

**TÍTULO:** *Valoración del índice glicémico, carga glicémica e insulínica de fórmulas enterales y con adición de fibra para diabéticos en adultos sanos y con diabetes mellitus tipo 2.*

**AUTOR:** *Lisse Chiquinquirá Angarita Dávila*

---

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2016  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---

## RESUMEN

**Introducción:** Recientemente, la Diabetes Mellitus se ha considerado un problema de salud pública a nivel mundial. Actualmente, en el tratamiento dietético, novedosos indicadores como el uso del índice glicémico (IG), y de la carga glicémica (CG), son útiles para predecir y reducir el impacto glicémico postprandial ante un determinado alimento. Debido a la gran variabilidad de la respuesta glicémica, se ha generado controversia con el uso de fórmulas enterales específicas con fructosa para diabéticos, en las que el (IG) y la (CG) aún no han sido ampliamente estudiados en Venezuela, concretamente en pacientes de este grupo. Por otro lado, el reciente interés hacia los componentes biológicamente activos de la linaza (*Linum usitatissimum L.*); y su potencial efecto hipoglicemiante, podría considerarse una alternativa útil en el área clínica y en la industria alimentaria para el diseño de fórmulas especializadas en el control glicémico.

**Objetivos:** Valorar el índice glicémico y carga glicémica de fórmulas enterales específicas para Diabetes con distintos tipos de edulcorante y fibra dietética en adultos sanos y diabéticos tipo 2, y determinar si la incorporación de la fibra de linaza puede modificar el índice glicémico y la carga glicémica de una fórmula enteral con fructosa.

Nuestra **hipótesis** propone que el índice glicémico y la carga glicémica de fórmulas nutricionales enterales edulcoradas con fructosa, puede ser modificado positivamente con una concentración de fibra derivada de la linaza (11 g,  $\approx$  40%); y una cantidad de fibra total en la fórmula de (3,33 g .100 ml), proporción que permitiría disminuir la respuesta glicémica e insulinémica post-prandial en adultos sanos y por consiguiente en sujetos diabéticos tipo 2.

**Diseño y metodología:** Esta tesis se ha dividido en tres capítulos derivados de tres estudios: El primero, corresponde a un diseño controlado, aleatorizado y cruzado en 21 sujetos sanos, en quienes se determinó la respuesta glicémica e insulinémica a los carbohidratos que componen una fórmula edulcorada con fructosa (Glucerna SR®)(FN); para ello se utilizó el cálculo del incremento del área bajo la curva (IAUC) a través del método trapezoidal. En el segundo capítulo, se cuantificó y comparó el índice glicémico, y carga glicémica de dos fórmulas isoglucídicas Glucerna SR®(FG) y (Enterex

Diabetic<sup>®</sup>) (FE) con distintos tipos de edulcorantes y fibra en 17 sujetos (11 sanos y 6 con diabetes tipo 2), en un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego y cruzado, utilizando la metodología de Jenkins y Wolever para el cálculo del índice glicémico y carga glicémica. Finalmente en el tercer capítulo/estudio, se evaluó la composición físico-química de la semilla cruda y molida de la linaza, mediante los métodos referidos por la A.O.A.C (Association of Official Analytical Chemists) y la AOCS. (American Oil Chemists Society), además de estudiar el efecto de la fibra del (*Linum usitatissimum L.*) sobre la respuesta glicémica e insulínica (índice glicémico y carga glicémica) de una bebida para diabéticos en 11 adultos sanos.

**Resultados:** El primer estudio mostró un (IAUAC) más baja para la fórmula enteral edulcorada con fructosa  $11718. \pm 1112$  que para el producto de referencia  $13269 \pm 1351$  ( $p < 0,001$ ) sin fluctuaciones extremas en la curva glicémica ni incremento en los requerimientos de insulina. El segundo estudio muestra un (IAUAC) de  $11601 \pm 272$  para (FG) y  $12857 \pm 422$  para (FE) en los sujetos sanos ( $p < 0,014$ ), mientras que en los diabéticos, resultó en un valor de  $28656 \pm 123$  para (FG) y para (FE)  $29855 \pm 496$  ( $p < 0,01$ ). El índice glicémico y la carga glicémica resultaron en  $(58,07 \pm 8,4)$  ( $16,8 \pm 2,4$ ) y  $(60,7 \pm 2)$  ( $16,3 \pm 1,9$ ) para (FG) y (FE) respectivamente en los controles, sin diferencias significativas; y un valor de  $(65,16 \pm 0,2)$  ( $18,9 \pm 1,2$ ) para (FG) y  $(68,06) \pm (18,3 \pm 2,4)$  para (FE) en los sujetos diabéticos ( $p < 0,011$ ). En el tercer estudio, se observaron diferencias para todos los parámetros químicos entre ambas muestras de linaza, excepto cenizas. El índice glicémico resultó más bajo para la fórmula con linaza incorporada (BPL) ( $56,40 \pm 6$ ) que para la fórmula sin linaza (BP) ( $58,07 \pm 8$ ); y al compararlo con el producto de referencia ( $68,75 \pm 1$ ), se encontró una diferencia de ( $p < 0,002$ ). La carga glicémica resultó intermedia para ambas bebidas.

**Conclusiones:** El índice glicémico y la carga glicémica de las dos fórmulas nutricionales enterales resultaron en un valor intermedio tanto en los controles como en los sujetos diabéticos; la incorporación de la fibra de la linaza ( $11 \text{ g} \approx 40\%$ ) logró modificar el índice glicémico disminuyendo la respuesta glicémica post-prandial en sujetos sanos y sugiriendo que la fibra derivada de linaza produjo un retraso en la velocidad de absorción

intestinal de la glucosa, lo cual podría hacerla útil para mejorar la respuesta metabólica en pacientes diabéticos ante la ingesta de este tipo de formulaciones.

## ABSTRACT

**Introduction:** Recently, diabetes mellitus has been considered a public health problem worldwide. Currently, the dietary treatment, novel indicators such as the use of the glycemic index (GI) and glycemic load (GL), are useful in predicting and reducing postprandial glycemic impact to a certain food.

Due to the great variability of the glycemic response, it has generated controversy with the use of specific enteral formulas with paragraph fructose diabetics, where the (IG ) and ( CG ) have not been extensively studied in Venezuela , particularly in patients group.. On the other hand, the recent interest in the biologically active components of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.); and its potential hypoglycemic effect, could be considered a useful alternative in the clinical area and in the food industry for the design of specialized formulas in glycemic control.

**Objectives:** To evaluate the glycemic index and glycemic load of Diabetes specific enteral formulas for different types of dietary fiber sweetener and healthy adults and type 2 diabetics, and determine whether the incorporation of fiber flaxseed can alter the glycemic index and glycemic load an enteral formula with fructose.

Our **hypothesis** propone that the glycemic index and the glycemic load of enteral nutritional formulas sweetened with fructose, can be changed positively with a concentration of fiber derived from flax (11 g,  $\approx$  40%); and an amount of total fiber in formula 3.33 g 100 ml), the proportion that would reduce postprandial glycemic and insulinemic response in healthy adults and therefore in type 2 diabetic subjects.

**Design and methodology:** To this end, this thesis has been divided into three chapters / studies: The first controlled, randomized, crossover, and insulinemic determined glycemic response to carbohydrates that make up a formula sweetened with fructose (Glucerna SR®) (FN) 21 healthy subjects, by calculating the incremental area under the curve (IAUC) through the trapezoidal method. In the second chapter, it was quantified and compared the glycemic index and glycemic load two formulas isoglucídicas Glucerna SR® (FG) and (Enterex Diabetic®) (FE) with different types of sweeteners and fiber 17 subjects (11 healthy and 6 with diabetes type 2) in a controlled, randomized, double-blind,

crossover, using the methodology of Jenkins and Wolever for calculating the glycemic index and glycemic load. Finally in the third chapter / study the physical and chemical raw and ground flax seed, composition was evaluated by the methods referred by the AOAC (Association of Official Analytical Chemists) and AOCS. American Oil Chemists Society, in addition to studying the effect of fiber (*Linum usitatissimum* L.) on the glycemic and insulin response (glycemic index and glycemic load) a drink for diabetics in 11 healthy adults.

**Results:** The study showed an (IAUAC) lowest for enteral formula sweetened with fructose  $\pm 11718. \pm 1112$ . than the reference product  $13,269 \pm 1,351$  ( $p < 0.001$ ) without extreme fluctuations in glycemic curve or increment in requirements insulin. The second chapters/study shows (IAUAC) of  $11,601 \pm 272$  for (FG) and  $12,857 \pm 422$  for (FE) in healthy subjects ( $p < 0,014$ ), while in diabetics resulted in a value of  $28\ 656 \pm 123$  for (FG) and (FE)  $29\ 855 \pm 496$  ( $p < 0,01$ ). The glycemic index and glycemic load were in  $(58.07 \pm 8.4)(16.8 \pm 2.4)$  and  $(60.7 \pm 2) (16.3 \pm 1.9)$  to (FG) and (FE) respectively in controls. without significant differences; and a value of  $(65.16 \pm 0.2) (18.9 \pm 1.2)$  to (FG) and  $(68.06) \pm (18.3 \pm 2.4)$  to (FE) in diabetic subjects ( $p < 0,011$ ). In the third study, differences for all the chemical parameters between the two samples of flaxseed, but ashes were observed. The glycemic index was more under para formula flaxseed Incorporated (BPL)  $(56.40 \pm 6)$  that without flaxseed Formula (BP)  $(58.07 \pm 8)$ ; and when compared to the reference product  $(68.75 \pm 1)$ , a difference of ( $p < 0.002$ ) was found. The glycemic load was intermediate for two formulas.

**Conclusions:** The glycemic index and glycemic load of the two enteral nutritional formulas resulted in an intermediate value both in controls as in diabetic subjects and incorporating flax fiber (11 g  $\approx$  40%) amended the glycemic index, decreasing post-prandial glycemic response in healthy subjects and suggesting that the fiber derived from flax was a delay in the rate of intestinal absorption of glucose, which could make it useful to enhance the metabolic response in diabetic patients in the ingest this type of formulation.

## ORGANIZACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL:

El presente trabajo de Tesis Doctoral está organizado en tres (3) capítulos, todos relacionados con el índice glicémico, carga glicémica e insulínica de fórmulas enterales específicas para diabéticos en adultos sanos y con diabetes mellitus tipo 2.

La introducción corresponde a la presentación de generalidades relacionadas con la Diabetes Mellitus, a los indicadores de la respuesta glicémica (índice glicémico y carga glicémica); así como al uso de la fibra de linaza (*Linum usitatissimum L.*) como potencial e innovador compuesto bio-activo en la reducción de la respuesta glicémica e insulínica post-prandial en sujetos sanos.

Se exponen los objetivos que dieron origen a tres protocolos de investigación; los cuales se presentan como capítulos en esta tesis. El artículo aceptado a publicación corresponde al tercer capítulo; el primer y segundo capítulo, corresponden a dos manuscritos en revisión. Con el fin de facilitar la comprensión lectora y homogeneizar la presentación, los tres capítulos han sido redactados en formato común.

El capítulo I corresponde al primer protocolo de la investigación: **“Efecto del consumo de una fórmula con carbohidratos de liberación prolongada sobre la respuesta glicémica e insulina post-prandial en individuos sanos”**, el cual se encuentra en proceso de revisión en la revista Archivos Latino-americanos de Nutrición.

El capítulo II corresponde al segundo protocolo de la investigación, que resultó en el manuscrito titulado **“Índice glicémico, y carga glicémica de dos fórmulas isoglucídicas con distintos tipos de edulcorantes y fibra en sujetos sanos y diabéticos tipo 2”**, en preparación para su revisión en la revista Nutrición Hospitalaria.

El capítulo III corresponde al tercer protocolo de la investigación, que resultó en el manuscrito titulado **“Evaluación físico-química de la fibra de la linaza (*Linum usitatissimum L.*) y su efecto sobre la respuesta glicémica e insulínica de una bebida en adultos sanos”**, aceptado para su publicación en la Revista de la Facultad de Agronomía de la Universidad del Zulia (diciembre 2015).





## Introducción general:

**Definición:** De acuerdo a la Asociación Americana de la Diabetes(ADA),esta patología está definida como un grupo de enfermedades metabólicas cuya característica principal son los niveles elevados de glicemia de manera crónica.<sup>1</sup> El aumento de los niveles de glucosa en sangre se explica por diferentes mecanismos patogénicos causado por defectos en la secreción de insulina,(hormona anabolizante con múltiples efectos estimulantes de síntesis y de crecimiento); o en la acción de esta, o bien por ambos defectos conjuntos; dando lugar a riesgo de daño microvascular,( retinopatía, nefropatía y neuropatía),<sup>2</sup> así como aumento del riesgo de padecer complicaciones macrovasculares tales como cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro-vascular y enfermedad vascular periférica, disminuyendo la calidad de vida de los individuos que la padecen. <sup>3-4</sup>

**1.2 Clasificación:** La mencionada Asociación (ADA) clasifica a esta entidad patológica, en la forma siguiente:

1. **Diabetes mellitus tipo 1(DM1):** causada por la destrucción de las (células beta) produciendo generalmente deficiencia absoluta de insulina. De las cuales se describen dos subgrupos:(Diabetes autoinmune: presentando marcadores positivos en un 85-95% de los casos, anticuerpos anti-islotas (ICAs), anti GADs (descarboxilasa del ácido glutámico) y anti-tirosina fosfatasa IA2 e IA2  $\beta$ . <sup>5</sup>
2. **Diabetes mellitus tipo 2(DM2)** debida a un defecto a la secreción y captación de la insulina) constituyendo la insulinoresistencia como su principal característica y deficiencia relativa de la mencionada hormona. Incluye pacientes generalmente obesos y/o con una distribución de grasa predominantemente abdominal, existe de igual manera un componente genético sin embargo no del todo definido, es multigénica. <sup>6</sup>
3. **Diabetes mellitus gestacional (DMG):** Suele ser diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo, sin ser un cuadro manifiesto de diabetes realmente,

sino una forma de hiperglucemia. Este espectro clínico se ha asociado a mayor riesgo durante el embarazo y el parto tanto para el producto como a su madre, así mismo existe mayor riesgo de presentar diabetes clínica al pasar de los años. En general, los resultados de la hiperglucemia y de un suministro de insulina es la deficiencia para satisfacer las demandas del tejido y para la regulación normal de la glucosa en sangre. Los estudios realizados durante la última etapa del embarazo cuando las necesidades de insulina son altas, sólo difieren ligeramente entre las mujeres diabéticas y las gestantes normales y, consistentemente revelan respuestas reducidas a la insulina, en mujeres con diabetes mellitus gestacional, ante la ingesta de nutrientes.<sup>7</sup>

4. **Tipos específicos de diabetes** producida por otras causas, entre las que se encuentran síndrome de diabetes monogénica (diabetes neonatal <sup>8</sup> y a la diabetes juvenil (MODY),<sup>9</sup> enfermedades del páncreas exocrino (ejemplo: fibrosis quística), y drogas o inducido por productos químicos (tratamiento del VIH-SIDA o posterior al trasplante de órganos).<sup>3</sup>

## 1.1 Criterios diagnósticos:

Los criterios actuales utilizados para clasificar a la DM, están ampliamente aceptados a través del mundo y por años, sin embargo en el 2003, la ADA cambia sus recomendaciones en vista de las diferencias de criterios entre la Organización Mundial de la Salud (OMS) y esta asociación, generalmente la atención se ha concentrado en las diferencias existentes con la glucosa plasmática en ayunas para la definición de la glucosa alterada en ayuno, además de otras diferencias entre las recomendaciones dadas por la ADA(1) y la OMS que principalmente se centra en la clasificación del individuo a la tolerancia a la glucosa.<sup>10</sup>(Tabla 1):

**Tabla 1. Criterios Diagnósticos de la Diabetes:**

A1C  $\geq$  6,5%: la prueba debe realizarse usando un método que sea estandarizado por el ensayo DCCT.\*

Glicemia alterada en ayuno:  $\geq$  126 mg/dL (7.0 mmol/L. el ayuno es definido como la ausencia de ingesta calórica en al menos 8 horas\*

Glucosa alterada  $\geq$  200 mg/dL a las dos horas durante una prueba tolerancia oral a la glucosa. La prueba debe realizarse como describe la OMS, utilizando una carga de anhidro glucosa disuelta en agua.\*

En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia con una glucosa plasmática al azar  $\geq$  200 mg/dL (11.1 mmol/L).

\*En ausencia inequívoca de hiperglucemia, deben confirmarse los resultados repitiendo las pruebas.

En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia con una glucosa plasmática al azar  $\geq$  200 mg/dL (11.1 mmol/L).

\*A1C: *Hemoglobina glicosilada, adaptación de American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2012;35, (Suppl. 1)*

## 1.2 Epidemiología, etiología y patogénesis de la Diabetes Mellitus tipo 2:

La DM2 es una de las enfermedades con mayor impacto social de los últimos tiempos, esto ha creado múltiples controversias e investigación, de igual manera ha generado cuantiosas inversiones al sector salud, afectando a millones de pacientes. Debido a las aceleradas proporciones epidémicas que ha alcanzado en las últimas décadas, se ha considerado un problema de salud pública a nivel mundial.<sup>11-12</sup> La DM2 es una de las enfermedades no-transmisibles más prevalentes con 382 millones de personas afectadas en el mundo para el 2013 y más de 316 millones con una alteración de la glucosa que los predisponen a desarrollar diabetes, de los cuales el 80% viven en países de bajo ingreso per cápita.<sup>3,14</sup>

La Federación Internacional de Diabetes reportó datos más sombríos a los esperados, proyectándose a 471 millones para el 2035, siendo Puerto Rico, Nicaragua y República Dominicana los tres países más afectados. De acuerdo, a este organismo, la prevalencia de diabetes en Venezuela fue del 6,6% para el 2013 equivalente a 1.2 millones de personas, junto a una prevalencia de GAA del 8.35% (1,5 millones de personas) lo cual representa 2,7 millones de personas con disglucemia en este país, de continuar ascendiendo estas cifras en la próxima generación serán más de 592 millones de personas diabéticas.<sup>9</sup>

Su prevalencia ha incrementado drásticamente en los últimos 20 años y se estima que para el 2030 la cantidad de afectados supere los 400 millones de personas.<sup>15</sup> En el continente americano, el estudio CARMELA, cuyo muestreo transversal multifásico incluyó 7 ciudades de Latinoamérica evaluando más de 11.000 individuos con edades entre 25 y 64 años, reportó una prevalencia general de 7%, resaltando en Ciudad de México (8,9%) y Barquisimeto (6,4%) única ciudad de Venezuela incluida en el estudio.<sup>16</sup>

A nivel local, la ciudad de Maracaibo presenta una alta prevalencia de factores de riesgo cardiometabólicos como hipertensión, inactividad física,<sup>17</sup> inflamación crónica subaguda

y obesidad,<sup>18</sup> siendo ésta última una de las comorbilidades más importantes en pacientes diagnosticados con DM2.<sup>9</sup> Según datos recientes la prevalencia de obesidad en esta ciudad es de 33,3%,<sup>18</sup> cifras que van en ascenso a nivel mundial<sup>19</sup> lo cual en conjunto con un 59,06% de individuos físicamente inactivos<sup>17</sup> describen un panorama de alto riesgo para el desarrollo de DM2.<sup>9</sup>

## **Etiopatogenia**

En condiciones fisiológicas normales, las concentraciones de glucosa plasmática se mantienen dentro de un rango estrecho, a pesar de amplias fluctuaciones de la oferta y la demanda, a través de una interacción fuertemente regulada y dinámica entre la sensibilidad de los tejidos a la insulina (especialmente en el hígado) y la secreción de la misma.<sup>20</sup> En la diabetes tipo 2 estos mecanismos fallan, con la consecuencia de que dos principales defectos patológicos en la DM2 son alteración de la secreción de insulina a través de una disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas, y la acción de la insulina alterada a través del mecanismo de insulino-resistencia.<sup>21</sup>

La diabetes tipo 2 es causada por una combinación de factores genéticos relacionados con la secreción de insulina alterada y resistencia a la insulina y factores ambientales como la obesidad, ingesta calórica excesiva, falta de ejercicio, y el estrés, así como el envejecimiento. Es típicamente una enfermedad multifactorial que involucra múltiples genes y los factores ambientales en distintos grados.<sup>22</sup>

Existe alteración de la secreción de insulina, una disminución de la capacidad de respuesta de la glucosa, que se observa antes de la aparición clínica de la enfermedad. Más específicamente, la intolerancia a la glucosa (IGT) es inducida por una disminución en la fase temprana de la glucosa sensible la secreción de insulina, y una disminución adicional en la secreción de esta hormona después de las comidas hace que exista hiperglucemia post-prandial. Una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG) en casos IGT generalmente indica un sobre-respuesta en los individuos occidentales e hispanos, que tienen una marcada IR.<sup>23</sup>

En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) los mecanismos de regulación de la insulina se ven afectados y por lo general no funcionan de manera adecuada impidiendo que ocurra esta estricta regulación, la DM2 posee 2 mecanismos ampliamente estudiados como lo es la disfunción de la célula beta- pancreática y la alteración a nivel de los receptores de insulina que generan disminución de la sensibilidad a la misma,<sup>24</sup> la diabetes afecta en mayor proporción a individuos de grupos étnicos específicos como lo son los indios prima y los árabes, sin embargo el modo de herencia para este tipo de diabetes aún no se encuentra claro como lo está para la diabetes MODY<sup>9</sup>, esta se hereda como un rasgo autosómico dominante, que pueden ser causadas por mutaciones en el gen de glucocinasa en el cromosoma 7p, esta es una enzima clave en el metabolismo de la glucosa en la célula beta y en el hígado.<sup>25</sup>

### **Rol de la resistencia a la acción de la insulina en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2:**

La importancia de la resistencia a la insulina (IR) y la disfunción de la célula beta en la patogénesis de la diabetes mellitus, fue debatida por muchos años; se pensaba que la IR era la anormalidad principal, produciendo en un tiempo prolongado, la incapacidad del páncreas de secretar insulina.<sup>26</sup> Posteriormente, una vez descubiertos los mecanismos de regulación en el metabolismo de la glucosa capaces de mantener la homeostasis, surge la teoría de interacción entre la insulina y los tejidos sensibles a esta. La insulina es liberada en respuesta al estímulo mediado por absorción de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos entre otros; en la respuesta de los tejidos hacia el páncreas al liberarse esta hormona, este mecanismo probablemente incluya la conexión entre el cerebro y el sistema humoral. Cuando existe IR como generalmente ocurre al inicio en los pacientes con DM2, las células beta aumentan la producción de insulina para mantener la tolerancia normal a la glucosa,<sup>27</sup> sin embargo si las células son incapaces de realizar esta actividad, comienza el aumento de las concentraciones de glucosa, iniciándose así la evolución natural de la DM2.<sup>26</sup>

Los aumentos progresivos de los niveles de glucemia incluso dentro de los rangos de normalidad se deben a una caída progresiva de la función de la célula beta, cuyo comportamiento se encuentra presente en el grupo de individuos propensos a desarrollar DM2; estos son los familiares en primer grado de los pacientes con DM2, mujeres con diabetes gestacional,<sup>28</sup> síndrome de ovario poliquístico e individuos ancianos. Así mismo, el nivel de sensibilidad a la insulina es heredable en ciertos individuos según grupos raciales y étnicos.<sup>29-30</sup>

Normalmente la célula beta genera un patrón de secreción bifásica de insulina, convirtiéndole en un sensor metabólico lo que hace que responda a los niveles de glucemia, acoplado al sistema glucosensor GLUT2/Glucocinasa, mientras la relación ATP/ADP es uno de sus reguladores que al modificarse genera un aumento de niveles de calcio intracelular produciendo la movilización de los gránulos de insulina.<sup>31</sup>

La DM2 se puede presentar con reducción adquirida o heredada de la capacidad de la fosforilación oxidativa mitocondrial, sub-máxima fosforilación oxidativa estimulada por ADP y la plasticidad de las mitocondrias y / o un menor contenido mitocondrial en las células del músculo esquelético y, potencialmente, también en los hepatocitos. La insulino-resistencia adquirida se asocia con reducción de la actividad mitocondrial estimulada por la insulina como el resultado de la plasticidad mitocondrial despuntada.<sup>32</sup>

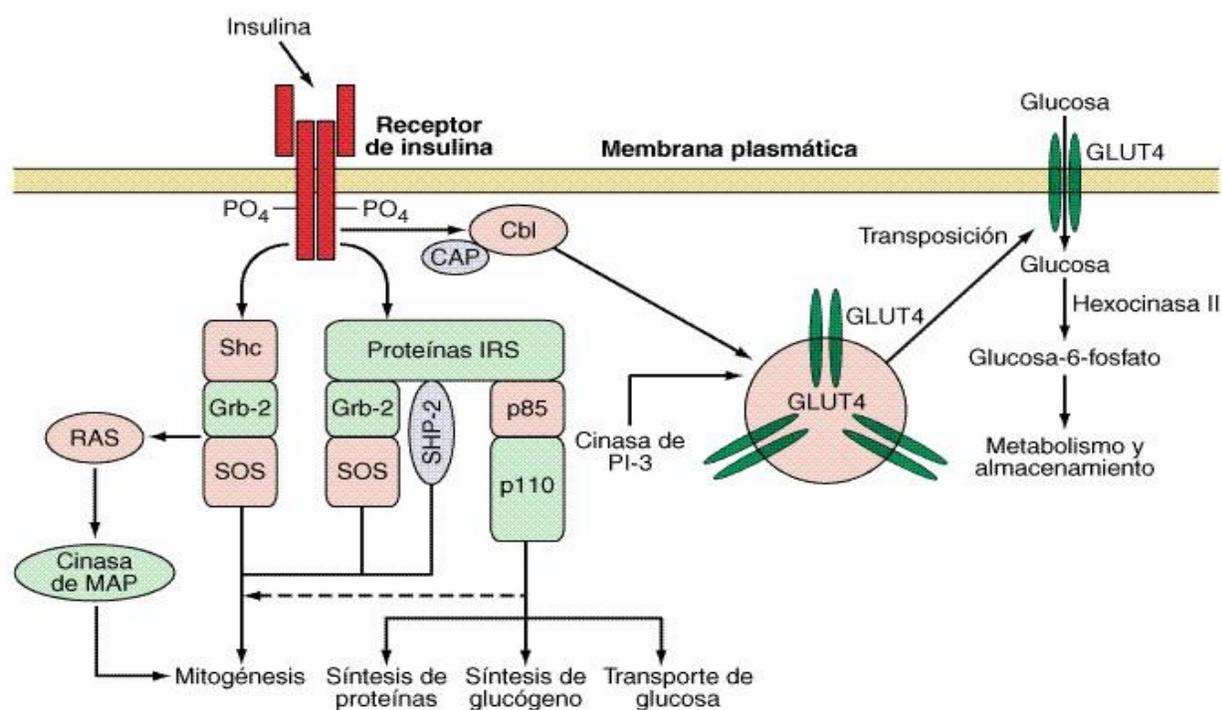
El primer pico en esta secreción bifásica es esencial para que el GLUT4 se traslade a la membrana de aquellos tejidos sensibles a la insulina como lo son los adipocitos, músculo, hígado,<sup>33</sup> en este último, es donde se detiene la liberación de la glucosa a través de los procesos de glucogenólisis y gluconeogénesis y de los ácidos grasos a través de la lipólisis,<sup>34-35</sup> así mismo la segunda fase es fundamental para la entrada de la glucosa en el músculo estriado esquelético y demás depósitos de grasa.<sup>36-37</sup> En la patogenia de la DM2 generalmente se observa pérdida de la primera fase de secreción de insulina.<sup>38</sup> Estos cambios en la secreción de insulina y en la sensibilidad a la misma, están muy relacionados con las perturbaciones en el balance de energía y con el tipo de dieta.<sup>39</sup>

La evidencia acumulada sugiere que el retículo endoplásmico (ER) y el estrés desempeñan un rol importante en la patogénesis de la diabetes.<sup>40</sup> De igual manera

existen otras teorías como la de la adiponectinemia. Se dice que esta alteración (causada por interacciones de factores genéticos tales como SNPs, en el gen de la adiponectina y los factores ambientales que causan la obesidad), juegan un papel importante en la resistencia a la insulina causal, la diabetes tipo 2, y en el síndrome metabólico, que están vinculados a la obesidad. <sup>41</sup>

Un grupo de trabajo reportó que la causa del defecto en la insulina se debía a la pérdida de células beta y que era mediada por apoptosis principalmente. <sup>42</sup> A pesar de los múltiples estudios realizados para la comprensión de la IR y la disfunción de la célula beta como mecanismos principales en la fisiopatología de la DM2<sup>43</sup> se ha establecido que es una enfermedad heterogénea y que puede incluir otros factores patógenos aun no descubiertos.

