

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**EVALUACIÓN DE UN INGREDIENTE FUNCIONAL PARA EL
CONTROL GLICÉMICO EN HUMANOS**

DIEGO ARMANDO GALLEGOS LÓPEZ

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN**

Director de Tesis: Prof. Dr. Francisco Pérez Bravo

2012

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACIÓN TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por el candidato

DIEGO ARMANDO GALLEGOS LÓPEZ

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **Magister en Ciencias Biológicas** con **mención en Nutrición** en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 8 de Marzo del 2012.

Prof. Dr. Francisco Pérez B.

Director de Tesis

Departamento de Nutrición

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

COMISION INFORMANTE DE TESIS

PROF. DR. IVAN PALOMO G. _____

PROF. KAREN BAS-FIFER O. _____

PROF. PILAR DURRUTY A. _____

PROF. HÉCTOR ARAYA L. _____

Presidente Comisión de Examen

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Cinthya Urqui, Anna Christina Pinheiro, Gonzalo Guzman, Andrea Flores, Francisco Pérez, Elizabeth Cayunir, Loreto Barahona, Jaqueline Siviragol Irian Aguilera, a cada uno de las personas del CESFAM Dr. Félix de Amesti de la Comuna de Macul sus: usuarios, técnicos, administrativos y profesionales, y al departamento de Nutrición de la Facultad de medicina de la Universidad de Chile.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
2.1 Hipótesis.....	14
2.2 Objetivos.....	15
2.2.1 Objetivos primarios.....	15
2.2.2 Objetivos secundarios.....	15-16
III. MATERIALES Y MÉTODOS	
3.1 Población bajo estudio	
3.1.1 Tamaño de muestra.....	17
3.1.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	17-18
3.1.3 Conformación de los grupos.....	19
3.2 Intervención	
3.2.1 Duración de la intervención.....	19
3.2.2 Dosis de Ingrediente funcional IF2.....	19
3.2.3 Vehículo del IF2: Yogurt con IF2.....	20
3.2.4 Ciego o enmascaramiento.....	21
3.2.5 Aleatorización.....	21
3.2.6 Anamnesis.....	21
3.2.7 Antropometría.....	21
3.2.8 Alimentación de los sujetos en estudio.....	22
3.2.9 Fármacos.....	22

3.3 Seguimiento	
3.3.1 Control de ingesta (evaluación de adherencia).....	22
3.3.2 Control nutricional.....	22
3.3.3 Pérdida de sujetos.....	23
3.3.4 Evaluación de reacciones adversas.....	23
3.3.5 Control metabólico: Capilar y de ayuno.....	23
3.3.5.1 Control Metabólico capilar.....	23
3.3.5.2 Control metabólico de ayuno.....	23
3.4 Desenlaces	
3.4.1 Deltas de Cambio de las variables.....	24
3.5 Plan de Análisis estadístico	
3.5.1 Manejo y administración de datos.....	25
3.5.2 Análisis descriptivo de la mediciones de línea de base.....	25
3.5.3 Análisis del efecto de la intervención.....	26
IV. RESULTADOS	
4.1 Resultados grupo diabético.....	27
4.2 Resultados grupo obeso.....	32
4.3 Resultados grupo no obeso.....	38
4.4 Resultados Efectos Adversos.....	44
V. DISCUSION.....	35
VI. CONCLUSIÓN.....	50
VII. ANEXOS	
7.1 Caracterización físico química del IF2.....	56
7.2 Contenido de Fenoles totales y capacidad antioxidante.....	56
7.3 Diseño del vehículo para el ingrediente funcional IF2.....	57

7.4 Carta de aprobación del proyecto por el comité ética.....	59
7.5 Consentimiento informado aprobado.....	61
7.6 Resultados de evaluación de saciedad y transito intestinal del IF2.....	63
7.7 Tablas de resultados grupo diabético.....	64
7.8 Tabla de resultados grupo obeso.....	67
7.9 Tabla de resultados grupo no obeso.....	71

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, dislipidemia y diabetes tipos 2, entre otras, han aumentado a nivel mundial. Una manera de prevenirlas y/o controlarlas es mediante los compuestos bioactivos de los alimentos que se pueden incorporar como ingredientes funcionales (IF). El IF2 es un IF compuesto de: pomasa manzana, harina de paleta de tuna, pomasa de tomate y afrechillo de arroz.

OBJETIVO. Evaluar el ingrediente funcional IF2 para el control glicémico en humanos.

MATERIALES Y MÉTODOS. 48 sujetos, ambos sexos, de edad entre 40 a 60 años. Divididos en tres grupos: no obeso (NO), obeso (OB) y diabético (DM) con 16 sujetos por grupo. Los sujetos consumieron diariamente 600 g de yogurt natural descremado con endulzante artificial. El 50% de los sujetos de cada grupo recibió el yogurt con ingrediente funcional IF2 y el otro 50% sin IF2 por 44 días. Se realizó control metabólico capilar de glicemia semanal, nutricional cada tres semanas y control metabólico al tiempo basal, 22 y 44 con: glicemia de ayuno, perfil lipídico, prueba de tolerancia a la glucosa de muestreo de 2 puntos y cálculo de HOMA-IR. Todos los análisis fueron realizados en Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile. El Análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central y dispersión. Se comparó el efecto de la intervención versus el control a través de U de Mann-Whitney para muestras independientes y análisis de Chi² para variables categóricas.

RESULTADOS. Finalizaron 15, 16 y 10 sujetos de los grupos DM, OB y NO. Diferencias significativas entre grupo intervenido y placebo en grupo obeso, en la variación de peso a los tiempos basal - 22 días, 22- 44 días y 44 - 22 días, $p= 0,007$ $p= 0,001$ y $p= 0,001$ respectivamente y en grupo NO placebo VS intervenido en la variación del tiempo para HOMA-IR y LDL con $p=0,01$ y $p=0,045$, en la variación del tiempo 22-44 días para LDL un $p=0,045$, respectivamente se detectaron diferencias significativas. La ingesta de IF2 provocó aumento de la sensación de sed.

CONCLUSIÓN En este estudio no se encontraron diferencias significativas para los sujetos estratificados en grupos diabéticos, obesos y no obesos, para las variables: glicemia, colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL, insulinemia, glicemia postcarga, insulina postcarga, HOMA-IR y peso. Es necesario aumentar el tamaño de la muestra, evaluar el tiempo de la intervención y mejorar el diseño del IF2.

ABSTRACT

INTRODUCTION. The prevalence of non-transmissible chronic diseases such as obesity, dyslipidemia and type 2 diabetes, among others, have increased worldwide. One way to prevent and/or control them is through bioactive food compounds that can be incorporated as functional ingredients (IF). The IF2 is a compound IF: apple pomace, tuna palette, tomato pomace and rice bran.

OBJETIVE. Assess the functional ingredient IF2 for glycemic control in humans.

MATERIAL AND METHODS. 48 Subjects, both sexes, aged between 40 and 60. Divided into three groups: non-obese (NO), obese (OB) and diabetic (DM) with 16 subjects per group. Subjects consumed 600 g daily of nonfat yogurt with artificial sweetener. 50% of the subjects in each group received yogurt with IF2 and 50% without IF2 for 44 days. Metabolic control of capillary blood glucose was performed weekly, of nutrition every week, as well as basal metabolic control, 22 and 44 with: fasting blood glucose, lipid profile, tolerance test to glucose with 2 point sampling and calculation of HOMA-IR. All analyses were performed at the Institute of Nutrition and Food Technology (INTA), University of Chile. The statistical analysis included measures of central tendency and dispersion. They compared the effect of the intervention versus control using the Mann-Whitney U test for independent samples and the Chi² test for categorical variables.

