros (a saber, alimentos y / o bebidas que, cuando se toman conjuntamente, contienen un valor de relación de grasas con respecto a proteínas de 1 : 1).

El término "mamífero", incluye, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a mamíferos acuáticos, a animales domésticos, tales como los perros y los gatos, a animales de granja, tales como las ovejas, los cerdos, las vacas y los caballos, y a los humanos. Cuando se utiliza el término mamífero, se contempla el hecho de que, éste, se aplica, también, a otros animales que son capaces de exhibir el efecto exhibido por el mamífero, o que se pretende que lo exhiban.

Diabetes, tal y como se utiliza aquí, en este documento, se refiere a estados de la función fisiológica, la cual disminuye, a lo largo de un continuo, a raíz de la producción euglucémica y normal de insulina, y de la función de la dependencia a la insulina y agotamiento pancreático, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas a: la tolerancia dañada a la glucosa, resistencia a la insulina, sensibilidad disminuida a la insulina,

dependencia de la insulina, incluyendo a las Diabetes Tipo 1 y a la Diabetes Tipo 2.

Las co-morbilidades de la diabetes, incluyen a: la enfermedad cardiovascular, la dislipidemia, las retinopatías, los cambios en el tejido de colágeno, la inflamación y la resistencia a la insulina.

5 La presente invención, se refiere a una composición de régimen dietético para incrementar la sensibilidad a la insulina, reducir la resistencia a la insulina, incrementar la depuración de la grasa postprandial, retardando la aparición de la glucosa en la sangre, y / o reduciendo los niveles de insulina en el plasma postprandialmente, composición ésta, la cual comprende: proteínas; grasas; e hidratos de carbono. La presente invención, se refiere
10 adicionalmente a una composición o régimen dietético, para tratar, prevenir y / o retardar el inicio de la diabetes del Tipo 2, y sus co-morbilidades, de utilidad, en su continuo, a raíz de la producción euglucémica y normal de insulina, y la función de la dependencia a la insulina y el agotamiento pancreático.

15 Durante las experimentaciones que se describen de una forma detallada, abajo, a continuación, se encontró, de una forma sorprendente, el hecho de que, cuando las proteínas y las grasas, se encontraban en un valor de relación de 1:1, comprendiendo, cada una de ellas, un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que iban desde un 15%, hasta un 45% del total de las calorías de la composición, la resistencia a la insulina de animal objetivizado como diana, disminuía de una forma apreciable.

20 En la composición o régimen dietético, las proteínas y grasas, se encuentran, de una forma preferible, en unos porcentajes correspondientes a unos valores de aproximadamente: un 20% hasta aproximadamente un 45% del total de calorías de la composición; un 20% hasta aproximadamente un 40% del total de calorías de la composición; un 25% hasta aproximadamente un 40% del total de calorías de la composición; un 25% hasta aproximadamente un 35% del total de calorías de la composición; ó un 30% hasta aproximadamente un 35% del total de calorías de la
25 composición.

En la composición o régimen dietético, las proteínas y grasas, se encuentran, de una forma preferible, en unos porcentajes correspondientes a unos valores de aproximadamente: un 15% del total de calorías de la composición; un 20% del total de calorías de la composición; un 25% del total de calorías de la composición; un 30% del total de calorías de la composición; un 35% del total de calorías de la composición; un 40% del total de calorías de la
30 composición; ó un 45% del total de calorías de la composición.

La composición o régimen dietético, comprende un porcentaje de ácido linoléico (18:2), mayor de aproximadamente un 2% del total de calorías de la composición. De una forma preferible, la composición o régimen dietético, tiene un nivel de ácido linoléico (18:2), correspondiente a un valor de aproximadamente: un 2% hasta aproximadamente un 10% del total de calorías; un 3% hasta aproximadamente un 9% del total de calorías; un 4% hasta
35 aproximadamente un 8% del total de calorías; un 4% hasta aproximadamente un 7% del total de calorías; un 5% hasta aproximadamente un 6 del total de calorías.

40 De una forma preferible, la composición o régimen dietético, comprende un porcentaje de ácido linoléico (18:2), de aproximadamente: un 3% del total de calorías; un 4% del total de calorías; un 5% del total de calorías; un 6% del total de calorías; un 7% del total de calorías; un 8% del total de calorías; un 9% del total de calorías; o un 10% del total de calorías.

45 Basándonos en estudios humanos, procedimos a investigar los efectos metabólicos de modificar el equilibrio de macronutrientes en dos modelos de ratones, a saber, ratones con obesidad inducida mediante la dieta (DIO) C57BL/6, y ratones ApoE (-/-).

Los ratones ApoE (-/-), ganaron menos peso, y tenían una masa adiposa menor, en comparación con los ratones DIO. Las diferencias entre los animales con las calorías de hidratos de carbono restringidas, y los animales con alimentación ad libidum, no se vieron, en los ratones ApoE (-/-). Esto es probablemente debido a transporte / ingesta de triglicéridos dañado, en los ratones ApoE (-/-).

55 Al incrementar el contenido de proteínas de la dieta, a una moderada ingesta de grasas, se reducía el riesgo de la obesidad. Un factor de relación de las grasas, con respecto a las proteínas, correspondientes a un valor de 1,0, con un porcentaje del 40% del total de calorías (en %), procedentes de hidratos de carbono, dieron como resultado una reducida ganancia de peso, y unas reducidas deposiciones de adiposa. Sustituyendo los hidratos de carbono por la proteína, en una dieta alta en hidratos de carbono, se mejoraba de una forma significativa los factores de riesgo de la obesidad y cardiovasculares. No obstante, la ingesta de proteínas, en un porcentaje > 30%, tendía a dañar la
60 sensibilidad a la insulina, y a incrementar los pesos de los riñones, en los ratones DIA. La sustitución de las grasas, por los hidratos de carbono, conducía a una ganancia de peso y a la resistencia de la insulina.

Estos estudios, sugieren el hecho de que, el equilibrio de macronutrientes, en la dieta, puede ser un factor crítico para reducir el riesgo de la obesidad, la resistencia a la insulina y las enfermedades cardiovasculares. El factor de
65 relación de grasa con respecto a proteína, adicionalmente a la cantidad total de grasa y proteína, parece ser de unas

consideraciones importantes, en las dietas de pérdida de peso.

ESTUDIOS

5 La invención, se describe adicionalmente en los ejemplos que se facilitan más abajo, a continuación. Los ejemplos, son meramente ilustrativos, y no limitan, en forma alguna, el alcance de la invención, de la forma que ésta se describe y se reivindica.

10 Se llevaron a cabo un total de 17 estudios. Los primeros cinco estudios, midieron los efectos del tipo de grasa dietética en el perfil de lípidos en la sangre, y la tolerancia a la insulina. El objetivo de los 12 estudios restantes, era el de medir los efectos de la manipulación de la distribución de los macronutrientes dietéticos en la sensibilidad a la insulina y el perfil de lípidos en la sangre.

15 Se utilizaron dos razas de ratones: la ApoE(-/-), la cual desarrollaba la hipercolesterolemia, la aterosclerosis, y la resistencia a la insulina, con una dieta estimulante, y la de los ratones con obesidad inducida mediante la dieta C57BL/6J, el cual es un tipo ratón salvaje que se convierte en resistente a la insulina y obeso, con cambios soportados en los lípidos en plasma y hepáticos, como respuesta a la dieta. Un descubrimiento clave, es la observación de que, la relación entre la ingesta de grasas total, y el valor de relación grasa / proteína, en la dieta (como un % de la energía, la cual, por definición, afecta, también, al valor de relación grasa / hidratos de carbono, parece ser importante, para entender el desarrollo de la obesidad.

25 Se encontró, de una forma sorprendente, el hecho de que, la incorporación de ácido linoléico (18:2), en unas cantidades superiores a un porcentaje del 2% de la energía total, mejoraba sensiblemente la sensibilidad a la insulina y la depuración de la grasa postprandial. Estos descubrimientos, indican el hecho de que: 1) la adición de aceites vegetales, disminuye la resistencia a la insulina, pero parecen incrementar los requerimientos de ácido linoléico; los ácidos grasos trans, incrementan la resistencia a la insulina, pero éstos pueden también incrementar la necesidad de ácido linoléico; 3) la resistencia incrementada a la insulina, observada con el consumo de ácidos grasos trans, puede ser, en parte, secundaria a la deficiencia inducida de ácido linoléico.

30 Se midió la sensibilidad a la insulina, mediante la utilización de una técnica de medición de las concentraciones de la glucosa en la sangre, después de la inyección de insulina, en lugar del procedimiento convencional de los tests de ensayo de tolerancia a la glucosa, que controlan la aparición de la glucosa a través del tiempo, después de una carga de glucosa. Se cree que, el test de ensayo de la tolerancia a la glucosa, es el mejor indicador de la función de la insulina / resistencia a la insulina, bajo unas circunstancias dietéticas corrientes.

35 Los datos, en el Estudio 7, fueron los primeros en mostrar que, el valor de relación de la grasa dietética, con respecto a la proteína dietética, modula la sensibilidad a la insulina. Aumentando el nivel de proteína a un porcentaje de energía del 45%, con una ingesta constante de grasa (del 30%), se reducía la sensibilidad a la insulina. Los descubrimientos procedentes de un estudio de seguimiento (#17), indicaban el hecho de que, un valor de relación de grasa : proteína, daba como resultado una situación de no cambio en la resistencia a la insulina, tal y como se esperaba mediante el aumento de grasa. La resistencia a la insulina, era la misma, cuando los animales se alimentaron con un valor de relación de 1 : 1 de la energía procedente de de la proteína y de la grasa, independientemente de si las cantidades de proteína y de grasa, fueran de un 40% ó de un 33%. La resistencia a la insulina, disminuyó, cuando los animales, se alimentaron a un valor de relación de 1 : 1, de proteína y grasa (40% cada uno), con respecto a cuando los animales recibieron una cantidad similar de proteína (45%), pero menores cantidades de grasa (30%). Estas observaciones, indican el hecho de que, el valor de relación proteína : grasa, es más importante, en la modulación de la resistencia a la insulina, que la cantidad de proteína dietética sola.

50 La evidencia del Estudio 12, indica el hecho de que, las deposiciones de adiposa, la resistencia a la insulina, y los niveles de glucosa en sangre, eran menores cuando los animales se alimentaban a un valor de relación de 1 : 1 de proteína con respecto a grasa, si se compara con los valores de relación de 1 : 2, 1 : 3,5, y 1 : 4. Nuevamente, estos descubrimientos, proporcionan la evidencia de que, la sensibilidad a la insulina, se optimiza, cuando la proteína y la grasa se consumen en un facto de relación de 1 : 1 de proteína con respecto a grasa, y que, al desviarse en cualquiera de las dos direcciones, con respecto al valor de relación de 1 : 1, incrementa la resistencia a la insulina.

55 Las conclusiones totales, a raíz de estos experimentos, son que, en los modelos animales de la diabetes: 1) es necesaria una ingesta mayor de ácido linoléico (18:2), para disminuir la resistencia a la insulina; 2) los ácidos grasos n-3 de cadena muy larga, reducen la resistencia a la insulina, pero incrementan la necesidad de ácido linoléico; 3) las necesidades de proteínas, se incrementan y, una nutrición inadecuada de proteínas, incrementará la resistencia a la insulina; y 4) un factor de relación de 1:1 de energía procedente de proteína y grasa y, de una forma preferible, un factor de relación de 1:1:1 de energía, procedente proteínas, grasas e hidratos de carbono, es óptima, para mejorar la sensibilidad a la insulina.

65

Estudio 1 – Tipo de grasa y efecto sobre los niveles de lípidos y la tolerancia a la insulina

Los experimentos para examinar los ácidos grasos dietéticos, mediante la utilización de ratones Leptr(-/-), en primer lugar, con aquél al que hacemos referencia como TIPO A retrocruzados en C57BLK/SJ y, subsiguientemente, en el TIPO B retrocruzados en C57BL/6J. Los del TIPO A, eran extremadamente obesos, con unos niveles muy altos de glucosa en la sangre. Éstos eran muy frágiles, y se descompusieron metabólicamente, bajo la presión de la propuesta dietética. Procediendo a mezclar cuidadosamente las grasas, para controlar la totalidad de los ácidos grasos, pudimos controlar la información recopilada sobre los ácidos grasos n-3, en la cuestión de la resistencia a la insulina. La dieta, contenía un porcentaje del 40% de grasa primaria, como grasa insaturada, con únicamente un porcentaje del 2% procedente de 18:2, designada para mejorar cualesquiera efectos de los ácidos grasos n-3. El aceite de pescado, mejoraba su circunstancia, en términos de sensibilidad a la insulina y triglicéridos en plasma, sugiriendo el hecho de que, el ácido graso n-3 de cadena larga, mejoraba la depuración de la glucosa. No obstante, todos estos ratones del TIPO A, suplementados con n-3, tendían a ganar más peso (grasa) y, su respuesta a una carga oral de grasa (OFTT – [del inglés, oral fat load]-), se deterioraba, cuando, según cabe suponer, se servía un aceite neutro (de oliva), como grasa propuesta, mediante sonda. Esto dio lugar a la cuestión de si otra grasa / aceite, presentaría una propuesta o reto más representativo (véase el Estudio 4, en ratones WT).

El ácido eicosapentaenóico n-3 (EPA) + el ácido docosahexanóico (DHA), ayudan en el metabolismo diabético de la glucosa y en el test de tolerancia a la insulina (ITT – [del inglés, insulina tolerante test]-), dando lugar a algunas cuestiones, a propósito de la purificación de la grasa postprandial, y ganancia de peso añadida. Asimismo, parecía que, 18:3 n3, podía haber exacerbado la ingesta marginal de 18:2, más que el ácido graso de cadena larga n-3. En resumen, la evidencia, sugería el hecho de que, el estatus de ácidos grasos esenciales, es un factor clave para la diabetes; a saber, quizás, éstos tienen un mayor requerimiento de 18:2, el cual debe tenerse en cuenta, en cualquier intervención dietética, en su beneficio. Así, por lo tanto, la adición de aceite de pescado a una dieta, mejora la sensibilidad a la insulina y los triglicéridos en plasma, sugiriendo el hecho de que, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFA – [del inglés, polyunsaturated fatty acids]-), mejoran la depuración o aclaramiento de la glucosa. No obstante, la totalidad de los ratones que recibían un suplemento de n-3, tendían a ganar mayor peso de adiposa y, su respuesta a una carga oral de grasa, utilizando aceite de oliva, se dañaba. Así, de este modo, el control de la glucosa, se mejoraba, pero, el peso corporal, se incrementaba. Las evidencias, sugerían el hecho de que, el estatus de ácidos grasos, es un factor clave, para la diabetes, y que puede tener un requerimiento mayor de ácidos grasos poliinsaturados (18:2), el cual debe tenerse en cuenta, en cualquier tipo de intervención dietética.

Estudio 2

Los estudios 2 y 5, se combinaron (n=18), en donde procedimos a comparar el TIPO B Leptr(-/-)(Estudio 2), con el tipo ratones del Tipo Salvaje (Estudio 5), utilizados en el retrocruzamiento, para el Leptr (-/-), a saber, el C57BL/6J. Aquí, procedimos a examinar los efectos de la restricción de alimentación en el TIPO B (los cuales comían en exceso, como el TIPO A, debido a que, ninguno de los dos tipos, tienen receptores de leptina), y añadimos el diseño de incrementar PUFA 18:2 (incrementos en porcentajes del 2%, del 4% y del 6%), al mismo tiempo que se procedía a medir la respuesta de la sensibilidad a la insulina. El ratón del TIPO B, era más estable y un ratón experimental mejor que el del TIPO A, pero muy difícil de sustentar. Éstos, tenían menos glucosa que los del TIPO A, un mejor test de ensayo de insulina, pero, no obstante, se convertían en obesos y resistentes a la insulina, intolerantes a la insulina, etc. Adicionalmente, además, cuando los ratones del TIPO B se restringían a la ingesta normal de alimentos, éstos tenían una ITT que se acercaba a la de los ratones normales WT, indicando el hecho de que, su problema de insulina / obesidad, se encontraba directamente ligado con la sobreingesta de alimentos (como los humanos del tipo 2). Procediendo a añadir 18:2 a los ratones WT, parecía que se incrementaba la sensibilidad a la insulina, y algunos ratones, murieron, con coma por insulina, después de insulina i.p., antes de que éstos, pudieran dosificarse con glucosa. Esta era la segunda indicación (después de los n-3-FA -(ácidos grasos n-3)- en el Estudio 1), de que, el tipo y la masa de la ingesta de ácidos grasos, puede tener una gran influencia en la dinámica de la insulina en los ratones. Asimismo, además, al añadir 18:2 en ratones casuales WT de Brandeis, éstos mejoraron su OFTT y, estos (ratones) WT, tenían una mejor OFTT, que los ratones TIPO B, o los ratones DIO WT (ratones del tipo WT con obesidad inducida mediante la dieta – [DIO]-), a saber, dos modelos de ratones obesos.

Al proporcionar dietas en cantidades incrementadas (en unos porcentajes del 2%, del 4% y del 6% de energía), de ácidos grasos poliinsaturados (18:2), a ratones que tenían la ingesta de alimentos restringida, debido al hecho de que éstos, porque no tienen receptores de energía, y normalmente sobrealimentados, dio como resultado unos menores niveles de glucosa, y una sensibilidad a la insulina mejorada, al compararse con los ratones que no tenían la dieta restringida. Esto indicaba el hecho de que, el problema de insulina / obesidad, en este modelo de animal, se encontraba muy directamente relacionado con la sobrealimentación, como en los humanos con la diabetes Tipo 2.

Estudio 3 – Test de ensayo de grasas Trans, de la gravedad de la diabetes

Debido al hecho de que, los ácidos grasos trans (FA), tienen una fuerte correlación entre la ingesta y el riesgo de diabetes, para los humanos, procedimos a proporcionar 2 niveles de FA trans (en porcentajes del 0%, del 8% y del 16%), a una colección de ratones disponibles en casa (en nuestro laboratorio). Nueve de ellos, eran ratones

genéricos IR/RS-1 x/1, genéticamente modificados y, nueve de ellos, eran tipos salvajes generales procedentes de nuestra colonia, para un total de 18 ratones, seis por dieta. La ingesta de FA Trans, produjo un deterioro de la ITT, relativa a la dieta de control (sin trans) y, el deterioro, se asoció directamente con la ingesta de trans, pero no al grado mostrado en los ratones LEPTr(-/-). Existía una tendencia, para el trans, para reducir los lípidos en la sangre, pero, el trans, también conducía a una menor ingesta de alimentos.

Los ácidos grasos trans, pueden incrementar los requerimientos de 18:2 y la susceptibilidad a la diabetes, al mismo tiempo que disminuir el apetito (la sensibilidad a la diabetes, disminuyó, a pesar de la menor ingesta de alimentos). La ingesta de grasa, deterioró la tolerancia a la insulina, en ratones alimentados, en unos porcentajes del 8% y del 16% de energía, como grasa trans, en comparación con los ratones alimentados con una dieta de control (0% de grasa trans). La sensibilidad a la insulina disminuida, se asoció directamente con la ingesta de grasa trans. No obstante, existía una tendencia, para la grasa trans, a reducir los lípidos en sangre, pero las dietas que contenía grasa trans, conducían también a un consumo o ingesta de alimentos disminuido.

La grasa trans, puede incrementar el requerimiento de ácidos grasos poliinsaturados (18:2) y la susceptibilidad a la diabetes, al mismo tiempo que disminuir el apetito, puesto que, la sensibilidad a la diabetes, se reducía, a pesar de la menor ingesta de alimentos, lo cual parece contra-intuitivo.

Estudio 4 – Test de ensayo de intolerancia a las grasas

Aquí, nos preguntamos si la ingesta a largo plazo de un tipo de grasa, a saber, un control rico en grasa saturada (con un porcentaje del 2% de 18:2) o suplementado con un porcentaje del 2% de EPA + DPA, como aceite de pescado, en ratones casuales WT de Brandeis, generarían diferentes respuestas postprandiales en las grasas propuestas (sonda oral), si se variaban las grasas propuestas. Nos propusimos, como reto, las cremas pesadas, el aceite de oliva, el aceite de oliva, y el aceite de maíz, para representar las grasas ricas en ácidos saturados, poli-insaturados y mono-insaturados.

Las respuestas, sorprendentemente, fueron ambas en términos de influencia subyacente de la grasa, a largo plazo, y el carácter de la grasa propuesta (como reto). Los ratones de control, no respondieron tan bien, a la OFTT, como los ratones suplementados con FO (una mayor evidencia de que, los PUFA n-3, mejoran el metabolismo grasa – insulina), y que, el OO, era la peor propuesta para los controles, mientras que, todas las grasas, eran aproximadamente las mismas, en los ratones FO. Tómese debida nota en cuanto al hecho de que, en estos ratones WT, el FO a largo plazo, parecía mejorar la OFTT, en contraste con los ratones del TIPO A, en el estudio 1. El aceite de maíz, proporcionaba un “doble rebote tardío”, en ambos grupos de dietas a largo plazo. El punto, reside en el hecho de que, debe elegirse cuidadosamente cuándo se seleccionan y se interpretan los resultados de las propuestas de grasas (OFTT) en estudios de ratones (probablemente aplicable a humanos, así como también a otras especies). Este es parcialmente el motivo por el cual nos hemos concentrado en el ITT, como el mejor indicador individual de la función de la insulina / resistencia a la insulina, bajo nuestras circunstancias dietéticas. Así, de este modo, la interpretación de los resultados de las propuestas, deben también considerar el modelo de ratón que se ha utilizado. En los ratones del tipo salvaje, el suplemento a largo plazo de aceite de pescado, parecía mejorar la tolerancia a las grasas, en comparación con los ratones deficientes en receptores de leptina.

Estudio 5 – Véase estudio 2 (Tipo Salvaje)

Al añadir ácidos grasos poli-insaturados (18:2) a las dietas de los ratones del tipo salvaje, se incrementa su sensibilidad a la insulina. Adicionalmente, además, al proporcionar 18:2 a las dietas de los ratones del tipo salvaje, mejoraba su tolerancia a la carga oral de grasas, en comparación con otros dos modelos de ratón, en cuanto a lo referente a la obesidad.

Estudio 6 – Efectos del alto contenido en grasa / alto contenido de proteínas versus alto contenido de hidratos de carbono / reducido contenido de grasa, en la dieta, en la aterosclerosis arterial, en ratones apoE(-/-)

Los que eran deficientes en apoE, se dividieron en 3 grupos: 1) dieta de control (AHA; 60% CHO, 19% proteína, 21% grasa); 2) dieta con alto contenido de grasa / alto contenido de proteína (Atkins; 11% CHO; 30% proteína, 59% grasa); y 3) dieta de alto contenido en hidratos de carbono / reducido contenido de grasa (Ornish; 71% CHO, 18% proteína, 11% grasa). Se procedió a llevar a cabo tests de ensayo de lípidos en plasma y de colesterol, en ayunas, test de ensayo de tolerancia a la glucosa, y test de ensayo de tolerancia a la insulina, después de un transcurso de tiempo 10 semanas y de 12 semanas, a partir de la intervención de la dieta. Este estudio, representaba nuestro primer experimento principal con ratones apoE(-/-), susceptibles de aterosclerosis, mediante la aplicación de cambios en las dietas, en lo referente a los macronutrientes (hidratos de carbono, grasa, proteínas), los cuales se encuentran actualmente en boga, para los humanos, y los cuales juegan un papel conceptual, directamente, en nuestras hipótesis de grasa / insulina. El diseño, tenía, 5 grupos con 8 ratones / grupo, y se compararon con un grupo de control, con dos variantes (porcentajes del 2,4% versus 6,5%, de 18:2) de la dieta Atkins (alto contenido en grasa, alto contenido de proteína), con dos variantes (porcentajes del 0,5% versus 1,3% de 18:2) de la dieta Ornish (alto contenido en hidratos de carbono, reducido contenido en proteína). Así, de este modo, dentro de los grupos de

dietas Atkins / Ornish, la variantes, consistían en ALTOS y BAJOS niveles de PUFA, como 18:2, con objeto de ensayar adicionalmente un efecto de la sensibilidad a la insulina, mediante el 18:2.

Los ratones Atkins (alta densidad calórica), tenían una ingesta y alimenticia y calórica inferior que los correspondientes a la dieta Ornish, pero, de una forma sorprendente, no existía ninguna diferencia en cuando a lo referente al peso corporal, o la adiposa. Por consiguiente, los ratones Ornish, ingerían más alimentos y tenían una ingesta mayor de colesterol, que los ratones Atkins. Los ratones Ornish machos y hembras), tenían unos valores de TC en plasma, EC en el hígado, y de aterosclerosis, significativamente mayores, que los correspondientes a los ratones Atkins. La alta ingesta de PUFA, en los ratones Ornish, tendía a reducir la aterosclerosis en los machos, pero no en las hembras. Los machos Ornish, tenían un valor más alto de colesterol total en plasma, pero, el nivel de EC en el hígado, era mayor en las hembras, mientras que, la aterosclerosis aórtica, era similar en los machos y en las hembras. La aterosclerosis en los machos, era sensible a la intervención de las dietas (mayor en los correspondientes a la dieta Ornish, menor en los correspondientes a la dieta Atkins), mientras que, las hembras, respondían más a la sensibilidad a la insulina (ITT), siendo, los ratones Atkins, los más resistentes. Así, de este modo, los hidratos de carbono, ejercían, generalmente, un efecto adverso, haciendo subir los valores de colesterol en el hígado y en el plasma, presumiblemente, debido al hecho de que, el hígado, se veía forzado a metabolizar directamente los hidratos de carbono, y entonces, los secretaba conjuntamente con el colesterol, en las lipoproteínas. Esto daba como resultado un incremento de los lípidos hepáticos y en la sangre, así como de la aterosclerosis.

El colesterol en el hígado, era un buen indicador de la aterosclerosis, siendo éste, de una forma sorprendente, incluso mejor que el de los niveles de colesterol total en plasma. Los machos Atkins, tenían un nivel ligeramente superior de adiposa, y tendían a tener riñones más grandes, a pesar de la tendencia a comer menos, mientras que, todos los Ornish, tenían hígados más grandes. Adicionalmente, además, todos los ratones Atkins, tenían una reducida ITT, es decir, éstos se convirtieron en más resistentes a la insulina.

Estos modelo de apoE(-/-) sensible a la aterosclerosis, muestra unos buenos niveles de respuesta (sensibilidad a la insulina, lípidos en sangre, aorta e hígado, reservas de adiposa), a la manipulaciones con macronutrientes. Las dietas con alto contenido de hidratos de carbono / reducido contenido de grasa, tenían como resultado una mayor ingesta de alimentos y un colesterol en plasma incrementado, así como una acumulación aórtica y hepática de colesterol, en comparación con las dieta de alto contenido en grasa / alto contenido en proteínas. Como contraste de ello, la dieta de alto contenido en grasa (alto contenido en proteína, inducía una resistencia a la insulina, y una depuración o aclaramiento de la glucosa dañado, en comparación con las dietas con alto contenido de hidratos de carbono / reducido contenido de grasas. Estos resultados, sugieren el hecho de que, los aspectos específicos de las dietas con alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas, y las dietas con alto contenido de hidratos de carbono / reducido contenido de grasas, deben evaluarse, antes de prescribirse a la población general, para la pérdida de peso, y la reducción del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, y la diabetes del tipo 2.

Estudio 7 – Efectos de la proteína en la dieta (porcentajes del 15%, del 30% y del 45%) en los lípidos en plasma y la sensibilidad a la insulina (ITT), en ratones apoE(-/-)

Este estudio, examina el nivel de proteína, dentro del contexto de la dieta ATKINS, mediante la utilización de ratones ApoE sensibles a dicha dieta. Tres grupos de dietas, tenían 3 niveles de proteína (de unos porcentajes del 15%, del 30% y del 45%), cambiados para los hidratos de carbono, mientras que, la grasa, se mantuvo inicialmente constante, a un nivel del 30% (normal), durante las 12 semanas del período de test de ensayo. Durante las subsiguientes 16 semanas, la grasa, se incrementó a un porcentaje del 50% (alto contenido de grasas, Atkins verdadero). La dieta (normal) de reducido contenido de proteínas, era la mejor, para la sensibilidad a la insulina, en las hembras, y la dieta de alto contenido en proteínas, era la peor, en ambos sexos. El alto contenido de proteínas, reducía en gran manera el tejido de adiposa, agrandaba los riñones, pero no tenía ningún efecto en el colesterol total. El reducido contenido de adiposa (solamente con alto contenido de grasa y el contenido de proteínas más alto), explica de algún modo la resistencia a la insulina, y proporciona una pista del porqué la dieta Atkins podría funcionar para la reducción del peso, en los humanos.

Al reemplazar los hidratos de carbono por proteínas, disminuía la adiposa y el peso corporal. No obstante, el peso de los riñones, tendía a incrementarse, indicando una disminución de su función. Adicionalmente, además, la dieta con el mayor contenido de proteínas (con un porcentaje de proteínas del 45%), incrementaba los niveles de colesterol en plasma. La dieta con el menor contenido de proteínas (con un porcentaje de proteínas del 15%), mejoraba la sensibilidad a la insulina, en los ratones hembra, y la dieta con el mayor contenido de proteínas (con un porcentaje de proteínas del 45%), disminuía la sensibilidad a la insulina en ambos sexos de ratones, los ratones hembra y los ratones macho.

Estudio 8

El objetivo de este experimento, era el de determinar la importancia relativa del colesterol dietético en nuestros modelos de ratones, en este caso, con ratones apoE(-/-) macho, sensibles al colesterol. Es decir, el de determinar el

hecho de que, ¿hasta qué grado, su desarrollo de la hipercolesterolemia y de la aterosclerosis, depende del colesterol en la dieta, si se compara con otros ingredientes dietéticos en su totalidad?. Las tres dietas, eran ricas en grasas saturadas y contenían, o bien ya fuere un porcentaje del 0,04% de colesterol, o bien ya fuere un porcentaje del 0,08% de colesterol, durante un transcurso de tiempo de 12 semanas. Estos ratones apoE(-/-), probaron ser extremadamente sensibles al nivel de ingesta de colesterol, doblando, esencialmente, su colesterol total, entre la ingesta de control y la ingesta mayor.

Estudio 10 – Composición de macronutrientes dietéticos y lípidos en plasma y sensibilidad a la insulina, en ratones C57BL/6J

Este era un estudio que completaba el estudio 6 y el estudio 7. Los ratones con obesidad inducida mediante la dieta, se distribuyeron, de una forma aleatoria, adjudicándoles una de las 4 dietas, consistentes en: 1) dieta de control (AHA; 60% CHO, 19% proteína, 21% grasa); 2) dieta con alto contenido de grasa / alto contenido de proteína (Atkins; 11% CHO; 30% proteína, 58% grasa); y 3) dieta de alto contenido en hidratos de carbono / reducido contenido de grasa (Ornish; 71%CHO, 19% proteína, 11% grasa). Se procedió a llevar a cabo tests de ensayo de lípidos en plasma y de colesterol, en ayunas, test de ensayo de tolerancia a la glucosa, y test de ensayo de tolerancia a la insulina, después de un transcurso de tiempo 12 semanas, a partir de la intervención de la dieta.

Como seguimiento y terminación del estudio 6 y del estudio 7, en ratones apoE(-/-), este experimento complementario, representaba un mayor compromiso, en 50 ratones WT machos y hembras (C57BL/SJ), como el modelo DIO, para determinar el hecho de si, la dieta ATKINS, funcionaría mejor que la dieta ORNISH, tal y como parecía suceder en el Estudio 6. Con objeto de controlar las diferencias en la ingesta calórica y de colesterol entre los grupos Atkins/Ornish (lo cual no eral el caso en el estudio 6), un grupo Ornish (alto contenido de CHO, reducido contenido de grasa), se alimentó de una forma emparejada (kcal) al grupo Atkins (alto contenido de grasa / alto contenido de proteínas). Estos ratones C57BL/6J, se alimentaron, inicialmente, con una dieta de estabilización, similar a la dieta típica occidental, durante un transcurso de tiempo de 2 semanas, seguido de una de las 5 dietas (n= 9 – 10 / grupo), que variaban en la composición de hidratos de carbono, grasa y proteína, de la forma que se indica:

Grupo 1: dieta de la American Heart Asotiation (AHA), de control, con contenido en grasa modificado: proporcionaba un porcentaje del 60% de hidratos de carbono, un porcentaje del 21% de grasa y un porcentaje del 19% de proteína.

Grupo 2: dieta con alto contenido en grasa / alto contenido de proteína: proporcionaba un porcentaje del 11% de hidratos de carbono, un porcentaje del 58% de grasa, y un porcentaje del 31% de proteína.

Grupo 3: dieta con alto contenido en grasa / contenido normal de proteína: proporcionaba un porcentaje del 11% de hidratos de carbono, un porcentaje del 70% de grasa, y un porcentaje del 19% de proteína.

Grupo 4: alimentados con dieta emparejada con un alto contenido de hidratos de carbono: proporcionaba un porcentaje del 70% de hidratos de carbono, un porcentaje del 11% de grasa, y un porcentaje del 19% de proteína.

Grupo 5: alimentados con dieta ad libidum con un alto contenido de hidratos de carbono: La composición de la dieta, era idéntica a la del grupo 4, alimentados con dieta emparejada con un alto contenido de hidratos de carbono, pero, los ratones de este grupo, se alimentaron ad libidum, es decir, a voluntad.

El objetivo del presente estudio, era el de investigar los efectos de una composición dietética a base de cantidades variables de hidratos de carbono, proteínas y grasas, en la ganancia de peso, en los lípidos en plasma, y en la sensibilidad a la insulina, en ratones C57BL/6J, un modelo de ratón del tipo salvaje, propenso a la obesidad. Asimismo, además, se estudió el hecho de si, los ratones macho y los ratones hembra del tipo C57BL/6J, respondían diferentemente a la composición de macronutrientes en proporciones variables.