**Figura 1. Mecanismos en la acción de la insulina:**



*Adaptación de Varman T. Samuel Gerald I. Shulman. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. Cell. 2012 Mar 2;148(5):852-71*

**1.5 Complicaciones de la Diabetes:** La importancia de proteger al organismo de los niveles crónicos de hiperglucemia es fundamental, <sup>43</sup> los efectos directos e indirectos sobre el árbol vascular humano son la principal causa de morbi-mortalidad en las diabetes tipo 1 y tipo 2, generalmente los efectos nocivos de la hiperglucemia se dividen en complicaciones macrovasculares <sup>45-46</sup> (enfermedad de la arteria coronaria,<sup>47</sup> enfermedad arterial y accidente cerebrovascular) y microvasculares (nefropatía, neuropatía y retinopatía diabética)<sup>48</sup>. Serán ampliadas en este apartado estas últimas:

### **Retinopatía diabética:**

La retinopatía diabética (RD) afecta aproximadamente a 93 millones de personas, 17 millones proliferativa, 21 millones con edema macular diabético, ocasionando 28 millones de dólares de gastos a nivel mundial. La probabilidad de desarrollar retinopatía diabética (RD) está relacionada a la duración de la enfermedad. La RD en los pacientes con DM2 no suele observarse en el momento del diagnóstico.<sup>48</sup> Hay pruebas de que los mecanismos inmunológicos desempeñan un papel destacado en la patogénesis de la RD.<sup>49</sup> Así mismo, la RD incipiente se caracteriza por aumento de la permeabilidad vascular y la oclusión vascular progresiva. La pérdida de pericitos precede a la oclusión capilar en la retina para diabéticos, los pericitos son críticos para el desarrollo de una red adecuada de la retina, y aparecen de protección para las células endoteliales en condiciones de hiperglucemia.<sup>50</sup> Así mismo, el estrés oxidativo se incrementa en la diabetes y la sobre-producción de radicales superóxido (ROS) es una consecuencia directa de la hiperglucemia. Varios tipos de células vasculares incluyendo células renales son capaces de producir ROS en condiciones de hiperglucemia. El control glicémico intensivo y la inhibición de la angiotensina II retrasan la aparición y la progresión de la nefropatía diabética, en parte, mediante la prevención de la sobreproducción de ROS.<sup>51</sup>

**Nefropatía diabética:**

La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal terminal en pacientes diabéticos y afecta el 40% de tipo 1 y tipo 2;<sup>52</sup> caracterizada por hipertrofia glomerular, de las estructuras túbulo epiteliales y engrosamiento de las membranas basales glomerulares y tubulares; así como acumulación progresiva de las proteínas de la matriz extracelular (fibronectina, colágenos y laminina) en el mesangio y el intersticio. Una serie de mediadores, tales como hiperglicemia, proteínas glicosiladas, hipertensión sistémica y glomerular, proteinuria, factores de crecimiento, citoquinas; han sido implicados en la patogénesis de la nefropatía diabética. De éstos, se ha mencionado, que la citoquina factor de crecimiento transformante (TGF-beta) tiene un papel clave en el desarrollo de la hipertrofia renal y la acumulación de matriz extracelular en la diabetes. TGF-beta es conocido por tener potentes acciones fibrogénicas derivados tanto de la estimulación de la síntesis de la matriz y la inhibición de la degradación de la matriz.<sup>53</sup> En el mismo orden la activación de la cascada de señalización,( JAK / STAT), puede estimular la proliferación y el crecimiento de las células mesangiales glomerulares excesiva, lo que contribuye a la nefropatía diabética.<sup>54</sup> La hiperglicemia, aumento de los niveles de presión arterial, y la pre-disposición genética son los factores de riesgo principales para el desarrollo de la nefropatía diabética.<sup>52</sup> El logro del control metabólico son estrategias eficaces para prevenir el desarrollo de microalbuminuria,<sup>55</sup> en el retraso de la progresión a etapas más avanzadas de la nefropatía y en la reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.<sup>56</sup>

**Neuropatía diabética:**

La neuropatía periférica diabética afecta hasta el 50% de pacientes mayores diabéticos tipo 2. Mientras que algunos pacientes pueden tener síntomas muy dolorosos, otros con un déficit neurológico más marcado pueden ser asintomáticos. Los pacientes con neuropatía periférica deben ser considerados en riesgo de ulceración del pie accidentalmente y deben recibir la educación preventiva y la atención podológica.<sup>57</sup> La neuropatía periférica diabética (NDP) afecta hasta el 50% de los pacientes con diabetes con síntomas neuropáticos dolorosos y la insensibilidad, que aumenta el riesgo de

quemaduras, lesiones y ulceración del pie. Varios estudios recientes han implicado a un inadecuado control de la glicemia, la duración de la diabetes, hiperlipidemia (especialmente hipertriacilgliceridemia), elevadas tasas de excreción de albúmina y la obesidad como factores de riesgo para el desarrollo de NPD; los factores de riesgo conocidos no son dolorosos<sup>58</sup> condicionando un riesgo mayor para desarrollar pie diabético, además de otros factores que conllevan a la ulceración del pie en pacientes diabéticos. Las causas más comunes incluyen neuropatía periférica, deformidad del pie, trauma externo, y edema periférico.<sup>59</sup>

### **1.5 Tratamiento dietético y su importancia:**

Debido a que la prevalencia de Diabetes tipo 2 y sus factores de riesgo modificables (sobrepeso / obesidad, dislipidemia, hipertensión, e inactividad física) han ido aumentando en las últimas décadas, se ha generado un creciente interés en las intervenciones de estilo de vida, dirigidos a la gestión de la DT2 y a la prevención.<sup>60-61</sup> Entre estas intervenciones, destaca el tratamiento dietético, cuyos objetivos generales, se centran en evitar las hiperglucemias e hipo-glucemias y post-poner o impedir las complicaciones secundarias (vasculares, renales, nerviosas y oculares). Intentar normalizar la glicemia, las concentraciones de insulina, las anomalías lipídicas, las alteraciones de la presión arterial, y las alteraciones de la coagulación, entre otras.<sup>62</sup>

Según la Asociación Americana de la Diabetes los aportes de los nutrientes en el paciente diabético deberían presentar una distribución energética porcentual de 10-13, 30-35 y 55—60% en forma de proteínas, grasas e hidratos de carbono, respectivamente, los cuales varían de acuerdo a las necesidades nutricionales de cada paciente.<sup>2</sup>

### **1.6 Dieta y estado post-prandial:**

**Importancia del estado postprandial:** los cambios en los hábitos alimentarios actuales conllevan al consumo diario de varias comidas (generalmente más de tres), con un contenido aproximado de grasa que oscila entre 20- 70 g; <sup>63</sup> de forma que cada comida es ingerida antes de que los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) resultantes del

consumo anterior, retornen a los valores basales. Excepcionalmente, por el tiempo prolongado de ayuno al dormir, no ocurre así con el desayuno.<sup>64</sup> Por otra parte, así como ocurre con el metabolismo de los lípidos, dada la relevancia que implica el control glicémico en el paciente diabético, actualmente se considera fundamental el estudio de los hidratos de carbono en el período post-prandial de estos pacientes, pues estos determinan un 40% de la variabilidad de la respuesta glicémica.<sup>65-66</sup> Por lo que, siendo humanos, el estado postprandial es una situación en la que pasamos la mayoría del tiempo, dada las continuas ingestas durante el día, estimulados por los actuales patrones de alimentación.<sup>64</sup>

## **2.- Mecanismo e Indicadores de la Respuesta Glicémica (GR):**

La respuesta glicémica es el (cambio en la concentración de la glucosa en sangre) que ocurre cuando un alimento o una comida que contiene carbohidratos son ingeridos.<sup>67</sup> Los hidratos de carbono que contienen los alimentos consumidos, y que son absorbidos y metabolizados, se conocen como carbohidratos disponibles. También se conocen como carbohidrato neto o carbohidrato glicémico (expresado como el equivalente de monosacárido para la comparabilidad óptima entre los hidratos de carbono).<sup>67</sup>

La liberación de insulina también puede ser activada por otros componentes de los alimentos, tales como ciertas proteínas y otros nutrientes. Al respecto, en un estudio con proteínas de origen lácteo, se ha sugerido que el alto consumo de estos productos; podría ser un predictor significativo de la resistencia a la insulina.<sup>68</sup> Por otra parte, los hidratos de carbono simples y digeribles, como la glucosa, maltodextrina y el almidón producen un rápido incremento en la respuesta glicémica, seguido de una caída igualmente rápida. La Insulina se libera en respuesta al aumento inicial de la glicemia y hace que esta disminuya.<sup>67</sup> El exceso de compensación puede resultar en un descenso brusco de la glucosa por debajo de los valores basales. Los carbohidratos no digeribles (por ejemplo fibras dietéticas tales como povidexrosa e inulina) provocan una insignificante respuesta glicémica.<sup>69</sup>

## 2.1. Índice glicémico (IG):

### 2.1.2. Concepto:

Definido a principios del 1980 como un sistema alternativo que permite expresar numéricamente el efecto de los carbohidratos disponibles de un alimento en las concentraciones de glucosa,<sup>70</sup> actualmente este indicador representa una medida de la concentración media de glicemia posterior a la ingesta de un alimento, que por lo general contiene 50 g de hidratos de carbono disponibles, (en algunos casos 25 g), durante un período de tiempo determinado (normalmente 2 horas)<sup>71</sup> y se expresa como porcentaje con relación a un estándar o alimento de referencia (glucosa o pan blanco). Por definición, a la glucosa como alimento de referencia se le ha asignado un IG de 100.<sup>72-73</sup>

El IG ha sido calificado como un sistema de clasificación de la glicemia potencial tras la ingesta de una comida. La sustitución de un alimento con un valor de IG más alto por un alimento con un valor inferior reduce la glicemia. Por tanto este indicador proporciona un medio de expresar la glicemia potencial de una comida o merienda.<sup>71, 72</sup> Es una propiedad de la comida, un índice expresado en porcentaje que representa la calidad de alimentos ricos en carbohidratos. Los alimentos con hidratos de carbono capaces de digerirse, absorberse y metabolizarse rápidamente se consideran alimentos con alto IG ( $IG \geq 70$  en la escala de la glucosa). Aquellos entre 55 y 70 se consideran de IG intermedio, mientras que los que se digieren, absorben y metabolizan lentamente se consideran alimentos con bajo IG ( $IG \leq 55$  en la escala de la glucosa).<sup>74</sup>

Un creciente cuerpo de evidencia sugiere la importancia potencial del IG en la diabetes,<sup>75</sup> las enfermedades cardiovasculares,<sup>76</sup> el cáncer y el control del peso corporal.<sup>67</sup> Más recientemente estas tendencias se han confirmado en los hombres y en las mujeres, con mayor reducción del riesgo en estas últimas.<sup>77</sup> El riesgo de cardiopatía coronaria también se redujo con dietas de baja carga glicémica<sup>78</sup> y con las dietas de bajo IG;<sup>79</sup> nuevamente demostrado en el género femenino, así como el riesgo de ciertos tipos de cáncer, principalmente de mama y colorrectal, aunque no todos los estudios han demostrado estos beneficios.<sup>80-81</sup>

También existen estudios que relacionan la modificación de factores de riesgo para estas enfermedades junto al IG de la dieta. Estudios derivados de un amplio meta-análisis, han demostrado que las dietas de bajo IG mejoraron significativamente el control glicémico<sup>77</sup> y el LDL-colesterol,<sup>82</sup> incluso a pesar de que no existen muchos estudios con cambios comprobados en la hemoglobina glicosilada, algunos ensayos clínicos, si han mostrado disminución significativa en la proteína C reactiva.<sup>73, 83,84</sup>

### **2.1.3.-Historia e implicaciones clínicas:**

Uno de los principales cambios dietéticos antiguos al mundo moderno ha sido el aumento del consumo de alimentos ricos en carbohidratos procesados y productos con baja carga de fibra, coincidente con las crecientes tasas de obesidad, diabetes<sup>85</sup> y riesgo de cardiopatía coronaria. Se han demostrado útiles los enfoques farmacológicos para mejorar el control glicémico en los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2);<sup>86, 87,88</sup> analizados en grandes ensayos clínicos, de igual forma, se han relacionado mejoras adicionales en el control de la diabetes con el consumo de las dietas de bajo IG en lugar de alto valor para este indicador.<sup>89</sup>

Por otra parte, un control estricto de la glicemia, con tratamiento únicamente farmacológico ha fracasado hasta la fecha para mostrar los claros beneficios previstos en enfermedades cardíacas entre los pacientes con DM2, de ahí que la farmacoterapia puede representar sólo una solución parcial.<sup>90</sup> Estos hallazgos sugieren que deben ser realizados ciertos enfoques dietéticos dirigidos a mejorar el control glicémico y a reducir el riesgo de cardiopatía coronaria; así como otros factores de riesgo relacionados con la DM2.<sup>91</sup>

Uno de estos enfoques puede incluir la reducción de la tasa de digestión, absorción y el metabolismo de hidratos de carbono por el bajo IG de los alimentos. (<sup>67</sup>). Las tablas de IG de los alimentos fueron desarrolladas en 1995 y más tarde fueron actualizadas en 2002 y 2008.<sup>67, 92</sup> Debido a una mala interpretación de las pruebas para determinar el GI, se ha producido cierta controversia desde que se introdujo en 1981.<sup>67</sup> Las críticas

recientes arrojan dudas sobre la validez de GI afirmando que muchos factores influyen en los resultados.<sup>93, 94,95</sup>

La mayoría de las críticas actuales no son válidas, pero sí reflejan un fracaso de la traducción del conocimiento.<sup>96-98</sup> La metodología principal utilizada para medir el GI en 1981 no ha cambiado, pero una serie de procedimientos y controles adicionales han sido agregados para mejorar la exactitud y precisión.<sup>93, 99</sup> Si se utiliza correctamente, el método del IG es lo suficientemente preciso para distinguir entre alto, mediano y bajo IG. Aquellos valores de IG que no se basan en el uso de la metodología correcta no deberían denominarse "IG"<sup>99</sup>

Términos alternativos incluyen respuesta glicémica "RG" o "relativa RG". El GI calculado de comidas mixtas espera predecir necesariamente su RG debido a que el impacto glucémico de una comida mixta depende no sólo de su IG, sino también de las cantidades y tipos de grasas, proteínas e hidratos de carbono que la dieta contiene. El IG es una propiedad de los alimentos altos en carbohidratos, por lo que no es apropiado medir el IG de comidas mixtas. El IG de comidas mixtas debe ser calculado a partir del IG de los alimentos ricos en carbohidratos o ingredientes en la comida y se calcula de la misma forma como se calcula el IG promedio de una preparación o alimento aislado.<sup>67</sup>

## **2.2 Carga Glicémica (CE):**

El valor de la glicemia y la respuesta a la insulina dependen de la cantidad y calidad del carbohidrato (CHO), y de la mezcla de alimentos ingeridos, razón por la que se ha desarrollado recientemente otro concepto denominado carga glicémica (CE), el cual es el resultado de multiplicar la cantidad del CHO ingerido en un alimento por el valor de su IG. La CG representa una relación entre la cantidad y calidad del CHO.<sup>67, 74</sup> La CG es el contenido de carbohidratos totales disponibles en una determinada cantidad de alimentos ( $CG = IG \times \text{disponibles carbohidratos} / \text{cantidad específica de alimentos}$ ).<sup>67</sup> En la práctica, la CG –estandarizada energéticamente es un buen predictor del nivel de glicemia post-prandial asociado con un alimento o dieta particular.<sup>101</sup> Debe ser interpretado como una medida de demanda de insulina, la alta CG tiene un efecto directo sobre el desarrollo de

hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y riesgos a desarrollar DM, con lo que también se han vinculado a alimentos de alto IG.<sup>102-103</sup>

En los estudios de cohortes con la CG, el alto contenido de hidratos de carbono, ha sido con frecuencia vinculado a un mayor riesgo de DM<sup>277</sup> y a las enfermedades cardiovasculares,<sup>104</sup> incluso se ha asociado a una mayor prevalencia y grado de calcio en las arterías coronarias, tanto en hombres como mujeres.<sup>105</sup> En otro contexto, en un estudio realizado con una cohorte longitudinal de 30. 239 mujeres y hombres blancos y negros de Estados Unidos, identificaron a (las bebidas azucaradas) como unos de los principales contribuyentes de los productos alimenticios a la carga glicémica de la dieta, especialmente en los participantes negros. Esta información puede ayudar a informar a las futuras intervenciones dirigidas a la reducción de la CG en la alimentación para prevenir la diabetes.<sup>106</sup>

Por otra parte, en los ensayos controlados aleatorizados, las dietas con una CG reducida, incluyendo altas cantidades de proteína / dietas moderadas o bajas en hidratos de carbono,<sup>107</sup> dietas mediterráneas<sup>108</sup> y regímenes dietéticos de bajo IG,<sup>109</sup> se han relacionado igualmente con la mejora en el control de peso<sup>84,110</sup> y de los factores de riesgo para la diabetes tipo 2 y para las enfermedades cardiovasculares.<sup>111</sup> Dietas proteicas muy bajas en hidratos de carbono de alto índice glicémico, también tienen efectos beneficiosos en el control de peso y algunos factores de riesgo cardiovascular en corto plazo, (no de LDL-colesterol), pero se asocian con una mayor mortalidad en los estudios de cohortes a largo plazo.<sup>112</sup> En la práctica, este tipo de dietas incluyen grandes cantidades de proteínas de origen animal y / o de carne roja, las cuales se han relacionado con un mayor riesgo de DM<sup>2</sup>.<sup>91</sup>

Así mismo, en un metanálisis realizado para evaluar 15 estudios prospectivos con un total de 438,073 participantes y 9.424 casos de cardiopatía coronaria, 2.132 casos de ictus y 342 muertes por accidente cerebro-vascular, se evidenció que el género modificó de manera significativa los efectos del índice glicémico y carga glicémica en el riesgo de

enfermedad coronaria; una elevada carga glicémica (CG) se asoció con mayor riesgo a esta enfermedad en el género femenino, sin embargo no en los hombres, de igual manera los autores de este análisis concluyen que existe una relación de respuesta lineal entre la carga glicémica de la dieta y el aumento de riesgo de enfermedad coronaria.<sup>113</sup>

En esta misma línea, en un estudio realizado en 2258 chinos hospitalizados se estudió la relación entre la CG, los niveles de lípidos en plasma y el riesgo de dislipidemia; cuyo resultado evidenció una asociación inversa con el colesterol en sangre total (CT) y el colesterol (LDL-C) ( $P < 0,01$ ). Por otra parte, con el aumento de CG en la dieta, los riesgos de la hipercolesterolemia y la hipertensión C-LDL se redujeron significativamente ( $P < 0,01$ ). Entre tanto, la CG de la dieta se mantuvo asociada negativamente con los triglicéridos (TG) y con el (HDL-C) ( $P < 0,01$ ), pero no mostró una influencia significativa en el riesgo de hipertrigliceridemia y en los niveles bajos de HDL-C ( $P < 0,05$ ). Por lo cual los autores concluyen que la dieta con alta CG, representado por el patrón de la dieta tradicional china, puede contribuir a la reducción del riesgo de dislipidemia en los adultos chinos.<sup>114</sup>

Por otra parte, en un estudio prospectivo, aleatorizado y comparativo, que incluía 162 sujetos con diagnósticos de DM tipo 2, controlados solo con tratamiento nutricional, distribuidos de manera aleatoria para recibir tres tipos de dieta, clasificadas como: dieta alta en carbohidratos (con alto IG); alta en carbohidratos con (bajo IG) y baja en carbohidratos- (alta en grasas monoinsaturadas); se evidenció disminución de la glicemia 2 horas post -carga de glucosa y PCR en los sujetos que mantuvieron la dieta de bajo IG durante un año. Concluyen que el manejo de dietas con bajo GI debería preferirse en pacientes con DM2.<sup>73</sup>

La hiperglicemia induce sobre-producción de estrés oxidativo, provocando oxidación de la membrana lipídica, proteína, lipoproteína y DNA. Se ha comprobado que la hiperglicemia induce una súper producción de súper oxido por la mitocondria, especialmente la célula endotelial, debido a que esta célula no es capaz de regular el transporte de glucosa a través de la membrana (<sup>115</sup>). Por tanto el daño endotelial tiene un

papel primordial en el desarrollo de enfermedades como la aterosclerosis y en la transcripción de factores pro-inflamatorios, produciendo aumento de ciertos marcadores como la proteína C reactiva.<sup>116, 117</sup>

En particular, se han encontrado que las fluctuaciones de glucosa en sangre más grandes pueden inducir un mayor estrés oxidativo que los niveles de glicemia elevada de manera constante.<sup>115</sup> Los alimentos de bajo IG deben inducir a menores fluctuaciones en la glicemia que los alimentos altos en IG durante el día. La relación entre la dieta y el IG y la RG fue examinado en un estudio de personas con DM2 y obesidad utilizando un dispositivo de monitorización continua de la glucosa y un registro de alimentos simultáneo de 3 días. En este estudio, el GI resultó como el más fuerte predictor independiente y más consistente de las fluctuaciones de la glicemia.<sup>116</sup> Los beneficios de las dietas con bajo IG se observaron también dentro de las dietas hipocalóricas, donde el componente de bajo IG dio lugar a la mejora de la función endotelial y a la reducción de la variabilidad de la glicemia en las personas obesas sin diabetes.<sup>119</sup>

Existe evidencia de la influencia de factores genéticos, grado de adiposidad y patrón de distribución de grasa en el desarrollo de DM tipo 2. Recientemente se ha relacionado a la inflamación de citoquinas en su patogenia. Se sabe que el tejido adiposo puede sintetizar y liberar citoquinas pro-inflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-1, adiponectina y la leptina que se asocian con la masa grasa corporal. Por lo tanto la comparación de los bio-marcadores con los individuos sin hiperglicemia nos ayudaría a entender el nivel de aumento de sus valores aun cuando las complicaciones vasculares no han comenzado. Este fue un estudio transversal que comprende 229 personas diabéticas y 205 individuos sanos. En donde Los bio-marcadores más prometedores de la diabetes, tales como TNF- $\alpha$ , la adiponectina, y la leptina, ha demostrado una marcada diferencia en esta población diabética; demostrando la evaluación de estos bio- marcadores como futuros predictores de la DM2.<sup>13</sup>

Reconociendo a la proteína C reactiva (PRC) como un reactante de fase aguda, que se produce en el hígado, estimulada por el factor de necrosis tumoral que derivan del tejido

adiposo y es inducido por la IL (interleucina). Este mecanismo inflamatorio se explica a través del estrés oxidativo generado por la hiperglicemia, el cual produce un estado inflamatorio reconocido por marcadores como la de PCR; adicionalmente el estrés altera la endocitosis de insulina en las células endoteliales, lo que precede al daño endotelial y a la resistencia a la insulina.<sup>120</sup>

La inflamación juega un rol importante en la patogénesis de la aterotrombosis, y la proteína C reactiva es un marcador de alta sensibilidad para inflamación, las concentraciones elevadas de PCR se han asociado a obesidad, resistencia a la insulina e hiperglicemia, sugiriendo que la DM2 y los eventos isquémicos cardiovasculares son consecuencia de una base inflamatoria aguda.<sup>120-121</sup>

### **2.3 Factores que modifican el Índice Glicémico:**

Existen factores extrínsecos e intrínsecos que modifican el comportamiento metabólico de los alimentos y por tanto el índice glicémico de los mismos. Entre ellos se encuentran:

**-Forma Física del Alimento:** la forma física del alimento modifica el IG. Esto depende del tipo de almidón, la forma física y la capacidad de gelatinización del mismo. Como ejemplo los análisis de la papa como tubérculo revelan que contiene un 60% de almidón en base seca, del cual un 18 al 22% corresponde a amilosa y un 78 a 82% a amilopectina. Esta amilopectina posee una estructura ramificada y enlaces tipo 1,6 fácilmente hidrolizados por las amilasas intestinales, por lo que el almidón se convierte rápidamente en glucosa y produce mayor respuesta metabólica.<sup>122</sup>

**-Preparación y Cocción del Alimento.** El almidón de los alimentos que contienen carbohidratos se encuentra en forma de grandes gránulos. Estos gránulos deben de separarse en macro- moléculas de amilosa y amilopectina, disponibles para ser hidrolizados. La aplicación de calor u humedad producen la gelatinización, seguida de la estructura de los gránulos. Si posteriormente se dejan enfriar el almidón, se convierte en gel lo cual varía en estructura dependiendo del grado de humedad y de la relación de amilosa/amilopectina.<sup>123</sup>

**-Madurez de las Frutas.** El almidón generalmente tiene un mayor índice glicémico que la sacarosa, por lo que al progresar el proceso de maduración, el índice glicémico disminuye, ya que este almidón cambia a glucosa en las frutas maduras.<sup>123</sup>

**-Proceso de Producción y Manufactura de los Productos.** Estos procesos pueden variar el índice glicémico de un mismo alimento entre las diferentes casas comerciales.<sup>67</sup>

**-Mezcla de Macronutrientes.** Las proteínas aumentan la secreción endógena de insulina sin aumentar los niveles de glicemia,<sup>124</sup> lo mismo ocurre con las grasas. Esto se ha explicado a través de hormonas intestinales conocidas como incretinas, la hormona glucagon análogo al péptido 1 (GLP 1) que estimula la producción de insulina y es secretada en las células L del íleo tras la ingestión de grasas.<sup>125</sup> Este péptido promueve una reducción de las secreciones ácidas del estómago y de la motilidad intestinal, lo que disminuye la velocidad de absorción de los nutrientes y a su vez aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. También se ha relacionado con los mecanismos centrales de saciedad.<sup>126</sup>

**-Acidez de los Alimentos.** Disminuye el índice glicémico, esto se relaciona con la disminución del vaciamiento gástrico, lo cual enlentece la absorción de los nutrientes.<sup>123</sup>

**-Fibra.** La fibra soluble prolonga el vaciamiento gástrico y disminuye la absorción de glucosa, lo que resulta en una curva de glicemia aplanada con una respuesta de insulina acorde a la demanda de glicemia.<sup>123</sup>

### **3.-Fórmulas de alimentación enteral específicas para diabetes:**

Los efectos de las fórmulas enterales para el mantenimiento de los requerimientos nutricionales y fisiológicos del estado de los pacientes con diabetes, continúan generando debate y atraen el interés de los investigadores.<sup>126</sup> La literatura reporta 2 revisiones sistemáticas sobre el rol del soporte nutricional enteral y el uso de las fórmulas específicas para diabetes en estos pacientes con déficit de nutrientes. En una revisión sistemática y meta- análisis del soporte nutricional enteral y el uso de fórmulas

específicas para diabetes, se logró determinar los beneficios de este tipo de soporte en pacientes con diabetes tipo 1 y 2. Compararon también el uso del soporte nutricional en el cuidado rutinario, y el uso de fórmulas estándar con fórmulas específicas para diabetes.

A pesar de que el estudio concluye que el uso de fórmulas específicas para diabetes y el uso de suplementos orales en la alimentación enteral pueden promover mejores niveles de glucosa al compararlo con las fórmulas estándar, continúan las controversias al respecto.<sup>127</sup> Posterior al estudio de Elia y col. han sido publicados un número de investigaciones controladas y aleatorizadas fundamentados en la nutrición enteral de los pacientes con diabetes.<sup>126</sup>

Adicionalmente, la Sociedad Americana de la Nutrición Enteral y Parenteral (Aspen) en su guía clínica referente a el soporte nutricional de pacientes adultos con hiperglicemia, el cual ha sido desarrollado en orden de alcanzar o mantener los niveles de glucosa en sangre de los pacientes hospitalizados,<sup>128</sup> aún no ha recomendado si estas fórmulas específicas podrían ser usadas por adultos hospitalizados con hiperglicemia.<sup>126</sup>

La recomendación de las guías clínicas del ASPEN para el uso de las fórmulas específicas en diabetes se basa en sólo dos estudios publicados en 2003 y 2005. No es de extrañar que, por tanto esta Sociedad, recomendara más investigación necesaria en el uso de estas fórmulas específicas para diabéticos. Según Cheng y cols.<sup>129</sup> dos estrategias para el manejo de la hiperglucemia de la alimentación enteral son el ajuste del contenido de carbohidratos de la nutrición enteral y la terapia farmacológica de los niveles de glucosa, a pesar de que la revisión actual se centra en la primera.<sup>126</sup>

### **3.2 Uso de Edulcorantes artificiales y endulzantes calóricos:**

Son varios los sustitutivos de la sacarosa que se emplean en la alimentación del paciente diabético, con distintas motivaciones:

- Mantener los hábitos alimentarios ligados al sabor dulce, facilitando la adherencia en la dieta.

- Ayudar al régimen hipocalórico en caso de sobrepeso o mantenimiento del peso deseable.
- Evitar las alteraciones metabólicas que suceden en el caso de la sacarosa. Existen varios edulcorantes que más habitualmente se usan en la dieta del paciente diabético, sin embargo algunos de los cuales ha creado mayor preocupación o controversia en el uso de estos pacientes son: el sorbitol y la fructosa.

**Sorbitol:** es un polialcohol que se transforma en glucosa, pero no eleva sus niveles de plasma ni produce glucosuria, ni aumenta los requerimientos de insulina, todo lo cual se debe a su lenta absorción intestinal. Sin embargo esta lenta absorción del sorbitol puede dar lugar a diarrea osmótica y molestias abdominales aún en el caso de dosis que puedan consumirse por determinados grupos de la población. Su capacidad edulcorante es la mitad de la sacarosa, teniendo el mismo valor calórico que esta. Algunos autores afirman que no existen razones que justifiquen su uso en la dieta del paciente diabético.<sup>130</sup>

**Fructosa:** se ha utilizado en alimentos y productos diversos, para el paciente con diabetes, en base a una serie de ventajas, algunas ciertas y otras no. La metabolización de la fructosa ocurre fundamentalmente en el hígado, siendo una relación clave la fosforilación de la misma, mediante la fructoquinasa, con formación de fructosa 1-fosfato, que es una reacción muy rápida.<sup>131</sup> La fructosa 1-fosfato pasa a glicerol 3-fosfato, que también puede derivar de la fructosa-1,6-disfosfato, pero mientras este compuesto se forma a partir de fructosa-6-fosfato en la vía glucolítica mediante la fosfofructoquinasa que depende de la insulina, la vía del metabolismo de fructosa no depende de esta hormona.<sup>131</sup>

Estudios que han relacionado el aumento de la ingesta de fructosa con el aumento de las tasas de obesidad y la diabetes,<sup>132</sup> junto con modelos en animales y ensayos en humanos de sobrealimentación con este endulzante, a niveles de exposición mucho más elevados de los niveles de ingesta de la población actual, han impulsado este debate.<sup>133,134,135</sup>

Diversos estudios señalan que una ventaja del uso de la fructosa es su bajo índice glicémico aproximadamente (entre 19 y 20),<sup>136,137</sup> al compararla con la glucosa como alimento de referencia, la cual posee un IG de 100. Así mismo, de acuerdo a la opinión

de otros autores del mismo modo, los estudios de ensayos controlados muestran que existen un cuerpo razonable de pruebas consistentes de que la fructosa en baja a moderada dosis (~ 10% energía total) cerca de la ingesta media de Estados Unidos; no tiene efectos adversos comparado con otras fuentes isocalóricas de hidratos de carbono.<sup>138,139,140,141,142,143</sup>

Incluso puede haber beneficios para la presión arterial<sup>139</sup> y el control glicémico,<sup>140</sup> especialmente a dosis bajas (dosis "catalíticas",  $\leq 10$  g / comida) que son equivalentes a los niveles que se pueden obtener a partir de frutas.<sup>144</sup> Hay, sin embargo, un cuerpo emergente de evidencia de que la fructosa puede proporcionar exceso de energía (+ 18-97% de exceso de energía) en dosis extremas ( $> 100$  g / día) muy por encima del percentil 95 para el consumo de los Estados Unidos,<sup>29</sup> promoviendo aumento de peso, dislipidemia, niveles elevados de ácido úrico, y la enfermedad no alcohólica del hígado graso (EHNA), efectos que pueden ser más atribuibles al exceso de energía que a la fructosa.<sup>144,145</sup>

Según el último consenso de expertos en índice glicémico y carga glicémica,<sup>67</sup> las dosis bajas de fructosa ( $\leq 10$  g / comida) a niveles que se pueden obtener a partir de frutas pueden tener incluso ciertas ventajas para el control de la glicemia y de la presión arterial,<sup>139,140</sup> y pueden ser una forma útil para reducir el índice glicémico de algunos alimentos. La duración más corta, de mala calidad, sin explicar la heterogeneidad de los estudios entre las pruebas disponibles indica la necesidad de estudios de ingesta más grandes y a más largo plazo para orientar la comprensión general de los efectos de la fructosa en el riesgo cardiometabólico.<sup>67</sup>

También existe la necesidad de ensayos "ad libitum" verdaderos para evaluar si al reemplazar la fructosa libremente con otras fuentes energéticas en la dieta conduce a diferencias en el consumo de energía, aumento de peso y a mayor riesgo cardiometabólico.<sup>67</sup> En ausencia de consistente evidencia clínica, han surgido preocupaciones de que la fructosa eleva los triglicéridos postprandiales, por lo cual los investigadores se han abocado al estudio de esta hipótesis, una revisión sistemática y

meta-análisis fueron conducidos para evaluar el efecto de la fructosa en los triglicéridos postprandiales.<sup>143</sup>

Ensayos en dietas hipercalóricas, mostraron una elevación de los triglicéridos como efecto postprandial a la ingesta significativa de fructosa (SMD: [IC del 95%: 0,30, 1,01] 0,65). Sin embargo La mayoría de los ensayos disponibles eran pequeños y no de adecuada calidad. Así mismo la Interpretación de estos, con dietas isocalóricas se complica por la gran influencia de un único ensayo.<sup>143</sup>

