PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

FACULTAD DE MEDICINA

Efecto regulador glicémico posprandial de un nutracéutico con alto contenido de fibra antioxidante derivado de bagazo de uva

Tesis presentada para optar al grado de Magíster en Nutrición, otorgado por la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Por:

MARÍA CONSUELO DÍAZ PINTO

Directores de Tesis:

Prof. Guadalupe Echeverría

Dr. Attilio Rigotti

Diciembre de 2020

AGRADECIMIENTOS

En este camino de aprendizaje constante quiero agradecerle a Dios la oportunidad de brindarme salud y energía para seguir adquiriendo herramientas y experiencias.

Agradezco a mis directores de tesis, la profesora Guadalupe Echeverría y el doctor Attilio Rigotti, por las enseñanzas, el apoyo y por supuesto la tutoría brindada. Muchas gracias por la confianza y dedicación.

Quisiera agradecer también a la profesora Inés Urquiaga por compartir su conocimiento y por guiarme en esta investigación.

Por su orientación y atención a mis consultas, agradezco a la doctora Lorena Salinas, al doctor Bruno Grassi, a la nutricionista María Teresa Onetto y al profesor Luis Villarroel.

Asimismo, a Loni Berkowitz y a Emilia Riquelme por la valiosa ayuda durante esta investigación.

Muy encarecidamente, me gustaría también agradecer a los docentes José Luis Santos y José Galgani por su compromiso con la enseñanza y en la formación de investigadores, así como a la Dirección de Investigación y Doctorados de la Escuela de Medicina UC por promover y potenciar el desarrollo de esta tesis.

Le agradezco a los voluntarios participantes en esta investigación, la confianza depositada y la buena voluntad.

La culminación de este proceso también es gracias al apoyo de mi familia, a mis padres y a mi hermana, por animarme a crecer como persona y profesional, por apoyarme, muchas gracias.

Pero, sobre todo, gracias a mi novio por potenciarme y por enseñarme a no concentrarme en lo particular, sino a pensar en lo que queremos hacer en nuestra sociedad.

A todos, muchas gracias.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En diabetes tipo 1 (DM1), el control de la hiperglicemia posprandial se considera uno de los elementos complejos de manejo a pesar de los avances médico-terapéuticos y la inclusión de nuevas tecnologías de monitoreo y tratamiento. Evidencia disponible apunta a que la fibra dietaria tiene un efecto favorable en la regulación de niveles posprandiales de glucosa. Por otro lado, el contenido de antioxidantes de los alimentos sería crucial para aminorar el daño oxidativo que genera la hiperglicemia y el estado inflamatorio crónico de la DM1.

OBJETIVO: Evaluar la respuesta glicémica posprandial frente a una comida de prueba en pacientes con DM1 asociada al consumo de un nutraceútico preparado en base a bagazo de uva con alto contenido de fibra y antioxidantes.

SUJETOS Y METODOLOGÍA: Estudio de intervención experimental cruzado que incluyó a 10 sujetos con DM1 con monitoreo continuo de glicemia. Los pacientes fueron sometidos a una comida estandarizada alta en carbohidratos en dos oportunidades: una vez con suplementación del nutracéutico y en otra oportunidad con consumo de agua, para evaluar el efecto del primero sobre los niveles de glicemia posprandial. La respuesta glicémica fue monitorizada mediante hemoglucotests tomados en condiciones basales y cada 30 minutos hasta completar 240 minutos.

RESULTADOS: El área incremental bajo la curva glicémica después de la comida estándar no se modificó en el grupo tratado con el nutracéutico comparado con la ingesta de agua. Sin embargo, el uso del nutracéutico se asoció con un retraso significativo en el tiempo en que se alcanzó el *peak* máximo de glicemia posprandial (90 minutos para el consumo de agua versus 120 minutos para la ingesta del nutracéutico, p=0,014).

CONCLUSIÓN: En este experimento agudo, el uso de un nutracéutico preparado con bagazo de uva no modificó la respuesta glicémica posprandial total, aunque mostró un retraso temporal en el *peak* de glicemia alcanzado después de la comida de prueba.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In type 1 diabetes mellitus (DM1), postprandial hyperglycemia control is considered a complex issue to manage in these patients despite medical-therapeutic advances, and implementation of new monitoring and treatment technologies. Available evidence shows that dietary fiber intake has a positive impact on control of postprandial blood glucose levels. In addition, the content of antioxidants in food may also be key in reducing oxidative damage generated by hyperglycemia and chronic inflammation associated to DM1.

OBJECTIVE: To assess postprandial glycemic response after a test meal in DM1 patients associated with consumption of a nutraceutical preparation based on red wine grape pomace flour with high fiber and antioxidant content.

SUBJECTS AND METHODOLOGY: The crossover intervention study included 10 DM1 patients with continuous glucose monitoring. Subjects were exposed to a high-carbohydrate standardized meal on two occasions: the first time included supplementation of the nutraceutical preparation, and the second one with water intake only, in order to assess the effect of the nutraceutical on postprandial glycemia levels. The glycemic response was monitored through glucometer tests in capillary blood taken at basal conditions and after 30 min during 240 minutes.

RESULTS: After the standardized meal, incremental area under the postprandial blood glucose curve was not modified in the nutraceutical treated group compared to water intake only. However, nutraceutical consumption was associated with a significant time delay in reaching maximal postprandial glycemia levels (90 minutes for water intake alone versus 120 minutes for the nutraceutical preparation, p=0,014).

CONCLUSION: In this acute experiment, intake of a grape pomace flour-based nutraceutical preparation did not modify the total postprandial glycaemic response, even though it caused a delay in reaching the postprandial glycemic peak after the test meal.

INFOGRAFÍA

Nutracéutico de uva para Diabetes

Un **nutracéutico** es un producto natural derivado de alimentos con propiedades beneficiosas para la salud

¿Qué tal uno de bagazo de uva?

Es un subproducto de la elaboración del vino, **rico en fibra y antioxidantes**, compuestos que podrían **disminuir la absorción de carbohidratos***

EVALUADO EN:

10 voluntarios con diabetes tipo 1 que usan bomba de insulina

Frente a la misma cantidad de carbohidratos, con el nutracéutico se retraso el *peak* de glicemia alcanzado.

En el futuro podría apoyar el tratamiento de la diabetes.

*FUENTE: Nyambe-Silavwe et al., 2017. British Journal of Nutrition.

Nutricionista María Consuelo Díaz Pinto

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad caracterizada por un fenotipo de hiperglicemia, que se debe a un deterioro absoluto o relativo de la secreción de insulina, de la acción de esta o de la coexistencia de ambos procesos. Existen tres tipos principales de presentaciones clínicas de la DM: tipo 1, tipo 2, diabetes gestacional y otras formas menores y menos frecuentes (Maiz et al., 2014).

