

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 419 229**

51 Int. Cl.:

A23L 1/305 (2006.01)
A23J 1/12 (2006.01)
A23J 1/20 (2006.01)
A23J 3/08 (2006.01)
A23J 3/14 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 35/12 (2006.01)
A61K 38/01 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2007 E 07701130 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 1983849**

54 Título: **Composición alimenticia que comprende aminoácidos**

30 Prioridad:

20.01.2006 SE 0600125

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

20.08.2013

73 Titular/es:

**INNOVA FOOD AB (100.0%)
E. Östman Äppelvägen 15
247 47 Flyinge , SE**

72 Inventor/es:

**BJÖRK, INGER;
NILSSON, MIKAEL y
ÖSTMAN, ELIN**

ES 2 419 229 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición alimenticia que comprende aminoácidos.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a una composición alimenticia que comprende una parte de aminoácidos que tiene al menos los aminoácidos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina en una cantidad de desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 90 g/100 g de la cantidad total de la parte de aminoácidos así como a un método sobre cómo producir dicha composición alimenticia. La invención también se refiere a diferentes productos alimenticios que comprenden dicha composición alimenticia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El síndrome metabólico se ha convertido en un importante problema para la salud en todo el mundo. Hay un aumento espectacular en la prevalencia de trastornos metabólicos incluidos en el síndrome metabólico, tales como obesidad abdominal, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (CVD), dislipidemia e hiperinsulinemia (DeFronzo *et al.* Diabetes Care; 1991 14: 173-194).

20 La dieta es un factor del estilo de vida obvio que ha de usarse para combatir el síndrome metabólico y se identificó recientemente una nutrición mejorada como la herramienta individual más importante para reducir la carga de enfermedad en los países europeos (Robertson *et al.* WHO Reg Publ Eur Ser; 2004; i-xvi: 1-385). Se han identificado varias propiedades y/o factores de la dieta como complemento protector para el síndrome metabólico. Por tanto, se ha asociado una dieta con bajo índice glucémico (IG) con un riesgo reducido de desarrollar diabetes y CVD (Salmeron *et al.* Diabetes Care; 1997; 20: 545-50, Salmeron *et al.* JAMA; 1997; 277: 472-7, Frost *et al.* Lancet; 1999; 353: 1045-8, Liu *et al.* Am J Clin Nutr; 2000; 71: 1455-1461, Liu *et al.* Am J Clin Nutr; 2001; 73: 560-566) así como con un potencial terapéutico (Jenkins *et al.* Am J Clin Nutr; 1985; 42: 604-17., Jenkins *et al.* Am J Clin Nutr; 1987; 46: 66-71, Wolever *et al.* Diabetes Medicine; 1992; 9: 451-458, Järvi *et al.* Diabetes Care; 1999; 22: 10-18). También el tipo y la cantidad de lípidos, y el tipo y la cantidad de fibra dietética pueden afectar a los parámetros de riesgo metabólico (Jenkins *et al.* Br J Nutr; 2000; 83 Supl. 1: S157-63., Riccardi *et al.* Clin Nutr; 2004; 23: 447-56). Determinados grupos de alimentos se han asociado además con un menor riesgo de síndrome metabólico. Por ejemplo, se notificó una relación negativa entre una alta ingesta de productos lácteos y el síndrome metabólico en adultos jóvenes con sobrepeso (Pereira *et al.* JAMA; 2002; 287: 2081-9). Se está poniendo mucha atención actualmente en el concepto de grano entero, y los datos acumulativos de estudios epidemiológicos indican un papel protector frente a la obesidad y otros trastornos dentro del síndrome metabólico (Liu *et al.* Am J Clin Nutr; 1999; 70: 412-419, Liu *et al.* Am J Public Health; 2000; 90: 1409-15., Pereira *et al.* Am J Clin Nutr; 2002; 75: 848-55, Liu *et al.* Am J Clin Nutr; 2003; 78: 920-927, McKeown *et al.* Diabetes Care; 2004; 27: 538-546). Aparte de ser ricos en fibra dietética, los productos de grano entero también son más ricos en vitaminas, minerales y otras sustancias potencialmente bioactivas tales como, por ejemplo, polifenoles, que los correspondientes cereales refinados. Además, la fracción de salvado del trigo contiene proteína que se sugiere que contribuye en parte al riesgo reducido de diabetes tipo 2 y cardiopatía coronaria observado con el grano entero (Jenkins *et al.* Br J Nutr; 2000; 83 Supl. 1: S157-63). Sin embargo, el conocimiento referente al papel de un complemento de proteínas de la dieta en los factores de riesgo para el síndrome metabólico todavía es limitado. Sin embargo, estudios mecanísticos en animales notifican una sensibilidad a la insulina mejorada y una reducción de la glucosa en sangre en ayunas y la insulina en ayunas tras la ingestión de bacalao en comparación con otras proteínas alimenticias tales como de soja y caseína (Hurley *et al.* J Nutr Biochem; 1995; 6: 540-546, Lavigne *et al.* Am J Physiol Endocrinol Metab; 2000; 278: E491-500).

La progresión del síndrome metabólico avanza a través de un deterioro paulatino de acontecimientos metabólicos en los que el deterioro de la sensibilidad a la insulina parecer desempeñar un papel clave en un "círculo vicioso" de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (Jenkins *et al.* Br J Nutr; 2000; 83 Supl. 1: S157-63). Por tanto, puede esperarse que los factores alimentarios que mejoran el control metabólico de manifestaciones declaradas del síndrome metabólico en sujetos con, por ejemplo, diabetes tipo 2 y dislipidemia, sean preventivos frente a este síndrome, mientras que los factores alimentarios que inducen altas respuestas de insulina y glucosa en sangre pueden tener el efecto opuesto.

55 La menor demanda de insulina con, por ejemplo, alimentos de bajo IG, facilita la regulación de glucosa en sangre, en situaciones de alteración de la sensibilidad a la insulina y en caso de alteración de la secreción de insulina, proporcionando por tanto una herramienta terapéutica en el manejo de la diabetes tipo 2. El tratamiento farmacéutico de estos estados implica diferentes regímenes tales como secretagogos de insulina, por ejemplo, sulfonilureas, sensibilizadores de insulina, por ejemplo, metformina y tiazolidindionas, o terapia con insulina exógena. Un enfoque novedoso interesante para combatir la hiperglucemia en sujetos con diabetes tipo 2 es el uso de hormonas incretinas, tales como polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) (Drucker. Diabetes Care; 2003; 26: 2929-40). Desde una perspectiva de la dieta, la glucosa es el principal secretagogo de insulina. Hallazgos recientes sugieren que determinadas proteínas y aminoácidos también estimulan la secreción de

insulina; directa y/o indirectamente mediante la estimulación de la liberación de incretina. Los secretagogos de insulina derivados de alimentos ofrecen ventajas en comparación con productos farmacéuticos tradicionales (por ejemplo, sulfonilureas) porque la secreción de insulina sólo se produce de manera concomitante con hiperglucemia. La secreción de insulina inducida por proteínas también sortea efectos secundarios negativos que pueden estar asociados con determinados fármacos antidiabéticos.

Otra área interesante se refiere a en qué grado varían alimentos o componentes alimenticios en sus efectos sobre la liberación de hormonas incretinas, con posibles efectos no sólo sobre la secreción de insulina, sino también sobre el apetito y el metabolismo de los lípidos (Holst. Horm Metab Res; 2004; 36: 747-54).

Se sabe que las bacterias probióticas afectan beneficiosamente a la barrera del epitelio colónico, y reducen el riesgo de flujo de entrada de factores proinflamatorios. Además de esto, los probióticos pueden afectar beneficiosamente al metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos. Por tanto, el producto de la invención se produce usando fermentación y/o añadiendo bacterias probióticas a la formulación final.

El documento US-A-5.242.697 da a conocer un método para preparar un producto alimenticio en el que se determina el contenido de aminoácidos esenciales para proporcionar un alimento nutricado, mediante lo cual pueden variarse los diferentes aminoácidos esenciales dentro de determinados intervalos para cumplir con el requisito de que todos los aminoácidos esenciales deben estar presentes dentro de una dosificación dada de éstos. Por tanto, las cantidades varían entre 0,104 y 4,102 g por 10 g del conjunto completo de aminoácidos esenciales.

Se dice que el producto alimenticio proporciona una mayor utilización neta de nitrógeno y junto con ácidos grasos esenciales proporciona energía para tratar la desnutrición proteico-calórica, y va a usarse para la nutrición complementaria en caso de cáncer, SIDA, traumatismo debido a quemaduras, cirugía o enfermedad tal como trastornos renales, trastornos hepáticos, diabetes mellitus, gota y similares. Por tanto, el objetivo es aumentar el valor nutricional proteico de un producto alimenticio.