Los animales y la dieta: ratones C57BL/6J machos y hembras (n = 44), alimentados con una dieta de estabilización, similar a una dieta occidental típica, durante un transcurso de tiempo de 2 semanas. Los ratones, se alimentaron con una de entre 5 dietas (n = 4 – 5 machos y 4 – 5 hembras / grupo), variables en la composición de CHO, proteína y grasa, tal y como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Composición de dietas suministradas a ratones C57BL/6J				
Ingredientes	AHA, control	Alto % de grasa / alto % de proteínas	Alto % de grasa / % reg. de proteínas	Alto % de CHO
Porcentajes (%) de CHO; grasas: proteínas	(60:21:19)	(11:58:31)	(11:70:19)	(70:11:19)
g/kg				
Caseína	100	213	142	95
Lactoalbúmina	100	212	141	95
Dextrosa	203	47	52	222
Almidón de maíz	438	101	110	482
Grasa				
(SFA:MUFA:PUFA (en %))	7:7:7	28:22:8	35:26:9	5:4:1,3
Mantequilla	12	92	124	13
Sebo	40	169	229	24
Manteca (de cerdo)	-	55	74	8
Soja	48	52	70	7
Valor de relación de la grasa con respecto a la proteína, en %, Kcal / g de la dieta	1,1 4,2	1,9 5,4	3,7 6	0,6 4
Mezcla de minerales (Ausman – Hayes)	46	58	61	42
Mezcla de minerales (Hayes - Cathcart)	12	15	17	11
Cloruro de colina	3	4	4	3
Colesterol	0,73	0,57	0,5	0,7

En resumen, la dieta AHA de control, proporcionaba un porcentaje del 60% de hidratos de carbono, un porcentaje del 19% de proteínas y un porcentaje del 21% de grasas; la dieta con alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas, proporcionaba un porcentaje del 11% de hidratos de carbono, un porcentaje del 31% de proteínas y un porcentaje del 59% de grasas; la dieta con alto contenido de grasas / contenido regular de proteínas, proporcionaba un porcentaje del 11% de hidratos de carbono, un porcentaje del 19% de proteínas y un porcentaje del 70% de grasas; y la dieta de alimentación emparejada de alto contenido en hidratos de carbono, proporcionaba un porcentaje del 70% de hidratos de carbono, un porcentaje del 19% de proteínas y un porcentaje del 11% de grasas (los ratones de este grupo, es alimentaron con una emparejada calóricamente, para igualarse con las correspondientes al grupo alimentado con una dieta de alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas. La dieta con alto contenido de hidratos de carbono, ad libidum, era idéntica a la del grupo alimentado con dieta emparejada de alto contenido en hidratos de carbono.

Los ratones, se alimentaron con las dietas experimentales, durante un transcurso de tiempo de 17 semanas. Los pesos corporales, se determinaron semanalmente, durante la intervención: el test de tolerancia a la insulina, se llevó a cabo durante un transcurso de tiempo de 12 semanas, después de la intervención dietética. Los ratones, se sacrificaron después de un transcurso de tiempo de 17 semanas de sometimiento a las dietas. Se procedió a recolectar la sangre, en el momento del sacrificio, y se analizaron los lípidos en plasma. Se recolectaron los tejidos del hígado, de los riñones y de adiposa perirrenal, y se procedió a determinar los pesos.

La ingesta calórica y de colesterol estimada, diaria, en las dietas de alimentación de los ratones, con proporciones variables de macronutrientes, se presenta en la Tabla 2. Los ratones alimentados con las dietas AHA, alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas, alto contenido de grasas / contenido regular de proteínas, y los ratones alimentados con una dieta emparejada de alto contenido en hidratos de carbono, tenían una ingesta calórica similar de aproximadamente 13 kcal/d/ratón, mientras que, los ratones alimentado ad libidum, con un dieta con alto contenido en hidratos de carbono, consumían aproximadamente 18 kcal/d/ratón.

Tabla 2. Ingestas calóricas y de colesterol en ratones C57BL/6J, alimentados con varias dietas de CHO / grasa / proteínas, durante un transcurso de tiempo de 17 semanas

	AHA, control	Alto % de grasa / alto % de proteínas	Alto % de grasa / % regular de proteínas	Alimentados con dieta emparejada con alto % de CHO	Alto % de CHO ad libidum
Ingesta calórica (Kcal/ratón/día)					
Machos	13,5±0,8	13,2±0,8	12,8±1,0	13,1±0,7	18,2±1,9
Hembras	13,2±0,7	12,9±1,0	12,9±1,0	13,0±0,7	18,1±1,7
Ingesta de colesterol (mg/ratón/día)					
Machos	2,6	2,4	2,3	2,4	3,4
Hembras	2,5	2,4	2,4	2,4	3,4

5 Los pesos corporales y de los órganos, de los ratones machos y de los ratones hembras C57BL/6J, se encuentran representados en la Tabla 3. En el caso de los ratones macho, los que se alimentaron con dietas que iban desde la
 10 dieta de alimentación emparejada con un alto contenido en hidratos de carbono, hasta las dietas con alto contenido de grasas (a saber, con una ingesta calórica similar a la de la AHA, y ratones alimentados mediante dietas con un alto contenido en grasas), son los que ganaron menos peso. Los machos alimentados con una dieta con un
 15 contenido alto de grasas, pero con un contenido regular de proteínas, ganaron más de dos veces el peso que ganaron los ratones con una alimentación emparejada de hidratos de carbono, y significativamente más peso que los ratones alimentados ad libidum con una dieta con alto contenido de hidratos de carbono, los cuales consumían
 20 aproximadamente 5 Kcal/d más que los del grupo alimentado con una dieta con alto contenido de grasas / contenido regular de proteínas. Al intercambiar la grasa por la proteína (grupo con dieta de alto contenido de grasa / alto contenido de proteína), se obtuvo, como resultado, una menor ganancia de peso. Se vieron asimismo unas tendencias similares, con las hembras, ganando el menor peso, los ratones alimentados con una dieta emparejada de alto contenido en hidratos de carbono, y ganando el mayor peso, los ratones alimentados con una dieta con alto contenido en grasa / contenido regular de proteínas. En las hembras, la intercambiar la grasa por la proteína (grupo de alto contenido de grasa/ alto contenido de proteína), éstas no ganaron menos peso, tanto como sucedía en los ratones macho.

Tabla 3. Ganancia de pesos corporal y de los órganos en ratones C57BL/6J, alimentados con dietas con cantidades variables de CHO/grasa/proteínas, durante un transcurso de tiempo de 17 semanas.

	AHA	Alto % de grasa / alto % de proteínas	Alto % de grasa / % regular de proteínas	Alimentados con dieta emparejada con alto % de CHO	Alto % de CHO ad libidum
Peso corporal (g)					
Machos					
Inicial	25,3±1,2	24,9±1,3	25,3±1,1	24,7±1,1	25,3±1,0
Final	41,9±2,4 ^a	38,8±4,5 ^{a,c}	41,9±4,3 ^b	35,1±4,9 ^c	41,1±3,9 ^a
Ganancia de peso	16,5±2,7 ^a	13,9±3,6 ^{a,c}	23,8±3,9 ^b	10,4±4,8 ^c	15,8±3 ^a
Hembras					
Inicial	20,5±1,6	21,2±1,1	20,6±1,5	21,1±1,7	21,3±1,8
Final	30,1±1,9 ^a	34,0±2,8 ^{a,b}	34,3±2,9 ^b	30,4±3,6 ^a	34,5±2,3 ^b
Ganancia de peso	9,6±1,6 ^a	12,8±2,4 ^{a,b}	13,7±3,1 ^b	9,3±2,8 ^a	13,2±1,9 ^b
Pesos de los órganos (% del peso corporal)					
Machos					
Hígado	3,8±0,6 ^{a,b}	2,7±0,2 ^a	3,2±0,8 ^{a,b}	4,1±1,4 ^b	4,5±1,3 ^b
Riñón	1,1±0,03 ^{a,b}	1,3±0,2 ^a	1,0±0,1 ^b	1,3±0,4 ^a	1,1±0,2 ^{a,b}
Adiposa perirrenal	2,8±0,2 ^{a,b}	2,3±0,5 ^{a,d}	3,4±0,2 ^b	1,7±0,7 ^c	2,1±0,2 ^{c,d}
Hembras					
Hígado	3,9±0,5 ^a	2,9±0,2 ^b	2,9±0,3 ^b	4,4±0,3 ^c	4,5±0,2 ^c
Riñón	1,2±0,2	1,0±0,01	1,0±0,14	1,1±0,03	0,9±0,06
Adiposa perirrenal	2,7±0,6 ^a	3,3±0,8 ^{a,b}	4,0±1,2 ^b	2,8±0,5 ^{a,b}	3,2±0,7 ^{a,b}

^{a,b,c,d} – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher.

El peso del hígado, (como % (porcentaje) del peso corporal), era el mayor, con la dieta emparejada con alto contenido de hidratos de carbono, y alimentados ad libidum, en ratones machos y en ratones hembras. En los ratones macho, los pesos de los riñones, eran mayores que los correspondientes al grupo alimentado con alto contenido de grasa / alto contenido de proteínas, y el grupo alimentado con una dieta emparejada de alto contenido de CHO, en comparación con el grupo alimentado con una dieta de alto contenido de grasa / contenido regular de proteínas. La adiposidad perirrenal, era la más alta en los ratones macho y ratones hembra alimentados con una dieta de alto contenido de grasa / contenido regular de proteínas.

El colesterol total y los triglicéridos en el plasma, en ayunas, se muestran en la figura 4. En los machos, el colesterol total en plasma, no era significativamente diferente, entre los grupos. No obstante, los ratones alimentados con una dieta con alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas, tenía el menor incremento de colesterol en plasma, a partir de la línea de base o valor de referencia, en comparación con los ratones alimentados con dietas AHA; de alto contenido en grasas, y de alto contenido en hidratos de carbono. En los ratones hembras, la dieta con alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas, dio como resultado la mayor disminución en colesterol total en plasma, con respecto a la línea de base o valor de referencia. Los ratones alimentados con dietas con altos contenidos de hidratos de carbono (ambos, con alimentación emparejada y con alimentación ad libidum), tenían un valor de colesterol total en plasma, después de un transcurso de tiempo de 17 semanas de intervención, en comparación con la dieta con alto con contenido de grasas / alto contenido de proteínas, y con la dieta con alto contenido de grasas / contenido regular de proteínas. Los triglicéridos en plasma, cambian, desde la línea de base o valor de referencia, en todos los grupos. En los ratones hembra, de una forma sorprendente, los ratones alimentados con dietas emparejadas de alto contenido en hidratos de carbono, tenían un valor de triglicéridos en plasma, significativamente mayor, que el de los ratones alimentado ad libidum, con dietas con alto contenido en hidratos de carbono.

Tabla 4. COLESTEROL TOTAL y TRIGLICÉRIDOS, en plasma, en ayunas, en la línea de base o de referencia, y después de un transcurso de tiempo de 17 semanas de sometimiento a dietas con una composición variable de CHO/grasas/proteínas.

	AHA	Alto % de grasa / alto % de proteínas	Alto % de grasa / % regular de proteínas	Alimentados con dieta emparejada con alto % de CHO	Alto % de CHO ad libidum
COLESTEROL TOTAL en plasma (mg/dl)					
Machos					
Línea de base	138±11	123±34	141±6	116±36	138±41
A las 17 semanas	207±27	141±39	185±40	161±85	177±71
% de cambio	69	18	44	45	39
Hembras					
Línea de base	112±29	125±6	110±25	132±9	111±28
A las 17 semanas	106±25 ^{a,c}	102±7 ^a	100±12 ^a	132±6 ^b	124±12 ^{b,c}
% de cambio	-6	-23	-10	-0,2	13
TRIGLICÉRIDOS en plasma (mg/dl)					
Machos					
Línea de base	137±11 ^a	112±29 ^b	87±10 ^c	55±14 ^d	64±9 ^d
A las 17 semanas	138±22 ^a	119±45 ^{a,b}	97±11 ^{b,d}	62±16 ^c	72±10 ^{c,d}
% de cambio	1	7	10	7	8
TRIGLICÉRIDOS en plasma (mg/dl)					
Hembras					
Línea de base	73 ±34	85±13	71±18	89±13	75±17
A las 17 semanas	67±27 ^a	86±4 ^{a,b}	78±18 ^{a,b}	114±46 ^b	59±10 ^a
% de cambio	-6	1	7	25	-16
^{a,b,c,d} – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher.					

Los datos correspondientes a lípidos en el hígado, en ratones macho, se facilitan en la Tabla 5.

Tabla 5. Lípidos en el hígado, en ratones C57BL/6J alimentados con una composición variable en CHO/grasas/proteínas, durante un transcurso de tiempo de 17 semanas.					
	AHA	Alto % de grasa / alto % de proteínas	Alto % de grasa / % regular de proteínas	Alimentados con dieta emparejada con alto % de CHO	Alto % de CHO ad libidum
Lípidos en el hígado, mg/dl					
Machos					
FC	2,8±0,3 ^a	3,8±1,1 ^{a,b}	3,3±0,4 ^a	4,1±0,4 ^b	3,5±0,3 ^{a,b}
EC	4,8±1,4 ^a	1,1±0,5 ^b	1,2±0,3 ^b	11,2±3,7 ^c	11,3±4,6 ^c
TC	7,6±1,7 ^a	4,9±1,6 ^b	4,5±0,5 ^d	15,2±3,6 ^b	14,8±4,8 ^c
^{a,b,c,d} – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher.					

- 5 Los datos de ITT para ratones macho y ratones hembra, se presentan en las figuras 7 – 8, respectivamente. En los ratones macho, los que se habían alimentado con una dieta con alto contenido de grasas / contenido regular de proteínas, tendía a tener un alto valor de glucosa en sangre, a unos transcurros de tiempo de 30 minutos y de 60 minutos, a continuación de la administración de insulina, en comparación con otras dietas, especialmente, con la dieta de alto contenido de grasa – alto contenido de proteínas. En las hembras, los ratones alimentados con una dieta ad libidum con un alto contenido de hidratos de carbono, y los ratones alimentados con una dieta de alto contenido de grasas / contenido regular de proteínas, tenían unos elevados valores de glucosa en sangre, después de unos transcurros de tiempo de 30 minutos y de 60 minutos, a partir de la administración de insulina. Así, de este modo, los datos sugieren el hecho de que, una alta ingesta de grasa, o una ingesta calórica mayor, inducen a la resistencia a la insulina.
- 10
- 15 Para los propósitos de una fácil comparación, los valores (factores) de relación de los hidratos de carbono, grasa y proteínas, en varias dietas utilizadas en la totalidad de estos estudios, se muestran en las figuras 9 - 10.

20 Ganancia de peso y adiposidad: Se estudiaron los efectos de la composición de hidratos de carbono, grasas y proteínas de la dieta, en la ganancia de peso corporal y en la sensibilidad a la insulina, en los ratones C57BL/6J machos y hembras. Los resultados obtenidos, se muestran en las figuras 11 – 12.

25 Los ratones con dietas a base de un alto contenido de hidratos de carbono, consumían, de una forma significativa, más calorías por día, en comparación con aquéllos que se alimentaban con dietas con un alto contenido de grasas. Con objeto de controlar las diferencias en la ganancia de peso corporal que puede resultar de la ingesta con calorías variables, un grupo de ratones que se estaba alimentando con la dieta con alto contenido en hidratos de carbono, se alimentó de forma aparejada, con respecto a los que alimentaban con la dieta con alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas, en este estudio. Los cambios en la composición de macronutrientes, tenía un significativo impacto en la ganancia de peso corporal y la adiposidad, en este modelo de ratones del tipo salvaje, especialmente, en los machos. La dieta con alto contenido de grasa, que proporcionaba un porcentaje de grasa del 70%, y un porcentaje de proteínas del 19%, indujo una mayor ganancia de peso y adiposidad, en comparación con la dieta AHA de control, la dieta con alto contenido de grasa / alto contenido de proteínas, y la dieta de alto contenido en hidratos de carbono, incluso cuando la ingesta calórica, era inferior, en comparación con la de los ratones alimentados ad libidum con una dieta de alto contenido de hidratos de carbono. Una lipogénesis incrementada, mediante una dieta con alto contenido de grasas, puede haber dado como resultado un adiposidad incrementada y una ganancia de peso corporal.

30

35

40 La alta ingesta de grasas, puede modificar las enzimas lipogénicas hepáticas y / las hormonas de adiposa, tales como la leptina, la ASP y la adiponectina, las cuales se encuentran todas ellas implicadas en la síntesis de los lípidos, y en el almacenaje en adiposa. Véase la figura 13. Se ha reportado el hecho de que, una alta ingesta de grasa, a una reducida ingesta de hidratos de carbono, incrementa la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos. No obstante, se ha reportado el hecho de que, la sobre-regulación de la oxidación de los ácidos grasos dietéticos, es limitada. Así, de este modo, el desequilibrio de energía resultante de la síntesis / almacenaje de los lípidos incrementados y la limitada lipólisis y oxidación de los ácidos grasos, puede haber tenido como resultado un incremento del peso corporal. Los ratones alimentados con una dieta de alto contenido en grasas / alto contenido de proteínas (con un porcentaje del 58% de grasa y un porcentaje del 31% de proteínas), no obstante, tenían una ganancia de peso significativamente menor que la de los ratones alimentados con una dieta con alto contenido en grasas (con un porcentaje del 70% de grasas). Así, de este modo, al incrementar el contenido de proteínas de la

45

dieta, a cambio de grasa, se evitaba la ganancia de peso corporal. Pero, cuando la ingesta calórica se restringía, una dieta con alto contenido de hidratos de carbono, conducía a la menor ganancia de peso, en el modelo de ratón salvaje, en este estudio.

5 Lípidos en plasma: Las dietas con un alto contenido en hidratos de carbono, elevaba el valor de TC en plasma, especialmente, en los ratones hembras. La ingesta de alimentos con un alto contenido en hidratos de carbono, puede tener un incremento de la secreción de VLDL en plasma, el cual puede haber conducido a un valor de TC en plasma incrementado. La depuración o aclaramiento del depósito en plasma, podría también encontrarse dañado, mediante las dietas con alto contenido en hidratos de carbono. La dietas con alto contenido de grasas / alto
10 contenido de proteínas, tendían a tener el cambio más favorable en el colesterol total en plasma, en el colesterol total en plasma, con respecto a la línea básica o valor de referencia. Estudios recientes realizados en humanos, han reportado, también, el hecho de que, las dietas con un reducido contenido muy bajo de hidratos de carbono, y con altos contenidos de grasas y de proteínas, o bien hacían disminuir, o bien fallaban en cambiar el TC en plasma. Así, de este modo, desde el punto de vista del riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD), las dietas con alto contenido
15 de grasas y de proteínas, no parecían ser perjudiciales. Véanse las figuras 14 – 15.

Sensibilidad a la insulina: Los ratones alimentados con dietas con un alto contenido de grasa (con un porcentaje del 70% en grasas) y los ratones alimentados con una dieta con un alto contenido de hidratos de carbono, ad libidum, tendían a tener una depuración o aclaramiento a la glucosa dañado, como respuesta a la administración exógena de
20 insulina. La resistencia a la insulina, en los ratones alimentados con una dieta con un alto contenido de grasas, es probablemente secundaria a la adiposidad incrementada y al peso corporal. Los ratones alimentados con dietas con alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas, eran similares a los de los alimentados con dietas AHA de control, en cuanto a lo referente a la respuesta de la glucosa en sangre a la insulina. Así, de este modo, la adición de proteínas a una dieta con alto contenido de grasas, parece mejorar la sensibilidad a la insulina.

25 Como conclusión, una dieta con alto contenido de grasas, inducía una ganancia de peso, adiposidad, y resistencia a la insulina, en ratones C57BL/6J. Así, de este modo, una dieta con alto contenido de grasas, puede predisponer a los individuos a un síndrome metabólico. Una dieta con un alto contenido en hidratos de carbono, no incrementaba la ganancia de peso, pero, los ratones alimentados con dietas con un elevado contenido de hidratos de carbono, consumían más calorías y tenían un TC en plasma elevado, especialmente, en el caso de los ratones hembra. La
30 dieta con alto contenido de grasas / un alto contenido de proteínas, en la cual, la grasa se cambió por la proteína, dio como resultado una menor ganancia de peso, una menor adiposidad, una sensibilidad a la insulina mejorada, en comparación con los ratones alimentados con la dieta con alto contenido en grasas. Así, de este modo, el presente estudio, sugiere el hecho de que, el valor de relación de la grasa con respecto a la proteína, puede ser un importante
35 factor que regula en equilibrio de energía, la adiposidad y la obesidad.

Los datos procedentes de este ratón C57BL/6J del Tipo Salvaje, el denominado Modelo de Obesidad Inducida mediante la Dieta (DIO), releva varios puntos:

40 1. La dieta con alto contenido de grasas / contenido normal de proteínas, en el Grupo 3 (porcentajes del 70% de grasa, 19% proteínas), dio como resultado la mayor ganancia de peso y de adiposidad, en comparación con las dietas correspondientes a bien ya sea la AHA, o bien ya sea la emparejada con un alto contenido de hidratos de carbono. Al añadir proteínas a la dieta con un alto contenido en hidratos de carbono, a cambio de grasa dietética (alto contenido de grasa, alto contenido de proteínas, Grupo 2), se redujo la ganancia de peso y la adiposidad
45 comparable a las dieta AHA y de alto contenido en hidratos de carbono, especialmente, en los ratones macho. Esto sugiere el hecho de que, bien ya sea la proteína extra, o bien ya sea la grasa reducida, tenían un favorable impacto en la obesidad, en un entorno, en donde, el contenido de grasas, era sobreabundante. Probablemente, los 3 macronutrientes en su conjunto, son importantes, y se encuentran delicadamente en equilibrio. Presumiblemente, la calidad de cada uno, juega también un rol interpretativo importante. Este factor (valor) de relación grasa / proteína,
50 representa una observación clave para la dietas del control de peso.

2.- El valor de EC (colesterol estérico) en el hígado, era 10 veces mayor, para los ratones alimentados con las dietas con un alto contenido en hidratos de carbono (Ornish), en comparación con los alimentados con dietas con alto contenido de grasas / alto contenido proteínas, y con dietas con alto contenido de grasa / contenido regular de
55 proteínas (Grupos 2 + 3), en el caso de los ratones macho. Así, de este modo, incluso cuando la ingesta calórica y de colesterol dietético, era similar (de forma distinta a la de la del estudio 6, en donde, la ingesta de kcal y de colesterol, se controlaban pobremente), las dietas con un alto contenido en hidratos de carbono, incrementaban dramáticamente el EC en el hígado, en comparación con la dieta con alto contenido de grasa / alto contenido de proteínas.

60 3.- La dieta Atkins, con un alto contenido de grasa / un contenido normal de proteínas, reducía el colesterol total en plasma, en comparación con otras dietas. En los ratones hembra, la dieta con alto contenido en hidratos de carbono, elevaba el valor de colesterol total en plasma, en comparación con otras dietas.

65 4.- Los ratones alimentados con dietas con alto contenido de grasas / contenido normal de proteínas (machos y

hembras del Grupo 3) y los ratones hembra alimentados con un alto contenido de CHO, ad libidum (Grupo 5), tenían una sensibilidad dañada a la insulina, en comparación con los ratones alimentados con las otras 3 dietas (Control, alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas, alimentados con dieta emparejada de hidratos de carbono. Así, de este modo, la elevada ingesta de grasas y / o la elevada ingesta calórica, de una forma general, puede perjudicar la acción de la insulina e inducir la resistencia a la insulina. Esto es lo que se esperaría, a raíz de la literatura especializada, en todas las especies, incluyendo a los humanos.

Así, de este modo, la dieta con alto contenido en grasas, que proporcionaba un porcentaje de 70% como grasas (y un porcentaje normal de proteínas), inducía la obesidad, con una adiposidad aumentada y resistencia a la insulina, en ambos sexos de ratones C57BL/6J, los ratones macho y los ratones hembra. Esto es típico de la dieta Americana, y ello sugiere el hecho de que, este modelo, podría utilizarse en futuros estudios para explorar los aspectos dietéticos del síndrome metabólico. Adicionalmente, además, los datos combinados del Estudio 6 y del Estudio 10, muestran el hecho de que, las diferencias en la composición de macronutrientes, más bien que la variación en la ingesta de colesterol dietético, justificaban los cambios mayores en los lípidos hepáticos y en el plasma (más o menos como el pensamiento actual en la experiencia humana). En los ratones apoE(-/-) en el estudio 6, el EC hepático y el EC aórtico (aterosclerosis), era mayor en los ratones alimentados con dietas con alto contenido en hidratos de carbono (Ornish), en comparación con los ratones alimentados con dietas con alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas (Atkins), pero, el primero, tenía también una mayor ingesta de alimentos y de colesterol. Pero, en el estudio 10, con ratones C57BL/6J, en donde, las ingestas calóricas, eran similares, la dieta con alto contenido en hidratos de carbono (alimentados emparejadamente con dieta Ornish, Grupo 4), acumulaban todavía más EC en el hígado, en comparación con los alimentados con una dieta con alto contenido de grasa / alto contenido de proteínas (Atkins verdadera, Grupo 2). Adicionalmente, además, el incremento en EC hepático, inducido por la dieta con alto contenido de hidratos de carbono, en el ratón C57BL/6J de tipo salvaje, era mucho más dramática (Estudio 10) que el observado en los ratones apoE(-/-) (Estudio 6). Adicionalmente, además, en el estudio 10, los ratones alimentados con una dieta con un alto contenido en hidratos, emparejada y ad libidum, tenían una masa de EC en el hígado, que era muy similar, a pesar de que, la ingesta de colesterol, en los ratones alimentados ad libidum, era mayor (2,4 versus 3,4 mg/d/ratón), indicando el hecho de que, el alto contenido de hidratos de carbono, de la dieta, y no la ingesta de colesterol, era el factor primario que gobernaba la acumulación del EC hepático. De la forma más probable, puesto que, los hidratos de carbono gobiernan la síntesis de ácidos grasos y del colesterol, en el hígado, hidratos de carbono extra, proporcionan un sustrato para la esterificación de 18:1 ACAT-dependiente, del colesterol hepático, y una mayor secreción de colesterol en el hígado. La ingesta de dietas con alto contenido de proteínas, alto contenido de grasas, excluiría este efecto de los hidratos de carbono, debido al hecho de que, la grasa, se suministra directamente a la sangre, y circunvala al corazón.

Las dietas con alto contenido de grasas / contenido normal de proteínas, incrementan la ganancia de peso y la adiposidad, en comparación con las dietas con un alto contenido en hidratos de carbono. No obstante, al incrementar el nivel de proteína, a cambio de grasa dietética, se reduce la ganancia de peso y la adiposidad, en comparación con las dietas con un alto contenido en hidratos de carbono. Así, de este modo, el contenido de proteína incrementando y el contenido de grasa reducido, en la dieta, tenía un favorable impacto en la reducción de la obesidad. El valor de relación de las proteínas con respecto a la grasas, puede ser un factor clave, para las dietas de control de peso. La sensibilidad a la insulina, mejoró, con dietas con alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas, en comparación con dietas de alto contenido de grasas / contenido normal de proteínas y dietas con alto contenido de hidratos de carbono. Así, de este modo, la alta ingesta de grasa, puede dañar la sensibilidad a la insulina e inducir resistencia a la insulina. Ambas tipos de dieta, las dietas con alto contenido de grasas, y las dietas con alto contenido de hidratos de carbono, tienen inconvenientes, y la variable importante, puede ser la ingesta concomitante de proteínas. El colesterol en el hígado, era superior en las dietas con alto contenido de hidratos de carbono, en comparación con las dietas de alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas, y las dietas de alto contenido de grasas / contenido normal de proteínas. El colesterol total en plasma, disminuyó, con dietas con alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas, en comparación con las dietas con alto contenido de hidratos de carbono, con un colesterol total en plasma incrementado.

Estudio 11

Este estudio, examinaba la influencia de la fibra soluble, en dos ingestas de grasas en los lípidos y en las respuestas de sensibilidad a la insulina, en ratones WTC57BL (DIO). Se procedió a proporcionar tres dietas. La dieta 1, era la dieta "semi-Ornish", dieta de control con bajo contenido de grasa, sin azúcar, y con adición abundante de pectina, a un porcentaje del 6%. La dieta 2, representaba la carga de GRASA AM, presente en un porcentaje del 40%, pero equilibrada con su valor de relación S:M:P, otra vez con pectina, en un porcentaje del 6%, pero, con los hidratos de carbono, como almidón de maíz, y sin sacarosa. Finalmente, la dieta 3, eliminaba la pectina y se reemplazaron la mitad de los hidratos de carbono con sacarosa. La línea de fondo, aquí, consistía en el hecho de que, la dieta 3, inducía una modesta "obesidad", una modesta elevación del colesterol, y los menos atractivos OGTT (test oral de tolerancia a la glucosa) e ITT. Esto sugiere el hecho, otra vez, de que el ratón DIO (macho), representa un modelo de ratón de obesidad inducida mediante la dieta, incluyendo la sensibilidad a varios matices de la dieta, tales como las consistentes en el tipo de hidratos de carbono, la carga de grasa y el valor (factor) de relación grasa : proteína,

carga de colesterol y, este estudio, el nivel de pectina soluble.

Estudio 12

- 5 Se procedió a adjudicar, al azahar, los ratones C57BL (modelo de ratón obeso), a una de entre las 5 dietas presentadas en la figura 9: 1) dieta con alto contenido de grasa / contenido regular de proteínas (valor de relación 4 : 1; 25% de CHO, 15% de proteínas, 60% de grasas), 2) dieta con alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas (valor de relación 2:1; 10% de CHO, 30% de proteínas, 60% de grasas); 3) dieta con alto contenido de grasas / contenido regular de proteínas (valor de relación 3:5; 10% de CHO, 20% de proteínas, 70% de grasas); 4) 10 dieta con contenido regular de grasas / alto contenido de proteínas (valor de relación 1:1; 40% de CHO, 30% de proteínas, 30% de grasas); y 5) dieta con contenido moderadamente alto de grasas / contenido regular de proteínas (valor de relación 2:1; 40% de CHO, 20% de proteínas, 40% de grasas). Los detalles inherentes a la composición de cada dieta, se encuentran representados en la Tabla 6 que se facilita abajo, a continuación.

Tabla 6. Dietas del estudio del ratón C57BL/6J, con proteínas reemplazando a la grasa, a diferentes niveles de grasa (en %).

INGREDIENTE	Gramos por 1,0 kilo				
	Alto % de grasa / % regular de proteínas	Alto % de grasa / alto % de proteínas	Muy alto % de grasa / % regular de proteínas	% regular de grasa / alto % de proteínas	% de grasa moderadamente alto / % regular de proteínas
(Valor de relación en % de CHO : grasa : proteínas)	(25:60:15)	(10:60:30)	(10:70:20)	(40:30:30)	(40:40:20)
Caseína	106	213	142	175	115
Lactoalbúmina	106	212	141	175	115
Dextrosa	115	47	52	140	154
Almidón de maíz	246	101	111	298	323
Grasas:					
Mantequilla	92	92	124	39	60
Sebo	169	169	229	72	109
Manteca (de cerdo)	55	55	74	24	36
Soja	52	52	70	23	34
Mezcla de minerales	58	58	61	47	50
(Ausman – Hayes)					
Mezcla de minerales	15	15	17	12	13
(Hayes – Cathcart)					
Cloruro de colina	4	4	4	3	3
Colesterol (añadido)	0,57	0,57	0,5	0,68	0,64
Colesterol total en la dieta*	1,01	1,01	1,1	0,85	0,9
*El contenido de colesterol (por kg), es similar (185 mg/1000 kcal) para todas las dietas					
Las dietas, se prepararon sin agua / gel					

- 15 Se procedió a llevar a cabo el control, en ayunas, de lípidos en plasma, de colesterol, y de tolerancia a la insulina, después de un transcurso de tiempo de 16 semanas de intervención de la dieta. Los datos obtenidos, se muestran en la Tabla 7 y en la figura 16.

Tabla 7. Pesos corporales y de los órganos y lípidos en plasma, en ratones C57BL/6J, alimentados con dietas que varían en CHO / grasa / proteínas, durante un transcurso de tiempo de 18 semanas.

	Alto % de grasa / % regular de proteínas	Alto % de grasa / alto % de proteínas	Muy alto % de grasa / % regular de proteínas	% regular de grasa / alto % de proteínas	% de grasa moderadamente alto / % regular de proteínas
(Valor de relación en % de CHO : grasa : proteínas)	(25:60:15)	(10:60:30)	(10:70:20)	(40:30:30)	(40:40:20)
Peso corporal (g)					
Inicial	21,8±2,1	22,4±1,9	21,9±1,6	21,9±1,5	22,0±1,8
Final	36,5±5,1 a	35,3±4,2	32,6±3,9	31,4±2,3 a	32,5±5,7
Ganancia de peso / día	0,117±0,031 a, b, c	0,103±0,021 d	0,086±0,020 a	0,076±0,011 b, d	0,084±0,035 c

Continuación tabla 7

	Alto % de grasa / % regular de proteínas	Alto % de grasa / alto % de proteínas	Muy alto % de grasa / % regular de proteínas	% regular de grasa / alto % de proteínas	% de grasa moderadamente alto / % regular de proteínas
(Valor de relación en % de CHO : grasa : proteínas)	(25:60:15)	(10:60:30)	(10:70:20)	(40:30:30)	(40:40:20)
Peso de los órganos (%BW) (= % peso corporal)					
Hígado	3,40±0,51	3,21±0,40	3,34±0,26	3,35±0,26	3,35 ±0,60
Adiposa perirrenal	1,97±0,62 a	1,80±0,58	1,82±0,54	1,27±0,68 a	1,61±0,72
Adiposa epididimal	5,56±1,02 a	5,35±1,44 b	4,75±1,31	3,93±1,44 a,b	4,77±1,72
Adiposa combinada	7,54±1,54 a	7,16 ±1,98	6,57±1,74	5,21±2,07 a	6,38±2,39
Riñones	1,16±0,14 a, b	1,35±0,13 a	1,36±0,14b	1,29±0,11	1,29±0,26
Intestino ciego	0,70±0,18 a, b	0,85±0,22	0,85±0,15	0,90±0,16 a	0,89±0,19 b
Páncreas	0,48±0,08	0,55±0,10	0,53±0,06	0,57±0,09	0,52±0,14
Plasma del corazón	0,36±0,05 a,b,c	0,41±0,04	0,44±0,08 a	0,43±0,04 b	0,46±0,10 c
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	145±35 a	121±19	106±18 a, b	126±24	135±26 b
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	80±26	72±37	65±27	60±19	69±22
Glucosa (mg/dl)	172±24	184±39 a	161±22	147±24 a	159±20
Los valores indicados, se refieren a ±SD medias (n=8-10); (%BW, significa % de peso corporal)					
^{a,b,c,d} – Los valores medios, en una línea con superíndices comunes, son significativamente diferentes (p<0,05), de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher.					