Referente a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), los pacientes poseen una deficiencia casi absoluta de la secreción de insulina endógena, debido a la destrucción de origen autoinmune de sus células β pancreáticas y, por ende, deben manejarse con insulina exógena (basal y prandial) y, de esta forma, imitar la secreción y curva fisiológica normal de insulina (Grassi et al., 2019).

En este tipo de pacientes, el control de la hiperglicemia posprandial se considera uno de los elementos complejos de manejo a pesar de los avances médicos, nuevas formulaciones de insulina y la inclusión de nuevas tecnologías de monitoreo glicémico y administración de insulina. Asimismo, los pacientes con DM1 tienen una mayor magnitud y variabilidad de la respuesta glicémica en comparación con los pacientes con diabetes tipo 2 (Ayano-Takahara et al., 2015).

Los sistemas de monitoreo continuo de glucosa (MCG) son parte de las nuevas tecnologías para el manejo de la DM1. Este sistema genera constantes mediciones de glicemia y, con esta información, han permitido precisar mejor la forma en la que se evalúa el éxito del tratamiento en la DM1. Actualmente, un parámetro clave es el tiempo en rango glicémico aceptable, el cual corresponde al porcentaje de tiempo que los niveles de glucosa del paciente están entre 70 y 180 mg/dl (Medtronic, 2019; ADA, 2020).

Para maximizar el tiempo en rango de los pacientes con DM1, se ha establecido que la cantidad de carbohidratos consumidos es uno de los factores más importantes que influyen en la respuesta glicémica posprandial y es un determinante clave en la prescripción de la dosis de insulina en cada comida

(MacLeod et al., 2017). Sin embargo, los carbohidratos ingeridos no son el único factor que se debe considerar en la respuesta glicémica posprandial. La presencia de otros macronutrientes (p.e., proteínas, grasas y fibra) presentes en una comida y otros factores nutricionales, tales como el índice glucémico de los alimentos, también afectan el control glicémico diario (Bell et al., 2015; Patterson et al., 2019).

En este contexto, otros elementos dietéticos específicos –tales como la fibra y los antioxidantes– podrían tener un efecto significativo en el control metabólico de los pacientes diabéticos. Así, estudios previos en humanos han demostrado una asociación entre la ingesta de fibra dietética con la reducción en la incidencia de diabetes (Schulze et al., 2004) y las comorbilidades de dicha patología (Valsecchi et al., 2008). La evidencia disponible apunta a que la fibra tiene un efecto en la regulación de los niveles de glucosa posprandial (Brennan, 2005) de una manera dependiente de la dosis consumida diariamente (Wolever et al., 2018).

La fibra dietaria genera un aumento en la viscosidad del alimento, lo que retrasa el vaciamiento gástrico e inhibe los efectos propulsivos y de mezcla de las contracciones intestinales, lo que permite disminuir la respuesta glicémica posprandial (Woerle et al., 2007). Asimismo, la fibra también puede desempeñar un papel en la reducción de la hiperglicemia retrasando la absorción de glucosa y aumentando la secreción y sensibilidad a la insulina como consecuencia de la unión y aumento en la excreción fecal de los ácidos biliares (Scazzina et al., 2013). Por su efecto modulador glicémico posprandial, la fibra dietaria es un importante factor determinante del índice glicémico o carga glicémica de los alimentos y las comidas (Boers et al., 2017; Müller et al., 2018).

Por otra parte, las dietas pobres en antioxidantes facilitan el estrés oxidativo corporal, estado patogénico que está asociado al desarrollo y las complicaciones de la diabetes mellitus (Macdonald, 2018). Además, la presencia de polifenoles –un tipo de antioxidantes naturales– se ha asociado con un bajo índice glicémico de los alimentos de origen vegetal (Yoona et al., 2016; Giacco et al., 2019). Los posibles mecanismos por los cuales los polifenoles pueden afectar la glicemia

posprandial serían la inhibición de las enzimas digestivas de carbohidratos, la estimulación de la secreción de insulina por las células β pancreáticas, la activación de receptores de insulina, la modulación de la liberación de glucosa desde el hígado y efectos en las vías de señalización intracelular y expresión génica relacionadas con el metabolismo glucídico (Hanhineva et al., 2010; Williamson, 2013).

Adicionalmente y, como expone un reciente estudio, los polifenoles y la fibra consumidos conjuntamente –como ocurre en las frutas y las verduras– tienen un efecto reductor aditivo y pronunciado sobre los niveles de glucosa e insulina posprandiales cuando se ingieren con un alimento rico en almidón (p.e., pan), debido a la inhibición simultánea –por mecanismos complementarios– de las diferentes etapas relacionadas con la digestión del almidón y absorción de sus productos hidrolíticos y modificaciones en la respuesta de contrarregulación metabólica endógena (Nyambe-Silavwe et al., 2016).

Identificados como nutrientes que pueden modular diferentes procesos fisiopatológicos relacionados con la DM, resulta válido plantear el desarrollo de un nutraceútico compuesto de fibra y antioxidantes en una formulación conjunta como una opción segura y eventualmente costo-efectiva para lograr mejor control glicémico y estabilidad metabólica en los pacientes diabéticos. La mayoría de los estudios de intervención realizados hasta ahora se han centrado en el efecto de los antioxidantes en el contexto de carbohidratos endógenos ya presentes en los alimentos (Hamer et al., 2007; Zheng et al 2020). Sin embargo, no se ha explorado adecuadamente el efecto aditivo –o eventualmente sinérgico– de antioxidantes y fibra contenidos simultáneamente en un nutraceútico para mejorar la respuesta posprandial de los niveles de glicemia en DM.

En un estudio previo, desarrollamos una harina de bagazo de uva (HBU), un ingrediente funcional rico en fibra y antioxidantes generado del proceso de vinificación, que demostró tener efectos positivos como tal o incorporada en diferentes matrices alimentarias (p.e., hamburguesas) sobre el metabolismo de la glucosa, perfil sanguíneo de antioxidantes y daño oxidativo en sujetos con

elementos diagnósticos del síndrome metabólico (Urquiaga, et al., 2015; Urquiaga et al., 2018), una condición de alto riesgo para el desarrollo de DM y enfermedad cardiovascular ateroesclerótica. Estos antecedentes propios previos sirven de sustento para investigar tecnológicamente la posibilidad de desarrollar un nutracéutico en base de HBU para que resulte de fácil ingesta, accesible y cómodo uso en comparación a la compra de alimentos ricos en fibra y su preparación con el fin de mejorar el control glicémico, junto con mitigar el daño oxidativo y la inflamación –consecuencias de la hiperglicemia– que llevan al progreso y complicaciones de la enfermedad en pacientes diabéticos.

