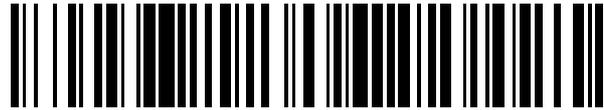


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 565**

51 Int. Cl.:

A61K 31/718 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A23L 1/0522 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2004 E 04798407 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 1680134**

54 Título: **Composiciones y sus usos**

30 Prioridad:

06.11.2003 GB 0325942

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

22.07.2014

73 Titular/es:

**GLYCOLOGIC LIMITED (100.0%)
Glasgow Caledonian University, School of
Biological and Biomedical Sciences, City
Campus, Cowcaddens Road
Glasgow G4 0BA, GB**

72 Inventor/es:

**QI, XIN y
TESTER, RICHARD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 478 565 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

Composiciones y sus usos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al "uso de almidón tratado con calor y humedad" para controlar los niveles de glucosa en suero en mamíferos. En particular se refiere a la prevención de severas fluctuaciones de los niveles de glucosa en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por hipoglucemia, tal como la enfermedad de almacenamiento de glucógeno (GSD), estados clínicos en los que se puede requerir una lenta liberación de energía en la forma de glucosa (por ejemplo, diabetes) y para productos de deportes y de buena salud física en los que es deseable una lenta liberación de energía.

10 **Antecedentes de la invención**

La liberación de energía de alimentos y productos alimenticios es un proceso complejo. Depende de la composición, estructura, alcance de la modificación y volumen del alimento. Aparte de esto, también es variable entre individuos y refleja muchos factores diferentes que probablemente incluyen una combinación de edad, nivel de salud física, velocidad de vaciado gástrico y peristalsis, sexo, tamaño, estado de salud, etc. La energía se puede derivar de diferentes fuentes alimenticias, por ejemplo, carbohidratos, lípidos y proteínas, alcohol, etc. En muchos animales, incluyendo el ser humano, la energía se almacena en forma de grasa (tejido adiposo) y proporciona una reserva cuando el alimento es limitante. Hay una forma de energía más fácilmente disponible, sin embargo, en la que un polímero de glucosa (glucógeno) se almacena en los músculos y el hígado y se puede movilizar rápidamente cuando se requiera. La formación y almacenamiento de glucógeno es un procedimiento enzimático sincronizado que está controlado en parte por la insulina que promueve la formación de glucógeno de los precursores de glucosa (Figura 1). La deposición de glucosa y el catabolismo de glucógeno están coordinados en el hombre para mantener la glucosa en sangre a $\sim 4,5 \text{ mmol l}^{-1}$.

Enfermedad de almacenamiento de glucógeno

25 En el ser humano normal, el anabolismo y catabolismo de glucógeno se coordina y regula normalmente. La deposición de glucógeno se promueve por la insulina mientras que la hidrólisis de glucógeno y la conversión en glucosa se promueve por la adrenalina (especialmente muscular) y los glucagones (especialmente en el hígado).

En la enfermedad de almacenamiento de glucógeno (GSD) hay un defecto heredado con respecto a la deposición o hidrólisis de glucógeno (<http://www.agsd.org.uk/home/information.asp>; http://agsdus.or/body_what1s_1.html y consecuentemente la concentración de glucosa en sangre. La Figura 1 esquematiza los principios del metabolismo del glucógeno.

30 Los tipos más comunes de enfermedad de almacenamiento de glucógeno son:

En el tipo I (enfermedad de Von Gierke) los individuos padecen falta de actividad de la glucosa-6-fosfatasa ('h' en la Figura 1) y por consiguiente no pueden generar glucosa de glucógeno. Consecuentemente necesitan estar alimentados por un tubo para mantener la glucosa en sangre.

35 En el tipo II (enfermedad de Pompe) los individuos padecen falta de actividad de la α -glucosidasa ('i' en la Figura 1). Los niños a menudo mueren de esta forma muy jóvenes.

En el tipo III (enfermedad de Coris) los individuos padecen falta de actividad de la enzima de desramificación ('i' en la Figura 1). El tratamiento usualmente consiste en una dieta de alto contenido de proteínas.

40 En el tipo IV (enfermedad de Anderson) los individuos padecen falta de actividad de la enzima de desramificación ('e' en la Figura 1). El trasplante de hígado es la única terapia viable.

En el tipo V (enfermedad de McArdle) los individuos padecen falta de actividad de la fosforilasa muscular ('f' en la Figura 1). Se debe evitar el ejercicio intenso.

En el tipo VI (enfermedad de Her) los individuos padecen falta de actividad de la fosforilasa hepática ('f' en la Figura 1). Hay una conexión con el cromosoma X masculino.

45 En el tipo VII (enfermedad de Tarui) los individuos padecen falta de actividad de la fosfofructoquinasa muscular. Se debe evitar el ejercicio intenso.

En el tipo IX los individuos padecen falta de actividad de la fosforilasa hepática ('f' en la Figura 1). Hay una conexión con el cromosoma X masculino y es comparable al tipo VI.

50 El bajo nivel de glucosa en sangre se puede tratar por la administración lenta de glucosa (oral o intravenosa), o de hidrolizados de almidón (por ejemplo, maltosa, dextrinas, etc.) o de almidón nativo en el que la glucosa se libera como consecuencia de la digestión. En la práctica se usa 'almidón de maíz', que es almidón de maíz normal para

5 tratar la enfermedad de almacenamiento de glucógeno (especialmente durante el sueño) debido a la disponibilidad y a la falta de una alternativa superior en cuanto a respuesta digestiva. El almidón se debe digerir lentamente y no convertir en glucosa rápidamente o excretar con poca hidrólisis. En otros estados clínicos (tales como diabetes melitus) existe también la necesidad de suministrar glucosa lentamente y de una matriz no basada en azúcar (por ejemplo, tartas, galletas, dulces, etc.). Esto, por lo tanto, se puede conseguir también con almidón (hidrólisis en el intestino) y es importante para regímenes durante la noche en los que la glucosa es esencial en la sangre pero de una forma controlada.

Las ventajas y desventajas de alimentar glucosa, maltodextrinas o almidón de maíz para nutrición clínica con un substrato óptimo percibido se definen en la Tabla 1.

10 Tabla 1. Perfil de liberación de substratos basados en glucosa en el intestino de hombre con producto optimizado percibido en este aspecto.

Entrada en el cuerpo	Glucosa	Maltodextrina	Almidón de maíz normal ('maíz')	
Intravenosa	Usada intensamente en medicina. Necesitaría ser bombeada constantemente para GSD y el mantenimiento clínico de la diabetes	Peso molecular demasiado alto	Inapropiado en vista del tamaño, composición y estructura	Apropiado en vista del tamaño, composición y estructura
Oral-intestino delgado	Se absorbe rápidamente (1,5 horas)	Se absorbe rápidamente (1,5 horas)	Glucosa liberada en 4 horas	Glucosa liberada en 7,5 horas (para proporcionar liberación durante la noche)
Oral-intestino grueso	No aplicable	No aplicable	Posible y principalmente digerido con pequeña cantidad de substrato fermentable	Mínimo substrato fermentable para evitar pérdida de energía y fermentación

Liberación lenta de energía

15 Aparte de los estados clínicos descritos anteriormente, los atletas requieren una liberación sostenida de energía. Hay muchos productos en el mercado que liberan energía basados en azúcares o maltodextrinas. Estos incluyen los productos presentados en la Tabla 2. Sin embargo, los azúcares y las dextrinas se absorben muy rápidamente y estos productos se deben consumir regularmente para mantener la carga corporal requerida de la energía.

Tabla 2. Productos basados en energía que se encuentran actualmente en el mercado.

Producto	% de carbohidratos del producto	Carbohidratos usados como fuente de energía
Accelerade	7,75	Fructosa, maltodextrina y sacarosa
Allsport	9,00	Jarabe de alto contenido de glucosa
Cytomax	6,00	Jarabe de alto contenido de fructosa y maltodextrina
Enervit G	7,60	Fructosa, glucosa, maltodextrina y sacarosa
Extran thirstquencher	5,00	Fructosa y maltodextrina
G Push	7,50	Fructosa, galactosa y maltodextrina
Gatorade	6,00	Fructosa, glucosa y sacarosa
GU20	5,70	Fructosa y maltodextrina
Powerade	8,00	Jarabe de alto contenido de fructosa y polímeros de glucosa [sic]
Revenge Sport	7,00	Fructosa, glucosa y maltodextrina

(adaptada de www.accelerade.com/accelerade-comparison-results.asp)

Formulaciones nutricionales de liberación lenta de energía

5 Como se mencionó anteriormente, los productos de liberación lenta para la nutrición deportiva tienden a estar envasados, dependiendo de la glucosa o la maltodextrina para suministrar la energía. Estas de hecho se absorben rápidamente ya que se absorben fácilmente (por ejemplo, glucosa) o se convierten en glucosa relativamente rápido (por ejemplo, maltodextrinas, probablemente en 60 minutos como máximo).

10 Por otra parte, el tratamiento de la enfermedad de almacenamiento de glucógeno (ciertas formas tratables, véase anteriormente) requiere que los pacientes reciban una liberación lenta de glucosa, especialmente, por ejemplo, durante la noche. Se proporciona almidón nativo para este propósito en el que: la fase de liberación inicial de glucosa no es demasiado rápida (véase las figuras a continuación); la glucosa se libera a una velocidad tan constante como sea posible que no debe ser demasiado lenta o demasiado rápida y; la producción de lactato (respiración anaeróbica) se minimiza. Ciertos almidones se deben evitar ya que exhiben solo limitada hidrólisis en la forma nativa (por ejemplo, patata).

15 Por consiguiente, el alcance y velocidad de la digestión de almidón son parámetros importantes con respecto a la liberación de glucosa del α -glucano ingerido. La regulación en cuanto a estos parámetros refleja el estado del almidón y la velocidad a la que la fuente de energía viaja a través del intestino. Se requiere un equilibrio en cuanto a la liberación de energía que se puede controlar por la fuente de energía y el tiempo de tránsito.

La osmolalidad es también una característica importante con respecto al uso de carbohidrato. Las disoluciones de azúcar ejercen una alta presión osmótica comparada con los polisacáridos debido al número de moles en disolución.

20 La viscosidad del material consumido afectará también a la capacidad para que sea hidrolizado y permitir que los compuestos asociados se pongan en contacto con la superficie de la mucosa. Este es un asunto muy importante con respecto al desarrollo del producto con respecto a las fuentes de energía potenciales.

25 El índice glucémico (GI) es también un determinante importante de la disponibilidad de energía de alimentos y más especialmente α -glucanos. En este contexto, el pan blanco tiene un GI de 1 que es el mismo que la glucosa pura y representa un cien por ciento de disponibilidad de la fracción de α -glucano (o 1 en una escala de 0 a 1).

Vaciado gástrico

30 Como se mencionó anteriormente, la velocidad y extensión del vaciado gástrico regulará en parte el tiempo de tránsito de los materiales alimenticios a través del intestino. Se establece que altos volúmenes-baja energía promueve el vaciado gástrico mientras que bajos volúmenes-alta energía restringe el vaciado gástrico. Los lípidos y proteínas son valiosas ayudas con respecto a restringir el vaciado del estómago.

35 La enfermedad de almacenamiento de glucógeno y la diabetes se tratan clásicamente alimentando 'almidón de maíz' que es almidón de maíz normal (Kaufman, 2002). Algunas veces, se utilizan proporciones de carbohidratos que proporcionan la digestión rápida (por ejemplo, azúcar), media (por ejemplo, almidón gelatinizado) y lenta ('almidón de maíz') y por consiguiente la aparición de glucosa en la sangre (Wilbert, 1998). Las combinaciones de azúcar con o sin maltodextrinas o 'polímeros de glucosa' se emplean a menudo en 'bebidas energéticas' (incluyendo bebidas de rehidratación) y a menudo con otros componentes como sales, proteínas, ácidos grasos, glicerol, minerales, saborizante, etc. (Gawen, 1981); Tauder et al., 1986; Burling et al., 1989; Gordeladze, 1997; Paul and Ashmead, 1993 y 1994; Vinci et al., 1993; Fisher et al., 1994; Simone, 1995; Gordeladze, 1997; King, 1998; Kurppa, 1998; Cooper et al., 2001; Portman, 2002). Los polímeros de maltodextrinas/glucosa se usan para frenar la disponibilidad de energía (comparada con los azúcares) y ejercer menos presión osmótica.

