

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 726**

51 Int. Cl.:

A61K 36/889 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 36/9068 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2009 E 09755464 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2288364**

54 Título: **Métodos para el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus y otros desequilibrios metabólicos**

30 Prioridad:

02.04.2008 US 80361

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

09.07.2014

73 Titular/es:

BRANDEIS UNIVERSITY (50.0%)
415 South Street
Waltham, MA 02453-2728, US y
MALAYSIAN PALM OIL BOARD (50.0%)

72 Inventor/es:

HAYES, KENNETH C.;
SUNDRAM, KALYANA;
SAMBANTHAMURTHI, RAVIGADEVI y
TAN, YEW AI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 474 726 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

Métodos para el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus y otros desequilibrios metabólicos

Campo de la invención

5 La invención, se relaciona con un extracto soluble en agua de un fruto del genero *Elaeis* para uso en el tratamiento de un desequilibrio metabólico en un mamífero.

Antecedentes de la invención

10 La diabetes mellitus es un trastorno crónico de grasa, carbohidrato, y metabolismo de las proteínas. Se caracteriza por altos niveles de glucosa en sangre que resulta de los defectos en la producción de insulina, la acción de la insulina, o de ambos, lo cual se traduce en la alteración del transporte y metabolismo de la glucosa, dando como resultado hiperglicemia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de 180 millones de personas sufren de diabetes, haciéndola una de las enfermedades no transmisibles más comunes, y se espera que se duplique para el año 2030.

15 En los Estados Unidos, 20.8 millones de personas, o aproximadamente el 7% de la población, tienen diabetes. Se estima que 14.6 millones han sido diagnosticadas con diabetes, sin embargo, 6.2 millones no son conscientes de que tienen la enfermedad. Más del 10% de los adultos (20 años o más) tienen diabetes, mientras que más del 20% de los estadounidenses de 60 años o mayores tienen la enfermedad. Aproximadamente el 90-95% de todas las personas diagnosticadas con diabetes tienen comienzo en la adultez o diabetes Tipo 2. El 10.5% restante de las personas con diabetes (en general, niños y adultos jóvenes) tienen dependencia a la insulina o diabetes Tipo 1. El riesgo de desarrollar diabetes se incrementa con la edad y el peso corporal, comúnmente medido por el índice de masa corporal. Alrededor de 1.5 millones de casos nuevos son diagnosticados adultos cada año. En 2002, la diabetes fue la sexta causa principal de muerte en los Estados Unidos y es muy probable que haya sido un reporte subestimado. Hay complicaciones médicas serias que resultan de tener diabetes, que incluyen enfermedad cardiaca, apoplejía, presión arterial alta, complicaciones oculares (retinopatía, cataratas), enfermedad renal (nefropatía), enfermedades del sistema nervioso (neuropatía), enfermedad vascular periférica, enfermedad dental, gastroparesia, disfunción sexual y complicaciones durante el embarazo. En general, el riesgo de muerte entre las personas de la misma edad con diabetes es aproximadamente el doble que el de las personas sin diabetes.

25 Las personas con diabetes de Tipo 1 deben tener sustitución de insulina, bien sea administrada por una bomba o inyección. Aquellas con diabetes Tipo 2 pueden ser capaces de controlar su glucosa en sangre siguiendo una dieta cuidadosa y un programa de ejercicio, pérdida de peso, y/o tomar medicamentos orales. Muchas personas con diabetes también necesitan tomar medicamentos para controlar sus niveles de colesterol y de presión arterial. Entre los adultos con diabetes diagnosticada, alrededor del 11% toman tanto insulina y medicamentos orales, el 22% toman solamente insulina, el 49% toman solamente medicamentos orales, y el 17% no toman insulina ni medicamentos orales. La mayoría de las terapias La mayoría de las terapias sin insulina son fármacos orales diseñadas bien sea para bajar los niveles de glucosa en sangre, mejorar la sensibilidad a, o incrementar la secreción pancreática de insulina para los niveles de glucosa postprandial. Los antidiabéticos orales representan alrededor del 63% de las ventas totales de fármacos antidiabéticos. La metformina, por ejemplo, trabaja por evitar que el hígado produzca demasiada azúcar, pero no es eficaz para todo el mundo, y la eficacia típicamente disminuye con el tiempo. Otra clase de fármacos, sensibilizadores de insulina o de glitazonas, disminuyen la resistencia a la insulina para ayudar a los niveles decrecientes de insulina de un diabético a ser más efectivos. Sin embargo, las glitazonas han sido asociadas con la toxicidad del hígado y la muerte, así que los médicos siguen siendo cautelosos sobre el uso de estos fármacos. En consecuencia, hay una gran necesidad clínica de terapias más seguras y más eficaces para tratar la diabetes y otros trastornos relacionados.

45 Nazaimoon et al., *Diabetes Research and Clinical Practice*, Amsterdam, NL, vol. 50, no. suppl. 1, 1 September 2000, página S357 consideró los efectos del Palmvitee sobre los niveles de hemoglobina glicosilada, los productos finales de glicosilación avanzada en suero (AGE) y ratas diabéticas inducidas por malondialdehído (MDA) de estreptozotocina (STZ) –

Edem et al., *Plant foods for Human Nutrition*, Kluwer Academic publishers, NG, vol. 57, 1 January 2002, páginas 319-341 revisó el vínculo entre grasas dietarias y enfermedades cardiovasculares con un interés particular en el aceite de palma.

50 Se evaluó el extracto de aceite de palma (POE) a diferentes concentraciones (0.1-500 µg/mL) para la actividad antioxidante y antihepatoma en Wu et al., *Journal of Food Lipids*, TW, vol. 14, 2007, páginas 122-137.

Balasundram et al., *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, NSW, vol.12, no. SUP.37, 2003 Balasundram et al., *Asia-Pacífico. J. Clin. Nutr.*, NSW, vol.12, no. SUP.37, 2003 buscó caracterizar los compuestos fenólicos obtenidos de extractos crudos y etanólicos de frutos de palma de aceite y para evaluar las propiedades antioxidantes de estos extractos.

La US 6,881,854 B2 divulga un proceso para la conjugación de dos enlaces dobles separados por un puente de metileno en un alqueno de cadena larga, en el cual el alqueno de cadena larga se isomeriza con una (a) base de imino, o (b) base de imino fosforano, como catalizador . También se divulgan mezclas de glicéridos preparadas por el proceso y los fármacos y kits que comprenden estas mezclas.

5 Resumen de la invención

La presente invención está dirigida a un extracto soluble en agua de un fruto del género *Elaeis* para uso en el tratamiento de un desequilibrio metabólico en un mamífero.

Se divulga un método de tratamiento de un desequilibrio metabólico en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un extracto de un fruto del género *Elaeis*.

10 En un aspecto, el extracto es en una composición nutracéutica o farmacéutica. El extracto es un componente soluble en agua. En aún otro aspecto, el extracto soluble en agua contiene compuestos fenólicos. En ciertos aspectos, los compuestos fenólicos incluyen derivados de cinamato y benzoato. En otra realización, el extracto es del licor de vegetación del proceso de molienda de aceite de palma y es zumo del fruto de palma.

15 En otra realización, tratar el desequilibrio metabólico comprende además, la potenciación en secreción y/o sensibilidad de insulina. En aún otra realización, tratar el desequilibrio metabólico comprende además la reducción de un nivel de glucosa en sangre.

20 En ciertos aspectos de la invención, el desequilibrio metabólico es seleccionado del grupo que consiste de: diabetes mellitus, diabetes gestacional, defectos genéticos de la función de células β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, inducido por sustancias químicas o fármacos, infecciones, otros síndromes genéticos asociados con la diabetes, un estado prediabético, y el síndrome metabólico. En un aspecto, el desequilibrio metabólico es la diabetes mellitus, que incluye el tipo I y/o el tipo II. En otro aspecto, el desequilibrio metabólico es la Diabetes Autoinmune Latente en adultos (por ejemplo, la diabetes tipo 1.5).

25 En aún otro aspecto, el tratamiento de la diabetes mellitus en el mamífero, evita una complicación médica secundaria de la diabetes mellitus. En aún otro aspecto, la complicación médica secundaria de la diabetes mellitus incluye la enfermedad cardíaca, apoplejía, hipertensión, retinopatía, cataratas, nefropatía, neuropatía, enfermedad vascular periférica, enfermedad dental, gastroparesia, disfunción sexual, o complicaciones durante el embarazo.

30 De acuerdo con la invención, el desequilibrio metabólico puede ser un síndrome metabólico. En un aspecto, tratar el síndrome metabólico comprende tratar uno o más criterios de diagnóstico. En aún otra realización, los criterios de diagnóstico son seleccionados del grupo que consiste de circunferencia de la cintura, triglicéridos, HDL, presión arterial, y nivel de glucosa en sangre en ayunas. En todavía otra realización, el desequilibrio metabólico es un estado prediabético y el mamífero tiene uno o más factores de riesgo para la diabetes mellitus. En otro aspecto, el estado prediabético comprende nivel de glucosa en ayunas afectado o intolerancia a la glucosa. En aún otro aspecto, uno o más factores de riesgo para la diabetes mellitus es seleccionada del grupo que consiste de: la edad, la inactividad física, IMC anormal, la predisposición genética, el origen étnico, la hipertensión, el síndrome de ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular, la glucosa en ayunas alterada anterior o tolerancia a la glucosa, y otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina.

40 Se divulga el uso de un kit, el kit puede incluir (a) un empaque que comprende una composición de un extracto del licor de vegetación desde el proceso de molienda del fruto del género *Elaeis*, y (b) instrucciones para el uso de dicho extracto del licor de vegetación desde el proceso de molienda del fruto del género *Elaeis* para un tratamiento de un desequilibrio metabólico. En una realización, el desequilibrio metabólico es la diabetes mellitus.

Se divulga una composición nutracéutica para la ingestión por un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un extracto de un fruto del género *Elaeis*.

45 En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una cualquiera de las composiciones nutracéuticas antes mencionadas, en donde el extracto es un polvo, líquido, o sólido. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una cualquiera de las composiciones nutracéuticas antes mencionadas, en donde el polvo es un concentrado reconstituible.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una cualquiera de las composiciones nutracéuticas antes mencionadas, que comprende además un ácido graso esencial, un antioxidante, una vitamina, o un mineral.

50 En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una cualquiera de las composiciones nutracéuticas antes mencionadas, que comprende además ácido γ -linolénico, ácido linoleico, zinc, cobre, selenio, yoduro, piridoxina, folato, cobalamina, vitamina C, vitamina B1, vitamina E, tiamina difosfato, vitamina B6, vitamina B12, vitamina D, manganeso, vitamina A, riboflavina, niacina, niacinamida, ácido pantoténico, biotina, inositol, bitartrato de colina,

betaína, vitamina K, molibdeno, cromo, potasio, bioflavonoides cítricos, mezcla de carotenoides, extracto de té verde, o N-acetilcisteína.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una cualquiera de las composiciones nutracéuticas antes mencionadas, que comprende además el jengibre, la boswellia, saborizantes de fruta, colorantes, o un conservante.

- 5 En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una cualquiera de las composiciones nutracéuticas antes mencionadas, que comprende además una gelatina, un adyuvante, agua, aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite sintético, un estabilizador, o un regulador.

Se divulga un producto alimenticio preparado que comprende uno cualquiera o más de las composiciones nutracéuticas antes mencionadas.

- 10 Se divulga un método de inducción de la diuresis en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un extracto de un fruto del género *Elaeis*.

Se divulga un método de tratamiento de la hipertensión en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un extracto de un fruto del género *Elaeis*.

- 15 Se divulga uno cualquiera de los métodos antes mencionados, en donde dicho extracto es en una composición nutracéutica o farmacéutica.

Se divulga uno cualquiera de los métodos antes mencionados, en donde dicho extracto es un componente soluble en agua. Se divulga uno cualquiera de los métodos antes mencionados, en donde dicho extracto soluble en agua contiene compuestos fenólicos. Se divulga uno cualquiera de los métodos antes mencionados, en donde dichos compuestos fenólicos incluyen derivados de cinamato y benzoato.

- 20 Se divulga uno cualquiera de los métodos antes mencionados, en donde dicho extracto es del género *Elaeis*.

Se divulga uno cualquiera de los métodos antes mencionados, en donde dicho extracto es del licor de vegetación del proceso de molienda de aceite de palma y es zumo de fruto de palma.

Se divulga un kit que comprende:

- 25 (a) un empaque que comprende una composición de un extracto del licor de vegetación del proceso de molienda del fruto del género *Elaeis*; y

(b) instrucciones para uso de dicho extracto del licor de vegetación del proceso de molienda del fruto del género *Elaeis* para la inducción de la diuresis en un mamífero en necesidad del mismo.

Se divulga un kit que comprende:

- 30 (a) un empaque que comprende una composición de un extracto del licor de vegetación del proceso de molienda del fruto del género *Elaeis*; y

(b) instrucciones para uso de dicho extracto del licor de vegetación del proceso de molienda del fruto del género *Elaeis* para el tratamiento de la hipertensión en un mamífero en necesidad del mismo.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una imagen de la rata del Nilo (*Arvicanthis niloticus*).

- 35 La Figura 2 es un gráfico de crecimiento de las ratas del Nilo macho y hembra hasta las 52 semanas de edad.

La Figura 3 es un gráfico de dos paneles que muestra el consumo de alimentos de ratas del Nilo macho y hembra por edad.

La Figura 4 es un gráfico de los niveles de glucosa en sangre aleatorios en ratas del Nilo hasta 8 meses de edad.

- 40 La Figura 5 es un gráfico de los niveles de glucosa en sangre en ayunas en ratas del Nilo hasta 12 meses de edad. Algunos animales sobreviven hasta 50 semanas, y aquellas que tienen un menor grado de hiperglicemia (diabetes).

La Figura 6 es un gráfico del consumo de agua en diferentes mediciones de glucosa en sangre aleatorios en ratas del Nilo macho en desarrollo de la diabetes espontánea. Las mediciones fueron tomadas de 23 ratas del Nilo macho, de edad de 20-32 semanas.

- 5 La Figura 7 es un panel de gráficos que muestran el consumo de alimentos, el consumo de agua, y el peso corporal para las ratas del Nilo macho en desarrollo de la diabetes Tipo 2. Las ratas del Nilo macho demuestran el incremento del consumo de alimentos y de agua asociada con el aumento de la glucosa en sangre entre los primeros signos de la diabetes Tipo 2. El exceso de peso corporal (adiposo) no es un prerrequisito para la aparición de la diabetes, $n = 13$.
- La Figura 8 es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de ratas del Nilo macho y hembra con una glucosa en sangre aleatoria de mayor que 200 mg/dL por la edad. Las ratas fueron alimentadas con CHOW 5008 comercial; sobre soportes BetaChip ($n = 175$ observaciones).
- 10 La figura 9 es una tabla del consumo de alimentos y agua por las ratas del Nilo no diabéticas y diabéticas. La glucosa en ayunas no diabética promedió alrededor de 65 mg/dL de mezcla de 12 semanas y 52 semanas de machos y hembras, mientras que las diabéticas tenían glucosa en sangre en ayunas alrededor de 160 mg/dL, indicado por un "**". Indicado por un "**", significativamente mayor en las diabéticas ($p < 0,05$) utilizando la prueba t de Student. En esencia, las diabéticas desperdician calorías.
- 15 La Figura 10 es un gráfico de los niveles de glucosa en sangre en ayunas en comparación con los niveles de triglicéridos en ratas del Nilo.
- La Figura 11 es un gráfico del nivel de glucosa en sangre sin ayunar o en ayuno en relación con el nivel de triglicéridos en ratas del Nilo espontáneamente diabéticas.
- 20 La Figura 12 es una tabla del análisis de lipoproteínas en ratas del Nilo de control en ayunas no diabéticas y diabéticas. "a, b, c" Promedios en serie que comparten un superíndice común son significativamente diferentes ($p < 0,05$) utilizando un ANOVA de una vía y la prueba PLSD de Fisher.
- La Figura 13 es un gráfico de nivel de glucosa en sangre en ayunas y el peso del hígado en ratas en desarrollo de la diabetes.
- 25 La Figura 14 es una tabla de los valores de insulina promedio en ratas del Nilo a diferentes niveles de glucosa en sangre en ayunas. * Indica la inclusión de valores >12 mg/dL de corte en el ensayo, por lo que se le asignó el número arbitrario de 12 mg/dL.
- La Figura 15 es una tabla de la respuesta de la insulina en ratas Nilo macho y hembra durante una ipGTT.
- La Figura 16 es un panel de dos gráficos que muestran la respuesta absoluta y relativa a una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (ipGTT) en ratas del Nilo diabéticas y no diabéticas.
- 30 La Figura 17 es un panel de dos gráficos que muestran la respuesta de glucosa sin ayunar absoluta y relativa a la prueba de tolerancia a la insulina intraperitoneal en ratas del Nilo diabéticas y no diabéticas.
- La figura 18 es una tabla del índice de masa corporal (IMC) y el índice de masa magra (IMM) para las ratas del Nilo hembra alimentadas con una dieta alta o baja en grasa.
- 35 La figura 19 es una tabla de peso corporal y órganos, el perfil de glucosa en sangre, y el consumo de calorías en ratas del Nilo macho de 5 semanas de edad alimentadas con 3 dietas diferentes durante 5 meses. a,b,c.. – Promedios en serie que comparten un superíndice común son significativamente diferentes ($p < 0.05$) utilizando un ANOVA de una vía y la prueba PLSD de Fisher. Un "*" indica la glucosa en sangre después de 15 h de ayuno, 24 semanas de edad ($n = 5/\text{grupo}$).
- 40 La Figura 20 es una tabla de lípidos en plasma y el hígado en ratas del Nilo macho de 5 semanas de edad alimentadas con 3 dietas diferentes durante 5 meses. a, b, c .. – promedios en serie que comparten un superíndice común son significativamente diferentes ($p < 0.05$) utilizando un ANOVA de una vía y la prueba PLSD de Fisher. Un "*" indica la glucosa en sangre después de 15 horas de ayuno, 24 semanas.
- 45 La Figura 21 es una tabla de peso de los órganos en ratas del Nilo macho de 5 semanas de edad alimentadas con 3 dietas diferentes durante 5 meses. a, b, c .. - Promedios en serie que comparten un superíndice común son significativamente diferentes ($p < 0.05$) utilizando un ANOVA de una vía y la prueba PLSD de Fisher. Un "*" indica la glucosa en sangre después de 15 h de ayuno, 24 semanas. Estudio 2.
- La Figura 22 es un gráfico de una prueba de tolerancia a la glucosa en ratas del Nilo alimentadas con 3 dietas diferentes (dietas semipurificadas), después de 5 meses, Estudio 2
- 50 La Figura 23 es un gráfico de una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal en ratas del Nilo macho alimentadas con Chow para rata *ad lib* o el consumo *ad lib* del 80%. La restricción hasta el 80% de Chow *ad lib* mejora la ipGTT en ratas del Nilo macho espontáneamente diabéticas (Estudio 5).

La figura 24 es un gráfico de barras de los niveles de glucosa en sangre y triglicéridos en plasma en ratas del Nilo diabéticas y no diabéticas alimentadas bien sea con agua o con zumo de fruto de palma. n = 4 por grupo. Las ratas eran inicialmente de 20 semanas de edad, más 12 semanas en agua o PFJ.

5 La figura 25 es un gráfico de barras de los perfiles de lipoproteínas en ayunas en las ratas del Nilo alimentadas con zumo del fruto de palma o agua. n = 4 por grupo. Las ratas eran de 20 semanas de edad, más 12 semanas en agua o PFJ.

La figura 26 es un gráfico de barras del consumo de alimentos y el nivel de glucosa en sangre en ratas del Nilo de 3 meses de edad alimentadas bien sea con agua o zumo del fruto de palma después de 1 mes y 9 meses. Estudio 7 de rata del Nilo (1500 ppm GAE).

10 La figura 27 es un gráfico de barras de los lípidos en plasma en ratas del Nilo de 3 meses de edad que recibieron agua o zumo del fruto de palma durante 9 meses. *P <0,05.

La figura 28 es un gráfico de barras de los pesos de los órganos (% de peso corporal) en ratas del Nilo de 3 meses de edad que recibieron agua o zumo del fruto de palma durante 9 meses, desde los 3 meses de edad.

Descripción detallada de la invención

15 La descripción de la divulgación, métodos, y ejemplos facilitan el tratamiento y la prevención de los desequilibrios metabólicos, diabetes mellitus, un estado prediabético, síndrome metabólico, y otros trastornos relacionados utilizando el fruto de la palma de aceite.

20 También se relaciona con el tratamiento y la prevención de complicaciones médicas secundarias que resultan de tener diabetes incluyendo enfermedad cardíaca, apoplejía, presión arterial alta, complicaciones oculares (retinopatía, cataratas), enfermedad renal (nefropatía), enfermedades del sistema nervioso (neuropatía), enfermedad vascular periférica, enfermedad dental, gastroparesia, disfunción sexual, y complicaciones durante el embarazo.

