

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 314**

51 Int. Cl.:

<b>A61P 3/04</b>	(2006.01) <b>A61K 31/198</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01) <b>A61K 31/375</b>	(2006.01)
<b>A61P 5/50</b>	(2006.01) <b>A61K 31/405</b>	(2006.01)
<b>A61K 33/00</b>	(2006.01) <b>A61K 33/06</b>	(2006.01)
<b>A23L 33/16</b>	(2006.01) <b>A61K 33/24</b>	(2006.01)
<b>A23L 33/175</b>	(2006.01)	
<b>A23L 33/18</b>	(2006.01)	
<b>A61K 38/01</b>	(2006.01)	
<b>A61K 38/03</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/185</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2012 PCT/SE2012/050686**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12177215**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2012 E 12735669 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2723198**

54 Título: **Composición alimenticia mejorada**

30 Prioridad:

**23.06.2011 SE 1150583**

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

**20.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ÖSTE, RICKARD;  
ÖSTMAN, ELIN y  
BJÖRCK, INGER**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 647 314 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composición alimenticia mejorada

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere en un primer aspecto a un complemento alimenticio que comprende al menos los aminoácidos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina y al menos el mineral cromo. La invención se refiere además a composiciones alimenticias que comprenden el complemento alimenticio así como a usos de ambos.

10

**Antecedentes de invención**

El síndrome metabólico se ha convertido en un problema sanitario importante en todo el mundo. Hay un aumento sorprendente en la prevalencia de trastornos metabólicos incluidos en el síndrome metabólico, tales como obesidad abdominal, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (CVD), dislipidemia e hiperinsulinemia.

15

La dieta es un factor del estilo de vida que va a usarse para combatir el síndrome metabólico y recientemente se identificó una nutrición mejorada como la única herramienta más importante para reducir la carga de la enfermedad en los países europeos. Se han identificado varias propiedades y/o factores de la dieta como protectores con respecto al síndrome metabólico. Por tanto, se ha asociado una dieta de índice glucémico (IG) bajo con un riesgo reducido de desarrollo de diabetes y CVD. También el tipo y la cantidad de lípidos, y el tipo y la cantidad de fibra de la dieta pueden afectar a los parámetros de riesgo metabólico. Determinados grupos de alimentos se han asociado además con un riesgo inferior de síndrome metabólico. La progresión del síndrome metabólico avanza a través de un deterioro gradual de los acontecimientos metabólicos en donde el deterioro de la sensibilidad a la insulina parece tener un papel clave en un "círculo vicioso" de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Por tanto, puede esperarse que factores alimentarios que mejoran el control metabólico de manifestaciones auténticas del síndrome metabólico en sujetos con por ejemplo diabetes tipo 2 y dislipidemia, sean preventivos de este síndrome, mientras que factores alimentarios que inducen una alta glucemia y respuestas a la insulina pueden tener el efecto opuesto.

20

25

30

La menor demanda de insulina con por ejemplo alimentos de IG bajo facilita la regulación de la glucemia en situaciones de sensibilidad a la insulina alterada y en el caso de secreción de insulina alterada, proporcionando por tanto una herramienta terapéutica en la gestión de la diabetes tipo 2. El tratamiento farmacéutico de estos estados implica diferentes regímenes tales como secretagogos de insulina, por ejemplo sulfonilureas, sensibilizadores a la insulina, por ejemplo metformina y tiazolidindionas, o terapia con insulina exógena. Desde una perspectiva de la dieta, la glucosa es el secretagogo de insulina principal. Hallazgos recientes sugieren que determinadas proteínas y aminoácidos también estimulan la secreción de insulina; directa y/o indirectamente estimulando la liberación de incretina. Los secretagogos de insulina derivados de alimentos ofrecen ventajas en comparación con productos farmacéuticos tradicionales (por ejemplo sulfonilureas) porque la secreción de insulina se produce sólo de manera concomitante con niveles de glucosa en sangre aumentados.

35

40

La secreción de insulina inducida por proteínas también evita los efectos secundarios negativos que pueden estar asociados con determinados fármacos antidiabéticos.

45

El documento WO200784059 describe una composición proteica que comprende una mezcla de aminoácidos que comprende leucina, isoleucina, valina, lisina y treonina en una cantidad de desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 90 g/100 g de la cantidad total de la parte de aminoácidos. La composición es útil para el control de los niveles de glucosa en sangre en un mamífero.

50

El documento WO2005099483 da a conocer, véase el ejemplo 1, una composición que puede ingerirse para tratar el síndrome metabólico, comprendiendo la composición que comprende cinco hidratos de carbono diferentes, 20 aminoácidos diferentes, 12 ácidos grasos diferentes y 22 minerales y vitaminas diferentes.

55

El documento EP1680967 da a conocer, véase el ejemplo 1, una composición dietética, anorexígena, que comprende un aislado proteico soluble que comprende 18 aminoácidos diferentes y cromo.

60

El documento WO2007049818 da a conocer una composición contra la obesidad que comprende lisina, treonina, leucina, isoleucina y valina, por lo cual no están contenidos aminoácidos no esenciales.

65

El documento US5925377 da a conocer una composición de complemento dietético, véase el ejemplo 1, que comprende los aminoácidos DL-fenilalanina, L-glutamina, L-tirosina y L-carnitina, extracto de hierba de San Juan, picolinato de cromo y varios otros minerales y vitaminas.

El documento US5614224 da a conocer un complemento nutricional para diabéticos, véase el ejemplo 1, que comprende cromo, L-carnitina y L-glutamina así como varios minerales y vitaminas.

65

El documento US 2005113287 da a conocer una composición para potenciar la función articular, véase el ejemplo,

que comprende GAG, taurina, vitaminas y ácido fólico.

Sin embargo, sigue habiendo la necesidad de composiciones alternativas y/o mejoradas nuevas que puedan ser útiles para regular la glucemia y de ese modo reducir o regular el síndrome metabólico, que está aumentando en todo el mundo.

### Sumario de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que la ingesta del complemento alimenticio de la invención tiene un efecto sinérgico sobre la reducción en el nivel de glucosa posprandial.

El complemento alimenticio de la invención comprende al menos los aminoácidos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina así como cromo. La combinación de estos aminoácidos y cromo tiene un efecto sinérgico reduciendo la cantidad de insulina requerida para reducir la glucemia. Esto es importante para individuos con sensibilidad a la insulina reducida.

El mecanismo sugerido para las acciones del cromo, particularmente en el músculo, se describe en el presente documento. El cromo se transporta en la sangre unido a la proteína portadora transferrina, que luego se une a su receptor en la membrana celular y se internaliza por medio de endocitosis. Este proceso se activa mediante la migración inducida por insulina de receptores de transferrina a la membrana celular. Una vez en la célula, el cromo se libera de la transferrina y se une inmediatamente a un complejo de LMWCr, convirtiéndose en una parte del sistema de amplificación de señalización de la insulina al potenciar la actividad de tirosina cinasa. Este proceso da como resultado un aumento en la sensibilidad a la insulina.

Sin querer restringirse a la teoría, se cree que la mezcla de aminoácidos del complemento alimenticio de la invención actúa potenciando la liberación de insulina desde las células productoras de insulina mientras que el cromo actúa mejorando la sensibilidad a la insulina de estas células.

Se logran efectos sinérgicos sorprendentes usando estos dos mecanismos simultáneamente, tal como se muestra en la tabla 5. Los datos muestran que el complemento de la invención conduce a una reducción de la glucemia que es igual o algo inferior en comparación con 5AA sólo. Sin embargo, la cantidad de insulina requerida para lograr la reducción de glucosa es sólo la mitad cuando se administra el complemento de la invención. El efecto no es meramente aditivo, ya que el efecto mejora sustancialmente en comparación con la administración de los componentes por separado.

