(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 635 541**

(51) Int. CI.:

A23L 33/19 (2006.01)
A61K 35/20 (2006.01)
A23L 33/10 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2012 PCT/EP2012/070717**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13057232**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2012 E 12778093 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2768323**

(54) Título: **Uso de micelas de proteína de suero para mejorar el perfil de insulina en pacientes diabéticos**

(30) Prioridad:

21.10.2011 EP 11186144

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.10.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

POUTEAU, ETIENNE;
BOVETTO, LIONEL JEAN RENÉ y
MACE, CATHERINE

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

Uso de micelas de proteína de suero para mejorar el perfil de insulina en pacientes diabéticos

La presente invención se refiere a micelas de proteína de suero para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno ligado a un aumento de la concentración en plasma de insulina postprandial y/o de glucagón postprandial en un sujeto.

Globalmente se estima que hay aproximadamente 150 millones de personas con diabetes tipo 2. La incidencia varía sustancialmente en diferentes partes del mundo, casi con seguridad debido a factores genéticos, nutricionales, ambientales y de estilo de vida. En los EEUU hay alrededor del 8% de la población con diabetes, con ca. 18 millones de pacientes diagnosticados, 90% de los cuales son de tipo 2. Con las tasas de prevalencia duplicándose entre 1990 y 2005, el aumento se ha caracterizado como una epidemia. Tradicionalmente considerada una enfermedad de los adultos, la diabetes tipo 2 se diagnostica cada vez más en los niños en paralelo al aumento de las tasas de obesidad debido a alteraciones en los patrones dietéticos, así como en los estilos de vida durante la infancia.

El desarrollo primario temprano de la diabetes puede aparecer cuando la respuesta de insulina a una comida o más específicamente la liberación de insulina de primera fase se vuelve anormal (Gerich JE, 2002, Diabetes, 51:S117-S121) y la glucosa en sangre elevada se hace inevitable con el tiempo. A continuación, la hiperglucemia crónica genera una mayor demanda de insulina y eventualmente una disfunción secretora de células beta que provoca el agotamiento de las células beta en el páncreas (Porte DJ, 2001, Diabetes Metab Res Rev, 17(3):181-188). Se cree que esta disfunción de la secreción de insulina aparece en paralelo a un defecto de la acción de la insulina hepática y periférica, identificada como la resistencia a la insulina que induce insulina en sangre en ayunas elevada. El aumento de la secreción de insulina y la resistencia a la insulina, tanto cooperan para aumentar la insulinemia como favorecen el desarrollo de la diabetes tipo 2. Como consecuencia, una respuesta disminuida y adecuada de la insulinemia después de una comida podría ser el signo de una adecuada secreción de insulina y su utilización por el cuerpo en sujetos sanos o prediabéticos. Esta disminución de la insulinemia postprandial debe preservar la función pancreática y simultáneamente mejorar la sensibilidad a la insulina. A largo plazo, reducir la demanda de insulina después de una comida podría reducir (1) el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en sujetos prediabéticos y (2) el deterioro del control glucémico en la diabetes tipo 2.

Se sabe que las proteínas estimulan la secreción de insulina y una dieta rica en proteínas tiene el potencial de disminuir la glucosa en plasma y los triglicéridos en ayunas en sujetos diabéticos de tipo 2 (Van Loon LJ et al., 2000, Am J Clin Nutr 72:96-105; Gannon MC et al., 2003, Am J Clin Nutr 78:734-741). Un estudio reciente evaluó los efectos agudos de diferentes tipos de proteínas en la lipemia postprandial después de una comida de prueba rica en grasa en sujetos diabéticos de tipo 2 (Mortensen LS et al., 2009, Am J Clin Nutr. 90:41-48). De este modo, se compararon 4 comidas isocalóricas con diferentes fuentes de proteína, esto es, suero, caseína, gluten y proteína de bacalao. Se concluyó que las proteínas del suero eran las más eficaces en la reducción de la lipemia postprandial en esos pacientes. Un estudio adicional publicado por Shertzer HG et al. (2011, J Nutr 141:582-587) reveló que los aislados dietéticos de proteína de suero administrados a ratones redujeron el riesgo de enfermedad metabólica y de desarrollar diabetes asociada con el consumo de una dieta rica en grasas. Los efectos del suero, la caseína y las proteínas de soja, cuando se incluyen en las comidas de prueba, en el metabolismo energético, la saciedad y el control de la glucosa se describieron en Acheson KJ et al, Am. J. Clin. Nutr. 2011; 93 (3):525-534.