El documento JP5344863 da a conocer una composición de aminoácidos para tratar la diabetes que contiene hidrolizado de pepsina de proteína de arroz, hidrolizado de pepsina de proteína de judía, hidrolizado de pepsina de proteína de huevo y aminoácidos libres específicos. Además de los diferentes hidrolizados, una mezcla de ácido glutámico, alanina, fenilalanina, lisina, treonina, valina, isoleucina, leucina, metionina, histidina y triptófano, mediante lo cual el contenido de la mezcla de aminoácidos libres es de aproximadamente el 9,4% de un total de aproximadamente el 21,6% de proteína, mediante lo cual el contenido de leucina, isoleucina, valina, lisina y treonina es de aproximadamente el 1,1%. Es decir, el contenido del 1,1% de dichos cinco diferentes aminoácidos dados es menor que el 11% del contenido total de aminoácidos libres añadidos.

El documento EP-A-1 629 840 da a conocer una composición de aminoácidos y un agente de reposición de fluidos, en particular para reponer la energía tras ejercicio intenso. De ese modo se usa una mezcla de aminoácidos que comprende alanina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina y glutamina. El contenido en aminoácidos dado como razones molares es como máximo de aproximadamente 180 moles, de los que leucina, isoleucina, lisina, treonina y valina constituyen 55 moles, es decir, menos del 30%.

El objetivo es suministrar la pérdida de energía tras ejercicio, es decir, mejorando de ese modo los niveles de azúcar en sangre.

El documento EP-A-0 747395 se refiere a una composición para tratar la insuficiencia renal, mediante lo cual tiene una fuente de proteínas que tiene un perfil especial de aminoácidos combinados que está diseñado específicamente para pacientes renales, mediante lo cual consiste en aminoácidos libres y proteína del suero lácteo. Los aminoácidos libres son valina, leucina, isoleucina, treonina, metionina, lisina, fenilalanina, triptófano, histidina, arginina, prolina, glicina, alanina, serina, tirosina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, en su forma L, cuando están así disponibles. En tal mezcla, valina, leucina, isoleucina, treonina y lisina constituyen del 38,3 a 46,2 por ciento molar.

El documento WO 02/102360 da a conocer el uso de los aminoácidos ramificados leucina, isoleucina y valina como componentes activos en una preparación para mejorar la función ventricular miocárdica en pacientes que padecen diabetes, particularmente diabetes tipo II. Por tanto, el objetivo es mejorar la función miocárdica, no proporcionar una producción y liberación de insulina mejoradas.

El documento GB 913.790 da a conocer mejoras en complementos dietéticos y se refiere en particular a una mezcla de los aminoácidos esenciales, mediante lo cual deben determinarse los tres primeros aminoácidos limitantes y deben relacionarse con las proporciones respectivas de dichos aminoácidos en un plasma en ayunas del receptor de un régimen de ese tipo.

El documento EP A 0259 167 se refiere a una composición de nutrientes para atletas. La composición comprende aminoácidos esenciales y preferiblemente no esenciales. El tanto por ciento en peso de los aminoácidos esenciales es alto en relación con, y puede superar, el tanto por ciento en peso de los aminoácidos no esenciales. La combinación también contiene un contenido potenciado de aminoácidos de cadena ramificada. Sin embargo, el documento EP A 0259 167 no da a conocer un aditivo que comprenda los aminoácidos específicos de la invención, ni sugiere que este subconjunto de aminoácidos mejoraría la glucemia.

Existe una necesidad creciente de nuevas composiciones alimenticias que van a usarse para prevenir y tratar la regulación de la glucosa en sangre y reducir o regular de ese modo el síndrome metabólico, que está creciendo en todo el mundo.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención se refiere en un primer aspecto a una composición alimenticia que comprende una parte de aminoácidos que tiene al menos los aminoácidos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina en una cantidad de desde aproximadamente hasta aproximadamente 90 g/100 g de la cantidad total de la parte de aminoácidos así como a un método sobre cómo producir dicha composición alimenticia. Mediante el desarrollo de una composición alimenticia de este tipo, es posible por primera vez controlar los niveles de glucosa en sangre en un mamífero tal como un ser humano mediante el uso de una composición alimenticia.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un método sobre cómo producir una composición alimenticia de este tipo y un producto alimenticio que comprende una composición alimenticia de este tipo.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un producto alimenticio que comprende una composición alimenticia de este tipo.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere al uso de la composición alimenticia mencionada anteriormente para la fabricación de una composición alimenticia para la regulación de los niveles de glucosa en sangre.

La composición alimenticia de la invención tiene un interesante potencial en relación con el síndrome metabólico, en particular en el manejo de estados asociados con una secreción deficiente de insulina, por ejemplo, diabetes tipo 2, y alteración de la tolerancia a la glucosa. Además, la insulinemia potenciada por proteínas puede ser beneficiosa para sujetos en un estado catabólico (posoperatorio, ancianos, anorexia nerviosa), y para potenciar el reabastecimiento de las reservas de glucógeno en atletas que están recuperándose de un ejercicio extenuante.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Figura 1 Cambios incrementales medios (\pm EEM) (\square) en glucosa en sangre en respuesta a glucosa (\blacksquare), suero lácteo (\blacktriangle), AA1 (\blacktriangledown), AA2 (\blacklozenge) y AA3 (\bullet). Se encontró un efecto de tratamiento significativo ($P < 0,05$) pero no interacción tratamiento x tiempo ($P = 0,06$), $n = 12$ sujetos sanos.

Figura 2 Cambios incrementales medios (\pm EEM) (\square) en insulina en suero en respuesta a glucosa (\blacksquare), suero lácteo (\blacktriangle), AA1 (\blacktriangledown), AA2 (\blacklozenge) y AA3 (\bullet). Se encontraron un efecto de tratamiento significativo ($P < 0,05$) e interacción tratamiento x tiempo ($P < 0,05$). Los valores con diferentes letras en minúscula son significativamente diferentes, $P < 0,05$ (prueba de Tukey), $n = 12$ sujetos sanos. * A los 90 min., el suero lácteo induce una respuesta de insulina significativamente mayor que la referencia de glucosa y AA2.

Figura 3 Cambios incrementales medios (\pm EEM) (\square) en GIP en plasma en respuesta a glucosa (\blacksquare), suero lácteo (\blacktriangle), AA1 (\blacktriangledown), AA2 (\blacklozenge) y AA3 (\bullet). Se encontró un efecto de tratamiento significativo ($P < 0,05$) pero no interacción tratamiento x tiempo ($P = 0,12$), $n = 12$ sujetos sanos.

Figura 4 Cambios incrementales medios (\pm EEM) (\square) en GLP-1 en plasma en respuesta a glucosa (\blacksquare), suero lácteo (\blacktriangle), AA1 (\blacktriangledown), AA2 (\blacklozenge) y AA3 (\bullet). Se encontró un efecto de tratamiento significativo ($P < 0,05$) pero no interacción tratamiento x tiempo ($P = 0,96$), $n = 12$ sujetos sanos.

Figura 5 Cambios incrementales medios (\pm EEM) (\square) en los niveles en plasma de leucina (\blacktriangle), isoleucina (\blacksquare), valina (\bullet), lisina (\blacktriangledown) y treonina (\blacklozenge), en respuesta a glucosa. No se encontraron ni efecto de aminoácidos significativo ($P = 0,37$) ni interacción aminoácido x tiempo ($P = 1,00$), $n = 12$ sujetos sanos.

Figura 6 Cambios incrementales medios (\pm EEM) (\square) en los niveles en plasma de leucina (\blacktriangle), isoleucina (\blacksquare), valina (\bullet), lisina (\blacktriangledown) y treonina (\blacklozenge), en respuesta a suero lácteo. Se encontró un efecto de aminoácidos significativo ($P < 0,05$) pero no interacción aminoácido x tiempo ($P = 0,99$), $n = 12$ sujetos sanos.

Figura 7 Cambios incrementales medios (\pm EEM) (\square) en los niveles en plasma de leucina (\blacktriangle), isoleucina (\blacksquare), valina (\bullet), lisina (\blacktriangledown) y treonina (\blacklozenge), en respuesta a AA1 (leucina, isoleucina, valina). Se encontraron un efecto de aminoácidos significativo ($P < 0,05$) e interacción aminoácido x tiempo ($P < 0,05$) en un tiempo dado. Los valores con diferentes letras en minúscula son significativamente diferentes, $P < 0,05$ (prueba de Tukey), $n = 12$ sujetos sanos.

Figura 8 Cambios incrementales medios (\pm EEM) (\square) en los niveles en plasma de leucina (\blacktriangle), isoleucina (\blacksquare), valina (\bullet), lisina (\blacktriangledown) y treonina (\blacklozenge), en respuesta a AA2 (lisina y treonina). Se encontraron un efecto de aminoácidos significativo ($P < 0,05$) e interacción aminoácido x tiempo ($P < 0,05$) en un tiempo dado. Los valores con diferentes letras en minúscula son significativamente diferentes, $P < 0,05$ (prueba de Tukey), $n = 12$ sujetos sanos.

Figura 9 Cambios incrementales medios (\pm EEM) (\square) en los niveles en plasma de leucina (\blacktriangle), isoleucina (\blacksquare), valina (\bullet), lisina (\blacktriangledown) y treonina (\blacklozenge), en respuesta a AA3. Se encontraron un efecto de aminoácidos significativo ($P < 0,05$) e interacción aminoácido x tiempo ($P < 0,05$) en un tiempo dado. Los valores con diferentes letras en minúscula son significativamente diferentes, $P < 0,05$ (prueba de Tukey), $n = 12$ sujetos sanos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Descripción

En el contexto de la presente solicitud e invención, se aplican las siguientes definiciones:

El término “bacterias probióticas” pretende significar cualquier microorganismo vivo que tras la administración ejerce efectos beneficiosos para la salud, dentro del mamífero al que se le administra.