Por tanto la invención se refiere en un primer aspecto a un complemento alimenticio que comprende aminoácidos y al menos un mineral en el que a) el contenido en aminoácidos consiste en leucina, isoleucina, valina, treonina, lisina, y opcionalmente triptófano y/o taurina; y b) el contenido en minerales comprende al menos cromo. El complemento alimenticio de la invención también puede comprender además uno o más de magnesio y calcio.

En un segundo aspecto la invención se refiere a una composición alimenticia que comprende un complemento alimenticio de la invención, en el que la composición alimenticia consiste en el complemento alimenticio dispersado o disuelto en agua. En un tercer aspecto la invención se refiere al uso del complemento alimenticio en la fabricación de una composición alimenticia. En un cuarto aspecto la invención se refiere al complemento alimenticio o a la composición alimenticia para su uso en el tratamiento, el control o la prevención de enfermedades o estados relacionados con síndrome metabólico, diabetes u obesidad o en la promoción de saciedad, pérdida de peso o el mantenimiento de un peso corporal deseado.

### Definiciones

En el contexto de la presente solicitud e invención, se aplican las siguientes definiciones: El término "complemento alimenticio" se refiere a una composición que mediante su adición potencia un alimento. Un complemento alimenticio puede añadirse a un alimento antes, durante o después de la preparación de dicho alimento. Sin embargo, un complemento alimenticio puede ingerirse por sí solo, o bien antes, durante o bien después de una comida, o entre comidas.

El término "bacteria probiótica" pretende significar cualquier microorganismo que tras su administración ejerce efectos beneficiosos para la salud, dentro del mamífero al que se administra.

El término "enfermedades o estados asociados con insulina" incluye diabetes tipo II, IRS, MetS, IR, sensibilidad a la insulina, IGT, inflamación sistémica de grado bajo e hiperinsulinemia tal como se definen a continuación, y trastornos relacionados.

El término "síndrome de resistencia a la insulina" (IRS) se usa de manera intercambiable con el término "síndrome metabólico" (MetS) y se refiere a un grupo de disfunciones y factores de riesgo metabólico que identifican a individuos con un riesgo aumentado de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. IRS o MetS pueden

caracterizarse por al menos dos de las siguientes anomalías: resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, tolerancia a la glucosa alterada, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión y obesidad abdominal. El término “resistencia a la insulina” (IR) se refiere a un estado con alteración de la señalización por receptores de insulina y a un estado de capacidad alterada de regulación de la glucosa.

5 El término “sensibilidad a la insulina” se refiere a una medida del grado de acción de la insulina, correspondiendo un estado sensible a la insulina a una señalización por receptores de insulina normal y a un metabolismo de la glucosa normal.

10 El término “tolerancia a la glucosa alterada (IGT)” se refiere a un estado prediabético que se caracteriza por una sensibilidad a la insulina disminuida en el estado de ayuno, y/o respuestas de glucemia posprandial por encima de lo normal tras una exposición a glucosa.

15 El término “hiperinsulinemia” se refiere a un estado con niveles de insulina elevados.

El término “IG” se refiere a índice glucémico, que es la respuesta glucémica posprandial (área bajo la curva glucémica incremental) a un producto de prueba de hidrato de carbono expresada como un porcentaje de la respuesta correspondiente (área bajo la curva glucémica incremental) con una cantidad equivalente de hidrato de carbono de un producto de referencia o glucosa pura tomada por el mismo sujeto. En la bibliografía IG se refiere a un periodo de tiempo de hasta 1,5 ó 2 horas tras la comida. Con un pan de trigo blanco como producto de referencia, los valores de IG son aproximadamente el 38% mayores que con glucosa pura como referencia. Los valores de IG presentados en la presente solicitud se han obtenido usando un pan de trigo blanco como producto de referencia.

25 El término “perfil glucémico”, PG, se define como la duración (min) de la respuesta glucémica posprandial incremental dividida entre el pico de glucosa incremental (min/mM) provocado por un alimento. El PG puede ser un mejor factor de predicción de la demanda de insulina postprandial aguda, la clasificación subjetiva de la saciedad y de una ingesta de alimento voluntaria en una segunda comida en comparación con el IG (véase Rosen *et al*, Nutrition Journal 2009).

30 El término “dosis” se usa de manera intercambiable con “ración” y “porción”. Una dosis pretende significar una cantidad que proporciona una cantidad eficaz del complemento alimenticio o composición alimenticia que comprende el complemento alimenticio. Una cantidad eficaz es una que es suficiente para disminuir la cantidad de insulina requerida para disminuir la glucemia. Tales pruebas las conoce el experto en la técnica.

### 35 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 muestra la respuesta glucémica tras la ingesta de la comida con 5AA+CrPic y la comida de referencia, respectivamente. Los valores se expresan como media  $\pm$  EEM; n=13. ■ = comida de ref.; ▲ = AA (comida con 5AA+CrPic)

### 40 **Descripción detallada**

La presente invención en un primer aspecto se refiere a un complemento alimenticio que comprende aminoácidos y al menos un mineral en el que

a) el contenido en aminoácidos consiste en leucina, isoleucina, valina, treonina, lisina, y opcionalmente triptófano y/o taurina; y

50 b) el contenido en minerales comprende al menos cromo.

La invención proporciona un complemento alimenticio que cuando se administra, por sí mismo o en una composición alimenticia, conduce a una demanda de insulina sustancialmente inferior en comparación con un complemento alimenticio con sólo aminoácidos (véase por ejemplo la tabla 5). Esto es beneficioso para todos los individuos, y en particular para los que presentan sensibilidad a la insulina reducida, por ejemplo pacientes con diabetes y sujetos con el síndrome metabólico. Tales individuos no responden con una liberación de insulina adecuada cuando aumenta la glucemia, conduciendo a niveles aumentados prolongados de glucosa en la sangre. Altos niveles de glucosa en sangre se correlacionan con complicaciones vasculares a largo plazo, conduciendo, por ejemplo, a enfermedad cardiovascular y macro- y microangiopatías asociadas, pérdida de visión, etc. En particular, episodios glucémicos posprandiales elevados y oscilatorios pueden promover la formación de citocinas inflamatorias, que están asociadas con daño endotelial y enfermedad cardiovascular. Tales episodios oscilatorios se evitan por la intervención descrita en el presente documento. Por tanto, la invención presenta un modo bien caracterizado, sencillo y eficaz para reducir los niveles de glucosa en sangre tras una comida. Una ventaja de la invención es que un complemento alimenticio o composición alimenticia de la invención puede administrarse al mismo tiempo que se ingiere la comida, suministrando los efectos sólo en el momento que se necesitan.

Una ventaja adicional del complemento alimenticio o composición alimenticia bien caracterizada de la invención es que proporciona un efecto sustancial al tiempo que se evita una ingesta calórica y de proteínas en exceso para el sujeto.

5 El complemento alimenticio - aminoácidos

El contenido en aminoácidos de dicho complemento alimenticio consiste en leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina y opcionalmente triptófano y/o taurina. Por tanto en una realización el contenido en aminoácidos de dicho complemento alimenticio consiste en leucina, isoleucina, valina, treonina, lisina y triptófano. En una realización adicional el contenido en aminoácidos de dicho complemento alimenticio consiste en leucina, isoleucina, valina, treonina, lisina y taurina. En aún una realización adicional, el contenido en aminoácidos de dicho complemento alimenticio consiste en leucina, isoleucina, valina, treonina, lisina, taurina y triptófano.

15 El complemento alimenticio puede tener la siguiente distribución de aminoácidos expresada como el % de la suma del contenido en aminoácidos (véase la tabla 1):

Tabla 1: Un ejemplo de la distribución de aminoácidos.