Sin embargo, existe marcada controversia con el uso de la fructosa en los pacientes diabéticos.<sup>126</sup> Por otro lado, estudios han reportado que la utilización de este endulzante en estas fórmulas junto a una alta carga de ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) ha resultado en un mejor control metabólico de la glucosa post-prandrial<sup>127</sup> sin embargo las cantidades relativamente altas de este endulzante en el contenido de estas fórmulas, así como de grasa, ha sido fuente de debate y por consiguiente tema para gran cantidad de investigaciones.<sup>137</sup>

El fundamento de cierta parte de esta controversia posiblemente se deba al interés clínico en establecer la seguridad y la tolerancia de los niveles relativamente altos de grasas y de fructosa en pacientes con trastornos en el metabolismo lipídico,<sup>137</sup> síndrome de colon irritable y en la acidosis láctica. Otro criterio es la tolerancia de las cantidades relativamente altas de fructosa combinada con grasa en forma de MUFA, y su efecto sobre el perfil lipídico, al ser comparadas con las fórmulas estándar, creando otro punto de interés al debate.<sup>137,145</sup>

Otros edulcorantes recomendados que pueden utilizarse por el paciente diabético, son el lactitol o del acesulfame K. Mientras que el ciclamato no es recomendable. Actualmente la industria alimentaria ha creado una variedad de fórmulas enterales específicas para diabetes, en las cuales se han utilizado además de la fructosa,

carbohidratos como la isomaltosa, sucromaltosa, o edulcorantes artificiales como la sucralosa, entre otros; los cuales algunos han sido evaluados mediante ciertos estudios sobre el perfil glicémico e insulínico en distintos grupos de pacientes..<sup>130</sup>

### **3.3 Fibra dietaria: Concepto y tipos de fibra:**

El concepto de fibra dietética ha cambiado considerablemente en los últimos años. Actualmente “la definen intrínsecamente como un componente alimentario formado por polímeros de carbohidratos, especialmente polisacáridos de la pared celular vegetal”, además de los polisacáridos no amiláceos, otros carbohidratos como el almidón resistente y oligosacáridos no digeribles (tales como la: celulosa, las hemicelulosas, los hemiglucanos y las pectinas).<sup>146</sup> De igual forma, también se incluyen otros polisacáridos provenientes de vegetales y algas, como las gomas y los mucílagos. Su consumo ejerce un importante rol en la salud, y las dietas ricas en ella se han asociado a la prevención, reducción y tratamiento de algunas enfermedades como cáncer de colon, diverticulosis, y enfermedades coronarias.<sup>147</sup>

La investigación realizada durante las últimas décadas ha identificado los siguientes efectos fisiológicos principales de la fibra dietética: mejora la función del intestino grueso, reduce la colesterolemia y atenúa los niveles de glicemia e insulina postprandial.<sup>148</sup> También se incluyen los polisacáridos de reserva no digeribles, como la inulina y el almidón resistente;<sup>147,149</sup> además de los carbohidratos análogos no digeribles que pasan a través del intestino delgado sin cambios. Ejemplos de éstos son el almidón resistente, las maltodextrinas resistentes, los fructooligosacáridos y los galactooligosacáridos,<sup>150</sup> así como las celulosas modificadas y los polímeros de carbohidratos sintetizados, como la povidona.<sup>146,150</sup> Otras sustancias como la lignina, y otras sustancias extraídas de los polisacáridos y oligosacáridos (ceras, cutina, polifenoles y fitoesteroles) desde el momento en que se extraen con los polisacáridos y oligosacáridos en varios métodos analíticos para fibra.<sup>147</sup>

Sin embargo, con la excepción de la lignina, estas sustancias asociadas, cuando se aíslan no podrían describirse como fibra dietética. Las definiciones de la Agencia

Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos y el Codex Alimentarius excluyen a los polímeros de carbohidratos con un grado de polimerización menor a 3.<sup>146,151</sup> Están incluidos en la definición de fibra dietética porque, como resultado de su no digestibilidad, presentan efectos fisiológicos similares a sus contrapartes polisacáridos mayores.<sup>147</sup>

No todos los oligosacáridos no digeribles son permitidos universalmente para uso alimentario.<sup>151</sup> Actualmente, los fructooligosacáridos y ciertos galactooligosacáridos se permiten en la mayoría de los países europeos, los Estados Unidos y Canadá. Japón permite un rango más amplio de oligosacáridos no digeribles para uso alimentario. Otros compuestos de carbohidratos sintéticos

Al igual que la celulosa, los derivados sintéticos de la celulosa, como la metilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa, no son digeribles.<sup>147</sup> A diferencia de su molécula de origen, son solubles, pero difícilmente se fermentan completamente por la microflora colónica tal como la povidona, (un polímero de carbohidrato no digerible)<sup>152</sup> resistente a la hidrólisis realizada por las enzimas digestivas humanas. Se fermenta parcialmente en el colon, alrededor del 50% en los humanos, con tiene propiedades digestivas y prebióticas.<sup>147</sup>

### **3.2.2 Linaza (*Linum usitatissimum* L.) como fuente de fibra Insoluble y otros compuestos bioactivos**

La semilla de linaza (*Linum usitatissimum*) tiene una larga historia de consumo en Europa y Asia. En Brasil, esta oleaginosa está siendo adicionada a panes, cereales para el desayuno, barras energéticas y otros productos de panificación. La linaza presenta algunas variedades de semillas que van del marrón oscuro al amarillo; en este país, la forma más común es la marrón, siendo más accesible que la dorada encontrada en Europa. En las últimas décadas ha surgido un gran interés de la industria y en los consumidores por los alimentos con componentes alimenticios fisiológicamente activos, tales como la semilla de linaza, para promover beneficios a la salud, siendo estos denominados alimentos funcionales.<sup>153-154</sup>

Esta oleaginosa posee un contenido en alto grado del ácido graso poliinsaturado alfa-linoléico (Omega-3), que representa en su composición 50 - 55% de los ácidos grasos totales, y las fibras representan cerca de 40% de su peso total, siendo el 10% soluble y el 30% insoluble, además de las proteínas, ligninas, vitaminas y minerales. Tales sustancias se relacionan al potencial efecto beneficioso, como reducción en el riesgo del desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, cáncer, actividad anti-inflamatoria, efecto laxante y antioxidante, además de la prevención de síntomas de la menopausia.<sup>154</sup>

El contenido de Omega-3 en la linaza es mayor que en cualquier otra semilla oleaginosa. Además de la presencia de este ácido, esta semilla también es rica en proteínas, como es demostrado en algunos estudios que señalan que la composición aminoacídica encontrada en la proteína de la linaza es similar a la de la soja, considerada como una de la más nutritivas entre las proteínas de origen vegetal; albúmina y globulina representan cerca de 20% a 42% de la proteína de la linaza.<sup>154</sup>

Por su elevada cantidad de fibra dietética de alta viscosidad, se ha relacionado con su potencial acción hipoglicemiante, y por consiguiente con la disminución de los efectos adversos de la diabetes mellitus.<sup>146</sup>

Uno de los principales tipos de fibra soluble: es el mucílago, el cual está compuesto por dos polisacáridos, uno neutro (aproximadamente 75%) y otro ácido. El polímero neutro está formado por una cadena central de  $\beta$ -D-xilosa unidas con enlaces 1-4, que tiene cadenas laterales de arabinosa y galactosa en posición 2 y 3. El polímero ácido está formado por una cadena principal de residuos de (1 $\rightarrow$ 2)-  $\alpha$ -L ramnopiranosil y de ácido (1 $\rightarrow$ 4)- D-galactopiranosilurónico, con cadenas laterales de fucosa y galactosa. Estudios aseguran que la alta viscosidad producida por el mucílago en la linaza puede participar en la homeostasis de la glucosa.<sup>146, 147,155</sup>

A pesar de todos los beneficios de los compuestos bioactivos presentes en esta oleaginosa, no existe amplia información disponible de sus propiedades tecnológicas y su comportamiento en un sistema alimenticio complejo,<sup>147</sup> sin embargo, dada la gran cantidad de estudios que avalan los beneficios del tipo de fibra que posee, se podría

considerar como fuente activa de fibra soluble útil para su incorporación en formulaciones dirigidas a los pacientes con diabetes, de esta forma se podría contribuir en las alternativas de alimentación y/o diseño de productos líquidos de lenta absorción ofrecidos para el paciente diabético.<sup>147</sup>

En virtud de lo anteriormente expuesto surge la necesidad de esta investigación al estudiar los indicadores de la respuesta glicémica en las fórmulas enterales con distintos tipos de edulcorantes y/o endulzantes y fibra dietaria, específicas para diabéticos, además de indagar sobre el tipo de fibra soluble: mucílago en la linaza como fuente innovadora de fibra, al incorporarla a estas fórmulas, procurando mejorar así sus respuestas glicémicas e insulínicas en distintos grupos de estudio, entre otros indicadores.

#### **4.- Hipótesis:**

A pesar, de que la Diabetes *Mellitus* es una entidad patológica de carácter heterogéneo<sup>1</sup>, con mecanismos implícitos de una enorme variabilidad interindividual en la respuesta glicémica que se obtiene tras la intervención dietética,<sup>65,66</sup> hasta el momento actual, las recomendaciones relacionadas con el estilo de vida para el paciente diabético, específicamente el tipo de dieta, se han aplicado de forma universal sobre toda la población<sup>1</sup>. Sin embargo existe gran cantidad de evidencias científicas que orientan al empleo de recomendaciones dietéticas específicas para el abordaje terapéutico y mejor control glicémico<sup>67, 91</sup>; entre estas herramientas, recientemente han tomado gran auge el índice glicémico y carga glicémica de los alimentos; indicadores que permiten clasificar el contenido de carbohidratos que se ingieren y determinar el impacto glicémico que estos ejercen sobre la respuesta glicémica<sup>67,92</sup>

Del mismo modo, la existencia de la mencionada variabilidad interindividual en esta respuesta hacia los distintos nutrientes<sup>65, 66</sup>, pone en relieve la importancia de los efectos de la fibra como componente modulador, con una acción concreta sobre la absorción a nivel intestinal, que permite la reducción efectiva de estos indicadores y por consiguiente

la disminución de esta respuesta metabólica<sup>148</sup>. En la aplicabilidad de la nutrición enteral, la indicación de fórmulas enterales poliméricas y específicas en estos pacientes por parte de especialistas en nutrición como complemento de su alimentación, o bien como nutrición única en ciertos casos, se ha convertido en un hecho frecuente y en algunos casos esencial.<sup>128,157</sup> Sin embargo, el uso de ciertos edulcorantes como la fructosa en el contenido de estas fórmulas ha creado gran controversia<sup>126</sup>, aunado al hecho de que el estudio del índice glicémico y carga glicémica de ciertas fórmulas aún es incierto.

Por otro lado, actualmente en la industria alimentaria y también en el área clínica, existe un creciente interés hacia los componentes biológicamente activos de la linaza (*Linum usitatissimum L.*),<sup>153,154</sup> conocida actualmente como un alimento funcional, destacando una gran cantidad de fibra soluble en su composición, con una potencial acción hipoglicemiante, útil en la disminución de los efectos adversos de la diabetes mellitus.<sup>146</sup>

Basados en estos hechos, pretendemos demostrar, que el índice glicémico y la carga glicémica de fórmulas nutricionales enterales edulcoradas con fructosa, puede ser modificado positivamente con una concentración de fibra derivada de la linaza (11 g, ≈ 40%); y una cantidad de fibra total en la fórmula de 3,33 g .100 ml), proporción que permitiría disminuir la respuesta glicémica e insulinémica post-prandial en adultos sanos y por consiguiente en sujetos diabéticos tipo 2. La hipótesis nula es que nuestro estudio no consiga demostrar la mencionada modificación.

Finalmente destacar que esto podría generar recomendaciones sobre la innovación en el diseño de fórmulas enterales específicas para diabéticos, así como confirmar la aplicabilidad del índice glicémico y carga glicémica como una herramienta eficaz en la intervención dietética para el control glicémico de estos pacientes y por consiguiente para la prevención de complicaciones metabólicas a mediano y largo plazo.

**4.-Objetivos:** El presente trabajo se enmarca dentro de la línea de investigación metabólica “**Efecto de la Respuesta Glicémica de Formulaciones con distintos tipos de nutrientes en pacientes con trastornos metabólicos**” que se lleva a cabo en los grupos **PEII (Programa de Estímulo a la Investigación e Innovación)** del Centro de Investigaciones Metabólicas “Dr. Félix Gómez” de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. Estos grupos están constituidos por miembros del Dpto. de Bioquímica y del Laboratorio de Tecnología de Alimentos de la mencionada Facultad de esta Universidad, además de investigadores de este Centro. En concreto el objetivo general ha sido: valorar el índice glicémico y carga glicémica de fórmulas enterales específicas para Diabetes con distintos tipos de edulcorante y fibra dietética en adultos sanos y diabéticos tipo 2, y determinar si la incorporación de la fibra de linaza puede modificar el índice glicémico y la carga glicémica de una fórmula enteral con fructosa.

**Los objetivos específicos han sido:**

- 1.-Determinar el efecto del consumo de una fórmula con carbohidratos de liberación prolongada sobre la respuesta glicémica e insulina post-prandial en individuos sanos.
- 2.-Cuantificar el índice glicémico y la carga glicémica de dos fórmulas isoglucídicas con distintos tipos de edulcorantes- y fibra en sujetos sanos y diabéticos tipo 2.
- 3.-Comparar la composición química de la linaza entera y molida como fuente de fibra soluble e insoluble.
- 4.-Determinar el efecto de la fibra de la linaza (*Linum Usitatissimum L.*) sobre la respuesta glicémica e insulinémica de una bebida para diabéticos en adultos sanos.



## **CAPÍTULO I:**

### **Efecto del consumo de una fórmula con carbohidratos de liberación prolongada sobre la respuesta glicémica e insulina post-prandrial en individuos sanos**

<sup>1,2,4</sup> Lissé Angarita Dávila, <sup>3</sup> José López Miranda, <sup>1</sup> Daniel Aparicio, <sup>1,2</sup> Karla Parra, <sup>1,2</sup> María Uzcátegui, Virginia Céspedes, Valmore Bermúdez, <sup>1,2,4</sup> Nadia Reina Villasmil.

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”<sup>2</sup>Laboratorio de Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia – Venezuela. Año 2015.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina. Universidad de Córdoba. España

<sup>4</sup> Cursante del Doctorado en Nutrición y Metabolismo. Universidad de Córdoba. España. Director: José López Miranda

Núcleo de Salud. Apdo. 15165. Maracaibo, Zulia. Venezuela. Teléfono: (0261) 4127201

## Resumen

La tasa de la digestión luminal de los alimentos, la cantidad y tipo de carbohidratos influyen en la respuesta glicémica. Existen fórmulas enterales específicas para mejorar el control glicémico en diabéticos; con carbohidratos cuya respuesta glicémica sería de interés indagar. Se determinó el efecto del consumo de una fórmula con carbohidratos de liberación prolongada sobre la respuesta glicémica e insulina post-prandial en 21 sujetos sanos; (11 hombres y 10 mujeres) entre (17 y 25 años), quienes consumieron en 2 ocasiones la fórmula enteral polimérica para diabéticos y el alimento estándar, (pan blanco), en una cantidad de 50 g de carbohidratos. La glicemia fue medida a los 0,15, 30,45, 60, 75, 90, 105 y 120 min. y las concentraciones de insulina en ayuno y a los 120 min. El área bajo la curva de glicemia fue calculada resultando más baja para la fórmula  $11718. \pm 1112$  que para el pan blanco  $13269 \pm 1351$  ( $p < 0,001$ ). El pico glicémico se produjo entre los 15 - 20 min en el alimento estándar y a los 30 min en la fórmula; con una menor concentración de glicemia y una disminución más rápida de sus niveles durante las primeras 2 h; sin fluctuaciones extremas en la curva glicémica ni incremento en los requerimientos de insulina, lo cual presume un uso adecuado en pacientes diabéticos y una respuesta de saciedad más prolongada. Este efecto y la hemoglobina glicada deberían estudiarse tras el consumo en períodos prolongados en diabéticos.

Palabras clave: carbohidratos, diabetes, respuesta glicémica.

## Summary

The rate of luminal digestion of food, the amount and type of carbohydrate influence the glycemic response. There are specific formulas of enteral nutrition to improve glycemic control in diabetic patients, which contain different types of carbohydrates whose glycemic response, it would be interesting to investigate. The effect of consumption a formula with carbohydrate of prolonged release on the postprandial glycemic and insulin response was determined in 21 healthy subjects; (11 men and 10 women) between (17 and 25) who ate 2 occasions in the polymeric enteral formulated for diabetics and the standard food (white bread), each one in amount of 50 g. were samples of carbohydrates. Glucose blood measured 0.15, 30.45, 60, 75, 90, 105 and 120 min. The concentrations of insulin and fasting and 120 min. The area under the glucose curve was calculated resulting lower to the formulation  $11,718.20 \pm 1112.38$  than for white pan  $13269.18 \pm 1351.05$  ( $p < 0.001$ ). The peak of glycemic between 15-20 minutes was produced in the reference food and at 30 min in the formula; producing a lower concentration of glucose and more rapid decline in their levels during the first 2 hours; without extreme fluctuations in glycemic or curve increase insulin requirements, which suggests proper use in diabetic and longer satiety response. This effect and glycosylated hemoglobin should be considered after prolonged consumption in diabetic.

Keywords: carbohidratos, diabetes, glicemic response

## INTRODUCCIÓN

Una de las patologías crónicas, de mayor incidencia a nivel mundial lo constituye la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) la cual a pesar de ser una enfermedad no transmisible, su prevalencia se ha incrementado aceleradamente en los últimos años, así como lo expone la Federación Internacional de la Diabetes, con una proyección de 385 millones de diabéticos para el 2035. Según esta organización, Venezuela presentó una prevalencia de diabetes del 6,6% para el 2013 equivalente a 1.2 millones de personas.<sup>9</sup>

En estos pacientes, la hiperglicemia constituye el factor etiológico más determinante de las complicaciones macro y microvasculares de esta patología; estudios han demostrado la influencia que ejerce específicamente la composición de la dieta sobre este factor de riesgo.<sup>156</sup> De acuerdo a la Asociación Americana de la Diabetes, la selección adecuada y monitorización de la ingesta de hidratos de carbono, constituye una herramienta eficaz en el control glicémico de los sujetos que padecen de esta enfermedad. Por esta razón, la recomendación dietética a nivel mundial está centrada tanto en la calidad como en la cantidad del carbohidrato.<sup>1</sup>

Específicamente este nutriente, afecta alrededor del 40% de la varianza en la respuesta glicémica posterior a la ingesta de un alimento, determinado por el índice glicémico y la carga glicémica. Así, la selección del tipo de carbohidrato puede ser una alternativa viable para el mantenimiento de niveles adecuados de glicemia en diabéticos<sup>65</sup>. Gran cantidad de estos pacientes con manifestaciones clínicas severas que incluyen accidentes cerebrovasculares con consecuencias como la disfagia, frecuentemente requieren soporte nutricional enteral<sup>157</sup>.

Habitualmente, los requerimientos nutricionales de los pacientes con diabetes en la nutrición enteral se cumplen con el uso de productos enterales estándar o productos específicos para diabetes.<sup>126</sup> Sin embargo, se ha reportado un mejor control metabólico con el uso de estos últimos, que con el uso de fórmulas estándar cuya composición es más elevada en carbohidratos de alto índice glicémico, aunado a que son más bajas en grasa y fibra dietética.<sup>158</sup>

Revisiones sistemáticas de las fórmulas específicas para diabetes (FED) han detallado en su composición nutricional, ácidos grasos monoinsaturados AGM, y endulzantes calóricos como la fructosa.<sup>137</sup> A pesar de que estas fórmulas de liberación prolongada están diseñadas con el objetivo de lograr mejorar el control glicémico en los diabéticos, la Asociación de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) ha aprobado en sus guías clínicas, el uso de estas fórmulas específicas para diabetes, fundamentado en 2 investigaciones puntuales correspondientes al año 2003 y 2005; sin embargo, esta sociedad aún no ha recomendado su uso específicamente en pacientes diabéticos hospitalizados con hiperglicemia, y ha sugerido ampliar la cantidad de estudios recientes,<sup>128</sup> hasta la actualidad, el tema ha creado controversia y ha sido de gran interés para cierta cantidad de investigadores.<sup>126</sup>

El estudio de los indicadores de la respuesta glicémica a los alimentos generalmente se realiza inicialmente en sujetos sanos, con el fin de determinar un comportamiento metabólico que sirva de referencia para establecer comparaciones con los sujetos diabéticos.<sup>159</sup> La selección adecuada de formulaciones específicas en la alimentación enteral del paciente diabético constituye una alternativa eficaz en la planificación dietética, como parte de su tratamiento, contribuyendo así al mantenimiento de la euglicemia y a la prevención de complicaciones.

En virtud de lo anteriormente expuesto, el objetivo de este estudio fue determinar el efecto del consumo de una fórmula con carbohidratos de liberación prolongada sobre la respuesta glicémica e insulina post-prandial en individuos sanos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS:**

**Sujetos:** Se seleccionaron 21 sujetos sanos voluntarios (11 hombres y 10 mujeres), con edades comprendidas entre los 17 y 25 años; que asistieron a la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, a quienes se les realizó una historia médica y nutricional. Los sujetos cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: estado nutricional normal (Índice de Masa Corporal normal, oscilando entre 18.4 a 24.9 Kg/m<sup>2</sup>) utilizando la clasificación sugerida por la OMS<sup>160</sup> y con valores bioquímicos normales. Fueron excluidos sujetos con: presencia de diabetes mellitus, dislipidemia, enfermedad renal, hipertensión arterial, período de embarazo o lactancia en mujeres, síndrome de ovario poliquístico, trastornos gastrointestinales, uso de medicación o suplementos vitamínicos que afecten el vaciamiento gástrico, la digestión y/o absorción de alimentos. Prescripción de regímenes de alimentación específicos o con actividad física intensa mayor a 90 min por semana.

**Diseño del Estudio:** Se realizó un estudio cruzado en donde todos los sujetos fueron sometidos a 4 pruebas de consumo (2 para el alimento estándar y 2 para la fórmula enteral), con un intervalo de 1 semana entre cada prueba, con diferentes secuencias. El número de sujetos en el estudio así como el número de repeticiones de cada sesión fue realizado en cada sujeto de acuerdo con las últimas consideraciones metodológicas para el protocolo de respuesta glicémica e índice glicémico publicadas en el 2009.<sup>93</sup> Todos los participantes leyeron y aceptaron firmar el consentimiento informado del proyecto de investigación.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigaciones Endocrino-metabólicas “Dr. Félix Gómez”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. La primera sesión se dedicó al alimento de referencia, la segunda a la fórmula enteral y de forma inversa se hicieron las otras dos sesiones.

**Procedimiento:** Los participantes acudieron al laboratorio en ayuno de 10 horas a las 7:00 a.m. durante 4 días distintos. El horario de asistencia por cada participante a cada sesión, así como el control de los minutos en la toma de las muestras fue supervisado por el investigador principal. Se tomaron muestras de sangre (0.5 ml) de forma capilar

(por duplicado), antes del inicio de cada sesión para confirmar que los valores de glicemia estuvieran en entre los rangos esperados 70 - 100 mg/ dL, los sujetos estaban obligados a salir del laboratorio en caso de no tener los valores de glicemia requeridos, y regresar otro día para realizar su prueba. Inmediatamente de tomadas las muestras basales, al sujeto se le dio a consumir en un período estandarizado de 15 min, el producto enteral o pan blanco. Posteriormente, se obtuvieron muestras de sangre a los tiempos 15, 30,45, 60, 75, 90, 105 y 120 min, para la medición de glucosa; muestras basales y post-prandiales de 2 h para la medición de insulina.<sup>93</sup>

**Prueba de Alimentos:** A cada sujeto se le realizó un registro de alimentos de 3 días, por un profesional de la nutrición; de igual forma se les suministraron recomendaciones nutricionales básicas, y un menú tipo para que mantuvieran una alimentación normal y balanceada. Sólo se les permitió ingerir agua durante el ayuno, ningún alimento con cafeína, leguminosas, ni bebidas alcohólicas en la noche anterior; y se les solicitó no realizar esfuerzo físico previo las 24 h del día anterior a la prueba. Se seleccionó el pan blanco como alimento de referencia de acuerdo a la metodología empleada, en una cantidad de 96,15 g aportando 50 g de hidratos de carbono.<sup>93</sup>

**Alimento Experimental:** El producto evaluado es una fórmula nutricional enteral en polvo, (Glucerna SR<sup>®</sup>, Laboratorios Abbott,) la cual fue suministrada a reconstitución de 89.29 g, en una cantidad de agua total de 370 ml, proporcionando 50 g de hidratos de carbono. El volumen final de fórmula utilizado fue de 416 ml con una dilución de 19.62%. Su aporte nutricional por cada 100 g de producto es de 424 Kcal, 21.15 g de proteínas, 15,38g de lípidos y 55,90 de carbohidratos disponibles. El aporte de fibra es de (3.46 g/100 g) La fórmula contiene maltodextrina, fructosa y maltitol como fuente de carbohidratos, contiene polisacáridos de la soya y fructo-oligosacáridos (FOS) como fibra dietética; la fuente lipídica es ácido oleico y aceite de soya; la fuente proteica es caseinato de calcio (98%) y proteína de soya (2%); y está suplementado en cantidades variables con vitaminas y minerales.

**Análisis de las Muestras:** Con el fin de evaluar los parámetros bioquímicos de inclusión a todos los pacientes se les tomó muestra de sangre en ayunas a partir de las 7:00 a.m. después de un ayuno nocturno de 12 horas para las determinaciones iniciales de glucosa, insulina y perfil lipídico, posteriormente de haber desayunado, se tomó una nueva muestra post-prandrial (2 horas después) para determinar glucosa e insulina. La glicemia y el perfil lipídico fue cuantificado a través de métodos enzimáticos (Human GMBH, Germany), los mismos incluyen: colesterol total (mg/dl), colesterol- HDL (mg/dl) y triacilglicéridos (mg/dl). El colesterol-LDL (mg/dl), colesterol VLDL (mg/dl) fue determinado por la fórmula de Friedewald y el HDL-no colesterol fue calculado por la adición de LDL-c y el VLDL-c. La insulina se midió con el método de radio inmuno-análisis utilizando un *kit* comercial (DRG); los coeficientes de variación intra e interensayo para el método fueron de 5,1% y 7,1%, respectivamente, con una sensibilidad de 1,2 LtIU/ml. Las muestras de glicemia capilar fueron determinadas con glucómetros de Marca® Optium Xceed y cintas reactivas denominadas Medisense Optium® (Laboratorios Abbott).

### **Análisis Estadístico:**

**Incremento del Área bajo la curva:** La respuesta glicémica postprandial fue evaluada como el incremento del área bajo la curva (IAUC) a las 2 h. El IAUC se calculó geométricamente utilizando el método trapezoidal, y en este caso las áreas que caen bajo el valor de glicemia de ayuno no son consideradas. La IAUC para glucosa y para la fórmula fueron evaluadas individualmente para cada día de medición. Así se obtuvieron 2 IAUC para la fórmula y 2 para el alimento de referencia. Para el cálculo de las AUC, se utilizó el programa **NCSS 2007**. Los resultados son expresados como la media  $\pm$  DE, se utilizó el ANOVA para medidas repetidas con el fin de evaluar globalmente las comparaciones entre las curvas de glicemia. Con el propósito de estudiar las diferencias en las concentraciones de glicemia en cada uno de los tiempos de la curva, se aplicó la prueba t de Student para muestras dependientes. La prueba no paramétrica U de Mann-Whitney fue utilizada para evaluar las diferencias en el área bajo la curva previa

determinación de test de normalidad, considerándose significativo un valor de  $p < 0,05$ . Todos los análisis se hicieron con el software **SPSS Statistics 17.0**.

## RESULTADOS

**Características de los sujetos:** El protocolo inicial correspondía a 24 sujetos, 3 de ellos no fueron incluidos en el estudio, debido a: razones de fatiga en uno de los sujetos durante la ingesta de los alimentos, otro de los participantes no logró consumir el producto de referencia por hipoglicemia debido a prolongación del período de ayuno, y un tercer sujeto, abandonó el estudio voluntariamente, finalmente 21 sujetos lograron completar todas las sesiones. La media  $\pm$  (DE) de la edad, peso, estatura, IMC y circunferencia abdominal de los sujetos fue de 19,15 años  $\pm$  (1,5); 60,7 Kg  $\pm$  (9,0); 165,8  $\pm$  (10,6); 22,01 (Kg/m<sup>2</sup>)  $\pm$  (1,5) y 75.82  $\pm$  (4,5) respectivamente. La media  $\pm$  (DE) de insulina, fue de 12.38  $\pm$  (4,0). En los valores de glicemia, colesterol y triglicéridos se observó una media  $\pm$  (DE) de 86.94  $\pm$  (7,2); 146.7  $\pm$  (24,05); y 61,10  $\pm$  (22,89) en forma respectiva, calificando a todos los sujetos participantes de este estudio como individuos sanos.

**Respuesta Glicémica:** El perfil glicémico y posterior a la ingesta del (PB) y de la (FE), así como las diferencias de tiempo se muestra en la figura 1. Los valores se encuentran expresados como media  $\pm$  (DE). No existieron diferencias en las concentraciones de glucosa en ayuno para ninguno de los tratamientos. Posterior a la ingesta del producto enteral, la concentración de glucosa alcanzó su pico máximo a los 30 minutos, mientras que luego de la ingesta del producto de referencia la concentración máxima de glucosa fue alcanzada entre el minuto 15 y 30.

Los niveles de glicemia retornaron a la concentración inicial entre el minuto 115 y 120 para el producto enteral, en tanto que para el pan blanco, los niveles de glicemia, al término del período prueba, no retornaron a la concentración de glucosa inicial (120 min), con valores estadísticamente distintos al ayuno ( $p < 0,001$ ). La curva glicémica (mg/dl) fue significativamente más baja en el total de los sujetos a los 15, 30 45, 60, 75,

90, 105 y 120 minutos para la fórmula específica (FE) comparada con el pan blanco (PB):  $p < 0,03$ ;  $p < 0,009$ ;  $p < 0,002$ ;  $p < 0,002$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,007$ ;  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  respectivamente (Figura 1). Al categorizar por género, se aprecia que en la respuesta glicémica de las mujeres se distinguen niveles de glucosa en sangre (mg/dl) significativamente más bajos para la fórmula que para el pan blanco a los 15, 75, 90, 105 y 120 minutos:  $p < 0,007$ ;  $p < 0,02$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,02$  y  $p < 0,01$  (Figura 2).

Así mismo, en el perfil glicémico de los hombres, se observa que la glicemia (mg/dl) fue significativamente más baja para la fórmula enteral que para el alimento de referencia (pan blanco), en casi todo el periodo de prueba:  $p < 0,001$  al minuto 15;  $p < 0,007$  al minuto 30;  $p < 0,04$  al minuto 45;  $p < 0,007$  al minuto 75;  $p < 0,02$  al minuto  $p < 0,005$  al minuto 120 (Figura 3).