El documento WO2011/112695 describe que los beneficios para la salud proporcionados por proteínas de suero incluyen el control de la glucosa en sangre de tal manera que son apropiados para diabéticos.

Existe una necesidad persistente en la industria alimentaria de mejorar además las soluciones nutricionales proporcionadas a sujetos diabéticos o sujetos con riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. El objeto de la presente invención es mejorar el estado de la técnica y proporcionar una nueva y mejor solución nutricional para mejorar el perfil postprandial de insulina y glucagón en un sujeto, particularmente en un sujeto diabético o prediabético. El objetivo de la presente invención se consigue mediante el objeto de la reivindicación independiente. Las reivindicaciones dependientes desarrollan además la idea de la presente invención.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona en un primer aspecto micelas de proteína de suero para su uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno ligado a un aumento de la concentración en plasma de insulina postprandial y/o de glucagón postprandial en un sujeto, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en resistencia a la insulina, síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2, y en el que las micelas de proteína de suero se proporcionan como parte o al final de una comida regular.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una sustitución de comida líquida que comprende micelas de proteína de suero.

Las "micelas de proteína de suero" se definen en este documento como se describe en el documento EP1839492A1. Particularmente, las "micelas de proteína de suero" son las micelas comprendidas en el concentrado de micelas de proteína de suero obtenible por el procedimiento como se describe en el documento EP1839492A1. En este, el

procedimiento para la producción de concentrado de micelas de proteína de suero comprende las etapas de: a) ajustar el pH de una solución acuosa de proteína de suero a un valor entre 3.0 y 8.0; b) someter la solución acuosa a una temperatura entre 80 y 98ºC; y c) concentrar la dispersión obtenida en la etapa b). De este modo, las micelas producidas tienen una distribución de tamaños extremadamente nítida, de manera que más del 80% de las micelas producidas tienen un tamaño menor de 1 micra de diámetro y tienen preferiblemente un tamaño entre 100 nm y 900 nm. Las "micelas de proteína de suero" pueden estar en concentrado líquido o en forma de polvo. Es importante destacar que la estructura micelar básica de las proteínas de suero se conserva, en el concentrado, el polvo y el reconstituido a partir del polvo por ejemplo en agua. Las "micelas de proteína de suero" son físicamente estables en dispersión, tanto en polvo como durante el secado por pulverización o liofilización.

La "insulina" es una hormona secretada por las células beta del páncreas en respuesta a una comida. La insulina es fundamental para regular el metabolismo de carbohidratos y grasas en el cuerpo.

Una nutrición insulinogénica elevada representa un estímulo crónico a las células beta que puede inducir una hipertrofia adaptativa y una desregulación progresiva de las células, dando como resultado una hiperinsulinemia postprandial. La hiperinsulinemia postprandial puede favorecer el aumento de peso, la deposición de grasa y el desarrollo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 (Kopp W., Metabolism. 2003, Jul; 52 (7) :840-844).

El "Glucagón" es una hormona secretada por las células alfa del páncreas en respuesta a una hipoglucemia tal como durante el estado de ayuno. También se secreta en respuesta a una comida de proteína. El glucagón estimula la producción de glucosa hepática a través de una glucogenólisis hepática aumentada y a través de una gluconeogénesis aumentada de lactato, glicerol o aminoácidos. El glucagón estimula la liberación de glucosa del hígado a la circulación sanguínea. El glucagón es, por lo tanto, otra hormona importante para regular la glucosa en todo el cuerpo.