Distribución de aminoácidos	Porcentaje del contenido en aminoácidos total en el complemento alimenticio
Leucina	15-45
Isoleucina	5-35
Valina	10-20
Treonina	17-27
Lisina	13-23
Taurina (si está presente)	15-45
Triptófano (si está presente)	3-35

20 Los aminoácidos pueden estar presentes cada uno independientemente en cantidades de desde el 1 hasta el 80%, tal como desde el 10-50, el 10-40, el 10-35, el 10-25%, tal como desde el 6-12%, el 7-15%, desde el 5-35%, el 40-60%, el 50-75%, el 46-37%, el 3-16%, de manera que la suma de todos los aminoácidos presentes es el 100%.

25 En una realización, está presente leucina en desde el 1 hasta 80%, tal como desde el 10 hasta el 40%, tal como desde el 10-50, el 10-40, el 10-35, el 10-25%, tal como desde el 6-12%, el 7-15%, desde el 5-35%, el 40-60%, el 50-75%, el 46-37%, el 3-16%, o tal como el 25-29%, tal como el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%.

30 En una realización, está presente isoleucina en desde el 1 hasta el 80%, tal como desde el 10 hasta el 40%, tal como desde el 10-50, el 10-40, el 10-35, el 10-25%, tal como desde el 6-12%, el 7-15%, desde el 5-35%, el 40-60%, el 50-75%, el 46-37%, el 3-16%, o tal como el 11-14%, tal como el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%.

35 En una realización, está presente valina en desde el 1 hasta el 80%, tal como desde el 10 hasta el 40%, tal como desde el 10-50, el 10-40, el 10-35, el 10-25%, tal como desde el 6-12%, el 7-15%, desde el 5-35%, el 40-60%, el 50-75%, el 46-37%, el 3-16%, o tal como el 11-14%, tal como el 13%.

40 En una realización, está presente treonina en desde el 1 hasta el 80%, tal como desde el 10 hasta el 40%, tal como desde el 10-50, el 10-40, el 10-35, el 10-25%, tal como desde el 6-12%, el 7-15%, desde el 5-35%, el 40-60%, el 50-75%, el 46-37%, el 3-16%, o tal como el 25-29%, tal como el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%.

45 En una realización, está presente lisina en desde el 1 hasta el 80%, tal como desde el 10 hasta el 40%, tal como desde el 10-50, el 10-40, el 10-35, el 10-25%, tal como desde el 6-12%, el 7-15%, desde el 5-35%, el 40-60%, el 50-75%, el 46-37%, el 3-16% o tal como el 18-29% tal como el 18%, el 19%, el 20%, el 21%, el 22%, el 23%, el 24%, el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%.

50 En una realización, está presente triptófano en desde el 1 hasta el 80%, tal como desde el 10 hasta el 40%, tal como desde el 10-50, el 10-40, el 10-35, el 10-25%, tal como desde el 6-12%, el 7-15%, desde el 5-35%, el 40-60%, el 50-75%, el 46-37%, el 3-16%, o tal como el 25-29%, tal como el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%, o por ejemplo el 36, el 39, el 48, el 66, el 67, el 73%.

En una realización está presente taurina en desde el 1 hasta el 80%, tal como desde el 10 hasta el 40%, tal como desde el 10-50, el 10-40, el 10-35, el 10-25%, tal como desde el 6-12%, el 7-15%, desde el 5-35%, el 40-60%, el 50-75%, el 46-37%, el 3-16%, o tal como el 25-29%, tal como el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%, o por ejemplo el 36, el 39, el 48, el 66, el 67, el 73%.

La velocidad a la que los aminoácidos se liberan durante la digestión y se absorben en la circulación se ve afectada por la forma en que los aminoácidos están presentes. Los aminoácidos presentes en una forma que es soluble, se digieren rápidamente y/o se absorben fácilmente potencian la concentración en plasma de aminoácidos y promueven la secreción de insulina. Por tanto el contenido en aminoácidos del complemento alimenticio según la invención puede estar presente en una forma seleccionada del grupo de: péptidos que consisten en uno o más de los aminoácidos, aminoácidos libres, o una mezcla de los mismos. Los péptidos pueden consistir en 2, 3, 4, 5 ó 6 aminoácidos, o más, por ejemplo hasta 10 aminoácidos o hasta 20 aminoácidos, seleccionados del grupo de leucina, isoleucina, valina, treonina, lisina y opcionalmente triptófano y/o taurina según los anterior. No es necesario que los péptidos sean idénticos entre sí. En su lugar la mezcla que contiene péptidos puede diferir en por ejemplo la secuencia de aminoácidos y/o la longitud. Además desde el punto de vista del sabor puede ser adecuado que determinados aminoácidos estén presentes como parte de un péptido.

Uno o más de los aminoácidos o péptidos pueden sintetizarse o pueden derivarse de por ejemplo una o más de las fuentes seleccionadas del grupo que comprende proteína de suero lácteo, de soja, de caseína, de avena, de huevo, de sangre, de guisante, de avena, de pescado, gelatina y  $\alpha$ -lactalbúmina.

Si uno o más de los aminoácidos se derivan de suero lácteo, el suero lácteo puede obtenerse de cualquier fuente de mamífero tal como de vacas, cabras. Si uno o más de los aminoácidos se obtienen de un material vegetal tal como soja, pueden obtenerse de por ejemplo cultivares modificados genéticamente, tales como al tener un contenido aumentado de uno o más de los aminoácidos.

#### El complemento alimenticio - cromo

El complemento alimenticio de la invención comprende además al menos cromo. La combinación de cromo con los aminoácidos en el complemento alimenticio según la invención tiene efectos beneficiosos sinérgicos sobre la regulación de la glucosa aguda.

El cromo puede estar presente de manera que la cantidad presente en cada dosis sea por ejemplo de al menos 10, por ejemplo al menos 15, tal como al menos 20, al menos 25, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, tal como al menos 70, al menos 100, al menos 200, al menos 150, al menos 250, al menos 300, al menos 400, al menos 500, tal como desde 10 hasta 70, de 25 a 50, de 50 a 65, de 60 a 65, desde 50 hasta 70, de 20 a 30 o de 1 a 12 microgramos por dosis. En determinadas realizaciones el cromo está presente en una cantidad de 50, 55, 60, 63, 64, 65, 67, 68, 70, 72, 75, 78, 80 microgramos por dosis.

El cromo puede estar presente en cualquier forma que sea adecuada para su consumo tal como por ejemplo uno o más de picolinato de cromo, nicotinato de cromo, polinicotinato de cromo, propionato de cromo, acetilacetato de cromo, citrato de cromo, nicotinato de cromo, dinicocisteinato de cromo, cromo unido a niacina, quelatos de aminoácidos con cromo, Chelavite de cromo, o combinaciones de los mismos.

En una realización, el cromo está presente como picolinato de cromo, tal como tripicolinato de cromo, dipicolinato de cromo, monopicolinato de cromo o combinaciones de los mismos. En una realización adicional, el cromo está presente como tripicolinato de cromo.

En otra realización, el cromo está presente como dinicocisteinato de cromo (CDNC). CDNC y picolinato de cromo han mostrado ambos efectos positivos sobre diferentes marcadores metabólicos para la regulación de la glucosa a largo plazo.

El porcentaje de cromo en tripicolinato de cromo (es decir picolinato de cromo (III)) es del 12,43%, lo que significa que 1000 microgramos picolinato de cromo (III) contienen 125 microgramos de cromo. Algunas veces esto se expresa como 100 microgramos de picolinato de cromo (III) igual a 19,2 micromoles de cromo, es decir 12,4 microgramos de cromo.