El término “suero lácteo” pretende significar la fracción proteica de la leche tras la retirada de la mayor parte de la caseína. El suero lácteo se compone de suero lácteo dulce que incluye gluco-macro-péptido y/o suero lácteo ácido.

El término “parte de aminoácidos” de la composición alimenticia de la invención pretende significar una proteína, péptido, aminoácido o mezclas de los mismos así como partes sintéticas o semisintéticas de los mismos que tienen al menos los aminoácidos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina en una cantidad de desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 90 g/100 g de la cantidad total de las proteínas, péptidos o aminoácidos o partes de los mismos.

El término “base de aminoácidos” pretende significar una base de proteínas o péptidos, parte de la misma o una mezcla de la misma que puede obtenerse a partir de una fuente seleccionada del grupo que consiste en suero lácteo, proteínas de soja, caseína, avena, huevo, sangre, guisante, cebada y de pescado y gelatina y α -lactoalbúmina que tienen al menos los aminoácidos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina. Un ejemplo es una fracción proteica procedente de suero lácteo o soja.

El término “aditivo de aminoácidos” pretende significar una base de aditivos que refuerza el contenido en aminoácidos de la base de aminoácidos de manera que el perfil de aminoácidos se modifica a una mayor cantidad de al menos los aminoácidos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina. El aditivo de aminoácidos puede ser una proteína, un péptido, un aminoácido o una mezcla de los mismos así como partes sintéticas o semisintéticas de los mismos.

La presente invención se refiere a los hallazgos de que proteínas de alimentos, tales como proteínas de la leche y de soja, tienen un efecto estimulante sobre la secreción de insulina en sujetos sanos y diabéticos. Se ha encontrado que las concentraciones elevadas de aminoácidos insulínogénicos específicos desempeñan un papel importante. Además, están implicadas las hormonas incretinas. Particularmente, se ha notificado que GIP aumenta significativamente en plasma sanguíneo tras la ingestión de determinadas proteínas de la leche. Es crítica para la hiperinsulinemia inducida por proteínas la tasa a la cual se liberan los aminoácidos durante la digestión y se absorben a la circulación. Por consiguiente, proteínas solubles y rápidamente digeridas y absorbidas, que potencian la concentración en plasma de aminoácidos, fomentan la hiperinsulinemia.

Los efectos insulínótropicos de las proteínas tienen un potencial interesante en relación con el síndrome metabólico, en particular en el manejo de estados asociados con la secreción deficiente de insulina, por ejemplo, diabetes tipo 2, y alteración de la tolerancia a la glucosa. Además, la insulinemia potenciada por proteínas puede ser beneficiosa para sujetos en un estado catabólico (posoperatorio, ancianos, anorexia nerviosa), y para potenciar el reabastecimiento de las reservas de glucógeno en atletas que están recuperándose de un ejercicio extenuante.

Se determinó el impacto de al menos cinco aminoácidos (leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina) importantes en la hiperinsulinemia inducida por proteínas sobre la respuesta de insulina *in vivo* en sujetos sanos.

En un estudio realizado por los inventores, se incluyeron cuatro bebidas de prueba y una bebida de referencia en el estudio. Todas las bebidas contribuían con 25 g de hidratos de carbono disponibles. Se usó glucosa en 250 ml de agua como bebida de referencia. Las bebidas de prueba consistían en 1) leucina, isoleucina y valina (AA1), 2) lisina

y treonina (AA2), 3) leucina, isoleucina, valina, lisina y treonina (AA3), 4) proteína del suero lácteo (proporcionada amablemente por Semper AB, Estocolmo, Suecia). Todas las bebidas de prueba contenían 25 g de hidratos de carbono en forma de glucosa. El suero lácteo usando contenía menos del 0,2% de lactosa según el fabricante.

5 Los aminoácidos los proporcionó amablemente Bröste AB (Möln dal, Suecia). Se obtuvieron los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) como una mezcla (BCAA211, Ajinomoto, Kawasaki, Japón) siendo las razones de leucina, isoleucina y valina de 2:1:1, mientras que se proporcionaron la treonina (l-treonina, Ajinomoto, Kawasaki, Japón) y lisina (monoclorhidrato de l-lisina, Ajinomoto, Kawasaki, Japón) como aminoácidos individuales. Se muestra el contenido de las bebidas en la tabla 1 a continuación.

10 **Tabla 1** - Composición de nutrientes y tamaño de ración de las bebidas de prueba con proteína del suero lácteo o mezclas de aminoácidos, y la referencia de glucosa.

Nutriente constituyente	Bebidas de referencia y de prueba (g)				
	Referencia	AA1	AA2	AA3	Suero lácteo
Glucosa	25	25	25	25	25
Leucina	-	2,2	-	2,2	-
Isoleucina	-	1,1	-	1,1	-
Valina	-	1,1	-	1,1	-
Lisina	-	-	1,6	1,6	-
Treonina	-	-	1,4	1,4	-
Proteína del suero lácteo	-	-	-	-	18
Σ Aminoácidos		4,4	3,0	7,4	
Cantidad de líquido (ml)	250	250	250	250	250

15 Las bebidas de prueba con aminoácidos añadidos se basaban en los cinco aminoácidos esenciales cuya aparición en sangre posprandial mostró los mayores coeficientes de correlación con el índice insulínogénico en un estudio previo con suero lácteo (Nilsson *et al.* Am J Clin Nutr; 2004; 80: 1246-1253). La cantidad total de estos cinco aminoácidos en la bebida de prueba era, por tanto, similar a su contenido en la comida con suero lácteo estudiada previamente (7,37 g). Sin embargo, no sólo la cantidad de aminoácidos ingeridos sino también el perfil de aminoácidos posprandial podrían ser importantes para la respuesta de insulina. Por tanto, las razones de los aminoácidos en las bebidas de prueba se basaban, en la medida de lo posible, en las áreas posprandiales incrementales en sujetos sanos alimentados con suero lácteo (Nilsson *et al.* Am J Clin Nutr; 2004; 80: 1246-1253). Puesto que se usó una mezcla de los BCAA, las razones entre estos tres aminoácidos, sin embargo, se fijaron.

25 Sujetos y diseño del estudio

Participaron en el estudio doce voluntarios sanos, no fumadores (6 hombres y 6 mujeres con edades de 20-30 años) con índices de masa corporal que oscilaban entre 19,5-25,7 ($22,4 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$; media \pm EEM) y sin tratamiento con fármacos. Todos los sujetos tenían concentraciones normales de glucosa en sangre en ayunas ($4,6 \pm 0,04 \text{ mM}$; media \pm EEM).

Se proporcionaron las bebidas como desayunos, en 5 ocasiones diferentes, en orden aleatorio con al menos 1 semana entre cada prueba.

35 Las noches antes de la prueba, se instruyó a los sujetos para que tomaran una cena normalizada que consistía en pan de trigo blanco y agua aproximadamente a las 21-22 h en punto y después de eso que no ingirieran nada que no fuese agua. Cuando los sujetos llegaron al laboratorio por la mañana, se insertó un catéter periférico en una vena antecubital, y se extrajo una muestra de sangre en ayunas. Después de eso, se sirvió la bebida de prueba y se instruyó a los sujetos para que se la bebieran de manera uniforme a lo largo de un periodo de 12 min. Tras terminarse las bebidas, se sirvieron 150 ml de té o café. Cada sujeto bebió o bien té o bien café en la totalidad del estudio.

Todos los sujetos de prueba dieron su consentimiento informado y eran conscientes de la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento que lo desearan. El Comité Ético de la Facultad de Medicina en la Universidad de Lund aprobó el estudio.

45 Análisis de sangre

En todos los puntos de tiempo, se tomaron muestras de sangre en 3 tubos: uno para el análisis de suero, uno para el de plasma (que contenía EDTA) y uno para el de glucosa en sangre (usando un tubo que contenía fluoruro de sodio y oxalato de potasio). Se extrajeron muestras de sangre venosa en ayunas y 15, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 min. tras comenzar la comida para el análisis de glucosa en sangre e insulina en suero. También se tomaron muestras a los 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 para la medición de GLP-1 y GIP en plasma. Se determinaron las concentraciones de glucosa en sangre en sangre completa usando un reactivo de glucosa oxidasa-peroxidasa. Se centrifugó el suero

durante 15 min. (2500 x g, 19°C) y se congeló a -20°C hasta que se analizó para determinar la insulina. Se realizó la medición de insulina en un analizador de inmunoensayo integrado (sistema de microplacas abiertas CODA; Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) usando un kit de inmunoensayo enzimático (Elisa para insulina Mercodia; Mercodia AB, Uppsala, Suecia).

5 Se permitió que los tubos con EDTA estuvieran en reposo 30 min. antes de centrifugarse (2500 x g, 19°C) durante 15 minutos. Se separó aproximadamente 1 ml de plasma y se almacenó congelado a -20°C antes de la medición de GLP-1 y GIP. Se retiraron ochocientos μ l de plasma para la medición de aminoácidos libres.