- 5 Una dieta que contenía un valor (factor) de relación de la grasa con respecto a la proteína de 1:1, hacía disminuir los depósitos de adiposa, mejoraba la tolerancia a la insulina, y reducía los niveles de glucosa en sangre, mejor que lo que lo hacían las dietas con unos valores de relación de grasa con respecto a proteína, de 3,5:1 y 4:1. Incrementando el nivel de proteína por encima de un valor correspondiente a un porcentaje del 15% de energía, parecía mejorarse la sensibilidad a la insulina y permitía un mejor control de la glucosa.
- 10 Un valor de relación de 3,5:1, tenía la mayor resistencia a la insulina. No obstante, éste tenía también los menores niveles de colesterol total. Las dietas con un alto porcentaje de proteínas (30% de proteínas), incrementaban el peso de los riñones y pueden plantear cuestiones en cuanto a la seguridad y el daño a los riñones.
- 15 Parece que, un valor de relación de 1:1 (Dieta 1, con unos contenidos de GRASA y de PROTEÍNAS, para ambos, correspondientes a un porcentaje del 30%), generaba los mejores resultados, es decir, los depósitos de adiposa, eran inferiores, la curva del metabolismo, era la mejor, el nivel de glucosa en sangre, en ayunas, era inferior, y el peso del intestino ciego, era el más grande. Asimismo, además, el valor de relación de 3,5:1, era el peor, para el ITT, pero éste, probó la obtención de los menores niveles de TC, por lo menos, cuando el nivel de proteínas, era el correspondiente a un porcentaje del 20%. Al incrementar la proteína, a partir de un porcentaje del 15%, parecía mejorarse este parámetro, los cual podría explotarse, algún día, en el futuro.
- 20
- 25 Un alto contenido de proteínas, parecía incrementar el peso de los riñones, los cual es un descubrimiento consistente en nuestros estudios. Esta observación, plantea muchas cuestiones acerca de la seguridad y del daño en los riñones, a largo plazo, de tal forma que, unos niveles de proteínas muy por encima de un porcentaje del 30%, son cuestionables. La dieta con el menor porcentaje de proteínas, producía el menor tamaño de los riñones, de tal forma que se reafirmaba la relación proteínas / riñón.
- 30 Cuando el factor (valor) de relación grasa : proteínas aumenta por encima de un valor de 1,0, las respuestas metabólicas, tienden a deteriorarse. Presumiblemente, esto viene algo influenciado mediante la cantidad absoluta de las proteínas, con unos límites, para el mejor comportamiento, correspondientes a unos porcentajes comprendidos dentro de unos márgenes situados entre un 20-25%, como proteínas, desde el lado inferior, hasta el lado superior, respectivamente.

Estudio 13 – Un factor de relación incrementado del contenido de de proteínas con respecto al contenido de hidratos de carbono, de la dieta, aumenta los factores de riesgo concernientes a la obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes, en comparación con un factor de relación incrementado del contenido de grasas con respecto al contenido de hidratos de carbono de la dieta

El aumento epidémico de la obesidad y de sus de sus problemas relacionados con la salud (incluyendo a la diabetes y a la aterosclerosis), en América y en otros países desarrollados y en desarrollo, a suscitado un significativo interés en cómo puede modificarse la composición de los macronutrientes de la dieta, con objeto de fomentar la pérdida de peso y mejorar sus factores de riesgo relacionados. Especialmente, ha habido una gran controversia en cuanto al hecho de cuál debería ser el valor de relación óptimo apropiado, en cuanto a lo referente al valor de relación de los hidratos de carbono con respecto a la grasa con respecto a la proteína. Esta controversia, se ha personificado en un debate sobre la dieta Atkins (alto contenido de grasas, alto contenido de hidratos de carbono) versus la dieta Ornish (bajo contenido de grasas, alto contenido de hidratos de carbono).

Se procedió a adjudicar, al azahar, los ratones C57BL/6J (modelo de ratón obeso), a una de entre las 6 dietas: 1) dieta con contenido normal de proteínas / alto de hidratos de carbono (75% CHO, 15% proteínas, 10% de grasas); 2) dieta con contenido moderado de proteínas / alto contenido de hidratos de carbono (68% CHO, 22% proteínas, 10% de grasas); 3) dieta con alto contenido de proteínas / alto contenido de hidratos de carbono (60% CHO, 30% proteínas, 10% de grasas); 4) dieta con alto contenido de proteínas / moderado contenido de hidratos de carbono (45% CHO, 45% proteínas, 10% de grasas); dieta AHA (55% CHO, 15% proteínas, 30% de grasas); y 6) contenido moderadamente alto de grasas / contenido moderado de hidratos de carbono (40% CHO, 15% proteínas, 45% de grasas). Los detalles sobre cada una de estas dietas, se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Composiciones de las dietas - Dietas con alto contenido en HIDRATOS DE CARBOONO, con contenidos variables de grasa o proteína, administrados a ratones C57BL/6J

Dieta #	51	52	53	54	56	56
	% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto % de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO	Muy alto% de proteínas / moderado % de CHO	AHA	Moderadamente alto %de grasas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	68:10:22	60:10:30	45:10:45	53:30:15	40:45:15
g/kg						
Caseína	75	110	150	224	85	93
Lactoalbúmina	75	110	150	224	85	93
Dextrosa	239	217	191	144	197	158
Almidón de maíz	509	461	407	306	418	335
Grasa:						
SFA:MUFA:PUFA (en porcentaje. %-%)	3,3 : 3,3 :3,3	3,3 : 3,3 :3,3	3,3 :3,3 :3,3	3,3 : 3,3 :3,3	10 : 10 : 10	15 : 15 : 15
Grasa de mantequilla	6	6	6	6	19	34
Sebo	15	15	15	15	51	85
Soja	23	23	23	23	80	131
Factor de relación en % de grasa / proteína	0,67	045	0,33	0,22	2	3
Kcal/dieta (peso en seco)	3,988	3,988	3,988	3,988	4,49	4,966
Mezcla de minerales (Ausman – Hayes)	44	44	44	44	50	55
Mezcla de minerales (Hayes – Cathcart)	11	11	11	11	12	13
Cloruro de colina	3	3	3	3	3	3
Colesterol	0,7	0,7	0,7	0,7	0,73	0,75

Se procedió a llevar a cabo análisis en ayunas de lípidos en plasma, de colesterol, test ensayo de tolerancia a la glucosa, y test de ensayo de tolerancia a la insulina, después de un transcurso de tiempo de 16 semanas, a partir de la intervención de la dieta. Los datos reportados en la literatura especializada y recolectados por el Laboratorio Hayes, hasta ahora, han proporcionado una evidencia que favorece una dieta con alto contenido en grasa y proteínas, con respecto a la dieta más convencionalmente aceptada de reducido contenido grasa, alto contenido de hidratos de carbono, en términos de una reducida ganancia de peso, reservas de adiposa, y de riesgo de una enfermedad cardiovascular. Mientras que, nuestros esfuerzos principales se han centralizado en el factor de relación

del contenido de grasa con respecto al contenido de hidratos de carbono, intuitivamente, éstos han venido ganando importancia en cuanto a lo referente al factor de relación del contenido de grasa con respecto al contenido de proteínas, en el contexto de una dieta con alto contenido de grasas. En un estudio sobre ratones, recientemente realizado, un reducido factor (valor) de relación del contenido de grasa con respecto al contenido de proteínas (la mayor ingesta de proteínas), en el contexto de una dieta con alto contenido de grasas – alto contenido de proteínas, dio como resultado una menor ganancia de peso, y un menor valor de colesterol en plasma, que la ingesta de una dieta con alto contenido de grasa – contenido normal de proteínas. Estos descubrimientos, han conducido a la hipótesis de que, el mismo modelo patrón, podría considerarse como cierto, para unos reducidos factores de relación de contenido de hidratos de carbono : contenido de proteínas, en una dieta con alto contenido de hidratos de carbono.

Así, por lo tanto, el Estudio 13, se centralizó, en el factor de relación contenido de hidratos de carbono : contenido de proteínas, en el contexto de una dieta con alto contenido en hidratos de carbono, con objeto de elucidar la importancia de este factor de relación, con relación a la obesidad, la aterosclerosis y la diabetes. Se procedió a llevar a cabo una sustitución del contenido de hidratos de carbono, por el contenido de grasas, con un contenido constante de proteínas, de una forma paralela a la sustitución del contenido de hidratos de carbono, por el contenido de grasas, con un contenido reducido y constante de grasa (Dietas 1 – 4), con objeto de proporcionar un comparación directa entre los dos conceptos en el mismo estudio. Los ratones C57BL/6J (una raza la cual, según se conoce, es susceptible a la obesidad inducida mediante la dieta), se distribuyeron en seis grupos diferentes, en cuanto a lo referente a las dietas. Entre los 6 diferentes grupos, los grupos 1-4, tenían sustituciones del contenido de hidratos de carbono por el contenido de proteínas, para cubrir un rango de 3 veces en contenido de proteínas, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que iban desde un contenido del 15% hasta un contenido del 45% (conservando el valor energético procedente de las grasas, dentro de unos márgenes que iban desde un valor constante hasta un valor del 10%), y se asignaron 3 dietas, para mostrar la sustitución del contenido de hidratos de carbono por el contenido de grasa, y 3 dietas, para mostrar la sustitución del contenido de hidratos de carbono por el contenido de grasa, para cubrir un rango de 4,4 veces, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes del 15% - 45% (conservando el valor energético procedente de las proteínas, constante, a un valor de 15%). grasas, dentro de unos márgenes que iban desde un valor constante hasta un valor del 10%). La última composición, correspondía a la asignada a un grupo correspondía a un grupo de la matriz de proteínas – hidratos de carbono. Véase la tabla 8.

Los resultados del estudio, se muestran en las Tablas 9 - 26, y en las figuras 17 - 31. Estos resultados, revelan el hecho de que, al reemplazar los hidratos de carbono, sustituyéndolos por proteínas (incrementando el valor de relación del contenido de proteínas con respecto al contenido de hidratos de carbono), se obtuvo como resultado unos valores disminuidos de colesterol total en plasma y de colesterol esterificado (EC) en el hígado, incrementando, de algún modo, el contenido de triglicéridos en el plasma y en los músculos, al mismo tiempo que disminuía la sensibilidad a la insulina, es decir, reemplazando los hidratos de carbono, sustituyéndolos por proteínas, no parecía ayudar en metabolismo de la glucosa, a esta reducida ingesta de grasa. Así, de este modo, las proteínas, pueden no ser tan buenas si la ingesta de grasa, es reducida. La reemplazar los hidratos de carbono, sustituyéndolos por grasa (es decir, mediante la transición de la dieta con mayor contenido de hidratos de carbono, a la de mayor contenido de grasa), se reducía el colesterol esterificado en el hígado, y se reducía la sensibilidad a la insulina, sugiriendo también el hecho de que, la adición de grasa, a expensas de hidratos de carbono, no favorecía el metabolismo de la glucosa.

Adicionalmente, además, de forma distinta a lo que ocurre con la sustitución de los hidratos de carbono por las proteínas, al incrementar el factor de relación de contenido de grasas : contenido hidratos de carbono, se incrementaba de una forma significativa, la adiposidad y la ganancia de peso, así como también el nivel de triglicéridos en el plasma, en el músculo y en el hígado. Así, por lo tanto, cabe deducir que, un alto contenido en grasa, no es bueno. Mientras que, el diseño de este estudio, se centralizaba en los factores de relación del contenido de proteínas : contenido de hidratos de carbono, y del contenido de grasas : contenido de hidratos de carbono, estos resultados, contribuyen, también, a los conocimientos sobre el factor de relación de contenido de proteínas : contenido de grasa. A medida que se incrementaba el último factor de relación, se incrementaba la sensibilidad a la insulina, disminuía de una forma significativa la adiposidad, mientras que, el colesterol en el plasma y el colesterol en el hígado, así como también disminuían los triglicéridos en el plasma, en el hígado y en el músculo. Así, de este modo, la sensibilidad disminuida a la insulina, de las dietas Atkins, parecía proceder de la grasa. Esto significa el hecho de que, un alto contenido de grasas, no es bueno, pero, un contenido de proteínas demasiado bajo, es algo mejor, sustituidos de esta forma en el contexto (grupo) de los hidratos de carbono, todo lo cual, sugeriría el una convergencia en algún lugar, en medio del triángulo.

En resumen, al reemplazar los hidratos de carbono por proteínas, se conseguía un efecto beneficioso sobre el riesgo de la obesidad, la diabetes, y la enfermedad cardiovascular, con un contenido de hasta un 30% de proteínas. La incrementar el factor de relación contenido de proteínas : contenido de hidratos de carbono, se inducía una mayor sensibilidad a la insulina, unas reservas de adiposa considerablemente menores, y un menor contenido de triglicéridos en el plasma, en el músculo y en el hígado, que mediante las dietas proporcionadas a ratones con sustituciones comparables de hidratos de carbono por grasas. Así, por lo tanto, cuando se reducía el contenido de

hidratos de carbono, en una dieta con alto contenido de hidratos de carbono, la sustitución mediante proteínas, daba como resultado un menor riesgo de obesidad, de diabetes y de aterosclerosis, que la sustitución mediante grasa, en este modelo de ratón.

5 Los efectos beneficiosos de un mayor contenido de proteínas, sobre el control de la glucosa, no acontece, cuando la ingesta de grasa, es demasiado baja. Al reemplazar los hidratos de carbono mediante proteínas, se reducían los niveles de colesterol total en plasma, y de colesterol esterificado en el hígado. Con ello, se incrementaban, también, los niveles del contenido de triglicéridos en el plasma y en el músculo, mientras que se reducía la sensibilidad a la insulina (véase la figura 17). Así, por lo tanto, el reemplazar los hidratos de carbono con proteínas, no parecía
10 ayudar al metabolismo de la glucosa, a una ingesta de grasa correspondiente a un 10% de la energía.

Al reemplazar los hidratos de carbono, mediante grasas, descendía el colesterol esterificado en el hígado y descendía la sensibilidad a la insulina (véase la figura 18), sugiriendo, también, el hecho de que, la adición de grasa, a expensas de los hidratos de carbono, no favorecía el metabolismo de la glucosa. Adicionalmente, además, de una
15 forma distinta a la sustitución los hidratos de carbono por la proteína, procediendo a incrementar el factor de relación del contenido de grasa : contenido de hidratos de carbono, se incrementaba de una forma significativa la adiposidad y la ganancia de peso, así como los triglicéridos en el plasma, en el músculo y en el hígado. Así de este modo, un alto contenido en grasa, no es bueno.

20 Al reemplazar los hidratos de carbono mediante proteínas, se tenían unos efectos beneficiosos, en cuanto al riesgo de obesidad, de diabetes, y de enfermedad cardiovascular, con un porcentaje de energía de hasta un 30%, como proteínas. Al incrementar el factor de relación del contenido de proteínas con respecto al contenido de hidratos de carbono, se inducía una mayor sensibilidad a la insulina, unas reservas de adiposa significativamente inferiores, y contenido de triglicéridos en plasma, en el músculo y en el hígado, que es menor, con respecto al correspondiente a
25 los ratones alimentados con dietas con unas sustituciones comparables de los hidratos de carbono por grasas. Así, por lo tanto, cuando se procede a reducir el contenido en hidratos de carbono, de una dieta con alto contenido en hidratos de carbono, la sustitución mediante proteínas, tiene como resultado un menor riesgo de la obesidad, y de la diabetes y la aterosclerosis, que la sustitución mediante grasa, en este modelo de ratón.

30

Tabla 9: Ingestas calóricas y de colesterol, en ratones C57BL/6J, machos, alimentados con dietas con una composición variable en macronutrientes

	% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto % de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO	Muy alto% de proteínas / moderado % de CHO	AHA / con moderado % de CHO	Moderadamente alto %de grasas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	68:10:22	60:10:30	45:10:45	53:30:15	40:45:15
Ingesta calórica	18,2±0,6	18,2±1,6	18,1±1,6	16,3±2,0	18,8±1,0	17,5±1,6
(Kcal / ratón / día)						
Ingesta de colesterol	3,5	3,3	3,3	3	3,5	3,2
(mg / ratón / día)						

35

40

Tabla 10: Contenido de colesterol libre en el hígado, colesterol esterificado y TRIGLICÉRIDOS, con dietas administradas a ratones C57BL/6J, machos, con sustituciones incrementantes de hidratos de carbono por proteínas

	% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto % de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO	Muy alto % de proteínas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	68:10:22	60:10:30	45:10:45
Lípidos hepáticos (mg/g hígado)				
FC (colesterol libre)	6,2	5,8	6	6
	±7	±1,3	±1,3	±1,5
EC (colesterol estérico)	7,2 a,b,c	4,7 a,d,e	2,7 b,d,f	0,8 c,e,f
	±3,2	±1,5	±1,3	±0,3
TC (colesterol total)	13,4 a ,b,c,	10,6 a, d,	8,7b	68 c,d,
	±2,9	±2,6	±2,2	±1,6
Triglicéridos hepáticos (mg / g de hígado)	82,1	100,7	77,9	71,1
	±35	±21	±16	±31

a, b, c, d, e, f – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher.

Tabla 11: Contenido colesterol libre en el hígado, colesterol esterificado y TRIGLICÉRIDOS, con dietas administradas a ratones C57BL/6J, machos, con sustituciones incrementantes de hidratos de carbono por grasas

	% normal de proteínas / alto % de CHO	AHA	Moderadamente alto %de grasas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	55:30:15	40:45:15
Lípidos hepáticos (mg/g hígado)			
FC (colesterol libre)	6,2 a	5,7b	8,0 a,b
	±0,7	±0,9	±1,2
EC (colesterol estérico)	7,2 a,b	3,2 a	2,2b
	±3,2	±1,3	±0,8
TC (colesterol total)	13,4 a,b	8,9 a	10,1b
	±2,9	±2,1	±1,7
Triglicéridos hepáticos (mg / g de hígado)	82,1 a,b	98,8 a	103,6 b
	±35	±36	±42

a, b – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher.

ES 2 419 205 T3

Tabla 12: Pesos de los órganos (expresados como % del peso corporal), para ratones C57BL/6J, machos, alimentados con dietas con una sustitución incrementante de hidratos de carbono por proteínas

	% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto % de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO	Muy alto % de proteínas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	68:10:22	60:10:30	45:10:45
Peso de los órganos				
(% con respecto al peso corporal)				
Hígado	4,35±0,3	4,09±0,33	3,96±0,22	4,03±0,28
Adiposa perirrenal	1,08±1,0	1,42±0,5	1,22±0,4	0,85±0,5
Adiposa epididimal	2,53±1,2	4,36±1,1	3,72±0,8	3,10±1,5
Riñón	1,24±0,11 a	1,31±0,07 b	1,31±0,08c	1,51±01 a,b,c
Intestino ciego	0,88±0,1	0,72±0,1	0,98±0,1	0,98±0,2
Corazón Peso corporal	0,5±0,05	0,48±0,05	0,48±0,04	0,51±0,03
Inicial	21±1,4	21±1,3	21±1,3	21±2,1
Final	29,6±3,3	30,9±2,7	29,2±1,2	28,4±2,6
Ganancia	8,5±2,3	10,0±1,9	8,3±0,8	7,7±1,0
a, b,c – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher				

Tabla 13: Pesos de los órganos (expresados como % del peso corporal), para ratones C57BL/6J, machos, alimentados con dietas con una sustitución incrementante de hidratos de carbono por grasas

	% normal de proteínas / alto % de CHO	AHA	Moderadamente alto % grasas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	50:30:15	45:10:45
Peso de los órganos (% con respecto al peso corporal)			
Hígado	4,35±0,3 a,b	3,65±0,26 a	3,4±0,57 b
Adiposa perirrenal	1,08±1,0 a,b	2,09±0,5 a	2,02±1,1b
Adiposa epididimal	2,53±1,2 a,b	5,8±1.1 a	6,18±2,3b
Riñón	1,24±0,11 a,b	1,1±0,15 a	1,02±0,2b
Intestino ciego	0,88±0,1	0,79±0,2	0,77±0,3

Continuación tabla 13

	% normal de proteínas / alto % de CHO	AHA	Moderadamente alto % grasas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	50:30:15	45:10:45
Corazón	0,5±0,05 a,b	0,43±0,04 a	0,39±0,10b
Peso corporal			
Inicial	21±1,4	21±0,7	21±1
Final	29,6±3,3 a,b	34,6±2,2 a	37,3±5,9 b
Ganancia	8,5±2,3 a,b	13,6±1,9 a	16,6 ±5,1b
a, b – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher			

Tabla 14: Contenido en plasma, de colesterol total y triglicéridos, en ayunas, con dietas administradas a ratones C57BL/6J, machos, con sustituciones incrementantes de hidratos de carbono por proteínas, después de 10 semanas y de 14 semanas de administración de la dieta

	% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto % de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO	Muy alto% de proteínas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	68:10:22	60:10:30	45:10:45
COLESTEROL TOTAL en plasma (mg/dl)				
10 semanas	137±7	139±11 a	147±10 b	122 ±14 a,b
14 semanas	127±15	133±20 a	131 ±7 b	111±7 a,b
TRIGLICÉRIDOS EN PLASMA (mg/dl)				
10 semanas	94±16	100±34	114±41	90±9
a, b – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher				

Tabla 15: Contenido de colesterol total y triglicéridos en plasma, en ayunas, con dietas administradas a ratones C57BL/6J, machos, con sustituciones incrementantes de hidratos de carbono por grasas, después de 10 semanas y de 14 semanas de administración de la dieta

	% normal de proteínas / alto % de CHO	AHA	Moderadamente alto % de grasas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	55:30:15	40:45:15
COLESTEROL TOTAL en plasma (mg/dl)			
10 semanas	137±7 a,b ±7	174±17 a ± 17	173 ±27 b ±27
14 semanas	127±15 a,b	160±23 a	152 ±26 b

Continuación tabla 15

	% normal de proteínas / alto % de CHO	AHA	Moderadamente alto % de grasas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	55:30:15	40:45:15
TRIGLICÉRIDOS en plasma (mg/dl)			
10 semanas	94±16 a,b	140±45 a	125±25 b
a, b – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher			

5

Tabla 16 A: Proporciones de macronutrientes – sustituciones de proteínas				
	% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto % de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO	Muy alto% de proteínas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	68:10:22	60:10:30	45:10:45
Valor de relación en % de proteínas : grasa	1,5	2,2	3	4,5

Tabla 16 B: Proporciones de macronutrientes – sustituciones de proteínas			
Dieta	Valor de relación (en %) de CHO:grasa:proteína	Valor de relación (en %) de proteína : CHO	Ingesta calórica (g/ratón/día)
% normal de proteínas / alto % de CHO	75:10:15	0,2	18,2
Moderado % de proteínas / alto % de CHO	68:10:15	0,3	18,2
Alto % de proteínas / alto % de CHO	60:10:30	0,5	18,1
Muy alto% de proteínas / moderado % de CHO	45:10:45	1	16,3

Tabla 16 C: Proporciones de macronutrientes – sustituciones de grasas			
	% normal de proteínas / alto % de CHO	AHA	Moderadamente alto % de grasas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	55:30:15	40:45:15
Valor de relación en % de proteínas : grasas	1,5	0,5	0,33
** Valor de relación SFA:MUFA:PUFA, mantenido a un valor de 1:1:1, en porcentajes (%)			

10

ES 2 419 205 T3

Dieta	Valor de relación (en %) de CHO:grasa:proteína	Valor de relación (en %) de grasa : CHO	Ingesta calórica (g/ratón/día)
% normal de proteínas / alto % de CHO	75:10:15	0,1	18,2
% normal de grasas / moderadamente alto % de CHO	55:30:15	0,5	18,8
Moderadamente alto % de grasas / moderadamente alto % de CHO	40:45:15	0,9	17,5

	% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto % de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO	Muy alto % de proteínas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	68:10:22	60:10:30	45:10:45
Peso corporal				
Inicial	21±1,4	21±1,3	21±1,3	21±2,1
Final	29,6±3,3	30,9±2,7	29,2±1,2	28,4±2,6
Ganancia de peso	8,5±2,3	10,0±1,9	8,3±0,8	7,7±1,0
Peso de los órganos				
Adiposa perirrenal	1,08±1,0	1,42±0,5	1,22±0,4	0,85±0,5
(% con respecto al peso corporal)				

5

	% normal de proteínas / alto % de CHO	AHA	Moderadamente alto % de grasas / % moderado de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	55:30:15	40:45:15
Peso corporal			
Inicial	21±1,4	21±0,7	21±1,3
Final	29,6±3,3 a,b	34,6±2,2 a	37,3±5,9 b
Ganancia de peso	8,5±2,3 a,b	13,6±1,9 a	16,6±5,1b
Peso de los órganos (% del peso corporal)			
Adiposa perirrenal	1,08±1,0 a,b	2,09±0,5a	2,02±1,1b

ES 2 419 205 T3

Tabla 19: Contenido de triglicéridos en el plasma, en el hígado y en el músculo – Sustitución de proteínas

	% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto % de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO	Muy alto% de proteínas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	68:10:22	60:10:30	45:10:45
TRIGLIGLICÉRIDOS en plasma (mg/dl)	93 a ±24	120 ±20	129 a ±18	120 ±26,0
TRIGLIGLICÉRIDOS en el hígado (mg/g de hígado)	82,1 ±35	100,7 ±2,1	77,9 ±16	71,1 ±31
TRIGLIGLICÉRIDOS en el muslo (mg/g de muslo)	7,85 a ±2,1	11,07 ±5,1	12,81 a ±2,3	11,65 ±3,65

Tabla 20: Contenido de triglicéridos en el plasma, en el hígado y en el músculo – Sustitución de grasas

	% normal de proteínas / alto % de CHO	AHA	Moderadamente alto % de grasas / moderadamente alto % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15b	55:30:15	40:45:15
TRIGLIGLICÉRIDOS en plasma (mg/dl)	93 a,b ±24	159 a ±45	144 b ±43
TRIGLIGLICÉRIDOS en el hígado (mg/g de hígado)	82,1 a,b ±35	98,8 a ±36	103,6 b ±42
TRIGLIGLICÉRIDOS en el muslo (mg/g de muslo)	7,85± a, b ±2,1	15,21 a ±3,6	19,69 b ±7,6
	0,2	0,32	0,5
Valor de relación en % de Proteína : Hidratos de carbono (15% de contenido grasa)	93 0,13	120 0,54	129 1,13
Valor de relación en % de Grasa: Hidratos de carbono (15% de contenido en proteínas)	93	159	144

Continuación Tabla 20

	% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto contenido de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	68:10:22	60:10:30
TC en plasma (mg/dl)	127 ±15	133 a ±20	131 b ±7
EC en el hígado (mg/g de hígado)	7,2 a,b,c ±3.2	4,7 a,d,e ±1,5	2,7 b,d,f ±1,3
	% normal de proteínas / alto % de CHO	AHA	Moderadamente alto % de grasas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	55:30:15	40:45:15
TC en plasma (mg/dl)	127 a,b ±15	160 a ±23	152 b ±26
EC en el hígado (mg/g de hígado)	7,2 a,b ±3,2	3,2 a ±1,3	2,2 b ±0,8

Tabla 21: Glucosa en sangre – Tomada 24 semanas después de la intervención de las dietas, en ratones machos C57BL/6J, alimentados con dietas con una composición variables de nutrientes

% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto % de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO	Muy alto% de proteínas / moderado % de CHO	AHA	Moderadamente alto %de grasas / moderado % de CHO
75:10:15	68:10:22	60:10:30	45:10:30	55:30:15	40:45:15
134,8 ^a ±22,8	138,9 ^b ±21	142,4 ^c ±12,7	125,5 ^d ±39,3	133,3 ^e ±10	181,7 ^{a,b,c,d,e} ±11,3

5

Tabla 22: Peso de los órganos (valores absolutos) de ratones macho C57BL/6J, alimentados mediante dietas con sustituciones de los hidratos de carbono por porcentajes incrementantes de proteínas

	% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto % de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO	Muy alto% de proteínas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	68:10:22	60:10:30	45:10:45
Peso corporal				
Inicial	21±1,4	21±1,3	21±1,3	21±2,1
Final	29,6±3,3	30,9±2,7	29,2±1,2	28,4±2,6
Ganancia de peso	8,5±2,3	10,0±1,9	8,3±0,8	8,7±1,0

ES 2 419 205 T3

Continuación Tabla 22

	% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto % de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO	Muy alto% de proteínas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10;15	68:10:22	60:10:30	45:10:45
Peso de los órganos (g)				
Hígado	1,3±0,15	1,31±0,15	1,2±0,05	1,18±0,17
Adiposa perirrenal	0,31±0,28	0,44±0,21	0,36±0,14	0,24±0,15
Adiposa epidermal	0,75±0,43 ^a	1,35±0,45 ^a	1,08±0,27	0,87±0,45
Adiposa total	1,05±0,57	1,80±0,70	1,55±0,27	1,08±0,64
Riñón	0,35±0,04 ^{a,b}	0,40±0,03 ^a	0,38±0,03	0,41±0,05 ^b
Intestino ciego	0,25±0,04	0,21±0,01	0,28±0,04	0,27±0,07
Corazón	0,14±0,01	0,15±0,01	0,14±0,02	0,14±0,02
^{a, b, c} – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher				

Tabla 23: Peso de los órganos (valores absolutos) de ratones macho C57BL/6J, alimentados mediante dietas con sustituciones de los hidratos de carbono por porcentajes incrementantes de grasas

	% normal de proteínas / alto % de CHO	AHA	Moderadamente alto % de grasas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10;15	55:30:15	40:45:15
Peso corporal			
Inicial	21±1,4	21±0,7	21±1
Final	29,6±3,3 ^{a,b}	34,6±2,2 ^a	37,3±5,9 ^b
Ganancia de peso	8,5±2,3 ^{a,b}	13,6±1,9 ^a	16,6±5,1 ^b
Peso de los órganos (g)			
Hígado	1,3±0,15	1,37±0,06	1,34±0,33
Adiposa perirrenal	0,31±0,28 ^{a,b}	0,74±0,21 ^a	0,81±0,56 ^b
Adiposa epidermal	0,75±0,43 ^{a,b}	2,06±0,46 ^a	2,4±1,09 ^b
Adiposa total	1,05±0,57 ^{a,b}	2,77±0,7 ^a	3,1±1,29 ^b
Riñón	0,35±0,04	0,38±0,03	0,37±0,02
Intestino ciego	0,25±0,04	0,28±0,06	0,27±0,05
Corazón	0,14±0,01	0,15±0,01	0,14±0,02
^{a, b} – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher			

ES 2 419 205 T3

Tabla 24: Proporciones de macronutrientes – sustituciones de proteínas

	% normal de proteínas / alto % de CHO	Moderado % de proteínas / alto % de CHO	Alto % de proteínas / alto % de CHO	Muy alto% de proteínas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	68:10:22	60:10:30	45:10:45
Valor de relación en % proteínas:grasas	1,5	2,2	3	4,5

Tabla 25: Proporciones de macronutrientes – sustituciones de grasa

	% normal de proteínas / alto % de CHO	AHA	Moderado % de proteínas / moderado % de CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	75:10:15	55:30:15	45:40:15
Valor de relación en % proteínas:grasas	1,5	0,5	0,33
** Valor de relación SFA:MUFA:PUFA, mantenido a un valor de 1:1:1, en porcentajes (%)			

5

Tabla 26: Proporciones de macronutrientes – sustituciones de proteínas

Dieta	Valor de relación (en %) de CHO:grasa:proteína	Valor de relación (en %) de proteína : CHO	Ingesta calórica (g/ratón/día)
% normal de proteínas / alto % de CHO	75:10:15	0,2	18,2
Moderado % de proteínas / alto % de CHO	68:10:15	0,3	18,2
Alto % de proteínas / alto % de CHO	60:10:30	0,5	18,1
Muy alto% de proteínas / moderado % de CHO	45:10:45	1	16,3

10

Tabla 27: Proporciones de macronutrientes – sustituciones de grasas

Dieta	Valor de relación (en %) de CHO:grasa:proteína	Valor de relación (en %) de grasa : CHO	Ingesta calórica (g/ratón/día)
% normal de proteínas / alto % de CHO	75:10:15	0,1	18,2
% normal de grasas / moderadamente alto % de CHO	55:30:15	0,5	18,8
Moderadamente alto % de grasas / moderado % de CHO	40:45:15	0,9	17,5

Estudio 14

El objetivo de este estudio, era el de investigar el efecto de la estatina (Mevacor) en los niveles de colesterol. Cada uno de los tres grupos de ratones ApoE(-/-), se alimentó con una de las tres dietas, conteniendo, cada dieta, un diferente nivel de colesterol (a saber, 0,4 y 0,8 g/kg). Un cuarto grupo, se alimentó con la dieta que contenía 0,8 g/kg de colesterol, con una inclusión adicional de 0,5 g/kg de estatina (a saber, Mevacor). Los detalles de las composiciones, se proporcionan en la Tabla 28.

10

Tabla 28: Estudio de dietas, en ratones APOE, con niveles variables de colesterol + estatinas				
INGREDIENTE	gramos por 1,0 kg			
	AHA # 66 0% de colesterol - Verde	AHA # 67 0,04% colesterol - Azul	AHA # 68 0,08% colesterol - Rojo	AHA # 69 0,08% colesterol + estatina Blanco
Caseína	100	100	100	100
Lactoalbúmina	100	100	100	100
Dextrosa	187	187	187	187
Almidón de maíz	338(+60 g en gel)	338(+60 g en gel)	338(+60 g en gel)	338(+60 g en gel)
Grasa				
Mantequilla exenta de colesterol	18	18	18	18
Sebo exento de colesterol	60	60	60	60
Soja exenta de colesterol	72	72	72	72
Mezcla de minerales (Ausman – Hayes)	50	50	50	50
Mezcla de vitaminas (Hayes – Cathcart)	12	12	12	12
Cloruro de colina	3	3	3	3
Mecavor	0	0	0	0,5
Colesterol	0	0,4	0,8	0,8
60 g de almidón en 800 ml de agua, para la preparación del gel				

Los niveles de colesterol en el hígado, en la aorta, y en el plasma, después de un transcurso de tiempo de 14 días, de la administración de la dieta, se muestran en la Tabla 29. Los ratones que habían recibido la dieta que tenía el componente con mayor contenido de colesterol, pero a los que se les había administrado estatina, exhibían una significativa reducción en los niveles de colesterol en el hígado, en la aorta, y en el plasma, comparado con aquellos ratones que recibían la misma dieta, pero sin estatina. Se observaron, también, unas reducciones significativas en la adiposa epididimal, la adiposa combinada perirrenal y epididimal y el nivel de colesterol total.