25 El uso de los términos "un", "una" y "el" "la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben considerarse para cubrir tanto el singular como el plural , a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye", y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significa "que incluye, pero no se limitan a",) a menos que se indique lo contrario. La indicación de rangos de valores aquí pretende únicamente servir como un método de simplificación para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del rango, a menos que se indique otra cosa aquí, y cada valor separado está incorporado en la especificación como si fuera citado individualmente aquí. Todos los métodos descritos aquí
30 pueden llevarse a cabo de cualquier manera adecuada a menos que se indique otra cosa aquí o sea contradicho de otra manera claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo "tal como") provisto aquí pretende solamente ilustrar mejor la invención y no coloca una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. Ninguna expresión en la especificación debe considerarse como indicación de un elemento esencial no reivindicado para la práctica de la invención.

35 Tal como se utiliza aquí, el término "diabético" en una rata del Nilo generalmente significa glucosa en sangre aleatoria > 225 mg/dL o nivel de glucosa en sangre en ayunas de > 110 mg/dL.

40 Tal como se utiliza aquí, el término "diabético" en un humano en general y actualmente significa una concentración de plasma aleatoria o de glucosa en sangre de ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) o una glucosa en plasma en ayunas ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L) o una glucosa con postcarga de 2 horas ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa.

Tal como se utiliza aquí, el término "no diabético" en una rata del Nilo en general significa un nivel de glucosa en plasma en ayunas de ≤ 80 mg/dL o un nivel de glucosa en plasma aleatoria <200 mg/dL.

45 Tal como se utiliza aquí, el término "no diabético" en un humano en general y actualmente significa un nivel de glucosa en plasma en ayunas < 100 mg/dL (5.6 mmol/dL) o una glucosa con postcarga de 2 horas <140 mg/dL (< 7.8 mmol/dL) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa.

Tal como se utiliza aquí, el término "prediabético" en una rata del Nilo en general significa un nivel de glucosa en plasma en ayunas de aproximadamente 80 a aproximadamente 110 mg/dL.

50 Tal como se utiliza aquí, el término "prediabético" en un humano en general y actualmente significa un nivel de glucosa en plasma en ayunas de 100 - 125 mg/dL (5.6 - 6.9 mmol/L) o una glucosa con postcarga de 2 horas 140 - 199 mg/L (7.8 - 11.1 mmol/L) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa.

Es evidente que estas definiciones son las guías reguladoras actualmente aceptadas que siguen en general los médicos de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Las guías reguladoras pueden cambiar con el tiempo y variar por región o país y depender del grupo o institución (por ejemplo, ADA, Organización Mundial de la Salud, NIDDK/NIH, CDC, etc.) que proveen las guías reguladoras, conocidas por los expertos en la técnica. Los médicos también pueden utilizar la experiencia clínica, la historia médica anterior del paciente, y/u otra información cuando se decide sobre un diagnóstico y tratamiento. Por tanto, estas definiciones pueden cambiar con el tiempo de acuerdo con los avances en la ciencia y la medicina.

Será evidente que la presente invención también es aplicable a tratamiento y prevención de la Diabetes Autoinmune Latente en adultos (también conocida como diabetes tipo 1.5).

Tal como se utiliza aquí, los términos "aleatorio" y "sin ayunar" significan en general en cualquier momento durante el día o de la noche sin tomar en consideración el tiempo desde la última comida.

Tal como se utiliza aquí, el término "en ayunas" significa en general que no hay consumo calórico durante al menos 12 horas.

Tal como se utiliza aquí, el término "desequilibrio metabólico" significa en general cualquier trastorno o estado de enfermedad o condición que está asociada con una glucosa en plasma elevada. Un desequilibrio metabólico, por ejemplo, comprende diabetes mellitus, diabetes gestacional, defectos genéticos de la función de células β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, inducido por sustancias químicas o fármacos, infecciones, otros síndromes genéticos asociados con la diabetes, un estado prediabético y síndrome metabólico.

Tal como se utiliza aquí, el término "nutracéuticos" significa en general cualquier alimento que provee un beneficio adicional diferente de su beneficio nutricional.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es caracterizado por un grupo de factores de riesgo metabólico en una persona, tal como se describe por la American Heart Association (AHA). El síndrome metabólico es también conocido como síndrome metabólico X, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome de Reaven, o CHAOS. Los factores de riesgo incluyen, pero no se limitan a, obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión, resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa, estado protrombótico (alto fibrinógeno o inhibidor-1 activador de plasminógeno), y estado proinflamatorio (proteína C-reactiva elevada).

Actualmente, no hay criterios bien aceptados para diagnosticar el síndrome metabólico. Más comúnmente utilizados son The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III). La AHA y The National Heart, Lung, and Blood Institute actualmente recomiendan que el síndrome metabólico es identificado como la presencia de tres o más de los siguientes componentes: circunferencia de la cintura elevado (machos: ≥ 40 pulgadas, hembras ≥ 35 pulgadas), los triglicéridos en ayunas ≥ 150 mg/dL, HDL reducido (masculino: <40 mg/dL, femenino <50 mg/dL), presión arterial $\geq 130/85$ mm Hg, y glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL. Es evidente que esta es una de muchas guías reguladores actuales que los médicos pueden optar por seguir. Las guías reguladoras pueden cambiar con el tiempo y variar por región o país y el grupo o institución (por ejemplo, la Organización Mundial de la Salud, NCEP, AHA, etc.) que proveen las guías reguladoras.

Ratas del Nilo (*Arvicanthis niloticus*)

La rata del Nilo (Figura 1), también conocida como la rata de hierba Africana, ratón de hierba sin rayas o rata Kuzu, es nativa del Delta del Río Nilo y partes de la Península Arábiga. Tal como se utiliza aquí, ninguno de estos nombres se refiere al animal *Arvicanthis niloticus*. El roedor tiene pelaje grueso, marrón grisáceo. La longitud del adulto, la cabeza y el cuerpo, es de ~ 13 cm y la cola es de otros 10 cm. Las ratas adultas pesan 110 - 130 gramos con hembras que son ligeramente más livianas que los machos (Figura 2). El crecimiento de las ratas del Nilo hembras y machos no diabéticas alimentadas con Chow para ratas estándar y agua es constante y no lineal entre 4 y 30 semanas de edad, y se nivelan en ese punto, sin crecimiento adicional. Los machos se estabilizan en 130 a 140 g, mientras que las hembras pesan 115 - 125 g como un peso final. Puede ocurrir en las ratas del Nilo peso agregado, como grasa, pero no es excesivo en la mayoría de los casos. Un macho ocasional puede llegar a 160 g, y una hembra ocasional a 150 g de grasa añadida. El dato de crecimiento se recogió en ratas macho y hembra de hasta 52 semanas de edad alimentadas con Chow y agua. El número de observaciones en cada punto de tiempo, n, varió entre 3 y 67 para los machos y 2 y 70 para las hembras. El número total de animales examinados, N, fueron 206 machos y 200 hembras.

La cantidad de alimento consumido como Chow de laboratorio por las ratas del Nilo macho y hembra se muestra en la Figura 3. El consumo de alimentos se midió para 29 ratas del Nilo hembras y 19 machos de más de 35 semanas. Cada punto de tiempo, n, está representado por 1-12 machos y 1-17 hembras. Las ratas del Nilo hembra mostraron

una relación lineal con el incremento del consumo de alimentos durante el tiempo, mientras que las ratas del Nilo machos comieron menos después de la 30ª semana a mitad que avanzaba su intolerancia a la glucosa.

5 Bajo condiciones óptimas, las ratas del Nilo son capaces de reproducirse de forma continua en cautiverio, con 4-8 crías cada 3-4 semanas durante 6-12 meses. Las crías pueden ser destetadas a los 21 días. Desde el destete hasta aproximadamente 6 semanas de edad, las ratas del Nilo tienen una glucosa en ayunas de alrededor de 40-60 mg/dL. Hasta la edad de 3-4 meses, la glucosa en sangre se eleva hasta aproximadamente 70-80 mg/dL. En cautiverio, estas ratas viven durante alrededor de 2 años. A diferencia de las especies del género *Mus* o *Rattus*, la rata del Nilo es un animal diurno, siendo de este modo más activo durante el día. Han sido utilizadas en los estudios sobre el ritmo circadiano y sus mecanismos de regulación.

10 La colonia de laboratorio de las ratas del Nilo utilizadas en la presente invención se originó de 6 parejas reproductoras de Laura Smale en la Universidad del Estado de Michigan (McElhinny, T.L., 1997).

Desarrollo de la diabetes en la rata del Nilo

15 En cautiverio, la rata del Nilo desarrolla la diabetes inesperada y espontánea con síntomas clínicos similares a los encontrados en los humanos, incluyendo un perfil con muchas similitudes con el síndrome metabólico que está asociado con la diabetes tipo 2 en los humanos (Lakka, et al., 2002). La enfermedad en las ratas del Nilo es caracterizada por hiperglicemia progresiva, hipertrigliceridemia, hiperfagia con polidipsia y poliuria, y por último concluyendo con cetoacidosis, cetonuria y agrandamiento del riñón seguido de la nefritis terminal y nefrosclerosis. La sensibilidad a la insulina y la secreción fallan con el tiempo, mientras que la restricción calórica bloquea esencialmente la aparición de la diabetes, ambas observaciones son similares a la situación humana. Alrededor del 20 10% de las ratas del Nilo con diabetes avanzada también desarrollan cataratas.

25 Dada la comida estándar para ratas (LabDiet, St. Louis, MO, Fórmula b Dieta # 5008 (grasa al 17%, proteína al 27%)) la rata de hierba del Nilo consume típicamente 14 g de alimento (40-50 kcal/día) y beben aproximadamente 10-20 mL de agua por día, una vez madura y libre de diabetes. La aparición de la diabetes en ratas susceptibles alimentadas con Chow típicamente comienza a desarrollarse tan temprano como a las 8-12 semanas después del nacimiento, en muchos machos, y a las 16 a 22 semanas para las hembras.

30 Figura 4 grafica la glucosa en sangre aleatoria en ratas del Nilo macho y hembra alimentadas con Chow y la dieta del agua, recogida en múltiples estudios con el tiempo. Las ratas macho tuvieron mayor glucosa en sangre que las hembras en cada punto de tiempo. Ya en 8 semanas, los machos pueden alcanzar a 150mg/dL y aproximadamente 400 mg/dL a los 8 meses, con las hembras siendo algo más bajas. El número de observaciones en cada punto de tiempo, n, varió entre 4 y 48 en los machos y de 4 a 57 en las hembras. El número total de animales, N, fueron 120 machos y 114 hembras.

35 La figura 5 demuestra el incremento de la glucosa en sangre en ayunas en ratas Nilo macho y hembra en una dieta de Chow y agua durante 12 meses. La glucosa en sangre en ayunas en los machos alcanza 250-300 mg/dL en promedio, con las hembras a 150 mg/dL. Los datos en la Figura 5 se compilaron a partir de múltiples estudios. El número de observaciones en cada punto de tiempo, n, varió de 8 a 22 en los machos y de 2 a 16 en las hembras. El número total de animales, N, fueron 76 machos y 86 hembras examinadas.

40 La figura 6 muestra la relación entre la glucosa en sangre aleatoria y el consumo de agua en ratas del Nilo macho entre 20 y 32 semanas de edad. A todos los animales se les dio una dieta estándar Chow, y su consumo de agua se midió dos veces por semana. Los resultados muestran que las ratas exhibieron polidipsia, al igual que la glucosa en sangre se incrementó, indicando el consumo de agua como un medio para el seguimiento de la progresión de la diabetes en este modelo.

45 Las Figuras 7 y 9 muestran el consumo de alimentos (tal como Chow), el consumo de agua, y el peso corporal en ratas del Nilo macho de 12 semanas a 40 semanas de edad en desarrollo de la diabetes. Estas ratas demuestran que el consumo de alimentos y agua están asociadas con un aumento del nivel de glucosa en sangre. El peso corporal excesivo, como grasa, no es necesariamente un prerrequisito para el inicio y la progresión de la diabetes.

50 La Figura 8 basado en glucosa en sangre demuestra que más del 90% de los machos y más del 50% de las hembras de la edad de 8 meses desarrollan diabetes. La aparición de la diabetes parece tener lugar más temprano en los machos que en las hembras. En conjunción con la hiperglicemia, estas ratas presentan poliuria, polidipsia, y polifagia. Muchas ratas también desarrollan cataratas, caquexia, cetoacidosis diabética y si no se trata, el coma por 7-12 meses. Además de desarrollar diabetes espontánea, las ratas Nilo también exhiben signos y síntomas del síndrome metabólico, el cual es caracterizado por un grupo de factores de riesgo metabólico como se describió previamente.

55 Métodos para el estudio de la diabetes incluyen la medición de los cambios fisiológicos y análisis de sangre o de plasma. Estos incluyen, pero no se limitan a, la dinámica de crecimiento, el índice de masa corporal (IMC), índice de masa magra (IMM), consumo de alimentos y agua, las diferencias de sexo, en ayunas y la glucosa en sangre

aleatoria, triglicéridos (TG), lipoproteínas, colesterol, peso del hígado y lípidos del hígado, tamaño y función de los riñones, prueba de tolerancia a la glucosa (GTT), prueba de tolerancia a la insulina (ITT), concentración de insulina en sangre, morfología celular de islotes pancreáticos, dietas altas en grasa, y restricción calórica.

5 Las ratas del Nilo diabéticas desarrollan frecuentemente hipertrigliceridemia. Cuando la glucosa en ayunas fue comparada con los niveles de triglicéridos en ayunas (Figura 10), un nivel de TG > 125 mg/dL fue asociado frecuentemente con la glucosa en sangre elevada. La figura 11 muestra que los animales con baja glucosa en sangre aleatoria y en ayunas típicamente tienen los triglicéridos más bajos en comparación con los que están dentro de los rangos más altos de glucosa en sangre. Los datos indican que una combinación de una elevada en glucosa en ayunas más un alto nivel de triglicéridos (es decir, unos triglicérido en ayunas > 125 mg/dL) es el mejor indicador de la diabetes. La mayoría de los animales en el grupo de triglicéridos bajos eran hembras, en oposición a la mayoría de machos en el grupo de triglicéridos altos. Las ratas macho y hembra se distribuyeron homogéneamente entre las categorías en el grupo de triglicéridos intermedio.

15 Las ratas del Nilo diabéticas frecuentemente exhiben lipoproteínas severamente elevadas (Figura 12). En asociación con la hiperglicemia, un incremento marcado se observó en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos (TG) y colesterol total (TC). En el momento de este estudio, 18 ratas del Nilo de género mixto fueron divididas en tres grupos dependiendo de su glucosa en sangre en ayunas: no diabéticas, por debajo de 60 mg/dL; prediabéticas, 61-150 mg/dL; diabéticas, por encima de 150 mg/dL. Las lipoproteínas se aislaron tras la ultracentrifugación de plasma. Se encontró que los TG, el TC, las VLDL-C y las LDL-C se incrementan significativamente en las ratas diabéticas comparadas con los animales no diabéticos y prediabéticos, los cuales tendían a tener perfiles de lípidos similares. Se observó poca diferencia en el porcentaje de LDL-C entre grupos, pero el HDL-C fue aproximadamente diez veces mayor en los animales no diabéticos y prediabéticos (50% y 67%, respectivamente) en comparación con las ratas del Nilo diabéticas (6%). Sin embargo, no se observó ninguna diferencia significativa entre los valores absolutos de HDL-C, aunque tiende a ser disminuido en los diabéticos. La relación C-LDL/C-HDL apareció más alta en los animales diabéticos, pero la varianza dentro de los grupos evitó la diferencia de alcanzar significación. En contraste, la relación TC/HDL-C fue aproximadamente diez veces más grande en el grupo de diabéticos en comparación con los grupos no diabéticos y prediabéticos ($p < 0.05$) debido a la cantidad excesiva de VLDL-C.

Se encontró una correlación positiva entre el peso del hígado y la glucosa en sangre en ayunas en un estudio que examinó el efecto de la grasa de la dieta sobre la diabetes (Figura 13)

30 Se observó una correlación positiva entre el peso del hígado y el ayuno de glucosa en sangre se encontró en un estudio que examinó el efecto de la dieta rica en grasas en la diabetes (Figura 13). Un mayor peso del hígado fue más indicativo de elevada glucosa en sangre en ayunas, y viceversa. El incremento del peso del hígado se asoció con la acumulación de TG del hígado en algunos, pero no todos los estudios.

35 Fueron divididas ratas del Nilo (machos y hembras de 7-5 semanas de edad) en cuatro grupos con base en la glucosa en sangre en ayunas, y sus concentraciones de insulina en ayunas determinados (Figura 14). En general, la insulina tendió a incrementar a medida que la diabetes se desarrolló y la glucosa subió por encima de 100 mg/dL. La glucosa en sangre en ayunas > 150 mg/dL fue vinculada inicialmente con resistencia a la insulina, y eventualmente la concentración de insulina disminuyó en animales con una glucosa en sangre anormalmente alta. Esto sugiere el agotamiento de las células β y la secreción de insulina reducida a medida que avanzaba la diabetes. La gran desviación estándar para la insulina, sin embargo, demuestra la variación dentro de cada grupo.

45 La variada respuesta de la insulina a la exposición a la glucosa fue cuantificada en ratas del Nilo sometidas a una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (IP) (Figura 15). Las mediciones se tomaron a los 0 y 60 minutos después de la inyección de sangrados de la cola utilizando un glucómetro Elite XL. La concentración de insulina fue medido midió por la prueba ELISA con base en anticuerpos para insulina de rata. En general, estas ratas reaccionaron en una manera consistente con la resistencia a la insulina y secreción de insulina deteriorada. Por ejemplo, el animal 206M tuvo un incremento de nueve veces en insulina a los 60 min, sin embargo, la glucosa en sangre se mantuvo elevada a 491 mg/dL, lo que indica resistencia a la insulina. Un defecto en la secreción de insulina ya era evidente en el animal 97M donde la glucosa en sangre inicial era de 454 mg/dL, aumentando además a 738 mg/dL debido a que la insulina se incrementó insuficientemente por sólo 0.6 mg/mL. Ratitas sanas, tal como la m58M tenía una glucosa en ayunas inicial de 40 mg/dL y sólo se elevaron a 89 mg/dL con un mínimo aumento de la insulina. La Rata 114M necesitó un incremento de 5 veces en la insulina para mantener una glucosa en sangre relativamente baja de sólo 90 mg/dL a los 60 minutos, lo que sugiere una posible etapa temprana de resistencia a la insulina.

55 También se llevaron a cabo pruebas de tolerancia a la glucosa en 19 ratas del Nilo macho (6 diabéticas, 13 normales) entre las edades de 5 y 47 semanas de edad (Figura 16). Todos los animales se mantuvieron en ayunas 15 horas durante la noche y se inyectaron con solución de glucosa de 2.5 g/kg por peso corporal. Se midió entonces la glucosa en sangre del sangrado de la cola a las 0, 1, 3 y 5 horas después de la inyección, utilizando un Glucómetro Elite XL. Las ratas fueron agrupadas como diabéticas o no diabéticas dependiendo de su respuesta. El

5 grupo diabético empezó con una glucosa en sangre en ayunas de 200 mg/dL y alcanzó su pico después de cualquier hora a 550 mg/dL. Después de cinco horas, la glucosa en sangre de estos animales diabéticos estaba todavía por encima del valor inicial. El grupo no diabético tenía una glucosa en sangre en ayunas inicial de sólo 55 mg/dL y alcanzó su punto máximo después de 1 hora a 200 mg/dL. En tan sólo 3 horas, la glucosa en sangre volvió al valor inicial, y después de 5 horas había disminuido a 44 mg/dL. La respuesta relativa (% de variación) demuestra que las ratas no diabéticas reaccionaron de forma más dinámica a la dosis de glucosa en comparación con sus contrapartes diabéticas, aumentando de forma aguda, pero volviendo rápidamente a su nivel de glucosa en sangre normal inicial.

10 Una prueba de tolerancia a la insulina (ITT) (Figura 17) demuestra la respuesta de la glucosa absoluta y relativa a la insulina intraperitoneal inyectada por vía en ratas del Nilo sin ayunar categorizadas como diabéticas o no diabéticas, con base en su glucosa en sangre. Estas ratas del Nilo 8 diabéticas y 7 no diabéticas (de 9 a 55 semanas de edad) habían sido alimentados con Chow y agua. Se les dio una inyección IP de insulina a 0.5 IU/kg de peso corporal. La glucosa en sangre se midió del sangrado de la cola 15 minutos después de la inyección y luego a intervalos de 30 minutos, utilizando un Glucómetro Elite XL. La más baja glucosa en sangre a los 60 minutos en ratas no diabéticas, y después de 120 minutos se había recuperado casi en su totalidad a partir de la dosis de insulina. Por contraste, la glucosa en sangre en el grupo diabético disminuyó lentamente y mínimamente, incluso 120 minutos posteriores a la inyección. Esto sugiere resistencia a la insulina en los animales diabéticos, con los niveles de glucosa que permanecen altos incluso en la presencia de niveles elevados de insulina.