RESULTS. 15 subjects from the DM group, 16 from OB and 10 from NO completed the experiment. Significant differences were found between the intervention group and the placebo in the obese group, in the weight variation of the basal- 22 days, 22- 44 and basal- 44 days with $p= 0.007$, $p=0.001$ and $p=0.001$ respectively, and significant differences in the NO group between the placebo and intervention groups in the variation basal- 22 days for HOMA-IR ($p=0.010$) and 44 -22 days for LDL ($P=0.045$). The IF2 intake provoked increased thirst.

CONCLUSION. In this study no significant differences were found for subjects stratified into diabetic, obese and non-obese groups, for the variables: glucose, total cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, insulin, after-load glucose, after-load insulin, HOMA-IR and weight. It is necessary to increase the size of the sample, assess the duration of the experiment and improve the design of the IF2.

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente, en Chile, la prevalencia de sobrepeso y obesidad, en conjunto, alcanzan el 64.2% (1). La obesidad es una enfermedad crónica no transmisible (ECNT) (2) que está asociada con muerte prematura (3). Determinadas condiciones ambientales como la dieta más una predisposición genética incrementan la resistencia a la insulina, esto, asociado a un progresivo deterioro de la función de las células B del páncreas, incrementa los niveles de glicemia a rangos menores que aquellos que permiten el diagnóstico de la Diabetes tipo 2 (DM2). Estas elevaciones se han denominado glicemia de ayuno alterada (GAA) e intolerancia a la glucosa (ITG), que se han asociado a una mayor incidencia de factores de riesgo cardiovasculares pudiendo ocurrir tanto en sujetos normales como en aquellos con sobrepeso u obesidad. La transición de GAA o ITG a DM puede durar años, pero se estima que el 70% de ellos progresarán a dicho estado (4).

La obesidad predispone al desarrollo de DM2 y al síndrome metabólico (SM), la primera, es una enfermedad crónica del metabolismo de los carbohidratos, de las grasas y las proteínas, caracterizada por elevaciones en los niveles de glicemia de ayuno, la causa, puede ser debida a que las células del cuerpo se hacen resistentes a la insulina y cerca del 90 % de todos los diabéticos pertenece a la diabetes tipo 2. La DM2 y SM, su defecto distintivo es la insulinoresistencia (IR), es decir, la respuesta biológica insuficiente (captación y utilización de glucosa) tanto a la insulina exógena como endógena. La IR por si misma y todos los componentes del SM están asociados con funciones alteradas en el endotelio y que en última instancia conducen a enfermedades cardiovasculares (EC) (5).

La obesidad, el consumo excesivo de colesterol, de grasas saturadas y ácidos grasos trans, además de la ingesta deficiente de fibra dietaria en la alimentación, son factores de riesgo para el desarrollo de la dislipidemia, enfermedad crónica no transmisible (ECNT) que se puede presentar en sujetos obesos, sobrepeso o normales.

ALIMENTACION, COMPUESTOS BIOACTIVOS

La alimentación juega un papel preponderante en la prevención, desarrollo, control de enfermedades crónicas no transmisibles como: dislipidemias, obesidad, DM2, entre otras, modulando especialmente de los niveles de glicemia y lipemia, a su vez, los alimentos presentan diversos compuestos bioactivos que pueden potenciar este control. Es así, como el consenso de Hohenheim (2009) concluyó una posible definición de compuestos bioactivos: *“Componentes esenciales y no esenciales que se producen en la naturaleza, que son parte de la cadena alimenticia y pueden mostrar un efecto sobre la salud humana”* (6), entre ellos se encuentran: esteroides vegetales, vitaminas, minerales, polifenoles, proteínas bioactivas, prebióticos, probióticos y fitoquímicos como: carotenoides, clorofila, curcuminoides, fibra y fitoestrógenos.

Los compuestos bioactivos dan origen a lo que se conoce como alimentos funcionales, su definición a nivel mundial es variada y va a depender de los organismos científicos o el consenso de científicos que se establecen en relación a ella. Existen numerosas definiciones, entre ellas: Health Canada (7), Foods for Specific Health Use (FOSHU) de Japón, Consejo de Nutrición y Alimentación de la Academia de Ciencias y la comisión Europea de Ciencia coordinado con el instituto internacional de ciencias biológicas (ILSI) de Europa definen alimento funcional: *“Producto alimenticio que solo puede ser considerado funcional si, junto con la nutrición básica tiene efectos beneficiosos sobre una o más funciones del organismo, por lo tanto mejora las condiciones generales y físicas y/o disminuir el riesgo de evolución de enfermedades. La forma y la cantidad del alimentos funcional debe estar en relación a una dieta normal”* (8). Diversos países y agrupaciones de países han ido incorporando el término de alimentos funcionales en sus legislaciones y normativas de alimentos, siendo importantes en todas las etapas de la vida y pueden desarrollarse de diferentes formas (9):

- Incrementando la concentración de compuestos bioactivos naturalmente presentes en el alimento.

- Agregando un compuesto bioactivo que normalmente no se encuentra en el alimento, reemplazando un componente del alimento que puede no ser saludable (como reemplazar grasas por fibra u otros agentes de menor aporte energético).

INGREDIENTE FUNCIONAL IF2

El ingrediente funcional IF2 es una mezcla de: pomaza de manzana (residuo de la elaboración del jugo de manzana, compuesto básicamente de restos fibrosos de la pulpa, cáscara y semilla), harina de paleta de tuna (residuo molido de la cosecha de la tuna, correspondiente a los tallos de la tuna), pomaza de tomate (residuo del procesamiento de tomate para la elaboración de pasta concentrada, constituido principalmente por la cáscara, restos de pulpa y semilla), afrechillo de arroz (residuo de la separación de las capas externas del grano y el germen, realizada en las operaciones de blanqueado y pulido), en una proporción 1:1:1:1. Su humedad corresponde a 7,28 g /100 g y en la tabla 1 se muestra su análisis proximal, destacando su aporte de fibra dietaria.

Tabla 1. Análisis proximal del ingrediente funcional IF2.

Parámetro	IF2 (g / 100 g)
Proteínas	6,7
Lípidos	6,42
Carbohidratos totales	71,07
Carbohidratos disponibles	11,56
Fibra dietética total	59,51
Fibra dietética insoluble	50,89
Fibra dietética soluble	8,61
Relación FDI:FDS	5,91
Cenizas	8,53

COMPUESTO BIOACTIVO, FIBRA DIETÉTICA

Las definiciones de fibra dietética son variadas y la más aceptada en la actualidad es “*Polisacáridos, que no contienen almidón, provenientes de la pared celular de las plantas, que resisten la hidrólisis de las enzimas del sistema digestivo humano, los cuales, incluyen: celulosa, hemicelulosa, pectina, α -glucanos, gomas y lignina*” (10). Está compuesta principalmente por restos de células vegetales; los tejidos parenquimatosos de frutas, hortalizas, leguminosas y cereales son las fuentes más importantes de fibra en la dieta. Además, se encuentran sustancias asociadas como: proteínas, cutina, suberina, oxalatos, fitatos, lignina y compuestos fenólicos. Todos ellos se consumen conjuntamente con la fibra, de modo que van a modificar sus propiedades funcionales y efectos fisiológicos.

Habitualmente, la fibra dietética se clasifica de acuerdo a su solubilidad en agua, soluble e insoluble. Ambas fracciones se traslapan en sus efectos fisiológicos debido a la diversidad de compuestos químicos y propiedades funcionales presentes en cada fuente de fibra. Dada la diversidad de las propiedades fisicoquímicas de las distintas fuentes de fibras, es improbable que una única propiedad pueda predecir la gama de efectos fisiológicos de una determinada fibra. La relación entre fibra soluble (FDS) y fibra insoluble (FDI) es de gran importancia, tanto para evaluar sus propiedades funcionales, como para su uso como ingrediente alimentario, dado esto, se ha señalado como recomendable una relación FDS/FDI cercana a 1:2 (10).