Los inventores han encontrado sorprendentemente que las micelas de proteína de suero en comparación con el aislado de proteína de suero (WPI) consumido como parte de un sustituto de comida isocalórico e isotérmico disminuyen significativamente la respuesta de insulina en plasma postprandial, así como la concentración de glucagón en plasma postprandial. Los resultados de un estudio clínico cruzado doble ciego aleatorizado se describen en la sección de ejemplos. Estudios anteriores han demostrado que las proteínas del suero en forma de WPI son más eficaces en la reducción de la lipemia postprandial y reducir el riesgo de enfermedad metabólica y/o el desarrollo de diabetes tipo 2. En este documento, los inventores encontraron una solución nutricional aún mejor proporcionando las proteínas de suero en forma de micelas de proteína de suero para el beneficio de salud deseado. En consecuencia, las concentraciones en plasma de insulina y/o glucagón postprandial se pueden reducir en comparación con WPI proporcionando micelas de proteína de suero como un beneficio adicional para sujetos diabéticos y prediabéticos.

Aunque no desean estar limitados por la teoría, los inventores piensan que las micelas de proteína de suero parecen inducir un vaciamiento gástrico retardado o ser digeridas más lentamente en comparación con el aislado de proteína de suero (WPI, por sus siglas en inglés). De este modo, las micelas de proteína de suero liberan los aminoácidos más lentamente en la circulación sanguínea periférica. Esta menor aminoacidez es concomitante con una insulinemia reducida y glucagonemia en comparación con WPI y otras proteínas lácteas.

Figura 1: Concentraciones en plasma de insulina después de la ingestión de WPM y WPI que comprenden sustitutos de comida en hombres.

Figura 2: Concentraciones en plasma de glucagón después de la ingestión de WPM y WPI que comprenden sustitutos de comida en hombres.

Figura 3: Concentraciones en plasma de aminoácidos esenciales después de la ingestión de WPM y WPI que comprenden sustitutos de comida en hombres.

La presente invención se refiere a micelas de proteína de suero para su uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno ligado a un aumento de la concentración en plasma de insulina postprandial y/o de glucagón postprandial en un sujeto, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en resistencia a la insulina, síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2.

Por lo general, la hiperinsulinemia postprandial puede promover el desarrollo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 (Kopp W., Metabolism. 2003, Jul; 52(7):840-844). Los niveles en plasma de glucagón suelen estar elevados en pacientes con diabetes tipo 2. También hay pruebas de que la falta de supresión postprandial del glucagón puede causar hiperglucemia postprandial en la diabetes tipo 2 (Lefebvre P, 1996, Handb Exp Pharmacol 123:115-131; Shah P et al., 2005, Int Diabetes Monitor 17:3-10). Sin embargo, reducir la demanda de insulina después de una comida puede reducir por un lado el deterioro del control glucémico en la diabetes tipo 2 y, por otro lado, reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en sujetos predispuestos. Por lo tanto, las micelas de proteína de suero son para uso en el tratamiento y/o la prevención de la resistencia a la insulina, el

síndrome metabólico, la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2. En una realización preferida, las micelas de proteína de suero son para uso de un paciente diabético o prediabético. Un "paciente prediabético" es un sujeto que muestra resistencia a la insulina o tolerancia a la glucosa alterada y está predispuesto, por ejemplo, por antecedentes familiares o genéticos, a desarrollar diabetes tipo 2 más tarde en la vida. El uso de micelas de proteínas de suero reduciría en consecuencia el riesgo y/o el desarrollo de la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2 en esos sujetos.