40 Brynolf et al. (1999) describen la producción de un almidón modificado con ácido con un peso molecular de 15.000 a 10.000.000 producido por hidrólisis con ácido clásica de almidón para ser usado como fuente de energía previamente a la actividad física. Lapré et al. (1996) han discutido la opción de revestir alimentos con polisacáridos no-almidón (gelificación catiónica) para reducir la respuesta glucémica de los alimentos que contienen carbohidratos

45 El documento WO 0234271 describe el tratamiento de disglucemia con el uso de almidón en una forma granular que tiene una superficie reducida disponible para la degradación enzimática.

50 Sin embargo, aunque las actualmente disponibles preparaciones de almidón usadas en el tratamiento de estados tales como GSD tienen prolongados perfiles de liberación de glucosa comparado con los productos basados en glucosa y maltodextrina, el periodo de tiempo durante el que los productos permiten que los niveles de glucosa en suero se mantengan dentro de un intervalo aceptable es relativamente corto. De este modo, actualmente, usando preparaciones orales convencionales, los pacientes susceptibles a episodios de hipoglucemia generalmente deben ingerir tales fuentes de glucosa a intervalos no mayores de 4 horas. Aunque esto puede ser aceptable durante el día, la necesidad de alimentación repetida es muy inconveniente durante la noche. El paciente de este modo se debe despertar o ser despertado durante la noche para alimentarse o, alternativamente, dormir con un tubo nasogástrico insertado para proporcionarle una fuente constante de glucosa.

55

Por consiguiente, hay una gran necesidad de medios alternativos para mantener los niveles de glucosa en suero dentro de intervalos seguros durante un periodo más largo de tiempo que el proporcionado por los tratamientos convencionales.

Sumario de la invención

5 Los presentes inventores, después de un trabajo considerable, han descubierto sorprendentemente que los almidones tratados con calor y humedad producen una liberación de glucosa significativamente prolongada en el tracto GI humano comparado con almidones normales o semicristalinos de alto contenido de amilosa como se usan convencionalmente en preparaciones para liberación lenta de energía.

10 El uso de un almidón en la preparación de una composición de alimento terapéutico o producto alimenticio terapéutico para el tratamiento o prevención de hipoglucemia en un individuo, en el que dicho almidón es almidón tratado con calor y humedad.

En una realización preferida, dicho tratamiento es un tratamiento para prevenir o disminuir el(los) episodio(s) de hipoglucemia durante la noche.

15 Como se describe aquí, los inventores han encontrado que los almidones tratados con calor y humedad proporcionan liberación prolongada de glucosa cuando se ingieren.

Además, así como descubrir que los almidones tratados con calor y humedad proporcionan una ventajosa liberación lenta de glucosa, los inventores han encontrado inesperadamente que el periodo de tiempo durante el que dicha glucosa se puede liberar de los almidones tratados con calor y humedad y de este modo el periodo de tiempo durante el cual se pueden mantener los niveles de glucosa en suero en pacientes sin la necesidad de dosis adicionales de composiciones alimentarias se puede incrementar notablemente por medio del tratamiento con calor y humedad de almidones para su uso en la invención. Ciertamente, como se demuestra en los Ejemplos a continuación, el periodo de tiempo durante el cual los niveles de glucosa en suero se puede mantener en pacientes sin la necesidad de dosis adicionales de composiciones alimentarias se puede prolongar por el uso de tales almidones tratados con calor y humedad (por ejemplo almidones tratados con calor y humedad) a más de seis horas, ciertamente típicamente más de 7 horas. De este modo, el uso de tales almidones en los métodos de la invención permite a un paciente susceptible a episodios hipoglucémicos durante la noche dormir durante una duración sustancialmente normal, es decir, más de 6 horas, preferentemente más de 7 horas, sin la necesidad de alimentación nasogástrica o dosis de alimentos adicionales durante la noche.

20 Por consiguiente, en realizaciones preferidas de la invención, el almidón es almidón céreo tratado con calor y humedad (HMT).

Sin embargo, además de encontrar que el tratamiento con calor y humedad tiene efectos muy ventajosos sobre los almidones céreos, los inventores han mostrado también que el tratamiento con calor y humedad también mejora y prolonga el perfil de liberación de glucosa de almidones no céreos.

En realizaciones preferidas de la invención, el almidón de y para uso en la invención es un "almidón céreo"

35 Los almidones céreos para uso en cualquier aspecto de la presente invención pueden ser cualquier almidón que tiene un contenido de amilopectina de por lo menos 70%, preferentemente por lo menos 80%, y más preferentemente por lo menos 85%, incluso más preferentemente por lo menos 90%, aún más preferentemente por lo menos 95%, lo más preferentemente por lo menos 98% de amilopectina. Tales almidones céreos pueden ser almidones céreos de cereal o de no-cereal. Preferentemente, dicho almidón céreo es un almidón de cereal céreo, por ejemplo, almidón de maíz céreo.

Preferentemente, el almidón de y para uso en la invención debe tener un tamaño granular en el intervalo de 10 a 35 μm , más preferentemente en el intervalo de 15 a 30 μm .

Preferentemente el almidón usado en la invención permite una concentración de glucosa en sangre de más de 3,0 mmol l^{-1} 300 min después de la administración.

45 En realizaciones preferidas, la composición de alimento terapéutico es tal que, en uso, su administración da como resultado una concentración máxima de glucosa en sangre de no más de 9 mmol l^{-1} . En una realización adicional, en uso, la administración de la composición de alimento terapéutico da como resultado una concentración máxima de glucosa en sangre de no más de 8 mmol l^{-1} .

50 En realizaciones particularmente preferidas, el almidón, en uso, permite una concentración de glucosa en sangre de más de 3,0 mmol l^{-1} 300 min después de la administración, pero la dosis no provoca un pico en la concentración de glucosa en sangre mayor de 9,0 mmol l^{-1} , por ejemplo, no mayor de 8,0 mmol l^{-1} .

Las referencias a la concentración de glucosa en sangre se refieren a un adulto humano típico de peso normal, por ejemplo, 72 kg.

Las composiciones de alimento terapéutico preferentemente de y para uso en el método de la presente invención comprenden por dosis unitaria más de 50 g, preferentemente más de 60 g, por ejemplo, más de 70 g, incluso más preferentemente más de 80 g, lo más preferentemente por lo menos 90 g del almidón.

5 En un aspecto de la invención, se proporciona el uso de un almidón para la preparación de un producto alimenticio terapéutico para el tratamiento de hipoglucemia en el que dicho almidón es un almidón céreo tratado con calor y humedad.

También es proporcionado por la invención el uso de almidón para la preparación de un producto alimenticio terapéutico para el tratamiento o prevención de episodio(s) de hipoglucemia, por ejemplo, episodio(s) hipoglucémico(s) durante la noche, en el que dicho almidón es un almidón céreo y/o tratado con calor y humedad.

10 También es proporcionado adicionalmente por la invención un producto alimenticio terapéutico que comprende un almidón en el que dicho almidón es un almidón céreo y/o tratado con calor y humedad.

Los productos alimenticios y composiciones de alimento terapéuticos de y para uso en la invención se pueden proporcionar en forma de kit. Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un kit de alimento terapéutico, comprendiendo dicho kit de alimento:

15 a) una composición de alimento terapéutico que comprende almidón, en el que dicho almidón es un almidón céreo y/o tratado con calor y humedad; y

b) instrucciones para ingerir dicha composición de alimento terapéutico.

20 Los métodos y productos alimenticios terapéuticos de y para uso en la invención se pueden usar para tratar individuos con cualquier enfermedad asociada con la presencia o susceptibilidad de hipoglucemia. Tales enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, diabetes (tipo I o tipo II), enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad hepática, por ejemplo, cirrosis hepática.

25 Además, los métodos y productos alimenticios terapéuticos de y para uso en la invención no están limitados al uso con individuos que tiene tal enfermedad. La demostración por los presentes inventores de que los almidones, que son céreos y/o tratados con calor y humedad, proporcionan significativamente prolongada liberación de glucosa en el tracto GI comparado con los almidones normales permite el uso de tales almidones céreos y/o tratados con calor y humedad en productos alimenticios terapéuticos para nutrición deportiva, por ejemplo, para proporcionar una liberación sostenida de una fuente de alimento durante el ejercicio, por ejemplo, ejercicio prolongado.

30 Por consiguiente, la invención se extiende adicionalmente al uso de un almidón en la preparación de productos alimenticios terapéuticos de nutrición deportiva, en el que dicho almidón es un almidón céreo tratado con calor y humedad.

Se proporciona adicionalmente por la invención un producto alimenticio terapéutico de nutrición deportiva que comprende un almidón, en el que dicho almidón es un almidón céreo y/o tratado con calor y humedad.

Las características preferidas de cada aspecto de la invención son como para cada uno de los otros aspectos mutatis mutandis.

35 Descripción detallada

40 Como se describe anteriormente, los presentes inventores han descubierto que los tratamientos existentes para estados caracterizados por episodios de hipoglucemia se pueden mejorar y/o complementar por el uso de almidones céreos como fuentes de α -glucano, permitiendo de este modo una mejora significativa para controlar la velocidad de formación y aparición de glucosa en la sangre de los mamíferos. Tales almidones significativamente superan al convencionalmente usado 'almidón de maíz' (almidón de maíz nativo) en cuanto a duración de la liberación de glucosa debida a la hidrólisis por amilasa en el intestino delgado.

45 Además, los inventores han mostrado que el perfil de liberación de glucosa se puede prolongar radical y adicionalmente por modificaciones del almidón optimizado, por tratamiento con calor y humedad. Ciertamente, el tratamiento con calor y humedad también proporciona una considerable mejora en almidones no céreos convencionales. De este modo, la invención se refiere a almidón tratado con calor y humedad, céreo o no céreo.

Almidones

50 Los almidones son producidos por plantas en forma de gránulos aproximadamente esféricos que varían en diámetro de <5 a >50 μm . Dependiendo de la fuente contienen ~11-17% de humedad, ~82-88% de α -glucano, <~1,5% de lípido y <~0,6% de proteína. El α -glucano comprende dos tipos de moléculas: amilosa y amilopectina. La última es una molécula esencialmente lineal que comprende alrededor de 99% de enlaces α -(1-4) y alrededor de 1% de α -(1-6) con un peso molecular de ~500.000. La amilopectina es mucho mayor que la amilosa con un peso molecular de unos pocos millones y está muy ramificada con ~95% de enlaces α -(1-4) y ~5% de α -(1-6). Las cadenas exteriores

de amilopectina se asocian conjuntamente en forma de dobles hélices que ellas mismas se ajustan conjuntamente para formar láminas cristalinas. Estas láminas cristalinas están intercaladas con material amorfo que comprende regiones no cristalinas (regiones ramificadas) de amilopectina más amilosa. La amilosa puede formar complejos de inclusión en almidones de cereal con lípidos provocando la presencia de dos formas de la molécula: complejada con lípido y sin lípido.

En los almidones normales, la amilopectina es el 'asiento' de la cristalinidad. Los almidones céreos tienen una mayor proporción de cristalinidad debido al mayor contenido de amilopectina. Los almidones de alto contenido en amilosa contienen tanto amilopectina como material cristalino generado por amilosa.

Los almidones que contienen <~20% de amilosa (80% de amilopectina) se denominan comúnmente 'céreos', los de ~20-40% se denominan comúnmente 'normales' y los de ~>40% se denominan comúnmente almidones de alto contenido en amilosa o amilo-almidones. Los almidones de maíz y trigo normales son, por ejemplo, de ~30% de amilosa.

Los gránulos de almidón nativo semicristalino son insolubles y en gran parte indigeribles por las enzimas digestivas del hombre. El control de la digestión del almidón nativo en el hombre no se entiende bien aunque no proporciona un importante foco nutricional dado que la mayoría de los almidones se procesan previamente a cocinarlos. El procesado del almidón incorpora la cocción en agua que rompe las regiones cristalinas y 'gelatiniza' el almidón. Los almidones gelatinizados son muy digeribles debido a su naturaleza amorfa por amilasas y enzimas relacionadas en el intestino delgado del hombre. Los almidones nativos y resistentes (véase a continuación), aunque en parte digeridos en el intestino delgado, se fermentan en el colon. Los productos de fermentación de carbohidratos en el colon incluyen ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) y gases como dióxido de carbono, hidrógeno y metano.

El almidón resistente toma varias formas y simplemente resiste la hidrólisis por enzimas sintetizadas en el intestino delgado del hombre. Esto incluye: almidón atrapado en pequeñas partículas de alimento; almidón nativo; almidón recristalizado (retrogradado) y; almidón químicamente modificado.