Los principales efectos fisiológicos positivos de la fibra son: controlar la respuesta glicémica postprandial debido a que tiene un efecto sobre el vaciamiento gástrico y la absorción de nutrientes dado principalmente por la fibra soluble, disminución de los niveles de colesterol pudiendo ser mediada por una baja absorción intestinal de ácidos biliares por interrupción de la circulación enterohepática de éstos, por lo tanto incrementa la pérdida de ácidos biliares por las deposiciones, además la fibra modifica el volumen de las deposiciones aumentándolo y acelerando el tránsito intestinal, por lo cual disminuiría la absorción

de los nutrientes. La fibra soluble aumentaría la viscosidad en el lumen intestinal alterando las vías metabólicas del colesterol hepático y el metabolismo de la LDL. Para el caso del control de peso la fibra aumentaría la sensación de saciedad y disminuiría el consumo de energía, junto con impedir la unión entre las enzimas digestivas y su sustrato desacelerando la absorción de nutrientes (11).

Se ha estimado que el consumo de fibra dietética promedio por persona, es inferior a 20 g/día, y se sugiere incrementarlo a 35 g/día para promover los efectos beneficios para la salud (12).

Diversos estudios muestran los beneficios de la fibra dietaria, es así como un estudio índico que ajustando por factores de estilo de vida, el incremento de la ingesta de 10 g/día de fibra dietaria disminuye el riesgo de eventos coronarios en un 12% y muerte coronaria en un 19% (13). Otro estudio concluyó que existe una asociación inversa entre la ingesta de fibra y la glicemia, perfil lípidos, peso ganado y la circunferencia de cintura en mujeres (14). En hombres y mujeres de 18 a 24 años fue inversamente relacionada la ingesta de fibra dietaria y la insulinemia de ayuno (15). En otros casos se han mostrado que el consumo regular de fibra permitiría regular el peso corporal, en donde existe una relación significativa entre una menor ingesta de fibra y la obesidad (16). En un estudio de cohorte prospectivo en mujeres se concluyó que por cada 1 g de incremento de fibra total consumida, disminuye el peso en 0,25 kg (17). Estudios clínicos también muestra un control de peso, donde la tendencia de pérdida de peso es mayor en aquellos que consume una alta dosis de fibra (18).

La ingesta de fibra dietética, en especial la de tipo soluble, reduce la concentración de glucosa en el plasma, reduce la hiperinsulinemia y la insulina-resistencia. Cuando sujetos diabéticos consumen entre 15 y 26 gramos de fibra dietaria/día, requieren menos insulina o menos dosis de hipoglicemiantes orales y tienen un mejor control de su glicemia. Diversos estudios muestran que incorporando 30 g al día de fibra mejoraron significativamente la sensibilidad a la insulina y muchos otros componentes como: la hipertensión, la glicemia, el colesterol total (CHOL) y los triglicéridos sanguíneos (TAG) (19).

Estudios previos con la mezcla de componentes del IF2 en humanos no se han encontrado, pero se ha estudiado el salvado (afrechillo) de arroz en sujetos diabéticos tipo 1 y 2, mostrando un descenso de los niveles de glicemia en ambos grupos después de su consumo por 7 días (20). Por otra parte, un estudio previo en modelo animal donde se utilizaron ratas Wistar obesas y no obesas que consumieron el IF2 los resultados mostraron una disminución significativa de la glicemia y triglicéridos, por lo que podría tener un potencial efecto hipoglicémico e hipolipémico (21).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

- El consumo del ingrediente funcional IF2: pomaza de manzana, harina de paleta de tuna, pomaza de tomate y afrechillo de arroz, disminuye los niveles de glicemia en personas Diabéticas.

- El consumo del ingrediente funcional IF2: pomaza de manzana, harina de paleta de tuna, pomaza de tomate y afrechillo de arroz, disminuye los niveles de glicemia en personas Obesos.

- El consumo del ingrediente funcional IF2: pomaza de manzana, harina de paleta de tuna, pomaza de tomate y afrechillo de arroz, disminuye los niveles de glicemia en personas no obesos.

II. OBJETIVOS

2.1 Objetivos primarios

- Evaluar el efecto del ingrediente funcional IF2 agregado a un producto lácteo, sobre la glicemia a los tiempos 22 y 44 días versus un producto lácteo sin IF2 en sujetos diabéticos.
- Evaluar el efecto del ingrediente funcional IF2 agregado a un producto lácteo, sobre la glicemia a los tiempos 22 y 44 días versus un producto lácteo sin IF2 en sujetos obesos.
- Evaluar el efecto del ingrediente funcional IF2 agregado a un producto lácteo, sobre la glicemia a los tiempos 22 y 44 días versus un producto lácteo sin IF2 en sujetos no obesos.

2.2 Objetivos Secundarios:

2.2.1 Sujetos Diabéticos

- Evaluar el efecto del ingrediente funcional IF2 sobre el colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL) y baja densidad (LDL) a los tiempos 22 y 44 días.
- Evaluar el efecto del ingrediente funcional IF2 sobre la insulinemia de ayuno a los tiempos 22 y 44 días.
- Evaluar el ingrediente funcional IF2 sobre el peso a los tiempos 22 y 44 días.
- Evaluar los efectos adversos del consumo del yogurt con y sin IF2 a los 44 días de intervención.

2.2.2 Sujetos Obesos

- Evaluar el efecto del ingrediente funcional IF2 sobre el colesterol total, Triglicéridos, la lipoproteína de alta densidad (HDL) y baja densidad (LDL) a los tiempos 22 y 44 días
- Evaluar el efecto del ingrediente funcional IF2 sobre la insulinemia de ayuno y la resistencia a la insulina mediante HOMA-IR a los tiempos 22 y 44 días.
- Evaluar el efecto del Ingrediente IF2 sobre la glicemia e insulinemia 2 horas postcarga de 75 g de glucosa a los tiempos 22 y 44 días.
- Evaluar el ingrediente funcional IF2 sobre el de peso a los tiempos 22 y 44 días.
- Evaluar los efectos adversos del consumo del yogurt con y sin IF2 a los 44 días de intervención.

2.2.3 Sujetos no obesos

- Evaluar el efecto del ingrediente funcional IF2 sobre el colesterol total, Triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL) y baja densidad (LDL) a los tiempos 22 y 44 días.
- Evaluar el efecto del ingrediente funcional IF2 sobre la insulinemia de ayuno y la resistencia a la insulina mediante HOMA-IR a los tiempos 22 y 44 días.
- Evaluar el ingrediente funcional IF2 sobre el de peso a los tiempos 22 y 44.
- Evaluar el efecto del Ingrediente IF2 sobre la glicemia e insulinemia 2 horas postcarga de 75 g de glucosa a los tiempos 22 y 44 días.
- Evaluar los efectos adversos del consumo del yogurt con y sin IF2 a los 44 días de intervención

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo experimental, exploratorio, en paralelo, aleatorizado, controlado, ciego.