Las micelas de proteína de suero para uso de acuerdo con la invención pertenecen a un sujeto que es un ser humano o un animal, preferiblemente un gato o un perro. La prevalencia de diabetes tipo 2, resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa se observa principalmente en humanos adultos. Sin embargo, cada vez son más los niños son afectados, o predispuestos o en riesgo de desarrollar dicho trastorno más tarde en la vida. Por lo tanto, ventajosamente, la prevención y/o el tratamiento de estos trastornos se inician ya en edad temprana.

Alternativamente, y de forma similar a lo observado en seres humanos, la diabetes, la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa son cada vez más difundidas entre animales, particularmente con animales mantenidos como animales de compañía. Por lo tanto, la invención preferiblemente también pertenece a gatos y perros.

En una realización preferida, las micelas de proteína de suero se administran a un sujeto en una dosis diaria de al menos 20 g en peso seco, preferiblemente de al menos 30 g en peso seco. Esas dosis deben asegurar una cantidad diaria suficiente para proporcionar el efecto deseado a un sujeto en al menos un período de medio plazo.

Las micelas de proteína de suero para uso de acuerdo con la invención se proporcionan como parte o al final de una comida regular. Preferentemente, las micelas de proteína de suero se proporcionan como parte o al final de una comida para conferir sus beneficios a mejorar las respuestas postprandiales de insulina y glucagón en combinación con esa comida. Se puede esperar un efecto mejorado proporcionando las micelas de proteína de suero directamente al final de la comida, por ejemplo, como parte del postre. De este modo, se puede optimizar aún más la concentración máxima de la respuesta de insulina, así como la distribución postprandial de glucagón y aminoácidos plasmáticos.

Las micelas de proteína de suero para uso de acuerdo con la invención pueden proporcionarse en forma de una bebida líquida, una bebida de agitación o una sustitución de comida líquida. Como parte de una ventaja principal de las micelas de proteína de suero es su mayor solubilidad en agua en oposición a los aislados de proteína de suero nativos. De este modo, se pueden producir bebidas líquidas o sustitutas de comidas que comprenden aproximadamente el doble de la cantidad de proteínas de suero solubles en comparación con donde se usó el aislado de proteína de suero de origen nativo. Esto confiere una ventaja y originalidad significativas para la fabricación de sustitutivos de harinas líquidas y sistemas de sustitución de comidas. Alternativamente, las micelas de proteína de suero se proporcionan en forma de un producto alimenticio sólido, por ejemplo, como una barra, como hojuelas, como galletas, o como pellas.

Es una ventaja de la presente invención que las micelas de proteína de suero también se puedan administrar a sujetos, por ejemplo, sujetos sanos, que tal vez puedan estar en riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, resistencia a insulina o intolerancia a la glucosa en algún momento posterior. De hecho, las micelas de proteína de suero como se describe en este documento proporcionan a seres humanos y animales sanos con un nivel en plasma de insulina reducido y glucagón después del consumo de dichas micelas de proteína de suero. Este efecto es más favorable para limitar la demanda de insulina y el agotamiento potencial del páncreas, proporcionando al mismo tiempo una cantidad suficiente de una proteína de alta calidad (esto es, suero) para mejorar el estado general de salud de estos sujetos.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una sustitución de comida líquida que comprende micelas de proteína de suero, particularmente en el que las micelas de proteína de suero están presentes en una cantidad de al menos 15% en peso, preferiblemente de al menos 20% en peso del peso seco total en dicho sustituto de comida. En una realización preferida, dicho sustituto de comida es para uso en nutrición enteral. De este modo, ventajosamente, dicho sustituto de comida se puede utilizar, por ejemplo, en unidades de cuidados intensivos u hospitales, donde los pacientes, por ejemplo, debido a su trauma son resistentes a la insulina, pero requieren una dieta rica en proteínas para su recuperación. Por lo tanto, una sustitución de comida líquida es muy conveniente y proporciona las cantidades requeridas de proteínas en una formulación bien adaptada. La "nutrición enteral" se define como una forma de proporcionar alimento o nutrición a través de un tubo colocado en la nariz, el estómago o el intestino delgado. La nutrición enteral a menudo también se llama alimentación por sonda.