Si se hidrolizan los almidones (típicamente químicamente con ácidos o enzimáticamente con α -amilasa y amiloglicosidasa) se generan moléculas menores denominadas 'dextrinas'. Los productos pueden ser tan pequeños como la menor glucosa monosacárido posible o pueden estar ligeramente hidrolizados pero ser aún poliméricos. Se preparan jarabes de glucosa de la hidrólisis de almidón y que contienen proporciones variables de azúcares y dextrinas dependiendo de la naturaleza y alcance de la conversión. El alcance de la conversión se define usualmente como equivalencia de dextrosa (DE) que equipara el poder reductor del hidrolizado al de dextrosa (glucosa) pura.

Las maltodextrinas son DP20 o menos, calidad de GRAS, insípidas y muy solubles. Son fácilmente digeribles y se usan en bebidas energéticas debido a su solubilidad y supuestamente relativamente lenta digestibilidad comparado con la glucosa (que se absorbe simplemente). La diferencia de velocidad de aparición de glucosa en la sangre como consecuencia de beber disoluciones de glucosa o maltodextrina es relativamente pequeña (por ejemplo, ~ 45 minutos) debido al alcance de conversión de la maltodextrina.

En la presente invención, se puede usar cualquier almidón cristalino o semicristalino apropiado. En realizaciones preferidas, el almidón de y para uso en la invención es un almidón céreo.

El almidón puede ser un almidón naturalmente producido o puede ser sintéticamente producido usando cualquier método apropiado, por ejemplo, cultivo de plantas o métodos biotecnológicos (incluyendo tecnología transgénica, etc.).

Los almidones nativos preferidos son céreos con un diámetro medio de aproximadamente 15-35 μm .

Almidón tratado hidrotérmicamente

Como se discute anteriormente y se muestra en los ejemplos a continuación, los inventores han encontrado que se obtienen particularmente buenos resultados cuando se usa almidón tratado con calor y humedad.

Almidón tratado con calor y humedad (almidón HMT)

El almidón tratado con calor y humedad se produce típicamente exponiendo almidón húmedo (por ejemplo, de 15-30% de humedad) a temperaturas de, por ejemplo, 95°C a 130°C durante periodos de hasta 30 horas (típicamente 16-24). Estos intervalos no excluyen otros perfiles de calor-humedad. Por ejemplo, el almidón HMT para uso en la invención se puede producir tratando térmicamente almidón en un recipiente cerrado en las siguientes condiciones: 20% de humedad y 105°C durante 16 horas. El almidón tratado se puede enfriar a continuación hasta temperatura ambiente, secar al aire y hacer pasar a continuación a través de un tamiz de 300 μm .

Tal tratamiento con calor y humedad da como resultado varios cambios significativos de propiedades de los almidones. El alcance del efecto varía con el tipo de almidón pero en general los efectos son:

* temperatura de gelatinización incrementada

* absorción de agua y poder de hinchado reducidos

* patrón de difracción de rayos X cambiado

* susceptibilidad a enzimas incrementada.

5 Tal como se describe aquí, aunque el tratamiento con calor y humedad da como resultado almidones que tienen incrementada susceptibilidad a la degradación enzimática, los inventores han mostrado sorprendentemente que cuando se usan en métodos de la invención, los almidones tratados con calor y humedad proporcionan significativamente mayor prolongación del periodo de tiempo durante el que se mantienen los niveles de glucosa en suero comparado con los almidones no tratados con calor y humedad correspondientes.

10 Tratamiento/Terapia

“Tratamiento” (que, a menos que el contexto lo pida de otro modo, se usa intercambiamente con “terapia”, incluye cualquier régimen que pueda beneficiar a un animal humano o no humano. El tratamiento puede ser con respecto a un estado existente o puede ser profiláctico (tratamiento preventivo). El tratamiento puede incluir efectos curativos, de alivio o profilácticos.

15 Composiciones de alimento

La invención se extiende a una composición de alimento terapéutica para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por episodios hipoglucémicos, en la que dicha composición comprende un almidón.

20 Las composiciones de alimento terapéutico de y para uso en la presente invención pueden consistir únicamente en dichos almidones o preferentemente pueden comprender aditivos adicionales. Tales aditivos pueden contribuir meramente a la palatabilidad de la composición, por ejemplo, saborizantes, o puede contribuir significativamente al valor calorífico, por ejemplo, azúcares con un más rápido perfil de liberación que los almidones, o lípidos. Estos compuestos se pueden incorporar al lento vaciado gástrico y facilitar el efecto (por ejemplo, aminoácidos, lípidos, etc.).

25 La composición de alimento terapéutico puede tomar varias formas, por ejemplo, en forma de un alimento, un complemento alimentario, un líquido, una emulsión o una de sus mezclas. Preferentemente, se prepara en forma de un producto alimenticio listo para comer, por ejemplo, en forma de un aperitivo, un producto horneado, pasta o bebida.

30 Alternativamente, la composición de alimento terapéutico se puede administrar en forma de composición farmacéutica, que comprenderá generalmente un excipiente, diluyente, o vehículo farmacéutico apropiado seleccionado dependiendo de la ruta deseada de administración.

Algunas rutas de administración apropiadas incluyen (pero no están limitadas a) administración oral, rectal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica).

35 Para la inyección intravenosa el ingrediente activo estará en la forma de una disolución acuosa parenteralmente aceptable que está libre de pirógenos y tiene un pH, isotonicidad y estabilidad apropiadas. Los de experiencia relevante en la técnica son bien capaces de preparar disoluciones apropiadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de Ringer con lactato. Se pueden incluir, según se requiera, conservantes, estabilizantes, tampones, antioxidantes y/o otros aditivos.

40 Sin embargo, la composición es preferible para la administración oralmente. Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en forma de comprimido, cápsula, polvo o líquido. Un comprimido puede comprender un vehículo sólido tal como gelatina o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas generalmente comprenden un vehículo líquido tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Se puede incluir también disolución salina fisiológica, dextrosa u otra disolución de sacárido o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol.

45 Los ejemplos de las técnicas y protocolos mencionados anteriormente y otras técnicas y protocolos que se pueden usar según la invención se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Oslo, A. (ed), 1980.

Dosis

50 Las composiciones de alimento terapéutico de y para uso en la invención se administran preferentemente a un individuo en una “cantidad terapéuticamente efectiva”, siendo esta suficiente para mostrar beneficio para el individuo. La cantidad real administrada, y la velocidad y secuencia temporal de administración, dependerán de la naturaleza y severidad de lo que se está tratando. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, las decisiones sobre la dosificación, etc., está finalmente dentro de la responsabilidad y a discreción de los profesionales generales y

otros doctores en medicina, y típicamente tiene en cuenta el trastorno que se va a tratar, el estado del paciente individual, el sitio de suministro, el método de administración y otros factores conocidos por los profesionales.

La dosis óptima se puede determinar por los médicos basada en varios parámetros que incluyen, por ejemplo, edad, sexo, peso, severidad del estado que se está tratando, el ingrediente activo que se está administrando y la ruta de administración.

La invención se describirá ahora adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitantes. Se hace referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 muestra esquemáticamente reacciones de metabolismo de glucosa y glucógeno.

La Figura 2 muestra una comparación del perfil de hidrólisis de almidones nativos usando el procedimiento de Karkalas et al. (1992);

La Figura 3 muestra el nivel de glucosa en sangre después del consumo de almidones nativos;

La Figura 4 muestra una comparación del nivel de lactato en sangre después del consumo de almidones nativos;

La Figura 5 muestra una comparación de la glucosa en sangre después del consumo de dos almidones nativos (trigo y maíz céreo) con almidón pregelatinizado añadido (maíz);

La Figura 6 muestra una comparación del nivel de lactato en sangre después del consumo de dos almidones nativos (trigo y maíz céreo) con almidón pregelatinizado añadido (maíz);

La Figura 7 muestra una comparación de glucosa en sangre después del consumo de almidón (maíz céreo nativo y soluble) encapsulado con pectina y alginato.

La Figura 8 muestra una comparación del lactato en sangre después del consumo de almidón (maíz céreo nativo y soluble) encapsulado con pectina o alginato.

La Figura 9 muestra una comparación de glucosa en sangre después del consumo de almidón (maíz céreo nativo, soluble) encapsulado con lípido.

La Figura 10 muestra una comparación de glucosa en sangre después del consumo de almidón de maíz céreo tratado con calor-humedad, almidón de maíz normal y de maíz céreo.

La Figura 11 muestra una comparación del lactato en sangre después del consumo de almidón de maíz céreo tratado con calor-humedad, almidón de maíz normal y de maíz céreo.

La Figura 12 muestra una comparación de la digestibilidad de almidones de maíz céreo tratado con calor-humedad y nativo.

La Figura 13 muestra una comparación de la digestibilidad de almidones de maíz normal tratado con calor-humedad y nativo.

Ejemplo 1. Hidrólisis in vitro solo para referencia

Los almidones nativos comunes (cebada, maíz, patata, arroz y trigo) se evaluaron usando el método de Karkalas et al. (1992) (in vitro) para identificar su perfil de hidrólisis de amilasa y potencial para lenta liberación de energía en individuos. Estos datos se presentan en la Figura 2.

Como se puede ver de la Figura 2 ese almidón de arroz tiene un perfil rápido de liberación de energía inicialmente, seguido de un proceso mucho más lento. En contraste, la patata y los almidones de alto contenido en amilosa muestran gran resistencia a la hidrólisis de amilosa y permanecen casi sin tocar por la enzima. Los almidones del maíz normal, maíz céreo y de trigo muestran un perfil de liberación de energía lento continuo. Estos datos proporcionan la base para una selección in vitro del almidón más apropiado para este propósito (como se discute después). Adviértase que no definen la velocidad o alcance de la hidrólisis de hecho en el intestino sino que proporcionan un medio de ordenar la velocidad o alcance de la hidrólisis basado en el sistema in vitro.

Ejemplo 2: Digestión de almidones nativos solo para referencia

Bajo supervisión clínica, a individuos que padecen GSD se les administraron muestras de 60 g de almidones nativos dispersos en leche semidesnatada. Se monitorizó la cantidad de glucosa y lactato en sangre y se presenta en las Figuras 3 y 4. El almidón de patata nativo no se consumió en vista de su resistencia a la digestión (y es causa de potencial alteración del colon en consecuencia)

Estos datos muestran que el almidón de maíz céreo liberó glucosa muy rápidamente en los que se obtuvo el pico de glucosa más alto (demasiado alto) ($8,7 \text{ mmol l}^{-1}$) 1 hora después de la ingestión. El nivel de glucosa en sangre a continuación cayó a 3 mmol l^{-1} en 4,5 horas (270 minutos). El arroz normal mostró un pico de glucosa inicial mucho