15

20

ES 2 419 205 T3

Tabla 29: Estudio de dietas, en ratones APOE(-/-), alimentados, durante un transcurso de tiempo de 14 semanas, mediante una dieta con 0; 0,04 ó 0,08% de colesterol ó 0,08% de colesterol, + Mecavor				
	Dieta			
	0% de colesterol	0,04% de colesterol	0,08% de colesterol	0,08% colesterol + estatina
Peso corporal (g)				
Inicial	29,6±2,8	29,8±1,6	29,5±1,8	29,7±1,3
Final (después de 14 semanas)	34,3±2,6	32,7±2,3	34,5±2,3	33,2±2,0
Peso de hígado (% con respecto al peso corporal)	3,88±0,13	3,82±0,33	3,83±0,27	3,79±0,30
Peso del riñón (% peso corporal)	1,19±0,10	1,16±0,09	1,11±0,07	1,23±0,10
Peso de la adiposa (% peso corporal)				
Perirrenal	1,09±0,72 ^a	1,39±0,20 ^{a,b}	1,06±0,50 ^b	0,55±0,62
Epididimal	2,91±1,20 ^a	1,61±0,39 ^{a,b}	3,11±1,22 ^{b,c}	1,82±1,25 ^c
Peri. + Epi. combinado	4,00±1,86 ^a	1,99±0,57 ^{a,b}	4,17±1,71 ^{b,c}	2,36±1,87 ^c
Intestino ciego (% peso corporal)	0,60±0,12 ^{ab}	0,84±0,07 ^a	0,73±0,18 ^c	0,91±0,15 ^{b,c}
Colesterol en el hígado (mg/g)				
FC	4,0±1,3	4,1±1,0	4,2±1,8	3,3±1,5
EC	2,3±1,0	2,1±1,2	2,8±1,6	1,7±1,1
TC	6,2±2,2	6,1±2,1	7,0±1,6	5,0±2,6
Colesterol en la aorta (µg / g proteína)				
FC	7,11±3,93	10,17±2,86	12,21±5,44	8,69±7,59
EC	0,56±0,93 ^a	1,01±0,81 ^b	5,22±4,93 ^{a,b,c}	0,26±0,42 ^c
TC	7,67±4,21 ^a	11,18±2,60	17,44±8,72 ^{a,b}	8,95±7,59 ^b
Plasma				
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	627±37 ^{a,b}	769±120 ^{b,c}	1251±136 ^{b,c,d}	748±111 ^d
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	109±5	69±13	106±17	70±37
Retinol (µg/dl)	32±5 ^{a,b}	21±5 ^{a,b,c}	31±1 ^c	27±4 ^{b,d}
Tocoferol (µg/dl)	1589±2,44 ^a	1663±188 ^b	1874±174 ^{a,b,c}	1459±334 ^c
Factor de relación molar a-Toc/Col	2,26±0,29 ^{a,b,c,d}	1,96±19 ^{a,e,f}	1,42±0,12 ^{b,e,g}	1,74±0,14 ^{d,f,g}
Los valores, son valores medios de ±SD (n= 7)				
a,b,c – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher				

Estudio 15

5 El objetivo de este estudio, era el de recolectar datos más definitivos de la aterosclerosis, en los ratones ApoE, para ir con los datos de la obesidad / la insulina en el ratón C57BLJ, de los estudios anteriores, de una forma particular, del Estudio 12. Con esta finalidad, procedimos a introducir comparaciones similares Atkins / Ornish, en estos ratones apoE, durante un transcurso de tiempo sostenido de 18 semanas, de tal forma que pudiera desarrollarse una aterosclerosis suficiente. En efecto, procedimos a someter a test de ensayo el factor de relación grasas : proteínas, con objeto de ver de qué forma éste podía impactar en la aterogénesis. Procedimos, asimismo, a utilizar ambos sexos de ratones, los machos y las hembras, con objeto de ver si los ratones macho, producían una mayor diferencia, en el resultado de las variables examinadas.

15 Los ratones que eran ApoE-deficientes, se dividieron en 4 grupos: 1) dieta con alto contenido de grasas / contenido regular de proteínas (25% de CHO, 15% de proteínas, 60% de grasas), 2) dieta con alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas (10% de CHO, 30% de proteínas, 60% de grasas), 3) dieta con muy alto contenido de grasas / contenido regular de proteínas (70% de CHO, 20% de proteínas, 10% de grasas), 4) dieta con alto contenido de hidratos de carbono / contenido regular de proteínas (70% de CHO, 20% de proteínas, 10% de grasas).

Tabla 30 A. Pesos corporales y de órganos y lípidos en plasma, en ratones machos ApoE^{-/-} alimentados mediante dietas con contenidos variables de CHO / grasas/ proteínas, durante un transcurso de tiempo de 18 semanas

	Alto % de grasas / % regular de proteínas*	Alto % de grasas / alto % de proteínas*	Muy alto% de grasas / % regular de proteínas*	Alto % de CHO / % regular de proteínas*	Alto % de CHO / % regular de proteínas*
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	(25:60:15)	(10:60:30)	(10:70:20)	(70:10:20)	(70:10:20)
Valor de relación en % grasas : proteínas grasas	3,7	1,9	3,7	0,6	0,6
Valor de relación 18:2 n.6 (en %)	6,7	6,7	8,0	1,4	1,4
Peso corporal (g)					
Inicial	25,3±1,7	25,4±2,0	25,5±1,0	25,5±1,7	25,0±1,2
Final	35,6±5,5 ^a	34,5±3,4	35,7±5,8 ^b	29,9±2,3 ^{a,b}	32,2±1.3
Ganancia de peso /día	0,082±0,051 ^a	0,072±0,051	0,081±0,46 ^b	0,035±0,021 ^{a,b}	0,57±0,015
Peso de los órganos (% con respecto al peso corporal)					
Hígado	4,13±0,40 ^a	3,82,±0,22 ^{b,c}	3,78±0,33 ^{d,e}	4,54±0,25 ^{a,b,d}	4,31±0,23 ^{c,e}
Adiposa perirrenal	1,49±1,22	1,85±0,44 ^a	1,78±1,33 ^b	0,97±0,29	0,50±0,22 ^{a,b}
Riñón	1,22±0,22	1,32±0,08	1,20±0,26	1,18±0,07	1,18±0,09
Intestino ciego	0,86±0,34 ^a	0,72±0,09	0,62±0,18 ^{a,b}	0,78±0,12	0,91±0,08 ^b
Bazo	0,29±0,19	0,30±0,10	0,36±0,16	0,26±0,05	0,30±0,07
Glucosa en sangre (mg/dl)					
	138±21	160±10	160±39	147±7	149±20
Plasma					
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	758±397	991±240	763±241	938±125	924±84
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	154±76	163±33	163±76	137±25	120±21

Los valores, son valores medios de ±SD (machos n= 5-6 y hembras n = 4-5)
 *Los primeros cuatro grupos de ratones, se alimentaron a razón de las mismas cantidades de kcal/día
 **Los ratones se alimentaron ad libidum
 a,b,c – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher

ES 2 419 205 T3

Tabla 30 B. Pesos corporales y de órganos y lípidos en plasma, en ratones hembras ApoE ^{-/-} alimentados mediante dietas con contenidos variables de CHO / grasas/ proteínas, durante un transcurso de tiempo de 18 semanas					
	Alto % de grasas / % regular de proteínas*	Alto % de grasas / alto % de proteínas*	Muy alto% de grasas / % regular de proteínas*	Alto % de CHO / % regular de proteínas*	Alto % de CHO / % regular de proteínas*
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	(25:60:15)	(10:60:30)	(10:70:20)	(70:10:20)	(70:10:20)
Valor de relación en % grasas : proteínas grasas	3,7	1,9	3,7	0,6	0,6
Valor de relación 18:2 n.6 (en %)	6,7	6,7	8,0	1,4	1,4
Peso corporal (g)					
Inicial	21,4±1,4 ^{a,b,c}	20,2±1,3	21,1±0,5	22,1±1,0	20,8±0,8
Final	39,0±3,7 ^{a,b,c}	35,7±1,6 ^a	26,17±28 ^d	22,9±1,6 ^{b,d}	24,4±0,9 ^c
Ganancia de peso	0,062±0,026 ^{a,b}	0,044±0,016 ^c	0,039±0,023 ^d	0,006±0,011 ^{a,c,d}	0,028±0,005 ^b
Peso de los órganos (% con respecto al peso corporal)					
Hígado	4,21±0,20 ^a	4,06±0,39 ^{b,c}	4,06±0,20 ^{d,e}	4,64±0,51 ^{b,d}	5,16±0,59 ^{a,c,e}
Adiposa perirrenal	2,44±0,90 ^{a,b}	1,89±0,51 ^{c,d}	2,12±0,24 ^{e,t}	0,76±0,20 ^{a,c,e}	0,84±0,35 ^{b,d,t}
Riñón	1,12±0,06 ^a	1,27±0,10 ^{a,b,c}	1,16±0,08 ^b	1,21±0,06	1,12±0,06 ^c
Intestino ciego	0,82±0,14 ^{a,b}	0,88±0,06 ^{c,d}	0,68±0,06 ^{a,c,e,t}	1,02±0,08 ^{b,d,e,g}	0,94±0,06 ^{t,g}
Bazo	0,46±0,08	0,46±0,17	0,45±0,09	0,49±0,15	0,41±0,04
Glucosa en sangre (mg/dl)	156±12 ^{a,b,c}	1,19±14 ^{a,d}	143±19 ^{e,t}	1,13±12 ^{b,e}	111±11 ^{c,t}
Plasma					
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	679±142 ^a	817±134 ^b	603±94 ^{b,c,d}	874±136 ^{a,c}	816±205 ^d
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	125±14 ^{a,b}	114±10 ^c	121±20 ^{d,e}	86±13 ^{a,c,d}	95±12 ^{b,e}
Los valores, son valores medios de ±SD (machos n= 5-6 y hembras n = 4-5)					
*Los primeros cuatro grupos de ratones, se alimentaron a razón de las mismas cantidades de kcal/día					
**Los ratones se alimentaron ad libidum					
a,b,c – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher					

Tabla 31: Estudio de dietas, en ratones ApoE, con altos contenidos grasas o de HIDRATOS DE CARBONO, con niveles variables de proteínas

INGREDIENTE	gramos por 1,0 kg			
	# 62 alto % de grasas / % regular de proteínas Blanco	# 63 alto % de grasas / alto % de proteínas Verde	# 64 muy alto % de grasas / % regular de proteínas Rojo	# 65 alto % de CHO / % regular de proteínas Azul
Caseína	106	213	142	98
Lactoalbúmina	106	212	141	95
Dextrosa	115	47	52	222
Almidón de maíz	246	101	111	482
Grasa:				
Mantequilla	92	92	124	13
Sebo	169	169	229	24
Manteca (de cerdo)	55	55	74	8
Soja	52	52	70	7
Mezcla de minerales	58	58	61	42
(Ausman – Hayes)				
Mezcla de vitaminas	15	15	17	11
(Hayes – Cathcart)				
Cloruro de colina	4	4	4	3
Colesterol	0,67	0,57	0,5	0,7
*No se añade agua o gel de almidón. La dieta, se preparará en forma seca (deshidratada)				

Se procedió a llevar a cabo la valoración de los lípidos y del colesterol en plasma, en ayunas, el test de ensayo de tolerancia a la glucosa y el test de ensayo de la tolerancia a la insulina, después de un transcurso de tiempo de 16 semanas, a partir de la intervención de la dieta. Los datos de los lípidos, del colesterol y de la glucosa en la sangre, se muestran en las figuras 30A-B, para los ratones machos y los ratones hembras, respectivamente. Los datos correspondientes al test de ensayo de tolerancia a la insulina, se muestran en la figuras 32 – 34.

5

Un alto contenido en grasa, en la dieta, incrementaba de una forma definitiva la ganancia de peso, como en los ratones C57BL (especialmente, en los ratones hembras), con relación a la alta ingesta de hidratos de carbono. Un alto contenido de proteínas, no corregía la ganancia de peso, en los ratones machos, pero sí lo hacía en los ratones hembra. Asimismo, los ratones hembras, se veían mucho menos afectados por un alto contenido de grasas en la dieta, que los ratones machos, en términos de ganancia de peso.

10

Un muy alto contenido de grasas, en la dieta, tenía un efecto negativo en el intestino ciego, reduciendo su tamaño, de la forma como parecería hacerlo, en la función del intestino grueso, en humanos.

15

La glucosa en sangre, se veía menos afectada en ratones hembras, mientras que, un bajo contenido de proteínas o un alto contenido en grasas (factor de relación grasas : proteínas, incrementado, en la dieta), hacía aumentar el nivel de glucosa. Una dieta con alto contenido en grasas, era peor que una dieta con alto contenido en hidratos de

carbano, en cuanto a lo referente a la glucosa, es decir, la carga de hidratos de carbono en la dieta, favorecía el sistema metabólico de la glucosa, tal y como sucedía, también, en los ratones C57BL.

5 El colesterol total en plasma, tendía a ser mayor, en la dieta con alto un alto contenido en hidratos de carbono, especialmente, en los ratones hembras, a pesar de que, los triglicéridos, eran inferiores en ambos sexos, con un alto contenido de hidratos de carbono. El colesterol total, en los ratones hembras, era de un valor de aproximadamente 100 mg/dl inferior, que en los ratones machos, alimentados con la misma dieta.

10 Los valores del ITT, eran los mejores, con las dietas con alto contenido en hidratos de carbono, especialmente, en los ratones hembras, mientras que, las dietas con un alto contenido de grasas, un alto contenido de proteínas y un alto contenido de grasas, un contenido regular de proteínas, eran especialmente malas, en los ratones machos, los cuales tenían la peor respuesta de la adiposa a la grasa. En esencia, un alto factor d relación contenido de grasas : contenido de proteínas, en la dieta, tiene un efecto perjudicial en el ITT (test de tolerancia a la insulina).

15 Las dietas con alto contenido en grasas son, de una forma definitiva, un problema, incluso en los ratones apoE(-/-), que tiende a imitar al C57BL (Estudio 12). La obesidad, es mayor, con una dieta con grasa añadida, mientras que, el metabolismo de la glucosa, es mejor, con un alto contenido en hidratos de carbono. La gordura, se demostró de una mejor forma, en los ratones apoE hembras. El colesterol total en la sangre, es consistentemente el más alto, con un alto contenido en hidratos de carbono, en la dieta, en estos estudios (llevados a cabo en mediante la valoración del EC en el hígado, como precursor de la acumulación en la sangre), pero éste puede también depender, de algún modo, del tipo de grasa incluida en la dieta, un punto éste, el cual, hasta el momento actual, todavía no se ha explorado (pero que se encuentra en curso, en los ratones apoE).

25 Las dietas con un alto contenido en grasas, incrementaban la ganancia de peso, si éstas se comparaban con la dietas con un alto contenido en hidratos de carbono. La dieta con un bajo contenido en proteínas y un alto contenido de grasas, incrementaba los niveles de glucosa en la sangre, y la dieta con un alto contenido en grasas, tenía unos niveles más altos de glucosa que la dieta con un alto contenido en hidratos de carbono. La tolerancia a la insulina, era la mejor, con una dieta con un alto contenido en hidratos de carbono, mientras que, las dietas con alto contenido de grasas / alto contenido de proteínas y las dietas con alto contenido de grasas / contenido regular de proteínas, incrementaban el peso de la adiposa. Esencialmente, un alto factor de relación grasas : proteínas, tiene un efecto perjudicial en la tolerancia a la insulina.

35 El colesterol total en plasma, tendía a ser mayor, en la dieta con un alto contenido en hidratos de carbono, especialmente, en los ratones hembras, incluso a pesar del hecho de que, los triglicéridos, eran inferiores en los ratones de ambos sexos, con la dieta con alto contenido en hidratos de carbono. La obesidad, es mayor, mediante la adición de grasa, mientras que, el metabolismo de la glucosa, es mayor, con dietas con un mayor contenido de hidratos de carbono. El nivel de colesterol total en la sangre, en estos estudios, es consistentemente el más alto, con una dieta con alto contenido en hidratos de carbono.

40 Estudio 17

Los ratones C57BL/6J (modelo de ratón obeso), se distribuyeron al azar, en cuanto a la adjudicación de una de entre tres dietas:

45 1) dieta con un bajo contenido de hidratos de carbono (20% de CHO, 40% de proteínas, 40% de grasas), 2) dieta equilibrada (33% de CHO, 33% de proteínas, 33% de grasas), y 3) dieta con alto contenido de hidratos de carbono (60% de CHO, 20% de proteínas, 20% de grasas). Los detalles sobre cada una de estas dietas, se muestran en las Tablas 32 – 33.

Tabla 32: Composiciones de dietas: Dietas que sustituyen los HIDRATOS DE CARBONO, por proteínas y grasas contenidas en un factor de relación de 1:1. administradas a ratones machos C57BL/6J			
Dieta #	80 Bajo contenido en CHO	81 Contenidos equilibrados	82 Alto contenido en CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	20:40:40	33:33:33	60:20:20
g/kg			
Caseína	240	192	108
Lactoalbúmina	240	192	108

ES 2 419 205 T3

Continuación Tabla 32

Dieta #	80 Bajo contenido en CHO	81 Contenidos equilibrados	82 Alto contenido en CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	20:40:40	33:33:33	60:20:20
g/kg			
Dextrosa	78	123	204
Almidón de maíz	162	260	425
Grasa			
Valor de relación (en %) de SFA:MUFA:PUFA	13,3:13,3:13,3	11:11:11	6,7:6,7:6,7
Grasa de mantequilla	29	23	14
Sebo	75	60	33
Soja	110	87	49
Valor de relación en % de grasas / proteínas	0,67	0,45	0,67
Kcal / g dieta (en base a producto seco)	3,988	3,988	3,988
Mezcla de minerales	50	48	45
(Ausman – Hayes)			
Mezcla de vitaminas	13	12	11
(Hayes – Cathcart)			
Cloruro de colina	3	3	3
Colesterol	0,73	0,73	0,71
Colesterol (procedente de la grasa)**	(0,15)	(0,12)	(0,07)
* Mismo contenido de colesterol por kg de la dieta			
** Colesterol proporcionado a partir de la mantequilla y del sebo			

Tabla 33: Ingestas calóricas y de colesterol en ratones machos C57BL/6J, alimentados mediante dietas con contenido incrementante de hidratos de carbono

Dieta #	80	81	82
	Bajo contenido en CHO	Contenidos equilibrados	Alto contenido en CHO
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	20:40:40	33:33:33	60:20:20
Ingesta calórica (kcal/ratón/día)	12,6 ±2,7	14,3 ±1,7	14,9 ±1,8
Ingesta de colesterol (mg/ratón/día)	2,3	2,6	2,7

5 Se procedió a llevar a cabo la medición en ayunas de los lípidos en plasma, del colesterol, el test de ensayo de la tolerancia a la glucosa y el test de ensayo de tolerancia a la insulina, después de un transcurso de tiempo de 16 semanas, a partir de la intervención de la dieta. Los datos correspondientes al peso de los órganos, se muestran en la Tabla 34. Los datos sobre el colesterol, los triglicéridos y la glucosa, se muestran en las Tablas 35 – 39.

10 La tolerancia a la insulina, mejoraba, con un factor de relación contenido de proteínas : contenido de grasas. A medida que descendía el contenido de hidratos de carbono, descendía el control de glucosa en sangre. No obstante, la dieta con un bajo contenido en hidratos de carbono (40% de proteínas, incrementaba el peso del riñón, sugiriendo un descenso de la función de los riñones. Así, por lo tanto, el factor de relación contenido de proteínas : contenido de grasas correspondiente a un valor de 1:1, era el mejor, con el contenido de hidratos de carbono equilibrado, con el factor de relación del contenido de proteínas con respecto al contenido grasas, correspondiente a un valor de 1:1:1.

15 La dieta con un alto contenido en hidratos de carbono, incrementaba los niveles de triglicéridos en el hígado y de colesterol total, en comparación con la dieta con bajo contenido de hidratos de carbono y equilibrada. No se notó ninguna diferencia en los niveles de triglicéridos en el músculo (véase la Tabla 36).

20 Tabla 34: Pesos corporales y de los órganos (expresados como % del peso corporal) de ratones macho C57BL/6J, alimentados mediante dietas con contenidos incrementantes de hidratos de carbono y con un factor de relación constante del contenido de proteínas con respecto al contenido grasas, correspondiente a un valor de 1 : 1

Dieta #	80	81	82
	Bajo contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)	Equilibrado	Alto contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	20:40:40	33:33:33	60:20:20
Peso corporal			
Inicial	39,2±4,5	38,9±3,2	39,±2,9
Final	35,4±2,1 ^{a,b}	39,9±3,5 ^a	42±3,7 ^b
Ganancia de peso	(-)3,76±3,4 ^{a,b}	1,13±3,9 ^a	3±2,3 ^b
Peso de los órganos (como % con respecto al peso corporal)			
Hígado	3,19±0,25 ^b	3,28±0,36 ^a	3,96±0,64 ^{a,b}
Adiposa perirrenal	2,25±0,65 ^{a,b}	3,05±0,55 ^a	2,81±0,71 ^b
Adiposa epidermal	5,72±1,44 ^a	6,6±0,94	6,84±0,83 ^a

ES 2 419 205 T3

Continuación Tabla 34

Dieta #	80	81	82
	Bajo contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)	Equilibrado	Alto contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	20:40:40	33:33:33	60:20:20
Peso de los órganos (como % con respecto al peso corporal)			
Adiposa total	7,97±1,86 ^{a,b}	9,65±1,30 ^a	9,65±1,15 ^b
Riñón	1,29±0,21 ^a	1,15±0,17	1,01±0,18 ^a
Intestino ciego	0,69±0,09 ^a	0,63±0,11	0,58±0,09 ^a
Músculo	0,45±0,07 ^a	0,42±0,07	0,38±0,09 ^a
Páncreas	0,6±0,26	0,56±0,18	0,53±0,14
Corazón	0,39±0,09	0,41±0,06	0,38±0,03
Bazo	0,21±0,04	0,21±0,02	0,23±0,02
Los valores, son valores medios de ±SD (n= 12 para las dietas 80 y 82, n = 13 para la dieta 81)			
^{a, b} – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher			

Tabla 35: COLESTEROL TOTAL y TRIGLICÉRIDOS, en plasma, en ayunas, después de un transcurso de tiempo de 10 semanas y 14 semanas, a partir de la intervención de la dieta, en ratones macho C57BL/6J, alimentados mediante dietas con contenidos incrementantes de hidratos de carbono y con un factor de relación constante del contenido de proteínas con respecto al contenido grasas, correspondiente a un valor de 1 : 1

Dieta #	80	81	82
	Bajo contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)	Equilibrado	Alto contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	20:40:40	33:33:33	60:20:20
TC en plasma			
Inicial	178,1±40,7	182,1±20,3	179,4±27,8
A las 10 semanas	145,9±24,3 ^{a,b}	170,8±19,9 ^a	209,4±48,6 ^b
Terminal	121,8±21,7 ^{a,b}	154,2±16,3 ^{a,c}	181,6±38,7 ^{b,c}
% de cambio, desde el valor inicial (mediante la utilización de valores terminales)	(-)30,3±9,5 ^{a,b}	(-)14,9±3,3 ^{a,c}	1,4±16,1 ^{b,c}
TRIGLICÉRIDOS en plasma			
Inicial	152,2±56,8	112,8,1±33,4	133,1±27,7
A las 10 semanas	62,4±24,7 ^a	90,4±30,9 ^{a,b}	88±17,4 ^b
Terminal	96,7±23,3 ^a	118,2±23,4 ^{a,b}	98±19,5 ^b
% de cambio, desde el valor inicial	(-)14,8±25,4 ^a	11,5±30,4 ^{a,b}	(-)25,5±13,8 ^b

Continuación Tabla 35

Tabla 35: COLESTEROL TOTAL y TRIGLICÉRIDOS, en plasma, en ayunas, después de un transcurso de tiempo de 10 semanas y 14 semanas, a partir de la intervención de la dieta, en ratones macho C57BL/6J, alimentados mediante dietas con contenidos incrementantes de hidratos de carbono y con un factor de relación constante del contenido de proteínas con respecto al contenido grasas, correspondiente a un valor de 1 : 1

Dieta #	80	81	82
	Bajo contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)	Equilibrado	Alto contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	20:40:40	33:33:33	60:20:20
Glucosa terminal en plasma	205,5±37,3 ^{a,b}	250,8±56,7 ^a	252,6±42,1 ^b

Los valores, son valores medios de ±SD (n= 12 para las dietas 80 y 82, n = 13 para la dieta 81)

^{a, b} – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher

Tabla 36: Contenido de triglicéridos en el muslo, en ratones macho C57BL/6J, alimentados mediante dietas con contenidos incrementantes de hidratos de carbono y con un factor de relación constante del contenido de proteínas con respecto al contenido grasas, correspondiente a un valor de 1 : 1

Dieta #	80	81	82
	Bajo contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)	Equilibrado	Alto contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína	20:40:40	33:33:33	60:20:20
Triglicéridos en el músculo (mg de TRIGLICÉRIDOS / g de hígado)	17,8 ±5, 6	19,7 ±5, 3	19,4 ±6,7

Los valores, son valores medios de ±SD (n= 12 para las dietas 80 y 82, n = 13 para la dieta 81)

5

Tabla 37: Contenido de colesterol libre, colesterol esterificado y triglicéridos, en el hígado, en ratones macho C57BL/6J, alimentados mediante dietas con contenidos incrementantes de hidratos de carbono y con un factor de relación constante del contenido de proteínas con respecto al contenido grasas, correspondiente a un valor de 1 : 1

Dieta #	80	81	82
	Bajo contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)	Equilibrado	Alto contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína (mg/g de hígado)	20:40:40	33:33:33	60:20:20
FC	2,5±0,3 ^a	2,6±0,3	2,7±0,3 ^a
EC	0,8±0,6 ^a	1,7±0,7 ^b	6,0±2,8 ^{a,b}
TC	3,3±0,7 ^a	4,2±0,7 ^b	8,8±2,9 ^{a,b}
TRIGLICÉRIDOS en el hígado (mg/ g de hígado)	23,0±7,5 ^a	42,2±14,9 ^b	96,5±35,1 ^{a,b}

Los valores, son valores medios de ±SD (n= 12 para las dietas 80 y 82, n = 13 para la dieta 81)

^{a, b} – Los valores medios, en una línea con diferentes superíndices (p<0,05), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher

Tabla 38: Valores químicos del plasma, terminales – Mediciones de los daños muscular y hepático en ratones macho C57BL/6J, alimentados mediante dietas con contenidos incrementantes de hidratos de carbono y con un factor de relación constante del contenido de proteínas con respecto al contenido grasas, correspondiente a un valor de 1 : 1 (para el análisis, se procedió a extraer muestras, de todos los ratones, de cada grupo)

Dieta #	80	81	82
	Bajo contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)	Equilibrado	Alto contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína (mg/g de hígado)	20:40:40	33:33:33	60:20:20
Valores químicos del plasma (UI / l)			
ALT (SGPT)	24**	43	19**
AST (SGOT)	102*	106*	64
CK	492*	455*	209*
*El valor medio, está por encima de los valores clínicos normales, para los ratones macho C57BL/6J			
**El valor medio, está por debajo de los valores clínicos normales, para los ratones macho C57BL/6J			

Tabla 39: Valores químicos del plasma, terminales – Mediciones de la función renal, en ratones macho C57BL/6J, alimentados mediante dietas con contenidos incrementantes de hidratos de carbono y con un factor de relación constante del contenido de proteínas con respecto al contenido grasas, correspondiente a un valor de 1 : 1

Dieta #	80	81	82
	Bajo contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)	Equilibrado	Alto contenido (%) de CHO (hidratos de carbono)
Valor de relación en % de CHO:grasa:proteína (mg/g de hígado)	20:40:40	33:33:33	60:20:20
BUN (mg/dl)	24	24	30
Creatinina (mg/dl)	0,3	0,3	0,2**
Factor de relación B/C	80	80	150*
Sodio (mEq/l)	168*	168*	162*
Postasio (mEq/l)	6,9	6,7	6,5
Factor de relación Na/Ka	24	25	25
TCO2 (m(Eq/l)	21	20	21
Fósforo (mg/dl)	6,6	7,6	6,7
24*El valor medio, está por encima de los valores clínicos normales, para los ratones macho C57BL/6J			
**El valor medio, está por debajo de los valores clínicos normales, para los ratones macho C57BL/6J			

Correlación entre la Diabetes y los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular

La diabetes y la enfermedad cardiovascular (CDV) y / o enfermedad cardiaca coronaria (CHD), conllevan un gran número de factores de riesgo. Así, por ejemplo, los individuos con una alta tensión sanguínea (hipertensos, a saber, con unos valores de presión en sangre > 140 / 90 mm Hg), un alto factor de riesgo de CVD, están expuestos a un mayor riesgo para desarrollar el diabetes Tipo 2, que el que lo están los individuos que tienen una presión sanguínea normal. De una forma similar, los individuos con unos niveles de lipoproteínas consistentes en colesterol de alta densidad (HDL) de 35 mg/dl, o menos, o unos niveles de triglicéridos (TG) de 250 mg/dl ó superiores, conocidos factores, ambos, para desarrollar una CVD, representan, también, un riesgo incrementado, para desarrollar la diabetes Tipo 2.

Adicionalmente, además, la diabetes, en sí misma, puede considerarse como un factor de riesgo para la CVD, puesto que se ha observado y mostrado que, las personas con diabetes del Tipo 2, tienen una alta incidencia de muerte, al tiempo que un infarto de miocardio aguda, y tienen una relativamente escasa prognosis de supervivencia a largo plazo, en el momento de una incidencia de infarto de miocardio. Los datos anteriores, de arriba, sugieren por lo tanto el hecho de que, es aconsejable el tratar un individuo con diabetes, como si se tratara de un individuo, (hombre o mujer), que se encontrara con un riesgo incrementado de sufrir una CDV, incluso si el individuo, no tenga otros factores de riesgo de CVD.

20 Terapia intensiva de insulina, suplementada

Un estrecho o ajustado control glicémico y el uso de nutrientes suplementantes específicos, tiene beneficios superiores a los que pueden derivarse del uso de solamente uno de ellos. Los resultados de los estudios presentados anteriormente, arriba, proporcionan una valiosa información, no únicamente para la prevención y / o tratamiento de la diabetes y sus comorbilidades, sino también para otras indicaciones, en donde, el control glicémico, puede ser beneficioso. Así, por ejemplo, la recuperación de un trauma físico (como por ejemplo, una intervención quirúrgica, quemaduras, etc.), cáncer, obesidad, y enfermedades crónicas (como por ejemplo, enfermedad respiratoria crónica, úlceras, etc.), ha mostrado experimentar una mejora, mediante un estrecho control glicémico. De una forma típica, un control glicémico de este tipo, incluye la administración de una fuente de hidratos de carbono, con bajo contenido o nivel glicémico. A menudo, el control glicémico, incluye una terapia reducida en insulina.

De una forma sorprendente, se ha encontrado el hecho de que, la suplementación de una terapia intensiva de insulina, fomenta la síntesis de la glutamina, pero cuando ésta se utiliza en combinación con uno o más aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) y / o glutamina / glutamato, ésta fomenta la síntesis de las proteínas, ayudando potencialmente a la recuperación de un gran número de condiciones o estados, incluyendo el trauma físico, el cáncer, la obesidad, y la enfermedad crónica. De una forma preferible, la suplementación nutricional, incluye adicionalmente un azúcar de digestión y / o metabolización lenta. Los azúcares apropiados, incluyen por ejemplo, a las isomalt, isomaltulosa, trehalosa, D-tagatosa, tapioca, dextrina, y sucromalta.

Las suplementaciones tales como las que se han citado anteriormente, arriba, han mostrado mejorar la sensibilidad a la insulina, y reducir las concentraciones de glucosa en la sangre y o / plasma, permitiendo una mejor respuesta metabólica, incluyendo un equilibrio del nitrógeno mejorado y una síntesis de las proteínas endógenas, mejorada. De una forma experimental, la terapia intensiva con insulina, incluyendo al suplementación de aminoácidos mostró lo siguiente: incrementar las concentraciones en plasma de la leucina (129 v. 112 µmol/l) y de la glutamina (381 v. 248 µmol/l); reducir la concentración circulante de glucosa (109 v. 173 mg/dl); mejorar el equilibrio neto de las proteínas (-3 v. 11 nmol Phe/minuto / 100 ml volumen de muslo) y la síntesis de las proteínas (42 v. 21 nmol Phe/minuto / 100 ml volumen de muslo); reducir la oxidación de la leucina (15 v. 32 nmol /minuto / 100 ml volumen de muslo); e incrementar la novo-síntesis de la glutamina (94 v. 41 nmol /minuto / 100 ml volumen de muslo).

La glutamina en el músculo, según se reporta, se encuentra disminuida, en pacientes post-quirúrgicos, y en aquéllos con enfermedades crónicas. Así, de este modo, al incrementar el contenido de proteínas en el paciente, se esperaría mejorar su condición. En un sentido más amplio, debido al hecho de que el control glicémico es un objetivo beneficioso en pacientes que se están recuperando de un trauma físico o de haber experimentado una cirugía, la administración de una composición nutricional, entérica o a tomar por vía oral (mediante sorbos) que comprende una fuente de hidratos de carbono con un reducido valor glucémico, los BCAAs y la glutamina y / o glutamato, tiene el potencial de mejorar la recuperación de tales paciente, mediante una síntesis de proteínas incrementada.

60 Suplementación de la fórmula nutritiva con un factor de relación hidratos de carbono : proteínas : grasas de 1:1:1.

Tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, un fórmula nutricional que tenga un factor de relación de hidratos de carbono : proteínas : grasas de 1:1:1 es beneficiosa en el tratamiento o el control de la diabetes y / o sus comorbilidades (como por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, etc.). El alto contenido en proteínas, ayuda en una liberación temprana de la insulina. Adicionalmente, además, ambos, el alto contenido de proteínas y el reducido contenido de proteínas, ayudan en el control de los niveles de glucosa en la sangre.

No obstante, una fórmula nutricional que tenga un factor de relación de proteínas : grasas de 1:1, puede suplementarse adicionalmente con uno o más ingredientes de utilidad en la mejora del control glicémico, el tratamiento de la diabetes, si comorbilidades ó síntomas de éstos. Tales tipos de ingredientes, incluyen a los

5 Extracto de Touchi, goma de guar parcialmente hidrolizada, inulina, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, isomaltulosa, hidratos de carbono de digestión lenta, ácido lipólico, fenugreek (fenogreco), 4-hidroxiisoleucina, hojas y extractos de té verde, canela, banaba, semillas de jambúl (*syzygium cumini*), arginina, aceite de pescado, ácido clorogénico, mangostán, jugo de fruta de palma, cromo y vanadio. Se cree que, el uso de dos o más de tales tipo de

10 ingredientes, con una fórmula nutritiva que tenga un valor de relación proteínas : grasas de 1:1, o sin dicha fórmula nutritiva, logrará unos resultados adicionales o sinérgicos, en el retado de la aparición de la glucosa en la sangre, reduciendo los niveles post-pandriales de insulina en plasma, reduciendo la resistencia a la glucosa y / o incrementando la sensibilidad a la glucosa. Las características fisiológicas y de otra índole de tales tipos de

15 ingredientes, se describen abajo, a continuación. Adicionalmente, además, se cree que, el uso de dos o más de tales tipos de ingredientes, con una fórmula nutritiva que tenga un valor de relación de (contenido de) proteínas : (contenido de) grasas de 1:1, o sin dicha fórmula nutritiva, proporcionarán unos resultados aditivos o sinérgico, en el tratamiento o la prevención de enfermedades o crisis cardiovasculares. Las características fisiológicas y de otra índole de tales tipos de ingredientes, se describen abajo, a continuación.