**Área de Incremento bajo la curva y comportamiento de la insulina plasmática:** Como es esperable, el área bajo la curva del producto enteral  $11718. \pm 1112$  fue significativamente menor que el alimento de referencia  $13269 \pm 1351$  ( $p < 0,001$ ). Al comparar por género, no se encontraron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en ninguno de los dos alimentos. No hubo diferencias significativas en la media de insulina basal  $13,7 \mu\text{U/mL}$  ( $\pm$ )  $3,4$  ni post-prandial de (2 h)  $22,9 \mu\text{U/mL}$  ( $\pm$ )  $5,3$ , posterior a la ingesta de la fórmula enteral (FE) ni en las medias de insulina correspondientes al consumo del pan blanco (PB) con un valor de  $12,64(\pm) 3,53 \mu\text{U/mL}$  (basal) y post-prandial  $16,33 \mu\text{U/mL}$  ( $\pm$ )  $6,62$  respectivamente. Tampoco se mostraron diferencias significativas entre ambos alimentos al comparar la media de insulina en el minuto 120.

## DISCUSIÓN

Los resultados de la presente investigación confirman que el comportamiento de la glicemia post-prandrial en sujetos sanos fue más disminuido y favorable, como era de esperarse, posterior a la ingesta de la fórmula evaluada (FE), en relación al producto de referencia (PB), así mismo se encontraron medias menores de IAUC en el perfil glicémico

tras la ingesta de la (FE) al compararlo con la curva glicémica del (PB). Sin embargo no se apreciaron diferencias significativas en las concentraciones de insulina plasmática en el minuto 120 posterior a la ingesta de ambos productos. Diversos estudios reportan un mayor efecto del control de la glicemia post-prandial en diabéticos tras la ingesta de las fórmulas específicas para diabetes (FED) comparado con fórmulas estándar sin fibra, con fórmulas isocalóricas o con cargas calóricas aún más bajas.<sup>158, 161</sup> En algunos trabajos se ha mostrado incluso disminución de las dosis requeridas de insulina.<sup>158</sup>

El ensayo de Alish y col ha demostrado una menor variabilidad glicémica, junto a unos menores requerimientos de insulina. Los mecanismos implicados en reducir la glicemia post-prandial involucran en parte a la fibra dietética, principalmente la de tipo soluble,<sup>148</sup> la cual influye en la velocidad de absorción intestinal de glucosa; pues ésta al entrar en contacto con el agua intestinal posee la capacidad de formar geles que dificultan la transferencia de la glucosa hacia las células intestinales.<sup>162</sup> La principal fuente de fibra de las (FED) son usualmente las frutas y vegetales; y sus niveles son relativamente más altos que en las fórmulas estándar.<sup>158</sup>

Reconocidos estudios explican que el aumento en la viscosidad producido por la fibra, especialmente del tipo goma guar, betaglucano, psillyum, glucomannan, o pectina, reduce la respuesta post-prandial y el índice glicémico (IG) de los alimentos así como se ha demostrado que la calidad de este componente, en lugar de la cantidad, ejerce una influencia más importante sobre la glucemia postprandial y el IG.<sup>163</sup> De hecho, en un estudio con 121 alimentos de distinta composición, pero equivalente en el contenido energético, cantidades crecientes de fibra predijeron una relación positiva, en lugar de inversa entre la glicemia y la insulinemia.<sup>101</sup> El total de fibra dietética de la fórmula evaluada es de (3.46 g/100 g), derivada de los polisacáridos de la soya y fructooligosacáridos, de esta última fuente de fibra y su efecto sobre la variabilidad glicémica sería preciso mayor cantidad de estudios.

En otro contexto, a pesar del debate que existe sobre el uso y la cantidad de fructosa en las (FED) se conoce que el índice glicémico de la fructosa es bajo (IG= 19 ),<sup>136</sup> por tanto

una de las razones para que la respuesta glicémica de la fórmula evaluada en este estudio haya resultado más disminuida, posiblemente se deba a la lenta velocidad de absorción de este carbohidrato comparada con el producto de referencia (PB) cuyo índice glicémico ha sido reportado entre (80 y 96), o con la sacarosa (con un IG=59).<sup>92</sup> No obstante, existe cierto interés clínico en establecer la seguridad y la tolerancia de los niveles relativamente altos de grasa y de fructosa en las (FED) en pacientes con trastornos subyacentes de dismotilidad tales como el síndrome de colon irritable, trastornos en el metabolismo lipídico, y acidosis láctica.<sup>126</sup>

En un estudio aleatorizado y controlado en pacientes diabéticos tipo 2, en donde compararon la respuesta glicémica de 2 fórmulas nutricionales líquidas específicas para diabetes, la primera endulzada con edulcorante artificial (sucralosa), y la segunda con fructosa, encontraron una respuesta glicémica significativamente ( $P=0.01$ ) inferior a favor del primer producto.<sup>164</sup>

Por otra parte, en dos estudios separados aleatorizados, doble ciego que incluían 3 tratamientos cruzados en pacientes diabéticos; donde evaluaron el impacto de la cantidad y tipo de carbohidrato consumido, demostraron áreas bajo la curva y respuestas glicémicas más atenuadas para la fórmula edulcorada con fructosa en relación a la fórmula estándar; inclusive también resultó ligeramente más disminuida (no en forma significativa) al compararla con el resto de los tratamientos de distintos tipos de hidratos de carbono.<sup>165</sup>

De igual forma, esta fórmula contiene uno de los polioles denominado maltitol. En uno de estos trabajos con (FED) edulcoradas con isomaltosa, han demostrado una reducción del perfil glicémico posterior a su consumo, y una respuesta glicémica similar a otras fórmulas de diversas fuentes de hidratos de carbono.<sup>165</sup> Autores reportan que la isomaltosa, es de bajo (IG), de lenta absorción, el cual posee una tasa de hidrólisis de 20 -25% más lenta que la sacarosa.<sup>166</sup> Sin embargo, por las posibles diferencias entre la molécula de maltitol e isomaltosa, se requieren más estudios que indaguen el efecto de la respuesta glicémica de los polioles en los productos destinados a diabéticos.

Otra de las fuentes de carbohidrato en esta fórmula es una molécula de maltodextrina modificada. Se ha reportado en (FED) con esta molécula, mayor resistencia a la digestión de la amilasa en el intestino corto.<sup>165</sup> Por otra parte, nuestros resultados se correlacionan con los reportados por Gattas en su investigación de 4 fórmulas enterales en sujetos sanos, evidenciando respuestas glicémicas más disminuídas, e insulinémicas elevadas, atribuido al tipo de proteína de las fórmulas. Al respecto, se conoce que las proteínas, debido al efecto de las incretinas tienen la capacidad de elevar la respuesta insulínica sin incidir sobre la respuesta glicémica.<sup>125</sup> Estudios en sujetos sanos, han informado niveles de insulina plasmática ligeramente más altos, después de la infusión nasogástrica continua de una fórmula con aminoácidos, comparado con dietas isonitrogenadas e isocalóricas que contienen oligopéptidos o proteína entera.<sup>159</sup>

De igual manera diversas investigaciones han demostrado el efecto beneficioso de las (FED) en parámetros metabólicos como la HbA1c, en fórmulas con alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados, basado en el hecho de que la sustitución de los hidratos de carbono por este tipo de grasas produce un complejo asociado al almidón, que reduce el ataque enzimático atenuando la respuesta glicémica e insulínica.<sup>161</sup> Finalmente, sería de gran utilidad para el campo de la nutrición clínica determinar no solo el comportamiento de la glicemia e insulina plasmática sino también el índice glicémico, de esta y otras fórmulas poliméricas específicas para diabéticos; pues este indicador se ha considerado útil también en la prevención de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes.

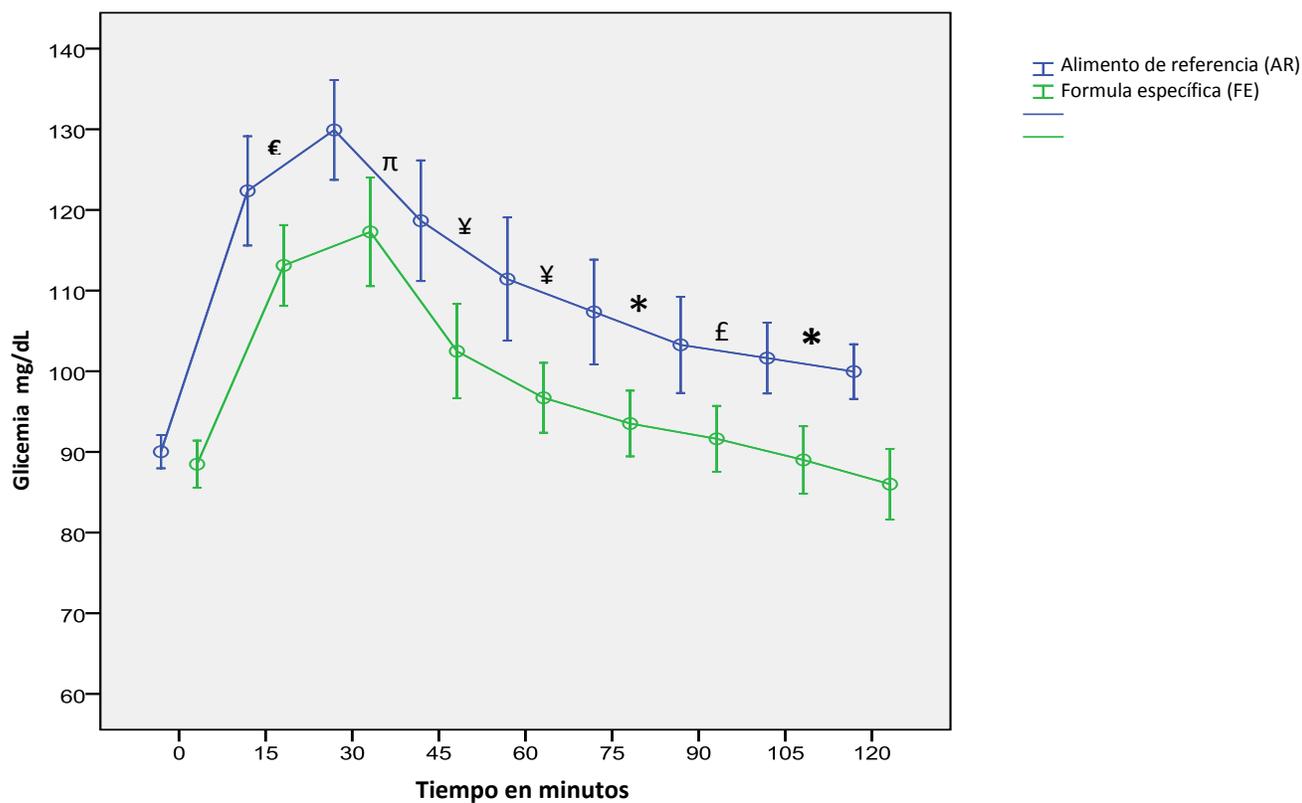
**Limitaciones del estudio:** Estas incluyen la naturaleza aguda de los tratamientos, teniendo en cuenta la posibilidad de fatiga en relación al consumo del producto de referencia (PB) y en ocasiones a la fórmula enteral (FE), evitándolo al ofrecer una variedad de opciones de sabor.

**CONCLUSIONES:** En este estudio la respuesta glicémica en sujetos sanos, posterior a la ingesta de la fórmula evaluada, resultó más baja con respecto a la del alimento de referencia en todos los tiempos de la curva, sin diferencias significativas en cuanto a género. Esto demuestra, que los carbohidratos que componen la fórmula son

de una velocidad de absorción más lenta, produciendo una menor concentración de glucosa en sangre y una disminución más rápida de sus niveles durante las primeras 2 h; de igual forma no se observaron picos extremos o fluctuaciones en las concentraciones de glucosa, presumiendo un efecto prolongador de la saciedad, lo cual sería también interesante indagar. Así mismo, no fueron observadas diferencias estadísticas con respecto a los niveles de insulina post-prandrial en el minuto 120 tras el consumo de ambos productos. Esto indica que la fórmula no incrementó la concentración de insulina, calificando su uso posiblemente adecuado en los pacientes con Diabetes.

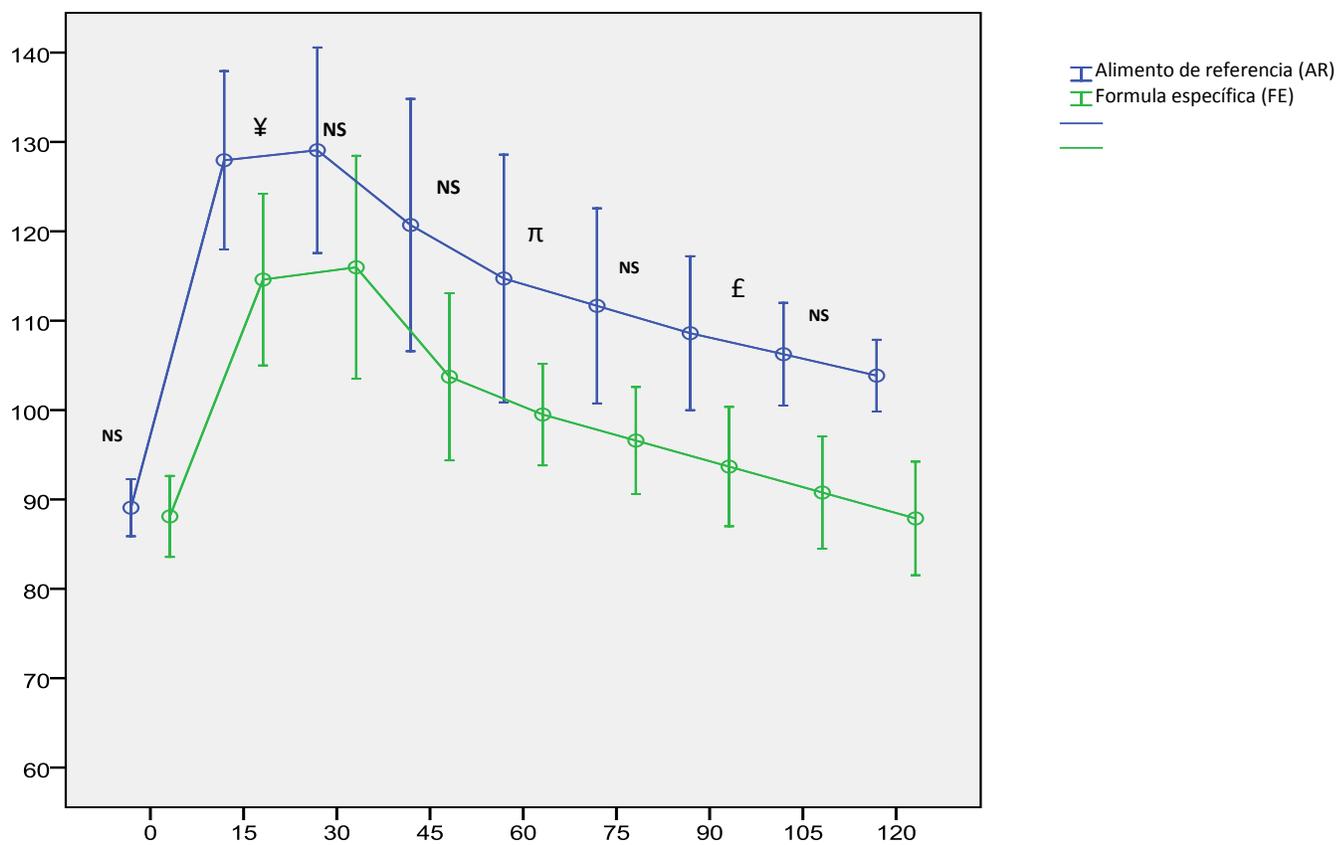
Es menester evaluar a futuro otras fórmulas enterales específicas con carbohidratos de liberación prolongada en sujetos diabéticos e incluso analizar la variabilidad glicémica e insulínica en largos períodos de consumo, con el fin de estudiar indicadores metabólicos como la hemoglobina glicosilada y correlacionarlo con la prevención de complicaciones en pacientes con esta patología.

**Figura 1.** Respuesta glicémica a la ingesta de 50 g de carbohidratos disponibles en pan blanco y en la fórmula nutricional en todos los sujetos.



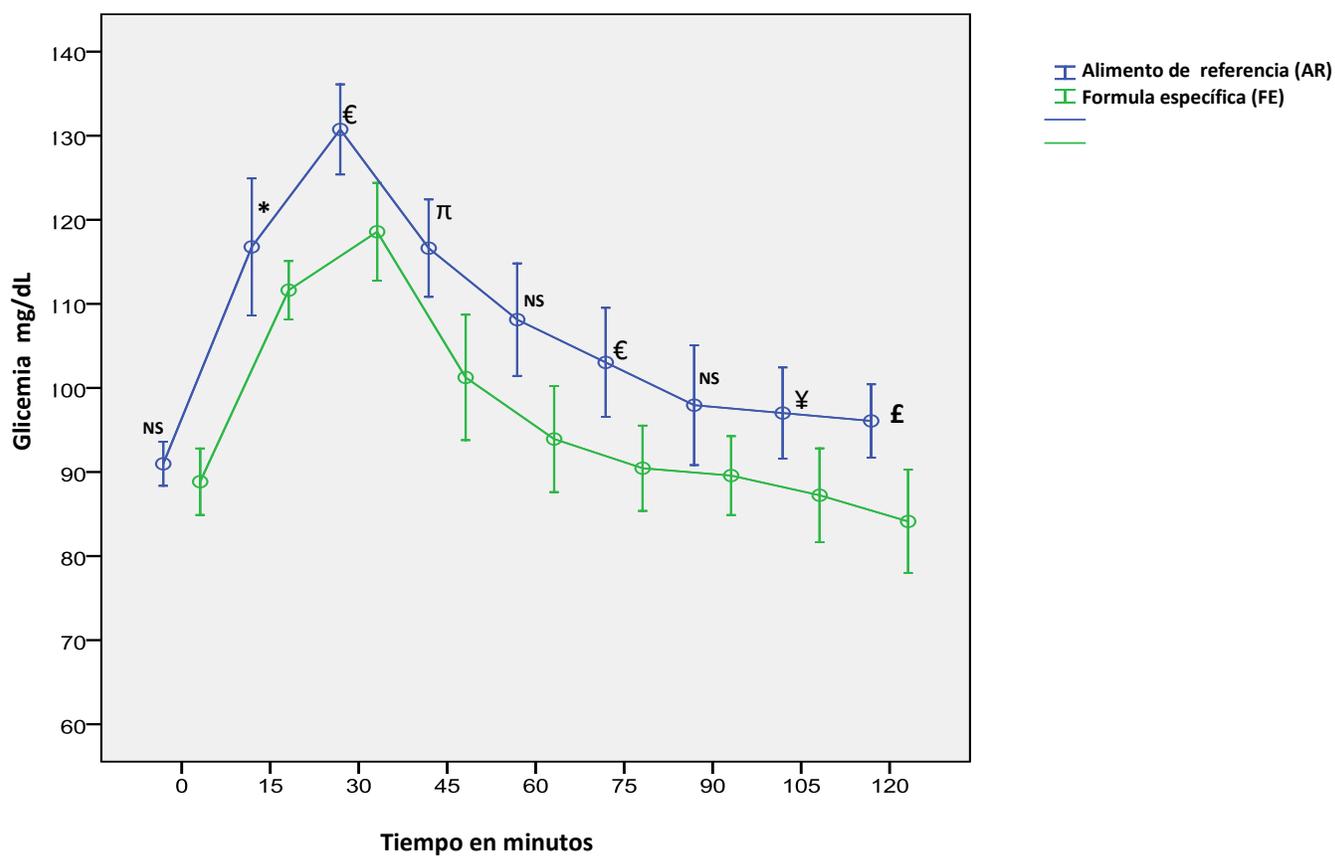
\* $p < 0,001$ ; ¥ $p < 0,002$ ; £ $p < 0,007$ ; π $p < 0,009$  y € $p < 0,03$  Pan blanco Vs. Fórmula nutricional NS: no significativo.

**Figura 2.** Respuesta glicémica a la ingesta de 50 g de carbohidratos disponibles en pan blanco y en la fórmula nutricional en mujeres.



\* $p < 0,002$ ; ¥ $p < 0,007$  £ $p < 0,01$  y π $p < 0,02$  Pan blanco Vs. Fórmula nutricional. NS: no significativo

**Figura 3.** Respuesta glicémica a la ingesta de 50 g de carbohidratos disponibles en pan blanco y en la fórmula nutricional en hombres



\* $p < 0,001$ ;  $\xi p < 0,005$ ;  $\epsilon p < 0,007$ ,  $\zeta p < 0,02$  y  $\pi p < 0,04$  Pan blanco Vs. Fórmula nutricional. NS: no significativo



## CAPÍTULO II

### **Índice glicémico, y carga glicémica de dos fórmulas isoglucídicas con distintos tipos de edulcorantes y fibra en sujetos sanos y diabéticos tipo 2**

<sup>1,2,4</sup> Lissé Angarita Dávila, <sup>3</sup> José López Miranda, <sup>1</sup> Daniel Aparicio, <sup>1,2</sup> Karla Parra, <sup>1,2</sup> María Uzcátegui, Virginia Céspedes, Michelle Angarita, Edgardo Mengual <sup>1,2,4</sup> Nadia Reina Villasmil.

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”-<sup>2</sup>Laboratorio de Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia – Venezuela. Año 2015.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina. Universidad de Córdoba. España

<sup>4</sup> Cursante del Doctorado en Nutrición y Metabolismo. Universidad de Córdoba. España. Director: José López Miranda

Núcleo de Salud. Apdo. 15165. Maracaibo, Zulia. Venezuela. Teléfono: (0261) 4127201

***Artículo en preparación para su revisión en la revista: Nutrición Hospitalaria (Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral); indizada en el SCI***



## Resumen

**Introducción:** El diseño y aprobación de fórmulas especializadas en el control de la glicemia post-prandial edulcoradas con distintos tipos de carbohidratos en pacientes con diabetes sigue siendo controversial. El objetivo de éste estudio fue comparar la respuesta glicémica, índice glicémico y carga glicémica posterior a la ingesta de dos fórmulas enterales isoglucídicas específicas para diabéticos en adultos sanos y en sujetos con diabetes tipo 2.

**Metodología:** En este estudio experimental de tipo aleatorizado, cruzado y doble ciego, 11 sujetos sanos y 6 con diabetes mellitus tipo 2, de 25 y 56 años de edad; realizaron pruebas de consumo de dos fórmulas enterales; (FG) GlucernaSR y (FE) Enterex Diabetic®, edulcoradas con fructosa y sucralosa respectivamente y con una distribución de nutrientes de (45-50% de carbohidratos, 19-20% de proteínas, 31-35 % de lípidos); en un intervalo de una semana, con diferentes secuencias. Se obtuvieron muestras de sangre a los tiempos 15, 30, 45, 60, 90 y 120 min (2 h) en los controles, igualmente en los diabéticos adicionando el minuto 150 y 180. La respuesta glicémica postprandial fue evaluada como área de incremento bajo la curva (IAUC) utilizando el método trapezoidal, se utilizó el programa NCSS 2007. Los datos se expresan con media y  $\pm$ (DE) utilizando el software SPSS 17.0

**Resultados:** El área de incremento bajo la curva (IAUC) fue de  $11601 \pm 272$  para GlucernaSR® (FG) y  $12857 \pm 422$  para Enterex Diabetic® (FE); con una diferencia significativa ( $p < 0,014$ ). De igual forma, el (IAUC) resultó más disminuída posterior a la ingesta de la (FG)  $28656 \pm 123$  comparada con la (FE)  $29855 \pm 496$  en pacientes diabéticos ( $p < 0,01$ ). El índice glicémico fue de  $58,07 \pm 8,4$  y  $60,7 \pm 2$  para FG y FE respectivamente en los controles, sin diferencias significativas; y un valor de  $65,16 \pm 0,2$  y  $68,06 \pm 1$  en los sujetos diabéticos ( $p < 0,011$ ). **Conclusiones:** La evidencia práctica sugiere que estas fórmulas específicas para diabetes edulcoradas con fructosa y sucralosa pueden atenuar la respuesta glucémica e insulinémica post-prandial, tanto en sujetos sanos como en diabéticos tipo 2, garantizando una velocidad de absorción más lenta.

**Palabras clave:** AUC, formulas enterales, HOMA, triacilglicéridos, diabetes.

## Abstract

**Introduction:** The design and approval of specialized formulas in the control of postprandial blood glucose and decreased insulin requirements in diabetic patients remains controversial. The objective of this study was to compare the glycemic response and subsequent intake insulinemic to two specific enteral formulas for diabetics in healthy adults and in patients with type 2 diabetes.

**Methods:** 11 healthy subjects and 6 with type 2 diabetes mellitus), age between 25 and 56 years. They are attending the Faculty of Medicine of the University of Zulia. Experimental study randomized type, double-blind crossover. Two tests for each of enteral formulas, with an interval of one week, with different sequences. Blood samples at times 15, 30, 45, 60, 90 and 120 min (2 h) were obtained in the controls, also in diabetic adding 150 minutes and 180. The formulas were evaluated (GlucernaSR® (FG) and Enterex Diabetic®, (FE). The postprandial glycemic response was evaluated as incremental area under the curve (IAUC) using the trapezoidal method, the program was used NCSS 2007. Data are expressed as mean and software used SPSS 17.0 **Results:** The incremental area under the curve was to  $11601 \pm 272$  and  $12857 \pm 422$  GlucernaSR® to Enterex Diabetic® ( $p < 0,014$ ); was also occurred in healthy, glycemic curve is flatter and later observed a decreased intake of (FG)  $28656 \pm 123$  when compared to the glycemic curve produced after the consumption (FE)  $29855 \pm 496$  in diabetic patients. ( $p < 0,01$ ). The glycemic index was  $58.07 \pm 8.4$  and  $60.7 \pm 2$  para FG and FE respectively in healthy subjects, significant differences; value and  $65.16 \pm 0.2$  and  $68.06 \pm 1$  diabetic subjects ( $p < 0,011$ ) .**Conclusions:** Practice Evidence suggests that these specific formulas for diabetes sweetened with fructose and sucralose can attenuate the postprandial glycemic and insulinemic response, both in healthy subjects as in type 2 diabetics, ensuring an absorption rate slower.

**Keywords:** AUC, enteral formulas, HOMA, triglycerides, diabetes.

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades no-comunicables más prevalentes con 382 millones de personas afectadas en el mundo para el 2013.<sup>9</sup> La Organización Panamericana de la Salud (OPS) informó que para el año 2011, el número de personas con Diabetes Mellitus en América Latina fue de 62,8 millones y se espera que alcance los 91,1 millones para el año 2030.<sup>167</sup> Específicamente dentro de la fisiopatología de esta enfermedad se ha calificado a la hiperglicemia, como el factor etiológico más relevante de sus complicaciones,<sup>168</sup> investigaciones de orden prospectivo, han demostrado la relación existente entre el desarrollo de las complicaciones macro y micro vasculares con la hiperglicemia, reafirmando que las intervenciones terapéuticas que la disminuyen, son también capaces de reducir el riesgo a padecer especialmente de nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética.<sup>169</sup>

Los costos de gastos médicos generados por la diabetes durante el año 2007 en E.E.U.U fue de aproximadamente 218mil\$, de los cuales las mayores tasas de utilización de servicios sanitarios eran principalmente para los pacientes que padecían esta patología sumado a las complicaciones macro- microvasculares de largo plazo así como también las infecciones dentales ,complicaciones en el embarazo, la cetoacidosis y otras enfermedades subyacentes que conllevaban a un costo económico mayor para la población afectada.<sup>170</sup>

Observaciones epidemiológicas sugieren que el riesgo de desarrollar estas complicaciones en personas con diabetes tipo 2, así como la intolerancia a la glucosa, puede reducirse drásticamente mejorando el control glucémico.<sup>171</sup> A este respecto, una de las terapias dirigidas hacia el control de la glicemia lo constituye la terapia nutricional médica, catalogada como una parte crítica de las guías de tratamiento aceptadas mundialmente para la diabetes mellitus tipo 2, en la cuales destaca la atención dirigida tanto a la cantidad como al tipo de carbohidrato ingerido.<sup>171-172</sup>

Los carbohidratos han recibido en los últimos años críticas negativas, esto posterior a la notoriedad de las dietas altas en proteínas para bajar de peso, asimismo se ha planteado que los carbohidratos resultan más perjudiciales para la enfermedad cerebrovascular que las grasas saturadas.<sup>173-174</sup> Sin embargo la evidencia apoya que algunas fuentes de carbohidratos pueden ser beneficiosas, y otros aportes reportan que no, esto depende del índice glucémico y el contenido glucémico.<sup>78, 175,176</sup>

Los cambios en la dieta en el transcurso de los años hasta la actualidad han sido el aumento del consumo de alimentos ricos en carbohidratos pero pobres en el contenido de fibra, de esta manera enlazado con las cifras ascendientes de obesidad y diabetes.<sup>85</sup> Para esta última existen varios estudios para el control glucémico, se ha demostrado beneficioso el consumo de dietas bajas en IG con respecto a las de alto IG.<sup>89,104</sup> Al respecto, estudios han considerado como crucial la calidad de los carbohidratos en la dieta, aquellos que inducen una rápida elevación de la glucosa en sangre, tienen efectos metabólicos perjudiciales en comparación con aquellos carbohidratos que elevan la glucosa en forma lenta y de manera constante.<sup>177</sup>

En la última década, se han ampliado tanto el número de fórmulas de soporte enteral como el número de fórmulas nutricionales específicas para diabetes, en las cuales se han incorporado diferentes nutrientes, ácidos grasos mono-insaturados, edulcorantes como la fructosa y componentes especiales como la fibra con el objetivo de facilitar el control glucémico.<sup>178</sup> Se ha sugerido que en el soporte nutricional enteral (NE) la utilización de fórmulas con fibra tendrían efectos beneficiosos especialmente en los pacientes diabéticos.<sup>179</sup> Basándose en esta suposición cada día se utilizan más fórmulas con fibra y, paralelamente, aparecen más en nuestro mercado.

Al respecto, se ha reportado que el uso de fórmulas nutricionales específicas en diabetes están relacionadas con la mejora en el control glicémico comparado con fórmulas nutricionales estándar que son generalmente más altas en carbohidratos (de índice glicémico más elevado) más bajas en grasas y en fibra.<sup>158</sup>

Las recomendaciones dietéticas actuales para las personas con diabetes se centran en las cantidades relativas de tipos de carbohidratos y lípidos.<sup>180</sup> Dado que esta patología es cada vez más común, y aun cuando el tema de las fórmulas específicas para diabetes sigue siendo motivo de controversia, el diseño y aprobación de fórmulas especializadas en el control de la glicemia post-pandrial y en la disminución de los requerimientos de insulina en pacientes con diabetes se considera una práctica alterna para ayudar a mantener la euglicemia en estos pacientes. Por tal motivo, el objetivo de éste estudio fue comparar la respuesta glicémica e insulinémica posterior a la ingesta de dos fórmulas enterales específicas para diabéticos en adultos sanos y en sujetos con diabetes tipo 2.

## **MATERIALES Y MÉTODOS:**

### **Sujetos sanos:**

Los sujetos cumplieron los criterios de inclusión, es decir, estado nutricional normal (Índice de Masa Corporal normal, oscilando entre 18.4 a 24.9 Kg/m<sup>2</sup>), según la fórmula de Quetelet, ausencia de enfermedades crónicas o historia familiar de Diabetes Mellitus, sin tratamiento médico por prescripción y con valores bioquímicos normales. Se excluyeron aquellos sujetos que presentaron valores de glicemia basal por encima de 100 mg/dl.

