

DESCRIPCIÓN DETALLADA

a) DESCRIPCIÓN: Incluye una descripción de la invención que permite la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención.

Prowhey DM es una fórmula especialmente diseñada para dar soporte nutricional enteral, parcial o total, a individuos que requieren un manejo cuidadoso de los niveles de glucosa en plasma y una suplementación nutricional que contribuya a mejorar los aportes de macro y micronutrientes para contrarrestar el estrés oxidativo y las complicaciones propias de la diabetes como enfermedad cardiovascular, neuropatías y retraso en la curación de heridas.

Es una fórmula completa, con alto contenido de proteína y su fuente proteica es de excelente calidad. Presenta una mezcla de ácidos grasos, la cual es alta en ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), baja en omega 6 y cumple con las recomendaciones del *Asociación Americana del Corazón- AHA-* por sus siglas en inglés. Es baja en carbohidratos, además no contiene en su formulación fructosa o sacarosa, que son carbohidratos simples, perjudiciales para las personas con diabetes. **Prowhey DM** contiene todas las vitaminas y minerales ajustados a los requerimientos de la persona con esta patología. Contiene antioxidantes que protegen contra radicales libres, necesarios para prevenir y manejar algunas complicaciones causadas por la hiperglucemia.

Tabla 1. Contenido de macronutrientes y energía en Prowhey DM

	Por porción 56g de polvo en 200mL de agua
Proteína, g <i>Aislado de proteína de suero</i>	15
Grasa, g	10
Ácidos grasos saturados, g	1,4
Ácidos grasos monoinsaturados, g	7,4
Ácidos grasos poliinsaturados, g	1,3
Ácido linoléico $\omega 6$ (LA), g	1,27
Ácido linolénico $\omega 3$ (ALA), g	0,30
Carbohidratos, g <i>Maltodextrina</i>	19
Fibra, g <i>Fructooligosacáridos y fibra de avena</i>	3,4
Energía, Kcal	231

La fórmula ajusta cantidades específicas de micronutrientes, con una proporción especial, de macronutrientes que forman el Sistema 4C.

A continuación, se presentan los beneficios específicos de los macro y micronutrientes de Prowhey DM en personas con intolerancia a la glucosa, los cuales denominamos como Sistema 4C.

Sistema 4C

1. *Controlar la glucemia*

Prowhey DM está diseñada para favorecer el metabolismo de la glucosa, la respuesta insulínica y el perfil de lípidos plasmáticos, aporta todos los macro y micronutrientes necesarios para el control glucémico.

Proteína

Prowhey DM aporta 15g de proteína en forma de aislado de suero de leche, de alto valor biológico que corresponden al 26% del total de la energía. La proteína de suero tiene mejor digestibilidad verdadera y digestibilidad determinada en íleon (1), utilización proteica y valor biológico en comparación con la caseína, proteína de soya y colágeno (2). **Prowhey DM**, tiene un alto contenido de proteínas para favorecer la respuesta insulínica y permitir la reducción de Hb A1C (3,4). Los estudios han mostrado que las dietas altas en proteínas que equivalen a $\geq 25\%$ del VCT, favorecen la respuesta insulínica (3) y disminuyen significativamente la Hb A1C (4). La ventaja de aportar un alto porcentaje de este macronutriente es que la glucosa formada a partir de aminoácidos glucogénicos no incrementa la concentración de glucosa en plasma pero sí aumenta la respuesta insulínica (3,5).

Grasas

Prowhey DM contiene 10g de grasa y es alto en ácidos grasos monoinsaturados (AGMI); 7,4g equivalentes al 29% del total de la energía. En los pacientes diabéticos las dietas altas en grasas (37% del total de la energía), especialmente de AGMI, y a la vez bajas en carbohidratos, han mostrado que mejoran el control glicémico, la sensibilidad a la insulina y disminuyen los riesgos cardiovasculares (3,6,7). Un ensayo clínico controlado, aleatorizado, que incluyó adultos con riesgo de enfermedad cardiovascular, comparó el efecto de tres dietas con diferente distribución calórica, sobre la sensibilidad a la insulina, la presión arterial y el perfil lipídico (3). Al cabo de seis semanas de la intervención dietaria, el estudio mostró que las dietas altas en AGMI (21% VCT) proveniente solo de AGMI, lograron mayor mejoría en la sensibilidad a la insulina, reducción de triglicéridos en plasma y aumento del colesterol HDL al compararlo con dietas que tienen distribución estándar de proteínas 15% y grasas totales $< 30\%$ del VCT (3). Teniendo en cuenta los beneficios, la *Asociación Americana de la Diabetes- ADA-* por sus siglas en inglés (7), recomienda las dietas altas en AGMI como una de las alternativas para el paciente diabético.