3.1 POBLACIÓN BAJO ESTUDIO

3.1.1 Tamaño de muestra

El cálculo se basó en estudios previos en población control y diabética con un error alfa de 0,05, un poder de 90% y se consideraron las variables: glicemia, colesterol total, triglicéridos, IMC y HDL con una reducción esperada de un 20 mg/dl, 30 mg/dl, 40 mg/dl, 4 kg/m² y un aumento de 10 mg/dl respectivamente. Se utilizó el software MedCalc versión 9.3.5.0 Copywrite 1993-2007. A partir de lo anterior se seleccionó el tamaño de muestra más grande, n de 7, y se agregó una pérdida de sujetos de un 10%, Se formaron seis grupos de 8. El estudio se realizó con un total de 48 sujetos, de 40 a 60 años. Los voluntarios (sujetos), usuarios del Centro de Salud Familiar (CESFAM) Dr. Félix de Amesti, comuna de Macul, fueron reclutados por nutricionistas del CESFAM. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

3.1.2 Criterios de inclusión y exclusión

3.1.2.1 Criterios de inclusión

Grupo no obesos

- Ambos sexos
- Edad de 40 a 60 años
- Sujetos evaluados por IMC menor a 30 kg/m²
- Sujetos sin Diabetes tipo 2
- Sujetos sedentarios
- Consentimiento informado firmado

Grupo obesos

- Ambos sexos
- Edad de 40 a 60 años
- Obesos, evaluados por IMC igual o mayor a 30
- Sujetos sedentarios
- En tratamiento Dietoterapeutico igual o mayor a 4 meses y controlados en CESFAM
- Consentimiento informado firmado

Grupo Diabético

- Ambos sexos
- Edad de 40 a 60 años
- Diabéticos tipo 2, según diagnóstico por ficha médica electrónica de CESFAM, en tratamiento dieto-terapéutico igual o mayor a 4 meses.
- Hemoglobina glicosilada A1c menor 7.0 % con examen menor o igual a 3 meses o glicemia capilar postprandial menor a 180 mg/dl y controlados en el CESFAM
- Sujetos sedentarios
- Consentimiento informado firmado

3.1.2.2 Criterios de exclusión

Grupo Diabético

- Tratamiento con insulina
- Alteraciones gastrointestinales crónicas: Intolerancia a la lactosa, síndrome de colon irritable con síntomas de diarrea
- Años de evolución de la diabetes tipo 2 mayor o igual a 4 años
- Uso de drogas hipolipemiantes y/o consumo de suplementos de ω -3: eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA), u otros como chia.

Grupo no obeso y obeso

- Alteraciones gastrointestinales crónicas: Intolerancia a la lactosa, síndrome de colon irritable con síntomas de diarrea
- Uso de fármacos hipolipemiantes y/o consumo de suplementos de ω -3: eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA), u otros como chia.

3.1.3 Conformación de grupos.

El grupo no obeso, serán aquellos sujetos con IMC menor a 30. El grupo obesos serán aquellos con IMC mayor o igual a 30 y el grupo diabético serán aquellos diagnosticados con diabetes tipo 2, pesquisados a través de ficha electrónica del CESFAM.

Los 48 sujetos serán divididos en tres grupos: no obesos 16 sujetos, obesos 16 sujetos y diabéticos 16 sujetos. Cada uno de los tres grupos se subdividirán en dos grupos y en forma aleatorizada recibirán el yogurt o yogurt más IF2, formando grupo no obeso de: 8 sujetos con yogurt y 8 sujetos con yogurt más IF2, grupo obesos: 8 sujetos con yogurt y 8 con yogurt más IF2, por último, el grupo de diabéticos: 8 sujetos con yogurt y 8 con yogurt más IF2.

3.2 INTERVENCIÓN

3.2.1 Duración de la intervención

La intervención tiene una duración total de 44 días para cada sujeto, donde los sujetos consumirán el yogurt con o sin IF2.

3.2.2 Dosis de Ingrediente funcional

Se consideraron 250 mg de IF2 / kg peso corporal. El cálculo incorporó un peso estándar de 70 kg más 6 g de IF2 para completar 12 g de fibra total por día.

3.2.3 Producto Lácteo: Vehículo del IF2

El IF2 se incorporó a un yogurt natural (vehículo) descremado, con sucralosa y esencia de limón (artificial). Los sujetos consumieron por vía oral 600 g de yogurt/día con IF2 (grupos de experimental) o sin el (grupos control), con un total de 24 g de IF2/día. Distribuido en 200 g por tres veces o en porciones de menor cantidad según comodidad del sujeto en forma diaria, durante 44 días. La entrega del yogurt a los sujetos fue semanal.

En la tabla 2, se muestra la información nutricional donde se destaca el bajo aporte de hidratos de carbonos disponibles y la entrega de un aporte de fibra que el yogurt en forma normal no lo posee.

Tabla 2. Información nutricional de yogurt con IF2°

INFORMACIÓN NUTRICIONAL		
Porción: 1 taza (200 g) yogurt con 8 g de IF2		
	100 g	1 porción
Energía (kcal)	50	100
Proteínas (g)	3,86	7,73
Grasa Total (g)	0,85	1,71
Colesterol (mg)	3,3	6,6
H de C disp. (g)	6,56	13,12
Sodio (mg)	51,3	102,4
Calcio (mg)	115	230
Sucralosa (mg)	1,41	2,82
IF2 (g)	4	8
Fibra dietética total (g)	2,17	4,34

° El yogurt control es aquel que no tiene IF2.

3.2.4 Ciego o enmascaramiento

Los sujetos estuvieron ciegos en el producto a consumir. A todos los sujetos se les entregó los mismos: envases blancos con tapa, etiqueta de instrucciones, yogurt natural, sabor y aroma del yogurt. El grupo experimental con el ingrediente IF2 y el grupo control sin IF2.

3.2.5 Aleatorización

Los sujetos fueron agrupados según grupos: no obesos, obesos y diabéticos. A cada sujeto del grupo se le asignó un número de 1 al 16. Se utilizó el programa Decision Analyst STASTS versión 2.0 para generar números aleatorios según grupo. A priori se decidió que los primeros ocho números obtenidos de cada grupo (no obesos, obesos y diabético) corresponden a aquellos sujetos que consumirán el IF2 y resto de los números según grupo, no consumirán el IF2.

3.2.6 Anamnesis

Se realizó al inicio de la intervención anamnesis clínica-alimentaria.

3.2.7 Antropometría

El peso, se determinó con balanza electrónica marca Tanita modelo 2001 W-B con precisión de 0,1 kg, el sujeto se dispondrá con pies descalzos, solo con ropa interior.

La talla, se midió con tallímetro marca seca con un precisión de 0,1 cm, en piso llano y horizontal, el sujeto sin zapatos, de espaldas al instrumento con los pies en paralelo. Cabeza erguida con el borde orbitario inferior en el mismo plano horizontal que el conducto auditivo externo. Brazos a los costados colgarán de manera natural.

A partir de la antropometría, peso (kg) y talla (m), se calculo IMC.

3.2.8 Alimentación de los sujetos en estudio.

Todos los sujetos mantuvieron su alimentación habitual y reemplazaron el o los productos lácteos que consumen por el producto lácteo de la intervención, incorporándolo en los diferentes tiempos de comida y/o colación(es). Los voluntarios diabéticos y obesos, mantendrán su régimen alimentario, según patología, establecido por nutricionistas del CESFAM según lo dictan las normas del Ministerio de Salud a través del programa de salud cardiovascular: manejo alimentario del adulto con sobrepeso u obesidad (22), guía clínica de diabetes tipo 2 (23) y norma técnica dislipidemia (24).

3.2.10 Fármacos.

Todos los sujetos seguirán consumiendo sus medicamentos: antihipertensivos, hipoglicemiantes orales.

3.3 SEGUIMIENTO

3.3.1 Control de ingesta (evaluación de adherencia).

Se realizó de dos maneras: contacto telefónico una vez cada dos semanas con pauta de preguntas y autoregistro de control de ingesta que realiza cada sujeto. Un tercer control se realizó durante el control nutricional.

3.3.2 Control nutricional.

Cada tres semanas hubo control rutinario que incluye: control de peso y de ingesta del yogurt. Al sujeto se le entregó auto-registro de ingesta de yogurt y se le dio nuevos autos-registros de ingesta para tres semanas más.

3.3.3 Pérdida de sujetos.

Los sujetos que decidieron no continuar con la investigación antes del término de la primera semana de iniciada su participación, serán incorporados nuevos sujetos en su reemplazo y aquellos que se retiraron del estudio posterior a la segunda semana (semana terminada), fueron considerados dentro del porcentaje de pérdida.

3.3.4 Evaluación de reacciones adversas

Al final de la intervención los sujetos en estudios, completaron un cuestionario, donde registraron la presencia o ausencia de síntomas (variable cualitativa) que presentaron y mantuvieron durante el consumo de yogurt con o sin IF2.