10 Se midieron las concentraciones de GIP y GLP-1 en plasma tras la extracción de plasma con etanol al 70% (en vol., concentración final). Para el radioinmunoensayo de GIP (Krarup *et al.* J Clin Endocrinol Metab; 1983; 56: 1306-12), se usó antisuero dirigido carboxilo-terminal R 65, que da reacción cruzada totalmente con GIP humano pero no con el denominado GIP 8000, cuya naturaleza química y relación con la secreción de GIP es incierta. Se usaron GIP humano y 125 I-GIP humano (70 Bq/nmol) para los patrones y el indicador. Se midieron las concentraciones en plasma de GLP-1 (Orskov *et al.* Diabetes; 1994; 43: 535-9) frente a patrones de amida de GLP-1 7-36 sintética usando el antisuero de n.º de código 89390, que es específico para el extremo carboxilo-terminal amidado de GLP-1 y, por tanto, no reacciona con péptidos que contienen GLP-1 del páncreas. Los resultados del ensayo reflejan con precisión la tasa de secreción de GLP-1 porque el ensayo mide la suma de GLP-1 intacto y el metabolito primario, amida de GLP-1 9-36, en el que se convierte rápidamente el GLP-1 (Deacon *et al.* Am J Physiol; 1996; 271: E458-64). Para
15
20 ambos ensayos, la sensibilidad fue < 1 pmol/l, el CV intraensayo fue del < 6% a 20 pmol/l, y la recuperación de patrón (que se añadió al plasma antes de la extracción) fue \approx 100% cuando se corrigió para pérdidas inherentes en el procedimiento de extracción de plasma.

25 Se purificaron los aminoácidos libres mezclando 200 μ l de ácido sulfosalicílico al 10% con 800 μ l de plasma para precipitar proteínas de alto peso molecular, según Biochrom. Se congelaron las disoluciones de aminoácidos a -20°C antes de analizarse con un analizador de aminoácidos (Biochrom 30) usando cromatografía de intercambio iónico. Se separaron los aminoácidos usando tampones de citrato de litio patrón de pH 2,80, 3,00, 3,15, 3,50 y 3,55. Se realizó derivatización pos-columna con ninhidrina (Stenberg M. Food Chemistry; 2002; 79: 507-512).

30 Cálculos y métodos estadísticos

Se calcularon las áreas bajo la curva (AUC) incrementales de 0-90 min. para glucosa e insulina, AUC de 0-90 min. para GIP y GLP-1 y AUC de 0-45 min. para los diferentes aminoácidos para cada sujeto y comida usando GraphPad PRISM (versión 3.02; GraphPad Software Inc, San Diego). Se excluyeron de los cálculos todas las AUC inferiores al nivel inicial. Se expresaron las AUC como medias \pm EEM. Se evaluaron diferencias significativas entre las AUC con un modelo lineal general (ANOVA) seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Tukey (MINITAB, versión 13.32; Minitab Inc, State College, PA). Se presentan los valores como medias \pm EEM y se consideraron significativas las diferencias que daban como resultado valores de $P < 0,05$.

40 Se analizaron las diferencias entre los productos en diferentes puntos de tiempo usando un modelo mixto (PROC MIXED en SAS versión 8.01; SAS Institute Inc, Cary, NC) con medidas repetidas y una estructura de covarianza autorregresiva. Cuando se encontraron interacciones significativas entre tratamiento y tiempo, se realizó la prueba de comparaciones múltiples de Tukey para cada punto de tiempo (MINITAB, versión 13.32; Minitab Inc).

45 RESULTADOS

Respuestas de glucosa en sangre y de insulina

50 Las respuestas de glucosa en sangre tras la bebida con suero lácteo (-56%) y la bebida AA3 (-44%) fueron significativamente menores que tras la referencia de glucosa ($P < 0,05$, tabla 2). En cambio, aunque se observó una tendencia a disminuir las excursiones glucémicas con AA1 y AA2 en comparación con la referencia de glucosa, no aparecieron diferencias significativas. Además, no hubo diferencias significativas entre las tres bebidas con aminoácidos (AA1, AA2 y AA3) referentes a la respuesta de glucosa en sangre posprandial.

55 Cuando se examinaron las respuestas de insulina posprandial, se encontró que el suero lácteo y AA1 (que contenía leu, ile y val) inducían AUC significativamente mayores que la referencia de glucosa ($P < 0,05$). Aunque el aumento del 31% entre la bebida AA3 (que contenía leu, ile, val, thr y lys) y la referencia no fue significativo, AA3 produjo respuestas de insulina similares a tras la bebida con suero lácteo. En cambio, la bebida AA2 (que contenía lys y thr) indujo una respuesta de insulina significativamente menor que AA1 y AA3. ($P < 0,05$), y similar a tras la referencia de glucosa.

60 Las respuestas de insulina en suero tras suero lácteo, AA1 y AA3 fueron significativamente mayores que tras la referencia 30 min. tras comenzarse la bebida (figura 2). A los 30 min., el suero lácteo y AA3 también indujeron mayores concentraciones de insulina en suero que la bebida AA2. A los 45 y 60 min., el suero lácteo y AA1 produjeron respuestas de insulina significativamente mayores en comparación con AA2.

Tabla 2 Respuestas glucémicas e insulinémicas (AUC de 90 min.) tras glucosa (referencia), suero lácteo y bebidas con glucosa y aminoácidos libres añadidos en sujetos sanos¹.

Comida	AUC de glucosa en sangre (mmol·min/l)	Δ (%)	AUC de insulina en suero (nmol·min/l)	Δ (%)
Referencia	103,4 ± 21,0 ^a		10,6 ± 1,3 ^{ac}	
Suero lácteo	45,8 ± 10,8 ^b	-56	17,0 ± 2,0 ^b	60
AA1	71,7 ± 14,1 ^{ab}	-31	14,8 ± 2,0 ^b	40
AA2	83,0 ± 14,1 ^{ab}	-20	9,4 ± 1,1 ^a	-11
AA3	58,1 ± 12,3 ^b	-44	13,9 ± 1,6 ^{bc}	31

¹Todos los valores son la media ± EEM; n=12. Los valores en la misma columna con diferentes su-períndices son significativamente diferentes, P < 0,05 (ANOVA seguida por la prueba de Tukey).

5 Respuestas de GIP y GLP-1 posprandiales

La AUC de 0-90 min para las concentraciones en plasma de GIP fue significativamente mayor tras la bebida con suero lácteo (P < 0,05) que tras las bebidas que contenían aminoácidos libres o la referencia de glucosa (tabla 3).

- 10 No hubo diferencias significativas en las respuestas de GLP-1 posprandial, expresadas como AUC de 0-90 min., tras las diferentes bebidas de prueba y la referencia de glucosa. Tampoco se observó ninguna interacción tratamiento x tiempo (P = 0,96) (figura 4).

15 **Tabla 3** Respuestas de GPL-1 y GIP en plasma (AUC de 90 min.) tras glucosa (referencia), suero lácteo y bebidas con glucosa con adición de aminoácidos libres en sujetos sanos¹.

Comida	AUC de GIP (pmol·min/l)	Δ (%)	AUC de GLP-1 (pmol·min/l)	Δ (%)
Referencia	1733 ± 204 ^a		472,3 ± 76,2 ^a	
Suero lácteo	3121 ± 328 ^b	80	578,1 ± 73,6 ^a	22
AA1	2089 ± 268 ^a	21	499,9 ± 88,2 ^a	6
AA2	1917 ± 282 ^a	11	375,8 ± 75,9 ^a	-20
AA3	1779 ± 226 ^a	3	498,6 ± 77,4 ^a	6

¹Todos los valores son la media ± EEM; n=12. Los valores en la misma columna con diferentes su-períndices son significativamente diferentes, P < 0,05 (ANOVA seguida por la prueba de Tukey).

Aminoácidos en plasma posprandiales

- 20 Había cantidades detectables de 17 aminoácidos tras todas las bebidas de prueba. Tras la referencia de glucosa y la bebida AA2, también se pudo detectar la concentración de cisteína. Se detectó metionina en el plasma posprandial tras la bebida AA2. Tras las demás bebidas de prueba, las concentraciones de metionina y cisteína se encontraban por debajo del límite de detección.

- 25 Tras la referencia de glucosa, los aumentos en los aminoácidos en plasma fueron minoritarios sin diferencias en la respuesta entre los aminoácidos estudiados (figura 5 y tabla 4).

Tras la bebida con suero lácteo, se elevaron en el mayor grado glutamina, valina, leucina y lisina en comparación con la AUC de 0-45 min. (tabla 4, figura 6).

- 30 Tras la bebida AA1 que contenía los aminoácidos ramificados, los niveles en plasma de leucina, valina e isoleucina fueron ciertamente los que más aumentaron (figura 7). Además, la glutamina también mostró una AUC significativamente mayor en comparación con los demás aminoácidos que no se incluyeron en la bebida. Además de los aminoácidos alimentados y glutamina, también hubo niveles detectables de los demás aminoácidos incluidos en el análisis, excepto cisteína y metionina (tabla 4).