Carbohidratos

Prowhey DM favorece el control glucémico debido a la cantidad y tipo de carbohidratos. Una porción

aporta 22g de carbohidratos que equivalen al 35% del total de energía. Las declaraciones más recientes de la Asociación Americana de la Diabetes –ADA- por sus siglas en inglés- (7,8) recomiendan vigilar la ingesta de carbohidratos, prefiriendo los que sean complejos (5,8).

Prowhey DM tiene como fuente de carbohidrato la maltodextrina, que es un polisacárido obtenido por hidrólisis enzimática del almidón, principalmente del almidón de maíz. Estos polímeros de glucosa requieren un proceso de digestión más complejo, por lo cual no causan elevaciones drásticas de glucosa en plasma en comparación con otros carbohidratos como los oligosacáridos y monosacáridos o azúcares simples, como sacarosa, glucosa y fructosa (9).

Fibra

Prowhey DM aporta 3,4g de fibra por porción provenientes de la fibra de avena y fructooligosacáridos. La fibra en los alimentos disminuye la respuesta glicémica postprandial porque limita la actividad de las enzimas digestivas; por lo tanto es un componente importante en la dieta de personas con intolerancia a la glucosa, especialmente la ingesta de fibra viscosa o fermentable (5,9) en cantidades equivalentes a 14 g de fibra por cada 1.000 Kcal (5,8).

Micronutrientes

Prowhey DM además favorece el control de la glucemia por su aporte de nutrientes fundamentales para favorecer el metabolismo de carbohidratos: cromo, vitamina D, vitamina B₁, zinc, magnesio, manganeso, m-inositol y la taurina. *Con una porción de **Prowhey DM**, se cumple la recomendación diaria de micronutrientes importantes en el control glucémico como el zinc y el cromo con un 100 y un 172% respectivamente. Además, contiene 308mg de m-inositol y 38mg de taurina. Con cuatro porciones de **Prowhey DM**, se cumple más del 100% de la recomendación diaria para la vitamina D, manganeso y vitamina B₁.*

El cromo es necesario para mantener el adecuado metabolismo de la glucosa. Las personas con diabetes, sean o no insulino dependientes, presentan bajos niveles de cromo (10,11), situación que empeora en los adultos mayores (11). Los niveles subclínicos de cromo ocurren con frecuencia debido a ingestas que no cubren la recomendación diaria (12). La ingesta sub-óptima de cromo está asociada con el aumento de los niveles de glucosa y enfermedades cardiovasculares (12). La concentración de cromo corporal disminuye con la edad; las personas mayores presentan entre 25 y 40% menos de cromo que los jóvenes (11,12). Diversos estudios han mostrado que al corregir los niveles de este micronutriente en personas con resistencia a la insulina y con bajos niveles de cromo, mejoran las cifras de Hb A1C, glucosa en ayunas y se reducen la hiperinsulinemia. Incluso personas que muestran intolerancia a la glucosa, después de recibir nutrición parenteral responden positivamente al recibir cromo (12,13). En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha observado que el cromo mejora la movilización de los transportadores GLUT 4 en células musculares y adipocitos resistentes a la insulina (14).

La vitamina D favorece la respuesta secretora de las células pancreáticas β ; regula los niveles de calcio en las células β , y aumenta la sensibilidad de insulina en células musculares y adipocitos (15,16). Los

bajos niveles de vitamina D predisponen la intolerancia a la glucosa y en personas con diabetes mellitus tipo 2 altera la secreción de insulina (17). Sin embargo, las deficiencias de vitamina D son frecuentes, especialmente en personas con exceso de peso, donde la prevalencia alcanza más del 90%, y en adultos mayores (18–22).

El zinc, es un elemento traza necesario para el almacenamiento de la insulina en el páncreas y para estimular el transporte de glucosa. La hiperglucemia provoca la eliminación excesiva de orina que resulta en pérdidas de zinc, a su vez, los bajos niveles de este elemento pueden llevar a desarrollar resistencia a la insulina (23,24). Diferentes estudios reportaron que al optimizar los niveles de zinc es posible reducir la concentración de glucosa en plasma e incluso prevenir complicaciones, tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2 y en síndrome metabólico y obesidad (23,24).