- más bajo con un más largo perfil de liberación que corresponde a $3,2 \text{ mmol l}^{-1}$ en 5 horas (300 minutos) pero menos glucosa liberada en la secuencia temporal del experimento comparado con el almidón de arroz céreo del experimento comparado con el almidón de arroz céreo. El almidón de alto contenido de amilosa también restringió extensamente la liberación de glucosa (aunque esta se podría moderar por modificación física/química/enzimática o biotecnológica). El almidón de maíz normal ('almidón de maíz') exhibía un bajo pico de glucosa ($6,6 \text{ mmol l}^{-1}$) 1 hora después de la ingestión con una liberación extendida de $2,9 \text{ mmol l}^{-1}$ después de 300 minutos. El almidón de maíz céreo sorprendentemente mostró el perfil de liberación óptima con menos de 7 mmol l^{-1} de glucosa en sangre 1 hora después de la ingestión, un significativo perfil de liberación de glucosa durante hasta 6 horas (330 minutos) que cayó a $2,9 \text{ mmol l}^{-1}$ en este punto.
- 5 El lactato en la sangre también reflejó el almidón consumido (Figura 4). El almidón de maíz de alto contenido en amilosa proporcionó la mínima respuesta de lactato (lactato más alto) dado que fue poco digerido (Figura 3). La mayor reducción de lactato se consiguió por el almidón de maíz céreo y en común con los datos previos promueve su uso potencial para GSD y estados similares que requieren lenta liberación de energía.
- 10 Basado en estos datos, hay claramente un tamaño de gránulo y efecto composicional que regula la hidrólisis de almidón nativo a glucosa en el intestino. Hay un equilibrio entre escoger un almidón para terapia basado en el pico de glucosa a 1 hora, duración de la liberación y la cantidad (área integrada) de liberación de glucosa con el tiempo. Un almidón preferido para el propósito, por lo tanto:
- 15 a) es altamente cristalino (semicristalino), proporcionando los almidones céreos las más apropiadas matrices cristalinas (amilopectina) para este propósito.
- 20 b) tiene gránulos razonablemente grandes sin exceder la capacidad digestiva. Los almidones de maíz ($\sim 5 \mu\text{m}$ de diámetro de media) son demasiado pequeños. Los gránulos de almidón de maíz son preferidos ($\sim 20\text{-}25 \mu\text{m}$ de diámetro de media).
- Se reconoce que los almidones de cereales contienen lípido y que otros almidones pueden ser más apropiados en cuanto a tamaño y composición. Sin embargo, en vista de la falta de digestibilidad y potenciales peligros de comer grandes gránulos (que puede causar lesiones del colon) se propone que los gránulos en exceso de $\sim 40 \mu\text{m}$ de diámetro no se consumen para este propósito.
- 25 Ejemplo 3: Digestión de almidones nativos en presencia de un espesante de almidón pregelatinizado solo para referencia
- Bajo supervisión clínica, a los individuos que padecen GSD se les alimentó con muestras de 60 g de dos almidones nativos (trigo o maíz céreo), conteniendo cada muestra 54 g de almidón y 6 g de almidón de maíz pregelatinizado (National B37, National Starch & Chemical) dispersados en leche semidesnatada fría. Se monitorizó la cantidad de glucosa y lactato en sangre y se presenta en las Figuras 5 y 6.
- 30 Estos datos muestran que incluso en presencia de almidón amorfo (pregelatinizado) el almidón de maíz céreo resiste la digestión (Figura 5) más que el almidón de trigo, que contiene una distribución bimodal de gránulos pequeños ($\sim 10 \mu\text{m}$ de diámetro medio) y grandes ($\sim 25 \mu\text{m}$ de diámetro medio) pero con similar composición (amilosa, lípido, humedad y proteína). Esto se refleja en un menor contenido de lactato en sangre (aunque los pacientes comenzaron con un contenido más alto de lactato cuando se presentaron con el almidón de maíz céreo (como se muestra en la Figura 6). La importancia de este trabajo es que muestra que incluso si el almidón céreo se mezcla con otros materiales que tienen la capacidad de proporcionar una respuesta más rápida de glucosa puede proporcionar aún una lenta función de liberación.
- 35 Ejemplo 4: Digestión de almidones nativos en presencia de polisacáridos no-almidón solo para referencia.
- Almidón de maíz céreo nativo (Amioca Powder T, National Starch) se encapsuló en almidón soluble (Crystal Tex 626, National Starch) y pectina (LM-104AS-FS, CPKelco) o ácido alginico (Manugel GMB, Manugel) según Tester and Karkalas (1999). La relación final de almidón a polisacárido no-almidón (NSP) era 5,7:1 o 19:1. La proporción del almidón soluble al almidón nativo variaba según la proporción de almidón nativo usado para las dos condiciones pero era la misma para ambas condiciones de polisacárido no-almidón y simplemente sirve como comparación.
- 40 Bajo supervisión clínica, a individuos que padecen GSD se les alimentó con muestras de 70 g o 63 g (depende de la relación de almidón a NSP) de almidón encapsulado en NSP dispersas en leche semidesnatada fría. Se monitorizó la cantidad de glucosa y lactato en sangre y se presenta en las Figuras 7 y 8.
- 45 Estos datos muestran que, aunque la cantidad de almidón modifica el alcance de la liberación de glucosa como se espera, los componentes de alginato o pectina no extienden el perfil de liberación mucho más allá de 5 horas (300 minutos). Por consiguiente, la presencia de un polisacárido de no-almidón 'raff' o matriz de alimento no es suficiente en sí misma para rebajar la velocidad de la hidrólisis de almidón en consecuencia (bien nativo o soluble). La respuesta de lactato en sangre refleja la glucosa en sangre en la que aparece alginato para reducir la producción de lactato más notablemente que la pectina (dado que restringe más la hidrólisis).
- 50
- 55

Ejemplo 5: Digestión de almidones nativos en presencia de lípido solo para referencia.

Almidón (Amioca Powder T, National Starch) con o sin la adición de almidón soluble (Crystal Tex 626, National Starch) se encapsuló en lípido (Revel A, Loders Croklaan B.V.) como sigue. El lípido se disolvió en la mínima cantidad de etanol posible para disolver el almidón. El almidón se mezcló a continuación completamente con la disolución de etanol hasta que era homogénea. El almidón se dejó sobre una bandeja y se dejó fluir aire a 35°C sobre el sistema etanol/lípido/almidón (en una campana de humos) hasta que todo el etanol se había evaporado del sistema. La relación final de almidón a lípido era 9:1. Cuando se usó, la proporción de almidón soluble era el 10% de la fracción total de almidón.

Bajo supervisión clínica, a los individuos que padecen GSD se les alimentó con muestras de 66 g de almidón encapsulado en lípido disperso en leche semidesnatada fría. Se monitorizó la cantidad de glucosa en sangre y se presenta en las Figuras 9.

Estos datos muestran que el lípido restringe la cantidad de digestión de almidón en todo momento (véase las figuras previas para comparación). En general, este enfoque no es apropiado para el control de la liberación de glucosa (alcance de la hidrólisis) del almidón ya que la cantidad liberada con el tiempo y la duración real se reducen.

Ejemplo 6: Digestión de almidones tratados hidrotérmicamente

Almidón (Amioca Powder T, National Starch) se trató térmicamente en un recipiente sellado en las siguientes condiciones: 20% de humedad y 105°C durante 16 horas. Los almidones tratados se enfriaron a continuación hasta temperatura ambiente, se secaron al aire y a continuación se hicieron pasar a través de un tamiz de 300 µm.

Bajo supervisión clínica, a los individuos que padecen GSD se les alimentó con muestras de 60 g o 90 g de almidón tratado con calor-humedad dispersado en leche semidesnatada fría. Se monitorizó la cantidad de glucosa y lactato en sangre y se presenta en las Figuras 10 y 11.

Estos datos muestran que:

(i) El almidón de maíz céreo tratado con calor y humedad (HMT) tiene una respuesta de glucosa inicial más reducida a los 60 minutos que el almidón de maíz céreo nativo (Figura 10).

(ii) Debido a la respuesta inicial reducida se puede alimentar más para que esté dentro de los niveles aceptables de incremento de glucosa en ese momento (en el que una respuesta preferida es $< 8 \text{ mmol l}^{-1}$).

(iii) Como consecuencia de lo anterior, se podrían alimentar cantidades mayores (90 g frente a 60 g) que conducen a un perfil de 7,5 horas (450 minutos) en el que el almidón HMT puede aún mantener la glucosa en sangre a $\sim 2,5 \text{ mmol l}^{-1}$.

(iv) la respuesta de glucosa proporciona una respuesta de lactato aceptable y deseable en consecuencia. (Figura 11).

Se obtuvieron resultados similares cuando se repiten los experimentos con pacientes adicionales (resultados no mostrados).

Estos datos están reforzados por el ensayo in vitro como se muestra en la Figura 12. Aquí se puede mostrar que el tratamiento de HMT restringe claramente la hidrólisis del almidón de maíz céreo.

Por consiguiente, la combinación de un almidón céreo y su tratamiento con calor y humedad permite la formación de una terapia deseable de liberación lenta de glucosa. El almidón de maíz céreo es potencialmente más cristalino que los almidones normales o de alto contenido en amilosa en vista del alto contenido de amilopectina.

Un tipo particularmente preferido de almidón para este propósito es el semicristalino con, preferentemente, la más alta posible proporción de cristalinidad y con accesibilidad de amilasa mejorada por el procesado con calor y humedad.

Además, para mostrar que las ventajas conferidas por el tratamiento hidrotérmico no están limitadas a almidones céreos, se ensayó la digestibilidad de almidón de maíz nativo y normal tratado con calor y humedad usando el mismo ensayo que en la figura 12. Los resultados se muestran en la Figura 13. Como se muestra en la Figura 13, el tratamiento hidrotérmico de almidón de maíz normal (es decir, almidón no céreo) mejora el perfil de hidrólisis del almidón. De este modo, los resultados apoyan el uso de almidón normal hidrotérmicamente tratado para terapia de liberación lenta de glucosa en los métodos de la invención.

Referencias

<http://www.accelerade.com/accelerade-comparison-results.asp>

<http://www.agsd.org.uk/home/information.asp>

http://agsdus.org/body_what1s_1.html

- Berggren, A., Johansson, M. L., Larsson, K., Lindberg, A-M. and Wiklander, J. (2000) WO 00/70972 A1
- Booth, G. P. (1999) US 5,980,968
- Brynolf, M., Ståhl, A. and Sandström, R (1999) US 5,929,052
- 5 Burling, H., Ekelund, K. and Pettersson, H-E. (1989) WO 90/02494
- Cooper, J. M., Acaster, M. A., Heath, C, Gleeson, M. and Botham, R. L. (2001) GB 2,356,788 A
- Fisher, C, Lannelongue, M. L. H. and Hale, P. WO 94/06412
- Gawen, P. (1981) GB 2,064,938 A
- Gordeladze, J. (1997) WO 97/49304
- 10 Karkalas, J., Tester, R. F. and Morrison, W. R. (1992). Properties of damaged starch granules. I. Comparison of a new micromethod for the enzymic determination of damaged starch with the standard AACC and Farrand methods. *Journal of Cereal Science* 16, 237-251
- Kaufman, F. (2002) US 6,339,076 B1
- King, R. F. G. J. (1998) US 5,780,094
- 15 Kurppa, L. J. (1998) WO 98/46091
- Lapré, J. A. and McNabola, W. T. (1996) EP 0,749, 697 A1
- Liao, G. (1995) CN 1,097,289
- Paul, S. M. and Ashmead, D. H. (1993) US 5,270,297
- Paul, S. M. and Ashmead, D. H. (1994) US 5,292,538
- 20 Pons Biescas, A., Tur Mari, J. A., Tauler Riera, P., Aguilo Pons, A., Cases, Porcel, N and Pina Florit, A. (2002) WO 03/001929 A1
- Portman, R. (2002) US 2002/0197352 A1
- Simone, C. B. (1995) US 5,397,786
- Strahl, R. C. (2000) US 6,039,987
- 25 Karkalas, J. and Tester, R. F. (1999) WO9953902
- Tauder, A. R., Costill, D. L., Mink, B. D. and Albrecht, J. L. (1986) EP 0,223,540 A2
- Vinci, A., Cummings, K. R., Sweeney, T. F. and Lajoie, M. S. (1993) US 5,244,681
- Wilbert, G. J., Greene, H. L., Keating, K. R. and Lee, Y-H (1998) US 5,776,887.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un almidón en la preparación de una composición de alimento terapéutico o producto alimenticio terapéutico para el tratamiento o prevención de hipoglucemia en un individuo, en el que dicho almidón es almidón tratado con calor y humedad.
- 5 2. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho individuo tiene la enfermedad de almacenamiento de glucógeno.
3. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho individuo tiene diabetes de tipo I o tipo II.
4. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho individuo tiene enfermedad hepática asociada a la presencia o susceptibilidad a hipoglucemia.
- 10 5. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el almidón tratado con calor es un almidón céreo.
6. El uso de un almidón en la preparación de una composición de alimento terapéutico o un producto alimenticio terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de almacenamiento de glucógeno en un individuo, en el que dicho almidón es un almidón céreo tratado con calor y humedad.
- 15 7. El uso de un almidón para la preparación de una composición de alimento terapéutico o un producto alimenticio terapéutico para el tratamiento de una enfermedad hepática asociada a la presencia o susceptibilidad a hipoglucemia en un individuo, en el que dicho almidón es almidón céreo tratado con calor y humedad.
8. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el almidón tiene un contenido de amilopectina de por lo menos 70%.
- 20 9. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el almidón tiene un contenido de amilopectina de por lo menos 80%.
10. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el almidón tratado con calor y humedad es almidón de maíz céreo.
- 25 11. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicha composición de alimento terapéutico o producto alimenticio comprende por dosis unitaria más de 50 g de almidón.
12. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el almidón es un almidón semicristalino.
13. Una composición de alimento terapéutico que comprende almidón tratado con calor y humedad para uso en el tratamiento o prevención de hipoglucemia.
- 30 14. La composición de alimento terapéutico para uso según la reivindicación 13, en la que dicha composición es para uso en nutrición deportiva.
15. La composición de alimento terapéutico para uso según la reivindicación 14, en la que dicho almidón tratado con calor y humedad es un almidón céreo.