Otras ventajas y características de la presente invención son evidentes a partir de las figuras y ejemplos.

Ejemplo

Los inventores descubrieron que las micelas de proteína de suero (WPM) disminuyeron la respuesta postprandial de insulina en comparación con el aislado de proteína de suero (WPI) como parte de un sustituto de comida en hombres sanos adultos. Se realizó un estudio cruzado doble ciego aleatorizado en veintitrés hombres sanos.

Ingerían las comidas probadas a la hora del almuerzo, separadas por un periodo de eliminación de una semana. Se insertó un catéter en el brazo de los voluntarios y se sirvió para la recogida de sangre arterializada postprandialmente durante 3 h. El plasma de las muestras de sangre se utilizó para analizar las hormonas (insulina, péptido c y glucagón), glucosa y aminoácidos.

Los 2 sustitutos de comida eran isocalóricos e isonitrogenados. Se componen de proteínas probadas (30 g, 7.2% p/p), lípidos (11.7 g, 2.8% p/p), carbohidratos (42.7 g, 10.2% p/p) y fibras (6.3 g, 1.5% p/p). Las proteínas probadas fueron (1) WPI, aislado de proteína de suero; y (2) WPM, micelas de proteína de suero. Los sustitutos de las comidas se completaron con agua a 420 mL y contenían 388 kcal como consumo de energía.

Los resultados mostraron una disminución significativa de la Cmax (concentración máxima, P=0.015) de las respuestas de insulina después de la ingestión de las WPM en comparación con los sustitutos de comida de WPI. La figura 1 muestra las respuestas medias de insulina postprandial después de la ingesta de sustituto de comida. El desarrollo a lo largo del tiempo de la respuesta postprandial de glucagón se mejoró después de la comida WPM en comparación con la comida WPI (Figura 2). Sorprendentemente, el sustituto de la comida de WPM indujo la concentración más baja de aminoácidos plasmáticos 30 min después de la ingestión de la comida, en comparación con la otra comida de proteína (Figura 3). La WPM exhibe la menor tasa de aumento de aminoácidos esenciales en la circulación sanguínea sistémica. Estos aminoácidos plasmáticos más bajos probablemente participan en la reducción de las respuestas plasmáticas de la insulina y del glucagón del WPM a los 30 min, el tiempo de la Cmax de la insulina. Este estudio mostró la ventaja de WPM en la reducción de la insulina plasmática, así como glucagón en comparación con WPI en hombres sanos.

REIVINDICACIONES

1. Micelas de proteína de suero para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno ligado a un aumento de la concentración en plasma de insulina postprandial y/o de glucagón postprandial en un sujeto en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en resistencia a la insulina, síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2, y en el que las micelas de proteína de suero se proporcionan como parte o al final de una comida regular.

2. Las micelas de proteína de suero para uso según la reivindicación 1, en las que el sujeto es un paciente diabético o prediabético.

3. Las micelas de proteína de suero para uso según una de las reivindicaciones precedentes, en las que el sujeto es un ser humano o un animal, preferiblemente un gato o un perro.

4. Las micelas de proteína de suero para uso según una de las reivindicaciones precedentes, en las que las micelas de proteína de suero se proporcionan a un sujeto en una dosis diaria de al menos 20 g en peso seco, preferiblemente de al menos 30 g en peso seco.

5. Las micelas de proteína de suero para uso según una de las reivindicaciones precedentes, en las que las micelas de proteína de suero se proporcionan en forma de una bebida líquida, una bebida de agitación o una sustitución de comida líquida.

6. Las micelas de proteína de suero para uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, en las que las micelas de proteína de suero se proporcionan en forma de un producto alimenticio sólido, por ejemplo, como una barra, como hojuelas, como galletas o como pellas.