Las AUC de aminoácidos obtenidas tras la ingestión de la bebida AA2 (lisina y treonina) ilustraron que además de treonina y lisina, también la glutamina mostró un aumento significativo en comparación con los otros 16 aminoácidos analizados (P < 0,05, figura 8).

- 40 Tras la bebida que contenía leucina, isoleucina, valina, lisina y treonina (AA3), se observaron las mayores respuestas posprandiales para leucina y valina. Además, lisina, isoleucina, glutamina y treonina fueron los que más aumentaron de todos los aminoácidos detectables. Leucina y valina mostraron el mayor aumento en el periodo de 30-120 min. (P < 0,05, figura 9). A los 15 min., la concentración de leucina fue significativamente mayor que la de los demás aminoácidos.

Tabla 4 Áreas bajo la curva (AUC) posprandiales incrementales en plasma para los diferentes aminoácidos desde 0 hasta 45 min., tras la referencia de glucosa o bebidas de prueba, respectivamente¹.

AUC de aminoácido (mmol·min/l)	Bebidas				
	Glucosa	Suero lácteo	AA1	AA2	AA3
Asp	0,7 ± 0,5 ^a	0,9 ± 0,4 ^{bc}	0,1 ± 0,1 ^c	0,4 ± 0,2 ^b	0,2 ± 0,1 ^e
Thr	0,5 ± 0,2 ^a	2,6 ± 0,4 ^{bc}	0,7 ± 0,2 ^c	4,1 ± 0,4 ^a	2,1 ± 0,2 ^{cd}
Ser	0,4 ± 0,1 ^a	1,5 ± 0,3 ^{bc}	0,6 ± 0,2 ^c	0,4 ± 0,1 ^b	0,5 ± 0,1 ^e
Asn	1,1 ± 0,5 ^a	2,0 ± 0,8 ^{bc}	1,5 ± 0,5 ^c	1,3 ± 0,5 ^b	0,4 ± 0,1 ^e
Glu	0,4 ± 0,3 ^a	1,0 ± 0,5 ^{bc}	0,3 ± 0,1 ^c	0,3 ± 0,2 ^b	0,2 ± 0,1 ^e
Gln	2,3 ± 0,8 ^a	7,3 ± 2,2 ^a	4,1 ± 1,3 ^b	4,3 ± 1,8 ^a	2,7 ± 0,5 ^{bc}
Pro	1,4 ± 0,5 ^a	3,1 ± 1,8 ^{bc}	0,5 ± 0,2 ^c	0,7 ± 0,2 ^b	1,2 ± 0,6 ^d
Gly	0,6 ± 0,4 ^a	2,8 ± 1,7 ^{bc}	0,6 ± 0,3 ^c	0,5 ± 0,2 ^b	0,4 ± 0,2 ^e
Ala	2,0 ± 1,3 ^a	2,9 ± 0,7 ^{bc}	1,1 ± 0,4 ^c	1,5 ± 0,5 ^b	1,3 ± 0,5 ^c
Val	0,4 ± 0,1 ^a	5,3 ± 1,0 ^{ab}	7,9 ± 0,8 ^a	0,4 ± 0,2 ^b	5,2 ± 0,7 ^a
Cys	1,5 ± 0,8 ^a	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Meth	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,3 ± 0,2 ^b	< 0,1
Ile	0,4 ± 0,2 ^a	2,9 ± 0,4 ^{bc}	5,0 ± 0,4 ^b	0,4 ± 0,2 ^b	3,6 ± 0,4 ^b
Leu	0,3 ± 0,1 ^a	3,9 ± 0,5 ^a	9,4 ± 0,8 ^a	0,2 ± 0,1 ^b	6,2 ± 0,6 ^a
Tyr	0,2 ± 0,1 ^a	0,7 ± 0,1 ^c	0,4 ± 0,1 ^c	0,3 ± 0,2 ^b	0,1 ± 0,1 ^e
Phe	0,4 ± 0,2 ^a	0,7 ± 0,2 ^c	0,7 ± 0,2 ^c	0,4 ± 0,2 ^b	0,3 ± 0,1 ^e
Lys	0,4 ± 0,2 ^a	3,7 ± 0,6 ^{bc}	0,8 ± 0,3 ^c	3,9 ± 0,3 ^a	3,7 ± 0,5 ^b
His	0,4 ± 0,2 ^a	1,2 ± 0,3 ^c	0,6 ± 0,2 ^c	0,2 ± 0,2 ^b	0,5 ± 0,2 ^e
Arg	1,5 ± 0,5 ^a	1,7 ± 0,7 ^c	0,6 ± 0,3 ^c	0,3 ± 0,1 ^b	0,6 ± 0,2 ^c

¹Todos los valores son la media ± EEM; n=12. Los valores en la misma columna con diferentes superíndices son significativamente diferentes, P< 0,05 (ANOVA seguida por la prueba de Tukey).

- 5 Puede concluirse que los aumentos posprandiales de leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina en la sangre son cruciales para la secreción de insulina inducida por proteínas. La combinación de estos cinco aminoácidos moduló las respuestas glucémica e insulinémica de manera similar a lo observado tras una bebida equivalente a glucosa que contenía proteínas del suero lácteo. Puede concluirse que usando al menos estos cinco aminoácidos en una determinada cantidad; puede elevarse la secreción de insulina y además se mantiene una respuesta de GIP estimulada.

Composición alimenticia

- 15 La invención se refiere a una composición alimenticia que comprende una parte de aminoácidos que tiene al menos los aminoácidos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina en una cantidad de desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 90 g/100 g de la cantidad total de la parte de aminoácidos. Proporcionando una composición alimenticia de este tipo, es posible regular la glucosa en sangre de manera que modula las respuestas glucémica e insulinémica. De ese modo, es posible influir en el síndrome metabólico y controlar los niveles de glucosa en sangre dentro de un mamífero tal como un ser humano proporcionando dicha composición alimenticia a dicho mamífero.

- 20 La parte de aminoácidos de la composición alimenticia puede comprender al menos una base de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en suero lácteo, proteínas de soja, caseína, avena, huevo, sangre, guisante, cebada y de pescado y gelatina y α -lactoalbúmina y al menos un aditivo de aminoácidos que comprende al menos los aminoácidos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina y los aminoácidos pueden estar en una cantidad de 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 ó 90 g/100 g de la cantidad total de la parte de aminoácidos. La parte de aminoácidos puede comprender proteínas, péptidos o aminoácidos o una mezcla de los mismos así como variantes de amino sintéticas de los mismos. Ejemplos de bases de aminoácido son proteínas de soja o suero lácteo hidrolizadas. En particular, la parte de aminoácidos de leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina como tal o junto con una parte de aminoácidos adicional (péptidos o proteínas) puede constituir del 20 al 80% en peso de una composición alimenticia calculada como porcentaje de constituyentes que proporcionan con respecto a materia seca.

La razón en peso entre los aminoácidos también parece ser de cierta importancia, mediante lo cual la razón debe ser de Leu:Ile:Val:Thr:Lys 2,0-2,5:1:1:1,2-2,1:1,2-1,4.

- 35 En el caso en que se usa suero lácteo, pueden obtenerse las proteínas de la leche a partir de cualquier fuente de mamífero tal como a partir de vacas, cabras, etc. y pueden obtenerse mediante un método tal como el método descrito en el ejemplo 1. Si se obtiene la fuente a partir de un material vegetal tal como soja, puede obtenerse a partir

de, por ejemplo, cultivares modificados genéticamente, tal como teniendo un contenido aumentado de uno o más aminoácidos específicos tales como los mencionados a continuación.

5 El contenido total (suma) de los aminoácidos específicos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina es de 35-90 g/100 g de la parte de aminoácidos, y puede tener la siguiente distribución de los aminoácidos específicos expresados como el % de la suma de aminoácidos específicos:

Tabla 5 Distribución de los aminoácidos específicos

Aminoácido	% de la suma de leu, ile, val, thr, lys
<i>Leucina</i>	25-35
<i>Isoleucina</i>	10-20
<i>Valina</i>	10-20
<i>Treonina</i>	17-27
<i>Lisina</i>	13-23

10 Adicionalmente, la composición alimenticia puede comprender además al menos una bacteria probiótica. La bacteria probiótica puede seleccionarse del grupo que consiste en *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*. La cantidad de la bacteria probiótica puede variar dependiendo de la composición alimenticia así como de para qué debe usarse la composición alimenticia y variar entre 10^5 - 10^{12} . La parte de aminoácidos puede modificarse mediante fermentación. Entonces puede someterse a ultrafiltración el hidrolizado proteico para recuperar péptidos y añadirse bacterias probióticas. Las bacterias probióticas dentro de la composición alimenticia pueden estar en un número de desde aproximadamente 10^5 hasta 10^{12} por ml. Si se usa fermentación bacteriana para la producción de dicha composición alimenticia, dependiendo de cómo se lleve a cabo la fermentación, la fermentación dará lugar a la formación de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, butírico y láctico que pueden facilitar adicionalmente la regulación de la glucosa en sangre frente a una comida ingerida conjuntamente con la comida o bebida formulada, reduciendo la tasa a la que se libera glucosa a la sangre.