El complemento alimenticio puede comprender además uno o más minerales adicionales, que tienen efectos semiagudos (es decir, que abarcan a lo largo de varias comidas) o a largo plazo (a lo largo de varios días) beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa. Ejemplos de efectos beneficiosos son disminución de la respuesta de insulina y aumento de la sensibilidad a la insulina en comparación con éstas en el sujeto antes de tomar el complemento. Ejemplos de tales minerales que tienen tales efectos a largo plazo son por ejemplo calcio y/o magnesio.

Por tanto, en una realización el complemento alimenticio de la invención comprende además uno o ambos minerales seleccionados de magnesio y calcio.

El magnesio puede estar presente en cantidades de por ejemplo 600 mg/ración, tal como 100-600 mg por ración. El calcio puede estar presente en cantidades tales como por ejemplo 200, 300, 400, 400-1200, 500-1300 mg por ración o por dosificación de complemento alimenticio. El magnesio puede estar presente en cantidades de por ejemplo desde 10 hasta 100 mg/por dosis o ración, tal como por ejemplo de 10 a 70 mg, de 10 a 50 mg, de 10 a 40 mg, de

10 a 23 mg, o por ejemplo desde 15 hasta 60 mg, o de 15 a 35 mg/dosis o ración. Por ejemplo, el magnesio puede estar presente en cantidades de por ejemplo, 15, 20, 23, 40, 50, 65, 70, 80, 85 ó 90 mg/dosis o ración.

5 El calcio puede estar presente en cantidades de por ejemplo desde 25 hasta 250 mg/por dosis o ración, tal como por ejemplo de 25 a 220, de 30 a 200, de 30 a 170, de 30 a 150, de 30 a 120, de 30 a 100, de 30 a 70, de 30 a 50 mg/por dosis o ración, o por ejemplo de 25 a 75, de 25 a 65, de 25 a 45 mg/dosis o ración.

10 El complemento alimenticio puede comprender además uno o más componentes adicionales que facilitan la captación/absorción de uno o más de los minerales comprendidos en el complemento de la invención. Ejemplos de tales componentes son ácidos tales como ácido ascórbico (vitamina C). La vitamina C puede estar presente en cantidades de por ejemplo 0,5 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g o 3 g/día tal como 0,5 - 0,75 g por ración o por dosificación de complemento alimenticio.

15 En realizaciones adicionales el complemento alimenticio puede contener antioxidantes, que tienen una función importante en la protección en inflamación y MetS. Un ejemplo de un antioxidante es vitamina C.

20 En realizaciones adicionales el complemento alimenticio de la invención puede comprender uno o más microorganismos probióticos. Se sabe que los microorganismos probióticos afectan de manera beneficiosa a la barrera del epitelio del colon, y reducen el riesgo de flujo de entrada de factores proinflamatorios en la circulación. Además de esto, los probióticos pueden afectar de manera beneficiosa al metabolismo de lípidos e hidratos de carbono.

25 El complemento alimenticio de la invención puede comprender por tanto al menos una cepa de microorganismo probiótico. Los ejemplos de microorganismos probióticos adecuados incluyen levaduras tales como *Saccharomyces*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia* y *Torulopsis*, mohos tales como *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor* y *Penicillium* y *Torulopsis* y bacterias tales como los géneros *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus* y *Lactobacillus*. Ejemplos específicos de microorganismos probióticos son: *Saccharomyces cerevisiae*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus casei subsp. casei*, *Lactobacillus casei Shirota*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrückii subsp. lactis*, *Lactobacillus farciminus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus (Lactobacillus GG)*, *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Micrococcus varians*, *Pediococcus acidilactici*, *Pediococcus pentosaceus*, *Pediococcus acidilactici*, *Pediococcus halophilus*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, *Staphylococcus xilosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*. *Caseii*, *Lactobacillus iners*.

40 Por ejemplo, el microorganismo probiótico puede seleccionarse del grupo que consiste en *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*. *Caseii* y *Lactobacillus iners*.

45 Los microorganismos probióticos pueden estar en forma en polvo, seca; especialmente en forma de esporas para microorganismos que forman esporas. Además, si se desea, el microorganismo probiótico puede encapsularse para aumentar adicionalmente la probabilidad de supervivencia; por ejemplo en una matriz de azúcar, matriz de grasa o matriz de polisacáridos.

50 La relación entre el cromo y el contenido de suma de los aminoácidos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina en una dosis puede ser por ejemplo de entre 4 y 10 microgramos de cromo por g de contenido de suma de dichos aminoácidos. Los ejemplos adicionales incluyen 4-9 microgramos, 5-10 microgramos, 6-10 microgramos, 5-10 microgramos y 5-9 microgramos de cromo por g de contenido de suma de dichos aminoácidos. Ejemplos adicionales son 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 microgramos de cromo por g de contenido de suma de dichos aminoácidos.

55 Una dosis del complemento alimenticio o la composición alimenticia comprende una cantidad de los aminoácidos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina y cromo suficiente para reducir la cantidad de insulina requerida para disminuir la glucemia.

60 Una dosis puede comprender por ejemplo los aminoácidos leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina en un contenido de suma de por ejemplo 1-100 g, por ejemplo 2-80 g, 2-75 g, 3-65 g, 5-50 g, o por ejemplo 1-20 g, 2-18 g, 2-16 g tal como 5-10 g, o por ejemplo 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 gramos; o por ejemplo 10, 15, 18, 20 gramos.

#### 65 Composiciones alimenticias

En un segundo aspecto la invención se refiere a una composición alimenticia que comprende el complemento

alimenticio de la invención, en la que

la composición alimenticia consiste en el complemento alimenticio de la invención dispersado o disuelto en agua.

5 En una realización de este aspecto de la invención, el complemento alimenticio puede estar presente en la composición alimenticia por ejemplo en el 0,5%, el 0,75%, el 1%, el 1,5%, el 1-5%, el 2%, el 5%, el 5-8%, el 1-10%, el 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 40-60%, el 60%, el 70% tal como el 80%, por ejemplo el 85%, el 90%, el 95% de la composición alimenticia en peso.

10 El complemento alimenticio puede estar presente en una cantidad de por ejemplo 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 24, 25, 28, 30, 31, 35, 40, 45, el 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 ó 90 g/100 g de la composición alimenticia total.

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

20 Además, el complemento alimenticio puede ser un polvo que el consumidor va a reconstituir en agua antes de su uso tal como prefiera.

25 Las aplicaciones en atletas pueden incluir la inclusión del producto de la invención en mezcla con una fuente de hidratos de carbono fácilmente digerible tal como una mezcla de glucosa, maltosa y maltodextrinas en proporciones para evitar las náuseas, micronutrientes, minerales y vitaminas. La composición alimenticia puede ingerirse como una comida tras la prueba deportiva es decir, inmediatamente después del ejercicio extenuante.

30 La composición alimenticia de la invención puede aparecer como un semisólido tal como una crema o pasta, un gel, un líquido, una dispersión, una suspensión o una emulsión, o en cualquier forma deseada. La composición puede aparecer, por ejemplo, en forma de cualquier clase de alimento, pienso, bebida, alimento funcional y pienso funcional, por ejemplo como zumo, mermelada, producto para untar, refresco, suspensión de avena, productos que pueden untarse, postres congelados y helado, bebida de malta, café, té, bebida deportiva, sustituto de comidas, gachas líquidas, gachas, comidas preparadas, fórmulas para lactantes, alimentos para bebés; en forma de una composición farmacéutica y medicamento, por ejemplo como una cápsula, una bebida, un jarabe, una composición para alimentación por sonda, para ingesta entérica, para administración oral y para administración entérica.