Síntesis de Glucógeno (Almacenamiento de Glucosa)

Glucano ramificado (enlaces α -(1-4) y α -(1-6)) formado de glucosa y almacenado en forma de gránulos esféricos (10-40 nm de diámetro)

- Promovida por insulina

- a. Síntesis de cadena de glucógeno lineal - formación de G6P de glucosa

Glucosa

ATP \downarrow Glucoquinasa

Glucosa-6-fosfato (G6P)+ADP

- b. Síntesis de cadena de glucógeno lineal - formación de G1P de glucosa

Glucosa-6-fosfato (G6P)

\downarrow Fosfoglucomutasa

Glucosa-1-fosfato (G1P)

- c. Síntesis de cadena de glucógeno lineal - formación de UDP

Glucosa-1-fosfato (G1P)

Uridina trifosfato (UTP) \downarrow UDP-glucosa pirofosforilasa

Uridina difosfato glucosa (UDPG) + PP_i

- d. Síntesis de cadena de glucógeno lineal - formación de cadenas lineales

UDPG

Glucógeno_n \downarrow Glucógeno sintasa

Glucógeno_{n+1} + UDP

- e. Introducción de ramas de glucógeno α -(1-6)

Glucógeno lineal

\downarrow Enzima de ramificación

Ramas y por consiguiente glucógeno ramificado

Figura 1 (parte 1). Metabolismo de la glucosa

Hidrólisis de Glucógeno y Formación de Glucosa

- Promovida por adrenalina (especialmente muscular)
- Promovida por glucagón (especialmente hepático)

f. Hidrólisis de cadena de glucógeno lineal

Restos de glucógeno α -(1-4) lineal

+P_i ↓ Glucógeno fosforilasa

Glucógeno_{n-1} + Glucosa-1-fosfato (G1P)
[glucosa escindida del extremo no reductor]

g. Conversión de G1P en G6P

Glucosa-1-fosfato (G1P)

↓ Fosfoglucomutasa

Glucosa-6-fosfato (G6P)

h. Conversión de G6P en glucosa

Glucosa-6-fosfato (G6P)

↓ Glucosa-6-fosfatasa

Glucosa + P_i

i. Hidrólisis de los puntos de ramificación del glucógeno

Restos de glucógeno α -(1-6) ramificado

↓ Transferasa/enzima de desramificación

Glucógeno lineal de la actividad de transferasa del enlace α -(1-6)

+

Glucosa del resto ramificado (desramificación/actividad de glucosidasa)

Nota: La glucosa en sangre se mantiene a alrededor de $\sim 4.5 \text{ mmol l}^{-1}$ en el hombre

Figura 1 (parte 2). Metabolismo de la glucosa

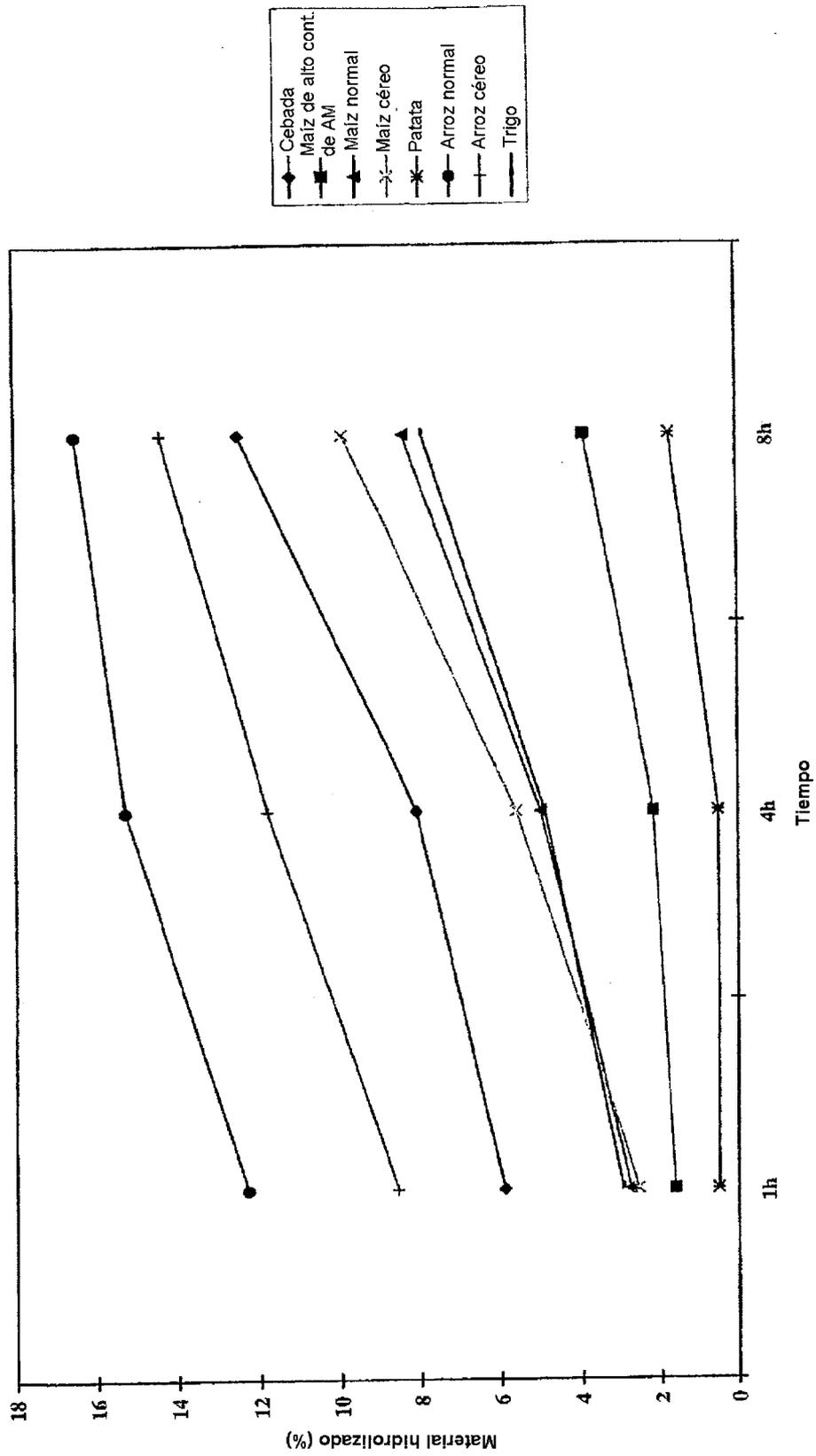


Figura 2: Comparación del perfil de hidrólisis de almidones nativos usando el procedimiento de Karkalas et al. (1992)

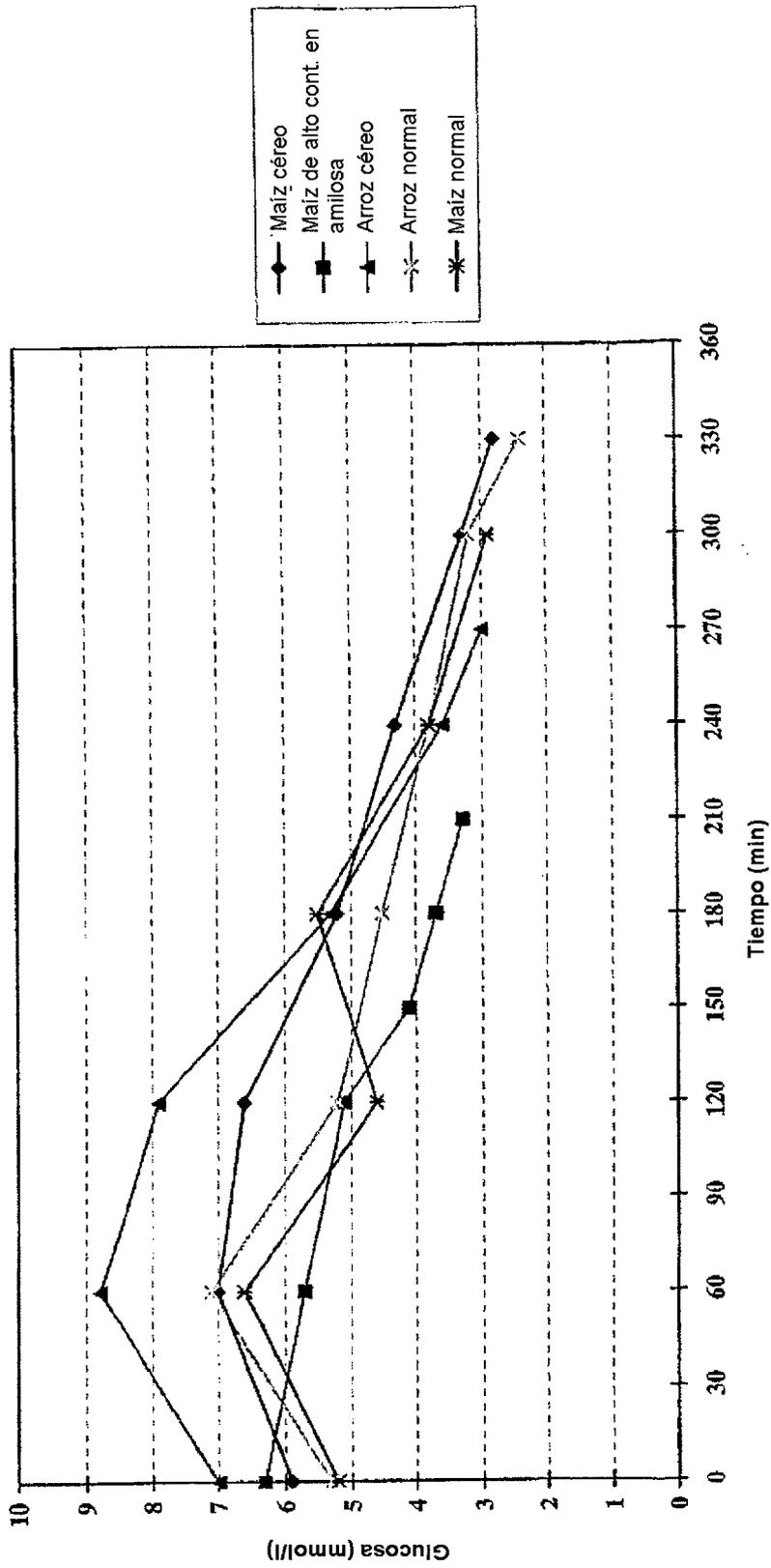


Figura 3: Nivel de glucosa en sangre después del consumo de almidones nativos

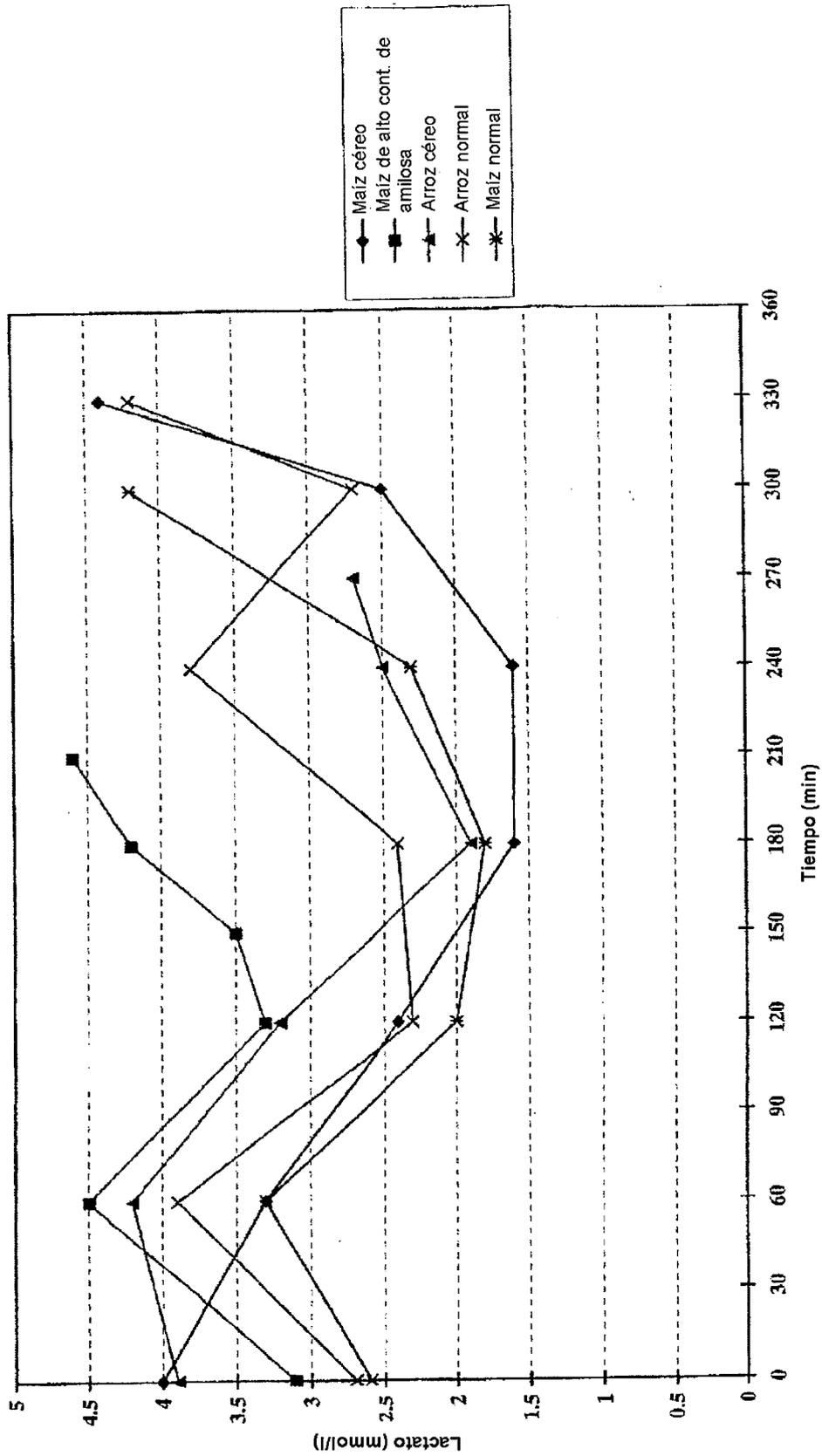


Figura 4: Comparación del nivel de lactato en sangre después del consumo de almidones nativos