De esta forma, el objetivo específico del presente estudio fue evaluar la capacidad de un nutracéutico preparado con harina de bagazo de uva para regular favorablemente el curso de la glicemia posprandial en un estudio agudo en sujetos con diabetes tipo 1 luego de la ingesta de una comida estandarizada con alto aporte de carbohidratos.

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este estudio aplicó un diseño de intervención experimental cruzado en que los participantes fueron sometidos a dos condiciones de tratamiento en forma consecutiva.

Sujetos

Los pacientes se reclutaron desde el sistema asistencial de la Red de Salud UC CHRISTUS y fueron referidos por médicos diabetólogos adscritos al Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo de la Escuela de Medicina UC. A continuación, se revisó el historial clínico de los pacientes pre-seleccionados para evaluar su admisibilidad en el estudio según criterios de exclusión/inclusión predefinidos.

Como criterios de inclusión, se consideraron sujetos de sexo masculino con diagnóstico de DM1 que llevaban al menos 4 meses usando un microinfusor de insulina (Minimed 640G Medtronic) con sistema integrado de monitoreo continuo de glicemia. Como parte de los criterios de exclusión, se consideró un mal control

metabólico representado por hemoglobina glicosilada (HbA1C) mayor a 8%, cirugía gastrointestinal previa, cuadro infeccioso o inflamatorio activo, tabaquismo severo y uso crónico de suplementos alimenticios y/o antioxidantes.

Estos pacientes fueron contactados por teléfono por una nutricionista para informar sobre el estudio y se evaluó el interés de ellos por participar en el mismo. Si manifestaban interés de participación, los sujetos fueron citados a una entrevista inicial *online* vía Zoom para explicarles el estudio en detalle y obtener telemáticamente el consentimiento informado correspondiente. Si los sujetos accedían a participar en la parte experimental del estudio y firmaban el consentimiento informado (vía cámara web o firma electrónica) o asentían verbalmente, se continuaba con la entrevista para completar una ficha clínica general y responder los siguientes cuestionarios de auto-reporte: índice de dieta mediterránea adaptado a Chile (Echeverría et al., 2016), índice de calidad del sueño de Pittsburg, cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) y uso de tabaco. Posteriormente, cada participante firmó el consentimiento informado por escrito durante la participación presencial en el estudio.

Como parte del tamizaje inicial, los voluntarios fueron sometidos a toma de sangre venosa para exámenes de laboratorio, tales como HbA1c, perfil bioquímico y hemograma. Todos los participantes tenían esquemas de insulinoterapia ya establecidos por diabetólogos de la Red de Salud UC CHRISTUS y mantuvieron sin modificación dichas indicaciones para la administración rutinaria de insulina.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico de Ciencias de la Salud de la Universidad Católica de Chile.

Formulación del nutraceútico basado en harina de bagazo de uva

Para la preparación del nutraceútico, se utilizó como materia prima harina de bagazo de uva *Carbenet Sauvignon* junto con la adición de un saborizante natural de arándano para mejorar sus cualidades organolépticas finales. El producto fue desarrollado por la empresa Solutec®.

El análisis proximal, la composición de fibra dietaria total y la capacidad antioxidante del nutraceútico se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1: Análisis proximal, composición de fibra y capacidad antioxidante del nutracéutico preparado con harina de bagazo de uva.

Componente	Contenido
Humedad	8,1 g/100 g
Cenizas	5,5 g/100 g
Materia grasa	6,5 g/100 g
Proteínas totales	9,8 g/100 g
Elementos no nitrogenados	70,1 g/100 g
Fibra dietaria total	57,0 g/100 g
Fibra dietaria insoluble	42,4 g/100 g
Fibra dietaria soluble	14,7 g/100 g
Parámetros de capacidad antioxidante	
Polifenoles totales	31,6 mg EAG/g
Antocianinas totales	1,66 mg EqC3G/g
Capacidad antioxidante (método ORAC)	430,37 µmoles TE/g

**ORAC: Oxygen radical absorbance capacity.*

Intervención con el nutracéutico preparado con harina de bagazo de uva

La fase experimental del estudio fue realizada entre el 14 de octubre y el 10 de diciembre del 2020, siguiendo los protocolos institucionales para la prevención de COVID-19.

Antes de la intervención, los voluntarios debieron suspender cualquier actividad física intensa por al menos 1 día previo a la cita y continuar con su patrón alimentario acostumbrado, evitando el consumo de alcohol y comidas en exceso, haciendo hincapié en evitar la ingesta excesiva de grasas. Los sujetos asistieron a las 8.30 AM del día de la intervención (luego de un ayuno nocturno de 12 horas) durante dos mañanas, separadas por al menos 7 días entre ellas.

En el día de la cita, cada paciente fue sometido a un chequeo inicial de 20 minutos y se les indicó que se midieran la glicemia capilar basal mediante glucómetros y tiras reactivas de la marca ACCU-CHEK® *Instant*, para corroborar que este parámetro se encontrara en el rango de 70-180 mg/dl. En caso de ser así, los participantes programaron en el microinfusor un bolo de insulina correspondiente para una ingesta de 60 g de carbohidratos aportados por la comida de prueba. Si los voluntarios presentaban glicemia sobre 180 mg/dl, se esperó un tiempo hasta la corrección espontánea y que esta medición alcanzara el rango señalado.

Después de 10 min de la administración del bolo de insulina, los sujetos iniciaron la intervención experimental propiamente tal. Los participantes recibieron 60 g de carbohidratos disponibles en forma de 120 g de pan de molde miga marca Castaño® en ambas citaciones y, de manera aleatoria simple, en una oportunidad acompañaron la comida con 300 ml de agua con la adicción del nutracéutico con harina de bagazo de uva y en la otra ocasión con 300 ml de agua pura. La dosis de nutracéutico utilizada fue 20 g totales y se diluyeron en agua purificada embotellada a temperatura ambiente con homogenización mediante un batidor casero.

En las dos oportunidades, la comida estándar, junto con los líquidos, fueron consumidos en un plazo no superior a 10 min y bajo el siguiente protocolo: beber la mitad de la bebida asignada, luego comenzar a ingerir el pan y de forma combinada continuar tomando el resto del agua o del agua suplementada con el nutracéutico junto con el pan restante.

A partir de la ingesta de la comida estándar (tiempo 0), los voluntarios permanecieron en el sitio del estudio durante 4 horas y se les indicó auto-medirse y registrar sus glicemias capilares en los tiempos 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 y 240 min post-ingesta de la comida de prueba sin/con nutracéutico. Culminada las 4 horas de seguimiento, se recolectó la planilla de registro y se descargaron los datos del monitoreo glicémico de la bomba de insulina de cada participante.