25 La composición alimenticia puede incluir otros componentes tales como hidratos de carbono, fibra dietética, lípidos, vitaminas esenciales, minerales, agentes aromatizantes, texturantes, estabilizadores, especias tales como, por ejemplo, canela, frutas y bayas y extractos de los mismos. La composición alimenticia también puede contener vinagre y aceite de oliva. El vinagre añade beneficios adicionales complementarios a la regulación de glucosa en sangre en los que la presencia de ácido acético reducirá la tasa de vaciado gástrico, ralentizando así la tasa de suministro de glucosa a la sangre. Pueden encontrarse ejemplos de agentes aromatizantes usados comúnmente en Burdock 2004; Fenarolis Handbook of Flavor Ingredients; quinta edición, Taylor and Francis CRC Press; Yannai 2003; Dictionary of Food Compounds with CD-ROM, additives, flavours and ingredients, Taylor and Francis CRC Press, por ejemplo cítricos, fresa, vainilla.

35 La composición alimenticia de la invención puede usarse en una bebida, un yogur, una barrita o un plato preparado tal como una sopa o; un aliño de ensalada que también contiene aceite de oliva y vinagre. La composición alimenticia también puede ser un producto de queso, un producto cárnico o un producto de cereales. Además, el producto alimenticio puede ser un polvo que ha de reconstituirse en agua por el consumidor antes de su uso según se prefiera.

40 La composición alimenticia puede producir una rápida liberación del patrón de aminoácidos específicos y GIP a la circulación induciendo una respuesta de insulina significativa en la fase posprandial temprana. Los aminoácidos específicos, que se incluyen en niveles ampliados en el producto de la invención, también estimulan aumentos posprandiales en ácido glutámico a través de liberación endógena. Por tanto, puede usarse el producto en diferentes formulaciones de alimentos y bebidas como secretagogo de insulina para facilitar la regulación de glucosa en sangre. La ventaja metabólica con la composición alimenticia, que se enriquece en su contenido de aminoácidos insulino-tróficos específicos, en el tratamiento de diabetes tipo 2 es que puede reducirse la carga proteica global necesaria para estimular la secreción de insulina en un grado suficiente para fines terapéuticos en comparación con la elección de fuentes proteicas individuales, reduciéndose por tanto el riesgo de sobrecargar la capacidad renal que puede ser inferior a la óptima en la diabetes. La complementación sugerida potencia los efectos metabólicos parcialmente aumentando la cantidad de los aminoácidos específicos mencionados, pero estimulando también hormonas incretinas, por ejemplo, GIP.

55 En las realizaciones en las que se usan bacterias probióticas y/o fermentación, se proporcionarán beneficios metabólicos adicionales al producto final porque, en primer lugar, estos microorganismos afectan de manera beneficiosa a la composición y el metabolismo de la microbiota colónica, y por tanto se inferirán beneficios en el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

La composición alimenticia de la invención puede usarse para personas tales como aquéllas con una capacidad secretora de insulina reducida tal como pacientes con diabetes tipo 2, personas con alteración de la tolerancia a la glucosa, sujetos en un estado catabólico (posoperatorio, ancianos, anorexia nerviosa) y puede usarse en nutrición enteral. Además, el producto está destinado para su uso en atletas que están recuperándose de un ejercicio extenuante.

La composición alimenticia de la invención puede ingerirse antes de o durante la fase inicial de la comida en sujetos con diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa. Debido a la rápida estimulación de la liberación de insulina, se facilita la sincronización con la aparición posprandial de glucosa en la sangre en comparación con secretagogos de insulina tales como, por ejemplo, sulfonilureas.

Las aplicaciones en atletas incluyen encerrar el producto de la invención en mezcla con una fuente de hidratos de carbono fácilmente digeribles tal como una mezcla de glucosa, maltosa y maltodextrinas en proporciones para prevenir las náuseas, micronutrientes, minerales y vitaminas. La composición alimenticia puede ingerirse como una comida tras acontecimiento, es decir, inmediatamente tras el ejercicio extenuante.

Método de producción de dicha composición alimenticia

La invención también se refiere a un método sobre cómo producir dicha composición alimenticia descrita anteriormente. Se describirá un método en el siguiente ejemplo.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se obtuvo suero lácteo de Arla Foods (Estocolmo, Suecia).

Se obtuvo soja de aislados (Profam 646) de ABr Lundbergs (Malmö, Suecia)

Se obtuvieron los aminoácidos de Bröste AB (Ajinomoto: l-treonina, monohidrócloruro de l-lisina y BCAA211).

Se suspendió el suero lácteo en agua y se añadieron los aminoácidos a la suspensión para obtener diferentes composiciones alimenticias tal como se muestra en la tabla 6. El contenido en proteínas en cada composición era de 4 g de proteína/100 ml.

Se suspendió la soja en agua y se añadieron los aminoácidos a la suspensión para obtener diferentes composiciones alimenticias tal como se muestra en la tabla 6. El contenido en proteínas en cada composición era de 4 g de proteína/100 ml.

Se obtuvo *Lactobacillus acidophilus* de Chr Hansen (Hoersholm, Dinamarca) y se añadió a las diferentes composiciones alimenticias en la tabla 6 a la cantidad definida en dicha tabla.

Tabla 6

Composiciones alimenticias	1	2	3	4	5	6
Componentes						
Suero lácteo ¹	75	50	25			
Proteína de soja ¹				75	50	25
Leucina ¹	7,9	15,2	22,6	7,9	15,3	22,6
Isoleucina ¹	3,1	7,1	11,0	3,4	7,3	11,1
Valina ¹	3,1	7,1	11,0	3,0	7,0	11,0
Treonina ¹	6,5	11,7	16,8	7,1	12,1	17,0
Lisina ¹	4,4	8,9	13,5	3,6	8,4	13,2
<i>Lactobacillus</i> ²	3x10 ⁹					

¹Expresado como porcentaje del contenido en proteínas total

²Expresado como número de microorganismos por ml.

REIVINDICACIONES

1. Aditivo de aminoácidos que consiste en
- 5 a. el 25-35% de leucina
- b. el 10-20% de isoleucina
- 10 c. el 10-20% de valina
- d. el 17-27% de treonina
- e. el 13-23% de lisina
- 15 en el que el % es la suma de los aminoácidos.
2. Composición alimenticia que comprende el aditivo de aminoácidos según la reivindicación 1, en la que el aditivo de aminoácidos está en una cantidad de desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 90 g/100 g de la cantidad total de la parte de aminoácidos.
- 20 3. Composición alimenticia según la reivindicación 2, en la que dicha parte de aminoácidos comprende dicho aditivo de aminoácidos según la reivindicación 1, y al menos una base de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en suero lácteo, soja, caseína, avena, huevo, sangre, guisante, cebada, proteínas de pescado, gelatina y alfactoalbúmina.
- 25 4. Composición alimenticia según cualquiera de la reivindicación 2-3, en la que dicha base de aminoácidos comprende un hidrolizado.
- 30 5. Composición alimenticia según cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en la que el aditivo de aminoácidos y la base de aminoácidos es el 20-80 por ciento en peso de la composición alimenticia con respecto a materia seca.
6. Composición alimenticia según cualquiera de las reivindicaciones 2-5, que comprende además al menos una bacteria probiótica.
- 35 7. Composición alimenticia según la reivindicación 6, en la que la bacteria probiótica se selecciona del grupo que consiste en *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium longum*.
- 40 8. Composición alimenticia según cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en la que dicha composición incluye además al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en hidratos de carbono, fibras dietéticas, lípidos, vitaminas esenciales, minerales, agentes aromatizantes, texturantes, estabilizadores, especias, vinagre y aceite de oliva.
- 45 9. Composición alimenticia según cualquiera de las reivindicaciones 2-8, siendo dicha composición alimenticia una bebida, un yogur, una barrita, una sopa, un aliño, un producto de queso, cárnico o de cereales.
- 50 10. Composición alimenticia según cualquiera de las reivindicaciones 2-9, para su uso para estimular la liberación de insulina en un ser humano que padece alteración de la tolerancia a la glucosa, síndrome metabólico o diabetes tipo 2, que está recuperándose de un ejercicio extenuante o que está en un estado catabólico.