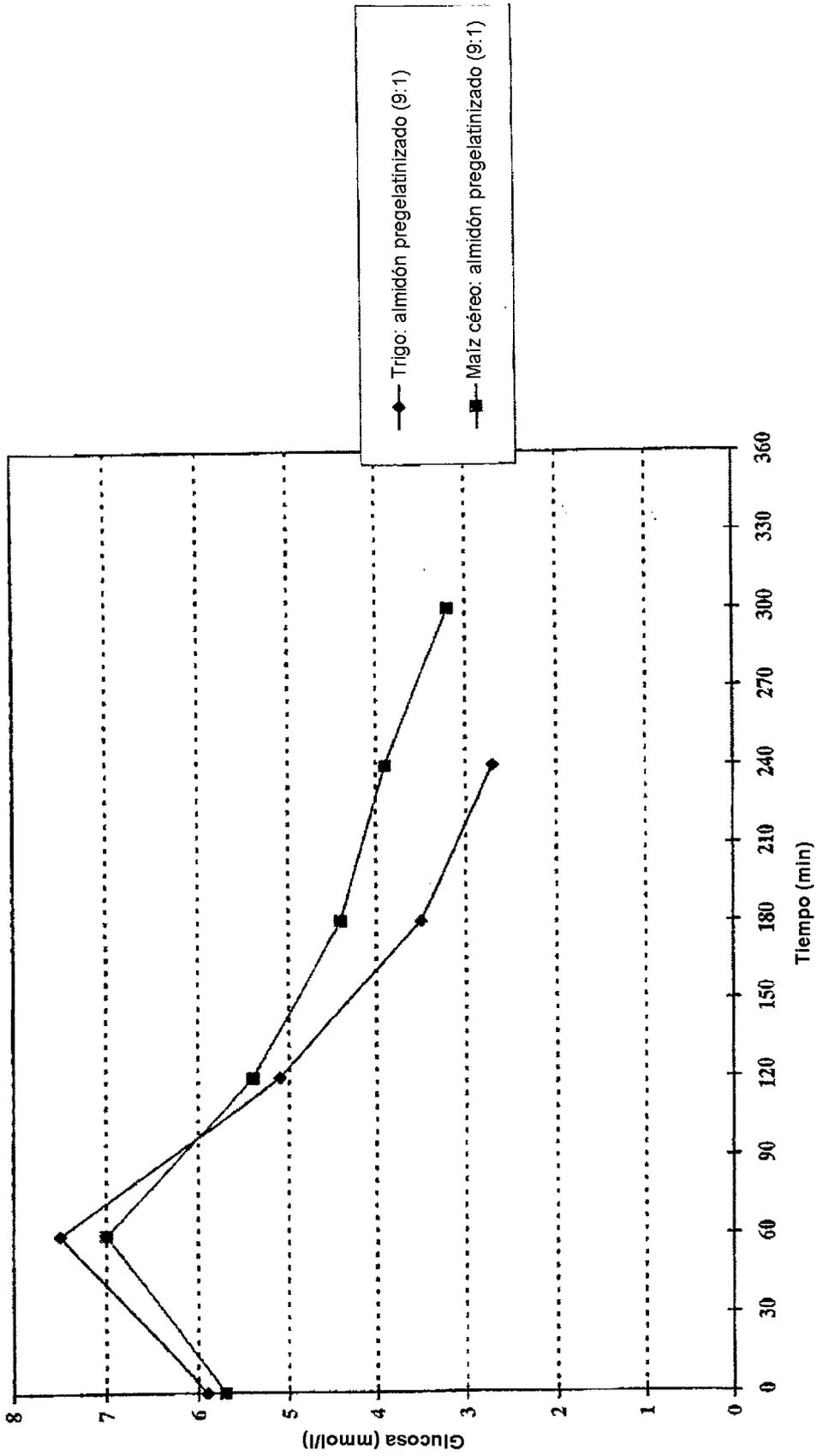


Figura 5: Comparación de glucosa en sangre después del consumo de dos almidones nativos (trigo y maíz céreo) con almidón pregelatinizado (maíz) añadido

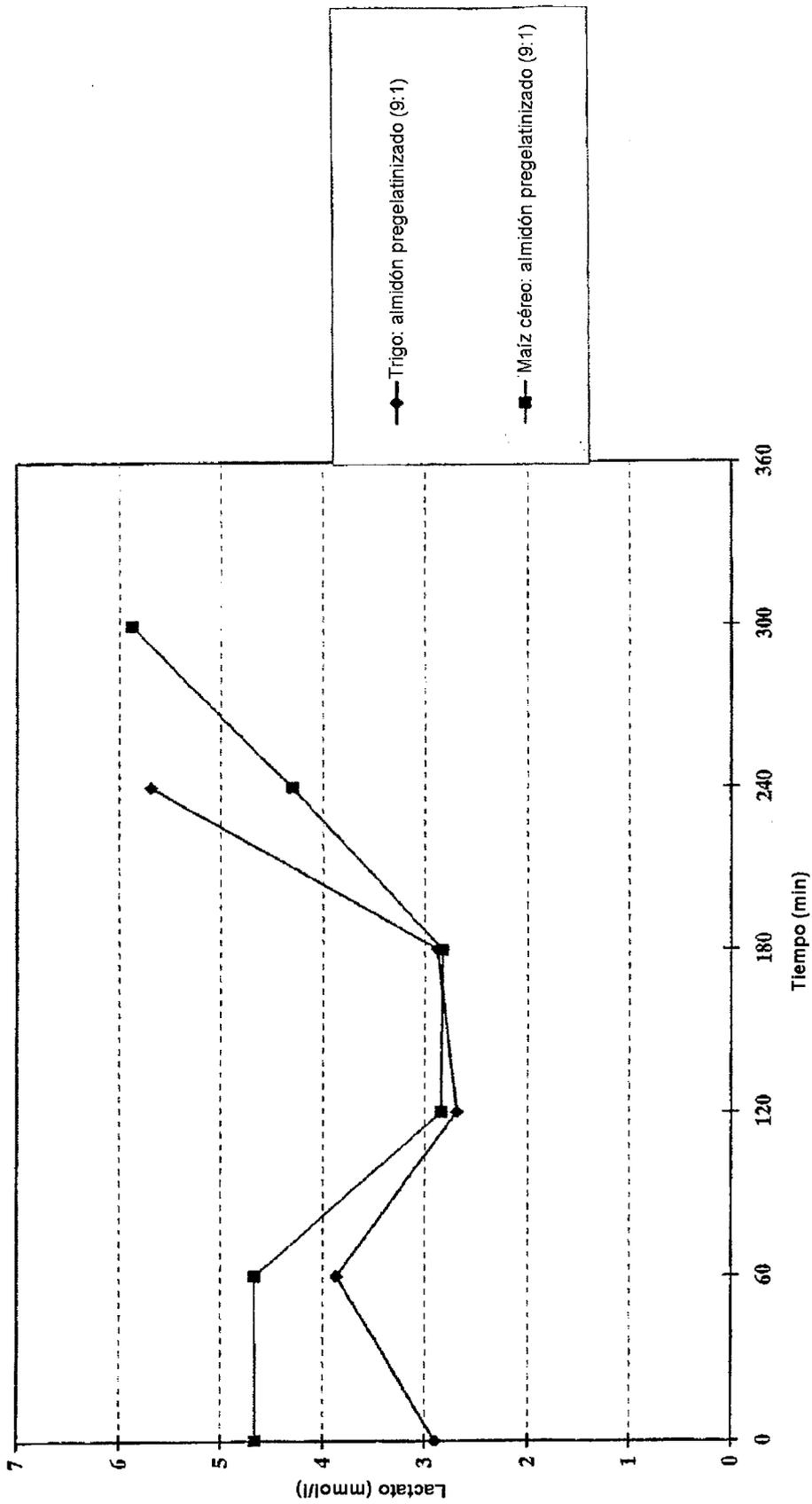


Figura 6: Comparación del nivel de lactato en sangre después del consumo de dos amidones nativos (trigo y maíz céreo) con almidón pregelatinizado (maíz) añadido

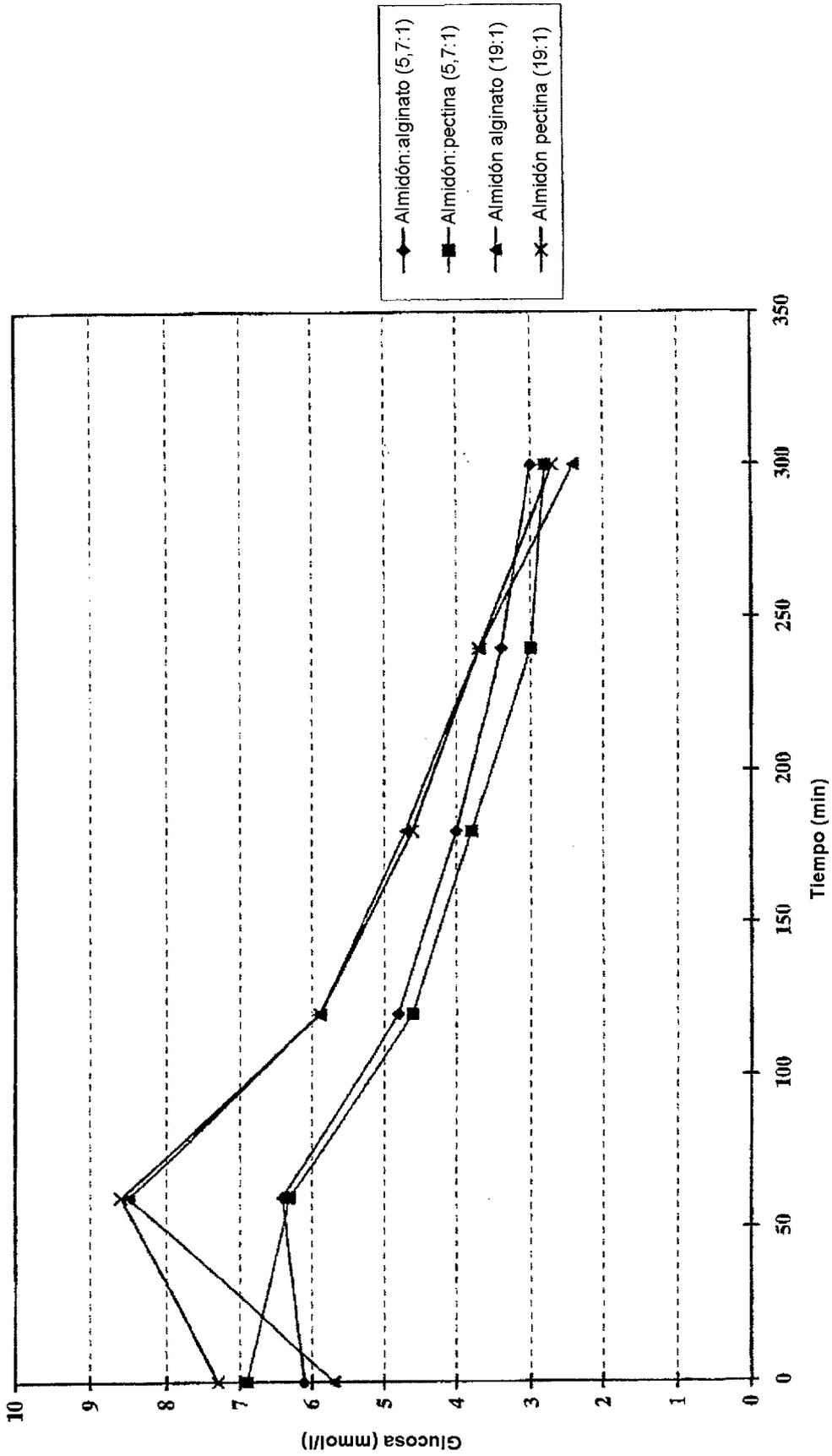


Figura 7: Comparación de glucosa en sangre después del consumo de almidón (maíz céreo nativo y soluble) encapsulado con pectina o alginato