35 En una realización el complemento alimenticio de la invención se formula como un comprimido. Los componentes del complemento alimenticio de esta invención pueden estar contenidos en excipientes y/o portadores aceptables para consumo oral. La forma real del portador puede no ser crítica. El portador puede ser un líquido, gel, cápsula de gelatina, cápsula, polvo, comprimido sólido (recubierto o no recubierto), té o similar. Los excipiente y/o portadores adecuados incluyen maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, celulosa microcristalina, dextrosa, harina de arroz, estearato de magnesio, ácido esteárico, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, crospovidona, sacarosa, gomas vegetales, agar, lactosa, metilcelulosa, povidona, carboximetilcelulosa, almidón de maíz, y similares (incluyendo mezclas de los mismos). Los diversos componentes y el excipiente y/o portador se mezclan y forman para dar la forma deseada usando técnicas convencionales. Los niveles/unidad de dosis pueden ajustarse para proporcionar los niveles recomendados de componentes por día en un número razonable de unidades. El complemento dietético también puede contener componentes opcionales incluyendo, por ejemplo, hierbas, vitaminas, minerales, potenciadores, colorantes, edulcorantes, aromas, componentes inertes, y similares. Tales componentes opcionales o bien pueden producirse de manera natural o bien pueden ser formas concentradas. La selección de uno o varios de estos componentes es una cuestión de formulación, diseño, preferencia del consumidor y usuario final. Las cantidades de estos componentes añadidos a los complementos dietéticos de esta invención los conoce fácilmente el experto en la técnica.

40 En otra realización el complemento alimenticio puede envasarse en formas de dosificación individuales; por ejemplo un sobre, tal como un sobre que contiene un polvo o granulado, lo que permite que el consumidor seleccione a qué alimentos se añadirá el complemento alimenticio de la invención. En una realización, el complemento alimenticio de la invención puede estar en una forma seca, por ejemplo en forma de polvo o granulado, que el consumidor va a reconstituir en agua o líquido antes de su uso tal como prefiera.

#### Usos

65 En un tercer aspecto la invención se refiere al uso del complemento alimenticio de la invención en la fabricación de

una composición alimenticia tal como un pienso, una bebida, una forma de dosificación, un alimento funcional, un pienso funcional, un producto farmacéutico o un medicamento.

5 Las composiciones alimenticias según la invención pueden prepararse mediante técnicas convencionales, incluyendo, por ejemplo, mezclar el complemento alimenticio de la invención con al menos un componentes comestible o farmacéuticamente aceptable, o, alternativamente, mezclando el complemento alimenticio, junto con uno o más de dichos componentes comestibles o farmacéuticamente aceptables, opcionalmente seguido por llevar la composición alimenticia obtenida a una forma deseada mediante técnicas convencionales.

10 La composición alimenticia de la invención puede fabricarse mediante la adición del complemento alimenticio de la invención a una o más fases adecuadas en la producción.

15 En un cuarto aspecto la invención se refiere al complemento alimenticio o la composición alimenticia para su uso en el tratamiento, el control o la prevención de enfermedades o estados relacionados con síndrome metabólico, diabetes u obesidad o en la promoción de saciedad, pérdida de peso o el mantenimiento de un peso corporal deseado.

20 Ejemplos de este uso son el uso para reducir la liberación de insulina, mejorar la sensibilidad a la insulina (aumentada) y/o resistencia a la insulina (reducida).

25 El complemento alimenticio o composición alimenticia de la invención también puede usarse para personas tales como aquellas con capacidad secretora de insulina y/o resistencia a la insulina reducida tal como pacientes con diabetes tipo 2, personas con tolerancia a la glucosa alterada, sujetos en un estado catabólico (posoperatorio, ancianos, anorexia nerviosa) y puede usarse en nutrición entérica. Además, el complemento alimenticio y/o composición alimenticia de la invención es adecuado para su uso en atletas que se recuperan de un ejercicio extenuante.

30 Este aspecto de la invención se refiere además a un complemento alimenticio o a la composición alimenticia de la invención para su uso en la promoción de saciedad, reducción del hambre, control del apetito y en la pérdida de peso o el mantenimiento de un peso corporal deseado.

35 El complemento alimenticio o composición alimenticia de la invención puede ingerirse antes de o durante la fase inicial de la comida en sujetos, tales como sujetos con diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa. Debido a la rápida estimulación de la liberación de insulina, es posible ajustar el momento para que coincida con el efecto requerido. En una realización el complemento alimenticio o composición alimenticia se ingiere antes de una comida. Por ejemplo entre 1 hora y 5 min antes de una comida tal como 45 min, 30 min, tal como 20 min, 15 min, 10 min antes de una comida. En otras realizaciones el complemento alimenticio o composición alimenticia se ingiere junto con la comida. El complemento alimenticio o composición alimenticia también puede ingerirse después de una comida, o tal como se necesite después de una comida. Los ejemplos incluyen inmediatamente después, o 5, 10, 15, 20, 30 min después de la comida. En otras realizaciones el complemento alimenticio o composición alimenticia puede ingerirse por ejemplo una vez al día, o varias veces al día, tal como con cada comida.

45 En un aspecto adicional la invención se refiere al complemento alimenticio de la invención o la composición alimenticia de la invención para su uso en combinación con productos farmacéuticos dirigidos al tratamiento, control o prevención de enfermedades o estados relacionados con síndrome metabólico, diabetes u obesidad o en la promoción de saciedad, pérdida de peso o el mantenimiento de un peso corporal deseado.

50 En una realización adicional, la presente invención se refiere al complemento alimenticio o composición alimenticia según la presente invención para su uso en la modificación de la respuesta glucémica a la comida en seres humanos o mamíferos que están sanos, en riesgo de, o que padecen una o más enfermedades relacionadas con la regulación de la insulina.

55 En un aspecto adicional de la presente invención se refiere al complemento alimenticio o composición alimenticia según la invención, para su uso en el tratamiento, el control o la prevención de enfermedades o estados asociados con síndrome metabólico o de resistencia a la insulina. Los ejemplos de enfermedad o estados asociados con la regulación de la insulina incluyen síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes, obesidad, o síntomas y estados asociados con estos trastornos. El uso puede ser por ejemplo mediante ingesta o administración oral y/o entérica, por ejemplo de una conjuntamente con las comidas.

60 En una realización adicional la presente invención se refiere al complemento alimenticio o composición alimenticia de la invención para su uso en un método de tratamiento, que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un complemento alimenticio o composición alimenticia de la invención en una forma de dosificación adecuada. En una realización, las dosis se toman junto con, o poco antes, por ejemplo 15 minutos antes, de las comidas principales, por ejemplo por la mañana, al mediodía y por la noche. Aún una realización adicional de la presente invención es el complemento alimenticio o composición alimenticia de la invención para su uso en la promoción de saciedad, el control del apetito o la pérdida de peso o en el mantenimiento

del peso corporal. La invención proporciona además un complemento alimenticio o composición alimenticia de la invención para su uso en un método de mejora del aspecto corporal de un mamífero que comprende administrar por vía oral a dicho mamífero un complemento alimenticio o composición alimenticia de la invención, en una dosificación eficaz para influir en el metabolismo de la glucosa, y repetir dicha dosis hasta que se haya producido una pérdida cosméticamente beneficiosa de peso corporal.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar, la invención de ninguna manera, configuración o forma, o bien explícita o bien implícitamente.

## Ejemplos

### EJEMPLO 1

Productos de prueba

Los inventores sometieron a prueba cuatro bebidas diferentes; una referencia, una con sólo la mezcla de aminoácidos, una con sólo CrPic y una que combinaba la mezcla de aminoácidos con CrPic. Los aminoácidos usados fueron L-leucina, L-isoleucina, L-lisina, L-valina y L-treonina.

La bebida de referencia ("ref.") estaba compuesta por agua del grifo y aroma, se vertió en botellas de 330 ml y se carbonató con un carbonador de sobremesa CF-121 (Omve) fijado a 10 g de CO<sub>2</sub>/l.