Extracto de Touchi

20 El extracto de Touchi (TE), es un extracto acuoso, en polvo, de granos de soja fermentados. El TE, se deriva de los granos de soja, los cuales se han fermentado con *Aspergillus Orizae*. Eñ TE, ha mostrado inhibir la actividad α -glucosidasa, conduciendo a la reducción de los niveles de glucosa en sangre y de los niveles de HbA1c, en individuos con diabetes del Tipo 2, de una forma similar a la de la Acarbosa o la Voglibosa. El TE, inhibe la α -glucosidasa, exclusivamente, y no inhibe otras enzimas digestivas, tales como la amilasa, la pepsina, la tripsina, la quimotripsina o la lipasa. Debido a su capacidad para inhibir la absorción de los hidratos de carbono, se propone el

25 hecho de que, la TE, actuaría incrementando la concentración en plasma de péptido semejante al glucagón tipo 1 (GLP-1) y péptido semejante al glucagón tipo 2 (FLP-2).

30 El péptido GLP-1, es una hormona que se secreta a partir de la células L endocrinas, localizadas en el intestino delgado distal, y el colon. La hormona péptido GLP-1, actúa para estimular la secreción de insulina dependiente de la glucosa, y la proliferación de las células beta y de la neogénesis. La GLP-1, se segrega como respuesta a la estimulación nutricional, hormonal y neutra, siendo, los estímulos primarios, la nutrición entérica. El TE, es un inhibidor natural de α -glucosidasa, el cual inhibe la descomposición de los hidratos de carbono, prologando el tiempo

35 que los hidratos de carbono se encuentran presentes en el intestino. Así, por lo tanto, una mayor cantidad de hidratos de carbono, puede alcanzar el intestino delgado distal e interactuar así con las células L, para estimular la secreción de GLP-1. La concentración incrementada de GLP-1 en el plasma, mejorará el control glicémico, adicionalmente al efecto procedente del TE, en cuanto a lo referente a retardar la aparición de la glucosa en la sangre.

40 El péptido GLP-2, es una hormona que se segrega por parte de la células L endocrinas, localizadas en el intestino delgado distal y en el colon. La GLP-2, actúa para mejorar la estructura y función intestinal mediante la mejora de la estructura de las vellosidades ("cript-villus"), en el intestino, el intestino y las actividades de la enzima y transportador. La GLP-2, se segrega como respuesta a la estimulación nutricional, hormonal y neutra, siendo, el estímulo primario, la nutrición enteral. El TE, es un inhibidor natural de α -glucosidasa, el cual inhibe la descomposición de los hidratos de carbono, prologando el tiempo que los hidratos de carbono se encuentran

45 presentes en el intestino. Así, por lo tanto, una mayor cantidad de hidratos de carbono, puede alcanzar el intestino delgado distal e interactuar así con las células L, para estimular la secreción de GLP-2. La concentración incrementada de GLP-2 en el plasma, mejorará la estructura y función intestinal, y reduce la inflamación intestinal.

Benefibra

Benefibra (goma de guar parcialmente hidrolizada), es una fibra funcional única, la cual se extrae de la goma de guar. La alta viscosidad original de la goma de guar, se casi se elimina, después de la hidrólisis, haciendo de ésta

55 una adición ideal para los alimentos líquidos y las fórmulas nutricionales (nutritivas). La longitud de cadena de la Benefibra, puede ser tan grande como la correspondiente a 600 unidades de galactomanano, que se encuentran unidas conjuntamente, pero la mayoría de la Benefibra, tiene una longitud de cadena media, correspondiente a un valor comprendido entre 80 y 200. Muchos de los efectos beneficiosos de la Benefibra, son probablemente debidos a la capacidad de fermentarse completamente en el colon, y producir una cantidad significativamente mayor de butirato, que la que producen otras fibras solubles. El butirato, puede actuar, sobre las células L, para incrementar la expresión del proglucagón, el gen que codifica para los péptidos hormonas GLP-1 y GLP-2, provocando así, de este modo, que se segregue GLP-1 y GLP-2 en cantidades adicionales, cuando se estimula mediante nutrientes entéricos. La combinación de TE con Benefibra, tendrá un efecto adicional sobre el incremento de la concentración

60 en plasma de GLP-1 y GLP-2.

La incorporación de TE, conjuntamente con Benefibra, en una formulación nutricional, incrementará las concentraciones de GLP-1 y GLP-2 en el plasma, y mejorará el control glicémico y la estructura y función intestinal, así como también reducirá la inflamación intestinal. Adicionalmente, además, este efecto, podría mejorar las acciones potenciales de los agentes farmacológicos que inhiben la dipeptidilpeptidasa IV, la proteasa que degrada las GLP-1 y GLP-2. El efecto sumado del TE y la Benefibra, el cual incrementa la concentración en plasma de GLP-1 y GLP-2, conjuntamente con la inhibición de dipetidilpeptidasa IV, mejoraría adicionalmente el control glicémico y la estructura y la función intestinal.

Adicionalmente, además, un gran número de estudios, han mostrado el hecho de que, la Benefibra, es beneficiosa en el mantenimiento de la función del intestino, ayudando así, de este modo, en el control de ambos, la diarrea y la constipación o restricción, especialmente, en pacientes que reciben una nutrición entérica y en otros grupos de población que sean sensibles a la intolerancia intestinal.

El uso de la Benefibra, tendría unos efectos beneficiosos adicionales, puesto que, ésta, se encuentra completamente fermentada, y produce unas cantidades substanciales de butirato.

La cantidad total de TE proporcionada por servicio (en base a 240 ml por servicio), debería ser la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 g. Esto podría permitir una gama de dosificaciones correspondiente a un rango correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que fueran, desde una dosificación que incluya la dosis mínima efectiva, hasta una dosificación correspondiente a una dosis, en donde, los efectos beneficiosos, alcanzaran un punto muerto máximo.

Los alimentos que tienen un índice glicémico bajo, pueden conducir a un factor reducido de crecimiento insulínico-semejante, del tipo 1 (IGF-1), el cual puede conducir a una incidencia y progresión reducida del cáncer. El TE, disminuye los hidratos de carbono disponibles, de tal forma que éste provoca la disminución de la respuesta a la insulina y reduce la respuesta glicémica. Así, por lo tanto, el TE, puede ser apto para reducir la incidencia y la progresión del cáncer, puesto que éste reduce la respuesta glicémica, a continuación del consumo de alimentos que contienen hidratos de carbono.

Mezclas de fibras solubles – Inulina y Benefibra

La inulina, consiste en cadenas de longitud media de α -D-fructanos, unidos mediante enlaces β -2-1. Ésta consiste en ingredientes alimenticios naturales, los cuales se encuentran, usualmente, en los alimentos dietéticos, incluyendo a la chicoria, las alcachofas, los espárragos y la cebolla, así como los extractos procedentes de raíces de chicoria. La inulina, es fácilmente soluble en agua, y exhibe un dulzor o dulzura, que disminuye al incrementarse la longitud de cadena. La inulina, puede prepararse a partir de la extracción (extractos), con agua caliente, de raíces de chicoria, y ésta tiene un grado de polimerización correspondiente a un valor de hasta 60, con una longitud media de cadena, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 12 hasta 25. La inulina, es una fibra altamente fermentable, con una fuerte actividad prebiótica. Numerosos estudios in vitro en humanos, han indicado el hecho de que, la inulina, puede reducir el riesgo de diarrea.

La combinación de inulina y Benefibra, puede tener un mayor efecto en la salud del intestino, que la que puede tener cada una de ellas, sola, por separado. Cada fibra, tiene una distinta tasa de fermentación y unas regiones intestinales específicas de actividad. El potencial prebiótico de la inulina, es más fuerte que el de la Benefibra. No obstante, la Benefibra, produce más butirato. Cuando se consume una mezcla de inulina y Benefibra, se alargará el tiempo de fermentación, en el tracto intestinal, produciéndose, con ello, una mayor cantidad de ácidos grasos de cadena corta (SCFA; acetato, propionato y butirato), y una mezcla de las dos fibras, puede intensificar el crecimiento de cepas bacterianas beneficiosas, las bifidobacterias y los lactobacilos, de mejor forma o de una forma equivalente, a una de las dos fibras solas.

Mezclas de fibras solubles – FOS y GOS

Los fructooligosacáridos, son cadenas de longitud corta y media de α -D-fructanos, unidos mediante enlaces β -2-1. La inulina y la oligofruktosa, se clasifican como fructooligosacáridos. Éstos son ingredientes alimenticios naturales, los cuales se encuentran, comúnmente, en alimentos dietéticos, incluyendo a la chicoria, las alcachofas, los espárragos y la cebolla, sintetizándose éstos, también, o extrayéndose, de la raíces de chicoria.

La inulina y la oligofruktosa, son fácilmente solubles en agua caliente, y exhiben un dulzor que decrece al incrementarse la longitud de cadena. La inulina, puede prepararse a partir de la extracción (extractos), con agua caliente, de raíces de chicoria, y la oligofruktosa, se obtiene mediante la hidrólisis parcial enzimática de la inulina. Así, de este modo, la inulina y la oligofruktosa, difieren, la cuan con respecto a la otra, por su longitud de cadena o grado de polimerización. La oligofruktosa, a la que comúnmente se le hace referencia como FOS, tiene un grado de polimerización correspondiente a un valor de menos de 9, con una longitud media de cadena, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 3 hasta 5 y, la inulina, tiene un grado de polimerización

5 correspondiente a un valor de hasta 60, con una longitud media de cadena, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 12 hasta 25. La FOS (oligofructosa), es una fibra altamente fermentable, con una actividad prebiótica, la cual estimula el crecimiento de las bifidobacterias y de los lactobacilos. De la mismas forma que la Benefibra, estudios realizados, han mostrado el hecho de que, la FOS, puede prevenir o evitar, o aliviar, la constipación (restrñimiento) y la diarrea.

10 Los galactooligosacáridos (GOS), son hidratos de carbono no digeribles, los cuales se producen a partir de la lactosa y mediante una reacción enzimática. Éstas sirven como substratos para las bacterias endógenas del colon, y son altamente fermentables en el colon. Los GOS (galactooligosacáridos), estimulan el crecimiento de las bifidobacterias y lactobacilos del intestino, incrementan las concentraciones de SCFA (aminoácido de cadena corta), y hacen disminuir el valor pH del colon; así, por lo tanto, éstos se consideran como unos fuertes prebióticos, y son beneficiosos para el entorno gastrointestinal.

15 La combinación de FOS y GOS, según se reporta, tiene un mayor efecto prebiótico en la salud del intestino, que en el caso en el que se utilizara únicamente uno de los dos, solo, debido al efecto sinérgico en la estimulación del crecimiento de las bacterias beneficiosas. Una mezcla de FOS y GOS, incrementa de una forma significativa el crecimiento de las bifidobacterias y lactobacilos, en una mayor que cuantía que únicamente uno de los dos, solo. Adicionalmente, además, mediante la mezcla, se intensifica la producción de SCFA (aminoácidos de cadena corta) y la asimilación de substratos.

20 Numerosos estudios, han examinado el efecto de una mezcla de FOS y GOS, en la mejora de la intensificación de las bacterias intestinales y la mejora de las características de las deposiciones, en los niños lactantes. Los resultados obtenidos, indican el hecho de que, las mezcla, fomenta las bacterias intestinales beneficiosas, de una forma sinérgica, de tal forma que puedan crecer un máximo número de especies diferentes, especialmente, bifidobacterias y lactobacilos. Adicionalmente, además, se ha reportado que, la mezcla de FOS y GOS, incrementa, también, la producción de los SCFA, y la frecuencia de las deposiciones, y ablanda de una forma significativa, la consistencia de las deposiciones.

30 Adicionalmente, además, el butirato, puede actuar sobre las células L, de tal forma que se incremente la expresión de proglucagón, el gen que codifica para los péptidos hormonas GLP-1 y GLP-2, provocando así, de este modo, que se segregue GLP-1 y GLP-2 en cantidades adicionales, cuando se estimula mediante nutrientes entéricos.

Reducción de la glicemia postprandial (Azúcar en la sangre)

35 La adición de fibra dietética viscosa, y fibras viscosas aisladas, a una comida que contiene hidratos de carbono, según se ha encontrado, tiene como resultado unas mejoras significativas en el nivel de glucosa en la sangre, y en las respuestas a la insulina, en numerosos ensayos clínicos controlados. Unos incrementos amplios y rápidos de los niveles de glucosa en sangre, son unas potentes señales, para que las células beta del páncreas incrementen la secreción de insulina. Con el transcurso del tiempo, las elevaciones repetitivas de glucosa en sangre y secreción de insulina excesiva, según se cree, incrementan el desarrollo de la diabetes mellitus (DM) del tipo 2, así como la enfermedad cardiovascular (véase, posteriormente, abajo, Prevención de Enfermedades).

40 Cuando el contenido de hidratos de carbono en dos comidas, es igual, la presencia de fibra, de una forma particular, de fibra viscosa, generalmente, se obtiene, como resultado, un incremento más pequeño, pero más sostenido, en el nivel de glucosa en sangre, y unos niveles de insulina, significativamente inferiores.

Diabetes Mellitus Tipo 2

50 Las ingestas incrementantes de hidratos de carbono refinados y la reducción de las ingestas de fibra, en los Estados Unidos de América, han venido aparejadas con la frecuencia incrementante de la diabetes mellitus (DM) del tipo 2, hasta alcanzar unas proporciones epidémicas. Numerosos estudios de cohortes o epidemiológicos, han encontrado el hecho de que, las dietas ricas en fibras, de una forma particular, fibras de cereales, procedentes de granos enteros, se encuentran asociadas con unas reducciones significativas en el riesgo de desarrollar la DM del tipo 2 (diabetes mellitus del tipo 2). Si bien es verdad que, ningunos ensayos de intervención han evaluado el efecto de incrementar la ingesta de fibra dietética, sola, en la prevención de la DM del tipo 2, dos importantes ensayos de intervención, han encontrado que, una combinación de las modificaciones del estilo de vida, que incluyeran el incremento de fibra, hacía disminuir el riesgo de desarrollar la DM del tipo 2, en adultos con tolerancia a la glucosa dañada. Si bien múltiples factores, incluyendo la obesidad, la inactividad y los factores genéticos, incrementan el riesgo de desarrollar la DM del tipo 2, los resultados obtenidos, a raíz de estudios observacionales, indican el hecho de que, las dietas ricas en fibras, mejoran la tolerancia a la glucosa, y hacen disminuir el riesgo de DM del tipo 2, particularmente, en individuos de alto riesgo.

Isomaltulosa

65 La isomaltulosa, en un disacárido de origen natural, el cual tiene unas características similares a las de la sucrosa

(sacarosa). Es decir que, éste, es una alternativa potencial a la sacarosa. La distinción más importante entre la isomaltulosa y la sacarosa, reside en el hecho de que, la isomaltulosa, se hidroliza mediante las enzimas intestinales, a una tasa más lenta que la sacarosa. Esto conduce a un menor aumento del nivel en sangre de la glucosa, la fructosa y la insulina, en ambos tipos de sujetos, los sujetos sanos y los sujetos diabéticos. Un estudio que se ha realizado, ha reportado el hecho de que, en los sujetos sanos, el nivel de glucosa en la sangre, se incrementaba hasta su valor pico de $110,9 \pm 4,9$ mg/dl, después de un transcurso de tiempo de 60 minutos, a partir de la administración de 50 g de isomaltulosa, mientras que, 50 g de sacarosa, provocaba un pico de glucosa de $143,3 \pm 8,8$ mg/dl, después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, a partir de la administración, y un rápido descenso, al nivel en ayunas. Se notó, también, una respuesta similar, en sujetos diabéticos. El nivel de glucosa en plasma, se incrementó gradualmente, a su nivel pico (195 ± 14 mg/dl), después de un transcurso de tiempo de 120 minutos, a partir de la ingestión de isomaltulosa. Como contraste de ello, después de la ingestión de sacarosa, se alcanzó un nivel pico de 237 ± 12 mg/dl, en un transcurso de tiempo de 60 minutos. Adicionalmente, además, el cambio en la concentración de insulina, era significativamente más pequeño, con isomaltulosa ($41,1 \pm 7,4 \pm 7,4$ μ U/ml), en comparación con la ingestión de sacarosa ($59,3 \pm 12,0$ μ U/ml).

Otro estudio realizado, examinaba los efectos a corto plazo y a largo plazo, de una fórmula basada en isomaltulosa, en el metabolismo de hidratos de carbono y de lípidos, en ratas. Los efectos a corto plazo, revelaron el hecho de que, los niveles de glucosa en sangre, eran superiores a los de las ratas que recibieron la fórmula a base de isomaltulosa, en comparación con la fórmula estándar a base de dextrina, después de unos transcurros de tiempo de 15 y 30 minutos, a partir de la administración. Adicionalmente, además, el área bajo la curva, era menor, para la fórmula a base de isomaltulosa ($162,0 \pm 14,2$ mmol x minuto/l), en comparación con la fórmula estándar a base de dextrina ($279,5 \pm 28,5$ mmol x minuto/l). El índice insulínogénico, no difería entre los grupos, indicando el hecho de que, las fórmulas a base de isomaltulosa, podían no afectar la fase de temprana de respuesta a la insulina. Después de un transcurso de tiempo de dos meses de la administración de la fórmula a base de isomaltulosa, el peso corporal, no difería pero, los niveles de triglicéridos en suero ($0,54 \pm 0,04$ vs. $1,31 \pm 0,12$ mmol/l) y de insulina en suero ($50,2 \pm 3,7$ versus $74,2 \pm 2,0$ pmol/l), disminuyeron, conjuntamente con una sensibilidad mejorada a la insulina en los tejidos periféricos ($0,94 \pm 0,03$ vs. $0,78 \pm 0,03$ mmol/kg/minuto). El peso del tejido adiposo epididimal, mesentérico y retroperitoneal, era inferior, en el grupo que recibía la fórmula a base de isomaltulosa, pero se incrementaron los pesos del hígado y del páncreas. Los autores, han llegado a la conclusión de que, estos resultados, son principalmente debidos al bajo índice glicémico y control glicémico mejorado, inducidos por la isomaltulosa.

De una forma interesante, un informe reciente, indica el hecho de que, la isomaltulosa, puede incrementar la concentración mental en los adultos. Los autores, han concluido el hecho de que, la isomaltulosa, incrementaba de una forma significativa la concentración mental en adultos, de la misma forma que la sacarosa, pero que, el efecto de la isomaltulosa, tendía a permanecer durante un transcurso de tiempo más largo. Se estimó que, la dosis del mínimo efecto, era de más de 5 g. Se están llevando a cabo estudios adicionales, con objeto de determinar el mecanismo para el efecto de la isomaltulosa.

La isomaltulosa, se digiere de una forma lenta y completa, en el intestino delgado, proporcionando una respuesta más lenta de la glucosa y de la insulina en sangre. Esta característica de la isomaltulosa, es potencialmente beneficiosa y puede respaldar su uso en productos para diabéticos.

Fuentes de hidratos de carbono de digestión lenta

Las formulaciones nutricionales que incluyen hidratos de carbono que son lentamente digeribles (de digestión lenta), son importantes, para ayudar a individuos con diabetes, a controlar la glucosa en sangre, pero éstos incrementan, también, la cantidad de hidratos de carbono que alcanza la porción distal del intestino delgado, conduciendo a un contacto incrementado de las células L, con los hidratos de carbono y, potencialmente, una producción incrementada de GLP-1 y GLP-2. El sucromalt y la trehalosa, tienen unas características similares a las de la isomaltulosa, y tiene el mismo potencial para mejorar el control de la glucosa en individuos con diabetes. El sucromalt, se deriva de la sacarosa y de la maltosa. La trehalosa, se encuentra compuesta por dos unidades de glucosa y una molécula de glucosa, se encuentra invertida, con respecto a la otra. Adicionalmente, además, en la formulación nutricional, podrían encontrarse contenidos otros hidratos de carbono de absorción lenta.

Adicionalmente, además, el butirato, puede actuar sobre la célula L, para incrementar la expresión del proglucagón el gen que codifica para los péptidos hormonas GLP-1 y GLP-2, provocando así, de este modo, que se segregue GLP-1 y GLP-2 en cantidades adicionales, cuando se estimula mediante nutrientes entéricos.

Ácido lipóico

El ácido lipóico (LA), según se ha reportado, mejora la eliminación de la glucosa, de la sangre de los diabéticos, y también, previene el daño de los tejidos, mediante una acción antioxidante. Se reivindicado, también, el hecho de que, el uso del LA, reduce el dolor asociado con la polineuropatía, una condición preocupante, en la cual, la diabetes, es la causa más común del daño del sistema nervioso periférico.

El LA, puede ser una mezcla racémica de estereoisómeros R y S. La biodisponibilidad del (R)LA (ácido lipóico en la forma racémica R), según se reporta, es mayor que la del (S)-LA (ácido lipóico en la forma racémica S). Adicionalmente, además, la investigación, en animales, ha mostrado el hecho de que, el estereoisómero R, es más efectivo que, o bien ya sea la forma racémica S ó la mezcla racémica del LA, en cuanto a lo referente a la mejora en la sensibilidad a la insulina. La biodisponibilidad total de 600 mg de LA, ha mostrado reducirse, con la ingestión de alimentos, sugiriendo el hecho de que, para la máxima eficacia de una reducida dosis de LA, ésta debería administrarse mientras el estómago de encuentra vacío.

Suplementando las dietas de ratas espontáneamente hipertensas con LA (500 mg de LA/kg de dieta), se obtuvo una disminución de ambos, el nivel de glucosa y el nivel de insulina en la sangre, la presión sanguínea sistólica, ya el $[Ca^{2+}]_i$ citosólico. Se procedió a suplementar las dietas de ratas diabéticas inducidas mediante estreptozotocina (STZ), con LA (400 mg LA/kg) y, después de un transcurso de tiempo de 4 a 7 meses, la glucosa en sangre, era significativamente más baja que en las ratas LA, versus ratas no tratadas de control, pero no existía ninguna diferencia entre las ratas tratadas con LA ó con insulina. Como resultado de ello, se reportó el hecho de que era necesaria una suplementación prologada de la dieta de las ratas STZ-diabéticas, con LA, para la atenuación de la hiperglicemia. Adicionalmente, además, la suplementación con LA, en las dietas de las ratas con diabéticas STZ-inducidas, dio como resultado un efecto de insulino-sensibilización periférica, tal y como se demuestra mediante una reducción en porcentaje del 13%, en el área que se encuentra bajo la curva de la glucosa, a continuación del test de ensayo de tolerancia a la glucosa, por vía intravenosa. La suplementación de las dietas con LA (30 mg LA/Kg peso corporal) para ratas diabéticas STZ-inducidas, incrementaba el contenido de glutatión renal cortical, por encima de otros antioxidantes. Según se reportaba, el LA, era una herramienta efectiva en la prevención del daño glomerular de origen diabético.

Un estudio no controlado, con 20 diabéticos del Tipo 2, mostraba que, 1200 mg de LA (administración oral), durante un transcurso de tiempo de 4 semanas, mejoraba las mediciones del metabolismo de la glucosa. A continuación de un tratamiento con LA, el lactato y el puvirato, se redujeron en un porcentaje del 45%, después de la carga oral de glucosa. Se ha reportado el hecho de que, por vía oral, el ácido LA, es seguro, hasta una dosificación correspondiente a 1800 mg/día, proporcionada en 3 dosis de 600 mg de LA. En otro estudio piloto, con 20 diabéticos del Tipo 2, una administración oral de 600, 1200 y 1800 mg/día de La, mejoraba la eliminación de la glucosa insulino-estimulada, al compararse con un control de placebo. La sensibilidad a la insulina, según se ha reportado, tiene una mejora de un porcentaje del 17%, con un tratamiento con LA. No se observaron diferencias, entre las tres concentraciones de LA. Esto puede indicar el hecho de que no se obtienen unos beneficios adicionales, por encima de una dosificación de 600 mg LA/día.

Los pacientes a los que se les administró una tableta de LA, a durante un transcurso de tiempo de 3 meses, según se reportó, tenían un menor estrés oxidante, según se demostraba mediante el valor de relación de los peróxidos lípidos en plasma (Vit E /colesterol). No se observó ninguna correlación entre el control glicémico y los peróxidos en los lípidos, o el factor de relación de peróxidos en los lípidos (Vit E / colesterol).

La evidencia aquí presentada, sugiere el hecho de que, la suplementación de ácido lipóico, puede proporcionar un beneficio adicional mediante medidas mejorantes del metabolismo de la glucosa y mejorar, también, la regulación de la glucosa en la sangre.

4-Hidroxiisoleucina (semillas de fenogreco)

Previamente, mediante investigaciones con semillas de fenogreco (*Trigonella foenum-graecum*), se investigó el efecto de la fracción soluble de fibra (específicamente galactomanano) sobre el control de las elevaciones de glucosa en sangre, asociado con la diabetes. No obstante, el aminoácido (4-hidroxiisoleucina; aka ID 1101), es otro componente bioactivo de las semillas de fenogreco, que también parece tener un efecto positivo en el control de la glucosa en diabéticos no insulino-dependientes.

Se ha reportado el hecho de que, las semillas de fenogreco, contienen un porcentaje de proteínas correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre un 20% y un 30%, y un porcentaje de aproximadamente un 50%, como hidratos de carbono, en forma de fibra dietética. El aminoácido extraído de las semillas de fenogreco (ID-1101), es de un interés particular, debido al hecho de que, éste, se produce solamente por la planta de fenogreco, y es otro aminoácido de cadena ramificada, no proteinogénico.

Se cree que, la acción del ID-1101, actúa mediante dos disfunciones separadas y esenciales de la diabetes del Tipo 2. estos mecanismos, incluyen (1) la mejora de la respuesta de la insulina a la glucosa, en la células beta pancreáticas, y (2), una activación mejorada de la insulina, del substrato del receptor de la insulina (IRS), y fosfoinositol (PI)3-quinasa, en tejidos extrapancreáticos.

Varios ensayos de investigación realizados en animales, han investigado el efecto del control glicémico del fenogreco y de sus extractos. En un estudio reciente, las ratas fa/fa Zucker insulino-resistentes a las que se les había administrado 100 mg/kg de ID-1101 durante un transcurso de tiempo de 3 semanas, tenían una

hiperinsulinemia reducida, en comparación con el incremento progresivo, en las ratas obesas de control ($P < 0,05$). Los autores, concluyeron el hecho de que, el ID-1101, ejercía efectos insulino-sensibilizantes, de una forma independiente de su efecto insulino-trópico.

5 Se procedió a administrar semilla entera de fenogreco, en polvo (5% en la dieta), a ratas diabéticas inducidas mediante aloxano, durante un transcurso de tiempo de tres semanas, y éstas volvieron a un elevado valor de glucosa en la sangre, a las concentraciones de control. El rol interpretativo de fenogreco, en la diabetes del Tipo 1, puede atribuirse al cambio de las actividades de las enzimas metabolizantes de la glucosa y de los lípidos, a unos valores más normales, estabilizado así, de este modo, la homeostasis de la glucosa en el hígado y en el riñón.

10 Se procedió a consignar los efectos del fenogreco en la diabetes, en un modelo canino, utilizando dos subfracciones: subfracción A: fracción testa y endoesperma; rica en fibras (79,6%) y subfracción B: cotiledones y ejes; ricos en saponinas (7,2%) y proteínas (52,8%). Se procedió a proporcionar cada subfracción, a perros, mezcladas con dos comidas diarias. La subfracción A y el tratamiento con la insulina, hizo disminuir los niveles de hiperglicemia y de la glicosuria, y los altos niveles de glucagón y de somatostatina en el plasma. La subfracción A, hacía también disminuir la respuesta a la hiperglicemia, en el test oral de tolerancia a la glucosa. Como contraste de ello, la subfracción B, no tenía ningún efecto sobre la hiperglicemia o las hormonas pancreáticas, en perros diabéticos. Las propiedades antidiabéticas de las semillas de fenogreco, según se cree, se encuentran en la testa y el endoesperma y, a pesar del hecho de que, esta subfracción, es rica en fibras (alta viscosidad; 115 cP), no es posible el excluir el hecho de la existencia de uno o más compuestos desconocidos, farmacológicamente activos, en esta subfracción de semillas (Ribes et al, 1986).

25 El fenogreco, cuando se administra oralmente, a una dosis de 2 y 8 g/kg, a ratas normales y a ratas diabéticas inducidas mediante aloxano, producía una significativa caída ($P < 0,05$), en la glucosa en sangre, en ambos tipos de ratas, las ratas normales, así como las ratas diabéticas y, el efecto hipoglicémico, se encuentra relacionado con la dosis (Cosía et al., 1995).

30 Se procedió a estudiar los efectos hipoglicémicos de una decocción y un extracto en etanol de semillas de *Trigenolla foenum graecum*, en los niveles de glucosa en el suero, de ratones normales y ratones diabéticos con diabetes inducida mediante aloxano. Se administró una dosis individual, oral, de 0,5 ml de decocciones al 40 – 80%, a ratones normales, así como a ratones aloxanizados, a la cual le siguió una hipoglicemia desarrollada en un transcurso de tiempo de 6 horas. La reducción en la concentración de la glucosa en la sangre, era altamente significativa, ésta obtenía su valor máximo a las 6 horas, y era dependiente de la dosis. La hipoglicemia provocada por el extracto de etanol (200 – 400 mg/kg), en ratones aloxanizados, era también dependiente de la dosis, y 200 mg/kg, eran comparables, en cuanto a lo referente al efecto, a 200 mg/kg de tolbutamida.

40 Se procedió a administrar oralmente extracto de semillas de fenogreco, a conejos subdiabéticos y conejos ligeramente diabéticos ($n = 5$), a una dosis de 50 mg/kg de peso corporal, durante un transcurso de tiempo de 15 días. El tratamiento, se atenuó de una forma significativa la curva de tolerancia a la glucosa, y se obtuvo una mejora en la respuesta a la insulina inducida mediante la glucosa, sugiriendo el hecho de que, el efecto hipoglicémico, se mediatiza mediante la síntesis estimulante de la insulina y / o de la secreción a partir de las células beta. La administración prolongada, a razón de 50 mg/kg de peso corporal, durante un transcurso de tiempo de 30 días, a algunos conejos gravemente diabéticos ($n = 5$), redujo de una forma significativa la glucosa en sangre, en ayunas, pero pudo elevar el nivel de insulina en suero, en ayunas, en una extensión muy inferior, lo cual sugería el hecho de una forma de acción extrapancreática, para el principio activo. El efecto, puede también ser debido a un incremento de la sensibilidad de los tejidos a insulina disponible. Se observó el hecho de que, el efecto hipoglicémico, era lento, pero sostenido, sin ningún riesgo de desarrollar una hipoglicemia grave.

50 Debido al hecho de que, la 4-hidroxiisoleucina y la isoleucina pueden disponer del mismo mecanismo de acción, se presenta una supervisión de la administración oral de isoleucina en la ingesta de glucosa. Se ha reportado el hecho de que, la administración oral de isoleucina (0,3 g/kg de peso corporal), hace disminuir el nivel de glucosa en plasma, en ratas de 7 días de edad, si se compara con los tratamientos de leucina y valina. Los aminoácidos de cadena ramificada, han mostrado estimular la secreción de insulina. La leucina y la isoleucina, utilizadas conjuntamente, a una concentración fisiológica (de 0,25 mmol/l, dada una), según se reporta, doblan la secreción de insulina, del páncreas. La estimulación de la insulina liberada mediante aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), se equilibró en proporción con el incremento del consumo de O_2 , y coincidía con un incremento del factor de relación de islotes NADPH/NAD⁺, la ingesta neta de ⁴⁵CA, y la concentración de AMP cíclico. Así, por lo tanto, la liberación de insulina, mediante los BCAAs, se encuentra casualmente unida a un incremento en los flujos catabólicos y secretagogos que actúan en las células islotes, como combustible (glutamina) o un activador enzimático. En resumen, el fenogreco, parece ejercer unos efectos modestos, pero significativos, para mejorar el control glicémico, tal y como se determina mediante la revisión de los datos de investigación sobre animales. Así, de este modo, el fenogreco, y sus componentes, pueden aportar beneficios, cuando éste se incorporara en un régimen nutricional, diseñado para reconducir disfunciones relacionadas con la diabetes.

65

Catequinas (EGCG) / té verde, en la diabetes.

5 El té verde, es un compuesto rico en compuesto polifenólicos, el cual puede tener una estructura formada por un porcentaje de hasta un 30%, en peso, de té, en seco, e incluir los flavonoles o "catequinas". La comparación de los efectos de varias catequinas sometidas a tests de ensayo en el transporte de la glucosa, a partir de los eritrocitos, indica el hecho de que, la galatación de la epigalocatequina (EGC), al galato de epigalocatequina (EGCG), incrementa su afinidad, para el transportador de la glucosa, en un orden de magnitud de 2 a 4 veces. Así, de este modo, se cree que, la EGCG, tiene el mayor potencial bioactivo de las catequinas. Si bien la mayoría de datos experimentales se centralizan en el rol interpretativo de las catequinas específicas (EGCG), los mayores efectos observados in vivo, sugieren el hecho de requerir las acciones combinadas de varios compuestos que se encuentran en el té, y no únicamente uno.

15 Se han propuesto varios mecanismos para explicar de qué forma las catequinas del té, actúan en la diabetes. La inhibición de la ingesta de glucosa, por parte del intestino, es un mecanismo propuesto para reducir la glucosa en sangre. La evidencia que soporta la actividad inhibitoria de las catequinas, en el transporte de glucosa, incluye la reducción en la ingesta de glucosa en la mucosa intestinal, y de la concentración portal de la glucosa en plasma, mediante el extracto de té verde. Adicionalmente, además, el extracto de té, hacía también disminuir la actividad de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa. Así por lo tanto, se cree que se disminuía el transporte de la glucosa y la reducción en la extrusión de Na^+ , a partir de los enterocitos, mediante la eliminación del gradiente necesario para el transporte de glucosa Na^+ asistida. Los polifenoles "galactados" (EGCG versus EGC), según se cree, son la forma activa, debido al hecho de que, ambos, el ácido galáctico y la EGC solos, tienen solo una reducida actividad inhibitoria, en el transporte de la glucosa. Así, por lo tanto, se cree que, el componente de catequina del compuesto, puede incrementar el acceso del residuo de galoílo, a los sitios de unión de los transportadores de glucosa, para fomentar la inhibición.

25 Otro mecanismo propuesto, es una acción semejante a la insulina del EGCG, debido al hecho de que, éste, ha mostrado incrementar la fosforilización del receptor de insulina tirosina (quinasa) y el sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1), y reducir la expresión del gen PEPCK, de una forma PI-3-quinasa-dependiente. El EGCG, imita, también, a la insulina, mediante el incremento de la PI 3-quinasa.

30 Altas dosis de catequinas de té verde, suficientes como para incrementar el EGCG a 1 mM, reducían la elevación de las concentraciones de glucosa en suero, en ratas normales, enfrentadas a una alimentación mediante sonda gástrica de 2 g glucosa / kg de peso corporal. Adicionalmente, además, las catequinas (20 – 50 μm), reducían, también, la glucosa en plasma, en ratas tratadas mediante aloxano.