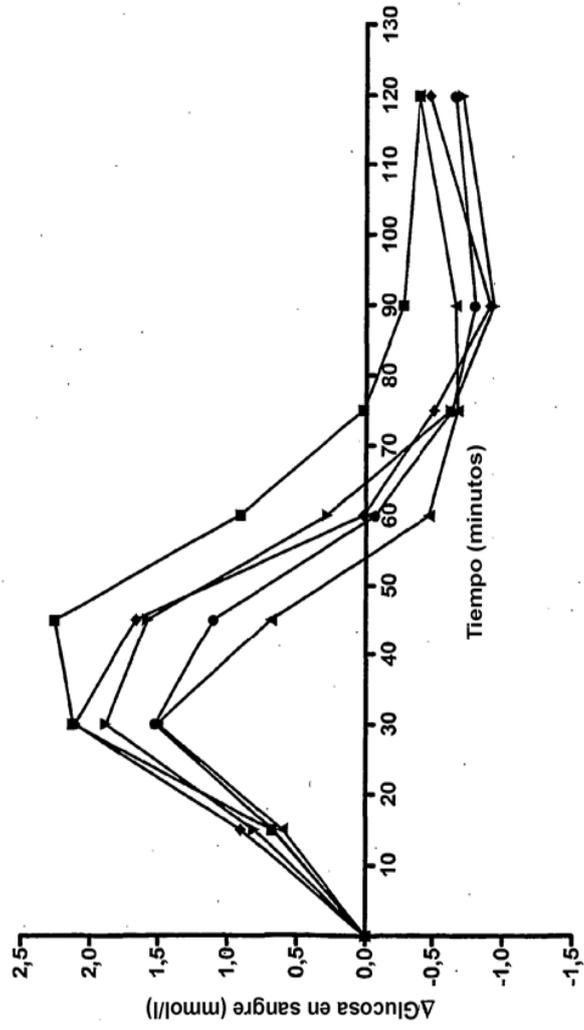


Fig. 1

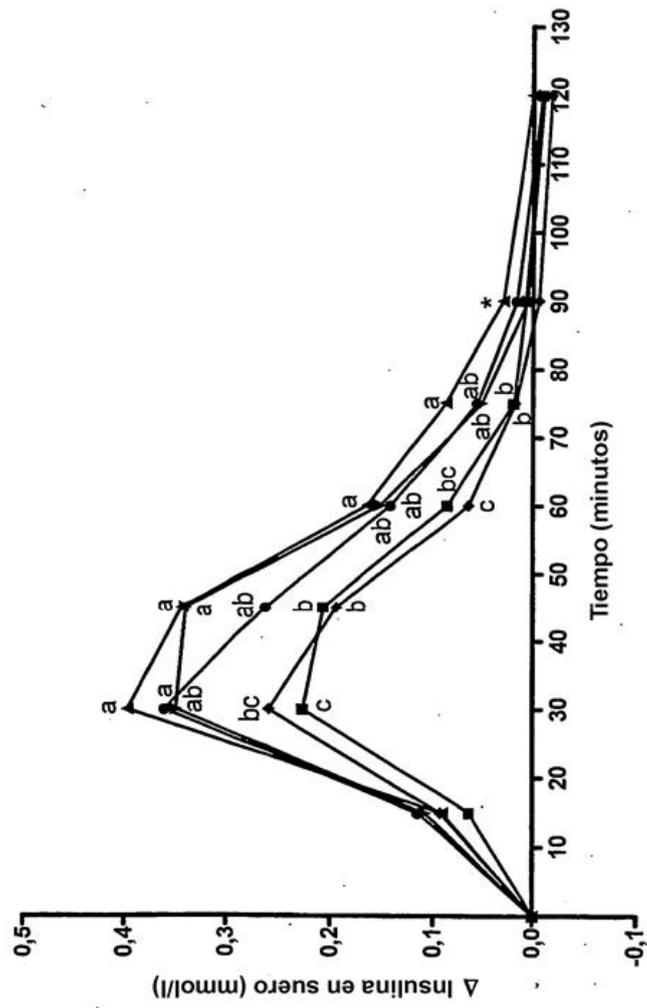


Fig. 2

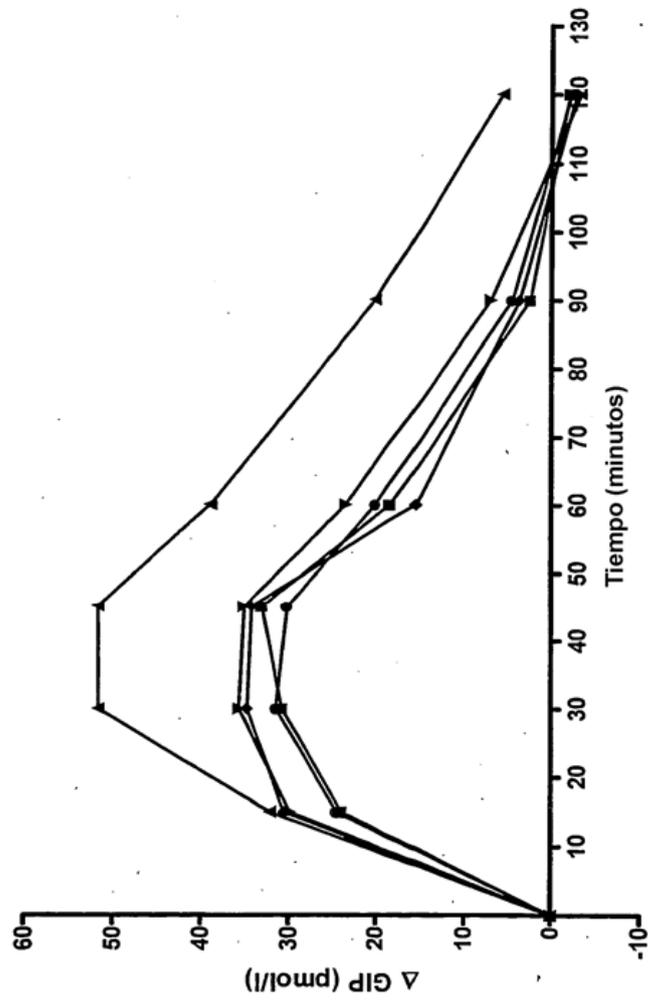


Fig. 3

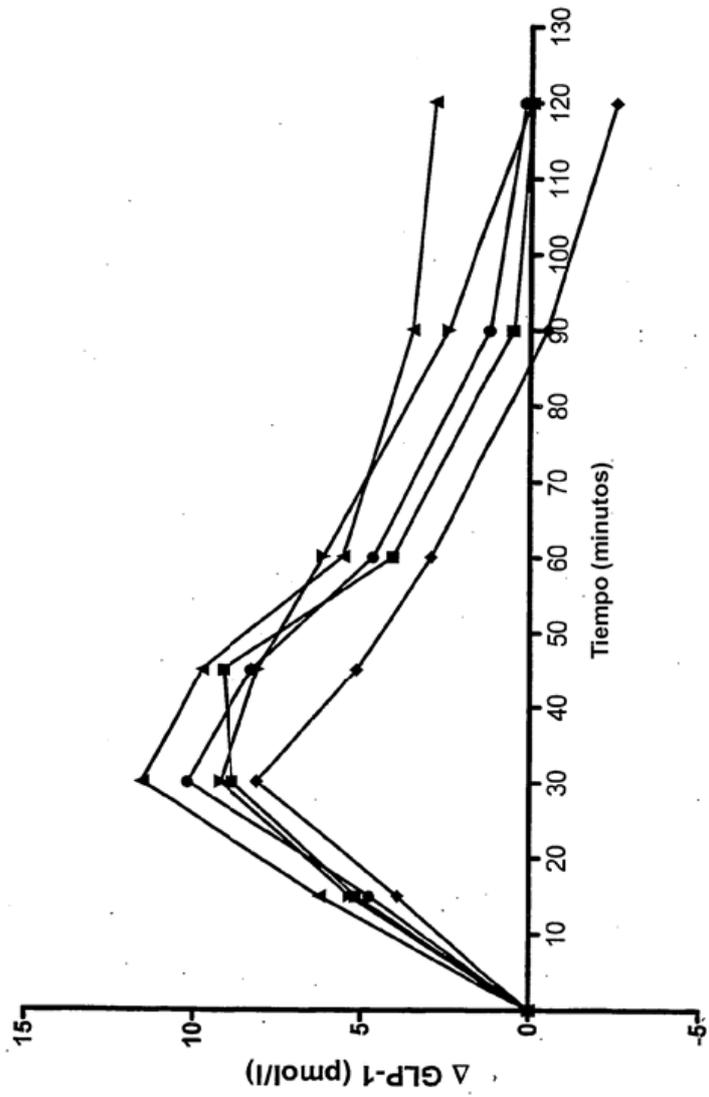


Fig. 4

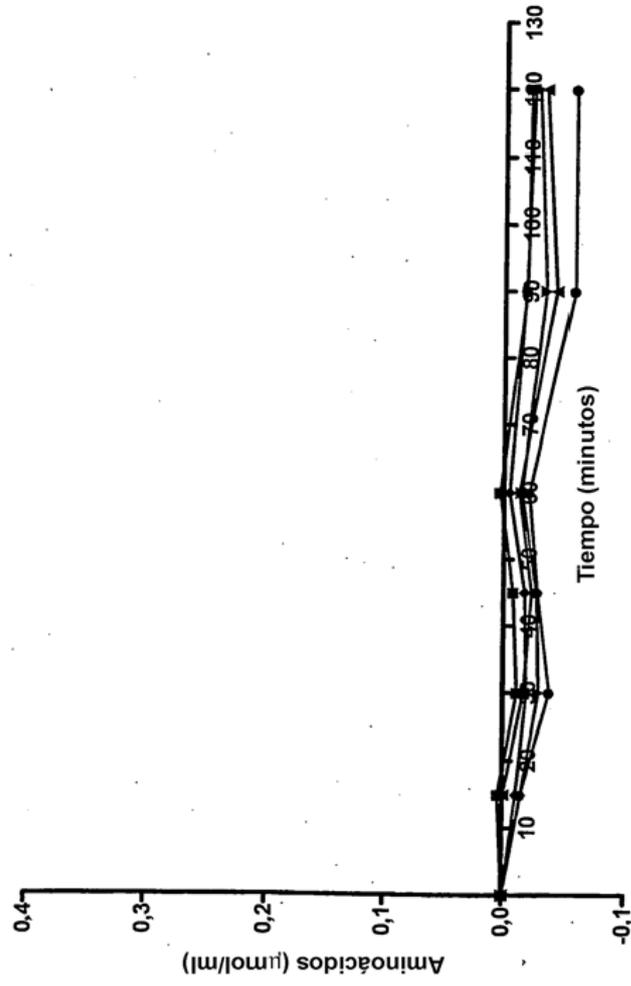