La vitamina B₁ (tiamina), es esencial para el adecuado metabolismo de carbohidratos. En personas con diabetes mellitus tipo 1 y 2 se ha reportado su deficiencia con prevalencias que se encuentran entre el 15 y 79%. Adicionalmente, existe una correlación negativa entre los niveles de la vitamina B₁ en plasma y la disfunción endotelial (25,26). Thornalley et al. (2007) (27) compararon el estado de la vitamina B₁ en personas con diabetes que presentaban adecuada tasa de filtración glomerular vs. personas sanas. Los autores reportaron que la concentración de tiamina en personas con diabetes mellitus tipo 1 y 2 (76 y 75%, respectivamente) fue menor respecto a personas normales. Además, la excreción urinaria de la vitamina fue cuatro veces superior en los individuos diabéticos (27). En condiciones normales, las reservas de tiamina se agotan después de 20 días de ingesta insuficiente, además, una eliminación acelerada que no es compensada con un aumento en la ingesta de vitamina B₁ resulta rápidamente en una deficiencia que puede causar daños irreversibles en el sistema nervioso (28). En estos pacientes, el resultado es el empeoramiento de la función metabólica y la aparición del beriberi y de la encefalopatía Wernicke (29). Al optimizar los niveles plasmáticos de tiamina se mejoran los niveles de glucosa en ayunas y se consigue un beneficio sobre la función endotelial (25).

El manganeso es necesario para proteger la integridad de las células pancreáticas β . La diabetes está asociada con menor concentración de manganeso (10,11). Para cuidar la integridad de las células pancreáticas β es necesario mantener adecuados niveles de antioxidantes, pues son muy susceptibles al estrés oxidativo (10). El manganeso es cofactor de la enzima antioxidante superóxido dismutasa que protege a las mitocondrias del daño oxidativo causado por especies reactivas de oxígeno y radicales libres (30). Los niveles de manganeso por debajo del rango óptimo limitan la acción de la superóxido dismutasa mitocondrial, llevando a la destrucción de las células pancreáticas β , que secretan insulina (10).

El m-Inositol forma parte de segundos mensajeros implicados en la comunicación intracelular (31). Entre las más descritas está la vía para aumentar la entrada de glucosa mediante transportadores GLUT 4 en presencia de insulina (31). Diferentes estudios han reportado que la actividad de estos mensajeros están reducidos en personas con diabetes mellitus tipo 2. En las personas dependientes o no de insulina, se presentan pérdidas de inositol en orina superiores a las que tienen individuos sanos (32–34). Las pérdidas de inositol están relacionadas con la progresión de la intolerancia a la glucosa (34), mientras que cuando se suplementa ha mostrado que mejora la sensibilidad a la insulina

y reduce los niveles de glucosa en plasma en ayunas y la insulinemia, incluso en mujeres con diabetes gestacional (35,36).

La **taurina** es otro aminoácido condicionalmente esencial relacionado con la homeostasis de la glucosa. La taurina es necesaria en el desarrollo de los islotes pancreáticos, incrementa la actividad de la insulina a través de la parainsulina, interviene en la actividad de las proteínas implicadas en la vía de señalización intracelular de la insulina y puede tener efectos sobre la secreción de la misma en el páncreas. En condiciones de hiperglucemia, la taurina evita la acumulación de productos glucosilados avanzados que causan daños tisulares (37–40). Además tiene funciones antioxidantes y antiinflamatorias (37–40). En pacientes diabéticos se han reportado niveles deficientes tanto en plasma como en plaquetas, lo que empeora la situación y aumenta el riesgo de daño celular y oxidativo (38,41).

2. *Cardioprotección:*

Prowhey DM contiene una mezcla de grasas y micronutrientes que permite mejorar el perfil lipídico reduciendo el riesgo de enfermedades cardiovasculares y ayuda a contrarrestar el daño oxidativo incrementado en personas con diabetes.

El perfil de grasas de **Prowhey DM** está de acuerdo a la recomendación de la *Asociación Americana del corazón*, esto significa que es alta en ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), ácidos grasos esenciales poliinsaturados (AGPI); en su mayoría de tipo $\omega 3$, bajo en grasas saturadas y libre de grasas *trans*.

Las dietas altas en grasas –37% VCT–, especialmente de AGMI, han mostrado que generan una disminución de los triglicéridos en el plasma, un aumento en colesterol HDL y con esto, disminuyen los riesgos cardiovasculares (42,43). Por otro lado, los ácidos grasos poliinsaturados tipo $\omega 3$, disminuyen la producción de triglicéridos en el hígado, son utilizados para la síntesis de eicosanoides que tienen efectos antiinflamatorios y estimulan la fagocitosis en los macrófagos (30). Es importante brindar una alimentación baja en ácidos grasos saturados, debido a que estos disminuyen la respuesta de las células a la insulina, además son más aterogénicos que los insaturados; por lo tanto, están relacionados con mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (44) y mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares (30,44).