Durante las 4 horas de intervención del estudio, los participantes estuvieron sentados trabajando en computador y/o estudiando, no podían salir a caminar ni tomar agua, café o té adicionales hasta que culminara el periodo de observación.

A lo largo de todas las intervenciones, siempre estuvo presente un médico y en caso de presentarse hipoglicemia (<70 mg/dl), sin o con síntomas, esta condición fue corregida siguiendo un protocolo prestablecido para estos fines.

Análisis estadístico

Asumiendo un 15% eventual de reducción en el área bajo la curva glicémica posprandial por efecto del uso del nutracéutico con una desviación estándar de la medición de 20% con respecto a la media, y considerando una potencia de 80% y p=5%, se estimó un tamaño muestral de 15 sujetos para este estudio.

Todo el análisis estadístico se realizó usando pruebas no paramétricas. Para analizar las diferencias en la excursión de glicemia posprandial entre ambos tratamientos y tiempos, se aplicó un análisis de varianza para medidas repetidas de 2 (tratamientos) × 9 (tiempos) con un análisis *post-hoc* de Tukey.

Como desenlace primario del estudio, la respuesta en la glicemia posprandial se evaluó como el área incremental bajo la curva (IAUC de la abreviatura en inglés) durante los 240 minutos después de la ingesta de la comida de prueba sin o con uso del nutracéutico, para cada sujeto y en cada visita. El IAUC se calculó geométricamente utilizando el método trapezoidal e ignorando el área bajo la línea de base determinada por la glicemia capilar medida a tiempo 0. Este método corresponde a la recomendación de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y está respaldado por la bibliografía correspondiente (Wolever, 2004; Brouns et al., 2005). Posteriormente, la estimación de la significancia de la diferencia en el área bajo la curva de glicemia posprandial se analizó mediante la prueba no paramétrica de Signos de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Adicionalmente, se evaluaron –como desenlaces secundarios– el nivel máximo de glicemia posprandial alcanzado durante las 4 horas de observación, así como

el tiempo transcurrido desde el tiempo 0 hasta alcanzar dicho *peak* glicémico en los voluntarios cuando consumieron la comida estándar con y sin la ingesta del nutracéutico.

Para los datos descriptivos de la muestra y los resultados experimentales, se reporta el promedio, desviación estándar, mediana y el rango total (mínimo - máximo) de los datos debido a que el tamaño muestral pequeño no permite asumir normalidad en la distribución para las variables medidas (área de glicemia bajo la curva posprandial y glicemia máxima).

Toda diferencia observada en las comparaciones pareadas de los resultados se consideró estadísticamente significativa cuando resultó un valor de $p<0,05$.

El procesamiento de datos y los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico SPSS, versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) y R (Team RC. R: *A Language and Environment for Statistical Computing*, 2014).

RESULTADOS

Un total de 20 sujetos fueron entrevistados, de los cuales 6 debieron ser descartados por estar consumiendo el medicamento Jardiance® (empagliflozina) o encontrarse viviendo fuera de la Región Metropolitana, mientras que otro declinó de participar. Finalmente 14 sujetos fueron seleccionados para el estudio y completaron la ingesta de las comidas de prueba sin y con el uso del nutracéutico. Cuatro personas debieron ser excluidas del análisis final: tres debido a suspensión del uso de insulina basal nocturna previo al día de la intervención y una persona por incumplimiento de las instrucciones del estudio evidenciado en la descarga del monitoreo glicémico asociado a las bombas de insulina. El diagrama de flujo de la selección de participantes se detalla en la Figura 1.

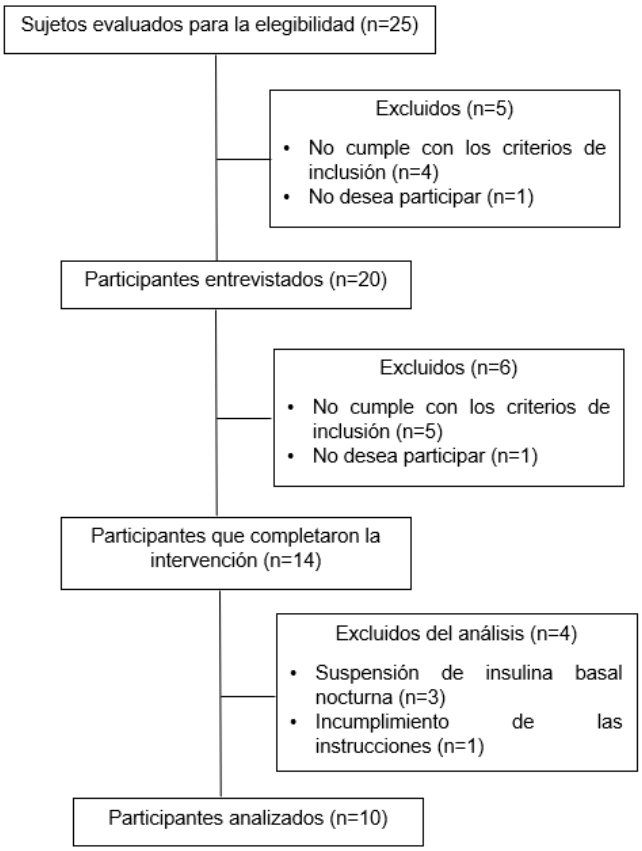

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del estudio.

Las características de los 10 individuos incluidos finalmente en este estudio se muestran en la Tabla 2. La edad de los participantes osciló entre los 19 y 48 años con media y mediana de 29 y 25 años, respectivamente. En relación con el índice de masa corporal (IMC) de los voluntarios, solamente dos personas presentaron sobrepeso, con valores de 27 y 28 kg/m^2. El resto de los voluntarios presentaban un estado nutricional normal, alcanzando el grupo total un IMC promedio de 23,8 kg/m^2.

Dentro de las mediciones metabólicas, los participantes presentaron niveles de HbA1c pre-intervenciones de 6,7% como promedio y mediana. Un parámetro clave en DM1 es el tiempo en rango glicémico aceptable, el cual corresponde al porcentaje de tiempo que los niveles de glucosa del paciente están entre 70 y 180 mg/dl. Los participantes del estudio en promedio estuvieron 73% del tiempo

en rango aceptable. Además, estos pacientes reportaron 14 años de evolución con el diagnóstico de DM1 así como 24 meses de uso de monitoreo continuo de glicemia. La razón entre carbohidratos consumidos e insulina requerida para el metabolismo de los mismos varió de 5 a 12 g/unidad con una media ± desviación standard y mediana de 9,9 ± 2,2 y 10,5 g/unidad, respectivamente. La sensibilidad a la insulina administrada (correspondiente al descenso en los niveles de glicemia por unidad de insulina usada) fue 54 y 50 mg/dl/unidad como promedio y mediana. Este conjunto de datos glucometabólicos indicaron que los pacientes con DM1 de este estudio tenían un buen control glicémico de la enfermedad.