La bebida con CrPic ("CrPic") se preparó disolviendo un aglomerado descongelado de disolución de CrPic concentrada (4,0 gramos) en 308,0 gramos de agua del grifo carbonatada y después de eso se añadieron 0,19 gramos de aroma. Se añadió CO<sub>2</sub> adicional justo antes de servir con una máquina Soda Stream para imitar la cantidad en la bebida de referencia.

La bebida con aminoácidos ("5AA") se preparó disolviendo 6,9 gramos de la mezcla de aminoácidos en 305,1 gramos de agua del grifo carbonatada y después de eso se añadieron 0,19 gramos de aroma. Se añadió CO<sub>2</sub> adicional justo antes de servir con una máquina Soda Stream para imitar la cantidad en la bebida de referencia. Véase la tabla 7 para la composición de la mezcla de aminoácidos.

La bebida con aminoácidos y CrPic ("5AA+CrPic") se preparó disolviendo 6,9 gramos de la mezcla de aminoácidos y un aglomerado descongelado de disolución de CrPic concentrada (4 gramos) en 301,1 gramos de agua del grifo carbonatada y después de eso se añadieron 0,19 gramos de aroma. Se añadió CO<sub>2</sub> adicional justo antes de servir con una máquina Soda Stream para imitar la cantidad en la bebida de referencia.

Las comidas de prueba consistían en sándwiches hechos de pan de trigo blanco (Dollarfranska, Lockarps, Lockarp, Suecia), que contribuyen con 50 gramos de almidón disponible, y las bebidas de prueba. El pan de trigo blanco se untó con 10 gramos de mantequilla (Bregott, Arla, Estocolmo, Suecia) y 24 gramos de mermelada de naranja (proporcionada amablemente por Onos, Procordia Food, Eslöv). Los sándwiches proporcionaron 9 gramos de proteína y una cantidad adicional de hidratos de carbono a partir de la mermelada y mantequilla de 14 gramos. En la tabla 2 se encuentra una visión general esquemática de la composición de las diferentes comidas de prueba.

TABLA 2 Distribución de macronutrientes en las cuatro comidas de prueba diferentes<sup>2</sup>

	Comida de ref.	Comida con CrPic	Comida con 5AA	Comida con 5AA+CrPic
Hidratos de carbono <sup>1</sup>	70,8 g	70,8 g	70,8 g	70,8 g
Proteínas	9,1 g	9,1 g	16,1 g	16,1 g
Grasa	11,7 g	11,7 g	11,7 g	11,7 g

<sup>1</sup>De los cuales 50 g almidón disponibles del pan

<sup>2</sup>CrPic = tripicolinato de cromo; 5AA = mezcla de 5 aminoácidos; véase la tabla 7 para la composición.

### Diseño del estudio

Se incluyeron en el estudio diecinueve sujetos, 11 hombres y 8 mujeres, con edades de 38-60 (51±1 años; media±EEM) y con índices de masa corporal de 24-30 (27,3±0,3 kg/m<sup>2</sup>; media±EEM). Todos los sujetos tenían niveles de glucosa en sangre en ayuno normales (5,6±0,1 mmoles/l, media±EEM).

Se instruyó a los sujetos de prueba para que comieran una cena de su propia elección (pero con un bajo contenido de fibra) así como una comida por la noche que consistía en pan de trigo blanco y una bebida, y que comieran las mismas comidas la noche antes de cada ocasión de prueba. Después de la comida de pan de trigo blanco a alrededor de las 9-10 p.m., se les restringió a los sujetos después de eso la ingestión de cualquier cosa excepto como máximo medio vaso de agua por la mañana de la ocasión de prueba.

Tras la llegada al laboratorio a las 07,45 el día de la prueba, los sujetos se sentaron para reposar antes de que se les extrajera una muestra de sangre capilar en ayunas. Inmediatamente después de eso, se sirvió la comida de prueba y se puso en marcha un reloj digital. Junto con las bebidas, se sirvió un sándwich de jamón, que contenía 64 g de hidratos de carbono disponibles, 9,1 g de proteína y 11,7 g de grasa. Se instruyó a los sujetos para que acabaran la comida en 10-15 minutos y alternaran entre comer y beber. Todas las comidas se toleraron bien, y los sujetos no tuvieron problemas en acabar la comida en el plazo del periodo de 10-15 min.

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

#### Toma de muestras de sangre y análisis

Se tomaron muestras de sangre capilar en ayunas y 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 min después de la ingestión de la comida para el análisis de la glucemia y la insulina en suero.

Se analizó inmediatamente la glucemia en suero con el uso de un analizador de B-glucosa (Hemocue AB, Ängelholm, Suecia). Se centrifugaron tubos con suero durante 5 min (3000 rpm) y se congeló el suero a  $-18^{\circ}\text{C}$  para la medición de la insulina. Se realizó la medición de la insulina en suero en un analizador de inmunoensayo integrado (CODA open Microplate System, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) usando un kit de inmunoensayo enzimático (ELISA de insulina Mercodia, Mercodia AB, Uppsala, Suecia). El kit es un inmunoensayo enzimático de dos sitios en fase sólida, que usa dos anticuerpos monoclonales que están dirigidos contra dos determinantes antigénicos independientes ubicados en la molécula de insulina (técnica de tipo sándwich directa).

Se determinó un perfil de apetito mediante el uso de escalas analógicas visuales (EVA) de 100 mm para "hambre", "saciedad" y "deseo de comer", respectivamente. Las escalas se anclaron con "en absoluto" y "extremadamente". Se instruyó a los sujetos para que clasificaran el punto en la escala que mejor se ajustaba a su sensación en el momento de la pregunta. Las clasificaciones se realizaron a los mismos puntos de tiempo que para la toma de muestras de sangre, es decir 8 veces por sesión de prueba.

#### Cálculos y métodos estadísticos

En total 19 sujetos participaron en el estudio. Para los datos de glucosa e insulina, hay 18 sujetos para la comida con "5AA" debido a la enfermedad de una persona de prueba. Para las clasificaciones subjetivas del apetito hay 18 sujetos para la comida con "5AA+CrPic" puesto que una persona de prueba no rellenó la EVA durante la prueba.

Todos los datos se expresan como medias  $\pm$  EEM y se calcularon en Minitab (Minitab Inc., State Collage, PA). Se calculó el iAUC (área bajo la curva incremental) para glucosa e insulina, respectivamente, según el método trapezoidal, excluyendo áreas por debajo del nivel de ayuno. Se calcularon las áreas totales bajo la curva para determinar la saciedad, el hambre y el deseo de comer, respectivamente, usando GraphPad (GraphPad Prism, versión 5, GraphPad Software, San Diego, CA, EE.UU.). Se calcularon los picos incrementales (iPicos) para las curvas de glucosa e insulina, respectivamente, como su elevación máxima de los valores desde el nivel inicial. Se calcularon IG e II, respectivamente, dividiendo el iAUC (0-120 min) de la comida de prueba entre la comida de referencia correspondiente tomada por el mismo sujeto. Se calculó el perfil de glucosa (PG) dividiendo el tiempo de duración (el tiempo en el que la curva permanecía por encima del nivel inicial) entre el iPico.

Para evaluar las significaciones estadísticas para las iAUC de glucosa e insulina, así como los iPicos, IG, II y PG, se usó análisis de la varianza (ANOVA) seguido por comparación por parejas de Tukey. Se usaron valores incrementales para los cálculos. Para la saciedad, el hambre y el deseo de comer, se usó análisis de la varianza con covariables (ANCOVA). Para el cálculo de ANCOVA se usaron los valores de área total y los valores a 0 como covariables (Minitab Inc., versión 14 y 16, State Collage, PA).