### **Sujetos diabéticos:**

Los criterios de inclusión en los diabéticos fueron hombres y mujeres con edades entre los 45 y 60 años, con diagnóstico de diabetes tipo 2 de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de la Diabetes (ADA),<sup>1</sup> uso demostrado de hipoglucemiantes orales durante al menos dos meses anteriores a la selección y con un índice de masa corporal entre 18,5 kg / m<sup>2</sup> y ≤ 35kg / m<sup>2</sup>. A su vez se excluyeron los individuos con diabetes tipo 1 que utilizaban insulina exógena y cualquier persona con antecedentes de cetoacidosis diabética, insuficiencia cardíaca congestiva, gastroparesia grave, enfermedad renal o aquellos que habían padecido de infarto al miocardio o accidente

cerebrovascular, trastorno de la coagulación o sangrado, enfermedades hepáticas o enfermedades infecto-contagiosas como tuberculosis, hepatitis B o C, o VIH.

También cualquier infección activa que requiera medicación u hospitalización, o aquellos que habían sido sometidos a cirugía. Los pacientes que poseían tratamiento con insulino terapia o corticosteroides en los últimos tres meses o antibióticos en las últimas tres semanas, no fueron seleccionados. De igual forma, aquellos pacientes que tomaban antihipertensivo, hipolipemiantes, fármacos para la tiorides, suplementos dietéticos que podrían afectar profundamente la glucosa en sangre, fueron anulados.

El estudio fue llevado a cabo de acuerdo con la Guía de Buenas Prácticas Clínicas, todas las regulaciones de privacidad aplicables, alimentos y regulaciones de la administración y los principios éticos respectivos. Por el cual se obtuvo el consentimiento informado del Comité de Ética del mencionado centro de investigación, basada en la declaración de Helsinki.<sup>181</sup>

#### **Diseño del estudio:**

Se realizó un estudio experimental de tipo aleatorizado, cruzado y doble ciego. Todos los sujetos fueron sometidos aleatoriamente a 5 pruebas de consumo (2 para cada una de las fórmula enterales), y una para el producto de referencia (solución glucosada), con un intervalo de 1 semana entre cada prueba, con diferentes secuencias. El número de repeticiones de cada sesión fue realizado en cada sujeto de acuerdo con las últimas consideraciones metodológicas para el protocolo de respuesta glicémica e índice glicémico publicadas en el 2009.<sup>93</sup>

#### **Prueba de Alimentos:**

Los sujetos recibieron instrucciones de actividad física a < de 90 min por semana, e indicaciones dietéticas específicas por parte de un profesional de la nutrición antes de cada visita, las cuales incluían consumir al menos un promedio de 150 g de carbohidratos por día durante los tres días anteriores a cada sesión, confirmado con un registro de alimentos de 72 h; ningún alimento con cafeína ni leguminosas fue permitido la noche anterior. Se les solicitó evitar el consumo de alcohol o tabaco y restringir el ejercicio vigoroso en las 24 horas previas a cada prueba, así como la adopción del retraso de la dosis matutina de los medicamentos orales anti-hiperglucémicos.

**Procedimiento:**

Los participantes acudieron al laboratorio en ayuno de 10 horas a las 7:00 a.m. durante 6 días distintos. Se tomaron muestras de sangre (0.5 ml) de forma capilar (por duplicado) antes del inicio de cada prueba con el objeto de asegurar concentraciones de glucosa inferiores a 100 mg/dL. (en los controles) y entre  $\geq 60$  mg y  $< 300$  mg en los diabéticos. Inmediatamente de tomadas las muestras basales, al sujeto se le dio a consumir en un período estandarizado no superior a los 15 min, el producto enteral asignado aleatoriamente, o la solución glucosada junto con 250 ml de agua. Posteriormente, se obtuvieron muestras de sangre a los tiempos 15, 30, 45, 60, 90, y 120 min (2 h) en los controles, igualmente en los diabéticos adicionando el minuto 150 y 180. (3 h). Esa diferencia en tiempo está fundamentada en que la curva glicémica es más lenta en los diabéticos que en los sujetos sanos.

**Fórmulas evaluadas:**

Las fórmulas evaluadas fueron (GlucernaSR® (FG) de Laboratorios Abbott, C.A.<sup>182</sup> y Enterex Diabetic®, Victus, C.A (FE)<sup>183</sup>. La primera fue suministrada en una cantidad de 237 ml. La (FG) contiene maltodextrina, fructosa y maltitol como fuente de carbohidratos, polisacáridos de la soya y fructo-oligosacáridos (FOS) como fibra dietética; la fuente lipídica es ácido oleico y aceite de soya; la fuente proteica es caseinato de calcio; y está suplementado en cantidades variables con vitaminas y minerales.

La (FE) es una fórmula de presentación líquida, suministrada en una cantidad de 232 ml la cual posee 29.9 gr de carbohidratos con ingredientes como maltodextrina, caseinato de Sodio, aceite de cártamo, caseinato de calcio, fibra (fibra de soya, goma arábica, goma guar), aceite de canola, vitaminas y minerales.

### **Análisis de las Muestras:**

A ambos grupos se les tomó muestra de sangre en ayunas a partir de las 7:00 a.m. después de un ayuno nocturno de 12 horas para las determinaciones iniciales de glucosa, insulina y perfil lipídico, posteriormente de haber desayunado, se tomó una nueva muestra post-prandial (2 horas después) en los controles para determinar glucosa e insulina y comprobar los criterios diagnósticos.

Estas determinaciones se hicieron con el fin de evaluar los parámetros bioquímicos de inclusión de los sujetos. La glicemia y el perfil lipídico fueron cuantificados a través de métodos enzimáticos (Human GMBH, Germany), los mismos incluyen: colesterol total (mg/dl), colesterol- HDL (mg/dl) y triacilglicéridos (mg/dl). El colesterol-LDL (mg/dl), colesterol VLDL (mg/dl) fue determinado por la fórmula de Friedewald y el HDL-no colesterol fue calculado por la adición de LDL-c y el VLDL-c. La insulina se midió con el método de radio inmuno análisis utilizando un *kit* comercial (DRG); los coeficientes de variación intra e interensayo para el método fueron de 5,1% y 7,1%, respectivamente, con una sensibilidad de 1,2 LtIU/ml.

Las muestras de glicemia capilar fueron determinadas en el tiempo basal con glucómetros de Marca Optium Xceed®, y cintas reactivas denominadas medisense Optium®, cuya composición posee la enzima Glucosa Deshidrogenasa (Microbial) >0.03 U, con una fluctuación no más del 3.8% al 5.2% y un margen de ensayo de 20-500 mg/dl de glucosa.

### **Análisis Estadístico**

#### **Incremento del Área bajo la curva:**

La respuesta glicémica postprandial fue evaluada como área de incremento bajo la curva (IAUC) a las 2 h en los controles y a las 3 h en los sujetos diabéticos. El método empleado es el recomendado para la realización de este tipo de análisis.<sup>13</sup> La IAUC se calculó

geométricamente utilizando el método trapezoidal, y en este caso las áreas que caen bajo el valor de glicemia de ayuno no son consideradas.

La IAUC para glucosa y para la fórmula fueron evaluadas individualmente para cada día de medición. Así se obtuvieron, 2 para cada fórmula enteral. Para el cálculo de las AUC, se utilizó el programa NCSS 2007.

Los datos se expresan como la media y DE a menos que se indique lo contrario. Previo a los análisis se evaluó la normalidad en la distribución de los datos, mediante el test de Shapiro-Wilk. Junto a ello, se determinó la homogeneidad de las varianzas, mediante la prueba F. Estos análisis mostraron una distribución no paramétrica de los datos. Con el fin de evaluar diferencias estadísticas entre las variables, se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney. Se consideró significativa la diferencia cuando el valor de alfa fue inferior a 0.05. Todos los análisis se hicieron con el software SPSS 17.0

## RESULTADOS

La media  $\pm$  (DE) de la edad, peso, estatura, IMC y circunferencia abdominal de los controles fue de 29,49 años  $\pm$  (5,4); 62,6 Kg  $\pm$  (9,5); 162,9  $\pm$  (8,6); 23,44 (Kg/m<sup>2</sup>)  $\pm$  (1,7) y 75.82  $\pm$  (4,5) respectivamente. La media  $\pm$  (DE) de insulina basal, fue de 11,9  $\pm$  (4,2) e índice de homa es de 1.63  $\pm$  (0,48). En los valores de glicemia, colesterol y triglicéridos se observó una media  $\pm$  (DE) de 164,91  $\pm$  (18,6); 146.7  $\pm$  (24,05); y 61,10  $\pm$  (22,89). En los sujetos diabéticos destacó la media  $\pm$  (DE) de edad 54,57  $\pm$  (4,6), peso 79,74  $\pm$  (5,44) talla 1,61  $\pm$  (0,05) e IMC de 30,48 Kg/mt<sup>2</sup>  $\pm$  (0,04). La media  $\pm$  (DE) en la glicemia, colesterol y triglicéridos fue de 150  $\pm$  209,05  $\pm$  (5,57) de 166,73  $\pm$  18,84.

### Área de incremento bajo la curva:

La media y la  $\pm$  (DE) del área de incremento bajo la curva (IAUC) se muestra en la tabla 2, para todas las fórmulas estudiadas tanto en los sujetos sanos como en los diabéticos. En los controles, se evidenció una diferencia significativa de ( $p < 0,0001$ ) entre GlucernaSR® (FG) 11601  $\pm$  272 y el producto de referencia (SG) 13809  $\pm$  135 (SG). Al estudiar las comparaciones del (IAUC) entre ambas fórmulas en los sujetos sanos, se

observa una diferencia estadística de ( $p < 0,014$ ); entre GlucernaSR® (FG)  $11601 \pm 272$  y Enterex Diabetic (FE)  $12857 \pm 422$ . De igual modo, al comparar el (IAUC) de las fórmulas posterior al consumo en los pacientes diabéticos, se observa un valor para la solución glucosada de  $39720 \pm 483$ ; para la (FG) un valor de  $28656 \pm 123$  y para (FE) un área de  $29855 \pm 496$ , con una diferencia significativa de ( $p < 0,01$ ) entre estas últimas. Así mismo, comparando con el producto de referencia, se evidencia una diferencia estadística de ( $p < 0,0001$ ) entre la solución glucosada (SG) y las dos formulaciones en los diabéticos.

### **Respuesta Glicémica:**

El perfil glicémico posterior a la ingesta de glucosa y a las fórmulas enterales de ambos grupos se muestran en la figura 1 y 2 así como las diferencias de tiempos entre las curvas. En los controles, posterior a la ingesta de las fórmulas enterales, la concentración máxima de glucosa fue alcanzada a los 30 minutos con una diferencia significativa de  $p < 0,007$ .

Luego del consumo de ambas fórmulas nutricionales, en los sujetos sanos, los niveles de glicemia disminuyeron de forma similar a las concentraciones de ayuno en el minuto 105 destacando un descenso previo en el minuto 60; con una nueva alza de la glicemia para la fórmula (FE) en el minuto 90 y con una diferencia significativa de  $p < 0,05$  con respecto a la (FG).

En los diabéticos, las diferencias en la concentración de glucosa plasmática entre ambas fórmulas fueron dadas entre los 30 y 60 minutos; con un máximo incremento glicémico producido después de la ingesta de las dos bebidas; específicamente en el minuto 45; alcanzando concentraciones de 178,9 para la (FG) y 189,2 la (FE) con una diferencia significativa de ( $p < 0,02$ ). Al término del período de medición los valores de glicemia permanecieron más altos que el nivel de ayuno ( $p < 0,05$ ), para ambas fórmulas. Cabe destacar que igualmente como ocurrió en los sanos, la curva  $\pm$ glicémica se observó más aplanada y disminuída posterior a la ingesta de la (FG) al compararla con la curva glicémica producida tras el consumo de la (FE) en pacientes diabéticos.

### **Índice glicémico y carga glicémica:**

Se expresan como la media y (DE) en la tabla 4. El índice glicémico, calculado en los controles fue de  $58,07 \pm 8,4$  y  $60,7 \pm 2$  para FG y FE respectivamente; sin diferencias significativas; mientras que en los sujetos diabéticos se encontró un valor de  $65,16 \pm 0,2$  y  $68,06 \pm 1$  ( $p < 0,011$ ). Con respecto a la carga glicémica no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos en ninguno de los dos grupos.

### **DISCUSION**

En este estudio la media y (DE) del área bajo la curva fue distinta significativamente, con respecto a la Glucerna SR (FG) y a la solución glucosada, así como también se encontró una diferencia significativa entre los dos tratamientos, tanto en los controles ( $p < 0,014$ ), como en los diabéticos ( $p < 0,01$ ), sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas entre el índice glicémico y la carga glicémica en ninguna de las dos fórmulas, pero sí entre grupos con respecto al índice glicémico del Enterex Diabetic (FE), resultando más bajo para el grupo control que para el de los sujetos con diabetes tipo 2. ( $p < 0,011$ ).

La literatura reporta la estabilidad de la curva más amplia en los sujetos diabéticos que en los sanos. Sin embargo estudios corroboran que la variabilidad en la respuesta glicémica siempre es elevada en ambos grupos.<sup>161</sup> Se ha demostrado que la respuesta postprandial de la glucosa en sangre, es un factor de riesgo tanto para las complicaciones micro y macro- vasculares, lo cual se encuentra influenciado profundamente por la composición específica de la dieta de estos pacientes.<sup>184</sup> Cabe destacar que la medida de la rapidez con la que la glucosa llega al torrente sanguíneo se denomina el índice glucémico (IG) de los alimentos, mientras que la carga glucémica (GL) muestra el efecto glucémico general de una cantidad específica de alimento.<sup>185</sup>

El índice glucémico (IG) representa las AUC de las excursiones de la glucosa postprandial después de la ingestión de un determinado alimento, en comparación con la excursión postprandial de una cantidad idéntica de carbohidratos de un alimento de referencia (ya sea glucosa o pan blanco).<sup>92, 104</sup> Revisiones recientes establecen que el IG bajo se ha asociado con un menor riesgo de DM2,<sup>104</sup> de igual manera reportan que estas dietas

reducen la glucosa en ayuno y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en aquellos sujetos con disglucemias.<sup>89</sup> Además, una revisión ha indicado que las dietas de IG bajo reducen los niveles de HbA1c en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2,<sup>186</sup> y un reciente meta-análisis ha mostrado una pequeña mejora significativa en los niveles de HbA1c y HDL-colesterol por la ingesta de dietas de IG bajo específicamente en pacientes con DM2.<sup>187</sup> La respuesta glicémica posterior al desayuno parece ser un enfoque idóneo en el tratamiento DM2, ya que las excursiones de glucosa postprandial son más altas en la mañana que más tarde en el día.<sup>188</sup> Esto se debe probablemente a un ritmo día-noche de sensibilidad a la insulina con insensibilidad a la insulina más pronunciada en la mañana que en la noche en pacientes con DM2.<sup>189</sup> Sin embargo, los estudios que investigan los desayunos de IG bajo en los individuos con DM2 han producido resultados contradictorios.

Existe controversia sobre qué papel tiene la ingesta de carbohidratos, el IG y la CG sobre algunos factores de riesgo para el individuo, entre los cuales se estudió la enfermedad cerebro vascular (ECV) en un metanálisis realizado por Cai y cols. El cual constó de 7 estudios prospectivos los cuales analizaron a 225.000 participantes procedentes de 6 países diferentes los cuales concluyen que el IG alto no se asoció con el riesgo de ECV (RR combinado = 1,10; IC del 95%: 0,99 a 1,21); el CG es un factor de riesgo para ECV (RR combinado = 1,19; IC del 95%: 1,05 a 1,36) y no se encontró asociación significativa entre el alto consumo de hidratos de carbono y la ECV, sin embargo se necesitan más investigaciones para verificar el presente metanálisis y estudiar los mecanismos asociados.<sup>190</sup>

Investigaciones afirman que las fórmulas específicas para la diabetes a menudo contienen hidratos de carbono que son digeridos y absorbidos más lentamente al compararlas con las fórmulas estándar. Voss y cols. reportan en un análisis realizado en 48 individuos diabéticos, en el cual se compararon 2 formulas específicas SDC (carbohidratos de absorción lenta); AGS (Ácidos grasos saturados) y formula estándar, concluyendo que el uso de SDC fórmula específica para la diabetes baja en hidratos de

carbono obtuvo como resultado una menor respuesta postprandial a la glucosa en sangre postprandial en comparación con el de la fórmula estándar. La fórmula también es rica en carbohidratos de lenta digestión y grasas monoinsaturadas y -3 ácidos grasos (COSUDE) produciendo significativamente menores respuestas de glucosa e insulina y mayores niveles de GLP-1 en presencia de menores concentraciones de insulina estadísticamente significativas. Estos resultados apoyan la idea de que la cantidad y calidad de los hidratos de carbono y la grasa puede jugar un papel importante en el manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y podría dar lugar a una mejor función de las células beta en el largo plazo.<sup>191</sup>

Sin embargo, la recomendación de las guías clínicas del ASPEN para el uso de las fórmulas específicas en diabetes se basa en sólo dos estudios publicados en 2003 y 2005.<sup>128</sup> Razón por la cual este organismo, recomienda actualmente más investigación sobre el uso de este tipo de producto. Sin embargo, una revisión sistematizada y meta-análisis del soporte nutricional enteral y del uso de fórmulas específicas para diabetes conducidos por Elia logró determinar los beneficios de este tipo de soporte en pacientes con diabetes 1 y 2.<sup>127</sup>

En este estudio, la curva glicémica posterior a la ingesta de (FG) fue más disminuída que la curva producida tras la ingesta de (FE), posiblemente dada por la diferencia en su composición nutricional. La (FG) contiene polisacáridos de la soya, igualmente fructooligosacáridos, como fuente de fibra dietética; con una proporción de 7g por porción de 237ml; mientras que la (FE) contiene una concentración de fibra de 3g por porción de 237ml, derivada de los polisacáridos de la soya, goma arábica y goma guar. El tipo y la cantidad de fibra son igualmente relevantes en la velocidad de absorción del carbohidrato ingerido, especialmente en los productos líquidos, la fibra ejerce un rol importante aportando viscosidad a la formulación y mejorando la curva glicémica. Ambas fórmulas experimentales obtuvieron una respuesta glicémica más disminuída, en donde el tipo y la cantidad de fibra pudieron haber influido en su lenta absorción.

De igual manera la fórmula (FE) es edulcorada con sucralosa, mientras que la FG contiene fructosa, diversos estudios afirman que aún los edulcorantes artificiales, a pesar

de que no son absorbidos a nivel intestinal pueden potencialmente inducir a la secreción de insulina pancreática a través del sistema nervioso central, mediante el proceso de señalización remitida hacia el cerebro, posterior a la degustación del sabor dulce del alimento, sin embargo poseen la ventaja del nulo aporte calórico.<sup>192</sup>

Con respecto a la fructosa, endulzante calórico del cual su vía metabólica no depende de la insulina, estudios afirman que posee un bajo índice glicémico<sup>128</sup> y que ha sido utilizada en distintas fórmulas dirigidas al control de la glicemia post-prandial, sin embargo otros autores afirman que su metabolismo hepático puede producir niveles de glucosa más elevados y dirigidos al torrente sanguíneo, aún cuando otros explican que la producción es muy lenta, debido a que inicialmente la se califica al proceso de absorción como más lento frente a la sacarosa.<sup>136</sup>

Por otra parte, De Luis y col en España, compararon respuestas glucémicas e insulinémicas a dos fórmulas enterales isocalóricas en pacientes con DM2, concluyendo que aquellos pacientes que recibieron la fórmula específica para diabetes presentaron significativamente menores medias de AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub> y T<sub>mx</sub> en las curvas de glucemia, también presentaron menores medias de AUC<sub>0-t</sub> y C<sub>max</sub> en las curvas de insulinemia.<sup>161</sup>

En el presente análisis se evidenció que la FG tiene mejor perfil glicémico con respecto a la FE, así como lo establecen González y cols. En un estudio aleatorizado, simple ciego, cruzado que se llevó a cabo en 14 jóvenes sanos, no obesos, en cuyos resultados establecen que los niveles de glucosa en el minuto 120 fue significativamente menor después de recibir glucerna SR con respecto a Enterex Diabetic, esta resulto en general en una reducción en las áreas bajo la curva de manera significativa de la glucosa y la insulina, así como la secreción total de insulina con una tendencia a reducir su primera fase y sumándole un aumento en la sensibilidad de la insulina.<sup>193</sup>

Un reporte de González y cols. En un análisis que consto de 10 individuos sanos los cuales se incluyeron en un ensayo clínico para la evaluación del metabolismo glucosídico e insulínico posterior a la ingesta de 2 suplementos nutricionales GC Boost versus Enterex Diabetic, en el cual una sola administración de GC Boost en individuos sanos

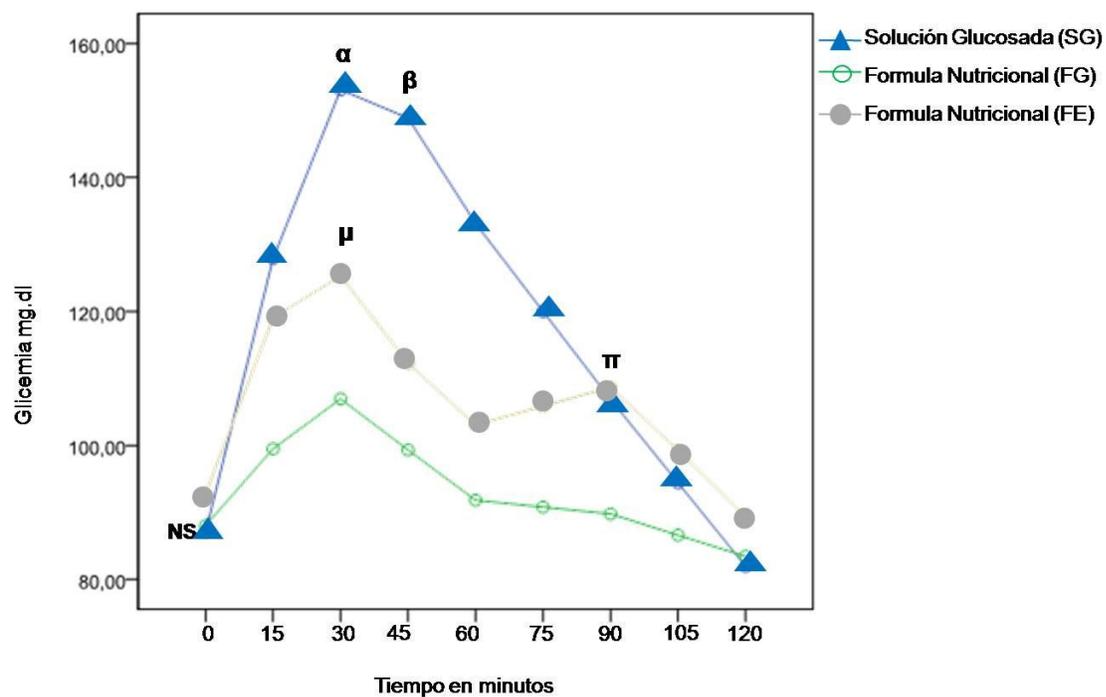
mostro menor secreción de insulina y mayor sensibilidad a esta en comparación con Enterex diabetic<sup>194</sup>.

Posteriormente se presentan resultados que difieren de los anteriores, este constó de 14 individuos jóvenes, sanos con una edad promedio de 21,7 años, el cual concluyó que una sola administración de Enterex Diabetic en individuos sanos disminuyó las concentraciones de glucosa e insulina en 120 minutos sin ninguna modificación de los niveles de triacilglicéridos.<sup>195</sup>

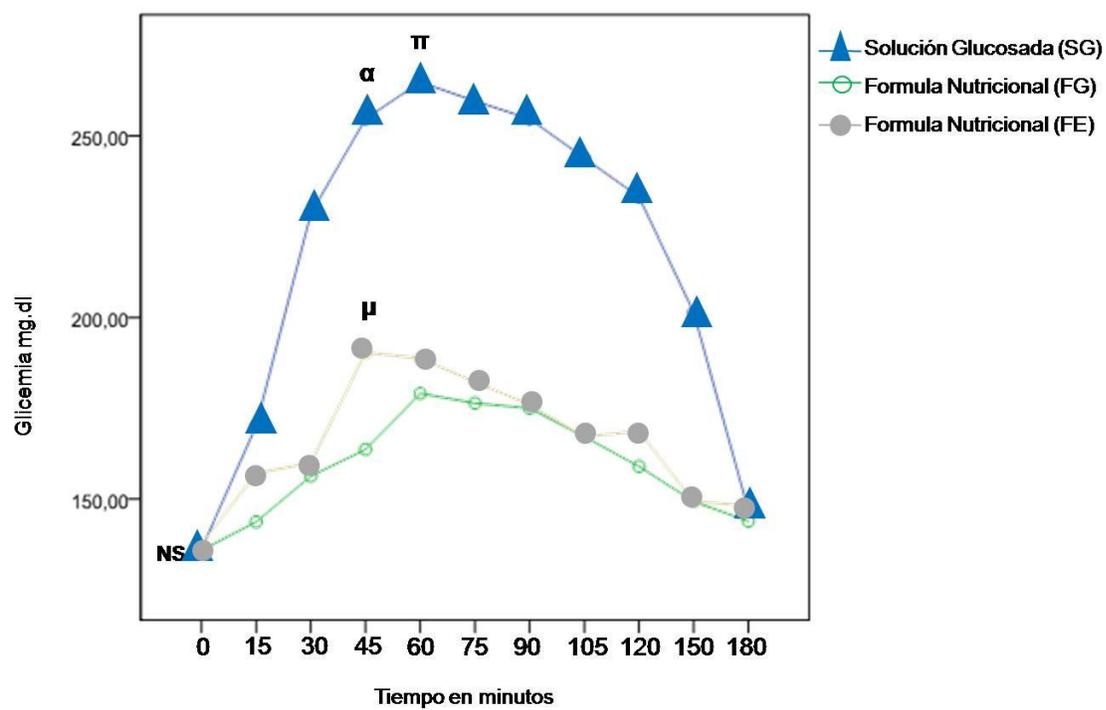
Otros análisis han permitido estudiar diferentes fórmulas tal y como se reporta en un estudio <sup>130</sup> donde compararon las respuestas glucémicas e insulínica tras la ingestión de fórmulas enterales desarrolladas recientemente específicas para la diabetes en comparación con una fórmula estándar y una rica en grasas, sugiriendo que las fórmulas enterales específicas para la diabetes que son ricas en carbohidratos de digestión lenta son igualmente eficaces en la atenuación de la respuesta glicémica postprandial como las fórmulas enterales de alto contenido de grasa sin elevar la respuesta de triglicéridos en plasma<sup>130</sup>. Efectos similares se han encontrado en diversos estudios con las proteínas sobre de la glicemia e insulina; especialmente con la proteína lactosérica; de la cual se han reportado cambios en la glucosa oral en sujetos sanos, y pareciera no estar afectado por el ayuno insulinémico.<sup>196</sup>

## **CONCLUSIONES**

Este estudio pone en evidencia práctica que las fórmulas específicas para diabetes edulcoradas con fructosa y sucralosa pueden atenuar las curvas glucémicas e insulínicas producidas posterior a su consumo, no solo confirmadas en el paciente sano sino además en el paciente diabético, garantizando una velocidad de absorción más lenta. Estudios futuros longitudinales y prospectivos tras el consumo de estas fórmulas serían de gran utilidad para confirmar los efectos metabólicos a largo plazo en pacientes de este grupo, especialmente en valores como la hemoglobina glicada.



**Figura 1.**-Curvas de Glucosa después del consumo de bebidas comerciales específicas para diabéticos Glucerna SR(FG) Enterex Diabetic (FE), y solución glucosada (SG) en sujetos sanos. Diferencias significativas entre  $\alpha$ : Glicolab (SG) y Glucerna (FG)  $p < 0,0001$ ;  $\beta$ : Glicolab (SG) y Enterex (FE)  $p < 0,003$ ;  $\mu$ : Glucerna (FG) y Enterex (FE)  $p < 0,007$ ;  $\pi$ : Glucerna (FG) y Enterex (FE)  $p < 0,05$ .



**Figura 2.-** Curvas de Glucosa después del consumo de bebidas comerciales específicas para diabéticos Glucerna SR(FG) Enterex Diabetic(FE), y solución glucosada(SG) en sujetos con diabetes tipo 2. Diferencias significativas entre  $\pi$ : Glicolab(SG) y Glucerna(FG)  $p < 0,0001$ ;  $\alpha$ : Glicolab(SG) y Enterex(FE)  $p < 0,009$ ;  $\mu$ : Glucerna(FG) y Enterex(FE)  $p < 0,02$ .

Tabla 2. Comparación del área bajo la curva según el tipo de fórmula

<i>Área bajo la curva(mg/dL/min)</i>			
Sujetos sanos	<b>Glycolab®</b>	<b>(FG)</b>	<b>(FE)</b>
<b>Total</b>	13809 ± 1359 <sup>a</sup>	11116±987 <sup>b</sup>	12697±1145
Sujetos Diabéticos	39720 ± 413 <sup>c,d</sup>	28656± 123 <sup>e</sup>	29855±496

(FG)=Glucerna. (FE)=Enterex .Letras distintas indican diferencias significativas a=p 0,0001 con (FG).b=p 0,014 con (FE) en sujetos sanos. c, d=0,0001 con (FG) y con (FE)en sujetos diabéticos. e=p 0,01 con (FE) en sujetos diabéticos.

Tabla 3. Comparación del índice glicémico según el tipo de fórmula

<i>Índice Glicémico</i>		
Sujetos sanos	<b>(FG)</b>	<b>(FE)</b>
	58,07±8,4 2	60,7±
Sujetos diabéticos	65,16±0,2 <sup>a</sup>	68,06±1

Letras distintas indican diferencias significativas. Diferencia de a=0,011 para (FE) entre sanos y diabéticos.

Tabla 4. Comparación del índice glicémico y carga glicémica según el tipo de tratamiento.

GI/ Glucosa	Tamaño de la Porción	CHO disponibles(g)	CG/Glucosa
(FG) 58,07±8	237 ml	29 g	16,8± 2,4
(FE) 60,7±7 <sup>a</sup>	237 ml	27 g	16,3±1,9
(FG) 65,4±1,2	237 ml	29 g	18,9± 1,2
<b>Diabéticos</b>			
(FE) 68,1±0,2	237 ml	27 g	18,3±2,4

\*No se observaron diferencias significativas entre las cargas glicémicas de las fórmulas para ninguno de los grupos.

### CAPÍTULO III:

#### **Evaluación fisicoquímica de la fibra de Linaza (*Linum usitatissimum* L.) y su efecto sobre la respuesta glicémica e insulínica de una bebida en adultos sanos.**

Angarita L.<sup>2</sup>, López J.<sup>3</sup>, Parra.K.<sup>2</sup>, Aparicio D.<sup>2</sup>, Céspedes V<sup>2</sup>., Uzcátegui M<sup>2, 3</sup> Higüera A.

Reyna N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Tecnología de Alimentos. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia –<sup>2</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia –<sup>3</sup> Departamento de Agronomía. Facultad de Agronomía. Universidad del Zulia – Venezuela. Departamento de Medicina. <sup>3</sup> Universidad de Córdoba -España.