Tabla 2: Características generales y metabólicas de los 10 participantes en el estudio.

Variable	Media ± DE	Mediana (Rango)
Características generales		
Edad (años)	29,5 ± 10,6	25 (19 - 48)
IMC (kg/m2)	23,8 ± 3,0	23 (19 – 28)
Características metabólicas		
HbA1c (%)	6,7 ± 0,6	6,7 (5,6 – 7,6)
Tiempo en rango (%)	73,4 ± 8,8	74,7 (58,7 – 79,9)
Tiempo de evolución de DM1 (años)	14,2 ± 5	14 (7 – 25)
Tiempo de uso de monitoreo continuo de glicemia (meses)	24 ± 12,8	24 (7 – 48)
Razón carbohidratos/insulina (g/unidad)	9,9 ± 2,2	10,5 (5 – 12)
Sensibilidad a insulina (mg/dl/unidad)	53,9 ± 19	50 (34 – 100)

DE representa la desviación standard. Rango corresponde a valor mínimo – valor máximo medido.

Los resultados de las encuestas de auto-reporte sobre el estilo de vida de los pacientes se detallan en la Tabla 3. Un 60% de los participantes presentaron un nivel moderado de adherencia a la dieta mediterránea y solamente un 20% tuvo alta adherencia a este patrón de alimentación. El 80% de los voluntarios cataloga como “buen dormidor”. El 70% de los pacientes no fumaba y el 30% restante fumaba menos de 5 cigarros al día.

Con respecto a la actividad física, 20% de los individuos reportó el desarrollo de actividad física intensa mientras que un 30% realizó actividad física moderada. El 50% de los voluntarios clasificó con actividad física baja.

Tabla 3: Evaluación de estilo de vida mediante encuestas de auto-reporte 10 participantes en el estudio.

Variable	Prevalencia (%)
Adherencia a la dieta mediterránea evaluada por IDM-Chile	
Baja	20%
Moderada	60%
Alta	20%
Horas de sueño evaluadas por PSQI:	
Buen dormidor	80%
Mal dormidor	20%
Tabaquismo	
No fuma	70%
Bajo 5 cigarros al día	30%
Actividad física (últimos 7 días) evaluada por IPAQ-corto	
Alto	20%
Medio	30%
Bajo	50%

En relación con la respuesta de glicemia capilar posprandial, la Figura 2 presenta las curvas glicémicas obtenidas en ambas pruebas y se puede observar una respuesta similar hasta los 90 min, después de lo cual la curva obtenida para el nutracéutico mostró un valor mayor que en la condición control en la medición de los 150 min (P=0,0441), aunque los valores posteriores (180, 210 y 240) no presentaron diferencias significativas entre ambas condiciones.

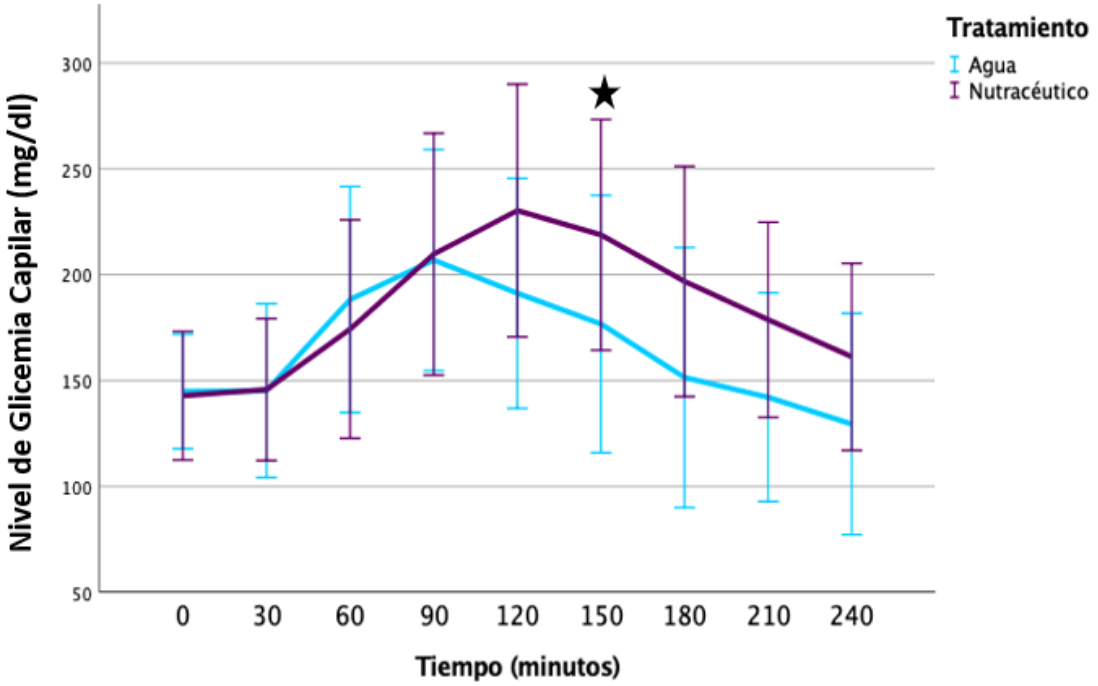

Figura 2: Respuesta glicémica posprandial frente a una comida estándar en pacientes tratados con nutracéutico preparado con harina de bagazo de uva versus agua. Datos presentados como media y desviación estándar. El asterisco indica un valor de P< 0.05 para este punto cuando se comparan las dos condiciones experimentales.

Las áreas bajo la curva de la glicemia posprandial medida hasta los 240 min correspondientes a cada condición experimental se muestran en la Figura 3. No existieron diferencias significativas entre las áreas incrementales bajo la curva para el consumo del nutracéutico versus la ingesta de agua, con valores alcanzados para las medianas de 10.663 y 7.955 $\text{min} \times \frac{\text{mg}}{\text{dl}}$, respectivamente.