## RESULTADOS

### Respuesta de glucemia posprandial

Los valores de glucemia en ayunas no diferían significativamente entre las ocasiones de prueba. Por tanto, se usaron los valores de delta para la respuesta de glucemia en cálculos adicionales.

En la tabla 3, se muestran las iAUC para la respuesta de glucemia para el intervalo de tiempo de 0-60 min, 0-120 min y 0-180 min. También se presenta en la tabla el cambio en los valores medios de las iAUC expresadas como un porcentaje de la iAUC media para la comida de referencia. Se observó una disminución significativa de la iAUC de glucosa a los intervalos de tiempo de 0-60 y 0-120, respectivamente. Durante 0-60: para 5AA+CrPic en comparación con la ref. y en comparación con CrPic; para 5AA en comparación con la ref. Durante 0-120: para 5AA+CrPic en comparación con la referencia.

Tabla 3. iAUC<sup>1</sup> de glucemia (área bajo la curva incremental) durante los intervalos de tiempo 0-60 min, 0-120 min y 0-180 min en mmoles·min/l.

	iAUC 0-60 min	Cambio <sup>2</sup>	iAUC 0-120 min	Cambio <sup>2</sup>	iAUC 0-180 min	Cambio <sup>2</sup>
	mmoles min/l	%	mmoles min/l	%	mmoles min/l	%
Ref.	114,8±8,2 <sup>a</sup>	-	200,4±18,1 <sup>a</sup>	-	232,2±23,1	-
CrPic	100,2±9,3 <sup>ac</sup>	-13	189,1±20,7 <sup>ab</sup>	-6	222,3±25,6	-4
5AA+CrPic	78,5±7,9 <sup>b</sup>	-32	157,7±17,4 <sup>b</sup>	-21	188,3±21,9	-19
5AA	85,2±7,6 <sup>bc</sup>	-26	166,3±16,7 <sup>ab</sup>	-17	203,9±22,3	-12

<sup>1</sup>Valores expresados como media ± EEM; n = 19 (excepto para 5AA, n = 18). Los productos en la misma columna no que no comparten la misma letra son significativamente diferentes, p<0,05 (ANOVA seguido por prueba de Tukey).

<sup>2</sup>Cambio (%) en la respuesta posprandial como un porcentaje de la comida de referencia.

Respuesta de insulina postprandial

En la tabla 4, se muestran las iAUC para la respuesta de insulina durante el intervalo de tiempo 0-60 min, 0-120 min y 0-180 min. También se presenta en la tabla el cambio en los valores medios de las iAUC expresadas como un porcentaje de la iAUC para la comida de referencia. Se observaron diferencias significativas en la iAUC de insulina para todos los intervalos de tiempo. A 0-60: para 5AA en comparación con la ref. y CrPic. A 0-120: para 5AA+CrPic en comparación con la ref. y CrPic; para 5AA en comparación con la ref. y CrPic. Durante 0-180: para 5AA+CrPic en comparación con CrPic; para 5AA en comparación con la ref. y CrPic.

Puede concluirse que se obtienen los mismos niveles de glucosa posprandiales tras ambas bebidas que contenían 5AA. Sin embargo, la cantidad de insulina necesaria para alcanzar ese nivel de glucosa es sustancialmente inferior en el caso de una combinación de 5AA con CrPic (comparación presentada en la tabla 5).

Tabla 4. iAUC<sup>1</sup> de insulina durante los intervalos de tiempo de 0-60 min, 0-120 min y 0-180 min en nmoles·min/l.

	iAUC 0-60 min	Cambio <sup>2</sup>	iAUC 0-120 min	Cambio	iAUC 0-180 min	Cambio
	nmoles·min/l	%	nmoles·min/l	%	nmoles·min/l	%
Ref.	8,5±1,2 <sup>a</sup>	-	17,0±3,1 <sup>a</sup>	-	20,8±4,4 <sup>ab</sup>	-
CrPic	7,5±0,9 <sup>a</sup>	-12	15,4±1,9 <sup>a</sup>	-10	18,5±2,6 <sup>b</sup>	-11
5AA+CrPic	10,0±1,2 <sup>ab</sup>	17	20,9±2,9 <sup>b</sup>	22	24,9±4,0 <sup>ac</sup>	20
5AA	12,1±0,9 <sup>b</sup>	42	24,2±4,2 <sup>b</sup>	42	28,9±5,8 <sup>c</sup>	39

<sup>1</sup>Valores expresados como media ± EEM; n = 19 (excepto para 5AA, n = 18). Los productos en la misma columna que no comparten la misma letra son significativamente diferentes, p<0,05 (ANOVA seguido por prueba de Tukey).

<sup>2</sup>Cambio (%) en la respuesta posprandial como un porcentaje de la comida de referencia.

Tabla 5: Comparación entre las respuestas<sup>1</sup> a la glucosa e insulina a 0-120 min.

Comida	iAUC de glucosa 0-120 min	Cambio <sup>2</sup> (%)	iAUC de insulina 0-120 min	Cambio (%)
Ref.	200,4±18,1 <sup>a</sup>	-	17,0±3,1 <sup>a</sup>	-
CrPic	189,1±20,7 <sup>ab</sup>	-6	15,4±1,9 <sup>a</sup>	-10
5AA+CrPic	157,7±17,4 <sup>b</sup>	-21	20,9±2,9 <sup>b</sup>	22
5AA	166,3±16,7 <sup>ab</sup>	-17	24,2±4,2 <sup>b</sup>	42

<sup>1</sup>Valores expresados como media ± EEM; n = 19 (excepto para 5AA, n = 18). Los productos en la misma columna que no comparten la misma letra son significativamente diferentes, p<0,05 (ANOVA seguido por prueba de Tukey).

<sup>2</sup>Cambio (%) en la respuesta posprandial como un porcentaje de la comida de referencia

A partir de la tabla 5 puede concluirse que la respuesta a la glucosa tras 5AA+CrPic es igual o algo reducida en comparación con 5AA sólo, pero sólo se necesita la mitad de la cantidad de insulina para obtener este efecto de disminución de la glucosa con 5AA+CrPic. Por tanto se obtiene un efecto sustancialmente mejor con la combinación de compuestos, en vez de servirlos por separado.

Tabla 6: Composición de las bebidas (330 ml de agua carbonatada)

	Ref.	CrPic	5AA	5AA+CrPic
Mezcla de 5AA (g)			6,94	6,94
Disolución de CrPic (µg)		495		495

Tabla 7: Composición de la mezcla de 5AA

Aminoácido	gramos/l	razón en peso	% de AA totales	gramos/dosis
Leu	5,8163	2,1	28%	1,92
Ileu	2,8030	1,0	13%	0,92
Val	2,8030	1,0	13%	0,92
Thr	5,6761	2,0	27%	1,87
Lys	3,9242	1,4	19%	1,29
Total				6,94

Tabla 8: Cantidades de picolinato de cromo

	g/l	mcg de Cr/l	mcg de CrPic/dosis	mcg de Cr/dosis
CrPic	0,00150	186,45	495	61,53

EJEMPLO 2: Yogur probiótico

Se mezclaron 2,5 dl de yogurt que contenía un cultivo probiótico con el complemento alimenticio que contenía la mezcla de aminoácidos y CrPic tal como se describe a continuación en la tabla 9. La cantidad total de aminoácidos añadidos fue de 9 g y de CrPic de 400 mg.

TABLA 9: Composición de complemento alimenticio

Aminoácidos (aa)	% de aa totales	g/porc.
Leu	35	3,15
Ile	15	1,35
Val	10	0,9
Thr	23	2,07
Lys	17	1,53
CrPic		400 µg

EJEMPLO 3

Se realizó el experimento usando un diseño de estudio idéntico al del ejemplo 1. Sólo las comidas de prueba y los sujetos de prueba diferían y por tanto se describen a continuación.