Núcleo de Salud. Apdo. 15165. Maracaibo, Zulia. Venezuela. Teléfono: (0261) 4127201

***Aceptado a publicación en: Revista de la Facultad de Agronomía de la Universidad del Zulia  
Diciembre (2015) Vol. 32(4)***

## Resumen

Los compuestos bio-activos de la linaza, además del efecto hipoglicemiante de la fibra soluble, podrían ser útiles en la formulación de productos específicos para diabéticos. En el presente estudio se pretendió comparar la composición química de la semilla molida y entera en una variedad canadiense de (*Linum usitatissimum L.*) y determinar el efecto de la fibra de la linaza molida, sobre la respuesta glicémica e insulínica en una bebida con selección de carbohidratos en adultos sanos, contribuyendo así al diseño de productos alimenticios para el control de la Diabetes mellitus. Las variables a medir en la linaza fueron: contenido de humedad, proteínas, grasa, cenizas, fibra dietaria total, (soluble e insoluble), además del ácido cianhídrico (HCN) equivalente. Se estudiaron 2 concentraciones de fibra distintas en la bebida; (BP) la original: (0,76 g.100 ml) y la modificada (BPL) al agregarle linaza molida (3,38 g.100 ml). Se observaron diferencias para todos los parámetros químicos entre ambas muestras de linaza, excepto cenizas. La cantidad de (HCN) encontrada en la linaza molida fue reducida con el proceso de tostado y no resulta insegura para consumo humano. El índice glicémico resultó más bajo para la (BPL) (56,40±6) que para la (BP) (58,07±8); y al compararlo con el pan blanco (68,75±1), se encontró una diferencia de (p<0,002). La carga glicémica resultó intermedia para ambas bebidas, sin incremento significativo en la insulina; sugiriendo que la adición de fibra de linaza podría producir una velocidad de absorción intestinal más lenta de la glucosa.

**Palabras claves:** Bebida, respuesta glicémica, linaza, fibra

**Abstract**

There is a great interest of the industry on food components physiologically active in flaxseed, besides the hypoglycemic effect of soluble fiber, which could be useful in developing specific polymer drinks for diabetics. In order to compare the chemical composition on whole and ground seeds of a canadian variety of (*Linum usitatissimum* L.) and also to determine the effect of ground flax fiber on the glycemic and insulin response in a carbohydrate selected drink in healthy adults as an alternative to the design foodstuffs in controlling Diabetes mellitus. Moisture, protein, fat, ash, total dietary fiber (soluble and insoluble) was determined, plus hydrocyanic acid HCN equivalent. Two different fiber concentrations in commercial beverage to study their glycemic response were used; (BP) (the original: Fiber 0, 77 g.100 ml and the modified (BPL) to add ground flaxseed (3.33 g.100 ml). Significant differences in all chemical parameters on both seed samples except ashes were observed. The amount of HCN found in the ground sample not unsafe for human consumption and was significantly reduced by the roasting process. The glycemic index was intermediate and lower for (BPL) (56, 40±6) than for (BP) (58, 07±8); glycemic load was intermediate, with no significant increase in the insulin. Suggesting a possible decrease in the rate of absorption of glucose in the blood with addition of fiber flaxseed.

**Keywords:** Drink, glycemic response, flaxseed, fiber.

## Introducción

La semilla derivada del cultivo de linaza, (*Linum usitatissimum* L.), familia Linaceae es empleada como oleaginosa con nutrientes beneficiosos que hacen distinguirla del girasol y de la canola. Sus cultivos se han expandido en 50 países, principalmente en Canadá, China, Estados Unidos y en la India según Morris y Vaisey-Genser (2003).<sup>197</sup> A pesar de que antiguamente, su producción se había orientado hacia la elaboración de aceite de uso industrial, actualmente existe un creciente interés por consumir la semilla como alimento funcional,<sup>198-199</sup> dada la cantidad de fibra dietética, ácidos grasos poliinsaturados (ácido alfa-linolénico, ALA), lignanos, y compuestos fenólicos que posee, con un posible efecto anti-carcinogénico y anti-hipercolesterolémico, tal como indican Babu y Wiesenfeld.<sup>200-201</sup>

La semilla de linaza está constituida por un 40% de lípidos, 6 % de carbohidratos, un 30% de fibra dietética y un 22 % de proteína de alta calidad con un perfil aminoacídico similar al de la soya.<sup>199,202</sup> Su composición depende de factores como la variedad, la zona de producción, la época en que se cultiva, entre otros.<sup>200</sup> La fibra dietética (soluble: insoluble), oscila entre 20:80 a 40:60<sup>199</sup> con mucílagos y gomas del 7 a 10 %.<sup>203</sup>

La fracción de fibra soluble y otros componentes de la linaza además de estimular las evacuaciones y prevenir el cáncer del colon, podrían afectar potencialmente la secreción de insulina y su mecanismo de acción en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en plasma.<sup>146, 147,203</sup> Debido a los potenciales beneficios de esta fibra dietética, la industria alimentaria ha desarrollado productos alimenticios con la incorporación de linaza.<sup>204-206</sup> A este respecto, Atkinson *et al.* en 2008, presentaron una tabla internacional de valores de índice glicémico (IG) y carga glicémica (CG), mediante la cual han clasificado los productos alimenticios ricos en esta semilla con un bajo valor en el índice glicémico. <sup>92</sup>

Este indicador (IG), propuesto por Wolever *et al.*<sup>207</sup> es utilizado para categorizar a los alimentos ricos en carbohidratos, según sus efectos sobre la respuesta de la glucosa post-prandial. Las dietas de bajo índice glicémico, y de lenta absorción, pueden reducir el riesgo dietético de padecer de Diabetes *Mellitus*<sup>92</sup> En el mercado actual para diabéticos, tal como aseguran De Luis *et al.*, existen bebidas de alimentación enteral específicas para facilitar el control glicémico; cuyo contenido de fibra podría incidir en estas respuestas.<sup>208</sup>

No obstante, éstos indicadores aún no han sido totalmente estudiados en la mayoría de estos productos. (Luis *et al.*, 2013).<sup>208</sup> Diversos estudios tal como lo reporta Figuerola *et al.*<sup>209</sup> aseguran que la fibra dietética de la linaza, específicamente la goma por sus propiedades reológicas, puede aportar viscosidad y textura a los alimentos donde se incorpora, lo cual podría considerarse como una alternativa útil en la fabricación de productos líquidos. Dentro de este contexto, en un estudio realizado por Marco *et al.* Se logró la incorporación de la goma de linaza a productos lácteos, los cuales permiten mantener la concentración de los compuestos bioactivos de esta oleaginosa.<sup>210</sup>

Por otra parte, al ser transformada la semilla entera en harina o en grano molido, se incrementa la factibilidad que tiene esta semilla para ser incorporada en la formulación de distintos alimentos ya que permite el aumento del tiempo de almacenamiento, disminuye el volumen por unidad de masa, mejora la biodisponibilidad y además la digestibilidad de sus componentes, tal como señalan Morris y Vaisey-Genser.<sup>197</sup>

Sin embargo es menester indagar sobre la modificación de la composición química tras el proceso de molienda en la linaza, especialmente en el contenido de fibra soluble, pues de acuerdo a nuestra hipótesis, diversos procesos tecnológicos pudieran afectar la cantidad de fibra resultante en la torta remanente, la cual está en capacidad de producir respuestas glicémicas e insulínicas adecuadas al incorporarla a alimentos líquidos, específicamente a las bebidas con selección de carbohidratos.

En este sentido, estudios como el de Ganorkar y Jain han reportado la acción hipoglicémica de esta semilla, pero pocas investigaciones han estudiado el efecto de la fibra del grano molido, al incorporarla a productos líquidos de composición variable; considerando que estos se absorben de forma más acelerada que los sólidos por la rapidez en la que se produce el vaciamiento gástrico.<sup>147</sup>

Dada la relación de la cantidad de fibra soluble: insoluble de la linaza y conociendo que es uno de los rubros de interés reciente para la industria alimentaria, los objetivos del presente estudio se centraron en comparar la composición química del grano molido y entero del *Linum usitatissimum* en una (variedad canadiense) y determinar el efecto de la fibra de la linaza molida, sobre la respuesta glicémica e insulínica en una bebida con selección de carbohidratos; generando así opciones alternas en el diseño de productos alimenticios, dirigidos a consumidores diabéticos.

## **Materiales y Métodos**

### **Obtención de la linaza molida:**

La molienda de la linaza se realizó en el laboratorio de Tecnología de Alimentos de la Facultad de Medicina, de la Universidad del Zulia. La harina obtenida fue trasladada posteriormente al CIEM, (Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”) donde fue incorporada a la bebida.

### **Materia Prima:**

Selección de las muestras de linaza: Se utilizó una variedad canadiense color pardo-rojiza de un mismo lote (variedad “NorMan”), la cual fue adquirida en el comercio local y posteriormente almacenada a temperatura ambiente hasta su utilización. El muestreo utilizado fue de tipo aleatorio simple siguiendo las normas. El tamaño inicial del sublote fue de aproximadamente de 10 kg, para una muestra final de 2 kg.

Proceso de lavado y tostado: las semillas fueron lavadas manualmente, secadas al aire y posteriormente tostadas. Este proceso se realizó con un microondas doméstico con 480W de salida, por debajo de la frecuencia de operación de 2450 MHz por 2.5 minutos.<sup>206, 211</sup> Molienda de la semilla: en este estudio, los granos tostados fueron molidos mediante un procesador marca Hamilton Beach modelo 546-14.<sup>212</sup> Fueron empacados en bolsas de polietileno y almacenados a temperatura ambiente hasta ser utilizados.

### **Análisis químicos y físicos de las muestras de linaza:**

**Humedad:** a través del método (A.O.A.C),<sup>213</sup> el cual permite la determinación de humedad en oleaginosas y productos de oleaginosas, se determinó la humedad en las muestras, con una estufa de vacío NAPCO modelo 5B.

**Proteínas:** fue aplicado el método de Kjeldahl para determinar el porcentaje de nitrógeno en la muestra, el método (A.O.C.S, 1998)<sup>214</sup> en las muestras de linaza desgrasada, utilizando un equipo de digestión y destilación Macro-Kjeldahl marca Labconco. Para convertir el porcentaje de nitrógeno N en porcentaje de proteínas se empleó el factor 6,25 x N (A.O.C.S, 1998).<sup>199, 214, 215</sup>

**Grasa:** fue utilizado el método (A.O.A.C, 1990)<sup>213</sup> de extracción semicontinua en equipo Soxhlet empleando 6 horas como tiempo de extracción.

**Cenizas:** se realizó mediante la incineración completa del material orgánico de las muestras a 500 °C, según el método (A.O.A.C, 1990).<sup>213</sup>

**Fibra dietaria:** se determinó mediante el método enzimático-gravimétrico (A.O.A.C, 1990).<sup>213</sup> La muestra fue previamente desgrasada y deshidratada en condiciones de vacío (70°C) .Se determinó la fibra soluble e insoluble.

**Ácido cianhídrico (HCN) equivalente:** el método propuesto por Bradbury *et al.* (1994)<sup>216</sup> fue utilizado para determinar el contenido equivalente de HCN. Se emplearon ciertas modificaciones para este método señaladas por Ostojich y Sangronis.<sup>217</sup>

Los glucósidos cianógenos presentes en la linaza son degradados a HCN por acción de la hidrólisis enzimática o ácida, determinando así el contenido equivalente de HCN.

Fueron utilizados 2 g de muestra y se agregaron 40 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,1M. Luego se colocó en el desintegrador de tejidos (Polytron modelo PT3100), por 2-3 min, centrifugando a 3500 rpm por 15 min y separando el extracto. Posteriormente, se emplearon 2 ml de este extracto en un tubo de ensayo con tapa, además de 2 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4M, en un baño de agua hirviente por 50 min.

Fueron añadidos 5 ml de NaOH, una vez alcanzada la temperatura ambiente 3,6M, se agitó a posterior y se dejó en reposo por un período de 5 a 10 min. Se añadió 7 ml de buffer citrato (pH 5,0), 1,0 mL del extracto preparado y 0,4 ml de solución de Cloramina-T al 0,5% (solución 0,5% p/v en agua destilada), se dejó reposar durante 5 min a temperatura ambiente y luego fue añadido el reactivo de König en una cantidad de 1,6 ml. Fueron agitados los tubos, dejándolos reposar por un lapso de 60 min con el fin de desarrollar el color. La curva patrón fue elaborada disolviendo 37,5 mg de KCN, el cual había sido deshidratado con antelación en una estufa de convección a (100 °C por 2 h), en NaOH 0,2M y se llevó a 500 ml.

Con esta solución se preparó a posterior la curva de calibración. Fue utilizado un espectrofotómetro (Milton Roy modelo 21D) a 583 nm para leer la absorbancia.

**Determinación de la respuesta glicémica e insulínica post-prandrial en las bebidas:**

Sujetos: se seleccionaron 11 sujetos sanos (5 hombres y 6 mujeres), voluntarios con edades comprendidas entre los (21 y 38 años), quienes aceptaron firmar un consentimiento informado por escrito, aprobado por el comité de ética del Centro de Investigaciones Endocrino - Metabólicas Dr. Félix Gómez de la Universidad del Zulia.

La media  $\pm$  (DE) de la edad, peso, estatura, IMC y circunferencia abdominal de los sujetos fue de 29,49 años  $\pm$  (1,5); 62,3 Kg  $\pm$  (9,5); 23,04 (Kg /m<sup>2</sup>)  $\pm$  (1,7) y 78,89 cm  $\pm$  (4,7) respectivamente. La media  $\pm$  (DE) de insulina, fue de 11,39  $\mu$ U/ml  $\pm$  (4,2) e índice de homa de 1,63  $\pm$  (0,4). En los valores de glicemia, colesterol y triglicéridos se observó una media  $\pm$  (DE) de 94,1 mg.dl  $\pm$  (3,9); 164.9  $\pm$  mg.dl (18,6) y 75,29  $\pm$  mg.dl (24,6) en forma respectiva, calificando a los sujetos de este estudio como individuos sanos, sin Diabetes *Mellitus* o alguna enfermedad crónica, sin actividad física extenuante, negación al consumo de café, tabaco o alcohol, cumpliendo así con todos los criterios de inclusión.

**Procedimiento:**

Los sujetos completaron aleatoriamente y en forma cruzada 4 pruebas de consumo en una cantidad de 50 g de carbohidratos: (2 para los alimentos de referencia y 2 para las bebidas en estudio): una bebida polimérica para diabéticos (BP) (Glucerna SR<sup>®</sup>), con (0,76 g.100 mL) de fibra original, pan blanco (PB) (Holsum <sup>®</sup>), solución glucosada (SG) Glicolab<sup>®</sup>, y la bebida polimérica para diabéticos (BPL) (Glucerna SR<sup>®</sup>) con el agregado de linaza y una carga de fibra modificada a (3,38 g.100 mL) La composición nutricional de esta bebida se muestra en el cuadro 1. Para los alimentos de referencia (solución glucosada) (SG) y pan blanco (PB), se utilizó una cantidad de 125 ml y 95,83 g respectivamente.

En cuanto a las bebidas poliméricas fueron utilizados 89,44 g de Glucerna SR® en polvo a una dilución de (19,62%) (BP); con un volumen final de 416 ml; mientras que para la (BPL) (GlucernaSR® con el agregado de linaza) se utilizó la misma dilución de reconstitución (19,62%) con 40 g de linaza molida y un volumen final de 423 ml.

Las pruebas fueron realizadas con (4 a 7 días entre cada prueba) con muestras de sangre venosa y capilar (por duplicado). Inmediatamente de tomadas las muestras basales, al sujeto se le dio a consumir, en un período estandarizado no superior a los 15 min, el producto enteral, o el producto estándar (pan blanco) junto con 250 ml de agua. Posteriormente, se obtuvieron muestras de sangre capilar a los tiempos 15, 30, 45, 60, 90 y 120 min para la medición de glucosa. (93,207).

**Incremento del área bajo la Curva:** la respuesta glicémica fue evaluada como área de incremento bajo la curva (IAUC) a las 2 horas. Para el cómputo de la AUC se utilizó el programa NCSS 2007. La IAUC se calculó utilizando el método trapezoidal donde las áreas que caen por debajo del valor de glicemia en ayuno no son consideradas (93,207).

Estos valores fueron utilizados para calcular el (IG) por medio de la siguiente ecuación, donde es expresado como porcentaje. (Wolever *et al.*, 1991; Aziz, 2009).

$$\text{Índice glicémico} = \frac{\text{AUC del alimento prueba} \times 100}{\text{AUC del alimento referencia}}$$

El valor encontrado en esta ecuación se dividió entre 1.4 para reportar los resultados tomando como base la glucosa (Aziz, 2009).

Los valores se clasifican en IG bajo ( $\leq 55$ ), intermedio (55-69) y alto ( $\geq 70$ ). La carga glicémica (**CG**) representa una medida derivada del valor del IG del alimento en estudio y se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{CG} = \text{IG} \times \text{CHO por porción de alimento}/100 \text{ (Atkinson } et al., 2008)$$

Los valores resultantes han sido categorizados en CG alta >20, CG media 11-19 y CG baja <10 (5).

### **Análisis Estadístico:**

Análisis Químico: los análisis químicos de las dos muestras fueron realizados por triplicado cuyos resultados se expresaron en base seca como media  $\pm$  D.E. La comparación entre los 2 tipos de muestras se hizo mediante la prueba t de Student para muestras independientes. Se determinó la normalidad de los datos utilizando la prueba de Anderson-Darling y la homogeneidad de varianza mediante el valor de F o del estadístico de Levene, según fuese el caso determinado por la normalidad. Se utilizó el paquete estadístico Statgraphics Centurión 16.2 (2013).

### **Análisis estadísticos de las respuestas glicémica e insulínica:**

Las variables antropométricas y bioquímicas de los sujetos fueron comparadas según sexo utilizando la prueba U de Mann-Whitney. Para evaluar estadísticamente las comparaciones e interacciones de los cuatro tratamientos se empleó el análisis multivariante de la varianza (MANOVA) con prueba *post hoc* de Tukey, expresándose los resultados como media  $\pm$  D.E, previa determinación de la normalidad considerándose significativo una ( $P \leq 0,05$ ). De manera similar, se utilizó la prueba t de Student para muestras relacionadas con respecto al análisis de las diferencias en cada uno de los tiempos de la curva según sexo. Todos los análisis fueron realizados con el software estadístico SPSS 17.0 (2009), exceptuando el cálculo del área bajo la curva donde se utilizó el programa NCSS 5.0 (2007).

(2007).<sup>218</sup>

## Resultados y discusión:

### Composición química de las muestras de linaza:

El análisis proximal de la composición química de las muestras de la linaza molida y de la semilla entera es presentado en la tabla 2. Los principales constituyentes son la grasa y la fibra dietaria, aun cuando también posee un considerable contenido de proteínas. Los valores tanto de la linaza molida como del grano entero, se encuentran dentro de los rangos reportados por diferentes estudios previos para la variedad NorMan - canadiense (Flax Council Of Canadá, 2002.<sup>206,211,217,219</sup>

Se observan diferencias significativas ( $P \leq 0,05$ ) entre la composición de ambas muestras de linaza en todos los parámetros, excepto al de cenizas. Con respecto a la cantidad de fibra, se encontró un valor menor; como era de esperarse para la semilla molida que para la muestra entera; producido posiblemente por la diferencia en el proceso de molienda, pues estudios reportados por Hally cols.<sup>202</sup> confirman que la linaza tiene, en las capas externas de la semilla, una gran cantidad de fibra dietética (28% de su peso), con una relación de 75% de fibra insoluble y 25 % de fibra soluble o mucílago. Es probable que la cantidad de fibra total disminuyera debido a este proceso, más que a procesos tecnológicos de secado y tostado.<sup>220</sup>

En adición a esto, se puede observar que la relación fibra soluble e insoluble en la semilla cruda es cercana a 1, lo cual refleja un aporte de cantidades similares en ambos tipos de fibra; mientras que en la muestra molida la relación fue de 1,4 produciendo una proporción desigual por una pérdida significativa de la fibra soluble.

Los principales constituyentes en la fibra de la linaza son la celulosa, el mucílago y la lignina según lo estudiado por Morris.<sup>215</sup> En este estudio, el proceso de obtención de mucílago no se llevó a cabo debido a que según Daun *et al.* (2003),<sup>199</sup> este método no puede ser aplicado en la muestra molida porque ocurriría contaminación por proteínas,<sup>206</sup> reportaron en su trabajo, que el contenido de fibra en las harinas parcialmente desgrasadas fue mayor que las ricas en grasa. Los valores promedios observados en la muestra molida de linaza fueron más elevados ( $27,5 \pm 0,52$ ) que el de las harinas

evaluadas en la mencionada investigación ( $8,12 \pm 0,32 - 12,31 \pm 0,38$ ) producido quizás por el proceso de descascarillado, triturado y tamizado realizado en este último, <sup>199, 212</sup> afirman que la fracción resultante del descascarado tiene una menor capacidad de absorción de agua y viscosidad que la harina integral de linaza. En relación al contenido de grasas en las semillas, fue mayor en la semilla entera que en la molida, con una diferencia significativa de ( $P \leq 0,05$ ). Estos resultados se correlacionan con los valores de grasa reportados por el Flax Council de Canadá<sup>219</sup> para la misma variedad, los cuales fueron determinados mediante el método AOCS Am 2-93 que consiste en una modificación de la extracción convencional para oleaginosas en equipo de Soxhlet con solvente (COVENIN, 1981).<sup>221</sup>

Los resultados de proteína se encuentran dentro de los rangos de (19 a 36 g/100 g) reportados por Daun *et al.*<sup>199, 222</sup> y Morris.<sup>215</sup> Procesos como el descascarado o desgrasado afectan la cantidad de proteínas del producto derivado de la linaza. Debido a que la cáscara contiene menos proteína, la harina sin cáscara y desgrasada tiene un alto contenido proteico, tal y como lo reportan Hussain *et al.* Con una media de  $34,55 \pm 0,78$  (tostada) y  $34,48 \pm 0,87$  (no tostada).<sup>206</sup>

Con respecto al contenido de HCN equivalente en la semilla entera de esta variedad se encuentran entre los niveles estudiados por trabajos previos para los cultivares canadienses (40 mg/ 100 g) según la Universidad Nacional Autónoma de México, (2008)<sup>223</sup> siendo significativamente ( $P \leq 0,05$ ) más bajo en la linaza molida. Feng *et al.*, (2003)<sup>224</sup> afirman que el tostado de las harinas reducen un 83,3% estos compuestos, mientras que Aubourg *et al.*,<sup>220</sup> reportan que los compuestos cianógenos como la loustralina y limarina se encuentran en el extracto acuoso de la linaza lo que sugiere pensar que el proceso de remojo pudiera ayudar a reducir tales compuestos. En el trabajo de Hussain *et al.*<sup>206</sup> el remojo no fue aplicado para realizar la elaboración de harinas y aun así el porcentaje de reducción del HCN equivalente fue elevado, correlacionado con lo reportado previamente por Aubourg *et al.*<sup>220</sup> y por los resultados de este estudio. A pesar de que la cantidad de linaza recomendada a ingerir por día, es baja;

aun así la cantidad de linaza sugerida a incorporar en la bebida comercial analizada en esta investigación (40 g) con (2,56 mg de HCN equivalente); no excede el límite de los niveles de toxicidad establecidos en diversos países. (10 ppm para E.E.U.U, Alemania y Reino Unido).<sup>225</sup>

### **Respuesta glicémica e Incremento del área bajo la curva de glucosa:**

Los resultados de las concentraciones de glucosa en sangre capilar de los alimentos en estudio se encuentran expresados como la media ( $\pm$ ) (DE) y se muestran en la figura 1. No se encontraron diferencias estadísticas en las concentraciones de glicemia basales para ninguno de los tratamientos. La concentración máxima de glucosa o (el pico máximo) se produjo 30 minutos después de la ingesta de las dos bebidas y de la solución glucosada, en tanto que para el pan blanco se produjo al minuto 45, disminuyendo a sus niveles basales al minuto 90 posterior a la bebida polimérica sin linaza (BP) y a los 60 minutos en la bebida con la incorporación de esta (BPL), produciendo esta última una ligera alza en el minuto 90 y retornando al nivel basal a los 120 minutos.

A los 30 minutos, la glicemia capilar fue menor tras la ingesta de ambas bebidas que para la solución glucosada con una diferencia de ( $P \leq 0,0001$ ); mientras que entre pan blanco (PB) vs (BPL) la diferencia fue de ( $P \leq 0,003$ ) y un valor de ( $P \leq 0,02$ ) fue encontrado entre la bebida polimérica (BP) vs PB (pan blanco). Se encontraron además diferencias significativas ( $P \leq 0,05$ ) en las concentraciones máximas de glucosa entre las dos bebidas al producirse el pico glicémico (88,5 mg.dl) para (BPL) y (106,9 mg.dl) para (BP). Resultando una respuesta glicémica más baja para la bebida polimérica con linaza incorporada. Este hallazgo confirma la hipótesis de nuestro estudio basada en el hecho de que la cantidad de fibra resultante del proceso de la molienda tendría un efecto positivo sobre las respuestas glicémicas, específicamente al ser incorporada al producto polimérico con una cantidad de fibra modificada de 3,33 g.100 ml.

Los resultados obtenidos son comparados con los reportados por Marco *et al.*, (210) sobre los efectos positivos de la fibra soluble de la soya y la goma de la linaza en

la respuesta glicémica de productos lácteos. Contrario a estos hallazgos, el efecto de la carga de fibra de (2,3 g.100 ml) de una bebida enteral estudiada por Visek *et al.* no impactó de forma positiva a la glicemia post-prandrial.<sup>226</sup>

**Área bajo la curva, índice glicémico (IG) y carga glicémica (CG):** Se encuentran expresados como la media y por rango intercuartílico en la tabla 4; sin diferencias significativas entre todos los sujetos ni por género al ingerir las bebidas poliméricas, pero si entre los productos de referencia y las dos bebidas ( $P \leq 0,05$ ). La media y  $\pm$  D.E. del (IG) y de la (CG) se muestran en la tabla 4; con un valor intermedio para ambas bebidas, sin diferencia estadística. Sin embargo, al comparar entre el IG del pan blanco (PB) ( $68,75 \pm 10,2$ ) y el IG de la bebida polimérica con linaza (BPL) ( $56,4 \pm 6,3$ ) se encontró una diferencia de  $P \leq 0,002$ , posiblemente causada por la incorporación de fibra en el producto.

Lo que sugiere que el impacto glicémico de los 50 g de CHO derivados de la (BPL) es menor al de la misma cantidad de CHO ingerida utilizando como fuente el pan blanco (PB). La carga glicémica fue ligeramente mayor para la (BPL) explicado en parte por la cantidad de CHO adicionales (2 g) derivados de la linaza.

Los valores observados en la tabla internacional presentada por Atkinson *et. al* en 2008, poseen un promedio más bajo para esta bebida en el IG (33-44) y en la CG (6-9). Sin embargo, se conoce que la variabilidad en la respuesta glicémica es elevada y su comportamiento puede ser distinto en las diversas poblaciones. (Jenkins *et al.*, 2008).

A pesar de que en este estudio, fueron controladas las condiciones de ayuno, actividad física, e ingesta en todos los sujetos, sería útil indagar estos indicadores en otros países latinoamericanos, pues la mayoría de los valores publicados para este producto en esta tabla pertenecen a países como Canadá, E.E.U.U. o Australia. (Atkinson *et al.* 2008)

### **Respuesta insulínica post-prandrial:**

Similar a lo reportado por Marco *et al.*,<sup>210</sup> en nuestra investigación, no se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de insulina de 2 h, (BPL) 28,5  $\mu\text{U/ml}$  ( $\pm$ ) 13, 3 vs la bebida polimérica sin adición de la misma 23,7  $\mu\text{U/mL}$  ( $\pm$ ) 6,5. Por lo cual se puede señalar que es posible incrementar la concentración de fibra derivada de la linaza para incorporarla a este tipo de producto, con el fin de mejorar la relación fibra soluble: e insoluble y alcanzar además de curvas glicémicas adecuadas, repuestas insulínicas post-prandriales más disminuídas y saludables.

Conforme a estos resultados, estudios aseguran que el uso de linaza molida en la elaboración de alimentos puede mejorar la respuesta glicémica, la calidad sensorial y la composición química de estos.<sup>204, 206, 227,228</sup>

### **Conclusiones**

La composición química de las semillas fue modificada con el proceso de molienda en todos los componentes excepto cenizas. Se evidencia un contenido elevado de proteínas, grasa y fibra dietaria en ambas muestras, característico en la variedad analizada. Se produjo una reducción significativa en el contenido de compuestos cianogénicos por el proceso tecnológico de tostado aplicado a la muestra de linaza molida calificándola como segura para el consumo humano, incluso en la cantidad estandarizada incorporada a la bebida en estudio.

Como era de esperarse, la fibra total, insoluble y soluble resultante en el remanente de la molienda, fue menor que en la semilla entera, no obstante, su efecto fue capaz de producir respuestas glicémicas más favorables al incorporarla específicamente a la bebida con selección de carbohidratos de uso enteral en diabetes, obteniendo un índice glicémico más bajo comparado con el valor del pan blanco. La carga glicémica resultó intermedia en las dos bebidas; sin incremento significativo en los valores de insulina. Estos resultados son útiles en la industria alimentaria para su incorporación a los productos líquidos de la gama de opciones al consumidor con Diabetes *Mellitus* o

Insulino-resistencia, cuya viscosidad permita una disminución de la velocidad de absorción de la glucosa en sangre tras la ingesta de estos productos.

**Agradecimiento:**

Los autores agradecen la ejecución de este estudio al Laboratorio de Tecnología de los Alimentos y al Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Feliz Gómez” de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

**Tabla 1. Composición nutricional de la bebida polimérica comercial para uso en sujetos diabéticos**

Nutriente	Bebida comercial para diabéticos Glucerna®/ 100 g	Bebida comercial para diabéticos Glucerna®/ 89.44 g
Energía (Kcal)	424	379.22
Proteína (%/ Kcal)	24,15	21,59
Lípidos (%/ Kcal)	15,38	13,75
Carbohidratos	55,9	50,0
Fibra(g)	3,46	3,09
Agua	2,00	1.78

\*Fuente: Abbott Laboratorios S.A. (2015).