3.3.5 Control metabólico: capilar y de ayuno.

3.3.5.1 Control metabólico capilar.

A todos los sujetos se les realizó cada semana en el CESFAM y/o INTA, mediante tiras reactivas para glicemia con el instrumento Accutrend Plus ®. La punción fue en el dedo anular o cuarto dedo. Se consideró para diabéticos glicemia capilares preprandiales normales a 80 - 130 mg/dl y postprandial menor a 180 mg/dl medido 2 horas después de iniciada la alimentación (25) y preprandiales de 70 – 110 mg/dl y postprandiales menores a 140 mg/dl para sujetos sin diabetes.

3.3.4.2 Control metabólico de ayuno.

A partir de sangre venosa de ayuno de 10 - 12 horas se evaluó el control metabólico, en tres oportunidades: basal (inicio), 22 y 44 días y se analizarán los parámetros de: glicemia en ayunas (variable continua) mediante glucosa oxidasa,

insulinemia (variable continua) mediante RIA, perfil lipídico: CHOL, TAG, HDL (variables continuas) mediante técnicas colorimétricas estándares y se calculó el LDL mediante fórmula de Friedewald, determinación de glicemia en la prueba de tolerancia a la glucosa con muestreo de dos puntos (excepto a grupo de diabéticos) 0 y 120 minutos posterior a una ingesta de 75 gr. de glucosa (variable continua). Todos los análisis fueron realizados en el INTA, de la Universidad de Chile.

Se determinaron parámetros de insulina-resistencia mediante modelo homeostático de la glucosa (HOMA-IR) (variable continua) (26).

3.4 Desenlaces

3.4.1 Delta de Cambio de las variables:

Para todos los grupos la Glicemia de ayuno, CHOL, TAG, HDL, LDL que serán expresados en mg/dl, e insulinemia de ayuno en $\mu\text{U/ml}$ (variables continuas), obtenido de sangre venosa en ayuno. El peso expresado en kilogramos (Kg) (variable Continua) y se realizara cálculo de HOMA-IR (variable continua).

Los tiempos corresponden a: T_0 = medición basal. T_1 = Medición 22 días y T_2 = medición 44 días y sus variaciones entre ellos son: $\Delta 1-0$, $\Delta 2-1$ y $\Delta 2-0$ para glicemia, CHOL, TAG, HDL, LDL, insulinemia de ayuno, peso en todos los grupos y HOMA-IR en el grupo obeso y no obeso.

Se evaluará para los grupos obeso y no obesos, la insulinemia 2 horas postcarga ($\mu\text{U/ml}$) y glicemia postcarga (mg/dl) considerando las variaciones de los mismo tiempos mencionados anteriormente siendo $\Delta 1-0$, $\Delta 2-1$ y $\Delta 2-0$ para Insulinemia postcarga y glicemia postcarga.

3.5 Plan Análisis Estadístico.

3.5.1 Manejo y administración de datos.

Se creará una máscara de captura de información para evitar errores mediante control de doble entrada y en duplicado, utilizando el software Epidata versión 3.1.

La base de datos se exportará, se explorará y limpiará en el software SPSS versión 11.5. La exploración consistirá en identificar los errores de digitación, datos duplicados, la consistencia de la información y distribución de las variables. Cualquier error de digitación o inconsistencia de la información, será contrastada con los registros previos.

3.5.2 Análisis descriptivo de las mediciones de línea de base.

Las variables de tipo basal continuas: edad, peso, talla, IMC, se describirán con estadísticos de medidas de tendencia central y dispersión, según la simetría de la distribución de las mismas. Para la comparación entre grupo intervenido y grupo control se usará la prueba de T-student para muestra independientes o pruebas no paramétricas en caso de no normalidad y heterocedasticidad.

Las variables dicotómicas y nominales, se resumen a través de frecuencia y proporciones. Para la comparación entre grupos se usará la prueba Chi² o test exacto de Fisher en caso de frecuencias menores a 5.

Se considera como estadísticamente significativo $p < 0,05$

3.5.3 Análisis del efecto de la intervención.

Para evaluar el efecto de la intervención en comparación al grupo control se comparará variación (delta de cambio) para glicemia de ayuno, insulina de ayuno, insulina postcarga, HOMA-IR, Colesterol total, TAG, HDL, LDL y peso a los tiempos T₀, T₁ y T₂. A través de la prueba de T-student para muestra independientes o

estadística no paramétrica. En caso de existir una distribución desbalanceada de las variables de línea de base entre grupo intervenido y control, se controlaran a través del ajuste de modelo de regresión lineal múltiple.

Para los efectos adversos (variable cualitativa) se describirá la ocurrencia entre grupos y se realizara a través de la comparación de proporciones basados en Chi2.

Todos los análisis se realizaran por el principio de intención de tratar, estratificado para la población de diabética, obesas y no obesos. En todos los casos se considera un valor de $p < 0,05$ como significativo. Los análisis estadísticos se realizaran con el software SPSS versión 11.5.

IV. RESULTADOS

4.1 Resultados grupo diabético

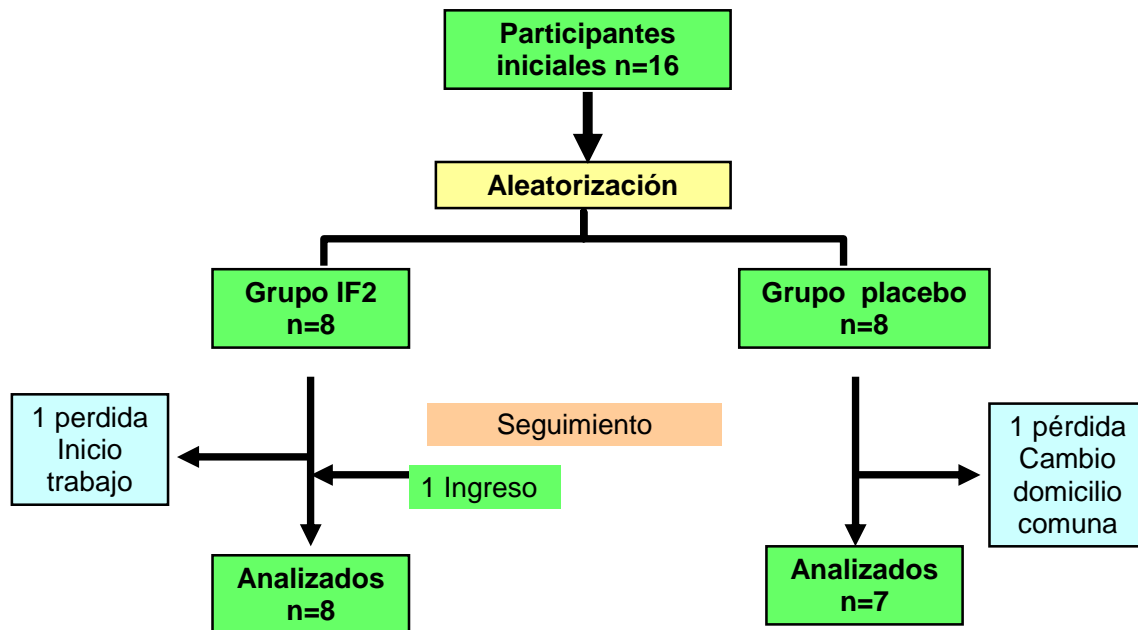


Figura 1. Diagrama de flujo del grupo diabético

Tabla 3. Caracterización del grupo Diabéticos

Característica	Grupo IF2 (n= 9)			Grupo placebo (n= 8)			p value
	Q ₁	Mediana	Q ₃	Q ₁	Mediana	Q ₃	
Hombre/mujer (% mujeres)	0/9 (100%)			1/7 (87,5%)			0,471
Edad años	42,0	48,5	54,0	53,0	58,0	60,0	0,146
Peso kg	63,6	74,0	91,4	68,0	81,6	88,8	0,773
Talla cm	147,0	156,0	157,1	147,0	150,0	157,1	0,923
IMC	26,3	33,9	37,1	29,5	33,7	38,2	0,753
Años de Diabetes	3,0	4,0	4,0	3,2	4,0	4,0	0,715
HbA1c %	5,9	6,1	6,4	6,0	6,3	6,5	0,645
Glicemia mg/dl	82,4	96,9	121	88,3	114,7	144,8	0,248
Insulina basal μU/ml	5,8	8,9	13,5	6,9	8,9	13,0	0,700
Colesterol mg/dl	145,4	191,2	207,9	170,2	201,6	203,5	0,923
Triglicéridos mg/dl	86,1	132,0	224,2	86,1	127,1	251,4	1,000
LDL mg/dl	79,3	90,0	131,4	81,8	129,5	143,6	0,847
HDL mg/dl	43,5	48,1	56,8	42,6	52,5	56,8	0,413