Sin fructosa ni sacarosa (azúcar)

Prowhey DM tiene un efecto cardioprotector. Las enfermedades crónicas como la diabetes son un factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares, por lo tanto, las asociaciones internacionales como la *ADA* (5) y *AHA* (45) han recomendado restringir la fructosa en pacientes diabéticos porque incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular y favorece el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica (7).

La fructosa tiene efectos metabólicos adversos en todos los individuos, se ha asociado a obesidad visceral, esteatosis hepática no alcohólica, hipertrigliceridemia e insulinoresistencia hepática (46). Por esta razón se ha recomendado que debe evitar ser añadida a los alimentos. La fructosa se metaboliza en el hígado, el 67% se convierte en glucosa que es liberada a la circulación sistémica o almacenada como glucógeno; el 33% restante se libera como lactato o es utilizado para sintetizar triglicéridos (47). Los ácidos grasos provenientes de adipocitos o del metabolismo de nutrientes como la fructosa, son captados por los hepatocitos ocasionando la acumulación de grasas o esteatosis (48).

Micronutrientes

***Prowhey DM** contiene micronutrientes con acción antioxidante que permite optimizar el perfil lipídico (49,50). Con una porción de **Prowhey DM**, se cumple la recomendación diaria de micronutrientes esenciales para evitar la hiperhomocisteína como la vitamina B₆, B₁₂ y ácido fólico con 665, 700 y 106% respectivamente. Así mismo, cumple con las cantidades suficientes de antioxidantes como la vitamina C y zinc con un 431 y un 100% respectivamente, para contrarrestar el daño oxidativo incrementado que tienen las personas con diabetes. Con cuatro porciones de **Prowhey DM**, se cumple más del 100% de la recomendación diaria para la vitamina E, selenio, cobre y magnesio.*

El **ácido fólico y las vitaminas B₁₂ y B₆** son necesarias para regular la concentración plasmática de homocisteína porque intervienen en la conversión de homocisteína en metionina o cisteína (51). En efecto, la deficiencia de estas tres vitaminas se asocia con hiperhomocisteinemia en personas con enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus (52,53). En 2013 Ji *et al.* (54) realizaron un metanálisis que evidenció la reducción de eventos cerebrovasculares debido a la disminución de homocisteína lograda con la suplementación de vitaminas del complejo B.

Así mismo, el ácido fólico reduce aproximadamente en un 25% los niveles de homocisteína y al combinarlo con vitamina B₁₂ un 7% adicional (55). Saposnik *et al.* (56) reportaron que al disminuir los niveles de homocisteína con la administración mixta de ácido fólico, vitaminas B₆ y B₁₂ el riesgo general de infarto fue menor.

Los antioxidantes pueden controlar el daño oxidativo que deteriora las células y que promueve la formación de placas ateromatosas en la arteriosclerosis:

- **La vitamina C** protege del daño oxidativo asociado con la inflamación. Esta vitamina reduce las especies reactivas de oxígeno (ej. radicales superóxido y peróxido) que son capaces de oxidar lípidos, proteínas, DNA y que además aumentan la transcripción de factores proinflamatorios, causan daño y muerte celular (30,57).
- **La vitamina E** mantiene la integridad de los tejidos al proteger las membranas celulares del daño oxidativo causado por radicales libres (58,59). Además, su acción antioxidante está asociada con la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular al prevenir la peroxidación de lípidos, especialmente de los AGPI, evita la oxidación de lipoproteínas LDL y la adhesión plaquetaria

(58,59).

- **El selenio**, forma parte de antioxidantes celulares como glutatión peroxidasa y tioredoxin reductasa (30).
- **El zinc, cobre y magnesio** forman parte de la superóxido dismutasa, enzima que actúa contra especies reactivas de oxígeno presentes en el medio extracelular, intracelular y en las mitocondrias (30).

*Finalmente, el contenido de sodio en una porción de **Prowhey DM** equivale al 16% de la cantidad recomendada por la ADA.* Debido que la diabetes es un factor de riesgo para presentar enfermedades cardiovasculares, la *AHA* recomienda que la ingesta de sodio se debe limitar a <2.400 mg/d de sodio (7) tanto para las personas con hipertensión como para las normotensos. Cuando se quiera reducir aún más el riesgo cardiovascular el sodio debe limitarse a menos de 1.500 mg/d (21).