## 3.1 COMIDAS DE PRUEBA

Las comidas de prueba contenían un pan de trigo blanco (WWB) (Dollarfranska, Lockarps, Lockarp, Suecia), que contribuían con 50 g de almidón disponible. Se untó el pan con 10 g de mantequilla (Bregott, Arla, Estocolmo, Suecia) y 24 g de mermelada de naranja (Onos Apelsinmarmelad, Procordia, Eslöv, Suecia). La bebida de prueba, un zumo de naranja, se sirvió junto con el pan. Una comida contenía el zumo con aminoácidos y CrPic (comida con 5AA+CrPic) y la otra contenía un zumo de referencia (comida de ref.). Se sirvieron 150 ml de zumo con cada comida y cada comida también contenía 100 ml de agua. La composición de macronutrientes de las diferentes comidas puede observarse en la tabla 10.

Tabla 10. Composición de macronutrientes totales de las diferentes comidas de prueba en el estudio de comidas. (Swedish National Food Agency, 2012a, 2012b)

		Comida con 5AA+CrPic	Comida de ref.
Hidratos de carbono <sup>1</sup>	g	78,0	78,0
Grasa	g	10,5	10,5
Proteínas	g	16,1	9,2
Energía	kcal	476	448

<sup>1</sup>Incluyendo 50 g de hidratos de carbono del pan

## 3.2 SUJETOS DE PRUEBA

13 sujetos sanos y no fumadores, 7 mujeres y 6 hombres, participaron voluntariamente en el estudio. Su intervalo de edad era de 40-60 años (54±5 años; media±s) y su índice de masa corporal estaba en el intervalo de 24-30 kg/m<sup>2</sup> (27,8±2,2 kg/m<sup>2</sup>; media±s). Todos los sujetos tenían niveles de glucosa en sangre en ayunas normales (5,4±0,4 mmol/l; media±s). Todos los sujetos participaron voluntariamente en el estudio y dieron su consentimiento informado. Los sujetos eran conscientes de que podrían retirarse del estudio en cualquier momento, con tal de desearlo. El estudio fue aprobado por el Comité de ética de la Facultad de medicina de la Universidad de Lund.

3.3 RESULTADOS

Respuesta a la glucosa posprandial

Los valores de glucemia en ayunas no diferían significativamente entre las ocasiones de prueba. Por tanto, se usaron los valores de delta para la respuesta de glucemia en cálculos adicionales. En la figura 1 se representan las respuestas a la glucemia medias para los sujetos de prueba a lo largo de todo el periodo posprandial. En la tabla 11, se muestran las iAUC para la respuesta de glucemia durante los intervalos de tiempo de 30-90 min, 0-120 min y 0-180 min. También se presenta en la tabla el cambio en los valores medios de las iAUC expresadas como un porcentaje de la iAUC media para la comida de referencia. En la tabla 12 se presentan los valores de PG y el iPico.

A partir de estos resultados puede concluirse que el zumo que contiene 5AA+CrPic es altamente eficaz en la disminución de la respuesta de glucemia a una comida a base de pan de trigo blanco. La respuesta glucémica global disminuye en un 20%, el pico de glucosa incremental en un 25% y el PG aumenta en un 50%. Tomados conjuntamente esto muestra que la adición de 5AA+CrPic es eficaz no sólo en agua tal como se describe en el ejemplo 1 sino también en el contexto de un vector alimentario, en este caso un zumo de naranja, que añade por sí mismo más azúcares a la comida.

Tabla 11. iAUC de glucosa para comida de ref. y comida con AA, durante los intervalos de tiempo de 0-30, 30-90, 0-120 y 0-180 minutos y cambio en porcentaje en comparación con la referencia

Comida	30-90		0-120		0-180	
	iAUC (mmoles·min/l)	Cambio (%)	iAUC (mmoles·min/l)	Cambio (%)	iAUC (mmoles·min/l)	Cambio (%)
Comida de ref.	159,6±16,0	-	231,9±19,0	-	252,8±18,5	-
Comida con AA	108,8±18,7*	-31,8	181,6±26,9*	-21,7	209,0±31,2	-17,3

<sup>1</sup>Valores expresados como media±EEM; n=13. Las áreas de las comidas con AA que son significativamente diferentes de las áreas de la comida de ref. correspondientes están marcadas con un asterisco, p<0,01 (30-90) o p<0,05 (0-120) con ANOVA.

<sup>2</sup>Cambio (%) en la respuesta posprandial como un porcentaje de la comida de referencia

Tabla 12. iPico y PG de glucosa con los cambios en porcentaje en comparación con referencia para comida de ref. y comida con AA.

Comida	iPico (mmoles/l)		PG (min·l/mmoles)	
	media±EEM	Cambio (%)	media±EEM	Cambio (%)
Comida de ref.	3,8±0,3	-	39,3±3,8	-
Comida con AA	2,9±0,3*	-24,7	58,8±6,4*	+49,4

Los valores de comidas con AA que son significativamente diferentes de los valores de la comida de ref. correspondiente están marcados con un asterisco, p<0,01 con ANOVA; n=13.

**REIVINDICACIONES**

1. Complemento alimenticio que comprende aminoácidos y al menos un mineral, en el que  
5                   a) el contenido en aminoácidos consiste en leucina, isoleucina, valina, treonina, lisina, y  
                    opcionalmente triptófano y/o taurina; y  
                    b) el contenido en minerales comprende al menos cromo.
2. Complemento alimenticio según la reivindicación 1, en el que el contenido en aminoácidos consiste en  
10 leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina.
3. Complemento alimenticio según la reivindicación 1 ó 2, en el que el complemento alimenticio tiene la  
siguiente distribución de aminoácidos: leucina el 15-45%, isoleucina el 5-35%, valina el 10-20%, treonina el  
15 17-27%, lisina el 13-23%, taurina, si está presente, el 15-45%, y triptófano, si está presente el 3-35%, en el  
que el porcentaje es el porcentaje del contenido en aminoácidos total en el complemento alimenticio.
4. Complemento alimenticio según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichos aminoácidos  
están presentes en una forma seleccionada del grupo de péptidos que consisten en uno o más de los  
20 aminoácidos, aminoácidos libres, o una mezcla de los mismos.
5. Complemento alimenticio según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cromo está  
presente en una forma seleccionada de picolinato de cromo, nicotinato de cromo, polinicotinato de cromo,  
propionato de cromo, acetilacetato de cromo, citrato de cromo, nicotinato de cromo, dinicocisteinato de  
25 cromo, cromo unido a niacina, quelatos de aminoácidos con cromo, Chelavite de cromo, o combinaciones  
de los mismos.
6. Complemento alimenticio según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene al menos 10  
microgramos de cromo por dosis.
- 30 7. Complemento alimenticio según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además  
magnesio y/o calcio.
8. Complemento alimenticio según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además  
vitamina C.
- 35 9. Complemento alimenticio según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al  
menos una bacteria probiótica.
- 40 10. Uso del complemento alimenticio según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la fabricación de  
una composición alimenticia que comprende el complemento alimenticio.
- 45 11. Composición alimenticia que comprende el complemento alimenticio según cualquiera de las  
reivindicaciones anteriores, en la que la composición alimenticia consiste en el complemento alimenticio  
dispersado o disuelto en agua.
- 50 12. Complemento alimenticio según las reivindicaciones 1 a 9 o composición alimenticia según la reivindicación  
11, para su uso en el tratamiento, el control o la prevención de enfermedades o estados relacionados con  
síndrome metabólico, diabetes u obesidad o en la promoción de saciedad, pérdida de peso o el  
mantenimiento de un peso corporal deseado.

FIG 1