Fig. 5

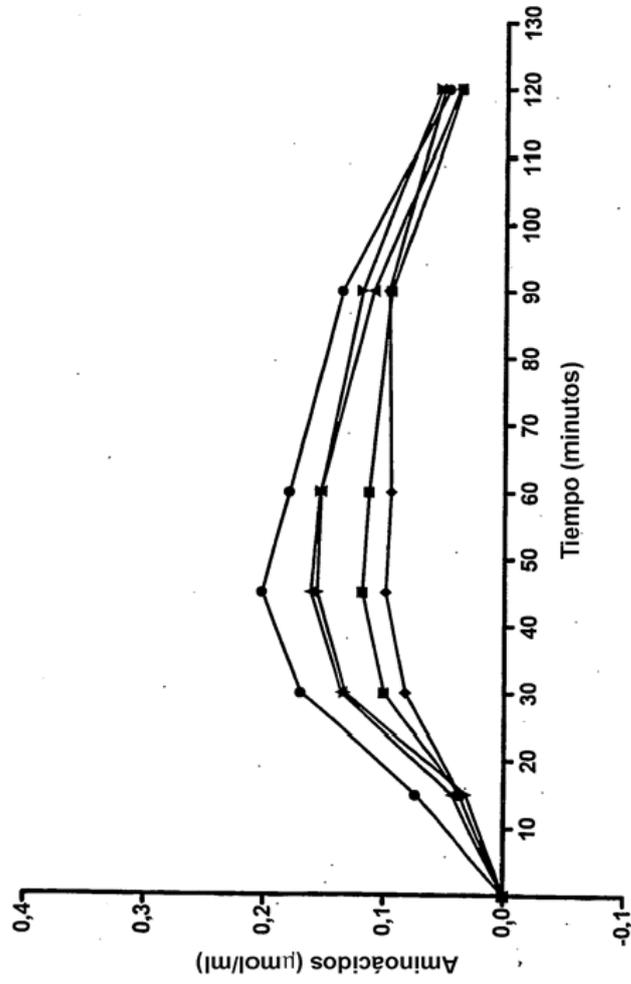


Fig. 6

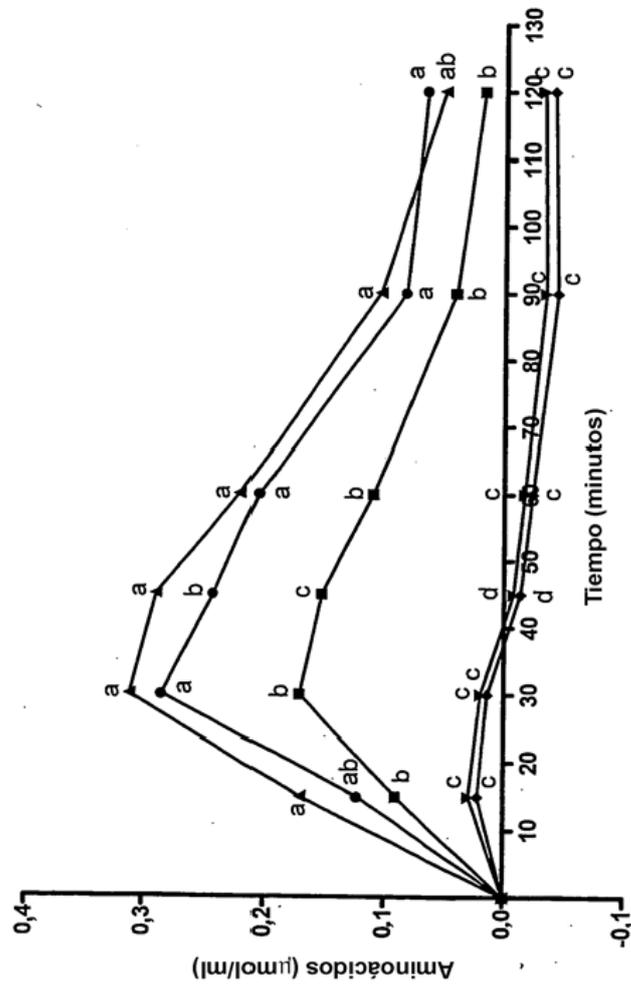


Fig. 7

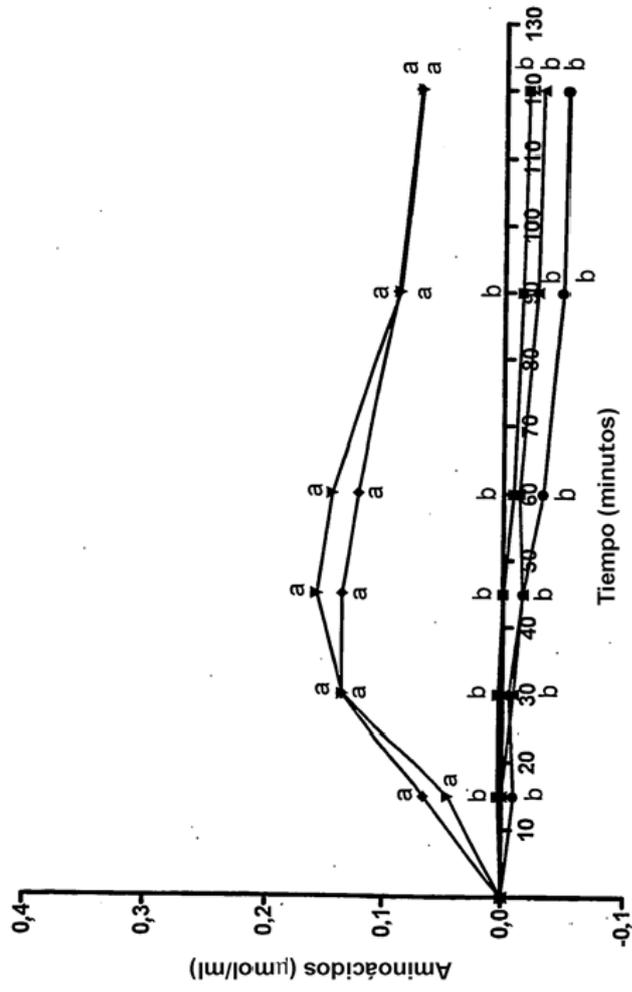


Fig. 8

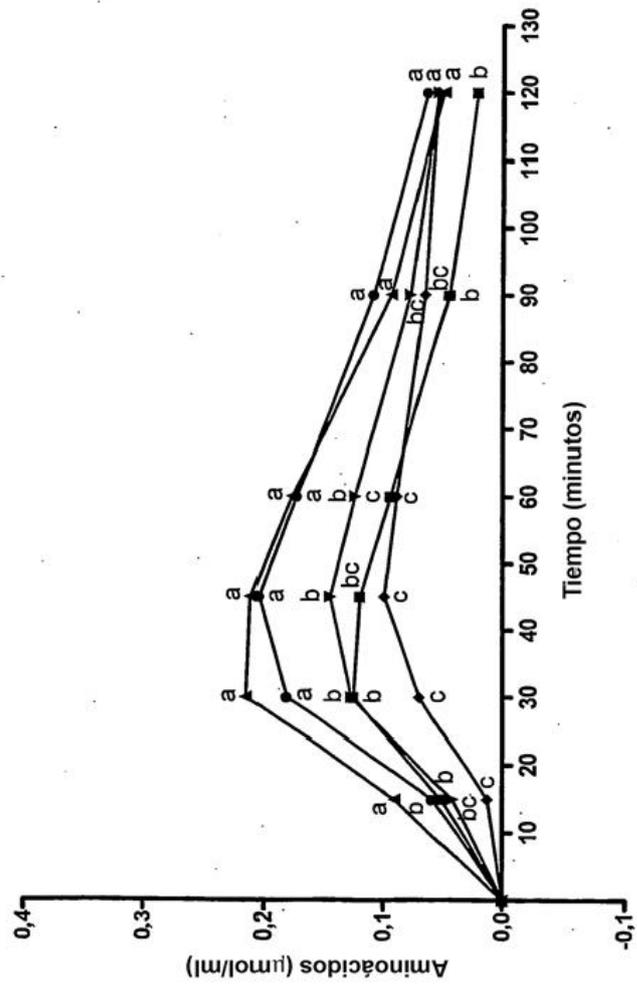


Fig. 9