3. Contrarrestar neuropatías

El estrés oxidativo generado por la diabetes acelera la aparición de complicaciones propias de la enfermedad. Para reducir el riesgo o su progresión es fundamental corregir la hiperglucemia y otras condiciones metabólicas que las propician, como las deficiencias nutricionales (60). Sin embargo, en ocasiones los alimentos no son suficientes para proporcionar los micronutrientes necesarios para corregir o evitar las deficiencias. **Equilibrar los niveles de micronutrientes como los de la vitamina B₁, el m-inositol y la taurina, puede aminorar los síntomas de la neuropatía diabética** (61).

El aporte de las vitaminas del complejo B, m-inositol y antioxidantes, nutrientes relacionados con la función nerviosa, contribuyen a optimizar los niveles plasmáticos y manejar los síntomas de la neuropatía. ***Prowhey DM se recomienda en terapias nutricionales orientadas hacia la prevención y manejo de neuropatías diabéticas. Una porción de Prowhey DM contiene 308mg de m-inositol y 38mg de taurina, además con 4 porciones se cumple más del 100% de la recomendación diaria de vitamina B₁.***

La vitamina B₁, es necesaria, entre otras funciones, para la producción de neurotransmisores y de adenosin trifosfato (ATP), por lo tanto su deficiencia lleva al desarrollo de neuropatías (28). Un ejemplo de esta, es la encefalopatía de Wernicke, síndrome caracterizado por alteración de conciencia, inestabilidad para la marcha y/o oftalmoplejía; la cual se asocia con frecuencia a polineuropatías periféricas que comprometen principalmente los miembros inferiores (28).

El m-Inositol, forma parte del fosfatidilinositol que modula la actividad de la bomba Na/K ATPasa (62). Cuando se disminuyen los niveles de inositol, en condiciones de hiperglucemia, se afecta el adecuado funcionamiento de la bomba que mantiene el equilibrio electrolítico, precipitando el desarrollo de las complicaciones diabéticas, especialmente nefropatía y neuropatías (41,62). Se ha documentado que los bajos niveles de inositol están asociados con la patogénesis de la neuropatía diabética y la progresión de la nefropatía (41,62).

La **taurina** y el **m-inositol** son osmolitos intracelulares fundamentales especialmente en células nerviosas (38,40). La taurina es un nutriente esencial para aminorar la disfunción endotelial vascular causada por el estrés oxidativo y para favorecer la función adecuada de los nervios, pertenecientes a los órganos tendientes a presentar complicaciones diabéticas, tales como el riñón y la retina. (37–39,41). **La taurina, además,** cumple funciones de osmoregulación (105,107) y contrarresta el desequilibrio osmótico causado por la hiperglucemia, evitando daño celular.

4. Cicatrizar y fortalecer el sistema inmune

Entre los micronutrientes indispensables para lograr una óptima curación y cicatrización de heridas están las vitaminas A, C, cobre, zinc y magnesio (63,64). Cuando existen deficiencias o riesgo de malnutrición en personas que tienen heridas, es necesario aportar de 5 a 10 veces el valor de la recomendación diaria de micronutrientes para permitir la adecuada recuperación y cicatrización y prolongar esta suplementación con micronutrientes hasta resolver la malnutrición (65).

***Prowhey DM** se recomienda en pacientes diabéticos con heridas quirúrgicas, o quienes presentan lesiones en los pies, debido a que es alto en proteína y contiene las vitaminas suficientes para estimular la reparación de tejidos, incrementar la actividad enzimática y fortalecer el sistema inmune (66). Una porción de **Prowhey DM** cumple la recomendación diaria de la vitamina C y zinc con un 431 y un 100% respectivamente. Con cuatro porciones de **Prowhey DM** se cumple más del 100% de la recomendación para la vitamina A, cobre y magnesio.*

La vitamina A estimula el sistema inmune y mantiene la integridad del epitelio (63) esté o no lesionado, aumenta la deposición de colágeno porque modula la expresión de factores de crecimiento y proteínas de la matriz extracelular, e incrementa la cantidad de macrófagos durante la fase inflamatoria (65).

La vitamina C es necesaria para la hidroxilación de los aminoácidos prolina y lisina, requeridos para la formación del colágeno; también es imprescindible para la maduración de fibroblastos y formación de capilares (63,64). La vitamina C participa en la transcripción de factores necesarios para la apoptosis natural de neutrófilos, proceso necesario para la resolución de la inflamación (30,65).