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-values se determinaron para variables categóricas con Test exacto de Fisher y en variables continuas la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Análisis por intención de Tratar

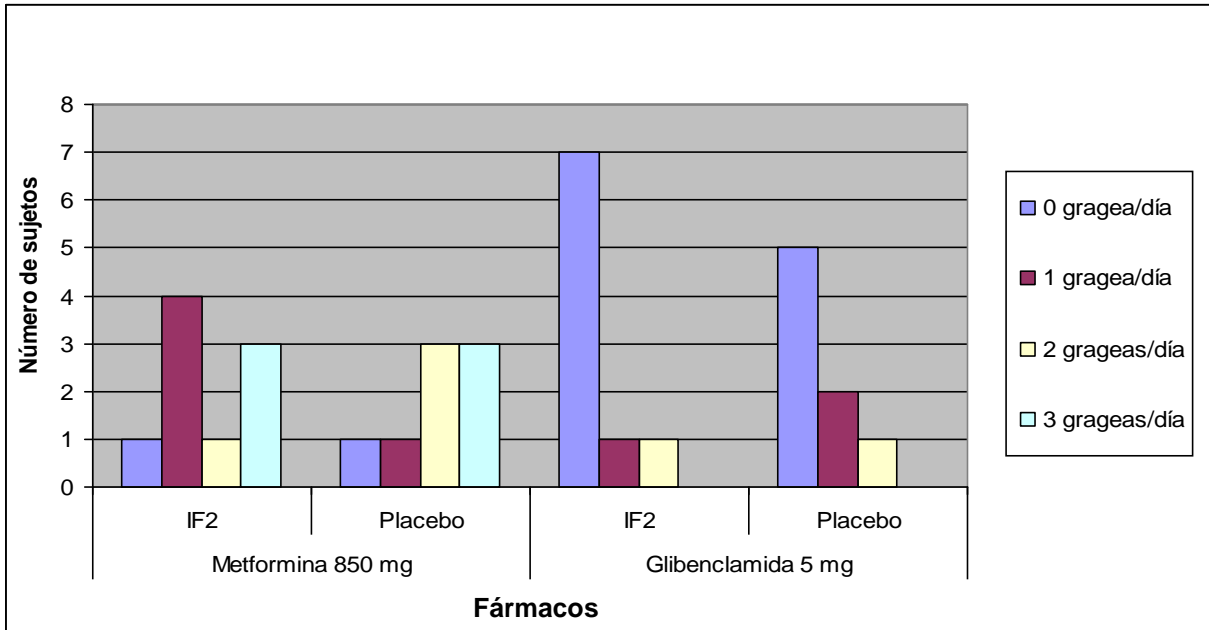


Gráfico 1. Carga farmacológica diaria en grupo diabético según intervención

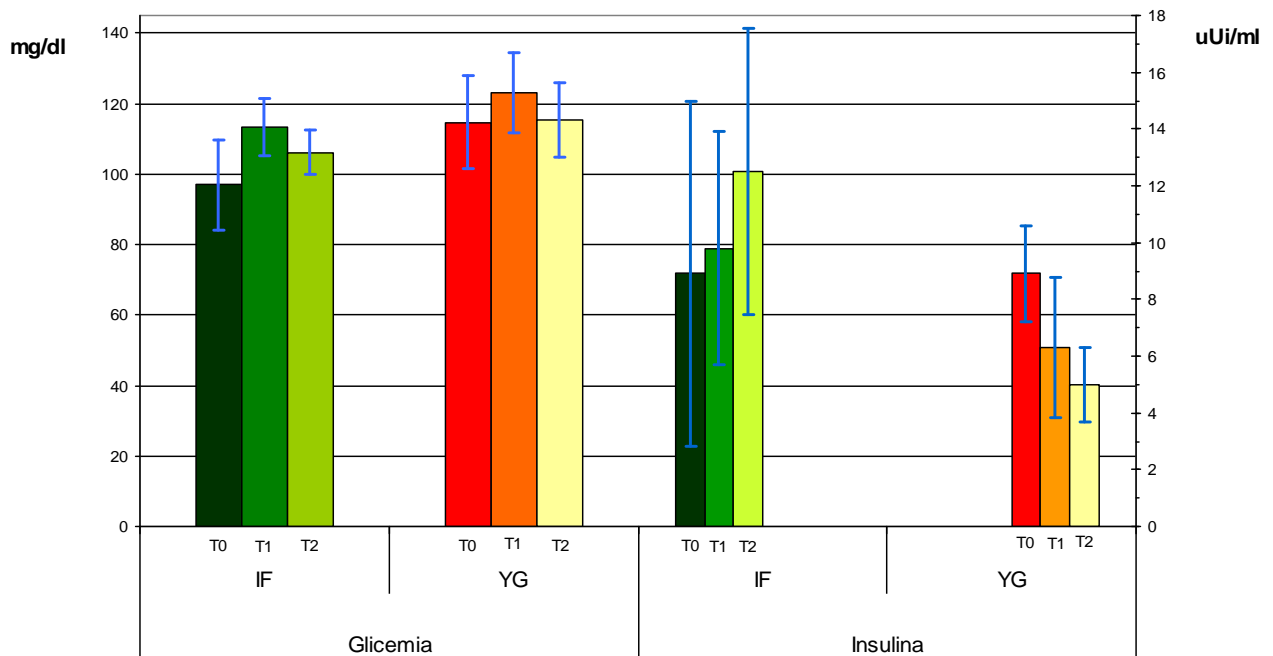


Gráfico 2. Evolución de la glicemia e insulinemia en los tiempos basal, 22 y 44 días

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días
 Valores expresados en mediana y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

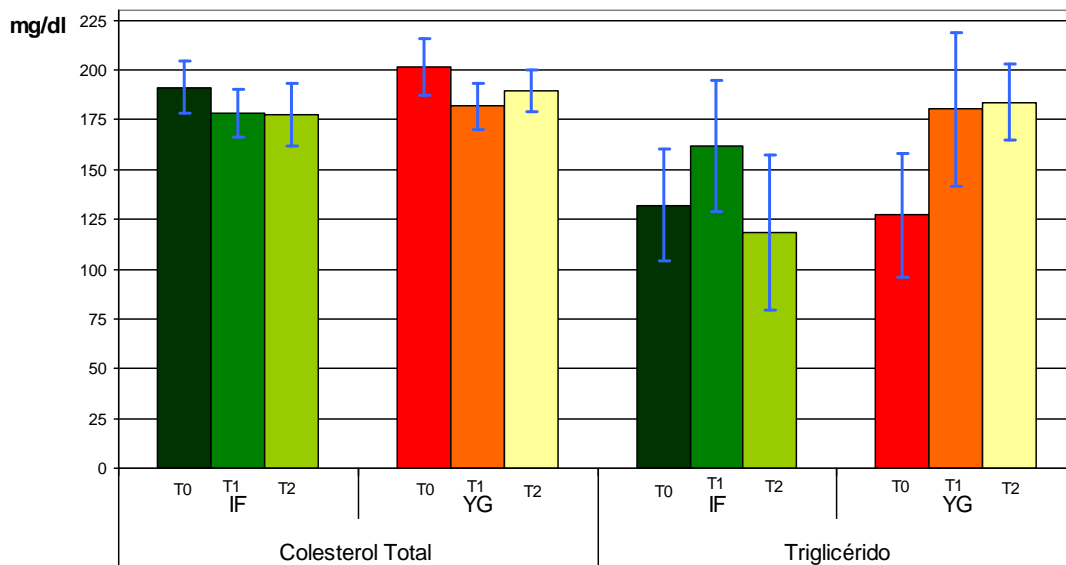


Gráfico 3. Evolución de colesterol y triglicéridos en los tiempos basal, 22 y 44 días.