**Tabla 2. Composición Química de la muestra entera y molida de la linaza variedad Canadiense (color pardo- rojiza)**

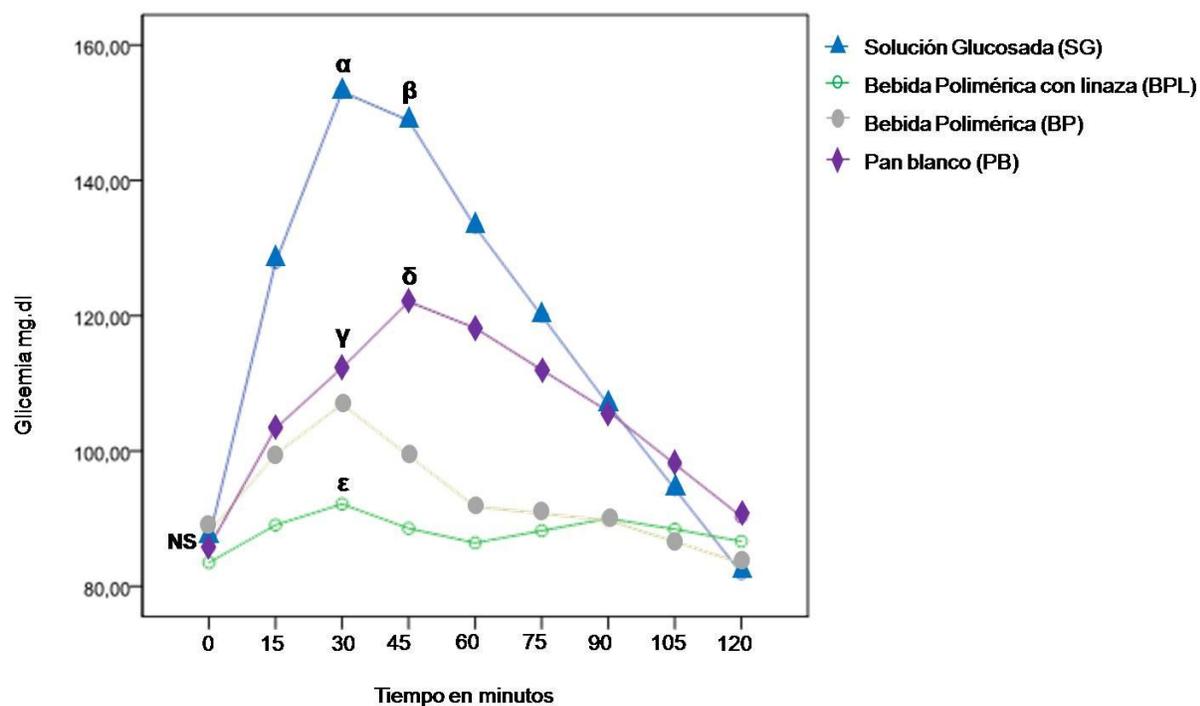
Componente g/100	Semilla entera (SS)	Semilla molida
Humedad %	5,1g/ ± 0,05 <sub>a</sub>	7,71 ± 0,01 <sub>b</sub>
Proteína %	21,58 ± 0,03 <sub>a</sub>	20,4 ± 0,07 <sub>b</sub>
Grasa %	42,35 ± 0,01 <sub>a</sub>	40,7 ± 0,05 <sub>b</sub>
Cenizas %	3,14 ± 0,03 <sub>a</sub>	3,19 ± 0,10 <sub>a</sub>
Fibra %	33,1 ± 0,71 <sub>a</sub>	27,5 ± 0,52 <sub>b</sub>
Fibra insoluble	17,01 ± 0,38 <sub>a</sub>	16,25 ± 0,01 <sub>b</sub>
Fibra soluble	16,09 ± 0,18 <sub>a</sub>	11,25 ± 0,013 <sub>b</sub>
HCN equivalente mg/100g	38,46 ± 2,17 <sub>a</sub>	10,41 ± 0,74 <sub>b</sub>

Se reportan media y desviación estándar de triplicados en base seca (SS). Letras distintas indican diferencias significativas

**Tabla 3. Comparación del área bajo la curva según el tipo de alimento**

Área bajo la curva				
	Glycolab®	Pan blanco	(BP)Glucerna®	(BPL)Glucerna® con linaza
<b>Total</b>	13809,75	13209,00	11116,50 <sup>c, d</sup>	10839,17 <sup>a, b</sup>
<b>Rango</b>	(13061,25- 15030,00)	(12011,25-14325)	(10740-11891,25)	(10601,25-11355,00)
<b>Intercuartílico</b>				

Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas (P≤0,05).<sup>a</sup> P ≤0,001 con Glycolab®<sup>b</sup> P≤0,002 con pan blanco; <sup>c</sup> P≤0,0001 con Glycolab®<sup>d</sup> P≤0,005 con pan blanco. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas (P≤0,05).



**Figura 1.-** Curvas de Glucosa después del consumo de 50g de Carbohidratos disponibles en una bebida comercial específica para diabéticos (Glucerna®), en la bebida para diabéticos con linaza (Glucerna® con linaza), solución glucosada y pan blanco. Diferencias significativas entre  $\alpha$ : SG vs BP  $p < 0,0001$ ;  $\beta$ : SG vs BPL  $p < 0,0001$ ;  $\gamma$ : PB vs BP  $p < 0,02$ ;  $\delta$ : PB vs BPL  $p < 0,003$ ;  $\epsilon$ : BP vs BPL  $p < 0,05$ .

**Tabla 4. Comparación del índice glicémico y carga glicémica según el tipo de alimento.**

GI/ Glucosa	Tamaño de la Porción	CHO disponibles(g)	CG/Glucosa
(BP) 58,07±8	237 ml	29 g	16,8± 2,4
(BPL) 56,40±6 <sup>a</sup>	237 ml + 8g(linaza)	31 g	18,17±1,9
(PB) 68,75 ±1 <sup>b</sup>	80 g	29 g	19,9±2,2

Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $P \leq 0,05$ ). <sup>a</sup>  $P \leq 0,002$  con pan blanco. <sup>b</sup> ( $P \leq 0,05$ ) con (BPL) bebida con linaza.

## DISCUSIÓN GENERAL

Aun cuando son pocos los estudios realizados con fórmulas especiales sobre la respuesta glicémica y sus efectos a corto, medio y largo plazo, ha sido mencionado que la utilización de fórmulas enterales y alimento con bajo IG mejoran el control metabólico en individuos con trastornos en el manejo de los carbohidratos <sup>126</sup> Así mismo, en dos revisiones sistemáticas de investigaciones realizadas con fórmulas de soporte enteral y fórmulas específicas para diabéticos se han descrito beneficios en el control de la glicemia post-prandrial y en el control metabólico a corto plazo en pacientes con diabetes mellitus. <sup>127</sup>

Por otra parte, según la Asociación Americana de la Diabetes, la atención tanto a la cantidad de hidratos de carbono como un fuerte predictor de la glicemia post prandrial y al tipo de glúcidos (como un relevante factor de la respuesta glicémica) permite lograr un beneficio adicional sobre el control metabólico y ambos influyen en los niveles de glucosa sanguínea <sup>1</sup>. Así mismo, se ha establecido que la variación de la glicemia se debe en un 68% al contenido total de carbohidratos, y en un 49% a la calidad de carbohidratos, y en un 90% a ambos, contenido y tipos de carbohidratos <sup>65</sup> Sin embargo en este compendio de estudios, se logró observar una disminución de la respuesta glicémica posterior a la ingestión de las fórmulas enterales, y un incremento en la respuesta a de insulina tras la ingestión de ambas fórmulas, tanto en los sujetos sanos como en aquellos con DM, siendo dicho incremento mayor y más temprano al compararlo con el estímulo producido por la ingestión de glucosa. Este incremento está asociado a la mezcla de nutrientes, tal como, demostraron un fuerte efecto sinérgico de la ingestión oral de proteínas y carbohidratos sobre la producción de insulinas. Ellos reportaron un aumento del 100% en el nivel de insulina al suministrar una mezcla de caseinato de sodio con glucosa y maltodextrina, comparado con el nivel de insulina producido por el consumo solo de carbohidratos.

El efecto de la estimulación de la mezcla de carbohidratos y proteínas sobre la secreción de insulina ha sido descrito desde la década de los 60. Esta observación ha sido comprobada tanto en sujetos sanos como en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El incremento endógeno de la secreción de insulina permite prevenir o disminuir el aumento de la glicemia post prandial, que se produce tras la ingestión de carbohidrato, lo que disminuye el riesgo de desarrollar diabetes y complicaciones cardiovasculares <sup>65</sup>

La secreción fisiológica de insulina post prandial se produce en 2 fases. Una fase temprana de corta duración y una segunda más tardía y prolongada en duración, que tiende a finalizar con la euglicemia. Su duración guarda relación con la cantidad y composición de los alimentos ingeridos <sup>125</sup>

En el presente estudio observamos en sujetos con DM una respuesta de insulina menor a como era de esperarse, pero con un patrón bifásico más marcado posterior luego de la ingestión de la FE. Esto podría ser explicado por un lado al tipo de carbohidrato (maltodextrina modificada) de la FG, y por otro lado a la mezcla de nutrientes de las fórmulas que presentan ambas fórmulas. Aun cuando ambas aportan similar cantidad de carbohidratos, el aporte proteico, el aporte de lípidos, y el aporte calórico total varía.

Es importante también resaltar, aun cuando no se ha reportado sus efectos de forma aguda, ambas fórmulas poseen también un contenido de grasas monoinsaturadas, entre cuyos beneficios figuran el rol favorecedor en la sensibilidad a la insulina y el no aumento del colesterol LDL, evitando así el aumento de las sustancias pro- trombóticas (Haag, 2005). Tal como lo describe <sup>65</sup> las fórmulas enterales ricas en grasas monoinsaturadas mejoran la glicemia post-prandial, relacionada con su efecto sobre la respuesta de insulina.

Otros investigadores coinciden con esta observación en un estudio en el que se evaluó la respuesta glicémica y el IG de 12 fórmulas, indicando en sus resultados que aquellas fórmulas con menor índice glicémico fueron aquellas ricas en ácidos grasos monoinsaturados, además de fructosa y un contenido reducido de carbohidratos totales<sup>42</sup>. Reforzando esta perspectiva, Charney y Hertzler,<sup>36</sup> en su investigación, notaron que las dietas que contienen un 30% del total de calorías a expensas de ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) han producido mejores niveles de lipoproteínas y control glicémico en pacientes con diabetes.<sup>36</sup>

Este criterio también fue confirmado en parte en otro estudio similar con pacientes diabéticos, en donde se compararon 2 fórmulas con carbohidratos de digestión lenta, (F1=isomaltosa y F2=sucromaltosa) con una fórmula estándar, ambas con alta carga de grasa monoinsaturada, resultando en la atenuación de la respuesta glicémica posterior a la ingesta de ambas fórmulas, con respecto al alimento de referencia. En concordancia, las concentraciones de glucosa correspondientes a el pico glicémico fueron significativamente más bajas al compararlas con la fórmula estándar (189 +/- 3.6 mg/dL [10.5 +/- 0.2 mmol/L], 196.2 +/- 3.6 mg/dL [10.9 +/- 0.2 mmol/L], 187.2 +/- 3.6 mg/dL [10.4 +/- 0.2 mmol/L], and 237.6 +/- 3.6 mg/dL [13.2 +/- 0.2 mmol/L] respectivamente). Las respuestas insulinémicas fueron más bajas posteriores al consumo de las fórmulas ricas en grasa. Aunado a esto la ingestión de fórmulas altas en grasa resultan en una respuesta post-prandial de triglicéridos más alta.<sup>130</sup> (P < .05). Concluyendo que las fórmulas enterales específicas para diabetes ricas en carbohidratos de digestión lenta así como bajas en carbohidratos totales y alta en grasa, pueden efectivamente atenuar la respuesta de la glicemia post-prandial, no así con la elevación de los triglicéridos en plasma.<sup>130</sup>

En este estudio, las máximas concentraciones de glucosa post-prandial se produjeron en el minuto 120 después de la ingesta de ambas fórmulas en sujetos diabéticos con glicemias que oscilan dentro de los niveles recomendados por la Asociación Americana de la Diabetes,<sup>1</sup> lo cual sugiere que la respuesta metabólica a estas fórmulas especializadas en el control de la glicemia, puede ser favorable para

pacientes diabéticos, al mantener el perfil glicémico atenuado, y evitar fluctuaciones extremas en las concentraciones de glucosa.<sup>158,161</sup>

Por otra parte, diversos autores han reportado que las proteínas y las grasas aumentan la secreción de insulina, sin aumentar los niveles de glicemia, a través de las hormonas intestinales denominadas incretinas. Estas incretinas son el péptido glucagón análogo a la insulina (GLP-1) y el péptido insulínico- glucosa dependiente (GIP) <sup>27</sup>el GLP-1 es una hormona intestinal <sup>29</sup>, producida por las células L del íleon, que aumentan su secreción tras la ingesta de alimentos y provoca una rápida respuesta en el páncreas, estimulando la síntesis y secreción de insulina. También inhibe la secreción de glucagón. Sobre el tracto gastro- intestinal produce aumento de la secreción ácida y enlentecimiento del vaciamiento gástrico, factores que retrasan la absorción de nutrientes con lo que se disminuye el IG <sup>124</sup>

Los valores de IG y CG de las fórmulas en estudio estuvieron influenciados por la composición de las fórmulas ya descrita. La FE aporta carbohidratos más rápidamente absorbibles mientras que la FG aporta carbohidratos cuya estructura ha sido modificada de modo que la absorción se produzca de manera más lenta. De igual forma, esta fórmula contiene un mayor aporte de proteína, grasas y fibra como ya se ha mencionado que impacta en los valores finales. Tal como lo describen, el IG de un alimento depende del tipo de carbohidratos, de la mezcla de macro- nutrientes, de la presencia y tipo de fibra, entre otros factores. Esto permite clasificar el alimento de acuerdo a la respuesta post prandrial de glicemia e insulinemia.<sup>134</sup>

Por otra parte, la incorporación de fibra derivada del *Linum ussitatissimum L* a la fórmula edulcorada con fructosa, en la concentración descrita previamente en este trabajo, permitió modificar la respuesta glicémica en ambos grupos de estudio, posiblemente producido por la composición del tipo de fibra soluble que posee la linaza, (rica en mucílago). Diversos estudios confirman la capacidad de absorción de agua, y la propiedad reológica de este tipo de fibra, la cual permite generar un retraso evidente en

la absorción de glucosa a nivel intestinal, interviniendo posiblemente en la secreción de insulina post-prandial.<sup>48</sup>

Debido a las alteraciones metabólicas en los niveles de glicemia circulante e insulina; signos propios de las manifestaciones clínicas que componen a la DM, resulta útil considerar el efecto del tipo de carbohidrato en su respuesta para favorecer así un mejor control de esta hormona<sup>161</sup>. Así tenemos que en este estudio, la respuesta insulínica resultó mayor en la fórmula FE que en la FG en los sujetos con DM probablemente relacionados a la cantidad y fuente de proteínas suministradas. Del mismo modo, diversos estudios <sup>121</sup> reportaron una mayor respuesta insulínica en fórmulas enterales con mayor contenido proteico, mayor osmolaridad y mayor cantidad de fibra. Autores señalan que la fuente proteica y el enlentecimiento gástrico están asociado a la osmolaridad y concluye que tanto el IG como la respuesta insulínica están también relacionados al tipo y a la concentración de proteínas en la fórmulas.<sup>156</sup>

La recomendación actual de manejo nutricional expuesto por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), en las concentraciones de glucosa plasmática a la hora de ingesta se corresponde a valores inferiores a 180 mg/dl, concentraciones similares o por debajo de esta fueron observadas en el perfil glicémico de los sujetos diabéticos (178 mg/dL $\pm$ 3.8 mg/, posterior al consumo de la fórmula FG, una concentración ligeramente más elevada producida tras la ingesta de la FE (193 mg/dL $\pm$ 3.4 mg) <sup>121</sup>Adicionalmente menciona que la utilización del IG y la carga glicémica brindan amplia información para mejor control glicémico que usar solo el aporte de carbohidrato <sup>123</sup>

En vista de las implicaciones fisiopatológicas de las alteraciones de insulina, la hiperglicemia e hipoglicemia, siendo estas las principales complicaciones metabólicas de mayor relevancia clínica en la diabetes mellitus, es útil el valor de la respuesta glicémica e insulínica, así como el IG y CG para el manejo del paciente con fórmulas comerciales que pueden ser usadas como complemento de la dieta del individuo o como alimentación única en caso de paciente hospitalizados con limitaciones para su ingesta vía oral. Esto permitiría la utilización de estas fórmulas en el manejo de pacientes con intolerancia a la glucosa, o con Diabetes *Mellitus*.

## CONCLUSIONES

### Conclusión principal:

1.- El índice glicémico y la carga glicémica de las dos fórmulas nutricionales enterales resultaron en un valor intermedio tanto en los controles como en los sujetos diabéticos, y la incorporación de la fibra derivada de la linaza (11 g  $\approx$  40%) logró modificar el índice glicémico de la fórmula edulcorada con fructosa, mediante una concentración de fibra total de (3,33 g .100 ml), proporción que permitió disminuir la respuesta glicémica post-prandial en sujetos sanos.

### Conclusiones secundarias:

1.-El consumo de una fórmula con carbohidratos de liberación prolongada, produjo un efecto de menor concentración de glucosa en sangre y una disminución más rápida de sus niveles durante las primeras 2 h; sin fluctuaciones extremas en el perfil glicémico, ni diferencias significativas en los niveles de insulina post-prandial de 2 horas.

2.- El índice glicémico y la carga glicémica de las dos fórmulas resultaron en un valor intermedio y más bajo para el Glucerna SR (FG) que para el Enterex Diabetic (FE) en ambos grupos de estudio, lo que implica que los carbohidratos que componen las fórmulas son de una velocidad de absorción más lenta con respecto al producto de referencia, calificándolas como aceptables para el consumo en el paciente diabético.

3.- Al comparar la fibra de las muestras de linaza entera y molida de la variedad "NorMan", se evidenció una relación cercana a 1 en la semilla entera, lo cual refleja un aporte de cantidades similares en ambos tipos de fibra, y una proporción desigual de fibra soluble e insoluble de 1,4 en la semilla molida, explicado por una pérdida significativa del tipo soluble durante el proceso de molienda.

4.- El efecto de la fibra total, soluble e insoluble de la linaza (*Linum ussitatissimum L.*) produjo una disminución en la respuesta glicémica post-prandial al incorporarla a la

fórmula edulcorada con fructosa, evidenciando un índice glicémico más bajo comparada con el pan blanco como producto de referencia. Sin embargo, la carga glicémica resultó intermedia, sin incrementos significativos en los niveles plasmáticos de insulina, lo que sugiere que la fibra derivada de linaza produjo un retraso en la velocidad de absorción intestinal de la glucosa.

### Bibliográfia

1. American Diabetes Association. Diabetes Care Volume 38, Supplement 1, January 2015. *Diabetes Care* 2015;38 (Suppl. 1):S1–S2.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2012;35, (Suppl. 1)
3. Fowler, Michael J. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* . 2008; 26, Number 2.
4. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People with Diabetes. *J Am Pediatr Med Assoc*. 2005;95, No. 3, pp. 309-319.
5. C. C. Patterson , E. Gyürüs , J. Rosenbauer , O. Cinek , A. Neu , E. Schober, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* Aug. 2012; 55, Issue 8, pp 2142-2147.
6. Parvez Hossain, Bisher Kavar, and Meguid El Nahas. Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge. *N Engl J Med*. 2007; 356:213-215.
7. Thomas A. Buchanan and Anny H. Xiang. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005 Mar 1; 115(3): 485–491.
8. B.M. Shields S. Hicks M. H. Shepherd K. Colclough A. T. Hattersley & S. Ellard Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing?. *Diabetologia*. 2010; 53:2504–2508.
9. International Diabetes Federation (2013). International Diabetes Atlas 6th edn Brussels, Belgium..
10. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia Report of a WHO/IDF Consultation. 2006.

11. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37:9-16
12. Victoria Hall, Reimar W Thomsen, Ole Henriksen and Nicolai Lohse. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999-2011: Epidemiology and public health implications. a systematic review. *BMC Public Health*. 2011; 11:564
13. Bhaktha G, Nayak S, Shantaram M Assessment of biomarkers in type 2 diabetic subjects without any complications. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Aug; 21. Pii: S1871-4021(15)00081-8.
14. Kaan Sözmen, Belgin Unal, Simon Capewell, Julia Critchley, Martin O'Flaherty. Estimating diabetes prevalence in Turkey in 2025 with and without possible interventions to reduce obesity and smoking prevalence, using a modelling approach. *Int J Public Health*. Jan. 2015; 60, Issue 1, pp 13-21.
15. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:4-14.
16. Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A, et al. CARMELA Study Investigators. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. *Diabet Med*. 2009;26:864-871.
17. Bermúdez V, Rojas J, Córdova E, Añez R, Toledo A, Aguirre MA, et al. International Physical Activity Questionnaire overestimation is ameliorated by individual analysis of the scores. *Am J Ther*. 2013;20:448-458
18. Bermúdez V, Pacheco M, Rojas J, Córdova E, Velázquez R, Carrillo D, et al. Epidemiologic Behavior of Obesity in the Maracaibo City Metabolic Syndrome Prevalence Study. *Plos ONE* 2012;7:e35392.
19. Dietz WH. The response of the US Centers for Disease Control and Prevention to the obesity epidemic. *Annu Rev Public Health*. 2015 Mar. 18;36:575-96.

20. M Elia and J H Cummings. Physiological aspects of energy metabolism and gastrointestinal effects of carbohydrates. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Dec;61 Suppl 1:S40-74. (2007) 61 (Suppl 1), S40–S74.
21. Ozougwu, J. C. Obimba, K. C. Belonwu, C. D., and Unakalamba, C. B. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J. Physiol. Pathophysiol.* 2013; 4(4), pp. 46-57.
22. Kohei KAKU. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *JMAJ.* 2010. 53(1): 41–46.
23. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Jani R, et al. The relationship between fasting hyperglycemia and insulin secretion in subjects with normal or impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295:E401–E406.
24. Martine Vaxillaire , Loïc Yengo, Stéphane Lobbens, Ghislain Rocheleau, Elodie Eur y, Olivier Lantieri et al. Diabetes-related genetic risk scores associated with variations in fasting plasma glucose and development of impaired glucose homeostasis in the prospective DESIR study. *Diabetologia* .2014; 57, Issue 8, pp 1601-1610 Type 2.
25. S. Ellard, H. Lango Allen, E. De Franco, S. E. Flanagan, G. Hysenaj ,K. Colclough, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia.* 2013; 56, Issue 9, pp 1958-1963.
26. Reaven GM. HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterized by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not?. *Diab Vasc Dis Res.* (2009); 6: 133.
27. R.S. Mazze, E. Strock, D. Wesley, S. Borgman, B. Morgan, R. Bergenstal, et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther,* 10 (Jun 2008), pp. 149–159

28. Wang YM, Zhao LH, Su JB, Qiao HF, Wang XH, Xu F, et al. Glycemic variability in normal glucose tolerance women with the previous gestational diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 Sep 24;7:82.
29. Le KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, et al. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care*. 2011. 34:485-90.
30. Loopstra-Masters RC, Liese AD, Haffner SM, Wagenknecht LE, Hanley AJ. Association between the intake of caffeinated and decaffeinated Coffee and measures of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia*; (2011) 54: 320-8.
31. Mei Huang and Jamie W. Joseph. Assessment of the Metabolic Pathways Associated With Glucose-Stimulated Biphasic Insulin Secretion. *Endocrinology*. 2014.155: 1653–1666).
32. Julia Szendroedi, Esther Phielix & Michael Roden. The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. (Feb. 2012). 8, 92-103.
33. Cheng K, Andrikopoulos S, Gunton JE. First phase insulin secretion and type 2 diabetes. *Curr Mol Med*. 2013 Jan;13(1):126-39.
34. Serenella salinari, Alessandro bertuzzi, Simone asnaghi, Caterina Guidone, Melania manco, Geltrude Mingrone. First-Phase Insulin Secretion Restoration and Differential Response to Glucose Load Depending on the Route of Administration in Type 2 Diabetic Subjects After Bariatric Surgery. *Diabetes Care*. 2009; 32:375–380.
35. P.-J. Guillausseau ,T. Meas, M. Virally, M. Laloi-Michelin, V. Médeau, J.-P. Kevorkian. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*. 2008; 34, n° S2 pages 43-48.
36. Zhanxiang Wang and Debbie C. Thurmond. Mechanisms of biphasic insulin-granule exocytosis – roles of the cytoskeleton, small gtpases and SNARE proteins. *J Cell Sci*. 2009:122, 893-903.

37. Tengholm A, Gylfe E. Oscillatory control of insulin secretion. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 297:58-72.
38. Juris j. Meier y Riccardo c. Bonadonn. Role of reduced b-cell mass versus impaired b-cell function in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36, supplement 2.
39. Varman T. Samuel Gerald I. Shulman. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell.* 2012 Mar 2;148(5):852-71
40. Décio L. Eizirik, Alessandra K. Cardozo, and Miriam Cnop. The Role for Endoplasmic Reticulum Stress in Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2008 Feb; 29(1):42-61.
41. Takashi Kadowaki, Toshimasa Yamauchi, Naoto Kubota, Kazuo Hara, Kohjiro Ueki, and Kazuyuki Tobe. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006 Jul 3; 116(7): 1784–1792.
42. Safia Costes, Ralf Langen, Tatyana Gurlo, Aleksey V. Matveyenko, and Peter C. Butler. B-Cell Failure in Type 2 Diabetes: A Case of Asking Too Much of Too Few?. *Diabetes.* 2013 Feb; 62(2):327-35.
43. Ceriello Point: postprandial glucose levels are a clinically important treatment target. *Diabetes Care.* August 2010 vol. 33 no. 8 1905-1907.
44. F. Cavalot, A. Petrelli, M. Traversa, K. Bonomo, E. Fiora, M. Conti, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab.* (Mar 2006), pp. 813–819.
45. Christoph Stettler, Sabin Allemann Peter Jüni, Carole A. Cull, Rury R. Holman, Matthias Egger, Stephan Krähenbühl, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *American Heart Journal.* 2006; 152, Issue 1, Pages 27–38.
46. F. Cavalot, A. Pagliarino, M. Valle, L. Di Martino, K. Bonomo, P. Massucco, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality

- in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga diabetes study. *Diabetes Care*. 2011. pp. 2237–2243.
47. J.Y. Dong, Y.H. Zhang, P. Wang, L.Q. Qin Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2012. pp. 1608–1613.
48. Ghanchi. The Royal College of Ophthalmologists clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary; *Eye*; 2013; 27, 285–287.
49. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Semin Immunopathol*. 2008. Apr;30(2):65-84.
50. Joanna M. Tarr, Kirti Kaul, Mohit Chopra, Eva M. Kohner, and Rakesh Chibber. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2013 (2013).
51. Hunjoo Ha, In-A Hwang, Jong Hee Park, Hi Bahl Lee. Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. Nov. 2008; 82, Supplement 1, 13.
52. Thijs W. Cohen Tervaert, Antien L. Mooyaart, Kerstin Amann, Arthur H. Cohen, H. Terence Cook, Cinthia B. et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy on behalf of the Renal Pathology Society. *J Am Soc Nephrol*. 2010 .21: 556 –563.
53. Pantsulaia T Al. Role of TGF-beta in pathogenesis of diabetic nephropathy. *Georgian Med News*. 2006 Feb;(131):13-8.
54. Mario B. Marrero, Amy K. Banes-Berceli, David M. Stern, Douglas C. Eaton. Role of the JAK/STAT signaling pathway in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Apr;290(4):F762-8.
55. Nanayakkara N, Nguyen H, Churilov L, Kong A, Pang N, Hart GK, et al. Inpatient hba1c testing: a prospective observational study *BMJ Open Diab Res Care* 2015.2015 Sep 7;3(1):e000113.
56. Gross, Jorge I. Mirela j. De azevedo, Sandra p. Silveiro, luis henrique Canani, Maria Luisa Caramori, Themis Zelmanovitz. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment .*Diabetes Care*. (2005 Jan); 28, number 1.
57. Boulton, Andrew J.M. Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clinical diabetes*. 2005; 23, Number 1.

58. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28(Suppl 1): 8–14.
59. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(Suppl 1): S3–S6
60. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, vanwormer JJ. Lifestyle Weight-Loss Intervention Outcomes in Overweight and Obese Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Br J Nutr.* 2015 Sep 28:1-11.
61. Emadian A, Andrews RC, England CY, Wallace V, Thompson JL. The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. *Br J Nutr.* 2015 Sep; 28:1-11.
62. De Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, Eschwège E, Gönder-Frederick L, Maheux P, et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Jan;80(1):47-56.
63. Lairon D. Intervention studies on Mediterranean diet and cardiovascular risk. *Mol Nutr Food Res.* Oct 2007; 51, Issue 10, pages 1209–1214.
64. Pérez-Jiménez F, Ruano J, Perez-Martinez P, López-Segura F, Lopez-Miranda J. The influence of olive oil on human health: not a question of fat alone. *Mol Nutr Food Res.* Oct 2007; 51(10):1199-208.
65. Lee EJ, Kim JY, Kim do R, Kim MK, Know O. Glycemic index of dietary formula may not be predictive of post-prandial endothelial inflammation: a double-blinded, randomized, crossover study in non-diabetic subjects. *Nutr Res Pract.* Aug 2013.; 7 (4):302-8.21

66. Larry A. Tucker, Andrea Erickson, James D. Lecheminant and Bruce W. Baley. Dairy Consumption and Insulin Resistance: The Role of Body Fat, Physical Activity, and Energy Intake. *J Diabetes Res*. 2015.
67. L.S.A. Augustin, C.W.C. Kendall, D.J.A. Jenkins, W.C. Willett, A. Astrup, A.W. Barclay et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC) *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Sep;25(9):795-815.
68. Angelo Tremblay and Jo-Anne Gilbert. Milk Products, Insulin Resistance Syndrome and Type 2 Diabetes. *J Am Coll Nutr*. (2009); 28, No. 1, 91S–102S.
69. Raquel Villegas; Simin Liu; Yu-Tang Gao; Gong Yang; Honglan Li; Wei Zheng; et al. Prospective Study of Dietary Carbohydrates, Glycemic Index, Glycemic Load, and Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in Middle-aged Chinese Women. *Arch Intern Med*. 2007;167(21):2310-2316.
70. Martin O. Weickert\* and Andreas F. H. Pfeiffer. Metabolic Effects of Dietary Fiber Consumption and Prevention of Diabetes. *J. Nutr*. March 2008; 138 no. 3 439-442.
71. David J. A. Jenkins; Cyril W. C. Kendall; Gail mckeown-Eyssen; Robert G. Josse; Jay Silverberg; Gillian L. Booth; et al. Effect of a Low–Glycemic Index or a High–Cereal Fiber Diet on Type 2 Diabetes A Randomized Trial. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2742-53.
72. Brouns F, Bjorck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G, Wolever TM Glycaemic index methodology. *Nutr Res Rev*. 2005 Jun;18(1):145-71.
73. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, Leiter LA, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jan;87(1):114-25.

74. BJ Vennard TJ Green. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet-disease relationships. *Eur J Clin Nutr.* (2007) 61(Suppl 1);S122-S131.
75. Bhupathiraju, S.N., Tobias, D.K., Malik, V.S., Willett, W.C., Hu, F.B. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis *Am J Clin Nutr.* 2014 Jul;100(1):218-32.
76. Castro-Quezada, I., Sánchez-Villegas, A., Estruch, R. Martínez-González, M.Á., Serra-Majem, L. A high dietary glycemic index increases total mortality in a mediterranean population at high cardiovascular risk. *PLoS One.* 2014. 9 (9), 107968.
77. G. Livesey, R. Taylor, H. Livesey, S. Liu . Is there a dose–response relation of dietary glycemic load to risk of type 2 diabetes? Meta-analysis of prospective cohort studie. *Am J Clin Nutr.* 97 (Mar 2013), pp. 584–596.
78. A. Mirrahimi, R.J. de Souza, L. Chiavaroli, J.L. Sievenpiper, J. Beyene, A.J. Hanley, et al. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts *J Am Heart Assoc.* 1 (Oct 2012), p. E00075.
79. X.Y. Ma, J.P. Liu, Z.Y. Song Glycemic load, glycemic index and risk of cardiovascular diseases: meta-analyses of prospective studies *Atherosclerosis.* 223 (Aug 2012), pp. 491–496
80. Choi, Y, Giovannucci, J.E. Lee. Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. *Br J Nutr.* Dec.2012, pp 1934-1947
81. F. Turati, C. Galeone, S. Gandini, L.S. Augustin, D.J. Jenkins, C. Pelucchi, et al. High glycemic index and glycemic load are associated with moderately increased cancer risk High glycemic index and glycemic load are associated with moderately increased cancer risk. *Mol Nutr Food Res.* 2015 Jul;59(7):1384-94.