El zinc es necesario para la transcripción del DNA y participa en gran cantidad de reacciones enzimáticas, incluyendo la actividad de metaloproteínas (30,65). Además de ser importante en la síntesis de proteínas y del colágeno, tiene efectos sobre la función inmune al promover la maduración, la actividad de macrófagos y la proliferación de linfocitos (30,63,64). Estas funciones explican la importancia del zinc en la formación de tejido granuloso, la reepitelización y cicatrización de heridas (63,64).

El cobre participa en las reacciones enzimáticas necesarias para la formación de componentes del tejido conectivo. Su deficiencia genera la formación de fibras de colágeno y elastina que son débiles

(30,63,64). Adicionalmente, es necesario para la proliferación de neutrófilos (30).

El **magnesio** actúa como cofactor en las reacciones enzimáticas para la formación de proteínas y colágeno y para el crecimiento tisular (65).

Tabla 2. Contenido de micronutrientes y porcentaje de cubrimiento de la recomendación diaria (RDA)(67)

Nutriente	Por porción 56g de polvo en 200mL de agua	%RDA
Vitamina A, UI	2253,9	85
Vitamina D, UI	600,0	86
Vitamina E, mg	11,4	51
Tiamina, mg	0,6	50
Riboflavina, mg	0,6	53
Niacina, mg	7,6	51
Ácido Fólico, mcg	423,6	106
Acido Pantoténico, mg	3,8	76
Vitamina C, mg	355,6	431
Piridoxina, mg	10,0	665
Vitamina B12, mcg	500,1	>700
Vitamina K1, mcg	21,3	20
Biotina, mcg	112,6	375
Colina, mg	150,5	31
Calcio, mg	289,0	26
Hierro, mg	5,9	46
Zinc, mg	9,5	100
Manganeso, mg	1,3	61
Cobre, mg	0,5	58
Magnesio, mg	100,8	28
Fósforo, mg	274,8	39
Selenio, mcg	47,4	86
Molibdeno, mcg	37,9	84
Potasio, mg	604,6	13
Sodio, mg	210,7	16
Cloro, g	372,9	18
Yodo, mcg	38,0	25
Cromo, mcg	47,4	172
Taurina, mg	38,1	
M-inositol, mg	308,1	

b) Tecnología anterior conocida por el solicitante y referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología

Dentro de las fórmulas especiales para personas con diabetes, existen diferencias significativas en su composición. **Prowhey DM** tiene un mayor contenido de proteína comparado con los otros productos y esto contribuye al control glucémico y los procesos de cicatrización. Además, la fuente de proteína es superior en cuanto a calidad proteica.

Prowhey DM es bajo en carbohidratos para favorecer el control glucémico y además contiene maltodextrina como única fuente de carbohidratos. No contiene fructosa, diferente a otros productos que si la contienen. La fructosa, es un azúcar que no se recomienda añadirse en suplementos según las últimas guías de la ADA (2015), debido a que ha mostrado que puede acumularse en el hígado generando esteatosis hepática y producir problemas cardiovasculares.

Prowhey DM, contiene un perfil de grasas de acuerdo a la Asociación Americana del corazón para la salud cardiovascular, además está constituida en su mayoría por ácidos grasos monoinsaturados, lo cual le otorga propiedades cardioprotectoras.

En el caso de los micronutrientes, **Prowhey DM** por medio de su contenido de micronutrientes ayuda a controlar la glucemia, a la protección cardiovascular, a contrarrestar neuropatías y a la cicatrización y fortalecimiento del sistema inmune (Sistema 4C).

c) Como llevar a la practica la invención descrita

1. Pesar los ingredientes evitando al máximo que las vitaminas queden expuestas a la luz y al aire.
2. En un mezclador de acero inoxidable mezclar una a una las vitaminas con 5 kg de maltodextrina durante quince minutos. Guardar esa premezcla protegida de la luz y del calor.
3. Preparar premezcla de las sales minerales con 10 kg de maltodextrina.
4. Colocar en un mezclador de acero inoxidable de tamaño apropiado uno a uno los ingredientes en polvo con tamaño de partícula entre 60 y 80 mesh en orden de mayor a menor cantidad. Adicionar las premezclas de vitaminas y de minerales
5. Mezclar durante 20 minutos
6. Tomar una muestra para establecer uniformidad de la mezcla y calidad microbiológica
7. Envasar en recipientes herméticos.