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días
 Valores expresados en mediana y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

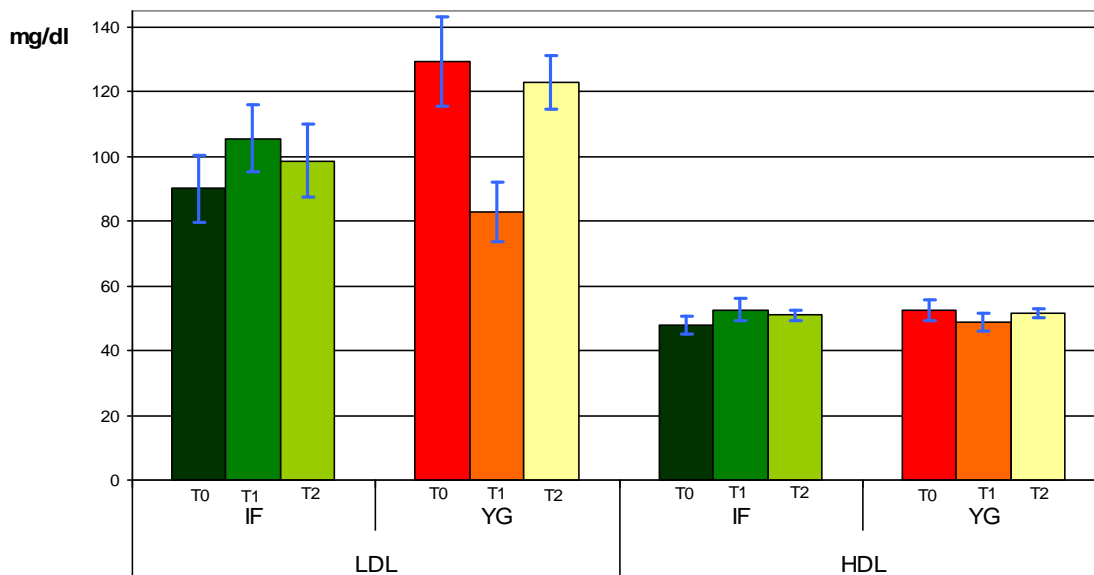


Gráfico 4. Evolución de lipoproteínas LDL y HDL en los tiempos basal, 22 y 44 días.

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días
 Valores expresados en mediana y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

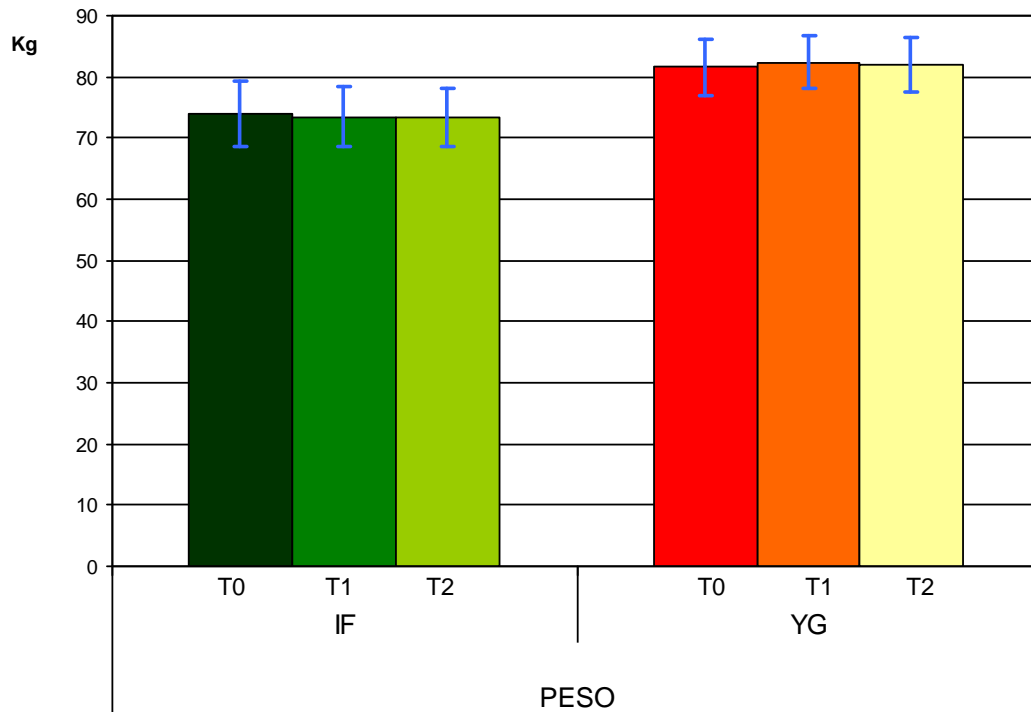


Gráfico 5. Evolución del peso en los tiempos basal, 22 y 44 días

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días
 Valores expresados en diferencias de medianas y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