35 Procediendo a alimentar ratas, con dietas suplementadas (1%) con Teavigo® (< 90% de EGCG cristalino), durante un transcurso de tiempo de 5 semanas, se obtuvo como resultado una reducción dependiente de la dosis, y ambos tipos de concentraciones, de glucosa en sangre, en ratas alimentadas, y en ratas en estado de ayuno, en unos porcentajes de -57% y -50%, respectivamente. Un estudio de 11 días, utilizando alimentación mediante sonda, con Teavigo (30 y 100 mg/kg/día), dio también como resultado una reducción en el valor de glucosa en ayunas, de 16% y -32%, respectivamente. La tolerancia oral a la glucosa oral, mejoró en unos porcentajes del 7% y del 19%, respectivamente). El valor de insulina en plasma, se incrementó, y existía, también, una reducción, en el mRNA del hígado, para enzimas gluconeogénicas (PEPCK & H6Pasa).

45 El extracto de té verde, según se ha observado, tiene un efecto anti-hiperglucémico en ratones diabéticos STZ-inducidos, en ayunas, a una tasa de administración de 300 mg/kg, pero no a una tasa de 30 ó 150 mg/kg. No existía ningún cambio, en las concentraciones de insulina, durante la caída de las concentraciones de glucosa. El autor, especula con el hecho de que, el mecanismo de los compuestos de té verde, en la concentración de glucosa en la sangre, es el de fomentar la acción periférica en tejidos periféricos.

50 La suplementación de agua con té verde (0,5 g de té liofilizado / 100 ml), en ratas alimentadas con glucosa, que exhibían resistencia a la insulina, mejoraron la ingesta de glucosa estimulada con insulina, y también incrementaron la presencia de GLUT4, en los adipocitos. El autor, manifiesta, como resumen, el hecho de que, el té verde, mejoraba la resistencia a la insulina, posiblemente, mediante la expresión incrementada de GLUT4.

55 Las ratas diabéticas inducidas mediante aloxano, dosificadas con "Epicatequina" (30 mg/k i.p. -2x/día), durante un transcurso de tiempo de 4-5 días), disminuían las concentraciones de azúcar en sangre, a unos valores normales, y mostraban, histológicamente, la regeneración de las células β , necrosizadas mediante aloxano. Estudios realizados con insulina inmunorreactiva, mostraron el hecho de que, las células, eran funcionales.

60 Sheen et al. (1983), procedieron, también, a dosificar ratas tratadas con aloxano, con 30 mg/kg de epicatequina, y reportaron que, la epicatequina, puede ser de utilidad en la protección contra la toxicidad del aloxano, a las células β , pero que, ésta, no era de utilidad, en la inversión de la diabetes existente. En armonía con Sheehan et al., Bone et al. (1985), investigaron también las reivindicaciones de que, la epicatequina, invertía la diabetes inducida mediante aloxano, en ratas, y no encontraron indicaciones de que, ésta pudiera frenar la arremetida de la diabetes establecida, o invertir dicha diabetes establecida. Se creyó que, las diferencias, en los resultados obtenidos, se

encontraban relacionados con la reducida estabilidad de la epicatequina, pero los análisis, mostraban que ésta era estable, durante por lo menos un transcurso de tiempo de 5 días, en la solución.

5 Los estudios pre-clínicos, sugieren el hecho de que, los efectos anti-diabéticos del EGCG y las catequinas de té, son resultado de la inhibición del transporte de la glucosa intestinal (transportador de Na^+ -glucosa). Una visión adicional, es la consistente en que, un alto contenido de EGCG ($>10 \mu\text{M}$), previene la hiperglicemia, mediante la inhibición de gluconeogénesis (como por ejemplo, PEP-quinasa). No obstante, es importante el tomar debida nota en cuanto al hecho de que, las concentraciones de las catequinas utilizadas en estos ensayos pre-clínicos, son probablemente mayores que las susceptibles de poderse obtener en humanos, y difíciles de obtener, mediante únicamente una
10 suplementación oral.

Diez voluntarios sanos, ingirieron 1,5 mmol de EGCG. El EGCG, tenía una eliminación $T_{1/2}$ de 3,9 horas. A las 24 horas, el EGCG, había vuelto a los niveles de base. El pico máximo, para EGCG, era de $1,3 \mu\text{mol. l}^{-1}$. Aconteció una interconversión muy limitada (EGCG a EGC), indicando el hecho de que, no se requiere la degalación, para la
15 ingesta. No se detectó EGCG en la orina. No se encontró ningún incremento estadísticamente significativo en la actividad antioxidante en el plasma, con el EGCG.

Canela

20 La canela, se deriva de la corteza interior de un árbol tropical de hoja perenne. Las dos variedades principales, son las *Cinnamomum cassia* y *Cinnamomum zeylanicum*. La *C. cassia*, es una corteza aromática, similar a la *C. zeylanicum*, pero diferente, en cuanto a resistencia y calidad. La corteza de *C. cassia*, es más oscura, más espesa y más tosca. La corteza exterior de tipo semejante a corcho, acompaña, a menudo, a esta variedad. La *C. zeylanicum*, se conoce, también, como canela de Ceilán o "canela verdadera" la cual es de un color más claro, y posee un sabor dulce, más delicado, que el de la *C.cassia*.
25

La canela, ha mostrado contener polímero de metilhidroxicalcona (MHCP). Este polímero, inhibe la proteína tirosina-fosfatasa-1B, la cual desfosforiliza un fosfopéptido que abarca el dominio de la autofosforilización del receptor de insulina de la sub-unidad β , en Tyr-1150 ó Tyr-1151. Así, por lo tanto, el MCHP, imita las acciones de la insulina, permitiendo la fosforilización del receptor de insulina y reduce los niveles de la glucosa en sangre. La canela, puede ser beneficiosa, para individuos con resistencia a la insulina, ya que, la canela, puede estimular la cascada necesaria para incrementar el consumo o ingesta de glucosa.
30

Extracto de banaba

35 La *Lagerstremia speciosa* L., también conocida como banaba, es una planta que crece en los países tropicales, incluyendo a Filipinas, India, Malasia, China y Australia. Las hojas de esta planta tropical, se han venido utilizando como una medicina popular, para el tratamiento de la diabetes y las enfermedades del riñón. Las la hojas, contienen una gran cantidad de ácido corosólico, el cual ha mostrado poseer propiedades anti-diabéticas y unas cantidades significantes de taninos.
40

Se investigó el efecto en el nivel de glucosa en sangre, debido a la decocción de las hojas de banaba, en una época tan temprana como la correspondiente a 1940, por parte García. Posteriormente, se evaluó el efecto hipoglucémico del extracto de *Lagerstremia speciosa* L. por parte de Kakuda et al., en el año 1996, en un modelo de ratón diabético (del Tipo 2). Se procedió a alimentar los animales durante un transcurso de tiempo de 5 semanas, con una dieta que contenía extractos de *Lagerstremia speciosa* L. Los resultados obtenidos, mostraron que se suprimía la elevación del nivel de glucosa en plasma, en ratones diabéticos, mediante la adición de HWE (extracto en agua caliente) ó HPME (fracción eluyente de metanol), a la dieta de control, acompañado de una ingestión de agua reducida. Adicionalmente, además, el nivel de insulina en suero, medida en la 5ª semana del período de alimentación, disminuyó, en el grupo de la dieta con HWE.
45
50

En otro estudio, se procedió a usar el extracto de banaba (BE), para examinar su efecto antiobesidad. Cuando se procedió a alimentar ratones hembra de 5 semanas de edad, con una dieta que contenía un porcentaje del 5% de extracto en agua caliente, procedente de hojas de banaba, en lugar de celulosa, durante un transcurso de tiempo de 12 semanas, sus niveles de glucosa en sangre, no se suprimieron, pero éstos mostraban una significativa disminución, a un porcentaje del 65% del nivel de control, en los contenidos totales de lípidos hepáticos. Esta disminución, era debida a la reducción en la acumulación de triglicéridos.
55

En el año 2003, Judy et al., realizaron ensayos clínicos aleatorios, que involucraban a pacientes diabéticos del Tipo 2 (diabetes mellitus no insulino-dependiente), NIDDM). Los sujetos, recibieron una dosis diaria, oral, de Glucosol® (extracto procedente de hojas de *Lagerstremia speciosa*, estandarizada a un 1% de ácido corosólico), en forma de una cápsula de gel blando, o de gelatina dura, durante un transcurso de tiempo de 2 semanas. Se observó una reducción estadísticamente significativa en el nivel de glucosa en sangre, en pacientes diabéticos del tipo 2, que recibían 48 mg por día de Glucosol, suministrado en forma de gel blando o duro. No obstante, la forma de gel blando, era más efectiva en la reducción de glucosa en sangre, puesto que ésta mostraba una reducción del 30% en
60
65

el nivel de glucosa en sangre, en comparación con la reducción del 20% obtenida con la forma de gel duro.

En un reciente estudio in vitro, se estudiaron los efectos de la BE en el transporte de la glucosa y la diferenciación de adipocitos, en células 3T3-L1. Éstos mostraron que, ambos extractos, el extracto con agua caliente y el extracto con metanol, pero no el extracto eluído con agua destilada, estimulaba la ingesta de glucosa en las células 3T3-L1, sugiriendo el hecho de que, el (los) componente(s) efectivo(s) en la BE, es (son) soluble(s) en agua y estable(s) al calor (ensayado(s) durante la preparación del extracto, el cual necesita hervirse y evaporarse mediante calor). La mayor ingesta o consumo de glucosa, se observó dentro unos márgenes correspondientes a un valor que iba desde 0,1 hasta 0,25 g/l de BE (240 mmol/l de insulina, inducían el mayor consumo o ingesta de glucosa, lo cual es 2,7 veces más que el máximo consumo o ingesta observado con la BE). De una forma similar a la insulina, la BE, necesita un tiempo máximo de 15 minutos, para inducir la máxima ingesta o absorción de glucosa. En este estudio, se procedió a controlar el hecho de si existía un efecto aditivo o sinérgico entre la BE y la insulina, pero la absorción de la glucosa, no era diferente de la de insulina sola, que indicando el hecho de que no había un efecto aditivo o sinérgico.

La insulina, tiene la propiedad de inducir diferenciación de preadipocitos en los adipocitos. Este efecto, se controló en presencia de BE. Los resultados obtenidos, mostraron el hecho de que, como contraste a la insulina, 1 – 100 mg de BE, inducían una inhibición dependiente de las dosis, de preadipocitos IBMX- ó DEX (cócteles que contienen insulina que induce una diferenciación de preadipocitos en adipocitos. Adicionalmente, además, Liu et al., investigaron la inhibición de la trayectoria de diferenciación, y éstos observaron el hecho de que, la BE, inhibe en gran manera la expresión del mRNA del PPAR γ 2, de una forma dependiente de la dosis, y reducía la producción de GLUT4 (PPAR γ 2 y GLUT4, son marcadores de diferenciación).

Este grupo de investigadores, continuaron con la investigación de la identidad del componente, en la BE, responsable para la estimulación del transporte de la glucosa, y la inhibición de la diferenciación de adipocitos, en las células 3T3-L1. Éstos reportaron el hecho de que, las 2 actividades de interés de la BE, residen en la fracción de taninos de la BE.

Éstos llevaron a cabo otros experimentos adicionales, con ácido tánico (TA), una mezcla de varios tipos compuestos de galotanina estructuralmente relacionados, adquiridos en el mercado, de procedencia de la firma Signa, y observaron el hecho de que, el TA, estimulaba el transporte de la glucosa, con un perfil similar al de la insulina, sugiriendo potencialmente una trayectoria similar. Utilizando inhibidor, en la trayectoria de la insulina, éstos mostraron el hecho de que, el transporte de la glucosa inducido mediante TA, se bloqueaba, cuando se inhibía el receptor de insulina. Finalmente, éstos demostraron el hecho de que, el TA, inhibía la diferenciación de adipocitos, afectando a genes involucrados en el proceso de adipogénesis, tales como el PPAR γ , y el proceso de diferenciación tal como c-fos, c-jun y c-myc.

Los taninos, son compuestos polifenólicos que se encuentran en los alimentos, tales como los vegetales, las frutas y las bebidas. Según se reporta, éstos poseen múltiples actividades biológicas, incluyendo las actividades anti-cáncer, antioxidantes y antimicrobianas. Generalmente, los taninos, inducen una respuesta negativa, cuando éstos se consumen. Estos efectos, pueden ser instantáneos, como la astringencia, o un sabor amargo o no placentero, o éstos pueden tener una respuesta retardada a los efectos antinutricionales / tóxicos.

El TA, es una mezcla de compuestos de tanino, y el compuesto o compuestos más efectivos, se encuentran involucrados en la estimulación del transporte de glucosa, y la inhibición de la diferenciación de adipocitos, no se encuentra todavía identificada.

Madeglucyl®

Madeglucyl®, es un extracto de semillas de *Syzygium cumini*, que tiene como sinónimos los nombres de Eugenia jambolana y *Syzygium jambolanum*, y a las que, normalmente, se les denomina jambolán, ciruela de Java, ciruela negra y zarzamora de la India. El árbol de jambolán, es un árbol voluminoso de hoja perenne, el cual es nativo de la India y que crece en climas tropicales. Las semillas, las hojas y la fruta de la planta de *Syzygium cumini*, se han venido utilizando en la medicina tradicional, debido a sus propiedades hipoglicémicas.

La mayoría de investigaciones que se han realizado, concernientes al *Syzygium cumini*, han evaluado los efectos hipoglicémicos, hipolipidémicos y antioxidantes de sus hojas, fruta, semillas y núcleos (almendras). Únicamente los estudios que se llevaron a cabo en las semillas y los núcleos de *Syzygium cumini*, reportaron unos efectos positivos. De una forma interesante, la totalidad de estos estudios, se llevaron a cabo mediante la utilización de plantas que habían crecido en La India, mientras, que los estudios, que reportaban que no existía ningún efecto, utilizaron la fruta o las hojas de la planta, y se llevaron a cabo utilizando plantas que habían crecido en Brasil.

Sridhar y colegas, estudiaron el efecto de las semillas de *Syzygium cumini*, en polvo (250 y 1000 mg/kg), en la mejora del control glicémico en ratas diabéticas por estreptozotocina, durante un transcurso de tiempo de 15 días. Éstos reportaron sobre un descenso en la glucosa en sangre, en ayunas (-13, -30 y -46 mg/día), y un descenso en

valor pico, en el test de tolerancia a la glucosa (-20, -36, y -46 mg/dl), en comparación con los controles diabéticos. Los extractos de semillas de *Syzygium cumini*, mostraron, también, unos resultados beneficiosos, en los perfiles glicémicos de control y en el perfil de los lípidos. Se procedió a alimentar ratas diabéticas por aloxano, con un extracto acuoso de semillas de *Syzygium cumini* (2,5 y 5,0 g/kg) durante un transcurso de tiempo de seis semanas, y se obtuvo como resultado una reducción significativa en la glucosa en sangre (-108 y 118 mg/dl), y disminuyó la formación de radicales libres. No obstante, la dosis de 7,5 g/kg, no tuvo ningún efecto significativo.

Prince y colegas, reportaron el hecho de que, un extracto de alcohol (100 mg/kg) hacía disminuir los niveles de glucosa en sangre, en ayunas (-180 mg/dl) al mismo efecto que el de la insulina (-183,1 mg/dl) en ratas diabéticas por aloxano, después de un transcurso de tiempo de seis semanas. Los niveles de colesterol y ácidos grasos, eran también similares a los de las ratas normales y diabéticas tratadas con insulina, en comparación con las ratas diabéticas. Se han reportado unos resultados perspicaces con un extracto de alcohol de semillas de *Syzygium cumini*, en la glucosa en sangre, en conejos sub-diabéticos, ligeramente diabéticos y gravemente diabéticos por aloxano. En un transcurso de tiempo de 90 minutos del consumo de extracto en alcohol de semillas de *Syzygium cumini* (50, 100, y 200 mg/dkg), los niveles de glucosa, disminuyeron, en los conejos ligeramente diabéticos (-20, -29, y -28 mg/dl) y en los conejos gravemente diabéticos (-50,4, -74,2 y -77,9 mg/dl). Después de un transcurso de tiempo de 15 días de consumo de extracto de semillas *Syzygium cumini*, en alcohol, (100 mg/kg), disminuyeron, de una forma significativa, los niveles de glucosa en los conejos ligeramente diabéticos (-64 mg/dl) y en los conejos gravemente diabéticos (-84 mg/dl). Se reportaron, también, unos resultados similares, en cuanto a lo referente a los valores de colesterol total, HDL (lipoproteínas de alta densidad), LDL (lipoproteínas de baja densidad), VLDL lipoproteínas de muy baja densidad) y triglicéridos. El efecto de los extractos de semillas de *Syzygium cumini*, mostraron, también, un reducido daño del tejido, en los cerebros de ratas diabéticas. Se ha reportado el hecho de que, a partir de un transcurso de tiempo de seis semanas, de la administración de un extracto líquido (5 g/kg) disminuyeron los lípidos y las sustancias reactivas en ácido tiobarbitúrico (TBEARS), y se incrementaron la catalasa y superóxido dismutasa, en los cerebros de las ratas diabéticas por aloxano. No obstante, la administración de un extracto en alcohol, condujo todos estos parámetros, a niveles casi normales. Se llegó a la conclusión de que, un extracto de semillas de *Syzygium cumini*, en alcohol, es mejor que los extractos acuosos. En base a estos datos, los extractos alcohólicos de semillas de *Syzygium cumini*, parecen tener ambos efectos, un efecto antihiperlipidémico y un efecto antioxidante.

La mayoría de las investigaciones, examinaron y revisaron el efecto de los núcleos (almendras) de *Syzygium cumini*, como un agente antidiabético, antioxidante, y antihiperlipidémico. Grover y colegas, reportaron el hecho de que, un extracto acuoso de núcleos de *Syzygium cumini* (200 mg/kg), reducía las concentraciones de glucosa (-94,7 mg/dl), evitaba la poliuria, y mantenía los niveles urinarios normales de albúmina, en ratas diabéticas por estreptozotocina, después de un transcurso de tiempo de 40 días. Se procedió a examinar el efecto de los extractos acuosos, acuosos liofilizados y alcohólicos de núcleos de *Syzygium cumini*, por parte de Grover y colegas. Éstos encontraron el hecho de que, la dosis de 200 mg/kg de cada extracto, tenía unos resultados similares, en la reducción de los niveles de glucosa, después de un transcurso de tiempo de 3 semanas, en ratas diabéticas por aloxano. Un examen adicional de los efectos del extracto liofilizado (durante un transcurso de tiempo de cuatro meses), en las diabetes moderadas y graves, en ratas, revelaron el hecho de que, los niveles de glucosa en plasma, se normalizaban parcialmente, en la diabetes moderada (-194 mg/dl), y que únicamente se reducían ligeramente, en la diabetes grave (-78 mg/dl). Así, de este modo, el efecto de los núcleos de *Syzygium cumini*, puede ser dependiente de la gravedad de la enfermedad. Vikrant y colegas, examinaron el efecto de ambos tipos de extractos, el extracto acuoso y el extracto alcohólico de núcleos de *Syzygium cumini* (100, 200 y 400 mg/día), en ratas alimentadas mediante fructosa, y éstos reportaron el hecho de que, únicamente el extracto acuoso, a una tasa de 400 mg/día, prevenía la hiperglicemia y la hiperinsulinemia inducida por una dieta alta en fructosa 66,46 versus 75,46 mg/dl). Como contraste de ello, cuatro estudios por separado, realizados por parte de Ravi y colegas, reportaban los efectos beneficiosos de los extractos alcohólicos de núcleos de *Syzygium cumini*, como un agente antioxidante, antihiperlipidémico y antidiabético, y éstos reportaron, también, el hecho de que, los efectos, eran semejantes a los de la glibenclamida, una agente diabético, oral. En el año 2004, éstos publicaron dos estudios, y reportaron el hecho de que, los extractos alcohólicos de almendras (núcleos) de *Syzygium cumini* (100 mg/kg), hacían disminuir la glucosa en sangre, incrementaban los niveles de insulina, normalizaban el peso corporal mejoraban los marcadores del estrés oxidante, normalizaban la fisiología hepática, de los riñones y pancreática, en ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina, después de un transcurso de tiempo de 30 días. Éstos reportaron, también, el hecho de que, los extractos de núcleos de *Syzygium cumini* (100 mg/kg), normalizaban los niveles de colesterol, de fosfolípidos, de triglicéridos y ácidos grasos libres, a los niveles de control, en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina, después de un transcurso de tiempo de 30 días.

Con objeto de determinar el efecto de diferentes partes de semillas semilla de *Syzygium cumini*, Ravi y colegas, procedieron a evaluar la actividad hipoglicémica de los extractos alcohólicos de semillas enteras, de núcleos y de cáscaras de semilla de *Syzygium cumini*, en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina. Éstos reportaron el hecho de que, después de un transcurso de tiempo de 30 días, de 100 mg/kg de cada preparación, las semillas enteras, tenían un moderado efecto en los niveles de glucosa, el núcleo (almendra), normalizaba los niveles de glucosa a los de la glibenclamida, y la cáscara de semilla, no tenía ningún efecto, en los niveles de glucosa. Éstos encontraron, también, el hecho de que, únicamente los tratamientos con núcleos y glibenclamida, normalizaban los

niveles de colesterol y de glicógeno en el hígado, a los niveles de control. En base a estos datos, los núcleos de *Syzygium cumini*, parecen tener un efecto positivo en los niveles de lípidos y de glucosa, y en el estrés oxidante. No obstante, no existe una evidencia concluyente en cuanto al hecho de si los alcoholes acuosos o alcohólicos, son más beneficiosos.

5 Se ha reportado el hecho de que, los extractos acuosos de *Syzygium cumini*, contienen ácido eláxico y el alcaloide jambosina, y los extractos alcohólicos, contienen ácido gálico, ácido eláxico, corilagina y queracetina. El componente activo, en *Syzygium cumini*, puede ser el ácido eláxico, puesto que éste, se encuentra en ambos extractos y, numerosos estudios, han reportado los beneficios de ambos, los extractos acuosos y los extractos alcohólicos. No obstante, ningún estudio ha conducido a determinar el componente activo efectivo, en el *Syzygium cumini*.

15 En ningún estudio, se ha investigado el mecanismo de acción para *Syzygium cumini*. No obstante, Ravi, Prince y Grover, han sugerido el hecho de que, la acción hipoglicémica, puede deberse a la estimulación de células β supervivientes, para liberar más insulina. Esta hipótesis, viene soportada por el hecho de que, los efectos hipoglicémicos, son más pronunciados con los modelos diabéticos que van desde los modelos diabéticos ligeros, hasta los modelos diabéticos moderados, en comparación con los modelos diabéticos graves y, los niveles de insulina, según se reporta, se incrementan. En estos modelos, la diabetes, se indujo mediante aloxano y estreptozotocina, la cual tiene como objetivo, la destrucción de las células β . Adicionalmente, además, experimentos realizados por parte de Ravi y colegas, incluían un grupo de animales que recibía glibenclamida y, consecuentemente, los animales en los grupos de *Syzygium cumini*, tenían unos resultados similares a los de los animales que recibían glibenclamida. La glibenclamida, es una sulfonilurea y, su mecanismo de acción, es el de estimular la secreción de insulina procedente de las células β . Así, de este modo, el mecanismo de acción del *Syzygium cumini*, podría ser el de estimular la secreción de insulina. Son necesarios estudios mecanísticos específicos, con objeto de confirmar esta hipótesis.

25 Arginina

30 Se ha llegado a la hipótesis de que, aminoácidos específicos, pueden ser aptos para mejorar el control de la glucosa y estimular la secreción de insulina. Investigaciones preliminares realizadas con la utilización de modelos de ratones de resistencia a la insulina, soportan esta hipótesis. Una mezcla de aminoácidos compuesta por arginina (1,75 g), fenilalanina (0,40 g) y leucina (1,20 g), mejoraba la respuesta postprandial de la glucosa, a continuación de la alimentación crónica con aminoácidos. Estas observaciones, se han confirmado fehacientemente, en humanos, con o bien ya sea arginina sola (2 g), o bien ya sea arginina (4,7 g) y leucina (3,3 g). Ambas preparaciones, mejoraban las respuestas glicéricas, comparadas con la fórmula estándar.

35 Adicionalmente, además, van Loon y colegas, reportaron sobre una mezcla de hidrolizado de proteína de trigo / aminoácidos (arginina, fenilalanina, y leucina), en cuanto a lo referente a la respuesta a la insulina, en ocho hombres sanos. Subsiguientemente a una noche en ayunas, los sujetos, consumieron hidratos de carbono solos, o hidratos de carbono con la mezcla de hidrolizado de proteína / aminoácidos. Ambos tratamientos, dieron como resultado un incremento de la glucosa y la insulina en plasma. No obstante, la respuesta a la insulina, era significativamente mayor cuando la mezcla de aminoácidos se consumía con los hidratos de carbono, en comparación con los hidratos de carbono consumidos solos. Esto proporciona una evidencia adicional para soportar la hipótesis de que, aminoácidos específicos, se encuentran involucrados con el control glicémico, mediante el incremento de la concentración en plasma de insulina.

45 La investigación, examinó de una forma específica, el efecto de la arginina en el incremento de la sensibilidad a la insulina, y su capacidad para mejorar el control glicémico. Esto se examinó, de una forma específica, en seis personas con diabetes, las cuales consumieron una suplementación de arginina (9 g/día), durante un transcurso de tiempo de un mes. En comparación con el placebo, la arginina, incrementaba de una forma significativa el flujo de sangre en el antebrazo y la eliminación de la glucosa, así como también hacía descender la presión sistólica, sanguínea, y la producción de glucosa. Adicionalmente, además, la arginina, mejoraba la sensibilidad a la insulina. Siani y colegas, examinaron el efecto de la arginina como de procedencia de un suplemento oral (10 g/día), y una dieta rica en arginina 10 g/día). Éstos reportaron el hecho de que, ambos, la arginina suplemental y la arginina procedente de la dieta, hacían bajar la presión sistólica y diastólica en las sangre, en 6 sujetos sanos, en comparación con una dieta de control (~4 g arginina/día). La glucosa en sangre, disminuyó de una forma significativa, mediante el suplemento de arginina, y disminuyó ligeramente, mediante la dieta rica en arginina.

60 Como contraste de ello, un estudio realizado por parte de Gannon y colegas, en nueve hombres sanos, no mostraron ningún efecto significativo, de la arginina oral (1 mmol/kg de masa corporal magra, ~ 10 g de media), en las concentraciones de insulina, en las 2 horas siguientes a la ingestión de 25 g de glucosa. No obstante, los investigadores, notaron una atenuación en el incremento de glucosa en plasma. Así, de este modo, la capacidad de la arginina para mejorar la sensibilidad a la insulina y el control glicémico, puede ser más eficiente, en personas con diabetes, puesto que ésta estimula una secreción de insulina incrementada, la cual, según se conoce, se encuentra dañada, en personas con diabetes.

65

Adicionalmente a su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina y el control glicémico, según se ha reportado, la arginina, reduce el estrés oxidante y el daño en los tejidos, y mejora la función vascular. En un estudio cruzado de Lubec y colegas, la peroxidación de los lípidos, se redujo de una forma significativa, mediante la suplementación diaria de argenina (1 g/d), según valoración de los niveles urinarios de malondialdehído, en 30 pacientes con diabetes. Los pacientes, fueron asignados de una forma aleatoria, para recibir o bien ya sea arginina seguida de placebo, o viceversa, durante un transcurso de tiempo de tres meses. De una forma interesante, el malondialdehído, se redujo de una forma significativa, cuando los pacientes recibieron un tratamiento con arginina y, la excreción urinaria de malondialdehído, se incrementó de una forma significativa, cuando el grupo que recibía arginina, se cambió al placebo, indicando un efecto protector de la arginina, al ser ésta capaz de reducir el estrés oxidante.

Adicionalmente, además, la arginina, puede ser apta para reducir el daño oxidante en los riñones. Se procedió a investigar la capacidad de la arginina para reducir el estrés oxidante y el daño en el tejido de los riñones, en un modelo de ratones de la diabetes. Subsiguientemente a la administración de arginina, disminuyó, de una forma significativa, la peroxidación y la glicosidación de los lípidos, medidas éstas de estrés oxidante, disminuyeron de una forma significativa. Adicionalmente, además, la acumulación de colágeno en los riñones, el peso de los riñones, y la abuminuria, disminuyeron, también, de una forma significativa, con la arginina. Estos descubrimientos, tienen unas importantes implicaciones para la nefropatía asociada con la diabetes, puesto que, el daño de los tejidos del riñón, según se cree, se encuentra relacionado, en parte, con la acumulación de colágeno glomerular.

La suplementación de arginina a largo plazo, puede también mejorar la disfunción endotelial, la cual se encuentra entre las comorbilidades de la diabetes. En un grupo de individuos sanos, la suplementación con arginina (9 g/día), durante un transcurso de tiempo de 5 meses, incrementó, de una forma significativa, el flujo de sangre coronario de los vasos pequeños, como respuesta a la acetilcolina, en comparación con un grupo al que se les había administrado placebo. De una forma similar, las suplementación con arginina, durante un transcurso de tiempo de cuatro meses (a razón de 21 g/día), incrementaba de una forma significativa la dilatación dependiente del endotelio, en sujetos hipercolesterolémicos con disfunción endotelial. No obstante, la arginina, no tenía efectos en los niveles de liproteínas. Las suplementación dietética de arginina (12 g/día, durante un transcurso de tiempo de 3 semanas), según se ha reportado, se encuentra asociada con una pequeña disminución en la presión sanguínea diastólica y una moderada reducción de la homocisteína en plasma, en los hombres con hipercolesterolemia. Estudios epidemiológicos, han mostrado el hecho de que, demasiada homocisteína, un aminoácido que se encuentra en la sangre, se encuentra relacionada con alto riesgo de de enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía y enfermedad vascular periférica. Así, de este modo, la arginina, puede tener un significativo, ayudando a controlar las complicaciones a largo plazo asociadas con la diabetes.

La arginina, regula muchas funciones corporales metabólicas y fisiológicas, las cuales son críticas, para la reparación de heridas. Ésta es condicionalmente esencial, significando ello que ésta se requiere, cuando el cuerpo se encuentra bajo un estrés, o en un estado dañado. La arginina, reduce el riesgo de las complicaciones infecciosas de una herida, procediendo a estimular las respuestas inmunes de los linfocitos. Ésta es un precursor de la prolina, la cual se convierte en hidroxiprolina y, a continuación, en colágeno, el cual es importante en el curado de heridas. Adicionalmente, además, la argenina, es un elemento clave en la síntesis de las poliaminas, las cuales son críticas para la proliferación celular, la cual es necesaria para la reparación de heridas. Finalmente, la arginina, según se ha reportado, fomenta el incremento del suministro sanguíneo a la herida, mejorando, con ello, el sistema circulatorio.

Dos estudios, han mostrado los efectos beneficiosos del curado de heridas. Barbul y colegas, distribuyeron, aleatoriamente, 36 voluntarios, no fumadores, a los cuales se les suministró, diariamente, una suplementación de 3 g de clorhidrato de arginina 24 g de arginina libre, 30 g de aspartato de arginina (17 g de arginina libre), o placebo. Se procedió a crear heridas artificiales, y se controló la curación, durante un período de tiempo de dos semanas, midiendo la cantidad de hidroxiprolina, un índice de la síntesis de nuevo colágeno y su deposición. La suplementación con arginina, mejora significativamente la cantidad de colágeno depositado en una herida estándar, y se valoró, mediante la cantidad de hidroxiprolina presente. Adicionalmente, además, la respuesta inmune de los voluntarios que habían recibido la arginina.

En un estudio similar, Kirk y colegas, asignaron, de una forma aleatoria, a 30 personas mayores de 65 años, para recibir un suplemento de 30 g de aspartato de arginina (17 g de arginina libre) y 14 personas mayores de 65 años, para recibir un placebo. Éstos reportaron el hecho de que, la suplementación con arginina, mejoraba de una forma significativa la cantidad de colágeno depositado en una herida estándar, según se valoraba mediante la cantidad de hidroxiprolina presente. Adicionalmente, además, la respuesta inmune, era mayor en el grupo suplementado con la arginina.

Los beneficios de la arginina y el curado de heridas, se han estudiado, también, en modelos de animales. Las ratas suplementadas con arginina, mostraron una curación mejorada de la herida, en comparación con las ratas deficientes en arginina, según se juzgó mediante la resistencia a la rotura en sus incisiones, así como mediante los niveles incrementados de hidroxiprolina, en granulomas esponjosos. Adicionalmente, además, la arginina, acelera la curación de heridas, en ambos tipos de ratas, las ratas diabéticas y las ratas normales. Witte y colegas, realizaron

un estudio, en 36 ratas, procediendo a comparar la tasa de curación de las heridas, en las ratas diabéticas y de control, con suplemento de arginina y sin suplemento de arginina. Éstos encontraron el hecho de que, la resistencia a la rotura, después de un transcurso de tiempo de 10 días, se mejoraba, en ratas que habían recibido la suplementación de arginina, en comparación con aquéllas que no la habían recibido. La diferencia, era significativa, para las ratas diabéticas, cuando se comparaban con las ratas de control. De una forma similar, Shi y colegas, realizaron un estudio en 56 ratas, procediendo a comparar la tasa de curación de la herida, en las ratas de control y en las ratas diabéticas con un suplemento de arginina, y si un suplemento de arginina. Éstos encontraron una resistencia a la rotura, después de un transcurso de tiempo de 10 días, mejorada de una forma significativa, en ambos tipos de ratas, las ratas de control y las ratas diabéticas que recibieron el suplemento de arginina.

Aproximadamente un porcentaje del 12% de personas a los que se les ha diagnosticado diabetes, en los Estados Unidos de América, tienen un historial de úlceras diabéticas en los pies, lo cual incrementa el factor de riesgo para las úlceras en los pies, y de una amputación de la extremidad inferior. Así, de este modo, la provisión de arginina, en las fórmulas diabéticas, es importante, para prevenir o evitar las heridas asociadas con la diabetes.

Factor de relación de ácidos grasos poliinsaturados

Si bien no constituye un ingrediente adicional, algunas investigaciones, han llegado a la hipótesis de que, un reducido factor de relación de ácidos grasos omega-6 : ácidos omega-3, puede mejorar las condiciones asociadas con la diabetes, incluyendo a la dislipemia, la inflamación y la resistencia a la insulina. Mientras que, los ácidos grasos omega-3, son precursores para los metabolitos asociados con efectos antitrombóticos, los ácidos grasos omega-6, son substratos para la producción de eicosanoides, que incrementan la trombosis, la agregación, la viscosidad de la sangre y la inflamación. Así, por lo tanto, un consumo dietético, de cantidades mayores de ácidos grasos omega-6, con relación a los ácidos grasos omega-3, puede cambiar el metabolismo, para favorecer un entorno fisiológico proaterogénico, pro-inflamatorio. Estas observaciones fisiológicas, sugieren el hecho de que, el manteniendo del equilibrio apropiado, es esencial, para minimizar los efectos negativos y maximizar el potencial de los beneficios de salud, de ácidos grasos poliinsaturados.