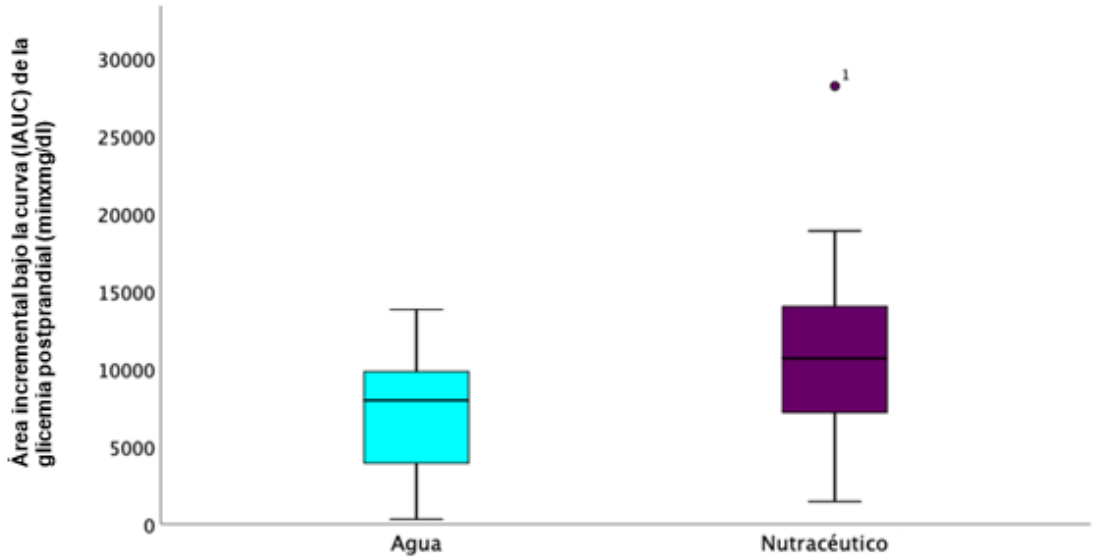

Figura 3: Áreas incrementales bajo la curva de glicemia posprandial frente al consumo de agua versus un nutracéutico preparado con harina de bagazo de uva.

Finalmente, la Tabla 4 muestra la estadística descriptiva de las glicemias máximas alcanzadas después del uso del nutracéutico comparado con el consumo de agua, el tiempo transcurrido hasta alcanzar el nivel máximo de glicemia posprandial y la pendiente de ascenso de la glicemia hasta alcanzar el valor máximo después de la ingesta de la comida standard.

Tabla 4. Respuesta glicémica máxima posprandial, tiempo transcurrido hasta el nivel máximo de glicemia y pendiente de ascenso de la glicemia hasta valor máximo frente a una comida estándar en pacientes tratados con un nutracéutico preparado con harina de bagazo de uva versus agua.

Variable	Agua		Nutracéutico		P
	Media ± DE	Mediana (Rango)	Media ± DE	Mediana (Rango)	
Glicemia máxima (mg/dl)	218 ± 48,4	218,5 (129 – 299)	243 ± 48,4	224,4 (190 - 315)	0,185
Tiempo hasta glicemia máxima (min)	105 ±55,2	90 (60 -240)	120 ± 34,6	120 (60 - 180)	**0,014 ***
Pendiente de ascenso de glicemia hasta valor máximo (mg/dl/min)	2,5 ± 0,7	2,5 (1,5 – 3,6)	2,2 ± 0,8	2,4 (1,2 – 3,4)	0,114

Rango representa valor mínimo – valor máximo medidos. * P< 0.05.

El tiempo transcurrido para alcanzar el nivel de glicemia máxima medido después del consumo del nutracéutico se retrasó en 30 minutos en comparación con la ingesta de agua (120 min versus 90 minutos respectivamente, p=0.014). No se detectaron diferencias significativas en los otros parámetros presentados en esta tabla.

Discusión

En este estudio piloto controlado, el consumo de un nutracéutico preparado con harina de bagazo de uva tinta en pacientes con DM1 bien controlada no modificó el área incremental bajo la curva de la respuesta glucémica comparada con la ingesta agua como condición control. Como desenlace secundario, el tiempo transcurrido para alcanzar el nivel máximo de glicemia posprandial durante las 4 horas de observación de los voluntarios cuando consumieron la comida estándar mostró un retraso significativo de 30 min con el uso del nutracéutico versus la condición control.

En base al primer resultado, nuestros hallazgos indican que el nutracéutico no fue capaz modular la respuesta glicémica posprandial en los voluntarios con DM1 cuando fue administrado junto con la comida de prueba. Una posible explicación para esta falta de efecto de la harina de bagazo de uva empleada en este preparado nutracéutico puede plantearse en base a la composición de fibra del preparado. La harina de bagazo de uva presenta un contenido de fibra insoluble de 42% mientras que solamente un 14% del nutracéutico corresponde a fibra soluble. Una revisión sobre el efecto diferencial de ambos tipos de fibra alimentaria indica que la fibra insoluble tiene un efecto prioritario en el volumen de las deposiciones y facilitando la evacuación intestinal y, en contraste, la fibra soluble es el tipo que determinaría los principales efectos metabólicos sobre los niveles de colesterol sanguíneo y la mejoría en la respuesta glicémica e insulinémica (Müller et al., 2018). Además, la viscosidad generada por la hidratación de la fibra soluble sería la principal responsable del retraso en el vaciamiento gástrico que atenuaría/retrasaría la absorción de nutrientes en el intestino delgado (Lentle et al 2008).

Sin embargo, se ha planteado que los posibles efectos metabólicos atribuidos a la fibra insoluble propiamente tal ocurran en su consumo a más largo plazo como consecuencia de modificación en la flora intestinal y su propio metabolismo por la misma a nivel colónico, ya que la ingesta de este tipo de fibra se ha asociado sistemáticamente con un riesgo reducido de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en estudios observacionales (Parker et al., 2013, Koh-Banerjee et al., 2004). Algunos estudios previos de intervención aguda han evaluado el efecto de la fibra insoluble sobre varios parámetros glucometabólicos. En un estudio cruzado agudo, 14 mujeres sanas consumieron pan enriquecido con 10,4 g de fibra de trigo o 10,6 g de fibra de avena o un pan blanco como control. La ingesta de ambos panes altos en fibra insoluble aumentó el nivel máximo de insulinemia posprandial temprano y redujo los niveles de glicemia posprandial (Yao B et al., 2014). A diferencia de este diseño, en nuestro estudio las dosis de insulina fueron programadas por los voluntarios con respecto a 60 g de carbohidratos de la comida de prueba, por lo que esta variable corresponde un parámetro fijo no dinámico sin que se pueda evidenciar un efecto modulador endógeno de la respuesta insulínica en el caso de pacientes con DM1, la cual a su vez fue clave en la respuesta los niveles de glicemia en sujetos sanos como se evidenció en el estudio mencionado.