Referencias

1. Moughan P, Gilani S, Rutherford S, Tomé D. Report of a Sub-Committee of the 2011 FAO Consultation on "Protein Quality Evaluation in Human Nutrition" on: The assessment of amino acid digestibility in foods for humans and including a collation of published ileal amino acid digestibility data for human foods. France: Food and Agriculture Organization; 2012.
2. Castellanos V, Linchford M, Campbell W. Modular protein supplements and their application for long term care. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(5):485–504.
3. Gadgil M, Appel L, Yeung E, Anderson C, Sacks F, Miller E. The effects of carbohydrate, unsaturated fat, and protein intake on measures of insulin sensitivity: results from the OmniHeart trial. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1132–7.
4. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):505–16.
5. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 1): S11–66.
6. Vaquerizo C, Carmonab G, Díaz M. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Hyperglycemia and diabetes mellitus. *Nutr Hosp*. 2011;26(2):46–9.
7. Evert A, Boucher J, Cypress M, Dunbar S, Franz M, Mayer-Davis E, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Position Statement- American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2013; 36:3821–42.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1): S11–66.
9. Via M, Mechanick J. Inpatient Enteral and Parental Nutrition for Patients with Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011; 11:99–10.
10. Adewumi M, Njoku C, Saidu Y, Abubakar M, Shehu R, Bilbis L. Serum chromium, copper and manganese levels of diabetic subjects in Katsina, Nigeria. *Asian Journal of Biochemistry*. 2007;2(4):284–8.
11. Kazi T, Afridi H, Kazi N, Jamali M, Arain M, Jalbani N, et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res*. 2008;122(1):1–18.
12. Wang Z, Cefalu W. Current concepts about chromium supplementation in type 2 diabetes and insulin resistance. *Curr Diab Rep*. 2010;10(2):145–51.
13. Mooradian A, Morley J. Micronutrient status in diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 1987;45(5):877–95.
14. Hua Y, Clark S, Ren J, Sreejyan N. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *J Nutr Biochem*. 2012;23(4):313–9.
15. Alzaim M, Wood R. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Nutr Rev*. 2013;71(3):158–67.
16. Bener A, Al-Hamaq A. Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons. *Int J Womens Health*. 2013; 5:523–31.
17. Martini L, Catania A, Ferreira S. Role of vitamins and minerals in prevention and management of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Rev*. 2010;68(6):341–54.
18. Moizé V, Deulofeu R, Torres F, Martinez J, Vidal J. Nutritional intake and prevalence of nutritional deficiencies prior to surgery in a spanish morbidly obese population. *Obes Surg*. 2011; 21:1382–8.
19. Bal B, Finelli F, Shope T, Koch T. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(9):544–56.
20. Xanthakos S. Nutritional Deficiencies in Obesity and After Bariatric Surgery. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(5):1105–21.
21. Bernstein M, Franklin R, Academy Positions Committee Workgroup. Position of the Academy of nutrition and dietetics: Food and nutrition for older adults, promoting health and wellness. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(8):1255–77.
22. Chernoff R. Micronutrient requirements in older women. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(5):1240s – 1245s.
23. Miao X, Sun W, Fu Y, Miao L, Cai L. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. *Front Med*. 2013;7(1):31–52.
24. Capdor J, Foster M, Petocz P, Samman S. Zinc and glycemic control: a meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. *J Trace Elem Med Biol*. 2013;27(2):137–42.
25. Page G, Laight D, Cummings M. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of

thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract*. 2011;65(6):684–90.

26. Keogh J, Cleanthous X, Wycherley T, Brinkworth G, Noakes M, Clifton P. Increased thiamine intake may be required to maintain thiamine status during weight loss in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98:e40–2.

27. Thornalley P, Babaei-Jadidi R, Al H, Rabbani N, Antonysunil A, Larkin J, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*. 2007;50:2164–70.

28. Franco D, Carvajal L, Martínez A, Peña I. Encefalopatía de Wernicke posterior a cirugía bariátrica: más que una pérdida de peso. *MedUnab*. 2011;14:58–68.

29. Singh S, Kumar A. Wernicke encephalopathy after obesity surgery: a systematic review. *Neurology*. 2007;68(11):807–11.

30. Stipanuk M, Caudill M. Biochemical, physiological, and molecular aspects of human nutrition. Tercera edición. Estados Unidos: Elsevier Saunders; 2013. 948p p.

31. Lee J, Kim Y, Park J, Kim S. Inositol polyphosphate multikinase signaling in the regulation of metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1271:68–74.

32. Ostlund R, McGill J, Herskowitz I, Kipnis D, Santiago J, Sherman W. D-Chiro-Inositol metabolism in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:9988–92.

33. Melmed S, Polonsky K, Larsen R, Kronenberg H. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, Estados Unidos: Elsevier; 2011. 1727 p.