Aceite de pescado: Ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico

La enfermedad cardiovascular, ampliamente asociada con el metabolismo anormal de las lipoproteínas, se encuentra entre las mayores complicaciones de la diabetes. El aceite de pescado, ha mostrado tener unos efectos beneficiosos en algunas fracciones de lipoproteínas, tales como los triglicéridos en suero. Adicionalmente, además, estudios epidemiológicos, sugieren el hecho de que, el consumo moderado de ácidos omega-3, procedentes del pescado marino, puede reducir la mortalidad por enfermedad cardiovascular y reducir el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa, en personas mayores. Así, por lo tanto, American Diabetes Association (Asociación Americana de la Diabetes), estipula que, dos o más administraciones por semana de aceite que contiene omega-3, estarían recomendadas para los individuos con diabetes. De una forma similar, la American Heart Association (Asociación Americana del Corazón), recomienda el hecho de que, los individuos con enfermedad cardíaca coronaria, consuman aproximadamente 1 g de ácido eicosapentanoico + ácido docosahexanoico (EPA + DHA) diaria, de una forma preferible, procedente de pescado grado, y si ello es bajo cuidado médico, como suplemento. Para los individuos con hipertrigliceridemia, la American Medical Association (Asociación Médica Americana), sugiere una suplementación de 2 a 4 g por día de EPA + DHA, bajo cuidado médico.

Un meta-análisis, demostró un efecto significativo del aceite de pescado (márgenes de dosificación, de 3 a 18 g/día), en la concentración de triglicéridos, en individuos con diabetes (disminución de ~0,56 mmol/l). No obstante, el efecto neto, en el colesterol LDL, era un incremento significativo de ~0,21 mmol/l, con los efectos más notables, en los estudios que contenían sujetos con hipertrigliceridemia. Se presentaron unos resultados similares, en un meta-análisis anterior que reportaba una disminución media, en los triglicéridos en suero, de ~0,60 mmol/l, un incremento en el colesterol LDL de ~0,18 mmol/l, y ningunos efectos adversos, en la Hemoglobina A1c. Este análisis, encontró efectos de la suplementación de aceite de pescado, en las concentraciones de triglicéridos en plasma, que eran más pronunciada en los individuos con diabetes.

La suplementación con aceite de pescado, según se ha observado, hace disminuir los triglicéridos en plasma, en la mayoría de estudios llevados a cabo en individuos con diabetes o con hipertrigliceridemia. El aceite de pescado, parece hacer disminuir las concentraciones de triglicéridos, mediante la disminución de la producción hepática de triglicéridos. Estos datos, indican el hecho de que, la suplementación con aceite de pescado, puede ser un medio de corrección de la síntesis hepática de triglicéridos incrementada, característica de la resistencia a la insulina. Adicionalmente, además, estudios efectuados sobre animales, han mostrado el hecho de que, el aceite de pescado, puede hacer disminuir los triglicéridos en el hígado y en los músculos esqueléticos.

Mientras que, diversos estudios, han reportado un colesterol LDL aumentado, con la suplementación con aceite de pescado, otros estudios, no han reportado cambios significativos en las concentraciones, o efectos variados mediante la dosis. Los incrementos de colesterol LDL inducidos por aceite de pescado, son probablemente debidas a la conversión incrementada de partículas derivadas del hígado, de colesterol VLDL, en partículas de colesterol

LDL. El significado clínico de los incrementos observados en colesterol LDL, es incierta, y existe una gran variabilidad en la literatura especializada, en cuanto los efectos del aceite de pescado en las concentraciones de colesterol LDL, lo cual puede ser debido a la amplia variabilidad de la dosis administrada, la duración de la suplementación, el diseño del estudio, y el número de sujetos.

5 Los efectos cardio-protectores del aceite de pescado, en individuos con diabetes, puede mediatizarse, en parte, mediante una distensibilidad arterial y función plaquetaria mejoradas, y unos reducidos estrés oxidante (Mori TA 2000) e inflamación. Los resultados de un extenso ensayo aleatorio controlado, con placebos, mostraron el hecho de que, el consumo de aceite de pescado (~ 1,08 g de EPA/día), reducía los casos de la enfermedad cardiovascular, en ausencia de cambios en lipoproteínas. Esta observación, acoplada con la reducción en la formación de dieno conjugado, en el grupo de aceite de pescado, condujo a que los investigadores apoyaran la hipótesis de que, la cardioprotección, era debida a la reducción en estrés oxidante.

15 Los ensayos de intervención que reportaban los efectos del aceite de pescado, en el control glicémico, han conducido a conclusiones variables, mostrando, algunos de dichos efectos, un control glicémico no afectado o disminuido, según se mide mediante la glucosa en ayunas, la hemoglobina A1c y / o las tasas de desaparición de glucosa. Las investigaciones de Hendra y colegas, sugirieron el hecho de que, la duración de la suplementación, podía influenciar en los resultados. Después de una suplementación de 10 g por día de aceite de pescado, durante un transcurso de tiempo de tres semanas, los investigadores observaron un significativo incremento en la glucosa en sangre, en ayunas, en 40 pacientes con diabetes, pero, hacia el final de las seis semanas de intervención, la diferencia con respecto a la línea básica, no era ya estadísticamente significativa. El nivel de suplementación, tenía un efecto, en el estudio realizado por parte de Schechtman y colegas, el cual, según se reportaba, producía un incremento significativo de la glucosa en sangre, en ayunas, y de la hemoglobina glicosilada, a tasas de dosificación correspondientes a 7,5 g por día de suplementación con aceite de pescado, durante un transcurso de tiempo de un mes, pero no con unas tasas de dosificación correspondientes a 4 g por día, durante un transcurso de tiempo de un mes. En total, tres extensos meta-análisis, resumían bien estos datos, de una forma imparcial, encontrando que no existían efectos significativos del aceite de pescado, en el control glicémico.

30 De una forma similar a los efectos del aceite de pescado, en el control glicémico, se han entremezclado los efectos de la sensibilidad a la insulina. Estudios realizados en animales, sugieren el hecho de que, la sensibilidad a la insulina, puede mejorarse, mediante dietas que contienen aceite de pescado. En individuos con diabetes, la sensibilidad a la insulina, ex vivo, se incrementó, con 3 g de aceite de pescado por día, en un estudio, pero, la sensibilidad, resultó encontrarse comprometida, en otro estudio (10 g/día), según valoración mediante la desaparición de la glucosa estimulada por la insulina. Otros estudios, han encontrado que no existían ni efectos favorables ni efecto infavorables, en la sensibilidad a la insulina, en individuos con diabetes.

Otros ingredientes

40 Otros ingredientes apropiados para su inclusión en una fórmula nutricional, que tenga un valor de relación de 1:1:1, en cuanto a lo referente a contenido de hidratos de carbono : contenido de grasa : contenido de proteína, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, incluyen al ácido clorogénico (inhibe el transporte de la glucosa dependiente del sodio), mangostán (un antioxidante y antiinflamatorio relacionado con la inhibición de IKK), residuos del molido de aceite de palma (fenólicos que incrementan la actividad antioxidante y hacen disminuir las lesiones de arteriosclerosis), cromo (incrementa la sensibilidad a la insulina, y mejora el control glicémico), vanadio (exhibe una actividad semejante a la insulina, estimula el consumo de la glucosa, e inhibe la proteína tirosina fosfatasa, y la gluconeogénesis), y compuestos capaces de incrementar el metabolismo de la glucosa insulina-dependiente, en los adipocitos (como por ejemplo, hamamelis (avellanas de bruja), pimienta inglesa (de jamaica), hojas de laurel, nuez moscada, clavo de especia, hongos y saccharomyces cerevisiae).

50 Debería apreciarse el hecho de que, la presente invención, no se limita a las formas específicas de presentación descritas anteriormente, arriba, sino que, ésta incluye variaciones, modificaciones y formas de presentación equivalentes, las cuales se definen mediante las reivindicaciones que siguen a continuación.

REIVINDICACIONES

1.- Una formulación o composición nutricional, la cual comprende:

- 5 a. una fuente de proteínas;
- b. una fuente de grasas; y
- c. una fuente de hidratos de carbono,

10 en donde, la fuente de proteínas, y la fuente de grasas, se encuentran en un valor de relación de aproximadamente 1:1, comprendiendo, cada una de ellas, un porcentaje del total de calorías de la composición, correspondiente a un valor comprendido entre aproximadamente un 15% y aproximadamente un 45%, y en donde, la fuente de grasas, corresponde a un valor superior a un porcentaje del 2% del total de calorías de la composición, en forma de ácido linoléico (18:2).

15 2.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de proteínas y la fuente de grasas, comprenden, cada una de ellas, aproximadamente un 25% del total de calorías de la composición.

20 3.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de proteínas y la fuente de grasas, comprenden, cada una de ellas, aproximadamente un 30% del total de calorías de la composición.

4.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de proteínas y la fuente de grasas, comprenden, cada una de ellas, aproximadamente un 35% del total de calorías de la composición.

25 5.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de proteínas y la fuente de grasas, comprenden, cada una de ellas, desde aproximadamente un 20% hasta aproximadamente un 40% del total de calorías de la composición.

30 6.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de proteínas y la fuente de grasas, comprenden, cada una de ellas, desde aproximadamente un 25% hasta aproximadamente un 35% del total de calorías de la composición.

35 7.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de proteínas y la fuente de grasas, comprenden, cada una de ellas, desde aproximadamente un 30% hasta aproximadamente un 35% del total de calorías de la composición.

8.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de grasas, se encuentra comprendida por aproximadamente un 2% hasta aproximadamente un 10% del total de calorías de la composición, en forma de ácido linoléico (18:2).

40 9.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de grasas, se encuentra comprendida por aproximadamente un 4% hasta aproximadamente un 7% del total de calorías de la composición, en forma de ácido linoléico (18:2).

45 10.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de grasas, se encuentra comprendida por aproximadamente un 5% hasta aproximadamente un 6% del total de calorías de la composición, en forma de ácido linoléico (18:2).

50 11.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de grasas, se encuentra comprendida por aproximadamente un 4% del total de calorías de la composición, en forma de ácido linoléico (18:2).

12.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de grasas, se encuentra comprendida por aproximadamente un 5% del total de calorías de la composición, en forma de ácido linoléico (18:2).

55 13.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de grasas, se encuentra comprendida por aproximadamente un 6% del total de calorías de la composición, en forma de ácido linoléico (18:2).

14.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de grasas, se encuentra comprendida por aproximadamente un 7% del total de calorías de la composición, en forma de ácido linoléico (18:2).

60 15.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, en donde, la fuente de grasas, se encuentra comprendida por aproximadamente un 8% del total de calorías de la composición, en forma de ácido linoléico (18:2).

65 16.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 1, la cual comprende adicionalmente, por lo menos uno de los siguientes ingredientes: extracto touchi, goma de guar parcialmente hidrolizada, inulina, un fructooligosacárido, un galactooligosacárido, isomaltulosa, sucromalt, trehalosa, ácido lipóico, 4-hidroxiisoleucina,

catequina, canela, extracto de banaba, Madelglucil, arginina, un aminoácido de cadena ramificada, glutamina, glutamato, aceite de pescado, ácido clorogénico, mangostán, residuos de molino de aceite de palma, cromo, vanadio, hamamelis, pimienta inglesa, hojas de laurel, nuez moscada, clavos de especia, hongos, saccharomyces cerevisiae, y una combinación de éstos.

5 17.- La formulación o composición nutritiva de la reivindicación 1, en donde, la fuente de proteínas, la fuente de grasas y la fuente de hidratos de carbono, se encuentran en un valor de relación de aproximadamente 1:1:1, comprendiendo, cada una de ellas, aproximadamente un tercio del total de calorías de la composición.

10 18.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 17, la cual comprende adicionalmente, por lo menos uno de los siguientes ingredientes: extracto touchi, goma de guar parcialmente hidrolizada, inulina, un fructooligosacárido, un galactooligosacárido, isomaltulosa, sucromalt, trehalosa, ácido lipóico, 4-hidroxiisoleucina, catequina, canela, extracto de banaba, Madelglucil, arginina, un aminoácido de cadena ramificada, glutamina, glutamato, aceite de pescado, ácido clorogénico, mangostán, residuos de molino de aceite de palma, cromo, vanadio, hamamelis, pimienta inglesa, hojas de laurel, nuez moscada, clavos de especia, hongos, saccharomyces cerevisiae, y una combinación de éstos.

15 19.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 17, en donde, la fuente de grasas, comprende ácido linoléico (18:2), en un porcentaje comprendido entre aproximadamente un 2% y aproximadamente un 10% de las calorías totales de la composición.

20 20.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 17, en donde, la fuente de grasas, comprende ácido linoléico (18:2), en un porcentaje comprendido entre aproximadamente un 4% y aproximadamente un 7% de las calorías totales de la composición.

25 21.- La formulación o composición nutricional de la reivindicación 17, en donde, la fuente de grasas, comprende ácido linoléico (18:2), en un porcentaje comprendido entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 6% de las calorías totales de la composición.

30 22.- La formulación o composición nutricional de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en un régimen dietético, para incrementar la sensibilidad a la insulina.

35 23.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para su uso en la disminución de la resistencia a la insulina.

24.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para su uso en el retardo de la aparición de la glucosa en sangre, en un individuo.

40 25.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para su uso en la disminución de los niveles de insulina en plasma, postprandialmente, en un individuo.

26.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para su uso en el incremento del aclaramiento postprandrial, en un individuo.

45 27.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para su uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad o incidente cardiovascular, en un individuo.

28.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en donde, el individuo, es un mamífero.

50 29.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en donde, el individuo, es un humano.

30.- La composición según la reivindicación 27, en donde, la citada enfermedad o incidente cardiovascular, es una comorbilidad de la diabetes.

55 31.- La composición según la reivindicación 27, en donde, la citada enfermedad o incidente cardiovascular, se selecciona de entre el grupo consistente en: enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad coronaria isquémica, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, apoplejía, síndrome metabólico, retinopatías, ceguera, hipertensión, trombosis, e inflamación.

FIGURA 1. ARTE ANTERIOR DE LA TÉCNICA

Ingesta de macronutrientes como % de energía
 por quintiles, según la MHANES 1988 – 94 (mujeres, 40 a.)

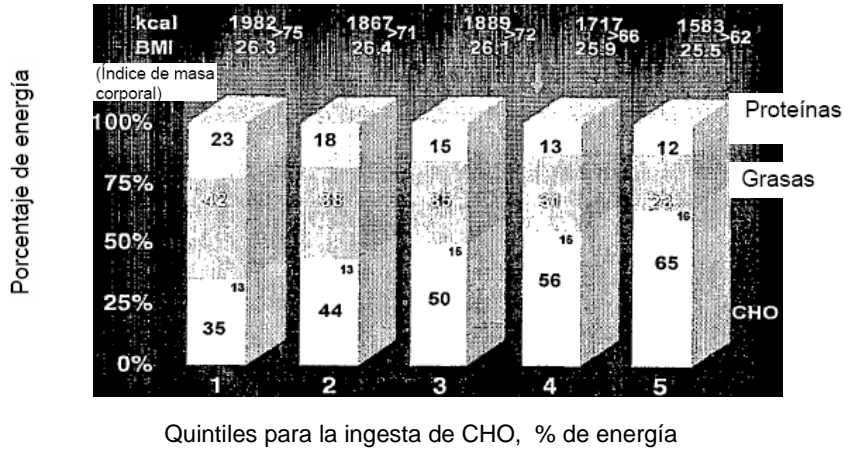


FIGURA 2. ARTE ANTERIOR DE LA TÉCNICA

Ingesta de CHO y péptidos-C (secreción de insulina)
 por quintiles, según la MHANES 1988 – 94 (mujeres + hombres, 40 a.)

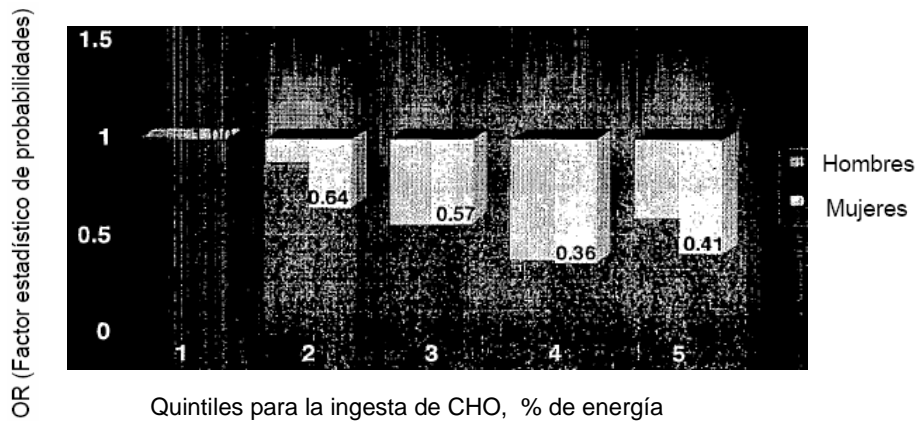
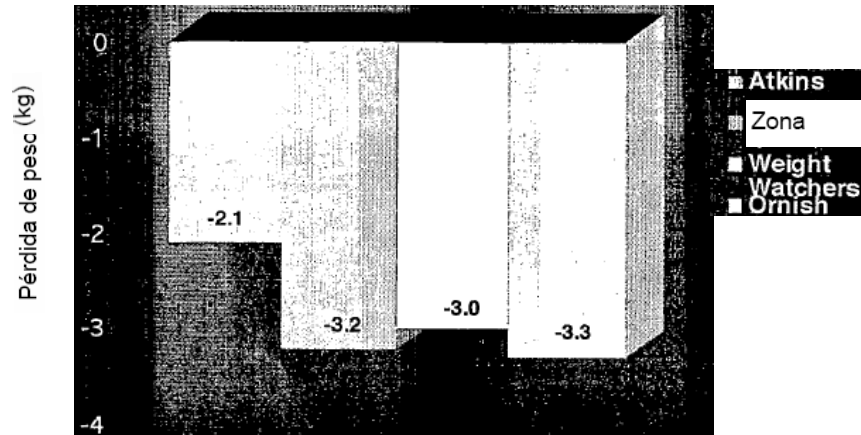


FIGURA 3. ARTE ANTERIOR DE LA TÉCNICA

Estudios en humanos

Comparación de las dietas Atkins, Zona, Weight watchers y Ornish en la pérdida en peso, en un transcurso de tiempo de 12 semanas



Dansinger, M. et al, JAMA 2005; 293: 43-53

FIGURA 4. ARTE ANTERIOR DE LA TÉCNICA

Composición de macronutrientes

Dietas experimentales

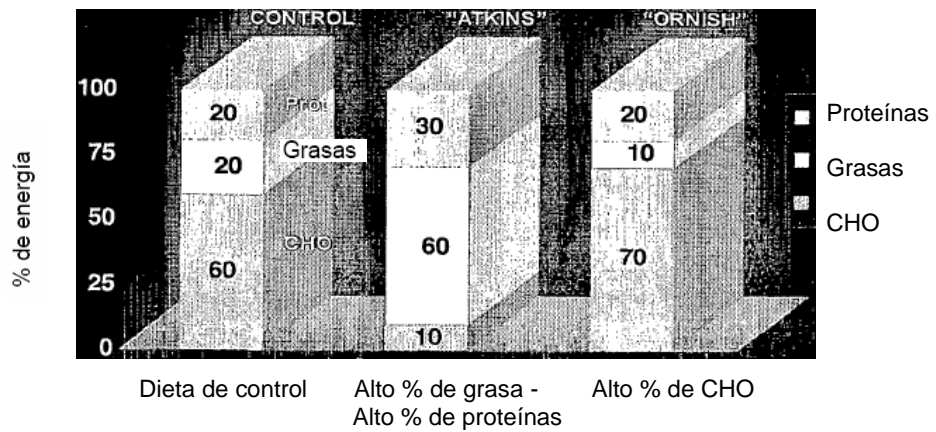
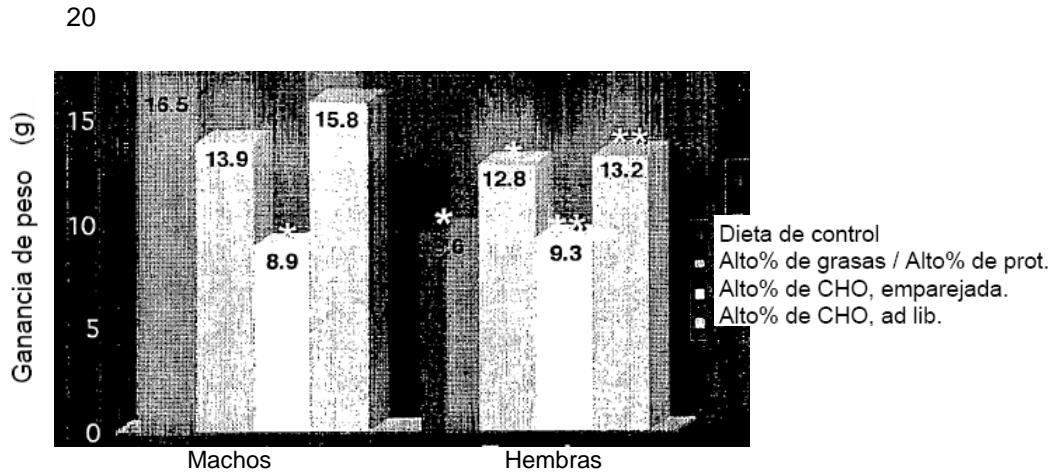


FIGURA 5. ARTE ANTERIOR DE LA TÉCNICA

Comparación entre ratones DIO alimentados con la dieta Atkins y los alimentados con la dieta Ornish

(DIO = obesidad inducida mediante la dieta)



* Colores similares, indican unas diferencias significativas en $p < 0,05$ según Anova individual

FIGURA 6. ARTE ANTERIOR DE LA TÉCNICA

Comparación entre ratones ApoE alimentados con dieta Atkins con respecto a los alimentados con dieta Ornish - Test de tolerancia a la insulina

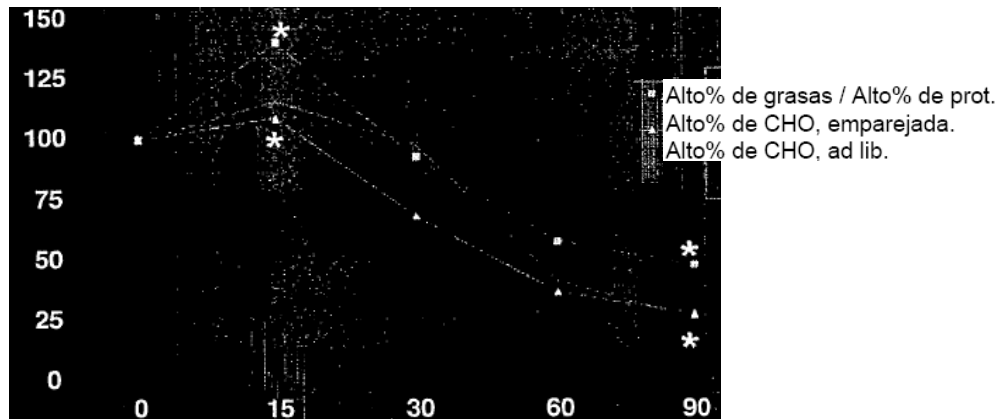


FIGURA 7

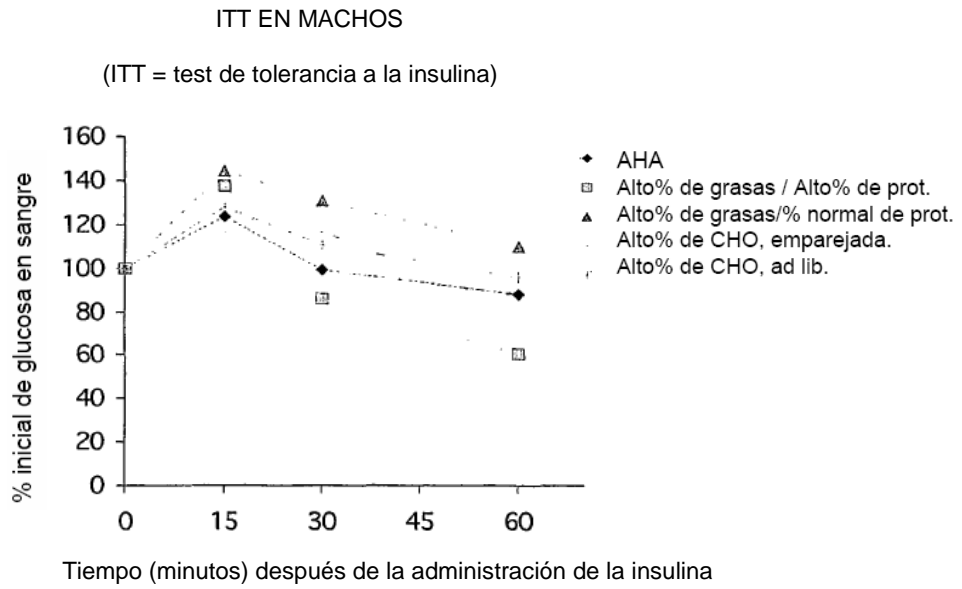


FIGURA 8

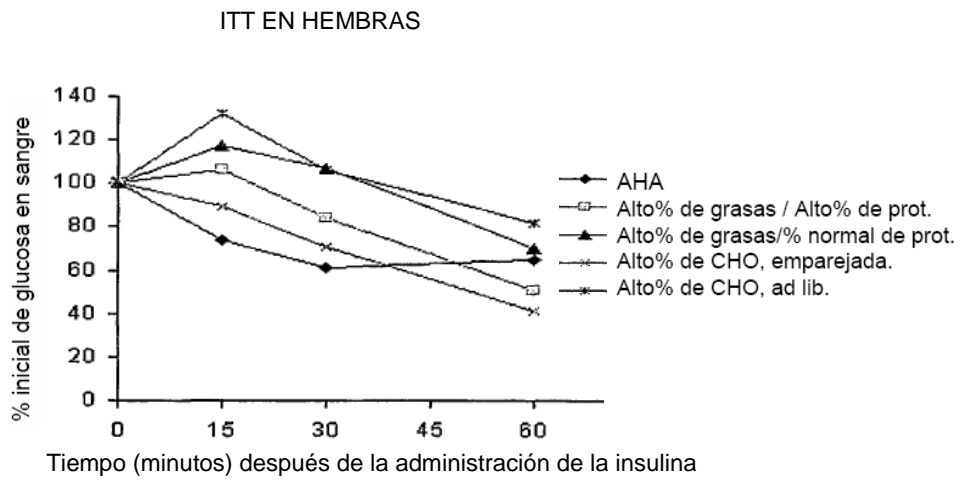


FIGURA 9

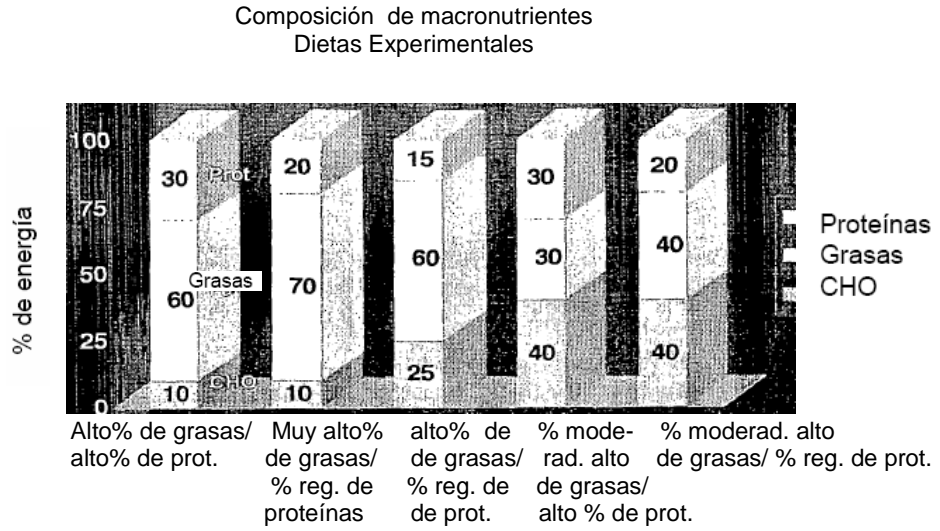


FIGURA 10

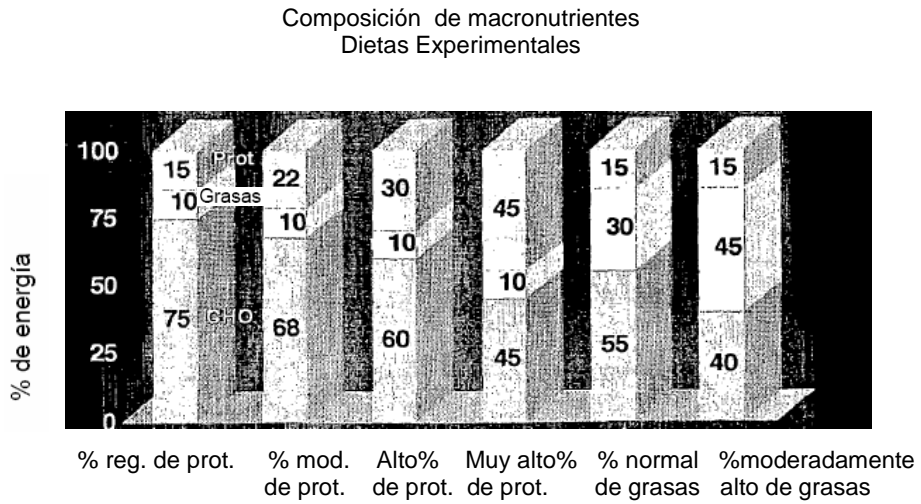


FIGURA 11

Estudio proteínico
Ganancia de peso en ratones machos DIO, después de 18 semanas

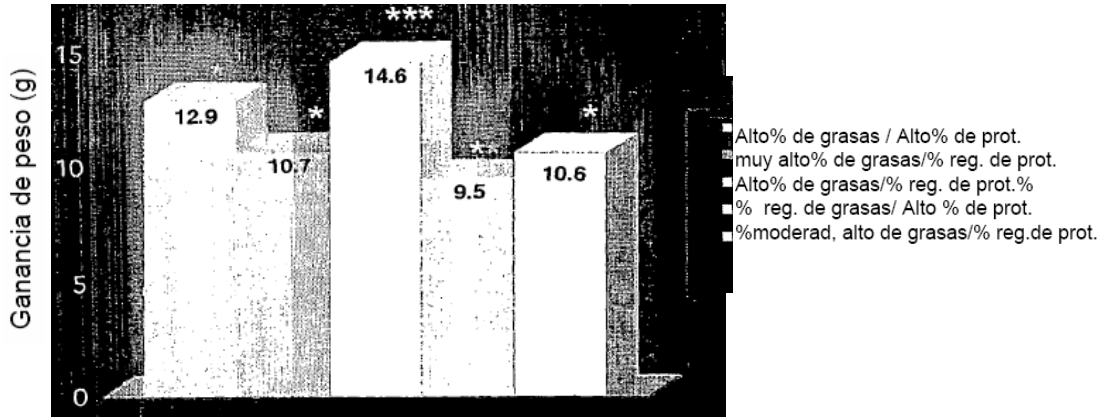


FIGURA 12

Estudio proteínico
Adiposa peri-renal (% con respecto al peso total) en ratones DIO machos

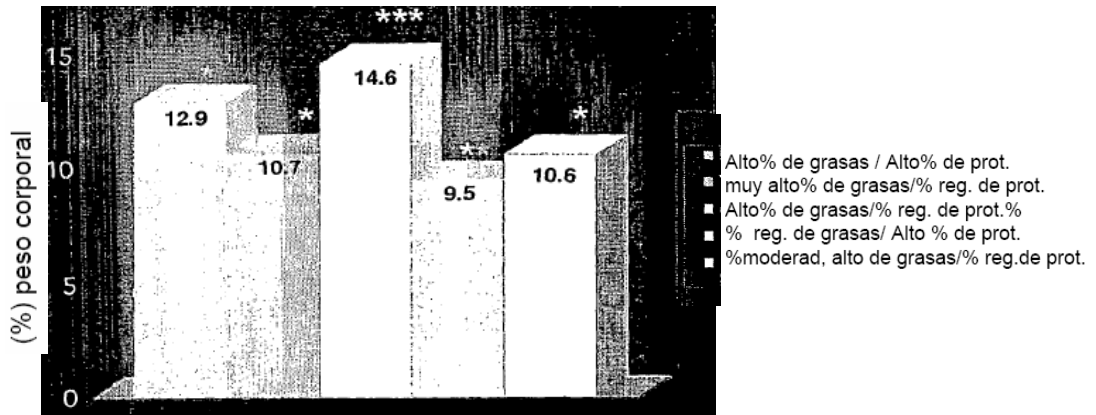


FIGURA 13

Estudio proteínico
 Peso del hígado (% con respecto al peso total) en ratones DIO machos