Referente al posible efecto de los antioxidantes presentes en el nutracéutico, la evidencia expone mecanismos hipoglucémicos que pueden estar relacionados en primer lugar con menor digestión de los carbohidratos, al inhibir la α-amilasa y la α-glucosidasa salival así como la amilasa pancreática y glicosidasas presentes en el ribete estriado del epitelio del intestino delgado. Sin embargo, este efecto depende de una pequeña porción (1 a 2% como antioxidantes solubles) de los antioxidantes totales ingeridos (Kim Y et al., 2016), lo cual no evidenció un impacto glicémico en el presente estudio El mayor porcentaje de los antioxidantes está vinculado físicamente a la fibra insoluble de la harina de bagazo de uva, llamados antioxidantes macromoleculares (Bravo et al., 1998; Saura Calixto et al; 2012). Esta fibra antioxidante permanece intacta frente a la digestión, hasta llegar al colon y se postula que podría ser sustrato para la microbiota intestinal y producir metabolitos polifenólicos, los cuales tendrian implicancias funcionales en una serie de tejidos que teóricamente van a mejorar

el control glicémico (Kim Y et al., 2016, Giacco et al., 2020). Estos posibles efectos de la fibra antioxidante proveniente de HBU no se pueden evidenciar por el diseño del estudio actual como una intervención aguda.

No obstante, nuestro estudio demostró un retraso significativo en el tiempo requerido para alcanzar el *peak* máximo de glicemia posprandial cuando se consumió el nutraceútico, resultado que podría tener relevancia clínica en el manejo dietario de los pacientes con DM1. En este contexto de pacientes diabéticos insulinodependientes sin contrarregulación endógena dependiente de la secreción de insulina, existen ciertos alimentos (p.e., jugos de frutas) que generan excursiones de glicemias muy abruptas alcanzando importantes niveles de hiperglicemia posprandial, situación en la cual el bolo fijo de la insulina programada para administración subcutánea es incapaz de seguir y controlar la curva de glicemia post-consumo de alimentos de este tipo, aunque se aplique siguiendo los protocolos recomendados (Bell et al., 2015). De hecho, se ha demostrado que el índice glicémico de los alimentos tiene un impacto en el control glicémico posprandial en pacientes con DM1 incluso cuando utilizan terapia intensiva con insulina (Bell et al., 2015). Dado que el enfoque y manejo actual de esta situación se centra en reemplazar los alimentos que generen excursiones tempranas y pronunciadas en los niveles de glucosa sanguínea, la disponibilidad de este nutracéutico como una alternativa para lograr un retraso en el *peak* de glicemia y, por ende, producir una excursión posprandial de los niveles glucosa sanguínea más lenta, ofrece una oportunidad de investigación para su validación adicional en este contexto específico.

En adición a lo anteriormente expuesto, un enfoque clave en el manejo de la DM es el énfasis en la selección de alimentos por su valor nutricional. Asimismo, una mayor complejidad en las intervenciones nutricionales se asocia a baja adherencia a las mismas y puede conducir al afecto contrario e impactar negativamente en el control glicémico (Mehta et al., 2009).

Dado que la hiperglicemia, el fenotipo básico de esta enfermedad, es la que induce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), causando estrés oxidativo (Malik et al., 2018; Macdonald, 2018), la composición química de la

fibra de bagazo de uva resulta de interés. Ella destaca por el contenido de antioxidantes macromoleculares (Saura-Calixto, 2018) que varía entre un 16 a 27% en procianidinas (taninos condensados) (Bravo et al., 1998; Saura Calixto et al. 2012). Este contenido de antioxidantes podría conferir efectos positivos, tales como, aminorar el daño oxidativo que genera la hiperglicemia y el estado inflamatorio crónico asociado a la DM (Giacco et al., 2020), resultando una alternativa simple para incorporar como manejo no farmacológico, sin producir un aumento en los niveles de glicemia posprandial. Por lo tanto, estudios futuros a mediano y largo plazo debieran poder establecer experimentalmente el beneficio de la administración crónica de este nutracéutico rico en antioxidantes provenientes del bagazo de uva.

Dentro de las fortalezas de este estudio destaca el cuidado aplicado en la selección de los pacientes participantes, incluyendo exclusivamente pacientes que mostraron muy buen control metabólico basado en datos de HbA1c y de los parámetros derivados del registro continuo de los niveles de glicemia subcutánea.

Dentro de las debilidades del estudio, puede considerarse las condiciones sanitarias en las que se realizó este trabajo. Las restricciones implementadas frente a la pandemia de COVID-19 incluyó cambios en la rutina de estilo de vida en los participantes como inactividad física, posibles modificaciones en la alimentación o incluso mayor nivel de estrés (Bevier et al., 2007). De hecho, las encuestas de auto-reporte indican que el 80% de los voluntarios menciona haber pasado 7 horas o más sentados diariamente en el último tiempo. Por otro lado, la cancelación de controles médicos de los voluntarios ocurrió frecuentemente. Se puede especular que estos factores afectaron nagativamente el control metabólico habitual de los voluntarios y pudieron haber interferido en evidenciar un potencial beneficio metabólico agudo del consumo del nutracéutico preparado con harina de bagazo de uva. Sumado a esto, la pérdida de participantes para en el análisis actual sin alcanzar el tamaño muestral estimado *a priori* de 15 sujetos confiere imprecisión y las presentes conclusiones deben tratarse con cautela.

En conclusión, el uso de un nutracéutico rico en fibra antioxidante derivado de harina de bagazo de uva no modificó la curva de glicemia posprandial en respuesta a una comida estándar, aunque fue capaz de retrasar temporalmente el *peak* de glicemia máxima comparado con la ingesta de comida estándar acompañada de agua. Se requieren estudios de intervención adicionales de mediano a largo plazo que investiguen el impacto de esta formulación nutracéutica sobre el tránsito gastrointestinal y el metabolismo glucídico en pacientes con diabetes tipo 1, con el fin de mejorar el control glicémico y atenuar labilidad metabólica de estos pacientes frente al consumo de alimento con alto índice glicémico.

Por otro lado, estudios adicionales a largo plazo en el contexto de diabetes mellitus tipo 2 permitirán establecer un posible beneficio derivado del uso crónico de este tipo de nutracéutico en el control glicémico de pacientes con esta otra forma clínica de DM de prevalencia creciente en todo el mundo.

Referencias

1. Maiz A, Arteaga A, Serrano V, editores. *Manual de Diabetes mellitus. Diagnóstico y Tratamiento*. Editorial Mediterráneo, 2014, Santiago, Chile.
2. Grassi B, Tapia L, Aracena I, Astudillo R, et al. Características clínicas, esquemas de tratamiento, grado de control y variables asociadas a este en una cohorte de adultos con diabetes mellitus tipo 1 en un centro terciario. Rev Med Chile 2019; 147: 451-457.
3. Ayano-Takahara S, Ikeda K, Fujimoto S, Hamasaki A, Harashima S, Toyoda K, Fujita K, Nagashima K, Tanaka D, Inagaki N. Glycemic variability is associated with quality of life and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 1-2.
4. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care 2020; 43: 66–76
5. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, et al. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. J Acad Nutr Diet 2017; 117: 1637–1658.
6. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, et al. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. Diabetes Care 2015; 38: 1008–1015.
7. Paterson MA, King BR, Smart CEM, Smith T, et al. Impact of dietary protein on postprandial glycaemic control and insulin requirements in type 1 diabetes: a systematic review. Diabet Med 2019; 36: 1585–1599.