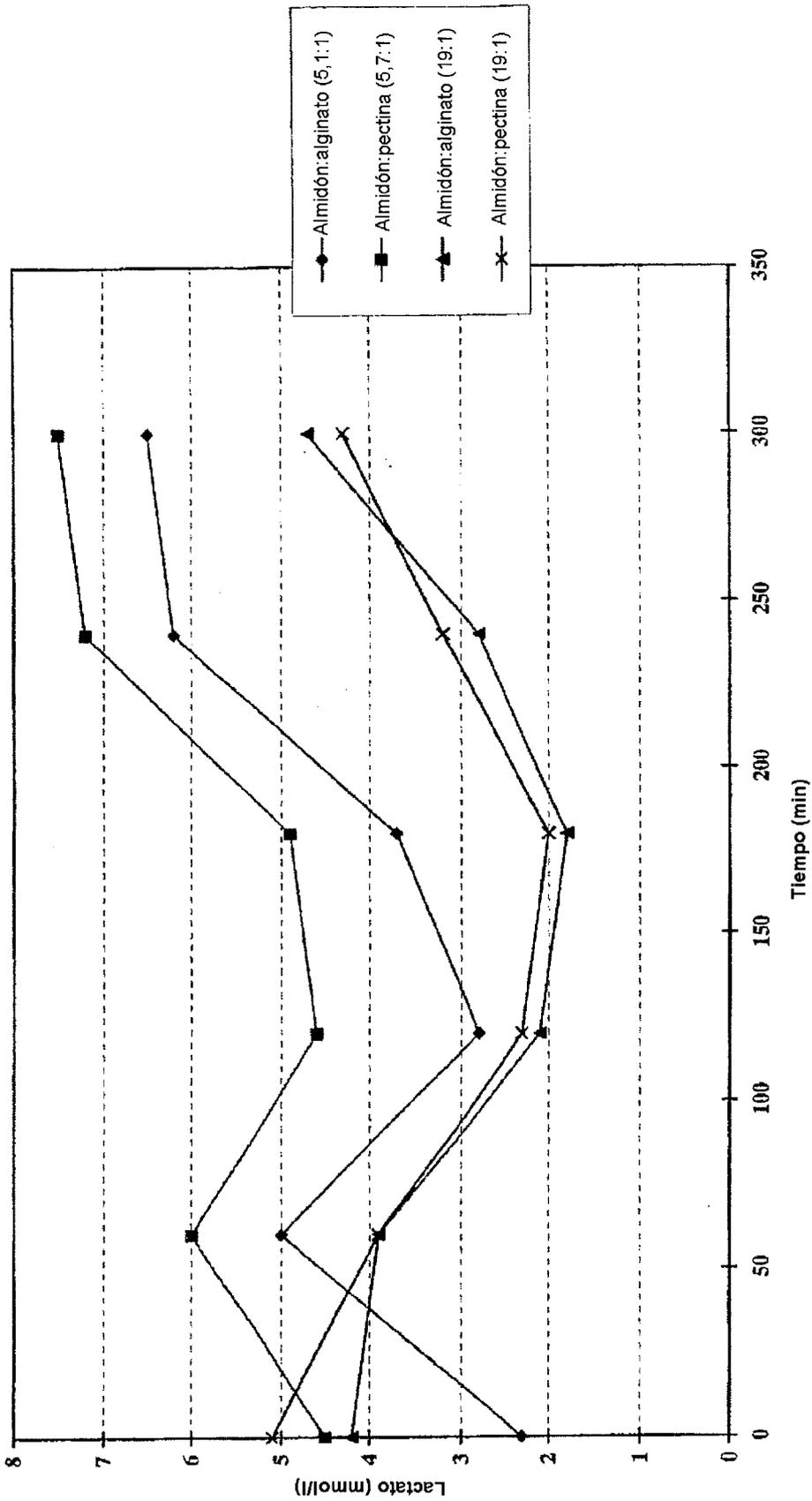


Figura 8: Comparación del lactato en sangre después del consumo de almidón (maíz cereal nativo y soluble) encapsulado con pectina o alginato

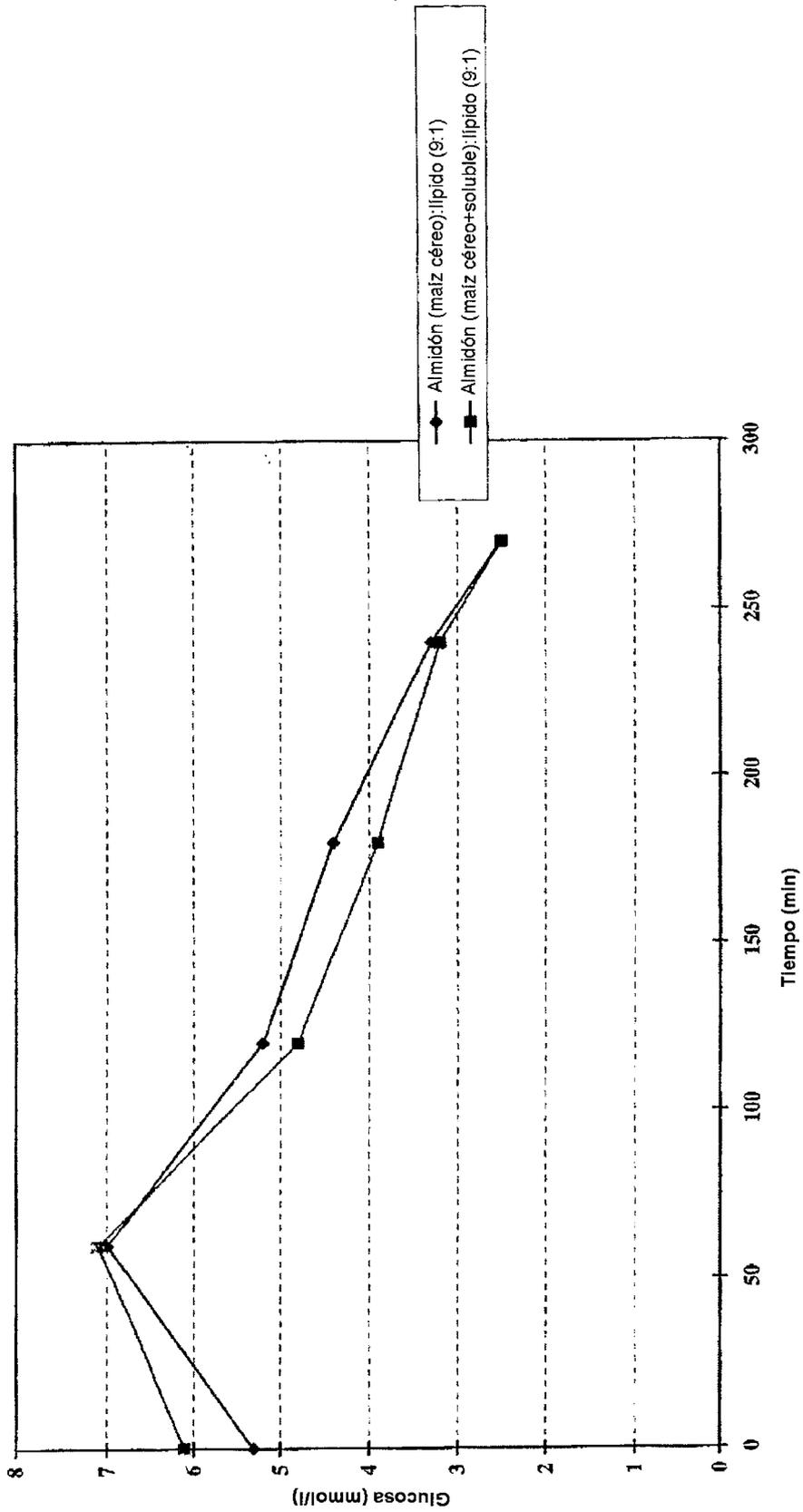


Figura 9: Comparación de glucosa en sangre después del consumo de almidón (maíz céreo nativo, soluble) encapsulado con lípidos

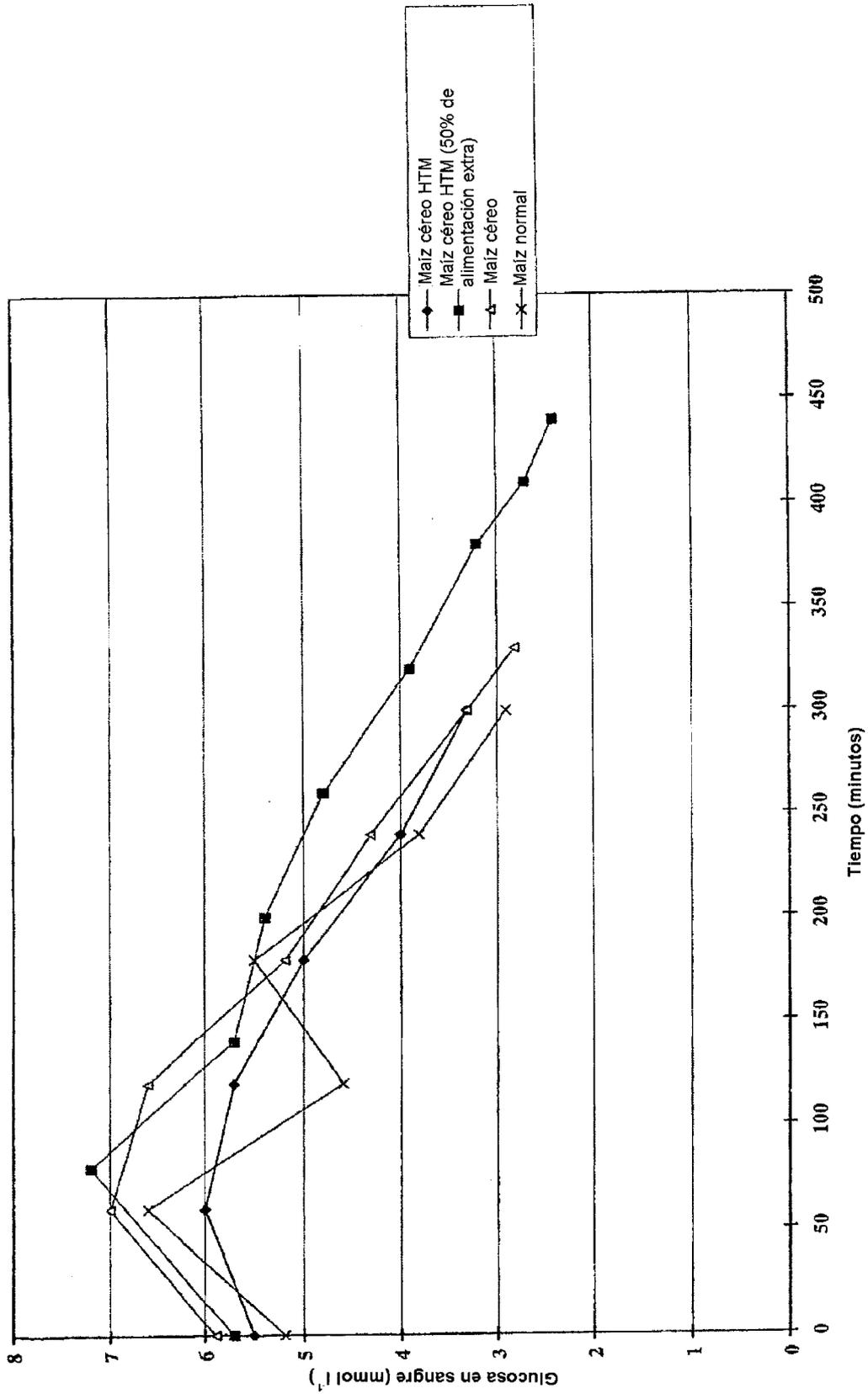


Figura 10: Comparación de glucosa en sangre después del consumo de almidón de maíz cereal tratado con calor-humedad, almidón de maíz cereal y maíz normal