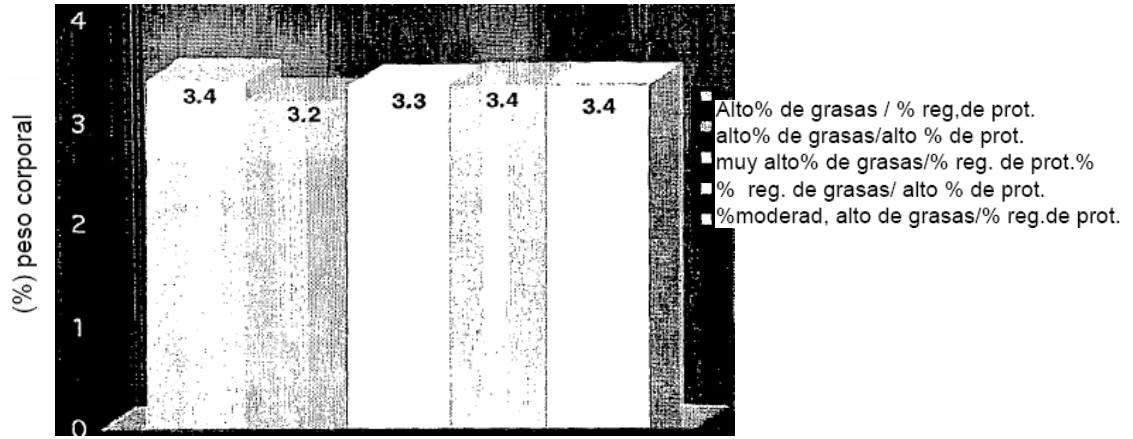


FIGURA 14

Estudio proteínico
 Colesterol total en plasma, en ratones DIO machos

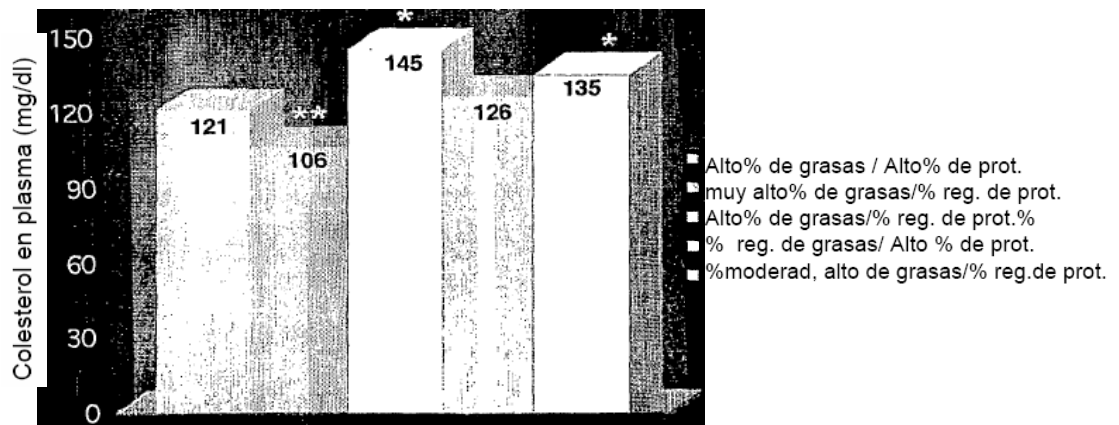


FIGURA 15

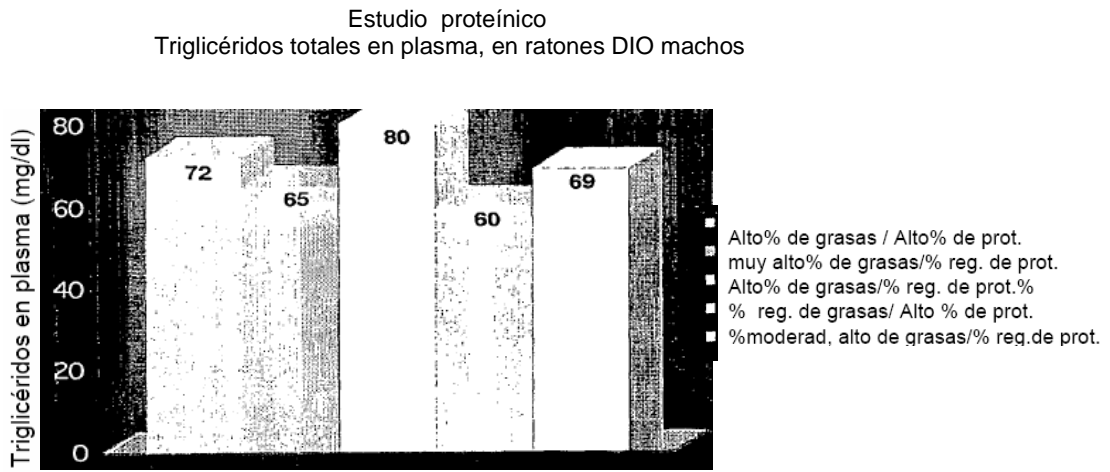


FIGURA 16

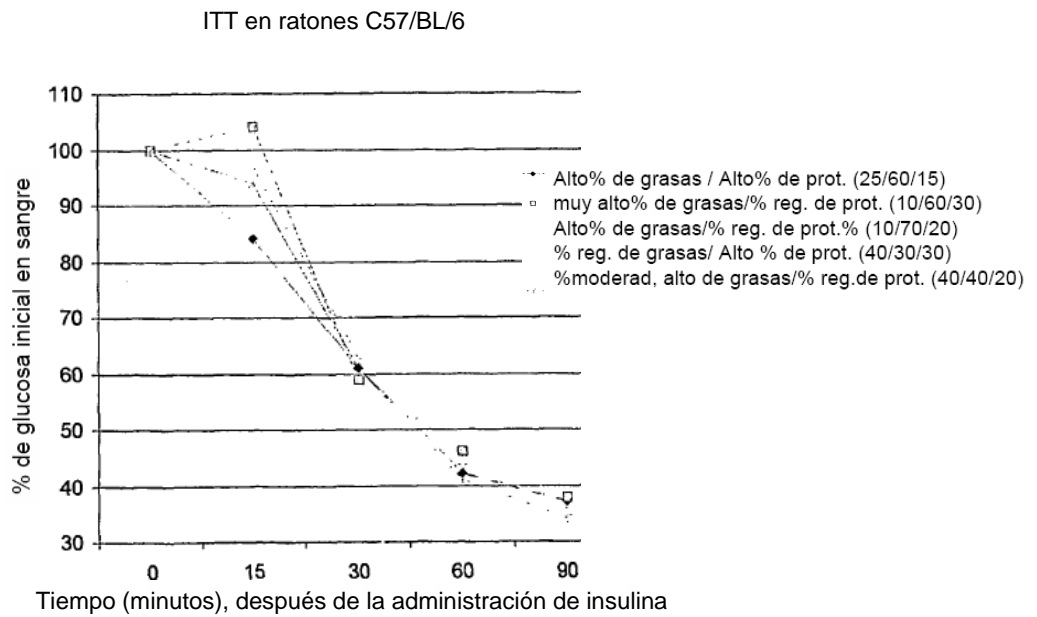


FIGURA 17

Gráfico 1a: IIT para ratones C57BL en dietas con varias sustituciones CHO por proteínas

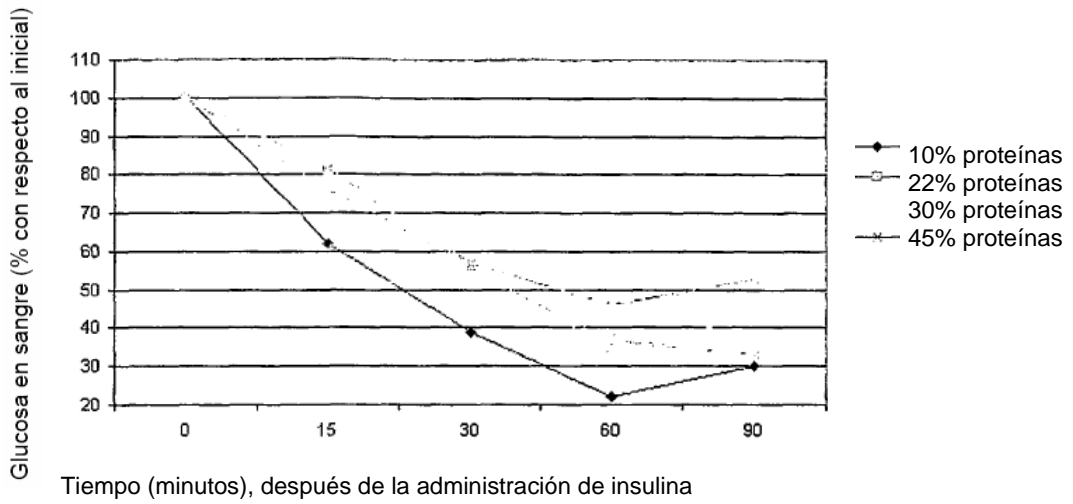


FIGURA 18

Gráfico 1b: IIT para ratones C57BL en dietas con varias sustituciones CHO por grasas

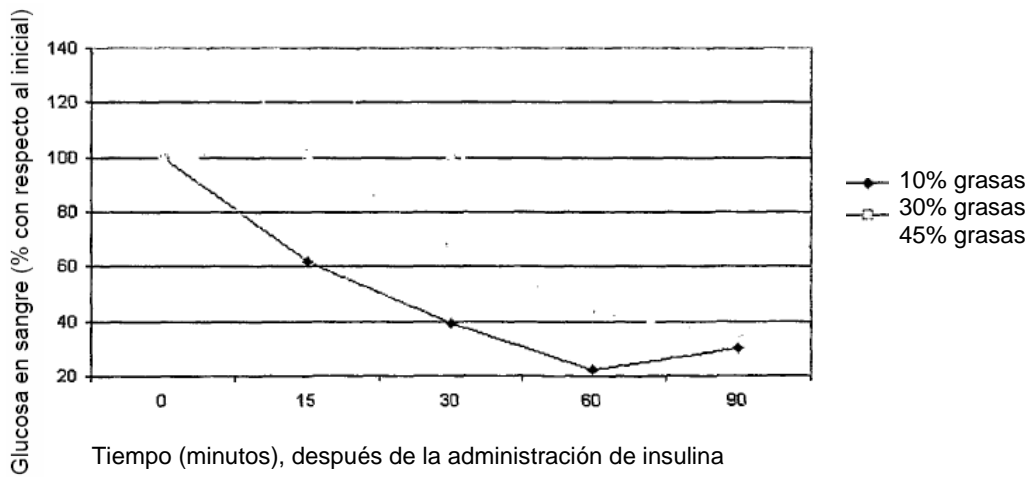


FIGURA 19

Gráfico 1c: IIT para ratones C57BL en dietas en las que se han sustituido los CHO por bien ya sea grasas o bien ya sea proteínas

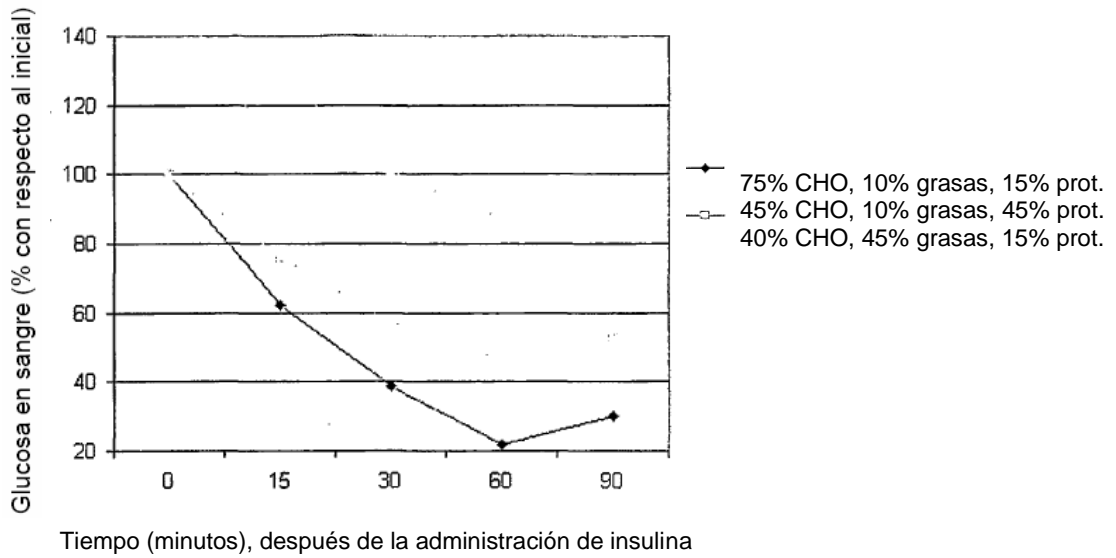


FIGURA 20

Adiposa en ratones C57BL/6J machos, alimentados con dietas en las que se incrementa, bien ya sea el factor de relación de proteínas : CHO ó bien ya sea el factor de relación de Grasas : CHO

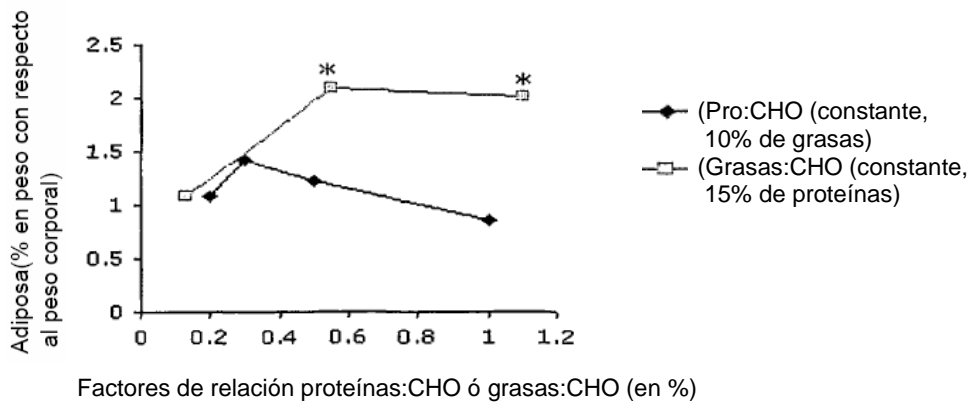


FIGURA 21

Ganancia de peso en ratones C57BL/6J machos, alimentados mediante dietas con factores de relación incrementantes de bien ya sea proteínas : CHO o bien ya sea grasas : CHO

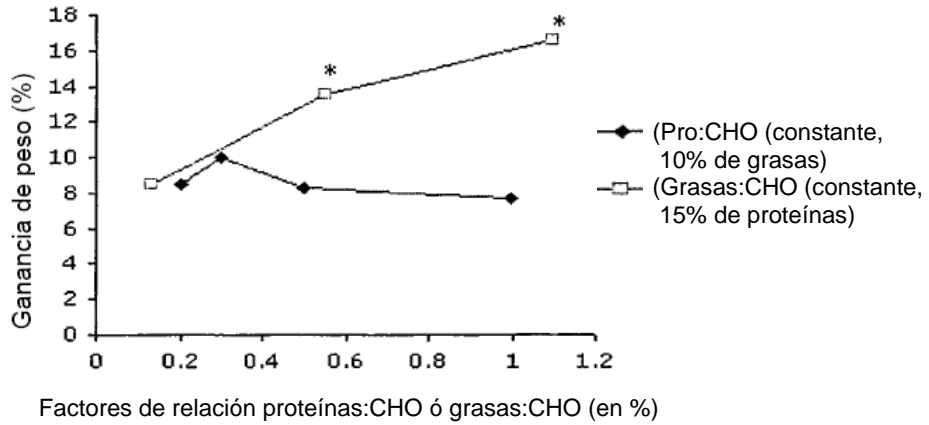


FIGURA 22

Peso de los riñones en ratones C57BL/6J machos, alimentados mediante dietas con contenido incrementante de proteínas (Con un porcentaje de grasa constante del 10%)

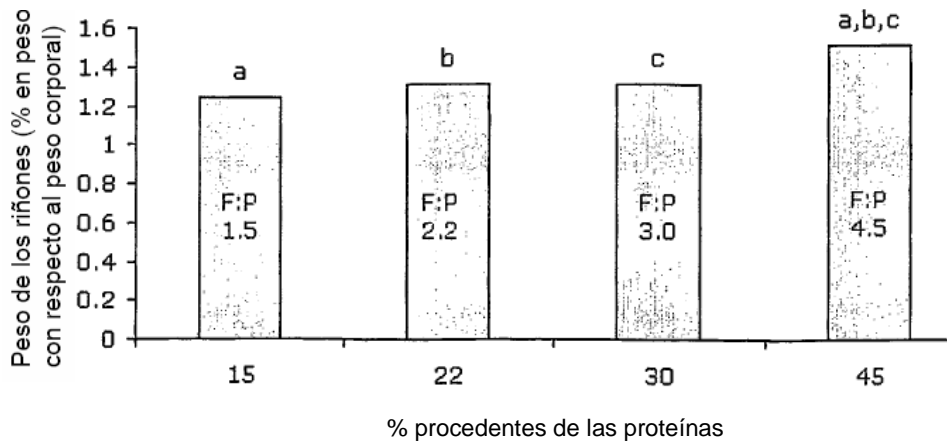


FIGURA 23

TG en músculo, en ratones C57BL/6J machos, alimentados mediante dietas con factores de relación incrementantes de bien ya sea proteínas : CHO o bien ya sea grasas : CHO

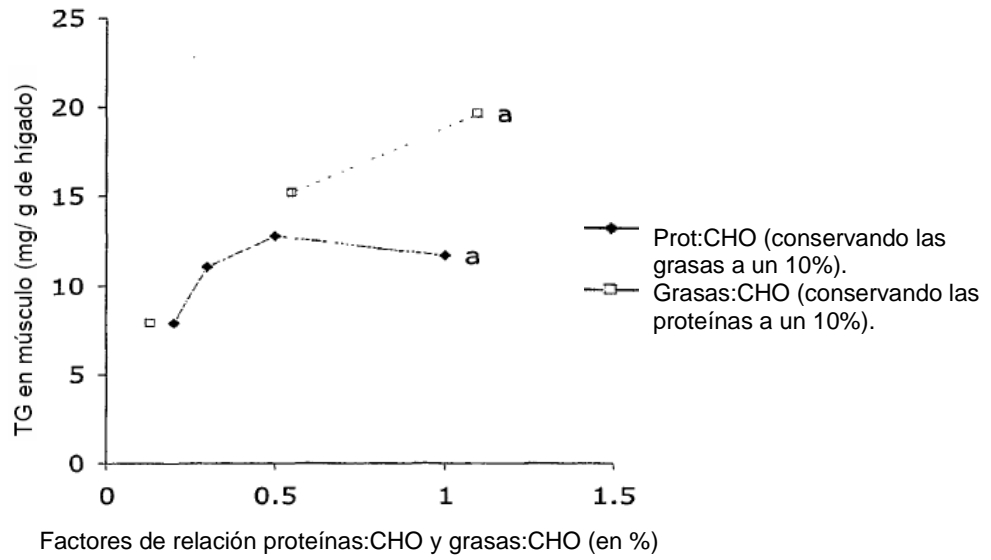


FIGURA 24

TG en plasma, en ayunas, en ratones C57BL/6J machos, alimentados mediante dietas con factores de relación incrementantes de bien ya sea proteínas : CHO o bien ya sea grasas : CHO

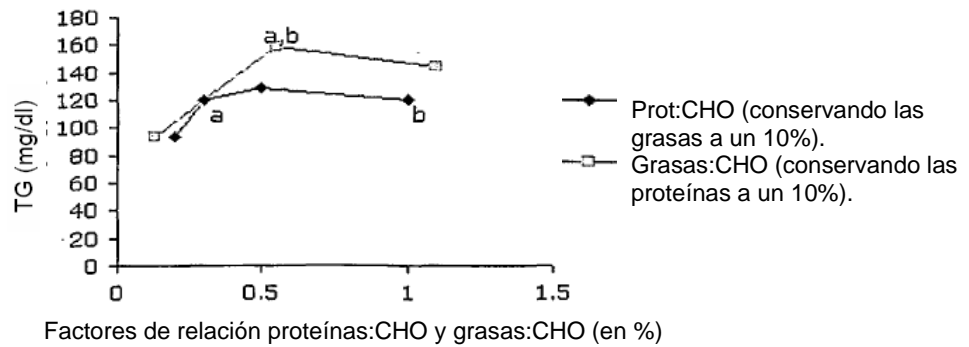
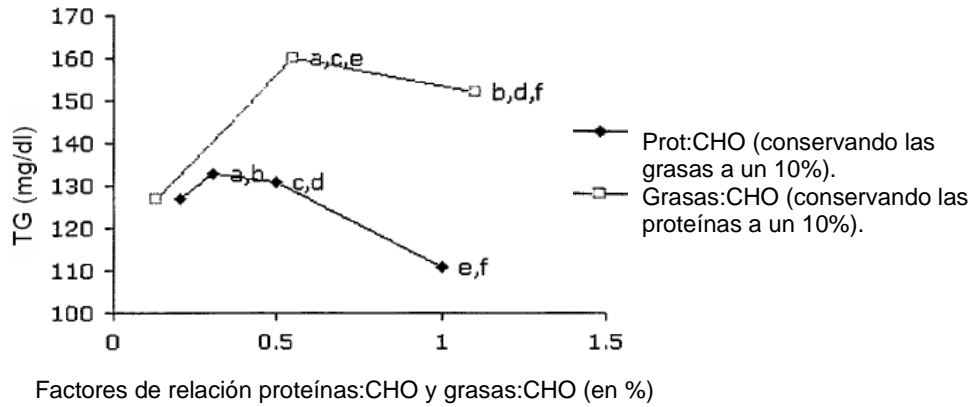


FIGURA 25

Colesterol total (TC) en plasma, en ayunas, en ratones C57BL/6J machos, alimentados mediante dietas con factores de relación incrementantes de bien ya sea proteínas : CHO o bien ya sea grasas : CHO



EC en el hígado (mg/g de hígado)

FIGURA 26

Colesterol estérico (EC) en el hígado, en plasma, en ratones C57BL/6J machos, alimentados mediante dietas con factores de relación incrementantes de proteínas : CHO (manteniendo el porcentaje de grasa constante a un 10%)

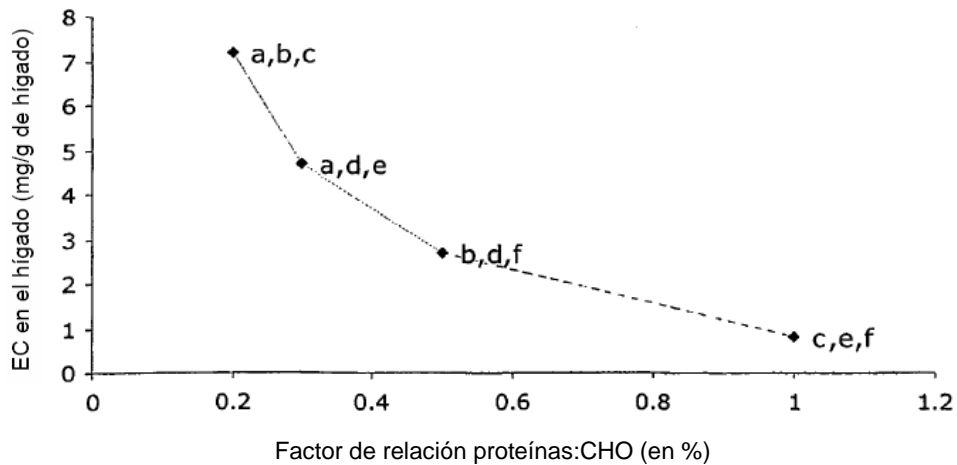


FIGURA 27

Colesterol estérico (EC) en el hígado, en plasma, en ratones C57BL/6J machos, alimentados mediante dietas con factores de relación incrementantes de grasas : CHO (manteniendo el porcentaje de grasa constante a un 15%)

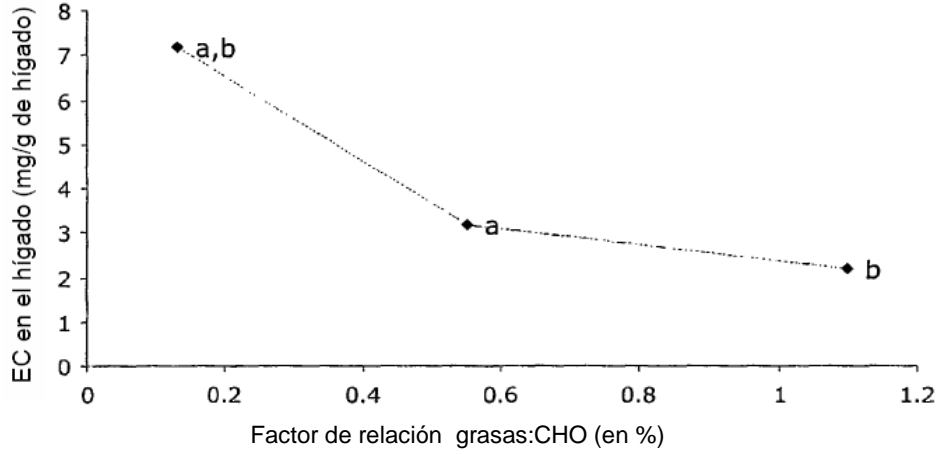


FIGURA 28

Efecto producido mediante la sustitución de hidratos de carbono por proteínas, en el contenido de triglicéridos en el hígado

Contenido de triglicéridos en el hígado, en ratones C57BL/6J machos, alimentados mediante dietas con sustituciones incrementantes de hidratos de carbono por proteínas

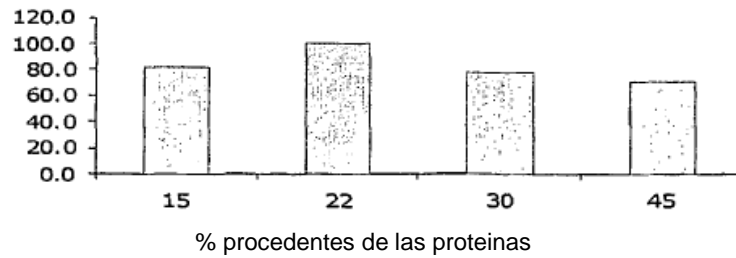
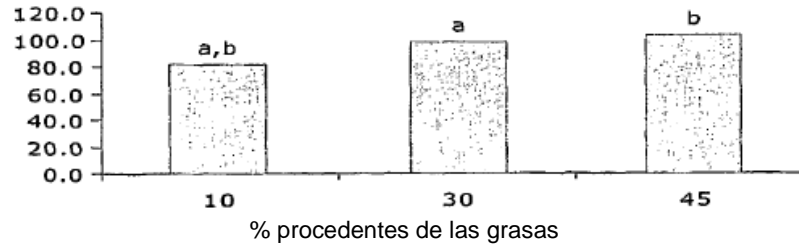


FIGURA 29

Efecto producido mediante la sustitución hidratos de carbono por grasas, en el contenido de triglicéridos en el hígado

Contenido de triglicéridos en el hígado, en ratones C57BL/6J machos, alimentados mediante dietas con sustituciones incrementantes de hidratos de carbono por grasas

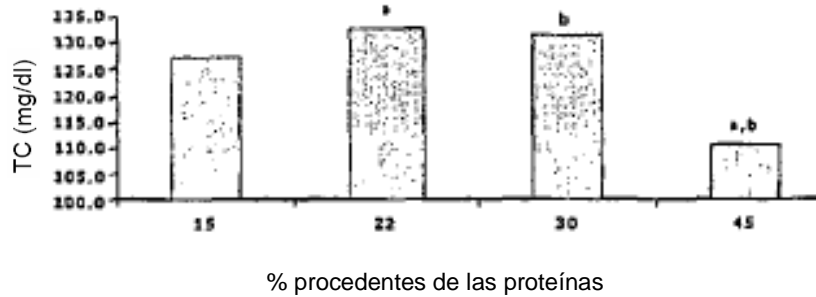


(a,b,c – Valores medios, en un nivel de proteínas, en donde, diferentes superíndices ($p < 0,05$), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher)

FIGURA 30

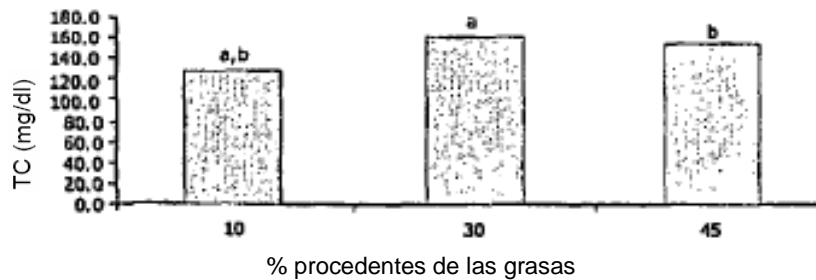
Colesterol total (TC) en plasma, en ayunas, en ratones C57BL/6J alimentados mediante dietas con sustituciones incrementantes de hidratos de carbono por proteínas o sustituciones incrementantes de hidratos de carbono por grasas

Colesterol total en plasma, en ayunas, después de 14 semanas de intervención de la dieta, en ratones C57BL/6J machos, alimentados mediante dietas con sustituciones incrementantes de hidratos de carbono por proteínas



(a,b. – Valores medios, en un nivel de proteínas, en donde, diferentes superíndices ($p < 0,05$), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher)

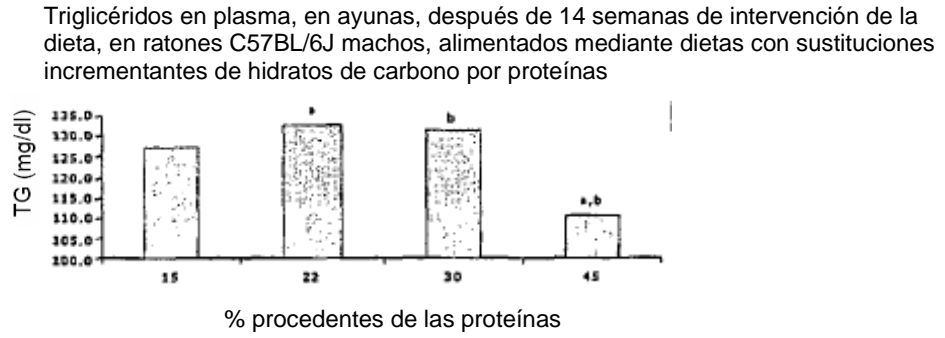
Colesterol total (TC) en plasma, en ayunas, después de 14 semanas de intervención de la dieta, en ratones C57BL/6J machos, alimentados mediante dietas con sustituciones incrementantes de hidratos de carbono por grasas



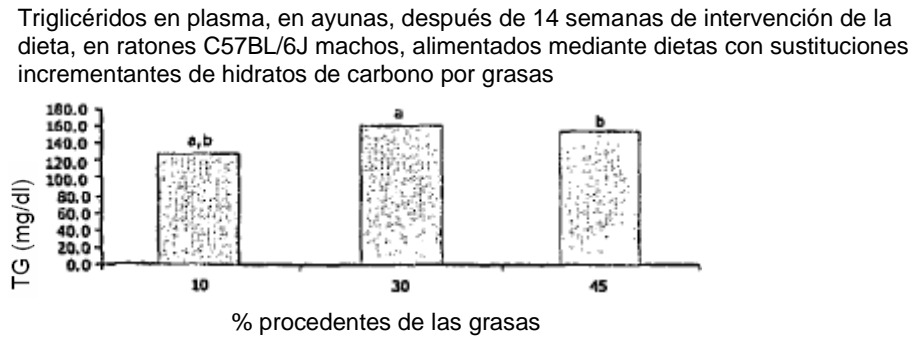
(a,b. – Valores medios, en un nivel de proteínas, en donde, diferentes superíndices ($p < 0,05$), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher)

FIGURA 31

Triglicéridos (TG) en plasma, en ratones C57BL/6J alimentados mediante dietas con sustituciones incrementantes de hidratos de carbono por proteínas o sustituciones incrementantes de hidratos de carbono por grasas



(a, – Valores medios, en un nivel de proteínas, en donde, diferentes superíndices ($p < 0,05$), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher)



(a,b. – Valores medios, en un nivel de proteínas, en donde, diferentes superíndices ($p < 0,05$), difieren, de algún modo, en el análisis estadístico de ANOVA y en el test de PLSD de Fisher)

FIGURA 32

Test de tolerancia a la insulina (ITT) de ratones ApoE ^{-/-} machos y hembras (Estudio 15)

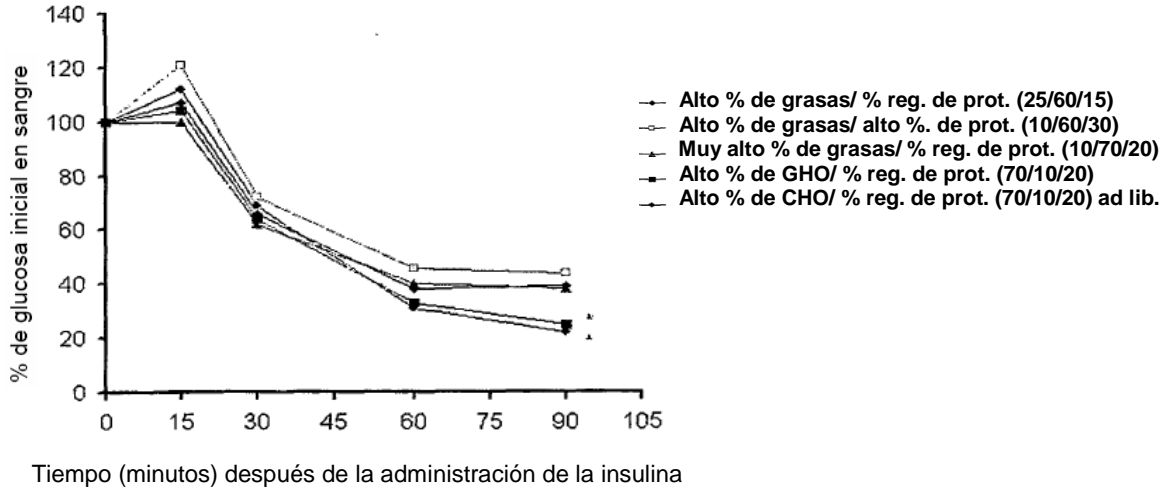


FIGURA 33

Test de tolerancia a la insulina (ITT) de ratones ApoE ^{-/-} hembras (Estudio 15)

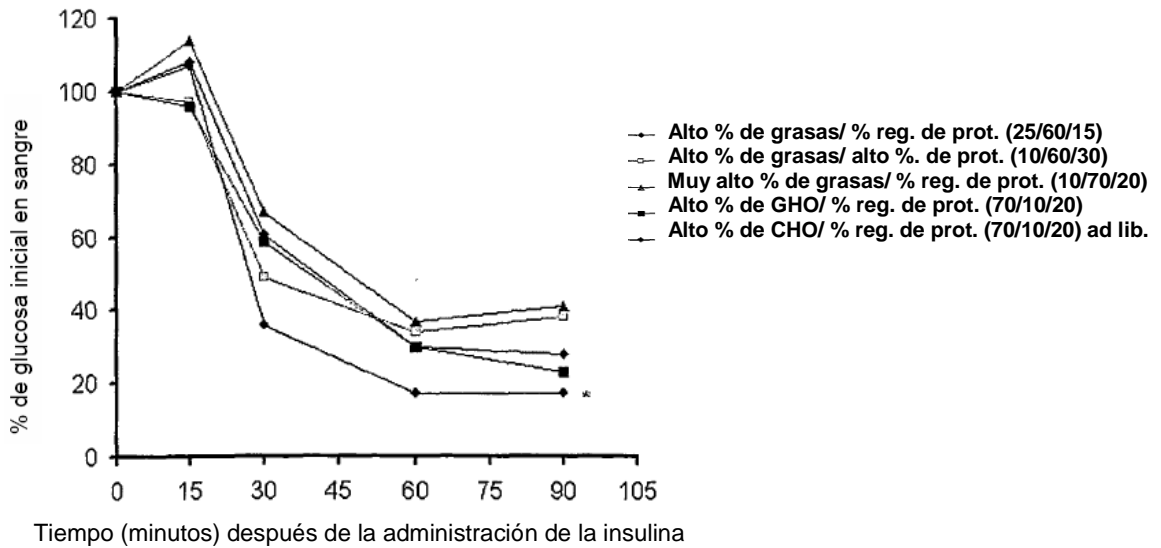


FIGURA 34

Test de tolerancia a la insulina (ITT) de ratones ApoE ^{-/-} machos (Estudio 15)