34. Stull A, Thyfault J, Haub M, Ostlund R, Campbell W. Relationships between urinary inositol excretions and whole-body glucose tolerance and skeletal muscle insulin receptor phosphorylation. *Metabolism*. 2008;57(11):1545–51.

35. Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G, Giordano D, Pintauro B, Santamaria A, et al. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(8):972–5.

36. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, Caruso C, Cannata M, Interdonato M. myo-Inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(4):854–7.

37. Ito T, Schaffer S, Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino acids*. 2012;42(5):1529–39.

38. De la Puerta C, Arrieta F, Balsa J, Botella-Carretero J, Zamarrón I, Vázquez C. Taurine and glucose metabolism: a review. *Nutr Hosp*. 2010;25(6):910–9.

39. Anuradha V. Aminoacid support in the prevention of diabetes and diabetic complications. *Curr Protein Pept Sci*. 2009;10(1):8–17.

40. Hansen S. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:330–46.

41. Head K. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev*. 2006;11(4):294–329.

42. Gadgil M, Appel L, Yeung E, Anderson C, Sacks F, Miller E. The effects of carbohydrate, unsaturated fat, and protein intake on measures of insulin sensitivity: results from the OmniHeart trial. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1132–7.

43. Evert A, Boucher J, Cypress M, Dunbar S, Franz M, Mayer-Davis E, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Position Statement- American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2013;36:3821–42.

44. Mann J, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlström B, Katsilambros N, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14(6):373–94.

45. Jensen M, Ryan D, Apovian C, Ard J, Comuzzie A, Donato K, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults: Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2013;

46. Stanhope K, Schwarz J, Havel P. Adverse metabolic effects of dietary fructose: results from the recent epidemiological, clinical, and mechanistic studies. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(3):198–206.

47. Tappy L, Le K. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. 2010;90:23–46.

48. Masuoka H, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann NY Acad Sci*. 2013;1281:106–22.

49. Bartlett H, Eperjesi F. Nutritional supplementation for type 2 diabetes: a systematic review. *Ophthalmol*. 2008;28(6):503–23.

50. Block G, Jensen C, Dalvi T, Norkus E, Hudes M, Crawford P, et al. Vitamin C treatment reduces

elevated C-reactive protein. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(1):70–7.

51. Ambrosch A, Dierkes J, Lobmann R, Kühne W, König W, Luley C, et al. Relation between homocysteinaemia and diabetic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001; 18:185–92.

52. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess O. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. The Swiss Heart Study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(8):973–9.

53. Mashavia M, Hanah R, Boaz M, Gavish D, Matas Z, Fux A, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy on arterial elasticity and metabolic parameters in metformin-treated diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2008; 199:362–7.

54. Ji Y, Tan S, Chandra A, Shi C, Song B, Qin J, et al. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: A meta-analysis. *Neurology*. 2013;81(15):1298–307.

55. Health Reports from Medical Harvard. B vitamins and homocysteine. [Internet]. Harvard Medical School. [cited 2013 Nov 29]. Available from: http://www.health.harvard.edu/newsweek/B_vitamins_and_homocysteine.htm

56. Saposnik G, Ray J, Sheridan P, McQueen M, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity and disability. Hope trial. *Stroke*. 2009; 40:1365–72.

57. Block G, Jensen C, Dalvi T, Norkus E, Hudes M, Crawford P, et al. Vitamin C treatment reduces elevated C-reactive protein. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(1):70–7.

58. Doley J. Nutrition management of pressure ulcers. *Nutr Clin Pract*. 2010;5(1):50–60.

59. Bartlett H, Eperjesi F. Nutritional supplementation for type 2 diabetes: a systematic review. *Ophthalmol*. 2008;28(6):503–23.

60. Miranda-Massari J, González M, Jiménez F, Allende-Vigo M, Duconge J. Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control. *Curr Clin Pharmacol*. 2011;6(4):260–73.

61. Farvid M, Homayouni F, Amiri Z, Adelmanesh F. Improving neuropathy scores in type 2 diabetic patients using micronutrients supplementation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(1):86–94.

62. Croze M, Soulage C. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013; 95:1811–27.

63. Doley J. Nutrition management of pressure

ulcers. *Nutr Clin Pract*. 2010;5(1):50–60.

64. Stechmiller J. Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(1):61–8.

65. Stechmiller J. Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(1):61–8.

66. Rehm K. Nutritional aspects healing a diabetic foot wound. *Podiatry management*. 2003;199–208.

67. Institute of Medicine. Dietary References Intakes, Recommended dietary allowances and adequate intakes, vitamins and elements. Food and nutrition board. Washington DC: National Academy Press; 2011.