20 La respuesta de la glucosa relativa (Figura 17) demuestra claramente los mecanismos fisiológicos en juego. El nivel de glucosa en sangre en las ratas no diabéticas disminuyó rápidamente después de la inyección de insulina, comenzando la recuperación de la glucosa después de 60 minutos. Por otro lado, el grupo diabético falló al responder normalmente, mostrando una disminución lenta de la glucosa en sangre que continuó hasta 120 minutos posteriores a la inyección.

25 Se seleccionaron ocho ratas del Nilo hembras de 40 semanas de edad lo antes posible de ser prediabéticas con base en glucosa en sangre en ayunas (promedio = 117mg/dL) y luego alimentadas con dietas con diferentes niveles de grasa durante 12 semanas, momento en el cual la glucosa en sangre en ayunas fue de 223 mg/dL en el grupo de la dieta alta en grasas, pero se había reducido a 82 mg/dL en el grupo bajo en grasa ($p < 0.05$). Al terminar, fueron medidos su peso corporal, peso en canal y la longitud y se utilizan para calcular el IMC y el IMM para examinar estos índices de obesidad para su posible asociación con el estado de la diabetes. El IMC se calculó dividiendo el peso corporal en kilogramos por la longitud en metros cuadrados, con la longitud medida desde la nariz hasta la base de la cola. El IMM se calculó de la misma manera, excepto que el peso en canal (después de la eliminación de todos los órganos y reservas de grasa corporal) se utilizó en lugar del peso corporal total. Los datos (Figura 18) revelan diferencias marcadas en la diabetes (glucosa en sangre), a pesar de que el IMC y el IMM fueron comparables entre los grupos. En otras palabras, la presencia o ausencia de la obesidad no fue un prerrequisito para el desarrollo de la diabetes en este modelo, y no se encontró relación entre el IMC o el IMM y diferencias de glucosa en sangre, ya sea como una función de las dietas o asociado con el cambio de la glucosa en sangre a lo largo de las 12 semanas. Esto también indica que la mejora en el estado diabético de la rata del Nilo (es decir, cambiar de la prediabetes a lo normal (no diabética) por manipulación de la dieta) puede proceder sin inducir diferencias en la masa corporal o la masa magra.

40 En otro estudio, 15 ratas del Nilo macho destetadas fueron alimentadas con una de tres dietas durante 5 meses ($n = 5$ /grupo): baja en grasa/alta en fibra, alta en grasa/baja en fibra o CHOW # 5008 (Figuras 19-22). El peso corporal no difirió significativamente para cualquier grupo de la dieta, a pesar de la dieta baja en grasa las ratas tendían a ganar la menor cantidad. Las ratas alimentadas con la dieta baja en grasa también tenía la glucosa terminal en ayunas más baja (Figura 19). Se observaron incrementos significativos en los niveles de colesterol total en plasma y de triglicéridos, así como los lípidos hepáticos en el grupo alta en grasa, baja en fibra (Figura 20). La hepatomegalia y la nefromegalia también se vieron al final del período de 5 meses en el grupo de la dieta alta en grasa, baja en fibra (Figura 21). Ratas del Nilo en la dieta alta en grasa/baja en fibra también exhibieron el menor control sobre la glucosa en sangre después de una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (ipGTT) al final del período de 5 meses (figura 22). Esto indicó que la dieta alta en grasa indujo varios aspectos del Síndrome Metabólico y la diabetes en comparación con las otras dos dietas.

Otras manipulaciones de la dieta

Como se indicó de lo anterior, las ratas del Nilo, en particular machos, son adecuados para la experimentación relacionada con manipulaciones nutricionales. Los animales pueden ser alimentados durante muchos meses con dietas purificadas de fabricación propia y sin efectos perjudiciales para la salud.

55 Restricción de calorías

El efecto de la restricción de calorías sobre el estado de la diabetes se estudió en ratas del Nilo maduras, el primer estudio con ratas diabéticas y el segundo previo a la aparición de la diabetes. En el primero, las ratas del Nilo macho

de 32 semanas de edad (glucosa en sangre en ayunas aproximadamente de 300 mg/dL) fueron alimentadas bien sea con Chow de laboratorio *ad lib* o de 80% del consumo de calorías del grupo *ad lib*. Aun cuando ninguno de los grupos cambiaron de peso corporal durante el estudio de 14 semanas y tenían esencialmente los mismos pesos corporales finales (alrededor de 120 gramos promedio), la glucosa en sangre en ayunas mejoró significativamente para el grupo restringido (hasta alrededor de 150 mg/dL) después de 14 semanas con controles ligeramente sobre 200 mg/dL. Una prueba de tolerancia a la glucosa en el final del estudio respaldó el efecto positivo de la restricción de calorías sobre la glucosa en sangre, con el grupo restringido demostrando mucho mejor control de la glucosa.

Un segundo estudio de restricción corrió 18 semanas e incluyó un grupo de once no diabéticas de 20 semanas de edad (6 machos y 5 hembras), con seis animales alimentados con una dieta de Chow restringido (en 75% del grupo *ad lib*) durante las 18 semanas. En el momento del sacrificio, la glucosa en sangre en ayunas para el grupo *ad lib* se había incrementado desde un 56 mg/dL inicial hasta 211 mg/dL, mientras que el restringido vio sólo un incremento menor desde 60 mg/dL hasta 72 mg/dL de principio a fin del estudio. La comparación de estos valores de glucosa terminales entre los grupos fue estadísticamente significativa. Durante una ipGTT el grupo restringido subió de 72 mg/dL a 226mg/dL en 1 hora, mientras que la glucosa de los *ad lib* subió de 211 mg/dL a 517 mg/dL, casi el doble que la del grupo restringido. Cinco horas después de la inyección de glucosa en la *ad lib* y grupos restringidos tenían glucosa en sangre de 233 mg/dL y 184 mg/dL, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia a la insulina en el grupo *ad lib* fue peor que en el grupo restringido. El hígado fue significativamente más ligero (25%, $p < 0.05$) en el grupo restringido en comparación con los controles de *ad lib*.

Los resultados de estos dos estudios indican que la restricción de calorías de una dieta de Chow en ratas del Nilo mayores tiene un efecto beneficioso sobre la glucosa en sangre en ayunas, aun cuando la restricción moderada no redujo el peso corporal. De la misma manera, la reducción de calorías y la pérdida de peso en los humanos típicamente mejoran la tolerancia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2 (Aucott, et al., 2004).

La palma de aceite (*Elaeis*)

Las palmas de aceite comprenden dos especies de la familia Arecaceae (palma), *Elaeis guineensis* (originaria de África Occidental) y *Elaeis oleifera* (originaria de Centro y Sur América). Utilizada principalmente en la agricultura comercial en la producción de aceite de palma, los árboles maduros crecen hasta 20 metros de altura. El fruto tiene cinco o seis meses para madurar desde la polinización y comprende una capa aceitosa, carnosa exterior (pericarpio) con una sola semilla (drupa). La palma de aceite no produce retoños y la propagación es mediante la siembra de semillas. Un racimo del fruto puede pesar 40 - 50 kg.

La palma de aceite africana fue introducida en Sumatra y Malasia en los inicios de los años 1900. La mayor parte de la producción mundial proviene ahora de Malasia. Los estudios han demostrado diversos usos de la palma de aceite y su fruto, el cual proporciona tanto el aceite comestible y un extracto soluble en agua (Abeywardena et al. (Asia Pacific J Clin Nutr, 2002), Tan et al. (Eur J Lipid Sci Technol, 2007), Zunino et al. (J Nutr, 2007), y Hayes and Khosla (Eur J Lipid Sci Technol, 2007)). El zumo del fruto de palma ha sido utilizado en las recetas africanas, tal como la Sopa de Mantequilla de Palma. La mantequilla de palma es hecha del fruto, que también contiene el aceite de palma rojo el cual puede refinarse aún más. Si usted vive fuera de los trópicos, y no puede obtener las nueces de palma fresca, la base de sopa de palma enlatada o pulpa de nuez de palma (también llamado salsa graine, noix de palme, o crema de fruto de la palma) es lo mismo y se puede utilizar en recetas, incluyendo la receta a continuación. La Base de Sopa de Palma enlatada se puede encontrar en tiendas internacionales o tiendas Africanas de comestibles. Una Salsa básica de Mantequilla de Palma se puede hacer mediante el uso de aproximadamente un centenar nueces de palma fresca madura (disponible sólo en los trópicos). La receta es como sigue: (1) Llevar dos o tres tazas de agua a hervir en una cazuela; (2) Coloque las nueces de palma en el agua hirviendo (no necesitan ser cubiertas por el agua) (3) Tape y cocine las nueces de palma durante unos minutos, hasta que la piel comience a desprenderse; (4) Vacíe el agua de la sartén y utilice un macerador de patatas (o un mortero y pistilo) para aplastar las nueces de palma en una pulpa; (5) Combine la pulpa de la nuez de palma con uno a dos cuartos de galón (o litros) de agua fría; Revuelva; y Apriete las nueces de palma con sus manos para eliminar toda la fruta y el aceite de las nueces de palma; (6) Prese la pulpa a través de un colador dentro de la cazuela (enjuague primero); (7) Deseche la piel de nueces y almendras que se quedan en el colador; (8) Cuele dos veces, para eliminar todas las drupas de las nueces y trozos de piel, y para asegurarse de que todo el aceite y el fruto terminan en la cacerola; (9) Se calienta la pulpa hasta una ebullición suave, revuelva con frecuencia, y cocine hasta que se espese la salsa (aproximadamente una hora); y (10) Una vez que la salsa esté caliente, se pueden añadir otros ingredientes. La manteca de palma se puede hacer en grandes cantidades y se puede congelar para su uso posterior.

Otros estudios han demostrado los efectos anti-diabéticos de extractos y jugos de otras fuentes vegetales naturales incluyendo, por ejemplo, Xic et al. (J Food Sci, 2007), Attele (Diabetes, 2002), El-Alfy et al. (Pharma Res, 2005), Aviram et al. (Am J Clin Nutr, 2000), Wu et al. (Eur J Nutr, 2004), Zunino et al. (J Nutr, 2007), y Singh et al. (Clinical Chimica Acta, 2005).

El extracto soluble en agua del licor de vegetación desde el proceso de molienda de aceite de palma (denominado aquí como zumo del fruto de palma) comprende los compuestos fenólicos que se cree que poseen propiedades

antidiabéticas y antihiperlipémicos. Los compuestos fenólicos encontrados en el zumo del fruto de palma comprenden, pero no se limitan a cinamato y derivados de benzoato tales como el ácido vanílico, ácido clorogénico, catequina, ácido cafeico, ácido protocatéquico, ácido genticónico, 4-hidroxibenzoato, ácido cumárico, ácido ferúlico, e hidrato de rutina.

- 5 En general, los métodos abarcan cualquier régimen de dosificación que es eficaz en el tratamiento o prevención de la diabetes. La fuente de zumo del fruto de palma se puede administrar a un paciente en una dosis individual o dosis múltiples. La dosis individual puede ser administrado diariamente, o varias veces al día, o varias veces a la semana, o mensualmente o varias veces al mes. La fuente del zumo del fruto de palma se puede administrar en una serie de dosis. La serie de dosis se puede administrar diariamente, o varias veces al día, cada semana o varias veces a la semana o al mes, o varias veces al mes.

- 10 La fórmula que contiene zumo del fruto de la palma se puede administrar para la terapia a un paciente de cualquier manera convencional. Mientras que es posible para la fórmula que contiene zumo del fruto de la palma ser administrado como líquido crudo, también se puede presentar como un zumo del fruto nutricional o como una formulación farmacéutica. De acuerdo con la presente invención bebidas naturales o formulaciones farmacéuticas comprenden el complejo que contiene zumo del fruto de la palma solo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. El vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la fórmula y no perjudiciales para el receptor de los mismos. Cuando los componentes individuales de la combinación se administran por separado, se pueden presentar como una formulación nutracéutica y/o farmacéutica.

- 15 Las formulaciones nutracéuticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir uno o más de otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, y/o diluyentes. Por ejemplo, una fuente de zumo del fruto de palma se puede combinar con otros agentes activos para el tratamiento de la diabetes y otras enfermedades y/o trastornos descritos aquí. Agentes antidiabéticos orales adecuados incluyen sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, tiazolidinedionas, y los inhibidores de α -glucosidasa.

- 20 Ejemplos de vehículos o receptores para administración oral incluyen almidón de maíz, lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y ácido esteárico, povidona, fosfato de calcio dibásico y glicolato de almidón de sodio. Cualquier vehículo adecuado para la ruta de administración deseada es contemplado por la presente invención.

- 25 Las composiciones de la presente invención pueden estar contenidas en una forma de dosificación sólida (por ejemplo, una píldora, cápsula, o tableta), una forma de dosificación semisólida o una forma de dosificación líquida, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada de ingrediente activo. En ciertas realizaciones, una forma de dosificación sólida está cubierta para el caso de la deglución. Las composiciones de la presente invención pueden estar en la forma de un polvo o gránulos; o como una solución o suspensión. Para la administración oral, los polvos o gránulos finos pueden contener diluyentes, dispersantes, y o agentes activos de superficie y pueden estar presentes en una solución o suspensión en agua o jarabe, cápsulas o *sachets* en estado seco, en una solución o suspensión no acuosa en donde pueden ser incluidos agentes de suspensión, o en tabletas en donde pueden ser incluidos aglomerantes y lubricantes. Pueden ser agregados componentes tales como saborizantes, conservantes, de suspensión, agentes espesantes o emulsificantes.

- 30 Métodos de administración oral son frecuentemente limitados por barreras químicas y físicas impuestas por el cuerpo, tales como el pH variable en el tracto gastrointestinal, la exposición a las enzimas, y la impermeabilidad de las membranas gastrointestinales. Los métodos de la presente invención para la administración oral del suplemento nutricional o formulación farmacéutica también puede incluir la coadministración de adyuvantes con las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, surfactantes no iónicos tales como polioxiétilen oleil éter y n-hexadecil polietilén éter se pueden administrar con o incorporarse en las formulaciones de la presente invención para incrementar artificialmente la permeabilidad de las paredes intestinales. Otros métodos incluyen la coadministración de inhibidores enzimáticos con las formulaciones de la presente invención. Los ingredientes activos también pueden estar presentes como un bolo o pasta o pueden estar contenidos dentro de liposomas y emulsiones.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio o un enema.

- 35 Cuando se administra en forma de una solución acuosa líquida, la formulación contendrá la fuente de zumo del fruto de palma y agua. Componentes opcionales en solución líquida incluyen solventes adecuados, agentes reguladores, endulzantes, conservantes antimicrobianos, agentes saborizantes, otros zumos de frutas, y mezclas de los mismos. Un componente de la formulación puede servir para más de una función. Por ejemplo, un agente regulador adecuado puede actuar también como un agente saborizantes, así como un endulzante.

- 40 Solventes adecuados en la solución líquida utilizada en la presente invención incluyen, por ejemplo, sorbitol, glicerina, propilén glicol, y agua. Una mezcla de dos o más solventes se puede usar opcionalmente. El solvente o

sistema solvente está presente típicamente en una cantidad desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de la formulación total líquida.

5 Agentes reguladores adecuados incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido fosfórico, fosfato de potasio, y diversos otros ácidos y sales. Puede ser utilizada opcionalmente una mezcla de dos o más agentes reguladores. El agente regulador o mezclas de los mismos están presentes típicamente en una cantidad desde aproximadamente 0.001% en peso hasta aproximadamente 4% en peso.

Endulzantes adecuados incluyen, por ejemplo, sacarina de sodio, sacarosa, y manitol. Puede utilizarse opcionalmente una mezcla de dos o más endulzantes. El endulzante o mezclas de los mismos están típicamente presentes en una cantidad desde aproximadamente 0.001% en peso hasta aproximadamente 70% en peso

10 Conservantes antimicrobianos adecuados incluyen, por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio, y cloruro de benzalconio. Una mezcla de dos o más conservantes, opcionalmente, se puede utilizar. El conservante o mezclas de los mismos están presentes típicamente en una cantidad desde aproximadamente 0.0001% en peso hasta aproximadamente 2% en peso.

15 Pueden ser utilizados agentes saborizantes adecuados para la solución líquida como un sabor a cereza, sabor de algodón de azúcar, u otro sabor adecuado para hacer la solución más fácil al ingerir por un paciente. El agente saborizante o mezclas de los mismos están presentes típicamente en una cantidad desde aproximadamente 0.0001% en peso hasta alrededor de 5% en peso.

Formulaciones Nutracéuticas

20 Se divulga una formulación de alimento natural hecha de extractos del fruto de *Elaeis*. La presente invención proporciona un extracto soluble en agua de un fruto del género *Elaeis* para uso en el tratamiento de un desequilibrio metabólico en un mamífero que puede ser presentado en una forma en polvo, líquida, o sólida. La presente sección discute las formas y los componentes de las formulaciones que serían deseables y producidas fácilmente dadas las enseñanzas de la presente invención.

25 El extracto es probablemente una composición concentrada o en polvo reconstituible que, cuando se reconstituye con, por ejemplo, agua, leche, zumo de frutas o algún otro líquido similar proveerá una bebida, la cual se puede utilizar para proporcionar una actividad antihiperlipidémica a un sujeto en necesidad de la misma. El concentrado o composición en polvo y bebida preparadas a partir de la misma son especialmente útiles como un componente administrado por vía enteral en un programa de manejo de la diabetes, la cual utiliza un número de productos cuidadosamente diseñados en varias formas, es decir, en batido, sopa, bebida de fruta, tentempié, y otras formas
30 sólidas tales como tabletas, cápsulas de gel, y similares, que pueden mezclarse y combinarse en un periodo para proveer un soporte más atractivo y, por tanto, más efectivo a un paciente, en particular aquellos en situaciones de cuidados prolongados.

Además de las bebidas, los extractos de la presente invención pueden ser utilizados en los productos alimenticios. Tales extractos se pueden combinar con cualquier otro producto alimenticio, por ejemplo, pueden ser utilizados
35 productos alimenticios solubles en agua que contienen los extractos de esta invención. Se pueden utilizar harina de granos fortificados con los compuestos de esta invención en los productos alimenticios, tales como productos horneados, cereales, pastas y sopas. Ventajosamente, dichos productos alimenticios se pueden incluir en dietas bajas en grasa, bajas en colesterol o de otro modo regímenes dietarios restringidos.

40 Los nutracéuticos pueden incluir bebidas nutricionales, bebidas de dieta, así como herbario deportivo y otras bebidas fortificadas. La presente invención provee composiciones nutracéuticas que se pueden utilizar como un agente antidiabético. Como tal, se puede utilizar para aliviar cualquier condición o desequilibrio metabólico que resulta en la glucosa elevada en sangre, incluyendo pero no limitado a, diabetes mellitus, diabetes gestacional, defectos genéticos de la función de células β , defectos genéticos de acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, inducidos por fármacos o productos químicos, infecciones, otros síndromes genéticos
45 asociados con la diabetes, un estado prediabético, síndrome metabólico y similares.

Además del extracto purificado, el nutracéutico o producto alimenticio también puede contener una variedad de otros componentes beneficiosos incluyendo pero no limitado a los ácidos grasos esenciales, vitaminas y minerales. Estos componentes deben ser bien conocidas por los expertos en la técnica, sin embargo, sin estar ligados a ninguna formulación o contenido en particular, la presente sección provee una breve discusión de los componentes que
50 podrían formar parte de los suplementos alimenticios de la presente invención. Divulgaciones adicionales que describen el contenido y la producción de suplementos nutricionales puede ser encontradas en, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5,902,797; la Patente de los Estados Unidos No. 5,834,048; la Patente de los Estados Unidos No. 5,817,350; la Patente de los Estados Unidos No. 5,792,461; la Patente de los Estados Unidos No. 5,707,657 y la Patente de los Estados Unidos No. 5,656,312. Los ácidos grasos esenciales tales como el ácido γ -linolénico (ω -3) y el ácido linoleico (ω -6) pueden ser agregados a los suplementos alimenticios de la presente
55 invención. Los ácidos grasos esenciales están involucrados en la salud cardiovascular, así como en apoyo del

sistema inmune. Un desequilibrio en estos ácidos grasos esenciales puede conducir a un pobre metabolismo del colesterol.

5 Los minerales zinc y el cobre están involucrados ambos en la salud cardiovascular, y deben ser provistos en una relación de 5:1 de zinc:cobre. Un desequilibrio entre estos dos minerales puede provocar un efecto antagonista de zinc en el cobre. Este efecto puede interferir con la capacidad del cuerpo para utilizar el cobre para el apoyo a la salud cardiovascular. Demasiado zinc con respecto al cobre también puede interferir con la capacidad del cuerpo para la manufactura de SOD (superóxido dismutasa), una importante enzima protectora del corazón. Así mismo, se requiere una relación apropiada de zinc:cobre para lograr un equilibrio adecuado de HDL a LDL. El consumo de zinc en la dieta del hombre típico Estadounidense es solamente del 33 al 75 por ciento de la RDA como se contempla en tales suplementos dietarios que incluyen zinc.