8. Schulze M, Liu S, Rimm EB, Manson JE, et al. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. Am J Clin Nutr 2004; 80: 348-56.
9. Valsecchi AE, Franchi S, Panerai AE, Sacerdote P, et al. Genistein, a natural phytoestrogen from soy, relieves neuropathic pain following chronic constriction sciatic nerve injury in mice: anti-inflammatory and antioxidant activity. J Neurochem 2008; 107: 230-40.
10. Brennan C. Dietary fibre, glycaemic response, and diabetes. Mol Nutr Food Res 2005; 49: 560-70.
11. Wolever TMS, Jenkins AL, Prudence K, Johnson J, et al. Effect of adding oat bran to instant oatmeal on glycaemic response in humans – a study to establish the minimum effective dose of oat β-glucan. Food & Function 2018; 9: 1692-1700.
12. Woerle HJ, Albrecht M, Linke R, Zschau S, et al. Importance of changes in gastric emptying for postprandial plasma glucose fluxes in healthy humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 294: 103-9.
13. Scazzina F, Siebenhandl-Ehn S, Pellegrini N. The effect of dietary fibre on reducing the glycaemic index of bread. Br J Nutr 2013; 109: 1163-74.
14. Boers H, Van Dijk T, Hiemstra H, Hoogenraad H, et al. Effect of fibre additions to flatbread flour mixes on glucose kinetics: a randomised controlled trial. Br J Nutr 2017; 118: 777-87.
15. Müller M, Canfora E, Blaak E. Gastrointestinal Transit Time, Glucose Homeostasis and Metabolic Health: Modulation by Dietary Fibers. Nutrients 2018; 10: 275.
16. Macdonald O. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. Biomed Pharmacother 2018; 108: 656-662.
17. Yoona K, Keogh J y Clifton P. Polyphenols and Glycemic Control. Nutrients 2016; 8: 17.
18. Giacco R, Costabile G, Fatatide G, Frittitta L, et al. Effects of polyphenols on cardio-metabolic risk factors and risk of type 2 diabetes. A joint position statement of the Diabetes and Nutrition Study Group of the Italian Society of Diabetology (SID), the Italian Association of Dietetics and Clinical Nutrition (ADI) and the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD). Nutr Metab Cardiovasc Dis 2020; 30: 355-367.
19. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. Int J Mol Sci 2010; 11: 1365-402.
20. Williamson G. Possible effects of dietary polyphenols on sugar absorption and digestion. Mol Nutr Food Res 2013; 57: 48-57.
21. Nyambe-Silavwe H, Williamson G. Polyphenol- and fibre-rich dried fruits with green tea attenuate starch-derived postprandial blood glucose and insulin: a randomised, controlled, single-blind, cross-over intervention. Br J Nutr 2016; 116: 443-50.
22. Hamer M, Chida Y. Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2007; 25: 2361-9.
23. Zheng J, Sharp S, Imamura F, Chowdhury R, et al. Association of plasma biomarkers of fruit and vegetable intake with incident type 2 diabetes: EPIC-InterAct case-cohort study in eight European countries. BMJ 2020; 370:2194.
24. Urquiaga I, D'Acuña S, Pérez D, Dicenta S, et al. Wine grape pomace flour improves blood pressure, fasting glucose and protein damage in humans: a randomized controlled trial. Biol Res 2015; 48: 49.

25. Urquiaga I, Troncoso D, Mackenna MJ, Urzúa C, Pérez D, et al. The Consumption of Beef Burgers Prepared with Wine Grape Pomace Flour Improves Fasting Glucose, Plasma antioxidant levels, and oxidative damage markers in humans: A controlled trial. Nutrients 2018; 10: 1388.
26. Echeverría G, Urquiaga I, Concha M, Dussaillant C, et al. Validación de cuestionario autoaplicable para un índice de alimentación mediterránea en Chile. Rev Med Chile 2016; 144: 1531-1543.
27. Wolever T. Effect of blood sampling schedule and method of calculating the area under the curve on validity and precision of glycaemic index values. Br J Nutr 2004; 91: 295-301.
28. Brouns F, Bjorck I, Frayn K, Gibbs A, et al. Glycaemic index methodology. Nutr Res Rev 2005; 18:145-71.
29. Lentle R, Janssen P. Physical characteristics of digesta and their influence on flow and mixing in the mammalian intestine: a review. J Comp Physiol B 2008; 178: 673-90.
30. Parker E, Simin L, Van Horn L, Tinker L, Shikany J, et al. The association of whole grain consumption with incident type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. Ann Epidemiol 2013; 23: 321-7.
31. Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Simin L, et al. Changes in whole-grain, bran, and cereal fiber consumption in relation to 8-y weight gain among men. Am J Clin Nutr 2004; 80:1237-45.
32. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, et al. Ingesta de fibra dietética y riesgo de diabetes tipo 2: una dosis- análisis de respuesta de estudios prospectivos. EUR. J. Epidemiol. 2014; 29: 79–88.
33. Bell K, King B, Shafat A, Smart C. The relationship between carbohydrate and the mealtime insulin dose in type 1 diabetes. J Diabetes Complications 2015; 29:1 323-1329.
34. Kim Y, Keogh J, Clifton P. Polyphenols and Glycemic Control. Nutrients 2016; 8: 17.
35. Mehta S, Quinn N, Volkening L, Laffel L. Impact of Carbohydrate Counting on Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes. Diab Care 2009; 32: 1014-1016.
36. Malik A, Morya R, Bhadada A, Rana S. Type 1 diabetes mellitus: Complex interplay of oxidative stress, cytokines, gastrointestinal motility and small intestinal bacterial overgrowth. Eur J Clin Invest 2018; 48: 13021.
37. Saura-Calixto F. Antioxidantes macromoleculares: importancia en salud y perspectivas. Arch Med Deporte 2017; 34: 188-189.
38. Bravo L, Saura-Calixto F. Characterization of dietaty fiber and the in vitro indigestible fraction of grape pomace. Am J Enol Vitic 1998; 49: 135-141.
39. Saura-Calixto F. Concept and health-related properties of nonextractable polyphenols: The missing dietary polyphenols. J Agric Food Chem 2012; 60: 11195-12000.
40. Bevier W, Zisser H, Palerm C, Finan D, et al. Calculating the insulin to carbohydrate ratio using the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp - a novel use for a proven technique. Diabetes Met Res Rev 2007;23: 472-478.