82. L.M. Goff, D.E. Cowland, L. Hooper, G.S. Frost. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 23 (Jan 2013), pp. 1–10
83. L. Jensen, B. Sloth, I. Krog-Mikkelsen, A. Flint, A. Raben, T. Tholstrup, et al. A low-glycemic-index diet reduces plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity, but not tissue inhibitor of proteinases-1 or plasminogen activator inhibitor-1 protein, in overweight women," *Am J Clin Nutr.* 87 (Jan 2008), pp. 97–105.
84. O. Gogebakan, A. Kohl, M.A. Osterhoff, M.A. van Baak, S.A. Jebb, A. Papadaki, et al. Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors: the diet, obesity, and genes (diogenes) study: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 124 (Dec 20 2011), pp. 2829–2838.
85. E.S. Ford, A.H. Mokdad. Epidemiology of obesity in the Western Hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab.* 93 (Nov 2008), pp. S1–S8
86. Gradiser M, Bilic-Curcic I, Djindjic B, Berkovic MC. Clin Drug Investig. The Effects of Transition from Bedtime to Morning Glargine Administration in Patients with Poorly Regulated Type 1 Diabetes Mellitus: Croatian Pilot Study. *Diabetes Ther.* 2015 Oct;35(10):675-84.
87. Tanaka K, Saisho Y, Manesso E, Tanaka M, Meguro S, Irie J, et al. Effects of Liraglutide Monotherapy on Beta Cell Function and Pancreatic Enzymes Compared with Metformin in Japanese Overweight/Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Subpopulation Analysis of the KIND-LM Randomized Trial. *Clin Drug Investig.* 2015 Oct;35(10):675-84.
88. Tanaka K, Saisho Y, Kawai T, Tanaka M, Meguro S, Irie J, et al. Efficacy and safety of liraglutide monotherapy compared with metformin in Japanese overweight/obese patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2015;62(5):399-409.
89. G. Livesey, R. Taylor, T. Hulshof, J. Howlett. Glycemic response and health – a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 87 (Jan 2008), pp. 258S–268S.

90. F.M. Turnbull, C. Abraira, R.J. Anderson, R.P. Byington, J.P. Chalmers, W.C. Duckworth, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 52 (Nov 2009), pp. 2288–2298.
91. T.L. Halton, S. Liu, J.E. Manson, F.B. Hu. Low-carbohydrate-diet score and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 87 (2008), pp. 339–346
92. F.S. Atkinson, K. Foster-Powell, J.C. Brand-Miller International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care*, 31 (Dec 2008), pp. 2281–2283.
93. A. Aziz The glycemic index: methodological aspects related to the interpretation of health effects and to regulatory labeling. *J AOAC Int*, 92 (May–Jun 2009), pp. 879–887.
94. A. Aziz, L. Dumais, J. Barberhealth Canada's evaluation of the use of glycemic index claims on food labels. *Am J Clin Nutr*. 98 (Aug 2013), pp. 269–274
95. H. Dodd, S. Williams, R. Brown, B. Venn. Calculating meal glycemic index by using measured and published food values compared with directly measured meal glycemic index. *Am J Clin Nutr*. 94 (Oct 2011), pp. 992–996
96. K.A. Hatonen, J. Virtamo, J.G. Eriksson, H.K. Sinkko, J.E. Sundvall, L.M. Valsta Protein and fat modify the glycaemic and insulinaemic responses to a mashed potato-based meal. *Br J Nutr*. 106 (Jul 2011), pp. 248–253.
97. S.M. Grant, T.M. Wolever. Perceived barriers to application of glycaemic index: valid concerns or lost in translation. *Nutrients*. 3 (Mar 2011), pp. 330–340.
98. T.M. Wolever glycaemic index (GI) a valid measure of carbohydrate quality?. *Eur J Clin Nutr*, 67 (May 2013), pp. 522–531.
99. Wolever Glycemic index claims on food labels: review of Health Canada's evaluation. *Eur J Clin Nutr*. Dec 2013. 67.pp 1229-1233.
100. T.M. Wolever Glycemic index claims on food labels: review of Health Canada's evaluation. *Eur J Clin Nutr*. 67 (Dec 2013), pp. 1229–1233.
101. J. Bao, F. Atkinson, P. Petocz, W.C. Willett, J.C. Brand-Miller Prediction of postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults: glycemic load

- compared with carbohydrate content alone. *Am J Clin Nutr.* 93 (May 1, 2011), pp. 984–996.
102. Karschin, J., Lagerpusch, M., Enderle, J., Müller, M.J., Bosy-Westphal, A. Endocrine determinants of changes in insulin sensitivity and insulin secretion during a weight cycle in healthy men. *Plos ONE.* (2015) 10 (2), e0117865.
103. Darren C. Greenwood, Diane E. Threapleton, Charlotte E.L. Evans, Christine L. Cleghorn, Camilla Nykjaer, Charlotte Woodhead and Victoria J. Burley, Glycemic Index, Glycemic Load, Carbohydrates, and Type 2 Diabetes Systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* December 2013; 36 no. 12 4166-4171.
104. A.W. Barclay, P. Petocz, J. Mcmillan-Price, V.M. Flood, T. Prvan, P. Mitchell, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk – a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 87 (Mar 2008), pp. 627–637.
105. Tian Hu, David Jacobs, Jennifer Nettleton, Lyn Steffen, Alain Bertoni; Jiang He; Lydia Bazzano. Low-carbohydrate Diets and Incidence, Prevalence, and Progression of Coronary Artery Calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (mesa). *Circulation.* 2014; 129: AP239.
106. Shikany, J.M., Judd, S.E., Letter, A.J., Ard, J.D., Newby, P.K. dietary contributors to glycemic load in the reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study. *Nutrition.* 2015 May;31(5):708-15.
107. T.M. Larsen, S.M. Dalskov, M. Van Baak, S.A. Jebb, A. Papadaki, A.F. Pfeiffer, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med*, 363 (Nov 25 2010), pp. 2102–2113.
108. I. Shai, D. Schwarzfuchs, Y. Henkin, D.R. Shahar, S. Witkow, I. Greenberg, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 359 (2008), pp. 229–241.
109. J. Mcmillan-Price, P. Petocz, F. Atkinson, K. O'Neill, S. Samman, K. Steinbeck, et al. Comparison of 4 diets of varying glycemic load on weight loss and cardiovascular risk reduction in overweight and obese young adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 166 (Jul 24 2006), pp. 1466–1475.

110. C.B. Ebbeling, M.M. Leidig, H.A. Feldman, M.M. Lovesky, D.S. Ludwig Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. *JAMA*, 297 (May 16 2007), pp. 2092–2102.
111. D.J. Jenkins, C.W. Kendall, V. Vuksan, D. Faulkner, L.S. Augustin, S. Mitchell, et al. Effect of lowering the glycemic load with canola oil on glycemic control and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 37 (Jul 2014), pp. 1806–1814.
112. L. Pagona, S. Sven, L. Marie, T. Dimitrios, A. Hans-Olov, W. Elisabete Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. *BMJ*, 344 (2012).
113. Fan J, Song Y, Wang Y, Hui R, Zhang W. Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Stroke Mortality: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Plos ONE*. (2012) 7(12): e52182.
114. Slyper A, Jurva J, Pleuss J, Hoffmann R, Gutterman D. Influence of glycemic load on HDL cholesterol in youth. *Am J Clin Nutr*. 2005 Feb;81(2):376-9.
115. L. Monnier, E. Mas, C. Ginet, F. Michel, L. Villon, J.P. Cristol, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 295 (Apr 12 2006), pp. 1681–1687.
116. Dickinson S, Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2005 Feb;16(1):69-75.
117. Buyken, A.E., Goletzke, J., Joslowski, G. Herder, C., Brand-Miller, J.C. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: Systematic review of observational and interventional studies. *Am J Clin Nutr*. 2014. 99 (4), pp. 813-83.
118. N. Fabricatore, C.B. Ebbeling, T.A. Wadden, D.S. Ludwig. Continuous glucose monitoring to assess the ecologic validity of dietary glycemic index and glycemic load. *J Clin Nutr*. 94 (Dec 2011), pp. 1519–1524.
119. S. Buscemi, L. Cosentino, G. Rosafio, M. Morgana, A. Mattina, D. Sprini, et al. Effects of hypocaloric diets with different glycemic indexes on endothelial function

- and glycemic variability in overweight and in obese adult patients at increased cardiovascular risk. *Clin Nutr.* 2013 Jun;32(3):346-52.
120. Marc Y. Donath Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nature Reviews Drug Discovery.* (2014) 13, 465–476.
121. Sottero, B., Gargiulo, S., Russo, I., Poli, G., Cavalot, F. Postprandial Dysmetabolism and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Med Res Rev.* 2015 35 (5), pp. 968-1031.
122. D. R. Lynch, Q. Li, T. R. Tarn, B. Bizimungu, Q. Chen, P. Harris, C. L. Chik, N. M. Skjod.. Glycemic index — a review and implications for the Potato industry. *Am. J. Potato Res.* Mar. 2007; Issue 2, pp 179-190.
123. Amanda R. Kirpitch, MA, RD, CDE, LDN and Melinda D. Maryniuk, med, RD, CDE, LDN The 3 R's of Glycemic Index: Recommendations, Research, and the Real World. *Clinical Diabetes.* October 2011; 29 no. 4 155-159.
124. Tremblay F, Lavigne C, Jacques H, Marette A. Role of Dietary Proteins and Amino Acids in the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:293-310.
125. Kim W, Egan JM. The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment. *Pharmacol Rev.* 2008; 60(4):470-512.
126. Omorogieva Ojo and Joanne Brooke. Review Evaluation of the Role of Enteral Nutrition in Managing Patients with Diabetes: A Systematic Review. *Nutrients.* 2014, 6(11), 5142-5152.
127. Elia, M.; Ceriello, A.; Laube, H.; Sinclair, A.J.; Engfer, M.; Stratton, R.J Enteral nutritional support and use of diabetes specific formulas for patients with diabetes. *Diabetes Care.* (2005) 28, 2267–2279.
128. McMahon, M.M.; Nystrom, E.; Braunschweig, C.; Miles, J.; Compher, C. The American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Clinical Guidelines: Nutrition support of adult patients with hyperglycaemia. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2013, 37, 23–36.
129. Cheng, A.Y.Y. Achieving glycaemic control in special populations in hospital: Perspectives in practice. *Can. J. Diabetes.* 2014, 38, 134–138

130. Vanschoonbeek K, Lansink M, van Laere KM, Senden JM, Verdijk LB, van Loon LJ. *Slowly digestible carbohydrate sources can be used to attenuate the postprandial glycemic response to the ingestion of diabetes-specific enteral formulas.* *Diabetes Educ.* 2009 Jul-Aug; 35(4):631-40.
131. M.R. Laughlin Normal roles for dietary fructose in carbohydrate metabolism. *Nutrients*, 6 .2014, pp. 3117–3129
132. S. Basu, P. Yoffe, N. Hills, R.H. Lustig The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *Plos One*, 8 (2013), p. E57873.
133. R.H. Lustig. Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *J Am Diet Assoc*, 110 (Sep 2010), pp. 1307–1321.
134. R.H. Lustig, L.A. Schmidt, C.D. Brindis Public health: the toxic truth about sugar. *Nature*, 482 (Feb 2 2012), pp. 27–29.
135. J.L. Sievenpiper, R.J. de Souza, C.W. Kendall, D.J. Jenkins. Is fructose a story of mice but not men? *J Am Diet Assoc*, 111 (Feb 2011), pp. 219–220 author reply 220–2.
136. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism*. 2005; 2:5.
137. Hise, M.E.; Fuhrman, M.P. Parrish C.R., Ed. The Effect of Diabetes Specific Enteral Formulae on Clinical and Glycaemic Indicators; *PRACTICAL GASTROENTEROLOGY*. 2009 pp. 20–36. 23.
138. S. Chiu, J.L. Sievenpiper, R.J. de Souza, A.I. Cozma, A. Mirrahimi, A.J. Carleton, *et al.* Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr*, 68 (Apr 2014), pp. 416–423
139. A.I. Cozma, J.L. Sievenpiper, R.J. de Souza, L. Chiavaroli, V. Ha, D.D. Wang, *et al.* Effect of fructose on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes Care*, 35 (Jul 2012), pp. 1611–1620.

140. V. Ha, J.L. Sievenpiper, R.J. de Souza, L. Chiavaroli, D.D. Wang, A.I. Cozma, *et al.* Effect of fructose on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Hypertension*, 59 (Apr 2012), pp. 787–795.
141. J.L. Sievenpiper, R.J. de Souza, A. Mirrahimi, M.E. Yu, A.J. Carleton, J. Beyene, *et al.* Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 156 (Feb 21 2012), pp. 291–304.
142. D.D. Wang, J.L. Sievenpiper, R.J. de Souza, L. Chiavaroli, V. Ha, A.I. Cozma, *et al.* The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. *J Nutr*, 142 (May 2012), pp. 916–923.
143. D. David Wang, J.L. Sievenpiper, R.J. de Souza, A.I. Cozma, L. Chiavaroli, V. Ha, *et al.* Effect of fructose on postprandial triglycerides: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Atherosclerosis*, 232 (Jan 2014), pp. 125–133.
144. J.L. Sievenpiper, L. Chiavaroli, R.J. de Souza, A. Mirrahimi, A.I. Cozma, V. Ha, *et al.* ‘Catalytic’ doses of fructose may benefit glycaemic control without harming cardiometabolic risk factors: a small meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *Br J Nutr*, 108 (Aug 2012), pp. 418–423.
145. J.L. Sievenpiper, Carleton, S. Chatha, H.Y. Jiang, R.J. de Souza, J. Beyene, *et al.* Heterogeneous effects of fructose on blood lipids in individuals with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of experimental trials in humans. *Diabetes Care*, Oct 2009;(32) 1930-1937.
146. Goh, K., D. Pinder, C. Hall, Y. Hemar. Rheological and light scattering properties of flaxseed polysaccharides aqueous solutions. *Biomacromolecules*. 2006; 7: 3098-3103.
147. Ganorkar, P. M. And Jain, R. K.) Flaxseed – a nutritional punc. International. *Food Research Journal*. 2013; 20(2): 519-525.
148. Sánchez R, Fuentes MM, Palma S, López B, Bermejo LM, Gómez C. Indicaciones de diferentes tipos de fibra en distintas patologías. *Nutr Hosp*. 2015; 31: 2372-2383.

149. James W Anderson, Pat Baird, Richard H Davis Jr, Stefanie Ferreri, Mary Knudtson, Ashraf Koraym, Valerie Waters, and Christine L Williams. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev.* 2009 Apr;67(4):188-205.
150. Johansson, Anne C Nilsson, Elin M Östman and Inger M E Björck Johansson et al. Effects of indigestible carbohydrates in barley on glucose metabolism, appetite and voluntary food intake over 16 h in healthy adults Elin V. *Nutrition Journal.* 2013, 12:46.
151. Gemen R, de Vries JF, Slavin JL: Relationship between molecular structure of cereal dietary fiber and health effects: focus on glucose/insulin response and gut health. *Nutr Rev.* 2011, 69:22–33.
152. Pineiro, Maya; Asp, Nils-Georg phd; Reid, Gregor; Macfarlane, Sandra; Morelli, Lorenzo; Brunser, Oscar; Tuohy, Kieran. FAO Technical Meeting on Prebiotics. *Clin J Gastroenterol.* Sep 2008; 42, pp S156-S159 .
153. Escudero Álvarez E. Y P. González Sánchez. La fibra dietética. *Nutr. Hosp.* 2006; 21 (Supl. 2) 61-72.
154. Viorica-Mirela Popa, Alexandra Gruia , Diana Icoleta Raba, Delia Dumbrava , Camelia Moldovan, Despina Bordean, Constantin Mateescu. Fatty acids composition and oil characteristics of linseed (*Linum Usitatissimum* L.) From Romania. *Journal of Agroalimentary. Processes and Technologies.* 2012, 18 (2), 136-140.
155. Juita, Bogdan Z Dlugogorski<sup>1</sup>, Eric M Kennedy and John C Mackie<sup>1,2</sup> Juita et al. Low temperature oxidation of linseed oil: a review. *Fire Science Reviews* 2012, 1:3.
156. International Diabetes Federation: 2011 Guideline for management of postmeal glucose in diabetes.
157. Omorogieva. Ojo. Balloon gastrostomy tubes for long-term feeding in the community. *Br. J. Nurs.* 2011; 20: 34–38.
158. Alish CJ, Garvey WT, Maki KC, Sacks GS, Hus- tead DS, Hegazi RA, et al. A diabetes-specific enteral formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010 Jun; 12(6):419-25.

159. Gattás V, Barrera G, Leiva L, De la Maza MP, Bunout D, Steenhout P, et al. Determinación de los índices glicémicos y de insulina en fórmulas para alimentación enteral en adultos sanos. *Rev Med Chile*. 2007; 135: 879-884
160. Monteiro J, Pimentel D, Sousa V. Relationship between body mass index with dietary fiber intake and skinfolds: differences among bodybuilders who train during morning and nocturne period. *Nutr Hosp*. 2012;27, n.3, pp. 929-935.
161. De Luis DA, Izaola O, Aller R, Cuell L, Terroba MC, Martin T, et al. Clinical trial with two enteral diabetes specific supplements in patients with diabetes mellitus type 2: metabolic effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008; 12: 261-6.
162. Wu MY, Bowtell JL, Williams C. Glycaemic index of meals affects appetite sensation but not energy balance in active males. *Eur J Nutr*. 2014 Feb; 53(1):309-19.
163. Brand-Miller JC, Atkinson F, Gahler R, Kacinik V, Lyon M, Wood S. Effects of added PGXW, a novel functional fibre, on the glycaemic index of starchy foods. *Br. J. Nutr*. 2012; 108: 245–248
164. González M, Ramos M, González R. Effect of 2 Liquid Nutritional Supplements for Diabetes Patients on Postprandial Glucose, Insulin Secretion, and Insulin Sensitivity in Healthy Individuals. *JPEN*. 2009; 33 1: 67-70.
165. Amy AD, Jennifer A. Williams YS, Choe DS, Hustead VA. Glycemic responses to glycemia-targeted specialized-nutrition beverages with varying carbohydrates compared to a standard nutritional beverage in adults with type 2 diabetes. *Adv Biosci Biotechnol*, 2013, 4, 1-10.
166. Holub I, Gostner A, Theis S, Nosek L, Kudlich T, Melcher R. Et al. Novel findings on the metabolic effects of the low glycaemic carbohydrate isomaltulose (Palatinose). *Br. J. Nutr*. 2010; 103: 1730-1737.
167. Organización Panamericana de la Salud. Diabetes en las Américas. Factsheet Diabetes, Washington D.C, 2012
168. Standards of Medical Care in Diabetes. Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. April 2015; 33 no. 2 97-111.
169. Elissen AM, Adams JL, Spreeuwenberg M, Duimel-Peeters IG, Spreeuwenberg C, Linden A, Vrijhoef HJ. Advancing current approaches to disease management

- evaluation: capitalizing on heterogeneity to understand what works and for whom. *BMC Med Res Methodol.* 2013. Mar 14;13:40.
170. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes— *Diabetes Care* Jan. 2007; 30 no. suppl 1 S4-S41.
171. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: *International Diabetes Federation, 2005.*
172. Su HY, Tsang MW, Huang SY, Mechanick JI, Sheu WH, Marchetti A: Transculturalization of a diabetes-specific nutrition algorithm: Asian application. *Curr Diab Rep* 2012, 12:213-219.
173. M. U. Jakobsen, E. J. O'Reilly, B. L. Heitmann, M. A. Pereira, K. Balter, G. E. Fraser, et al., "Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studie. *Am J Clin Nutr.* 2009 May;89(5):1425-32.
174. Dethlefsen, A. M. Joensen, J. Stegger, A. Tjonneland, E. B. Schmidt, et al., "Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index," *Am J Clin Nutr*, vol. 91, pp. 1764-8, Jun 2010.
175. D. J. Jenkins, C. W. Kendall, G. Mckeown-Eyssen, R. G. Josse, J. Silverberg, G. L. Booth, et al., "Effect of a low-glycemic index or a highcereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial," *JAMA*, Dec 17 2008; 300, pp. 2742-53.
176. A. Astrup, J. Dyerberg, P. Elwood, K. Hermansen, F. B. Hu, M. U. Jakobsen, et al., "The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010?," *Am J Clin Nutr*, Apr 2011; 93, pp. 684-8.
177. Klaus N. Englyst and Hans N. Englyst Horizons in Nutritional Science. Carbohydrate bioavailability. *Br J Nutr.* (2005), 94, 1–11
178. Consuelo Carmen Pedrón-Giner , Victor Manuel Navas López, Cecilia Martínez-Costa, Ana Martínez-Zazo. Commercial Enteral Formulas and Nutritional Support Team. Diet and Nutrition in Critical Care. pp 1203-1219.
179. Verónica Samba Vásquez , Pamela Rojas Moncada, Karen Basfi-fer , Alejandra Valencia , Juana Codoceo, Jorge Inostroza y cols. Impacto de los ácidos grasos de la dieta sobre el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina y la funcionalidad de las

- células  $\beta$  pancreáticas en sujetos diabéticos tipo 2. *Nutr Hosp.* 2015;32(3):1107-1115  
ISSN 0212-1611.
180. Jeannie Tay, Natalie D Luscombe-Marsh, Campbell H Thompson, Manny Noakes, Jonathan D Buckley, Gary A Wittert, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. , *Am J Clin Nutr.* July 29, 2015.
181. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013.
182. Adult Nutritional Products Guide Septiembre 2012.
183. Enterex diabetic. Información nutricional.  
[Http://www.enterexdiabetic.com/es/nutricion/](http://www.enterexdiabetic.com/es/nutricion/).
184. Ceriello A. Perspectives in Diabetes Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications Is It Time to Treat? *Diabetes.* Jan 2005; 54 no. 1 1-7.
185. José Galgani, Carolina Aguirre and Erik Díaz. Acute effect of meal glycemic index and glycemic load on blood glucose and insulin responses in humans. *Nutr J.* 2006; 5: 22.
186. Thomas D & Elliott EJ (2009) Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD006296.
187. Ajala O, English P & Pinkney J (2013) Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 97, 505–516.
188. Peter R, Dunseath G, Luzio SD, et al. (2010) Daytime variability of postprandial glucose tolerance and pancreatic B-cell function using 12-h profiles in persons with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 27, 266–273.
189. Stenvers DJ, Jonkers CF, Fliers E, et al. (2012) Nutrition and the circadian timing system. *Prog Brain Res.* 2012;199:359-76.
190. Cai X, Wang C, Wang S, Cao G, Jin C, Yu J, et al. Carbohydrate Intake, Glycemic Index, Glycemic Load, and Stroke: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Asia Pac J Public Health.* 2015 Jul;27(5):486-96.

191. Voss AC, Maki KC, Garvey WT, Hustead DS, Alish C, Fix B, Mustad VA. Effect of two carbohydrate-modified tube-feeding formulas on metabolic responses in patients with type 2 diabetes. *Nutrition* 24 (2008) 990 –997.
192. Samuel VT. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2011 Feb;22(2):60-5.
193. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Hernández-Salazar E, Kam-Ramos AM, Robles-Cervantes JA. Effect of a nutritional liquid supplement designed for the patient with diabetes mellitus (Glucerna SR) on the postprandial glucose state, insulin secretion and insulin sensitivity in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2006 May;8(3):331-5.
194. Manuel González-Ortiz a , Esperanza Martínez-Abundis a , José Antonio Robles-Cervantes b , Karina Griselda Pérez-Rubio a. Comparison of two liquid nutritional supplements designed for patients with diabetes: Effect on glucose and insulin metabolism in healthy subjects. *Pharma Nutrition.* Jan 2015; ,pp 7–10
195. González-Ortiz M, Ramos-Zavala MG, González-López RC, Robles-Cervantes JA, Martínez-Abundis E. Effect of 2 liquid nutritional supplements for diabetes patients on postprandial glucose, insulin secretion, and insulin sensitivity in healthy individuals. *JPEN* 2009 Jan-Feb;33(1):67-70.
196. U.J.Gunerud, E.M.Ostman, B.L.Bejorck.Effects of whey protein on glycaemia and insulinaemia to an oral glucose load in healthy adults; a dose response-study.*Eur.J.Clin Nutr.*2013:67, pp 749- 753.
197. Morris, D., M. Vaisey-Genser, 2003. Availability and labeling of flaxseed food products and supplements. P 404-422. Thompson, L.U. and S.C. Cunname. (Eds.). Flaxseed in human nutrition. Second edition. AOCS Press, Inc. Champaign, Illinois.
198. Frankel, E. Y J. German. Antioxidants in foods and health: problems and fallecies in the field. *J. Food Agric.* 2006; 86:1999-2001.
199. Hall, C., M. Tulbek y Y. Xu. Flaxseed. 2006. Ad. *Food Nutr. Res.* 51: 2-99.
200. Babu, U.S, y P.W. Wiesenfeld. 2003. Nutritional and Hematological Effects of Flaxseed.p.150-173. En: Thompson, L.U. and S.C. Cunanne, (Eds.). *Flaxseed in human nutrition.* Second edition. AOCS Press, Inc. Champaign, Illinois.

201. Zhang, Z., D. Li, L. Wang, N. Ozkan, X Chen, Z. Mao. Optimization of ethanol–water extraction of lignans from flaxseed. *Separation and Purification Technology*. 2007 57(1) 17–24.
202. Daun, J. K., V. J. Bartht, T.L. Chormick y S. Duguid. Structure, composition and variety development of flaxseed. P. 1-40. En: Thompson, L.U. and S.C. Cunname. (Eds.). *Flaxseed in human nutrition*. Second.2003.
203. Warrand, P., I. Picton, G. Muller, B. Courtois, R. Ralainirina y J. Courtois. 2005. Structural investigations of the 107 neutral polysaccharide of *Linum usitatissimum* L. Seeds mucilage. *Inter. J. Of Biol. Macromolecules*. 35: 121-125.
204. Lipilina, E., y V. Ganji. Incorporation of ground flaxseed into bakery products and its effect on sensory and nutritional characteristics – a pilot study. *J. Of Foodservice*. 2009.20 (1): 52-59
205. Jhala A., y L., Hall. Flax (*Linum usitatissimum* L.): Current Uses and Future Applications. *Aus. J. Of basic and App. Sci*. 2010 4(9): 4304-4312.
206. Hussain, S., F. Anjum, M. Butt, M. Alamri y M. Shabbir. Development and Evaluation of Nutritionally Superior Baked Products Containing Flaxseed. Pakistan. *J.of Nutr*. 2012. 11 (2): 160-165.
207. Wolever T., D. Jenkins, A. Jenkins y R. Josse.1991. The glycemic index: Methodology and clinical implications. *Am. J. Clin. Nutr*. 54: 846 –54
208. De Luis, D., O. Izaola, B. De la Fuente, K. Arauj .2013. Respuesta glucémica e insulinémica a dos fórmulas enterales isocalóricas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Nutri Hosp*. 28(3): 600-606
209. Fernando Figuerola, Ociel Muñoz y Ana María Estévez. La linaza como fuente de compuestos bioactivos para la elaboración de alimentos. *Agro sur* 36(2) 49-58 2008.
210. Marco, M., H. Au, D. Goff, J. Kisch, A.Coulson, J. Amanda. Effects of soy-soluble fiber and flaxseed gum on the glycemic and insulinemic responses to glucose solutions and dairy products in healthy adult males. *J. Am. Coll. Nutr*. 2013 32(2):98-110.
211. Yong, W., W. Li-Jun, L. Dong, X. Jun, M. Zhi-Huai. Effects of drying methods on rheological properties of flaxseed gum. *Carbo. Polym*. 2009. 78:213–219.

212. Wielensenborn, D., K. Tostenson y N. Kangas. Continuous abrasive method for mechanically fractionating flaxseed. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 200380: 295-300.
213. AOAC. 1990. Association of Official Analytical Chemists. Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemists. 15th edition. Virginia, USA.
214. AOCS. 1998. American Oil Chemists Society. Official Methods and Recommended Practices of the American Oil Chemists Society. 5th edition. Champaign IL, USA.
215. Morris, D. 2007. Flax – A Health and Nutrition Primer. Flax Council of Canada. Description and Composition of Flax.
216. Bradbury J., M. Bradbury y S. Egan. 1994. Comparison of methods of analysis of cyanogens in cassava. *Acta Hort.* 375: 87-96
217. Ostojich, Z. Y E. Sangronis. Caracterización de semillas de linaza (*Linum usitatissimum* L.) Cultivadas en Venezuela. *Arch. Latin. Nutr.* 2012. 62 (2): 192-200.
218. NCSS LLC. 2007. Number Cruncher Statistical System NCSS.5<sup>th</sup> edition, NCSS, LLC., Inc., Kaysville, Utah
219. Flax Council of Canada 2002. Growing Flax Production, Management, y Diagnostic Guide. Flax Council of Canadá and Saskatchewan Flax Development Commission.
220. Aubourg, S., L. Stodolnik, A. Stawicka y G. Szczepanik. 2006. Effect of a flax seed (*Linum usitatissimum*) soaking treatment on the frozen storage stability of mackerel (*Scomber scombrus*) fillets. *J. Sci. Food Agric.* 86(15): 2638-2644.
221. COVENIN. Comisión Venezolana de Normas Industriales. 1981. Norma 612-82: Cereales, leguminosas, oleaginosas y productos derivados. Muestreo. Ministerio de Fomento. Caracas, Venezuela.
222. Oomah, B. Flaxseed as a functional food source. *J. Sci. Agric.* 2001. 81:889-894.
223. UNAM. 2008 Universidad Nacional Autónoma de México. Hoja de Seguridad XX Cianuro de hidrogeno y cianuros. Disponible en: <http://www.quimica.unam.mx/IMG/pdf/20cianuros.pdf>.
224. Feng, D., Y. Shen y R. Chávez. 2003. Effectiveness of different processing methods in reducing hydrogen cyanide content of flaxseed. *J. Sci. Food Agric.* 83(8): 836 – 841.

225. Warrand, P., I. Picton, G. Muller, B. Courtois, R. Ralainirina y J. Courtois. Structural investigations of the 107 neutral polysaccharide of *Linum usitatissimum* L. Seeds mucilage. *Inter. J. Of Biol. Macromolecules*. 2001. 35: 121-125.
226. Visek, J., M. Zourek, S. Lacigova y Z. Rusavy.. Influence of fiber on glycemic index of enteral nutrition. *J. Of Parent. And Enter. Nutr.* 2007.31 (6) 491-495.
227. Dahl, W., E Lockert, A.Cammer, Whiting S. 2005. Effects of Flax Fiber on Laxation and Glycemic Response in Healthy Volunteers. *J. Of Med. Food*. 2005. 8 (4): 508-511.
228. Christoph Stettler, Sabin Allemann Peter Jüni, Carole A. Cull, Rury R. Holman, Matthias Egger, Stephan Krähenbühl, Peter Diem, Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. July 2006; 152, Issue 1, Pages 27–38.