15 El selenio y yoduro también tienen una relación en la que funcionan más efectivamente, la cual es la relación de selenio a yoduro de 2:1 aproximadamente. Estos minerales afectan la función de la tiroides, y por lo tanto también tienen los efectos resultantes sobre el metabolismo causado por los cambios en la función de la tiroides. La función de la tiroides desequilibrada puede poner estrés excesivo en el cuerpo que resultará en una mala absorción de los nutrientes de los alimentos. Esto, a su vez, puede retardar el crecimiento y el desarrollo.

20 La piridoxina, el folato y la cobalamina también tienen una relación en la cual funcionan más efectivamente en la prevención de trastornos vasculares. La relación óptima de piridoxina (vitamina B6) a folato a cobalamina (vitamina B12) es aproximadamente de 100:4:1, respectivamente. Estas vitaminas afectan a la función cardiovascular a través de sus capacidades para reducir los niveles de aminoácido homocisteína potencialmente tóxicos. Esta relación reconoce los niveles desequilibrados e inadecuados de estas vitaminas consumidas por individuos en riesgo de enfermedad cardíaca a causa de su dieta.

25 Además, la vitamina C, la vitamina B1 (tiamina), y la vitamina E también pueden ser proporcionadas. Los requerimientos de vitamina C se incrementan en los fumadores y el fumar cigarrillo es un importante contribuyente al cáncer de pulmón. La vitamina B1 juega un papel esencial en la transformación de la energía. El difosfato de tiamina (TDP) es una coenzima necesaria para la conversión de carbohidratos en energía. Puesto que los hombres estadounidenses consumen actualmente alrededor del 45% del total de sus calorías de los carbohidratos, es deseable la optimización de la vitamina B1 en la dieta.

30 Junto con la vitamina B6 y la vitamina B12, la complementación de ácido fólico ayuda a regular los niveles en sangre de la homocisteína y, como tal, habrá componentes útiles en las formulaciones de suplementos dietarios de la presente invención. LA vitamina D (calciferol) es esencial para la formación del esqueleto y para la homeostasis mineral. Sin la vitamina D, el intestino delgado no puede absorber el calcio adecuado, sin importar cuánto calcio está disponible para la absorción. Por lo tanto, la vitamina D está indicada como un componente de un suplemento nutricional para ayudar a construir huesos fuertes.

35 El papel del manganeso en la conducción de la metaloenzima manganeso superóxido dismutasa (Mn-SOD) ha sido claramente identificado, junto con un papel similar en otros sistemas de metaloenzima (glutamina sintetasa, arginasa, y piruvato carboxilasa). Numerosos sistemas de enzimas también han demostrado experimentar la activación por manganeso, aunque no son metaloenzimas de manganeso. La conexión de manganeso-SOD puede ser de importancia clínica especial, puesto que esta forma de metaloenzima parece ser la única forma operativa dentro de las membranas mitocondriales de las células, y por lo tanto puede desempeñar un papel único en la protección de la mitocondria y la garantía del sistema de producción de energía oxidativa del cuerpo. Sería deseable la inclusión de manganeso en un suplemento dietario.

45 Micronutrientes adicionales que pueden ser incluidos en los suplementos incluyen, pero no se limitan a las vitaminas tales como vitamina A, vitamina C, vitamina E, riboflavina, niacina, niacinamida, ácido pantoténico, piridoxina, cobalamina, biotina, inositol, bitartrato de colina, betaína, y vitamina K y minerales tales como molibdeno, cromo y potasio.

El estrés, el ejercicio y otras condiciones crean radicales libres en el cuerpo, los cuales puede causar daño a los componentes del cuerpo. Para combatir los radicales libres, la presente invención puede incluir los siguientes antioxidantes además de las vitaminas C y E discutidas anteriormente: bioflavonoides cítricos, mezcla de carotenoides, extracto de té verde, y N-acetilcisteína.

50 Además otros saborizantes y aditivos bien conocidos por los expertos en la técnica también pueden añadirse a las formulaciones para hacerlos más apetecibles. Por ejemplo, las formulaciones pueden contener jengibre, boswellia, saborizantes de fruta, colorantes, conservantes y similares.

55 Cuando se ingiere en una forma sólida, la composición nutracéutica de la invención puede contener adicionalmente un vehículo sólido tal como una gelatina o un adyuvante. Cuando se administra en forma líquida, puede agregarse un vehículo líquido tal como agua, petróleo, aceites de origen animal o vegetal tales como aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de soja, o aceite de sésamo, o aceites sintéticos. La composición nutracéutica de la presente

invención también puede contener estabilizantes, conservantes, reguladores, antioxidantes, u otros aditivos conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplificaciones

- 5 Ahora la invención siendo descrita en general, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente para fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no tienen la intención de limitar la invención. Véase también las Figuras 24-28 que acompañan a los ejemplos que se describen a continuación.

Ejemplo I

- 10 La rata del Nilo se utilizó para determinar el efecto del zumo del fruto de la palma (PFJ) en la progresión de la diabetes. En un estudio, 8 ratas diabéticas macho y 4 ratas no diabéticas macho se estudiaron durante un período de 12 semanas. Las ratas eran al comienzo del experimento de aproximadamente de 20 semanas de edad, y al terminar de aproximadamente 32 semanas de edad. A cuatro ratas diabéticas y 2 ratas no diabéticas se les dio agua durante todo el experimento, las ratas restantes (4, diabéticas, 2 no diabéticas) se les dio PFJ equivalentes a 1500 ppm de ácido gálico (GAE).
- 15 El aumento de peso corporal y el consumo de alimentos fueron normales y comparables, aunque aquellos que recibieron PFJ comieron ligeramente menos mientras crecieron ligeramente mejor que los diabéticos que no recibieron PFJ (Tabla 1). Un perfil de lípidos en plasma se estableció para cada rata del Nilo a los 8 meses de edad (después de 12 semanas del experimento). Las muestras de sangre (50 ml) se recogieron del sangrado de las colas después de anestesia ligera (CO₂ + O₂, mezcla 1:1) y se colocan en tubos que contenían EDTA. Después de la
- 20 separación del plasma, TG y TC fueron determinados espectrofotométricamente utilizando kits de Infinity TM. Además, las lipoproteínas del plasma fueron aisladas de muestras de sangre de terminales más grandes usando plasma de rata del Nilo combinada, 2-3 muestras reunidas de ratas en ayunas durante la noche. Gradientes de densidad se prepararon en tubos Beckman Ultra-Clear (Beckman Instruments, Palo Alto, CA) por capas sucesivamente 2 mL de d = solución de 1.24 g/ml, 3 mL de plasma de d = solución de 1.21 g/mL, 2 mL de d =
- 25 solución de 1.063 g/mL, 2.5 mL de d = 1.019 g/mL, y 2.5 mL de d = solución de 1.006 g/mL. Los tubos se centrifugaron a 37,000 rpm durante 48 h a 15°C en un rotor Beckman SW 41 utilizando una ultracentrífuga Beckman L-60 Optima. Después de centrifugar, las fracciones de lipoproteínas se recogieron en densidades preestablecidas: VLDL $d < 1.006$ g/mL, LDL $1.006 < d < 1.063$ g/mL and HDL $1.063 < d < 1.21$ g/mL. El colesterol para cada fracción se determinó utilizando un kit Infinity TM.
- 30 Se midió la glucosa en sangre sin ayunar a las 0 y 11 semanas, mientras que un valor en ayunas se obtuvo en la semana 12, cuando las ratas se sacrificaron. Otras químicas de la sangre y pesos de los órganos se realizaron en la semana 12, así como se muestra en la Tabla 1.

ES 2 474 726 T3

Tabla 1: Perfil diabético después de 12 semanas de zumo del fruto de la palma (PFJ) en ratas del Nilo macho diabéticas y no diabéticas macho.

	Ratas diabéticas		Ratas no diabéticas	
	Chow (5020) bebida:	Chow (5020) bebida:	Chow (5020) bebida:	Chow (5020) bebida:
	agua	PFJ†	agua	PFJ†
	n =4	n =4	n =2	n =2
CHO:GRASA:Prot %cn	57:21:22	57 21 22	57.21 22	57:21:22
Dieta: kcal/g	3 75	3 75	3 75	3.75
Peso corporal (g)				
Inicial (edad: ca. 20 semanas)	90 ± 24	92 ± 12	76 ± 1	77 ± 1
Final (12 semanas)	92 ± 14	110 ± 14	128 ± 9	109 ± 4
Ganancia de peso corporal (g/día)	0.013 ± 0.168	0133 ± 0043	0.415 ± 0.064	0.255 ± 0.049
Consumo de alimento – últimas 4 semanas (g/d)	15.2 ± 5.3	12.4 ± 1.0	13.1 ± 1.7	14.9 ± 2.6
(kcal/d)	57 ± 20	46 ± 4	49 ± 6	56 ± 10
(kcal/d/PC en kg)	620	418	323	514
Consumo de bebidas – últimas 4 semanas (ml/d)				
Agua	116 ± 17	0	20 ± 5	0
Zumo	0	95 ± 18	0	64 ± 14
Consumo de GAE (mg /PC en kg/d)	0	1408 ± 272	0	1039 ± 231
Peso de los órganos (% de PC)				
Hígado	6.84 ± 1.20	2.05 ± 0.35*	3.12 ± 0.08	3.21 ± 0.15
Riñón	2.05 ± 0.35	1.12 ± 0.11*	0.79 ± 0.01	0.79 ± 0.06
Intestino Ciego	5.00 ± 1.86	3.56 ± 0.66	1.21 ± 0.10	1.55 ± 0.09
Tejido Adiposo				
Perirrenal	0.18 ± 0.21	0.55 ± 0.31	1.38 ± 0.23	1.16 ± 1.00
Del epidídimo	0.76 ± 0.98	2.02 ± 0.52	3.00 ± 0.41	2.25 ± 0.39
Inguinal	0.14 ± 0.28	0.65 ± 0.12*	0.88±0.04	0.95 ± 0.37
Longitud (cm)	13.5 ± 0.7	1.48 ± 0.4*	14.3 ± 0.4	1.48 ± 0.4
IMC (kg/m2)	5.01 ± 0.55	4.98 ± 0.39	6.27 ± 0.14	5.01 ± 0.05
IMM (kg/m2)	N/A	N/A	N/A	N/A
Glucosa (mg/dL)				
Glucosa B sin ayunar a las 0 semanas	314 ± 161	313 ± 202	109 ± 15	125 ± 3
Glucosa B sin ayunar a las 11semanas	388 ± 86	306 ± 84	65 ± 23	44 ± 3

(continuación)

Peso de los órganos (% de PC)				
Glucosa en plasma en ayunas a las 12 semanas	659 ± 299	121 ± 37*	87 ± 11	86 ± 4
Plasma (en ayunas, terminal)				
TG (mg/dL)	2369 ± 1724	117 ± 42*	52 ± 1	78 ± 10
TC (mg/dL)	763 ± 377	144 ± 39*	109 ± 46	104 ± 15
VLDL-C (mg/dl)†	571 ± 473	21 ± 6	34	31
LDL-C (mg/dl)†	216 ± 31	39 ± 25*	34	33
HDL-C (mg/dl)†	23 ± 18	83 ± 29	47	39
Relación LDL-C/HDL-C	13.0 ± 8.8	0.44 ± 0.20*	0.72	0.83
Relación TC/HDL-C	39.0 ± 7.0	1.7 ± 0.1*	2.43	2.63
Los valores son la media ± SD (n = 2-4)				
*Significativamente diferente (p<0.05). Grupos de ratas diabéticas comparadas con no diabéticas.				
† Zumo del fruto de palma diluido 1:1 con agua (GAE = 1500 ppm)				
‡ Lipoproteínas de plasma reunido (ratas diabéticas n = 2, no diabéticas n = 1 para cada categoría)				

5 Los niveles de glucosa en sangre sin ayunar al inicio del experimento fueron aproximadamente 3 veces mayor en las ratas diabéticas que en los controles no diabéticos (300+ vs. 100+ mg/dL). Después de 12 semanas, la glucosa en plasma en ayunas fue de 650 mg/dL en las ratas diabéticas alimentadas con agua (controles diabéticos), pero sólo 120 mg/dL en las ratas diabéticas que recibieron PFJ. En las ratas no diabéticas, tanto los grupos de agua y PFJ había glucosa en ayunas <100 mg/dL, que no difieren significativamente entre sí.

10 Los lípidos y lipoproteínas en plasma al final del estudio de 12 semanas diferían entre las ratas diabéticas que recibieron agua o PFJ. Las ratas diabéticas en agua habían elevado severamente los triglicéridos y las VLDL-C, y HDL-C disminuidos. Las ratas diabéticas que recibieron PFJ tenían valores de lípidos en plasma que eran esencialmente normales y casi idénticos a los controles de no diabéticos.

15 En la necropsia, el agotamiento de los depósitos de grasa asociados con la diabetes avanzada en ratas que recibieron agua, no fue observado en el grupo del zumo del fruto de la palma, los cuales eran similares a las ratas no diabéticas. Además, el incremento en el tamaño del hígado y el riñón de las diabéticas en agua se normalizó por el suplemento de PFJ en las diabéticas (Tabla 1).

20 Por lo tanto, proveer zumo del fruto de palma a 1500 ppm GAE como la única fuente de agua, fue capaz de refrenar la progresión de la diabetes en las ratas del Nilo macho viejas (20 semanas de edad), moderadamente diabéticas como se evidencia por los perfiles de la glucosa y de lípidos sangre mejorados (especialmente VLDL y HDL). Las ratas diabéticas sin suplemento avanzaron a poliuria/polidipsia grave (incremento de 6 veces en el consumo de agua) con agrandamiento de los riñones y el hígado y elevación marcada en la glucosa terminal, TG y TC con HDL disminuida.

Ejemplo 2

25 Se llevó a cabo un estudio con 16 ratas del Nilo jóvenes (12 semanas de edad), machos sanas con glucosa en sangre normal (50-55 mg/dL) para determinar si el consumo de PFJ a largo plazo impediría la aparición o incluso prevendría la diabetes. Los animales fueron alimentados con Chow #5020 estándar de rata durante 9 meses bien sea junto con agua o zumo del fruto de palma (1500 ppm GAE). Al final del período de 9 meses, la glucosa en sangre en ayunas fue elevado 2.5x en ratas que recibieron agua en comparación con las ratas que recibieron PFJ, las cuales tuvieron un valor promedio normal <80 mg/dL (Tabla 2).

Tabla 2. Perfil diabética después de 9 meses ± PFJ en ratas del Nilo machos

	Grupo 1 (control, n=8)	Grupo 2 (experimental, n=8)
Dieta		
Alimento	Chow (5020)	Chow (5020)
Bebida	agua	PFJ†
Peso corporal (g)		
Inicial (edad: 12 semanas)	94±14	95±15
Después de 3 meses	119±15	128±19
Después de 7 meses	124±13	130±19
Terminal (9 meses)	124±12	131±17
Ganancia de peso corporal (g/d)	0.11±0.06	0.14±0.05
Consumo de alimento		
(g/d) 1 ^{er} mes	16 ± 5	10 ± 2*
(g/d) al 7 ^o mes	23 ± 8	12 ± 1*
(g/d) al 9 ^o mes	20 ± 5	11 ± 1*
(kcal/d) al 1 ^{er} mes	60 ± 19	38 ± 8
(kcal/d) al 7 ^o mes	86 ± 30	45 ± 4
(kcal/d) al 9 ^o mes	75 ± 19	41 ± 4
Consumo de agua o PFJ		
(ml/d) 1 ^{er} mes	32 ± 19	53 ± 4*
(ml/d) 7 ^o mes	50 ± 20	55 ± 11
(ml/d) 9 ^o mes	68 ± 25	68 ± 11
(kcal/d) al 1 ^{er} mes	0	15 ± 1
(kcal/d) al 7 ^o mes	0	16 ± 2
(kcal/d) al 9 ^o mes	0	19 ± 3
Consumo de energía total (alimento + bebida, 9^o)		
(kcal/d)	75	60
Consumo de GAE, en el 9^o mes (mg/PC en kg/d)	0	779
Glucosa en sangre sin ayunar (mg/dL)		
Al mes 9	401 ± 139	199 ± 100*
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)		
Inicial	54 ± 14	53 ± 25
Después de 3 meses	136 ± 112	39 ± 9*
Después de 7 meses	144 ± 102	72 ± 26
Terminal (después de 9 meses)	190 ± 108	78 ± 57*
Peso de los órganos (% de PC)		
Hígado**	6.30 ± 1.25	4.64 ± 0.89*
Bazo	0.15 ± 0.05	0.18 ± 0.05
Intestino Ciego	2.67 ± 1.11	1.73 ± 0.51*
Hígado	1.30 ± 0.32	0.99 ± 0.10*
Tejido Adiposo		
Del epidídimo	2.58 ± 0.95	2.84 ± 0.51

(continuación)

	Grupo 1 (control, n=8)	Grupo 2 (experimental, n=8)
Peso de los órganos (% de PC)		1.27 ± 0.45
Inguinal	0.84 ± 0.11	1.03 ± 0.19*
Omental	0.89 ± 0.21	0.90 ± 0.24
Grasa marrón de la escápula	1.53 ± 0.73	1.78 ± 0.49
Total (todo lo anterior)	6.66 ± 1.67	7.82 ± 1.47
Adrenales	0.047 ± 0.019	0.050 ± 0.021
Páncreas	0.42 ± 0.05	0.40 ± 0.13
Corazón	0.32 ± 0.04	0.30 ± 0.04
Timo	0.11 ± 0.01	0.14 ± 0.04
Testículos	1.53 ± 0.15	1.46 ± 0.24
Cerebro	0.71 ± 0.06	0.68 ± 0.07
En canal	67 ± 3	70 ± 2
Longitud del cuerpo (cm)	14.1 ± 0.2	14.2 ± 0.6
IMC (Kg/m²)	6.2 ± 0.5	6.4 ± 0.4
Peso corporal (% del PC)		
IMM (Kg/m²)	4.2 ± 0.4	4.5 ± 0.3
TC en Plasma (mg/dL)		
Terminal (9 meses)	361 ± 155	221 ± 98*
TG en Plasma (mg/dL)		
Inicial	75 ± 20	75 ± 24
Después de 3 meses	53 ± 23	57 ± 25
Después de 7 meses	196 ± 104	107 ± 54*
Terminal (9 meses)	585 ± 616	111 ± 67*
Los valores son representados como la media ± SD		
t Zumo del fruto de palma diluido con agua para GAE = 1500 ppm.		
* Significativamente (P< 0.05) diferente		
** En el grupo PFJ, 4/8 de hígados tenían nódulos pálidos.		

5 Al final del estudio, las ratas alimentadas con solamente agua tenían niveles elevados de triglicéridos y de colesterol total además del incremento de la glucosa en sangre en comparación con las ratas alimentadas con PFJ. Las ratas alimentadas con agua también exhibieron hepatomegalia y nefromegalia. El grupo alimentado con agua exhibieron otros síntomas de la diabetes, incluyendo polidipsia y polifagia.

10 El consumo total de calorías durante el mes 9º fue 20% mayor en las diabéticas y su consumo de agua se duplicó durante el período de 9 meses. No obstante, aquellas que recibieron PFJ y consumieron menos calorías crecieron igual que las diabéticas (peso corporal, longitud, IMC, IMM), que revelan el consumo excesivo de calorías (despilfarro) a menudo asociado con la diabetes en estas ratas. Desde el principio las ratas del Nilo bebieron más suplementos con zumo del fruto de palma; presumiblemente debido al contenido de azúcar del PFJ (un estudio posterior muestra que están a favor de las bebidas azucaradas). Sin embargo, este grupo mostró un incremento

mínimo de la bebida a través del tiempo, a diferencia de la polidipsia diabética que se desarrolló en el grupo control (diabéticas). Las ratas que recibieron PFJ tenían riñones e hígados más pequeños que las ratas sin PFJ, las cuales desarrollaron diabetes.

5 El PFJ crónico a 1500 ppm GAE no mostró efectos perjudiciales sobre el crecimiento o el peso de los órganos. La grasa corporal total no fue afectada en ningún grupo, y las reservas de grasa total no se agotaron por la diabetes, ya que la enfermedad no era tan grave en estas 8 ratas que recibieron agua en comparación con las ratas del Ejemplo 1.

10 Los triglicéridos en plasma fueron elevados por 7 meses y aumentaron dramáticamente entre los meses 7-9 como la diabetes desarrollada en ratas que recibieron agua, lo que indica que varias ratas en este grupo estaban comenzando a llegar a la enfermedad avanzada. Por lo tanto, el consumo a largo plazo de PFJ a 1500 ppm en ratas del Nilo sanas, jóvenes, las protegió contra la aparición de la diabetes, tal como se midió por la glucosa, los lípidos en sangre, y el peso de los hígados y los riñones.