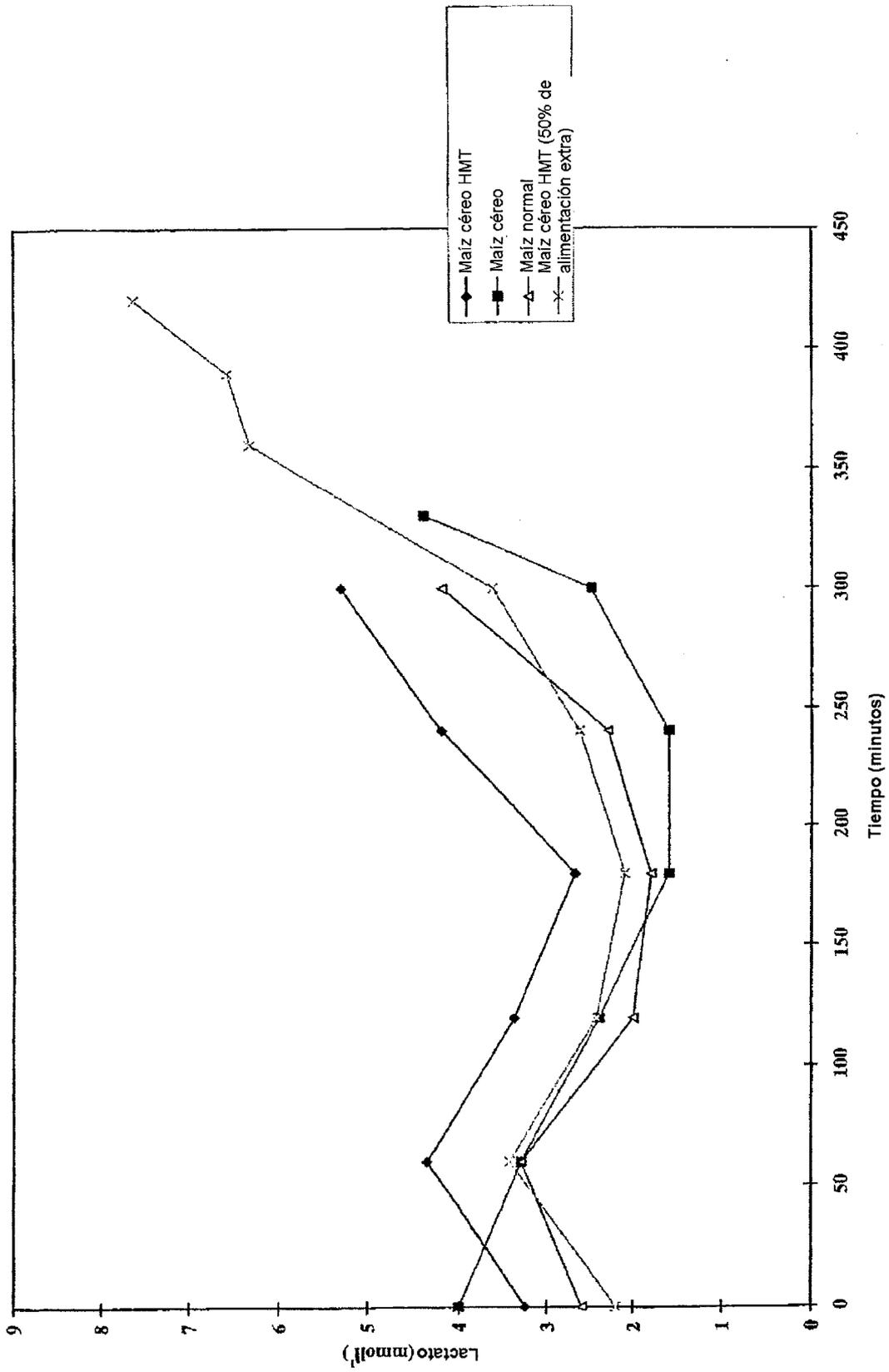


Figura 11: Comparación de lactato en sangre después del consumo de almidones de maíz céreo, maíz normal y maíz céreo tratado con calor-humedad

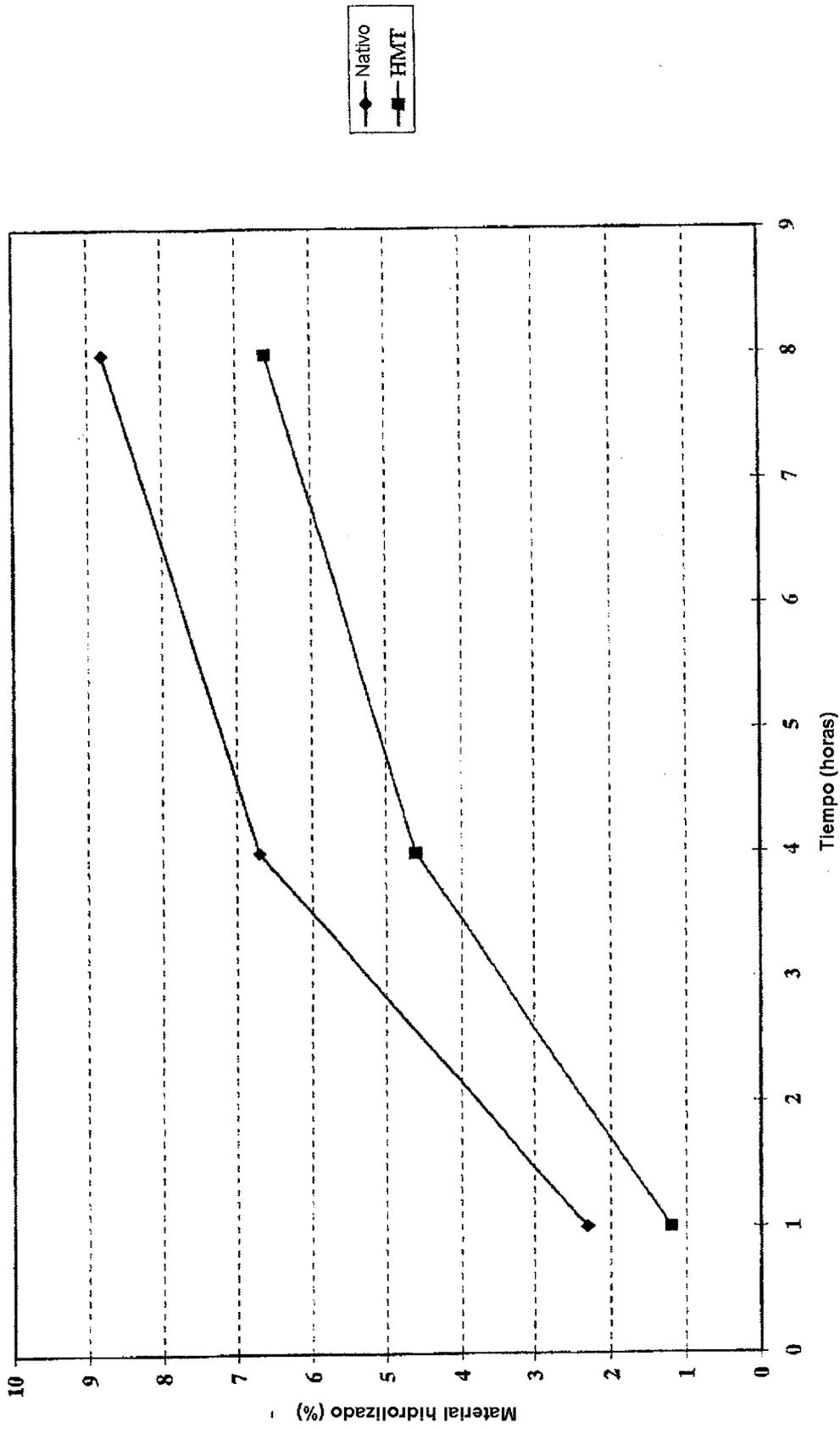


Figura 12: Comparación de digestibilidad de almidones de maíz céreo nativo y tratado con calor-humedad

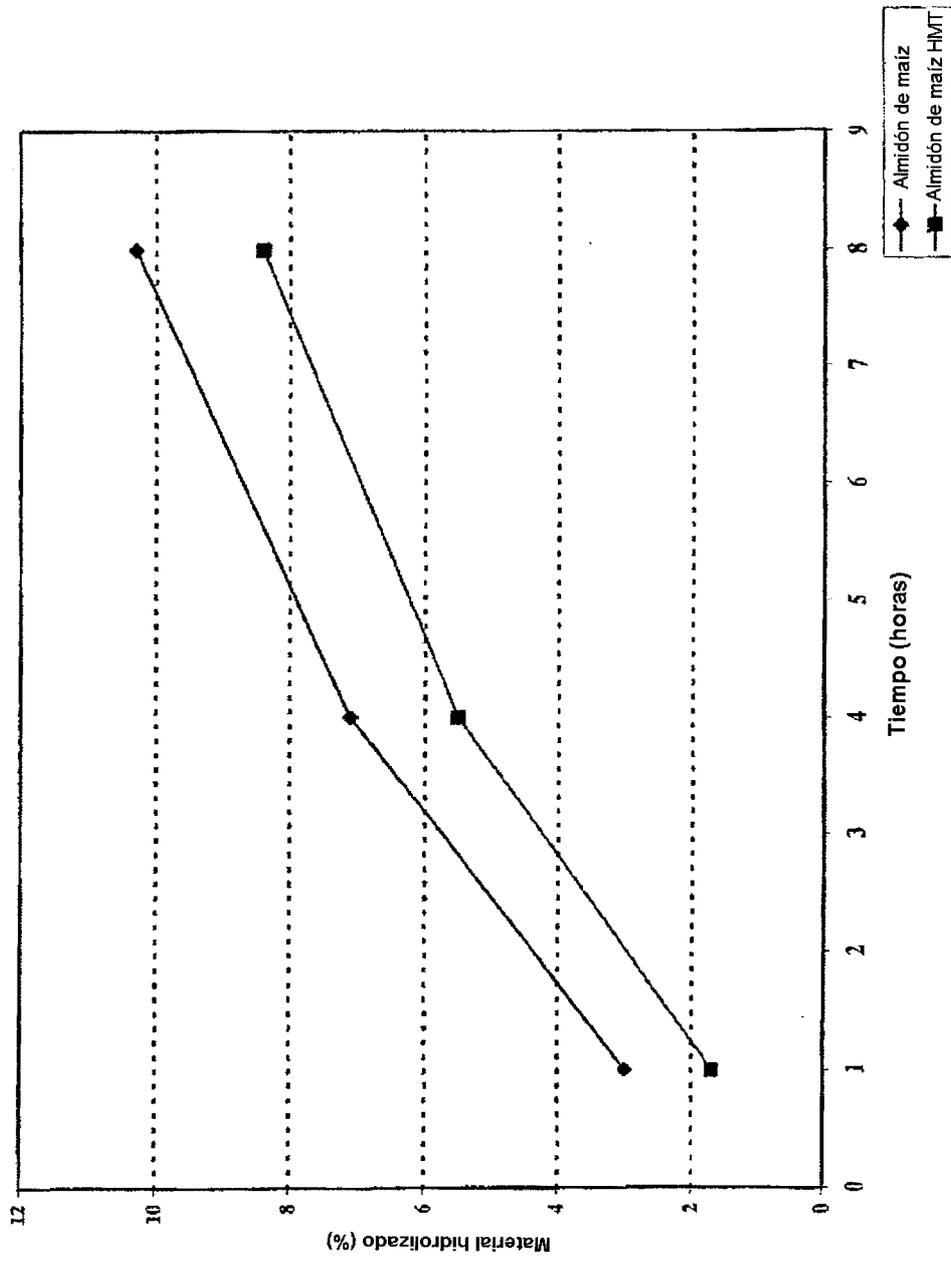


Figura 13: Comparación de digestibilidad de almidones de maíz nativo y tratado con calor-humedad