Figura 1:

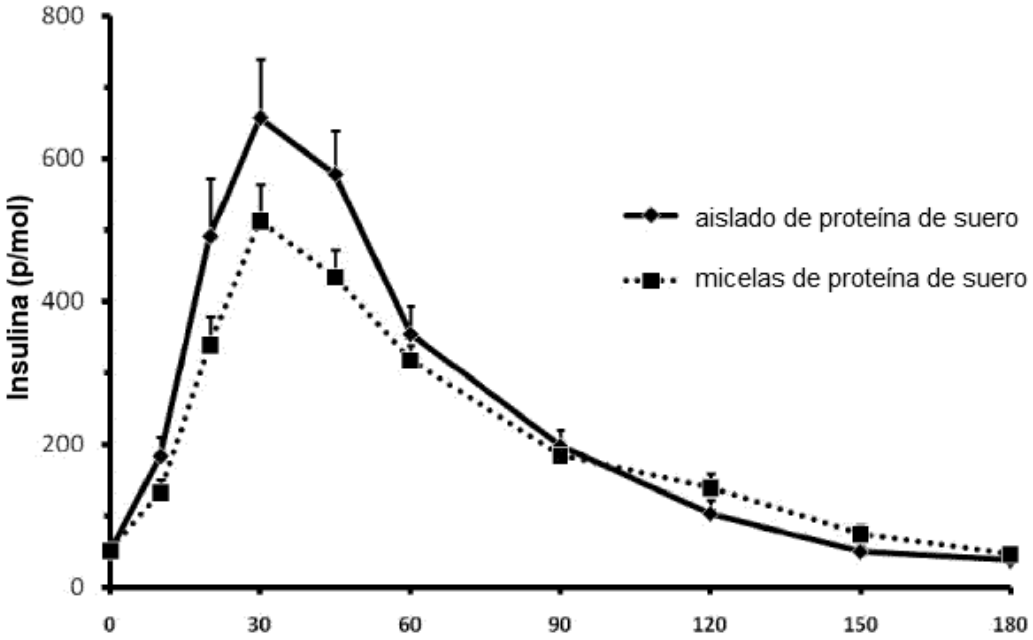

800
600
400
200
0
Insulina (p/mol)
0
30
60
90
120
150
180
aislado de proteína de suero
micelas de proteína de suero

Figura 2:

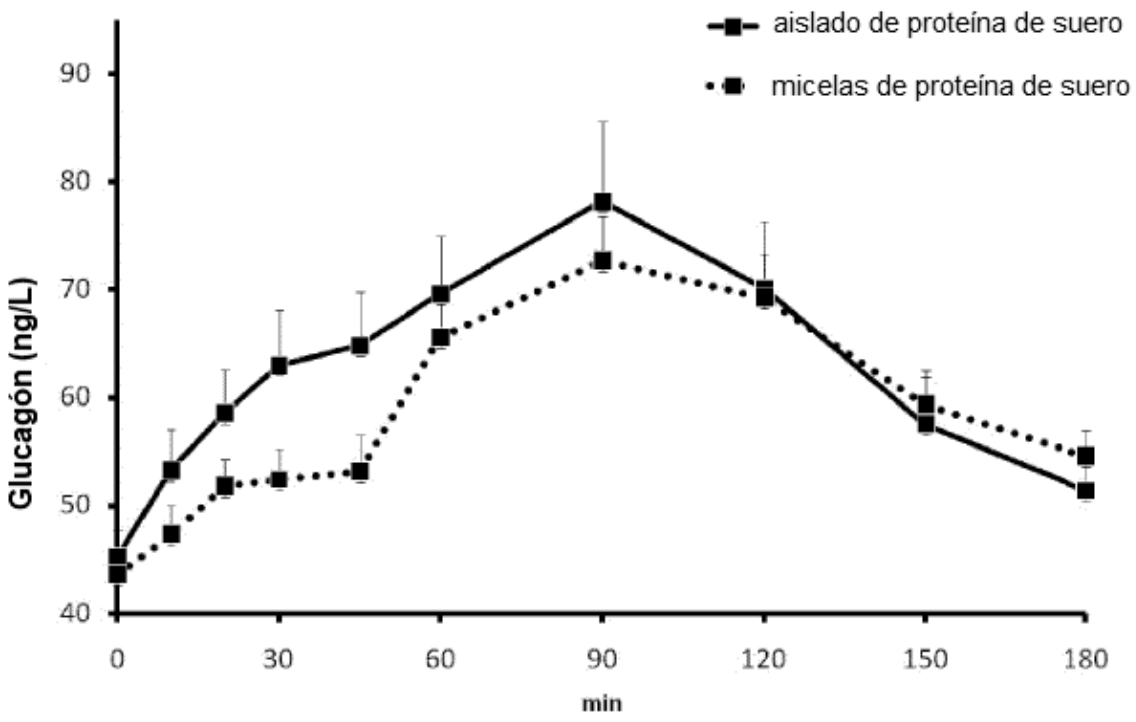
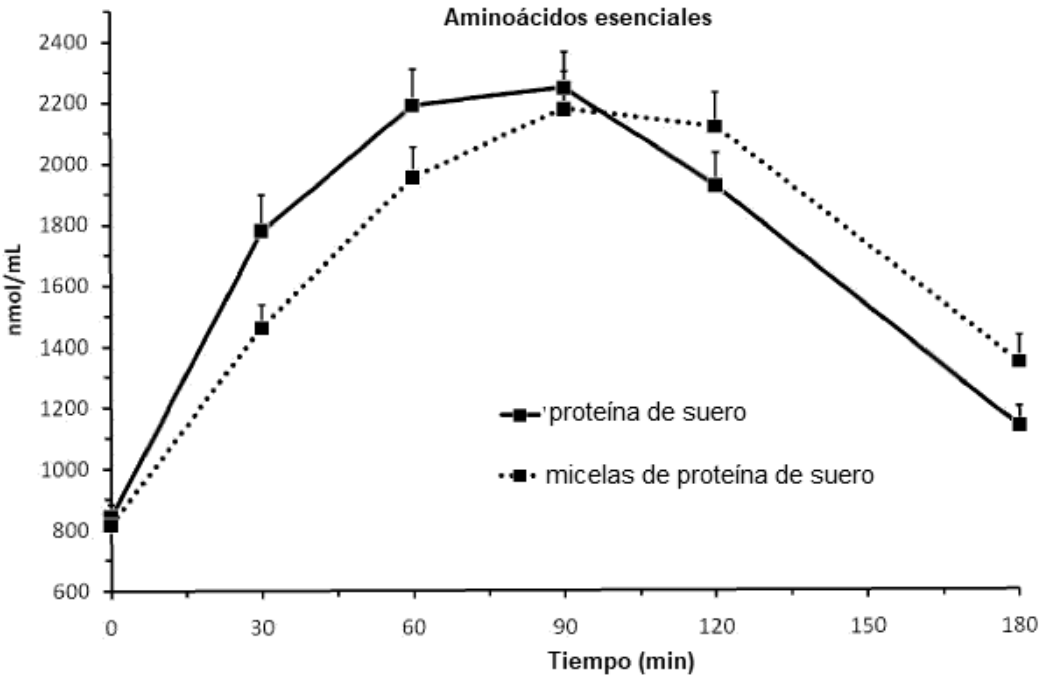

aislado de proteína de suero
micelas de proteína de suero
Glucagón (ng/L)
90
80
70
60
50
40
0
30
60
90
120
150
180
min

Figura 3:


Aminoácidos esenciales
nmol/mL
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
0
30
60
90
120
150
180
Tiempo (min)
proteína de suero
micelas de proteína de suero