Ejemplo 3

15 Se realizó un estudio para determinar el efecto de concentraciones graduales del consumo de PFJ sobre la progresión de la diabetes en ratas del Nilo. Veintiocho ratas del Nilo jóvenes (12 semanas de edad), machos saludables fueron separadas en cuatro grupos. El primer grupo (control) recibió solamente agua durante el período de estudio de 17 semanas. El segundo, tercero y cuarto grupos recibieron zumo de palma en 450 ppm, 900 ppm y 1800 ppm GAE, respectivamente, a lo largo del estudio. Todos los grupos fueron alimentados con Chow estándar #5020 de rata: Después de 17 semanas, las ratas fueron sacrificadas y las mediciones fueron agregadas a los del peso corporal y el consumo de alimentos, tomadas a lo largo del estudio: Los resultados se muestran en la
20 Tabla 3

Tabla 3. Peso corporal, glucosa en sangre y lípidos en plasma de ratas del Nilo machos de 12 semanas de edad alimentadas con Chow y bebiendo agua o dosis graduales de zumo del fruto de palma durante 17 semanas

	Chow 5020			
	Agua	PFJ 450 GAE	PFJ 900 GAE	PFJ 1800 GAE
CHO:GRASA:Prot %en	57:21:22	57:21:22	57:21:22	57:21:22
Dieta: Kcal/g	3.75	3.75	3.75	3.75
Peso corporal (g)				
Inicial (11-13 semanas de edad)	95 ± 20	98 ± 24	95 ± 14	98 ± 12
Después de 9 semanas	108 ± 18	116 ± 22	11 ± 19	110 ± 15
Después de 16 semanas	107 ± 19	116 ± 26	117 ± 19	120 ± 21
Final de las 17 semanas	111 ± 18	122 ± 22	117 ± 18	118 ± 20
Ganancia de peso corporal (g/d)	0.16 ± 0.21	0.32 ± 0.17	0.32 ± 0.17	0.29 ± 0.24
Consumo de alimento				
Durante 3-4 semanas (g/d)	1.43 ± 3.4	15.0 ± 6.8	12.0 ± 2.7	12.8 ± 3.6
Durante 10-11 semanas (g/d)	21.6 ± 9.3 ^{a,b,c}	14.2 ± 2.1 ^a	13.3 ± 2.5 ^b	12.5 ± 2.7 ^c
Durante 14-15 semanas (g/d)	19.8 ± 7.9 ^{a,b,c}	14.5 ± 4.0 ^a	11.7 ± 2.6 ^b	10.4 ± 2.4 ^c
Sobre todo (g/d)	17.7 ± 4.7 ^{a,b}	14.4 ± 4.3	12.2 ± 1.9 ^a	11.8 ± 2.6 ^b
(kcal/d)	66 ± 18 ^{a,b}	54 ± 16	46 ± 7 ^a	44 ± 10 ^b
(kcal/d/kg PC)	609 ± 194 ^{a,b,c}	410 ± 73 ^a	407 ± 116 ^b	381 ± 101 ^c

ES 2 474 726 T3

(continuación)

Consumo de agua o zumo				
(mL/d) 1er mes	26 ± 8 ^{a,b,c}	42 ± 15 ^{a,c}	50 ± 16 ^b	54 ± 8 ^c
(mL/d) 2 ^{do} mes	42 ± 25	45 ± 17	42 ± 11	37 ± 10
(mL/d) 3 ^{er} mes	66 ± 34	62 ± 26	55 ± 20	40 ± 21
(kcal/d) 3 ^{er} mes	0	4 ± 1	8 ± 3	11 ± 6
Consumo de energía total				
Alimento + zumo (Kcal/d)	66 ± 18	58 ± 16	53 ± 7	55 ± 10
Consumo de GAE, 3^{er} mes	0	229	423	508
(mg/kg de PC/d)				
Peso de los órganos (% de PC)				
Hígado	5.40 ± 1.37 ^{a,b}	4.51 ± 0.90	4.29 ± 1.04 ^a	3.84 ± 0.63 ^b
Bazo	0.24 ± 0.25	0.15 ± 0.04	0.12 ± 0.02	0.14 ± 0.02
Intestino ciego	1.99 ± 1.37	1.98 ± 0.46	1.51 ± 0.38	1.73 ± 1.13
Riñón	1.43 ± 0.69 ^{a,b,c}	1.01 ± 0.21 ^a	0.94 ± 0.21 ^b	0.91 ± 0.22 ^c
Tejido Adiposo				
Del epidídimo	2.51 ± 0.74	2.37 ± 1.12	2.99 ± 0.85	2.93 ± 1.30
Perirrenal	0.81 ± 0.37	0.84 ± 0.61	1.26 ± 0.52	1.29 ± 0.55
Inguinal	0.76 ± 0.24	0.74 ± 0.25	0.91 ± 0.14	0.93 ± 0.26
Omental	0.89 ± 0.25	1.07 ± 0.43	0.95 ± 0.32	1.12 ± 0.34
Grasa marrón de la escápula	1.30 ± 0.88	1.60 ± 1.36	1.68 ± 0.62	2.02 ± 0.84
Total (todo lo anterior)	6.26 ± 1.03	6.63 ± 3.30	7.79 ± 1.98	8.29 ± 3.03
Adrenales	0.048 ± 0.021	0.041 ± 0.007	0.035 ± 0.008	0.049 ± 0.010
Páncreas	0.49 ± 0.06	0.47 ± 0.03 ^{a,b}	0.61 ± 0.17 ^a	0.62 ± 0.14 ^b
Corazón	0.34 ± 0.04	0.32 ± 0.05	0.32 ± 0.06	0.30 ± 0.04
Timo	0.10 ± 0.05	0.09 ± 0.03	0.13 ± 0.04	0.12 ± 0.04
Testículos	1.34 ± 0.22	1.36 ± 0.32	1.49 ± 0.30	1.30 ± 0.36
En canal	68 ± 2	66 ± 8	70 ± 3	70 ± 1
Longitud del cuerpo (cm)	13.9 ± 0.6	14.1 ± 0.6	14.1 ± 0.6	13.9 ± 0.6
IMC (Kg/m2)	5.71 ± 0.56	6.16 ± 0.77	5.87 ± 0.51	6.08 ± 0.91
IMM (Kg/m2)	3.90 ± 0.26	4.04 ± 0.55	4.09 ± 0.28	4.26 ± 0.64

(continuación)

Glucosa en sangre (en ayunas (mg/dL)				
Inicial (tiempo 0, GTT)	87 ± 96	69 ± 40	68 ± 44	125 ± 150
1 hora (GTT)	285 ± 153	272 ± 176	263 ± 198	268 ± 187
Después de 9 semanas	175 ± 145 ^{a,b,c}	79 ± 40 ^a	786 ± 2 ^b	34 ± 6 ^c
Después de 16 semanas	180 ± 130 ^{a,b}	147 ± 117 ^c	82 ± 58 ^a	45 ± 17 ^{b,c}
Final 17 semanas (tiempo 0, GTT)	126 ± 120 ^a	82 ± 51	67 ± 34	52 ± 21 ^a
Glucosa en sangre (en ayunas (mg/dL)				
1 hora (GTT)	350 ± 191	481 ± 182	354 ± 139	342 ± 133
Promedio Final de 16 +17 semanas	139 ± 109 ^{a,b}	95 ± 50	74 ± 46 ^a	48 ± 16 ^b
Insulina en plasma final (mg/mL)	3.38 ± 1.57 ^a	1.63 ± 1.29 ^{b,c}	5.71 ± 1.56 ^b	620 ± 2.43 ^{a,c}
Lípidos en hígado				
TC (mg/g)	21.1 ± 8.6	18.4 ± 9.2	21.7 ± 8.6	24.3 ± 10.7
TG (mg/g)	51.4 ± 33.3 ^{a,b}	52.7 ± 16.9 ^c	84.4 ± 23.7 ^{a,c}	81.8 ± 32.7 ^b
Plasma				
TC (mg/dL)				
Final 17 semanas	401 ± 238 ^{a,b,c}	193 ± 35 ^a	154 ± 39 ^b	172 ± 78 ^c
TG (mg/dL)				
Inicial	85 ± 35	82 ± 46	85 ± 18	99 ± 102
Final 17 semanas	224 ± 189 ^{a,b,c}	116 ± 70 ^a	86 ± 47 ^b	65 ± 30 ^c
Orina				
PH, final 17 semanas	6.2 ± 0.4	6.1 ± 0.2 ^a	6.6 ± 0.3	6.7 ± 0.8 ^a
Proteína, final 17 semanas (mg/dL)	118 ± 106	58 ± 46	98 ± 136	130 ± 97

(continuación)

Los valores son la media \pm SD (n = 6-7)

GTT = Prueba de Tolerancia a la Glucosa

PFJ = Zumo del Fruto de Palma

GAE = Equivalentes de ácido gálico

a,b,c.. Promedios en serie que comparten un superíndice común son significativamente diferentes ($p < 0.05$) utilizando un ANOVA de una vía y la prueba PLSD de Fisher.

5 Las ratas en todos los grupos crecieron en aproximadamente la misma longitud y peso (calculado como IMC e IMM), aunque el grupo de control (agua) pesó ligeramente menos al final y este grupo tenía nefromegalia, asociada con el incremento del consumo de agua que fue obvia por 12 semanas. Las ratas de control también comieron más, presumiblemente para compensar la pérdida de glucosa en la orina o para la utilización de glucosa fallida por los tejidos. El peso del riñón tenía una relación inversa al consumo de PFJ, pero parecía nivelarse a 900 GAE. No se encontraron diferencias entre los grupos por el peso adiposo. La glucosa en sangre elevada observada en las ratas de control indicó que la aparición de la diabetes fue antes de la semana 9. Al igual que en estudios anteriores, la se observó hepatomegalia terminal en el grupo de agua y el peso del hígado y la glucosa en sangre disminuyeron al incrementarse la concentración de PFJ, con valores normales encontrados en 900 GAE y por encima. Incluso 450 GAE tuvo un efecto de disminución significativo en el colesterol total en plasma y los triglicéridos, los cuales mejoraron ligeramente solo a 900 GAE y 1800 GAE.

15 Los datos demuestran que el PFJ ayuda a proteger contra el desarrollo y la progresión de la diabetes Tipo 2, con el efecto de protección esencialmente completo en 900 GAE. Se presentó un efecto dependiente de la dosis en algunas químicas sanguíneas, pero no para todas las mediciones.

Ejemplos 4

20 Se realizó Un cuarto estudio para determinar el efecto de PFJ en 11 ratas del Nilo machos mayores (28 semanas de edad) con diabetes temprana (media de glucosa > 110 mg/dL). Un grupo de ratas recibió una dieta de sólo agua, y el otro grupo recibió PFJ a 1500 ppm GAE durante 20 semanas (5 meses). Ambos grupos fueron alimentados con Chow de rata estándar # 5020 (Tabla 4).

Tabla 4. Perfil diabético después de 20 semanas de PFJ en ratas del Nilo machos.

	Dieta	
	Chow (5020) bebida: agua	Chow (5020) bebida: PFJ†
CHO:GRASA:Prot %en	57:21:22	57:21:22
Dieta: Kcal/g	3.75	3.75
Peso corporal (g)		
Inicial (edad: 28 semanas)	135 \pm 638	125 \pm 19
Después de 12 semanas	149 \pm 24	120 \pm 11
Final, 20 semanas	140 \pm 24	116 \pm 13
Peso en Canal (g)	90 \pm 16	78 \pm 7
Largo del cuerpo (cm)	14.8 \pm 0.4	14.2 \pm 0.2*

ES 2 474 726 T3

(continuación)

IMC (Kg/m²)	6.4 ± 0.6	5.8 ± 0.5
IMM (Kg/m²)	4.1 ± 0.6	3.9 ± 0.3
Consumo de alimentos (g/d)	21 ± 4	13 ± 1
(kcal/d)	79 ± 14	47 ± 5
Consumo de bebidas (ml/d)		
Agua	85 ± 21	
Zumo		68 ± 11*
Kcal con zumo por día	0	19 ± 3
Consumo de energía total (alimento + bebida)		
kcal/d	79 ± 14	66 ± 8
Consumo de GAE (mg /kg BW/d)	0	879 ± 142
Peso de los órganos (% DE PC)		
Hígado	7.75 ± 1.78	5.80 ± 1.00*
Bazo	0.153 ± 0.037	0.154 ± 0.032
Intestino ciego	2.28 ± 0.55	2.43 ± 0.73
Riñón	1.42 ± 0.41	1.13 ± 0.20
Tejido Adiposo		
Del epidídimo	2.98 ± 0.92	2.18 ± 0.98
Perirrenal	0.93 ± 0.42	0.76 ± 0.57
Inguinal	0.83 ± 0.29	0.71 ± 0.19
Omental	1.14 ± 0.41	0.74 ± 0.25
Grasa Marrón de la Escápula	1.41 ± 0.40	1.30 ± 0.44
Total (todo lo anterior)	7.30 ± 2.14	5.69 ± 2.01
Adrenales	0.042 ± 0.002	0.044 ± 0.009
Páncreas	0.208 ± 0.069	0.264 ± 0.073
Grasa de Páncreas	0.446 ± 0.129	0.223 ± 0.132*
Corazón	0.319 ± 0.035	0.319 ± 0.042
Timo	0.114 ± 0.015	0.085 ± 0.016*
Testículos	1.30 ± 0.48	1.37 ± 0.20
Cerebro	0.63 ± 0.06	0.71 ± 0.05*

(continuación)

Glucosa B en Ayunas a la semana 0 (mg/dL)	97 ± 24	124 ± 83
Glucosa B sin ayunar a la semana 0 (mg/dL)	396 ± 137	406 ± 124
Glucosa B sin ayunar a la semana 12 (mg/dL)	423 ± 88	294 ± 134
Glucosa B en ayunas a la semana 20 (mg/dL)	270 ± 188	125 ± 75
Glucosa B en ayunas delta 0 - 20 semanas (mg/dL)	173 ± 168	16 ± 9*
GTT después de 20 semanas (mg/dL)		
Tiempo 0	270 ± 188	125 ± 75
Después de 1 hora	587 ± 98	381 ± 178*
Después de 3 horas	344 ± 259	194 ± 185
TC en Plasma (mg/dL)		
Inicial	719 ± 999	723 ± 512
TC en Plasma (mg/dL)		
Final, semana 20	558 ± 408	390 ± 110
TG en Plasma (mg/dL)		
Inicial	200 ± 96	336 ± 172
Final, semana 20	652 ± 488	108 ± 60*
Lípidos en hígado		
TC (mg/g)	9.5 ± 5.1	15.0 ± 0.4*
TG (mg/g)	7.7 ± 3.6	12.4 ± 3.7
Los valores son la media ± SD (n = 5-6)		
t Zumo del fruto de palma diluido con agua (GAE=1500 ppm)		
* Significativamente diferente (p < 0.05)		

5 Al igual que en estudios anteriores, el consumo de alimentos fue menor en las ratas PFJ, las cuales eran ligeramente más pequeñas y perdieron peso durante el estudio, mientras que las diabéticas ganaron peso. Sin embargo, la reducción calórica fue compensada en cierto modo por el azúcar natural en el zumo de modo que la reducción del consumo de energía (15%) no fue significativa. En el análisis final, las ratas alimentadas con PFJ eran más cortas con una tendencia por menor IMC e IMM. Después del período de 20 semanas, las ratas que recibieron PFJ tenían menos polidipsia y polifagia, lo que sugiere una mejora en los síntomas de la diabetes. Los hígados fueron significativamente más pequeños en las ratas suplementadas con PFJ, pero una tendencia por los riñones más pequeños no fue estadísticamente significativa en comparación con las ratas que recibieron agua solamente. 10 Además, el grupo de agua mostró un incremento de glucosa en sangre de casi 200 mg/dL durante el período de 20 semanas, mientras que la glucosa en sangre se mantuvo sin cambios en el grupo de PFJ. Se observaron más resultados sorprendentes en el colesterol total en plasma en ayunas (TC), el cual disminuyó un 22% y un 46% en los grupos de agua y PFJ, respectivamente, durante el período de 20 semanas. Más sorprendente fue el incremento de 15 3 veces en los triglicéridos en plasma en el grupo de agua, en contraste con la disminución de casi el 70% de los valores normales en el grupo PFJ.

Por lo tanto, incluso en las ratas del Nilo machos mayores que muestran la aparición de diabetes, la suplementación con PFJ a 1500 ppm GAE fue capaz de impedir avance de diabetes adicionales o realmente mejoró varios índices diabéticos, especialmente glucosa en sangre y triglicéridos en plasma.

5 Complementando PFJ rico en compuestos fenólicos a 450-1800 ppm GAE, mostró un efecto protector dependiente de la dosis contra el desarrollo de diabetes tipo 2 en el modelo de rata del Nilo. Específicamente, el PFJ mantuvo una glucosa más baja y evitó el incremento de la glucosa en ratas del Nilo jóvenes, y también se previno el incremento de triglicéridos en ratas ingenuas, o incluso disminuyó en algunos casos en ratas con diabetes modesta. El PFJ dio como resultado en un menor consumo de alimentos y agua y protegido contra el agrandamiento del riñón y de nefritis en fase terminal. Sin estar limitado por la teoría, la hipótesis es que uno o más compuestos fenólicos (o algún otro componente no identificado) en el PFJ actuaron como potentes antioxidantes solubles en agua en células β pancreáticas para proteger las mitocondrias a partir de especies de oxígeno reactivas (ROS) que por último destruyen las células β en ratas sin suplementos.

Ejemplo 5

15 Se estudiaron ratones APoE^{-/-} (deficiencia de apolipoproteína E), porque desarrollaron lípidos y glucosa en sangre elevados, que conducen a la aterosclerosis a medida que la enfermedad avanza. Los ratones fueron alimentados con una dieta purificada (Tabla 5) durante 10 semanas con y sin PFJ añadido a la dieta y agua a 1050 ppm equivalentes de ácido gálico (GAE) para determinar si el PFJ podría favorablemente mejorar su perfil de riesgo de lípidos.

Tabla 5. Composición de la dieta para ratones ApoE^{-/-}

Ingrediente	gramo por 1.0 kilo	
	Control	PFJ
Caseína	110	110
Lactoalbúmina	110	110
Dextrosa	188	188
Almidón de maíz	316 (+60/gel)*	316 (+60/gel)**
Grasa:		
Grasa de leche retirado el colesterol	60	60
Aceite de palma	68	68
Aceite de soja	22	22
Mezcla mineral (Ausman -Hayes)	50	50
Mezcla de vitaminas (Hayes -Cathcart)	12	12
Cloruro de colina	3	3
Colesterol	0.8	0.8
* 60 g de almidón de maíz agregados a 800 mL de agua para el gel		
** 60 g de almidón de maíz agregado a 800 mL de zumo de palma para el gel y los ratones recibieron PFJ como suministro de agua		

20

En el sacrificio, no se observaron diferencias en la glucosa en sangre en ayunas (la cual esencialmente se duplicó en los dos grupos a medida que maduraban). Igualmente el colesterol total en plasma (TC) no se vio afectado, pero la medición de los triglicéridos en plasma (TG) fue de aproximadamente 50% menor en los ratones que recibieron

5 PFJ. Además, la reserva adiposa reveló una reducción del 40% ($p < 0.05$) vinculado a un peso 30% menor ($p < 0.05$) en ratones con PFJ en comparación con los controles que no recibieron PFJ. Esto sugiere que el PFJ estaba mejorando la disposición de la energía (pérdida) en el creyente del ratón apoE, para producir menor TG en ayunas el cual se reflejó en tejido adiposo y peso corporal más bajos. Otros órganos no se vieron afectados. Este perfil inducido con PFJ es la antítesis del Síndrome Metabólico (TG y glucosa alto y adiposidad incrementada) asociado con resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (Tabla 6).

Tabla 6. Consumo de alimentos y fluidos y peso de los órganos de los ratones apoE^{-/-} alimentados con dieta sin o con zumo de palma durante 10 semanas

	Control	Zumo de palma**
Peso corporal (g)		
Inicial	23.9 ± 0.9	24.0 ± 2.4
Final (10 semanas)	32.8 ± 1.5	30.3 ± 1.4*
Peso promedio ganado/d (mg)	127	90*
Consumo de alimentos (g/d)	6.6 ± 0.2	7.1 ± 0.1
Consumo de bebidas (mL/d)		
Agua	4.3 ± 1.	0
Zumo	0	7.5 ± 0.4
Consumo de fluidos Total † (mL/d)		
Agua	6.2	0
Zumo	0	10.7
Peso de los órganos(g)		
Hígado	1.30 ± 0.15	1.34 ± 0.09
Tejido Adiposo		
Perirrenal	0.39 ± 0.16	0.18 ± 0.06*
Del epidídimo	1.00 ± 0.27	0.61 ± 0.18*
Combinados (peri.+epi)	1.39 ± 0.42	0.89 ± 0.24*
Riñón	0.392 ± 0.041	0.361 ± 0.023
Páncreas	0.105 ± 0.020	0.089 ± 0.010
Bazo	0.091 ± 0.016	0.089 ± 0.010
Intestino ciego	0.203 ± 0.065	0.247 ± 0.039
Testículos	0.160 ± 0.020	0.180 ± 0.024
Plasma a las 10 semanas		
TC (mg/dL)	1379 ± 171	1443 ± 80
TG (mg/dL)	154 ± 42	106 ± 15*

(continuación)

	Control	Zumo de palma**
retinol (mg/dL)	27 ± 7	28 ± 6
α-tocoferol (mg/dL)	2713 ± 480	2617 ± 407
Relación mol. α-toc/col (mmol/mmol)	1.77 ± 0.27	1.63 ± 0.23
Glucosa (mg/dL)	117 ± 39	121 ± 31
TNF-α	153 ± 37	152 ± 40

** PFJ a 1050 mg/L GAE (equivalentes de ácido gálico)

Valores son la media ± SD (n = 9-10)

† Glucosa en sangre analizados tras 15 horas en ayunas

* Significativamente diferente p < 0.05

Ejemplo 6

5 Ratones de la cepa Balb-c (ratones destetados machos y hembras) fueron alimentados con Chow de laboratorio #5020 durante 8 semanas (Tabla 8). El agua para beber se complementó con PFJ, de manera que el consumo diario final fue de aproximadamente 300 mg GAE/kg peso corporal/día.

10 Los ratones que recibieron PFJ ganaron 30% menos de peso (tendencia NS) a pesar de que consumieron significativamente más comida (p <0.05), haciendo de esta manera su eficiencia de alimentos (ganancia de g/kcal) mucho menor (40%) (Tabla 7). La reserva adiposa fue 30% menos en ratones con PFJ (tendencia NS), y la glucosa en sangre final en ayunas fue significativamente menor por 25% (p <0.05). Se previno la importancia en el peso de los órganos debido a la mezcla de las diferencias de tamaño de machos y hembras indujo amplia variación en los pesos reales observados, pero las tendencias fueron consistentes y claras. Sin estar limitado por la teoría, los datos sugieren que en esta cepa, tal como en ratones apoE-/- machos, el suplemento de PFJ facilitó disposición de energía para impactar favorablemente la glucosa en sangre y las reservas de tejido adiposo, dando por resultado

15 menos peso corporal y un perfil general antidiabético.

Tabla 7. Consumo de alimento y fluidos y peso de los órganos de ratones Balb-c machos y hembras alimentados con dieta Chow y bebiendo agua o zumo del fruto de palma (PFJ) durante 8 semanas

	Dieta	
	Chow 5020 bebida: agua	Chow 5020 bebida: PFJ
CHO: GRASA: Prot %en	57:21:22	57:21:22
Dieta: Kcal/g	3.75	3.75
Peso corporal (g)		
Inicial (prom. 8 semanas de edad)	22.8 ± 3.1	23.2 ± 3.8
Final (8 semanas)	26.0 ± 4.2	25.4 ± 3.1
Ganancia de peso corporal (g/día)	3.1 ± 5.0	2.2 ± 3.3
Consumo de alimentos (g/d)	3.4 ± 0.5	4.1 ± 0.7*

ES 2 474 726 T3

(continuación)

	Dieta	
	Chow 5020 bebida: agua	Chow 5020 bebida: PFJ
(kcal/d)	12.8 ± 1.8	15.4 ± 2.6
(kcal/d/ PC en kg)	492	606
Eficiencia alimentaria (kcal/ganancia en g)	3.9 ± 0.7	7.0 ± 0.8
Consumo de bebidas (ml/d)*		
Agua	3.4 ± 0.7	0
Zumos	0	8.6 ± 2.6*
Consumo de GAE (mg/PC en kg/d)	0	294 ± 89
Peso de los órganos (% de PC)		
Hígado	3.86 ± 0.34	3.91 ± 0.42
Riñones	1.30 ± 0.14	1.42 ± 0.17
Bazo	0.37 ± 0.09	0.32 ± 0.07
Intestino ciego	1.51 ± 0.29	1.52 ± 0.21
Testículos	0.71 ± 0.09	0.67 ± 0.09
Ovario/Úterus	0.64 ± 0.14	0.96 ± 0.23*
Tejido Adiposo		
Perirrenal	1.07 ± 0.77	0.70 ± 0.57
Del epidídimo	3.24 ± 1.37	2.53 ± 1.20
Inguinal	1.33 ± 0.43	1.02 ± 0.47
Reservas de grasa Total	5.64 ± 2.45	4.25 ± 2.06
Plasma (15 horas en ayunas)		
Glucosa (mg/dL)	119 ± 20	90 ± 16*
TC (mg/dL)	137 ± 50	131 ± 28

Los valores son la media ± SD (n = 10)

T Zumos del fruto de palma diluido 1:1 con agua (GAE = 1475 ppm)

* Significativamente diferente (p < 0.05)

‡ Los líquidos fueron endulzados con Splenda 3 g/L

Ejemplo 7

- 5 En un modelo de rata convencional (Sprague-Dawley machos) se observaron tendencias similares tal como en los Ejemplos 5 y 6 (Tabla 8). Ratas destetadas fueron alimentadas con una dieta purificada que contiene 0 ó 3000 ppm

5 de PFJ GAE incorporado a la dieta misma durante un período de 4 semanas. El consumo de alimentos y la ganancia de peso corporal fueron similares entre los grupos, aunque tiende a ser menor en las ratas de PFJ. El consumo de agua fue mayor en las ratas alimentadas con PFJ y los riñones pesaron más en este grupo ($p < 0.05$ para ambos). Los intestinos ciegos eran más grandes, y las reservas adiposas eran significativamente más pequeñas con la suplementación de PFJ, y el peso de otros órganos no se afectó. La glucosa y el colesterol fueron similares y normales para ambos grupos. Los datos indican que el PFJ puede reducir las reservas adiposas, y que tiene un efecto diurético en los riñones que conduce a su agrandamiento al procesar el flujo de orina adicional. Este resultado es similar a agentes diuréticos clínicos utilizados para inducir a bajar la presión sanguínea en los humanos, y esto sugiere como un resultado y aplicación de PFJ en un entorno clínico humano.

Tabla 8. Consumo de alimentos y fluidos y peso de los órganos de las ratas SD macho alimentadas con Chow y agua o zumo del fruto de palma (PFJ) durante 4 semanas (Estudio 1 de SD).

	Chow 5008			
	Agua	PFJ GAE=450 ppm	PFJ GAE=900 ppm	PFJ GAE=1800 ppm
Peso corporal (g)				
Inicial (edad: 22 d)	63 ± 3	63 ± 3	62 ± 3	63 ± 5
Valor medio (2 semanas)	191 ± 9	186 ± 13	187 ± 10	188 ± 13
Final (4 semanas)	311 ± 17	301 ± 22	301 ± 22	305 ± 16
Ganancia de peso corporal (g/d)	8.3 ± 0.5	8.0 ± 0.6	8.0 ± 0.6	8.2 ± 0.4
Consumo de alimentos (g/d)	21.7 ± 0.4	21.4 ± 0.2	21.6 ± 0.6	21.0 ± 0.6
(kcal/d)	78 ± 1	77 ± 1	78 ± 2	76 ± 2
Eficiencia alimentaria (kcal/ganancia en g)	9.4 ± 0.3	9.1 ± 0.9	9.7 ± 1.0	9.2 ± 0.8
Consumo de bebidas (ml/d)				
Agua o zumo	32.0 ± 0.6 ^{a,b,c,d}	41.7 ± 1.1 ^{a,e,f}	51.3 ± 5.1 ^{c,e}	50.6 ± 5.0 ^{d,f}
GAE (mg/PC en Kg/d)	0	62 ± 2	153 ± 15	299 ± 30
Producción de Orina (ml/d)	22 ± 15	18 ± 7	37 ± 14	32 ± 23
Peso de los órganos (% de PC)				
Hígado	3.54 ± 0.15	3.54 ± 0.19	3.58 ± 0.19	3.62 ± 0.13
Bazo	0.256 ± 0.038	0.252 ± 0.026	0.240 ± 0.020	0.257 ± 0.029
Riñón	0.915 ± 0.068 ^a	0.922 ± 0.061 ^d	0.974 ± 0.075	1.002 ± 0.084 ^{a,b}
Intestino Ciego	2.02 ± 0.21 ^{a,b}	2.14 ± 0.42 ^{c,d}	2.82 ± 0.58 ^{a,c}	2.86 ± 0.56 ^{b,d}
Páncreas	0.42 ± 0.07	0.37 ± 0.07	0.39 ± 0.06	0.38 ± 0.06
Adrenal	0.023 ± 0.004	0.025 ± 0.003 ^a	0.023 ± 0.003	0.022 ± 0.003 ^a
Testículos	0.960 ± 0.03	0.973 ± 0.089	0.934 ± 0.070	0.946 ± 0.071
Corazón	0.36 ± 0.01	0.37 ± 0.03 ^a	0.34 ± 0.02 ^a	0.36 ± 0.02
Timo	0.22 ± 0.03	0.22 ± 0.02	0.19 ± 0.03	0.22 ± 0.04

ES 2 474 726 T3

(continuación)

Cerebro	0.61 ± 0.05	0.61 ± 0.05	0.62 ± 0.04	0.63 ± 0.04
En canal	75 ± 2	75 ± 1	74 ± 1	74 ± 1
Tejido Adiposo				
Perirrenal	0.72 ± 0.20	0.66 ± 0.28	0.62 ± 0.25	0.60 ± 0.16
Del epidídimo	0.74 ± 0.24	0.78 ± 0.27	0.72 ± 0.17	0.68 ± 0.13
Inguinal	1.19 ± 0.30	1.17 ± 0.28	1.22 ± 0.18	1.15 ± 0.10
Omental	0.59 ± 0.18	0.73 ± 0.16	0.69 ± 0.20	0.66 ± 0.13
Total (Todas las reservas de grasa)	3.24 ± 0.81	3.34 ± 0.96	3.26 ± 0.73	3.09 ± 0.39
Longitud (cm)	20.7 ± 0.5	21.0 ± 0.5	20.9 ± 0.5	20.7 ± 0.7
IMC (kg/m ²)	7.2 ± 0.2	7.1 ± 0.6	6.9 ± 0.5	7.2 ± 0.2
IMM (kg/m ²)	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.1
Análisis de sangre				
BUN - Nitrógeno de urea en sangre	14.5 ± 3.4 ^{a,b}	13.8 ± 1.3 ^c	12.0 ± 1.9 ^a	10.4 ± 2.1 ^{b,c}
Albúmina	3.50 ± 0.11 ^a	3.43 ± 0.14	3.47 ± 0.18 ^b	3.30 ± 0.15 ^{a,b}

Los valores son la media ± SD(n=6)

*Significativamente diferente (P<0.05).

† Zumo del fruto de palma en agua a niveles graduales.

5

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descrita aquí. Por lo tanto debe entenderse que las realizaciones anteriores son presentadas a modo de ejemplo solamente y que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede ponerse en práctica de otro modo que como se describe específicamente.

REIVINDICACIONES

1. Un extracto soluble en agua de un fruto del genero *Elaeis* para uso en el tratamiento de un desequilibrio metabólico en un mamífero.
- 5 2. El extracto para uso de la reivindicación 1, en donde dicho extracto es en una composición nutracéutica o farmacéutica.
3. El extracto para uso de la reivindicación 1, en donde dicho extracto soluble en agua contiene compuestos fenólicos.
- 10 4. El extracto para uso de la reivindicación 3, en donde dichos compuestos fenólicos comprenden ácido vanílico, ácido clorogénico, catequina, ácido cafeico, ácido protocatéquico, ácido gentísico, 4-hidroxibenzoato, ácido cumárico, ácido ferúlico, o hidrato de rutina.
5. El extracto para uso de la reivindicación 1, en donde se aplican uno cualquiera o más de los siguientes,
 - a) dicho extracto es del licor de vegetación del proceso de molienda del aceite de palma y es el zumo del fruto de la palma;
 - b) tratar el desequilibrio metabólico comprende además mejorar una secreción o sensibilidad de insulina; y
 - 15 c) tratar el desequilibrio metabólico comprende además reducir un nivel de glucosa en sangre.
- 20 6. El extracto para uso de la reivindicación 1, en donde dicho desequilibrio metabólico es seleccionado del grupo que consiste de: diabetes mellitus, diabetes gestacional, defectos genéticos de la función de células β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, inducido por fármacos o productos químicos, infecciones, otros síndromes genéticos asociados con la diabetes, un estado prediabético, y el síndrome metabólico.
7. El extracto para uso de la reivindicación 6, en donde se aplica uno cualquiera o más de los siguientes,
 - a) el desequilibrio metabólico es diabetes mellitus, y en donde opcionalmente
 - i) diabetes mellitus es tipo I,
 - ii) diabetes mellitus es tipo II,
 - 25 iii) diabetes mellitus es Diabetes Autoinmune Latente en adultos, y
 - iv) mediante el cual el tratamiento de la diabetes mellitus en el mamífero, impide una complicación médica secundaria de la diabetes mellitus, y en donde aún más opcionalmente, en la parte iv) la complicación médica secundaria de la diabetes mellitus comprende enfermedades del corazón, apoplejía, hipertensión, retinopatía, cataratas, nefropatía, neuropatía, enfermedad vascular periférico, enfermedad dental, gastroparesia, disfunción sexual, o complicaciones durante el embarazo;
 - 30 b) el desequilibrio metabólico es el síndrome metabólico, y en donde opcionalmente el tratamiento de síndrome metabólico comprende el tratamiento de uno o más criterios de diagnóstico, y en donde aún más opcionalmente dichos criterios de diagnóstico es seleccionado del grupo que consiste de circunferencia de la cintura, triglicéridos, HDL, presión arterial, y nivel de glucosa en ayunas; y
 - 35 c) el desequilibrio metabólico es un estado prediabético y el mamífero tiene uno o más factores de riesgo para la diabetes mellitus, y en donde opcionalmente
 - i) el estado prediabético comprende nivel de glucosa en ayunas alterada o intolerancia a la glucosa, y/o
 - ii) dichos uno o más factores de riesgo para la diabetes mellitus es seleccionado del grupo que consiste de: la edad, la inactividad física, índice de masa corporal anormal, la predisposición genética, el origen étnico, la hipertensión, el síndrome de ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular, la glucosa en ayunas alterada anterior o tolerancia a la glucosa, y otras condiciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina.
 - 40

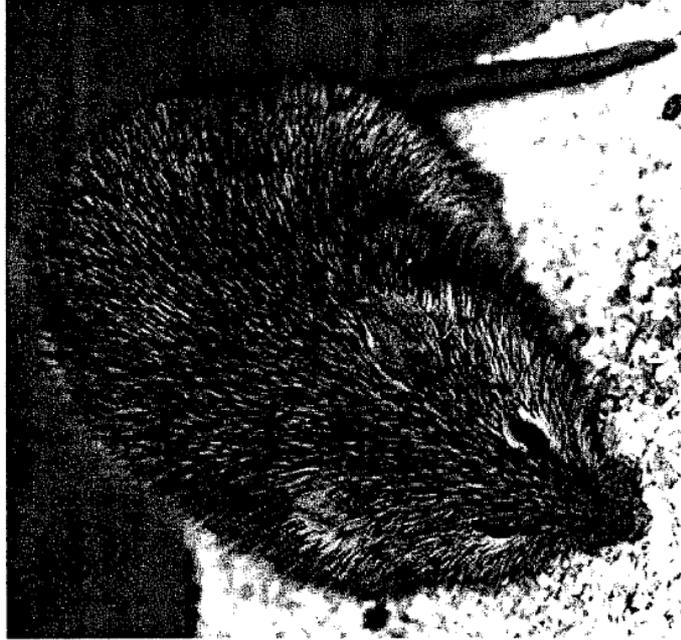


Figura 1

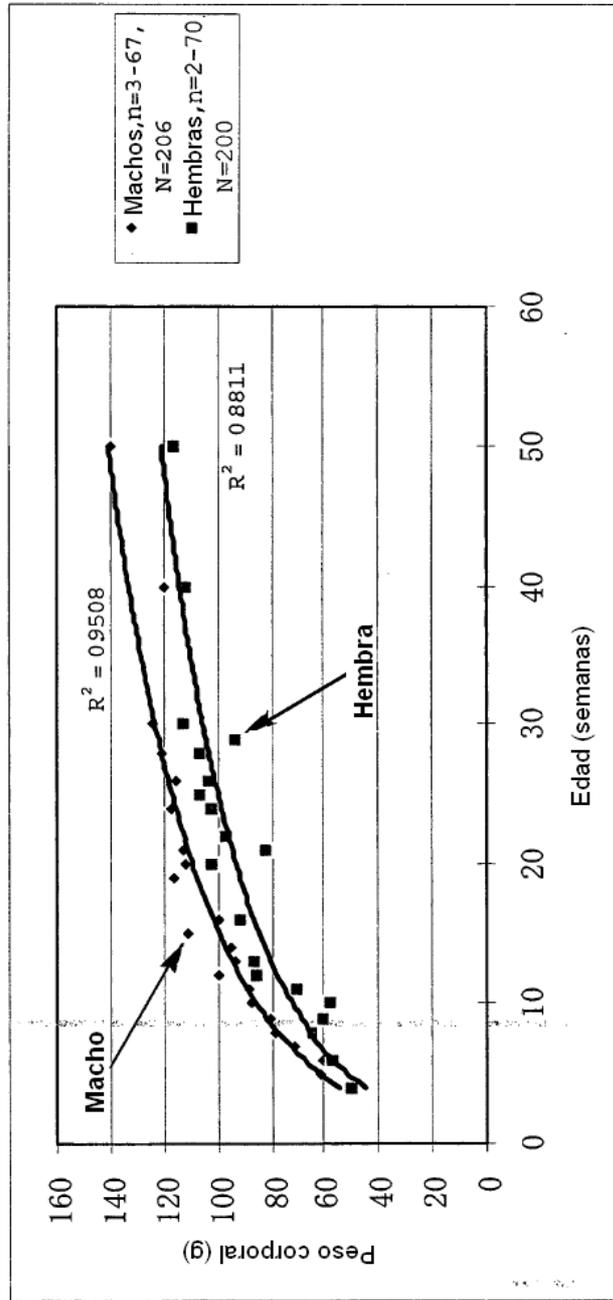
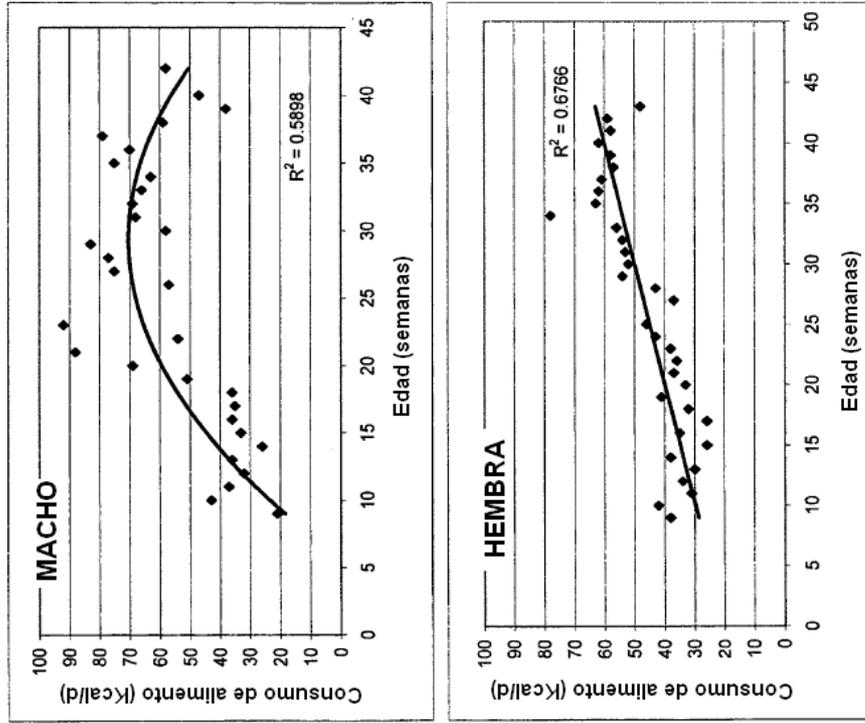


Figura 2

Figura 3



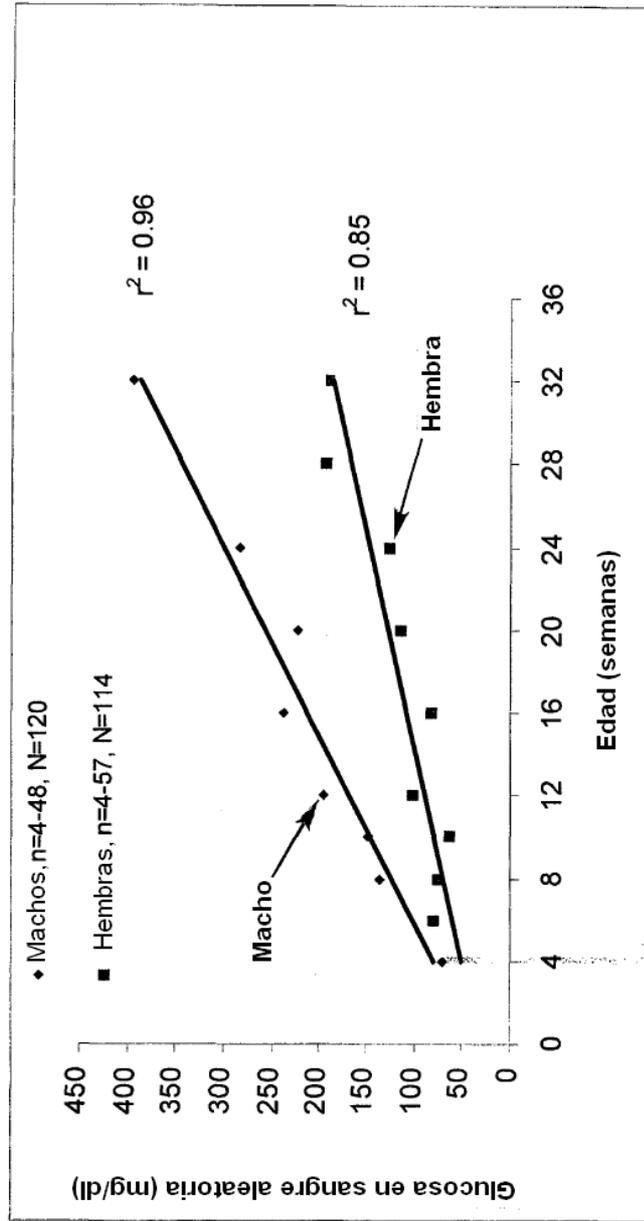


Figura 4

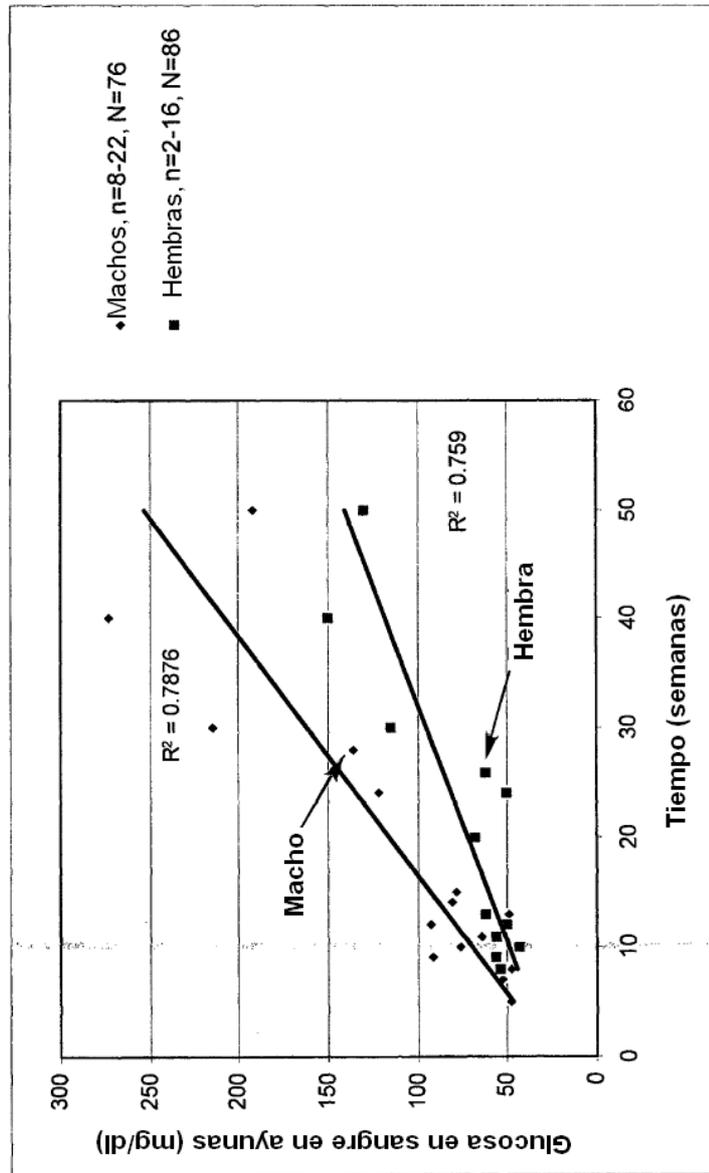


Figura 5

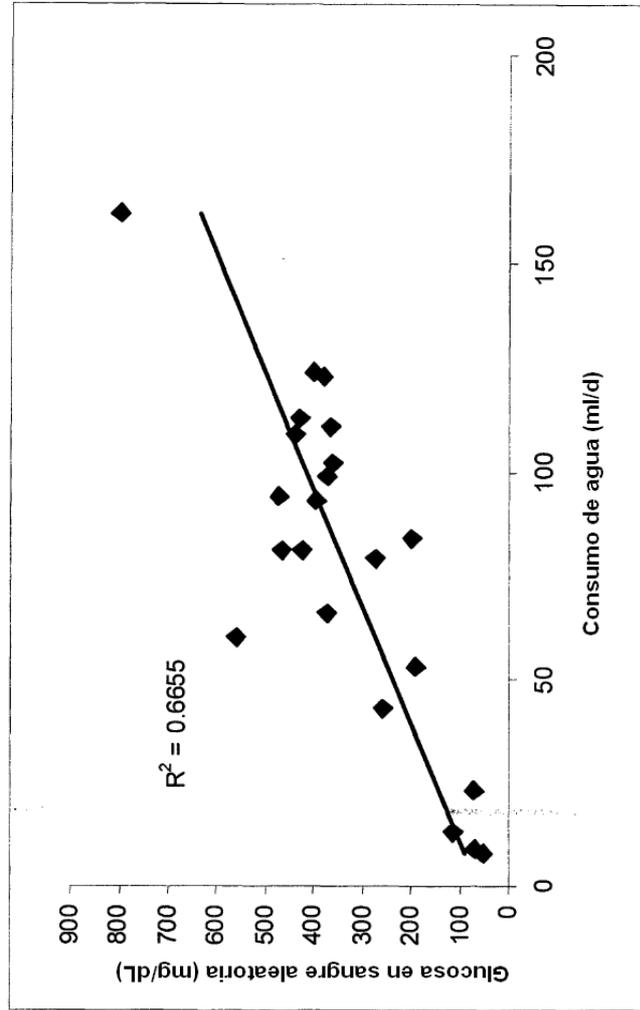


Figura 6

Figura 7

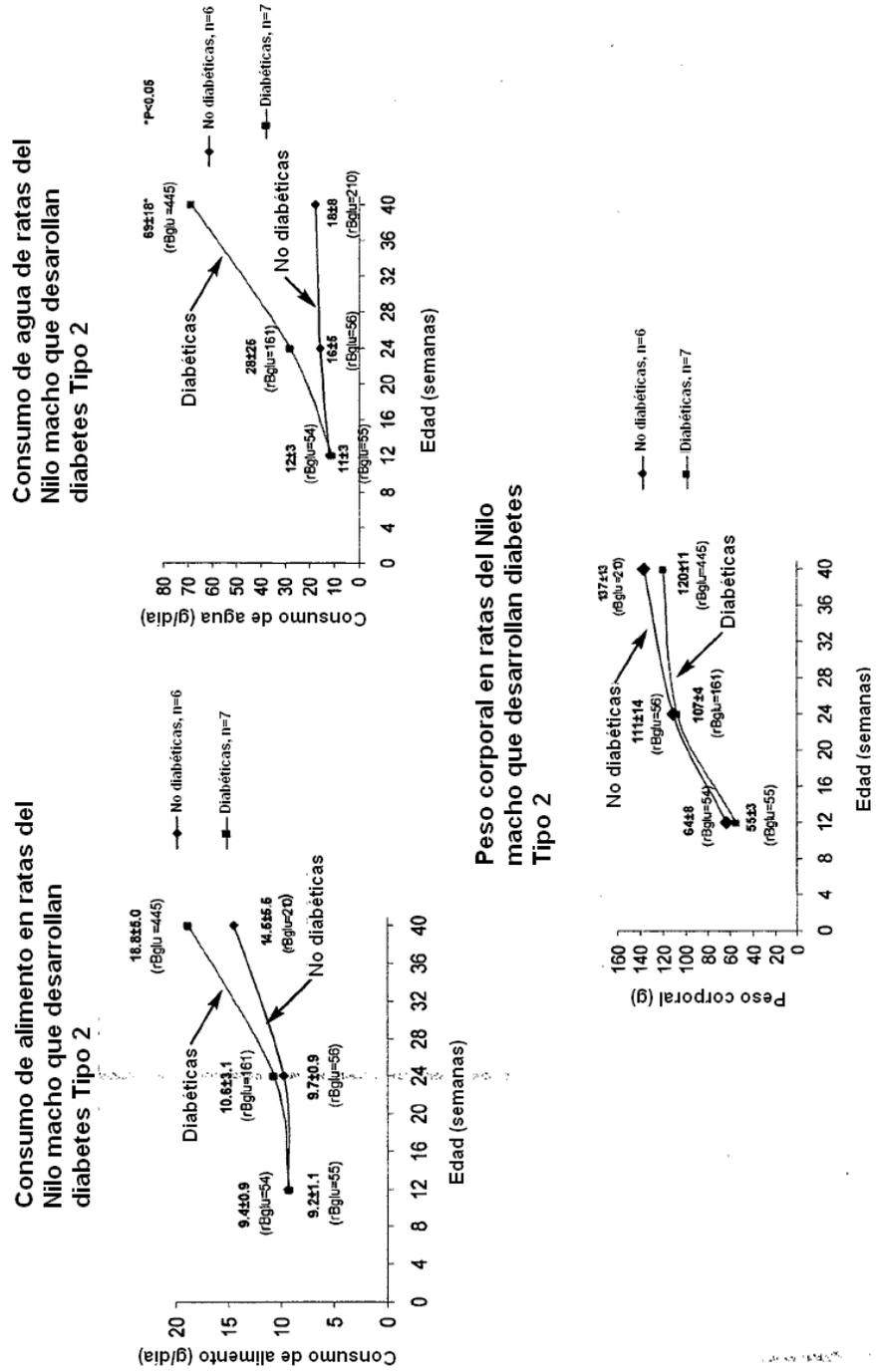


Figura 8

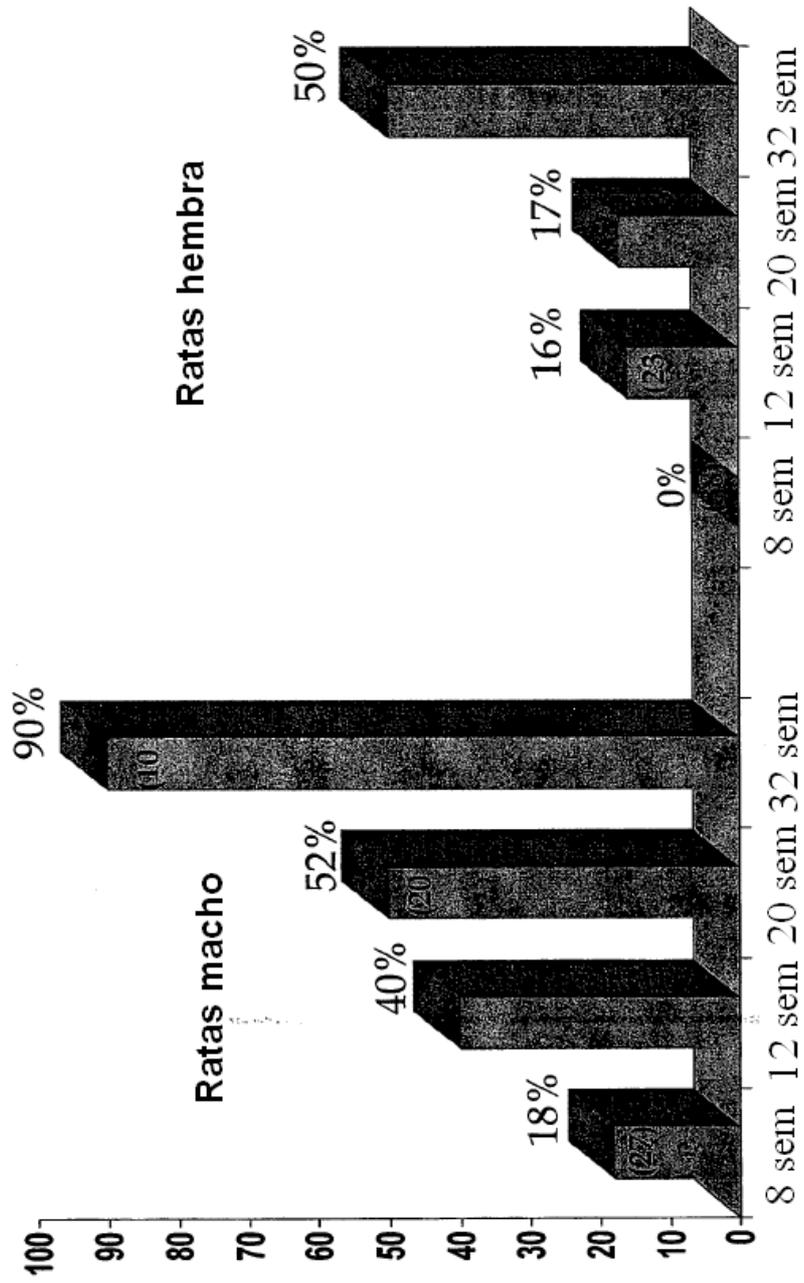


Figura 9

Grupo	Consumo de alimento kcal/día ($\bar{x} \pm SD$)	Índice Calórico (kcal/PC en g) ($\bar{x} \pm SD$)	Consumo de agua ml/día ($\bar{x} \pm SD$)
No diabético* (n=13)	60 ± 18	519 ± 160	14 ± 9
Diabético (n=12)	96 ± 30**	861 ± 289**	81 ± 17**

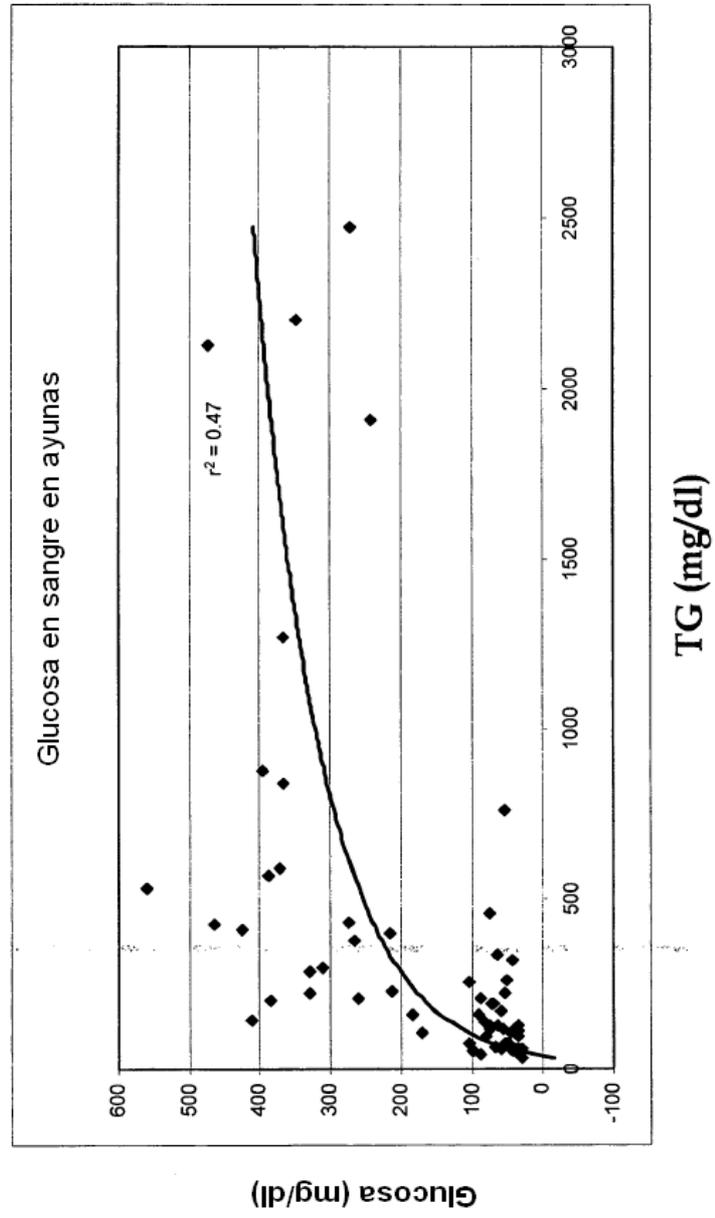


Figura 10

Figura 11

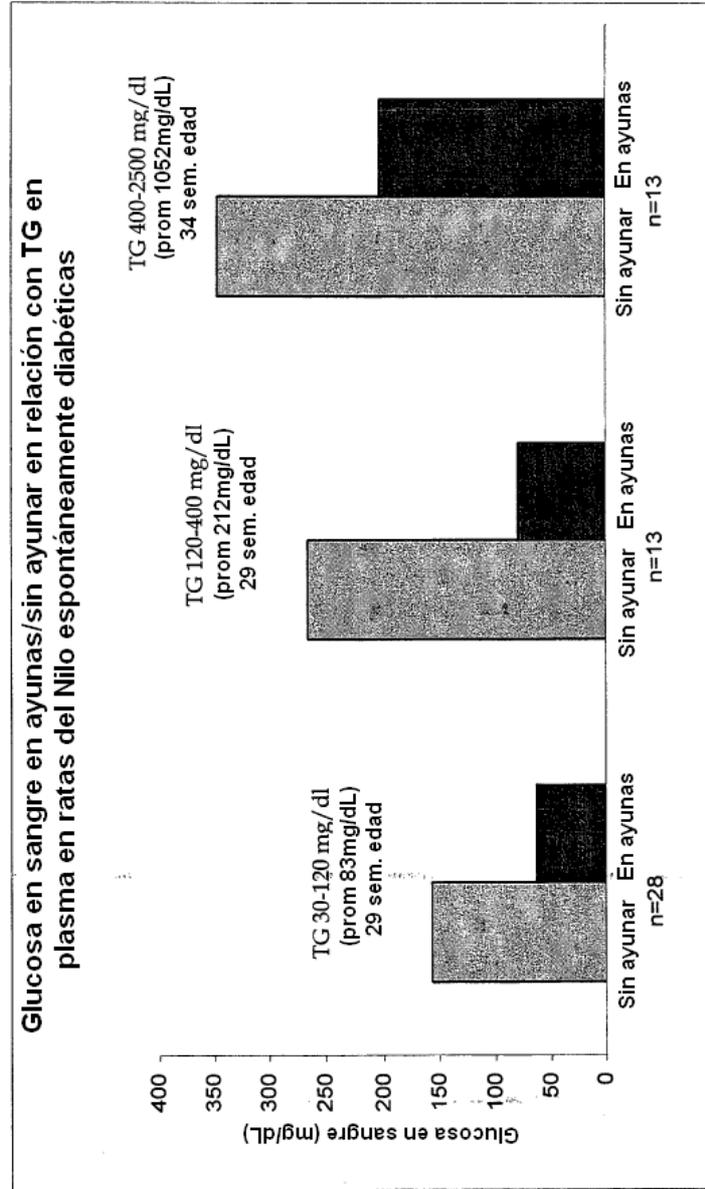


Figura 12

	No diabéticas (n=5)	Prediabéticas (n=7)	Diabéticas (n=6)
Glucosa* (mg/dl)	48 ± 8^b	115 ± 28^a	596 ± 373^{a,b}
VLDL-C absoluta	12 ± 5^b	22 ± 13^a	558 ± 335^{a,b}
VLDL-C - porcentaje	10 ± 2 ^b	18 ± 13 ^a	70 ± 14 ^{a,b}
LDL-C -	26 ± 9^b	39 ± 12^a	163 ± 94^{a,b}
LDL-C - porcentaje	23 ± 3	29 ± 5	24 ± 18
HDL-C	76 ± 17	72 ± 37	41 ± 35
HDL-C - porcentaje	67 ± 4 ^b	51 ± 16 ^a	6 ± 5 ^{a,b}
LDL-C/HDL-C	0.34 ± 0.06	0.60 ± 0.21	8.9 ± 9.4
TC	114 ± 30^b	137 ± 38^a	762 ± 377^{a,b}
TC/HDL-C	1.5 ± 0.09^b	2.0 ± 0.58^a	29.0 ± 18^{a,b}
TG	69 ± 0.27^b	90 ± 45^a	2340 ± 1758^{a,b}

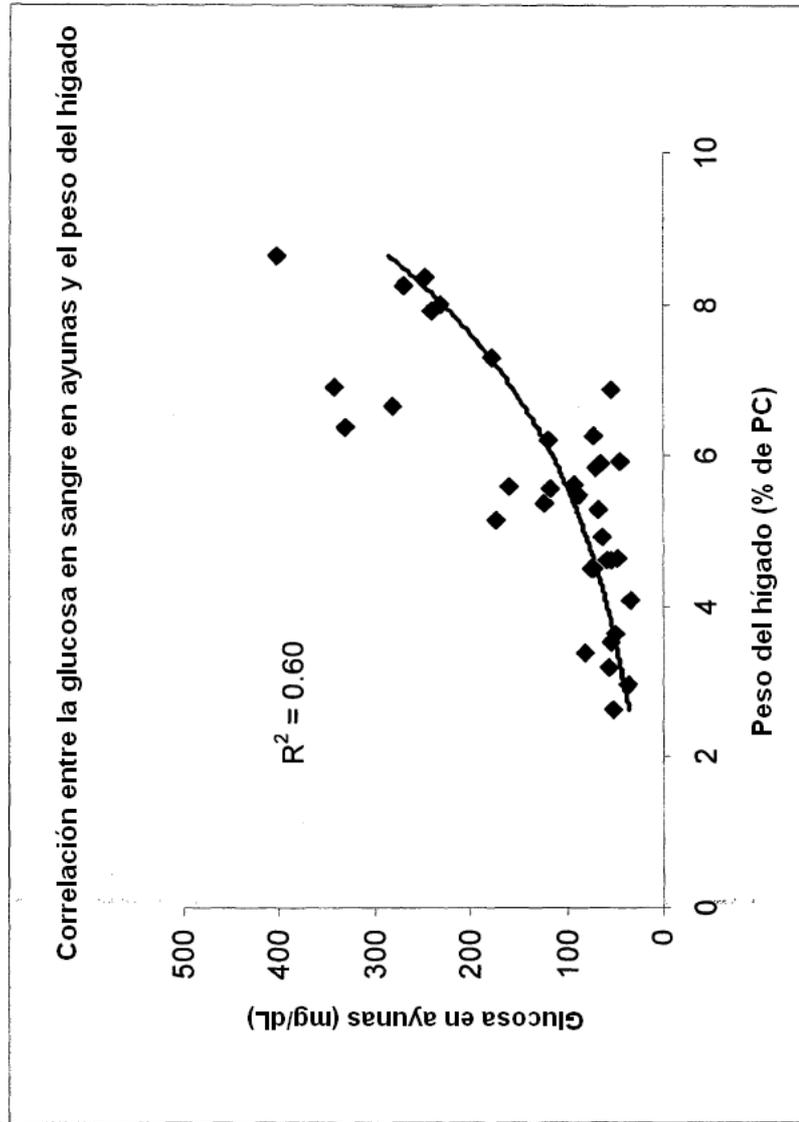


Figura 13

Figura 14

Grupo de Glucosa (mg/dl)	Glucosa en sangre en ayunas, mg/dl ($\bar{x} \pm SD$)	Insulina en ayunas, ng/ml ($\bar{x} \pm SD$)
<60 (n=12)	46 \pm 8	2.1 \pm 2.4
61-110 (n=10)	77 \pm 12	2.4 \pm 1.4
111-400 (n=11)	225 \pm 96	5.6 \pm 4.7*
>400 (n=4)	426 \pm 22	1.6 \pm 0.7

Figura 15

Reacción de la insulina a inyección de glucosa de 2.5 g/kg por peso corporal en ratas del Niño macho individuales

Numero de la rata	Glucosa en ayunas 0' (mg/dl)	Insulina 0' (mIU/ml)	Glucosa en ayunas 60'	Insulina 60'	Notas
206M	78	0.9	491	9.5	Resistencia a la insulina
194M	413	0.7	530	1.4	Secreción deficiente de insulina
193M	287	2	505	0.9	Secreción deficiente de insulina
m58M	40	0.5	89	0.7	Normal
119M	47	7.6	411	>12.3	Resistencia a la insulina
114M	41	1.5	90	7	Resistencia temprana
108M	127	1.6	394	5.6	Resistencia a la insulina
98M	71	1.6	177	3.8	Resistencia temprana
97 M	454	2.3	738	2.9	Secreción deficiente de insulina

Figura 16

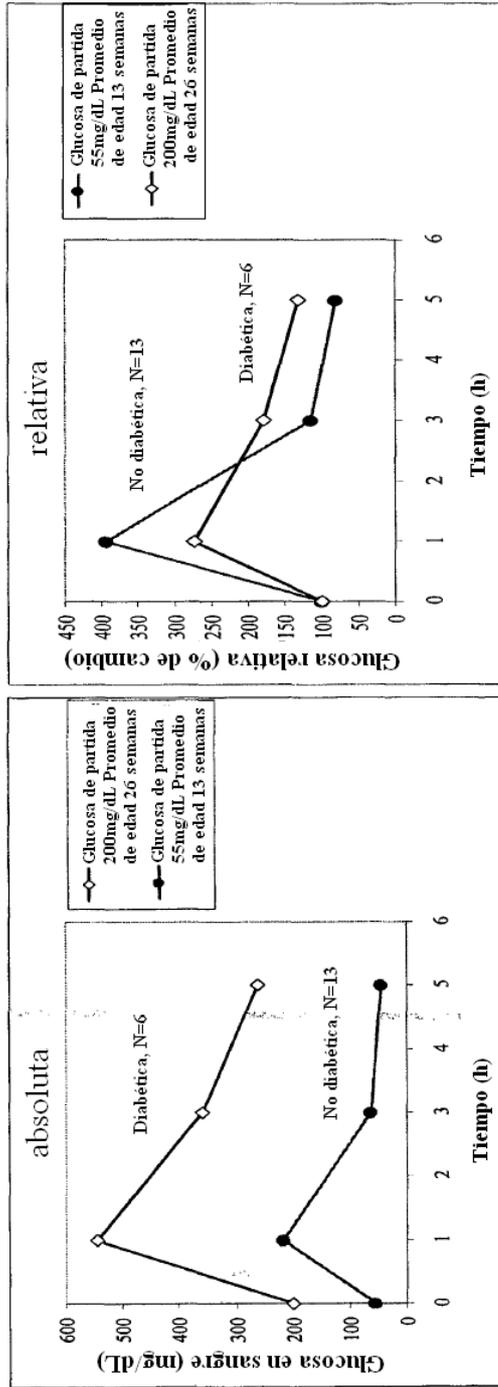


Figura 17

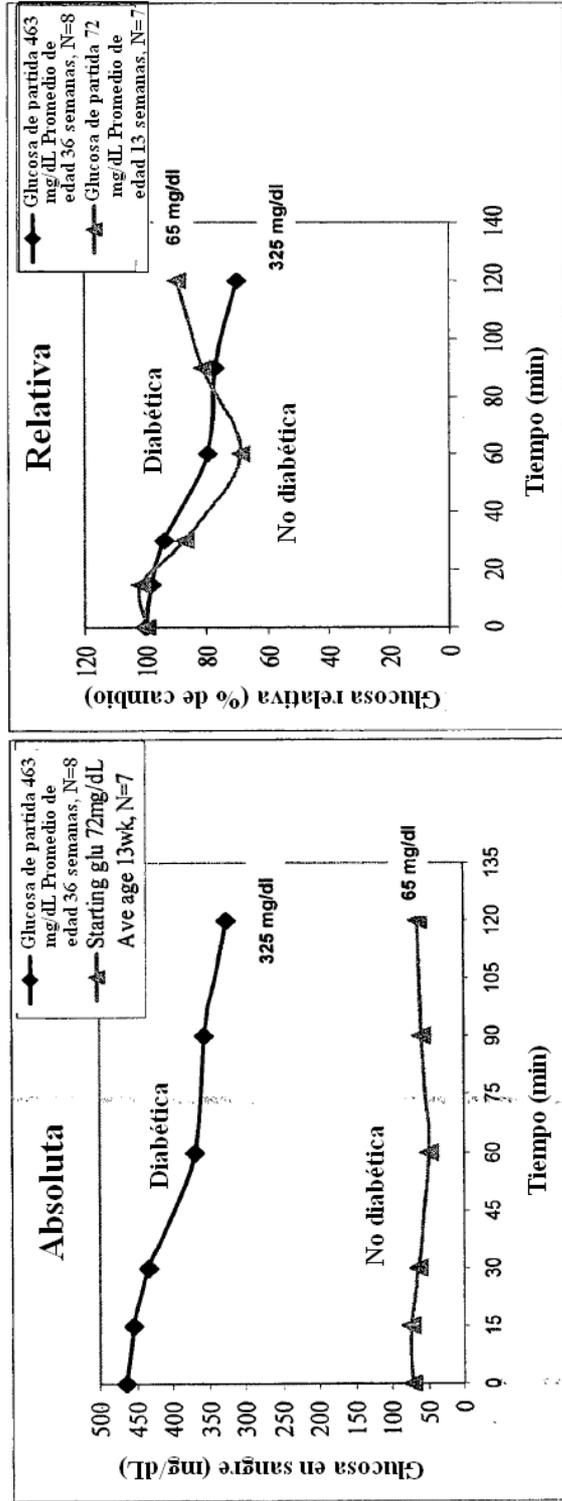


Figura 18

	Dieta alta en grasa @ 45% ω en ($\bar{x} \pm SD$)	Dieta baja en grasa @ 10% ω en ($\bar{x} \pm SD$)
Glucosa en sangre en ayunas inicial (mg/dl)	116 \pm 119	118 \pm 94
Glucosa en ayunas final después de 12 semanas (mg/dl)	223* \pm 125	82* \pm 19
IMC (kg/ m ²) después de 12 semanas	5.8 \pm 10.4	6.0 \pm 0.3
IMI (kg/ m ²) después de 12 semanas	3.6 \pm 0.2	3.9 \pm 0.2

Figura 19

	<u>Baja en grasa alta en fibra</u>	<u>Alta en grasa baja en fibra</u>	<u>(Chow-5008)</u>
CHO:GRASA:PROT %en	69:15:16	40:43:17	67:11:22
Peso corporal (g)			
Inicial (5 semanas de edad)	51±3	52±7	55±5
Final (5 meses en la dieta)	110±11	118±19	131±9
Ganancia de peso corporal (g/d)	0.34±0.06	0.38±0.09	0.41±0.07
Consumo de alimento como dieta seca (g/d)	22±1.5	14±1.0	N/A
(kcal/d)	79±5	64±4	N/A
Índice de eficiencia alimentaria (kcal/ganancia en g/d)	232±15	168±11	N/A
Glucosa en sangre (mg/dl)			
Alcatoria, después de 8 semanas	395±149 ^a	276±82	150±82 ^a
En ayunas, terminal 23 semanas	76±17	158±114	118±142

Figure 20

	Baja en grasa/ alta en fibra	Alta en grasa/ baja en fibra	(Chow-5008)
Plasma (en ayunas, terminal*)			
TC (mg/ dL)	199±51	568±400 ^a	97±14 ^a
TG (mg/ dL)	194±26 ^a	1371±992 ^{a,b}	203±78 ^b
Liver Lipids			
TC (mg/ g)	3.0±0.9 ^a	14.7±2.6 ^{a,b}	4.5±1.8 ^b
TG (mg/ g)	18±8 ^a	137±40 ^{a,b}	35±6 ^b

Figure 21

Peso de los órganos (% de PC)	<u>Baja en grasa/ alta en fibra</u>	<u>Alta en grasa/ baja en fibra</u>	(Chow-5008)
Hígado	5.39±0.54 ^a	7.23±1.06 ^{a,b}	4.48±1.41 ^b
Tejido adiposo perirenal+retroperitoneal del epidídimo inguinal	0.80±0.59 2.25±0.69 0.73±0.42	0.73±0.62 2.59±0.82 ^a 0.72±0.25	1.34±0.53 3.33±0.35 ^a 0.85±0.15
Riñón	1.26±0.31	1.47±0.33 ^a	0.98±0.30 ^a
Páncreas	0.27±0.12	0.21±0.02	0.43±0.18
Intestino ciego	3.3±0.9	2.1±1.0	2.1±1.3
Bazo	0.15±0.04	0.20±0.06	0.18±0.6
Corazón	0.32±0.04	0.36±0.02 ^a	0.30±0.02 ^a
Testículos	1.53±0.42	1.66±0.23	1.39±0.08
Cerebro	0.72±0.05	0.77±0.09	0.67±0.04

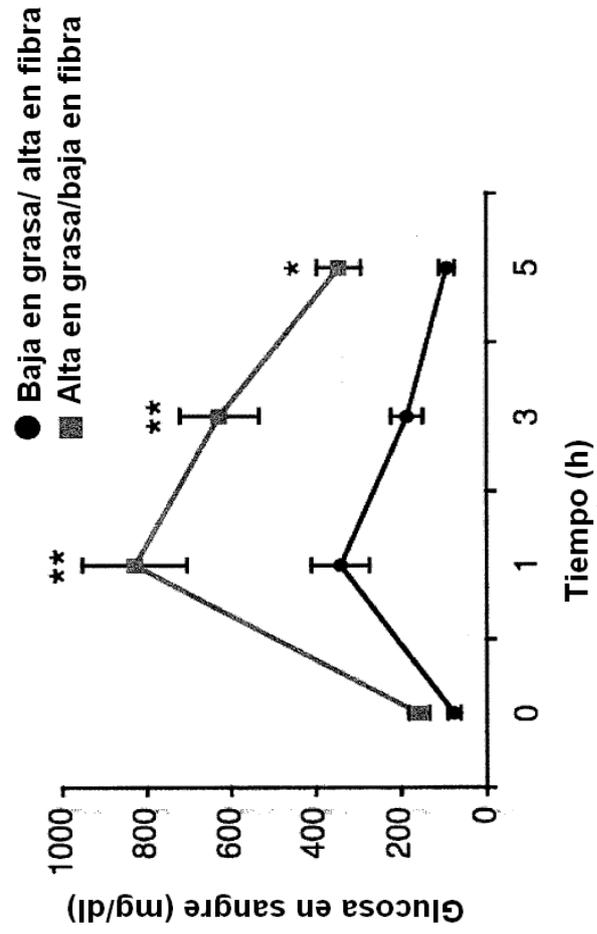


Figura 22

Figura 23

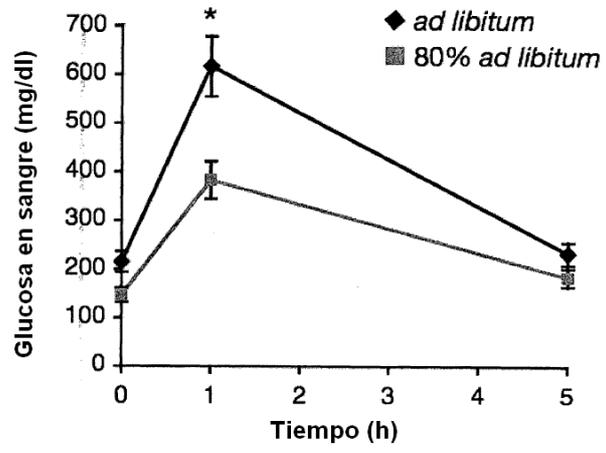


Figura 24

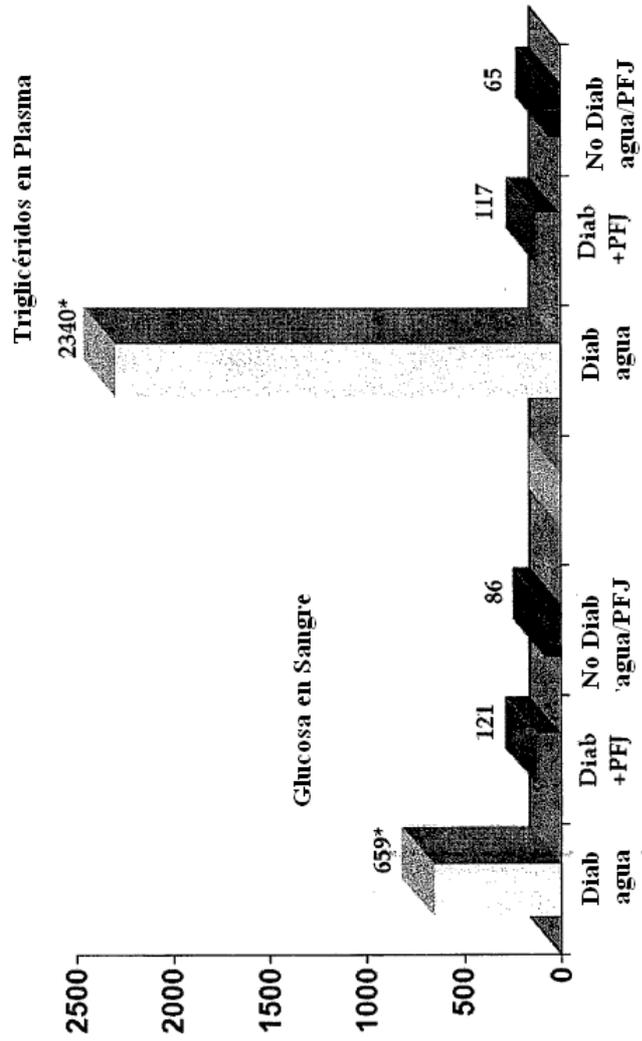


Figura 26

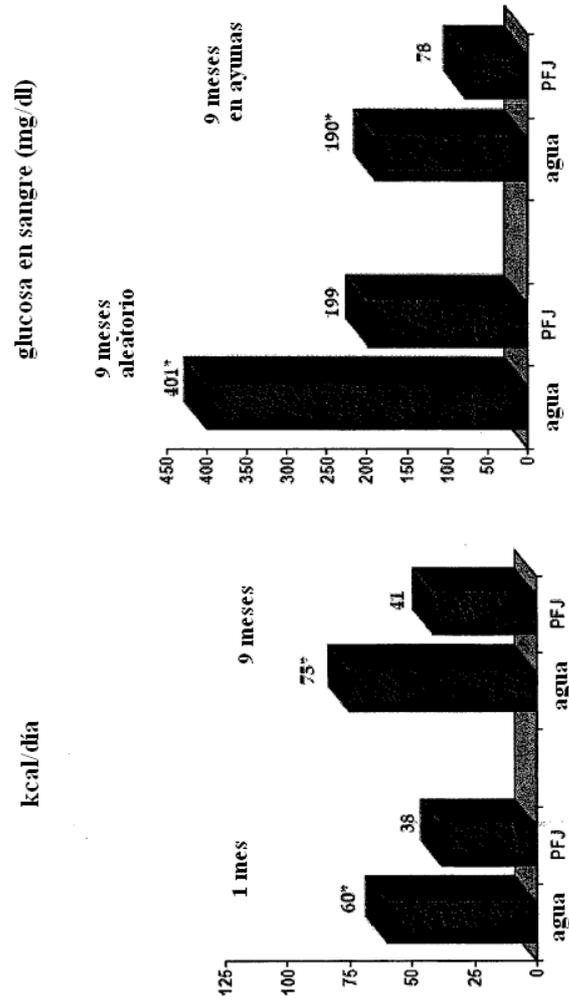


Figura 27

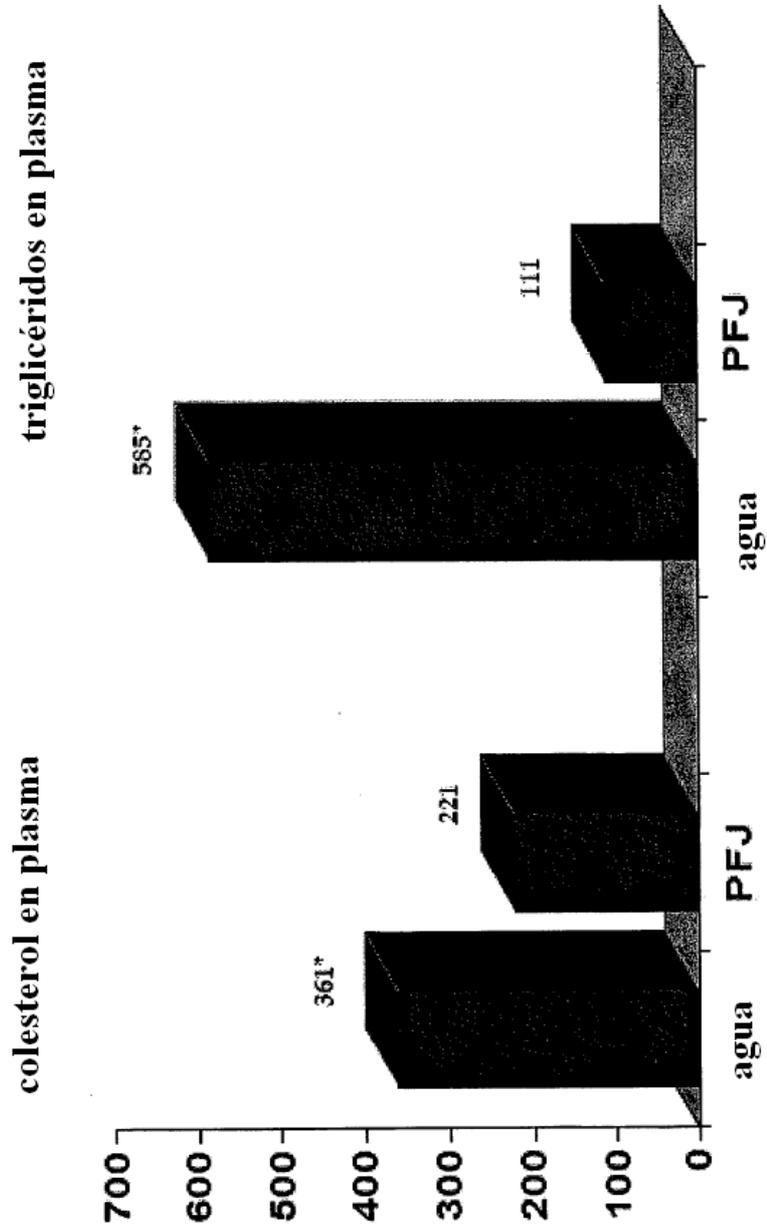


Figura 28