4.2 Resultados grupo obeso

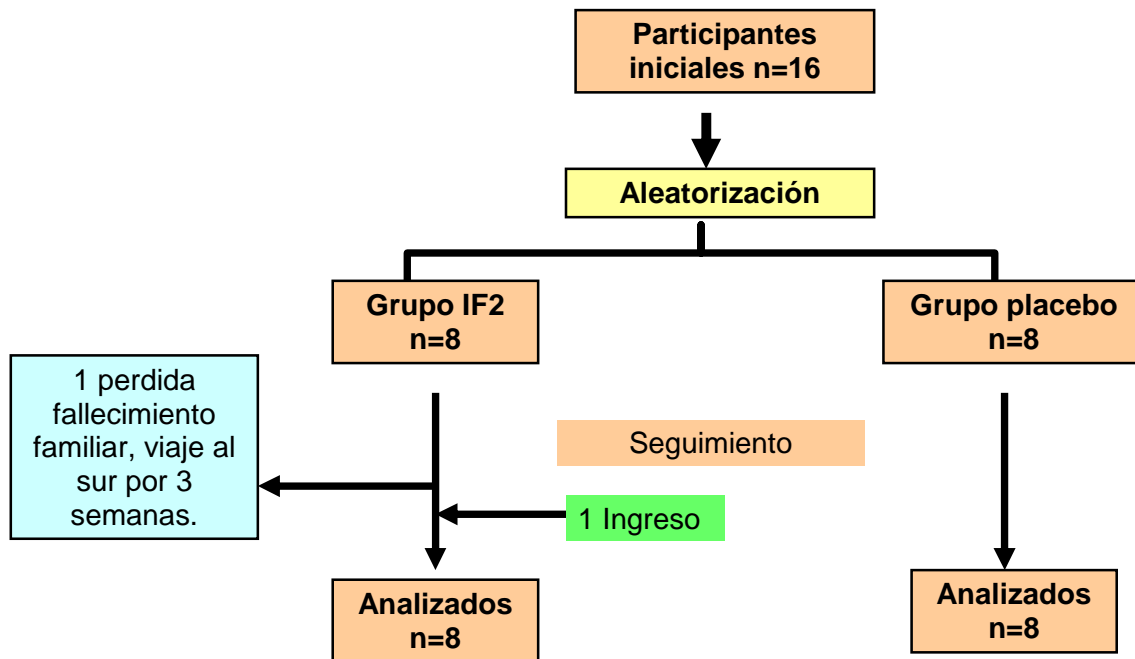


Figura 2. Diagrama de flujo grupo obeso

Tabla 4. Caracterización del grupo Obesos

Característica	Grupo IF2 (n= 9)			Grupo placebo (n= 8)			p value
	Q ₁	Mediana	Q ₃	Q ₁	Mediana	Q ₃	
Hombre/mujer (% mujeres)	0/9 (100%)			0/8 (100%)			---
Edad años	45	48	55	47,2	51,5	51,5	0,593
Peso kg	72,2	81,4	87,9	65,2	78,9	101,4	0,564
Talla cm	150,0	155	161,5	146,7	151,5	161,2	0,359
IMC	30,6	33,2	35,7	29,8	31,3	41,3	0,847
Glicemia mg/dl	77,8	89,8	101,4	66,9	78,8	86,1	0,124
Insulina basal µU/ml	5,7	8,3	16,3	5,5	7,8	12,5	0,630
Glicemia postcarga mg/dl	78,7	91,5	104,4	79,0	95,1	102,4	0,700
Insulina postcarga µU/ml	24,6	48,8	77,6	25,2	35,2	56,0	0,673
HOMA-IR	1,3	1,7	3,2	0,9	1,5	2,5	0,386
Colesterol mg/dl	151,1	175,6	203,4	151,0	214,1	234,4	0,360
Triglicéridos mg/dl	72,4	96,7	149,3	79,0	114,3	215,3	0,501
LDL mg/dl	68,9	94,5	135,8	80,4	127,5	152,7	0,501
HDL mg/dl	40,9	56,5	70,8	41,3	52,6	57,6	0,248

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-values fueron determinados mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Análisis por intención de tratar.

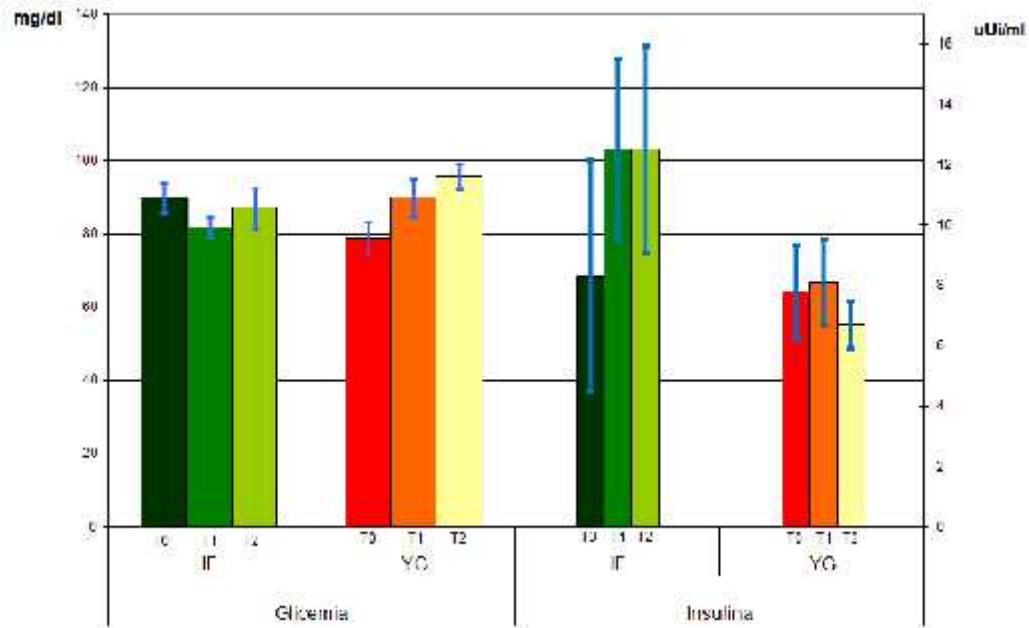


Gráfico 6. Evolución de glicemia e insulina en los tiempos basal, 22 y 44 días

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días
 Valores expresados en mediana y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

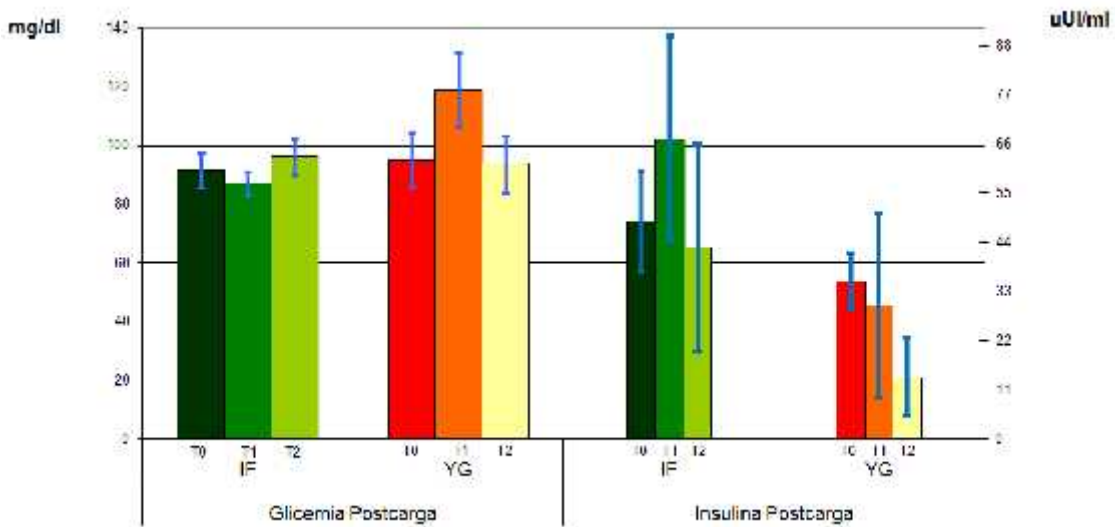


Gráfico 7. Evolución de glicemia e insulina postcarga en los tiempos basal, 22 y 44 días.

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días
 Valores expresados en mediana y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

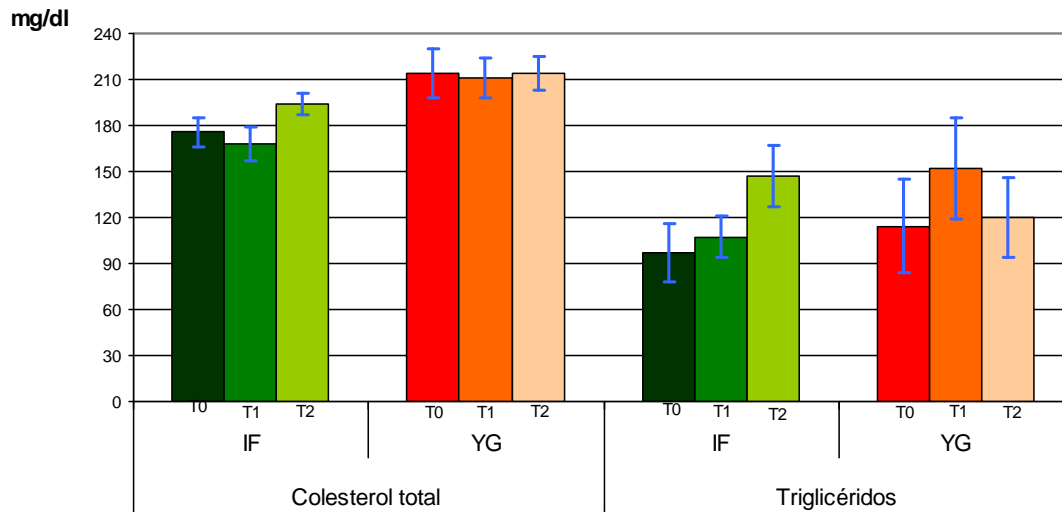


Gráfico 8. Evolución del colesterol y triglicéridos en los tiempos basal, 22 y 44 días.

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días
 Valores expresados en mediana y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

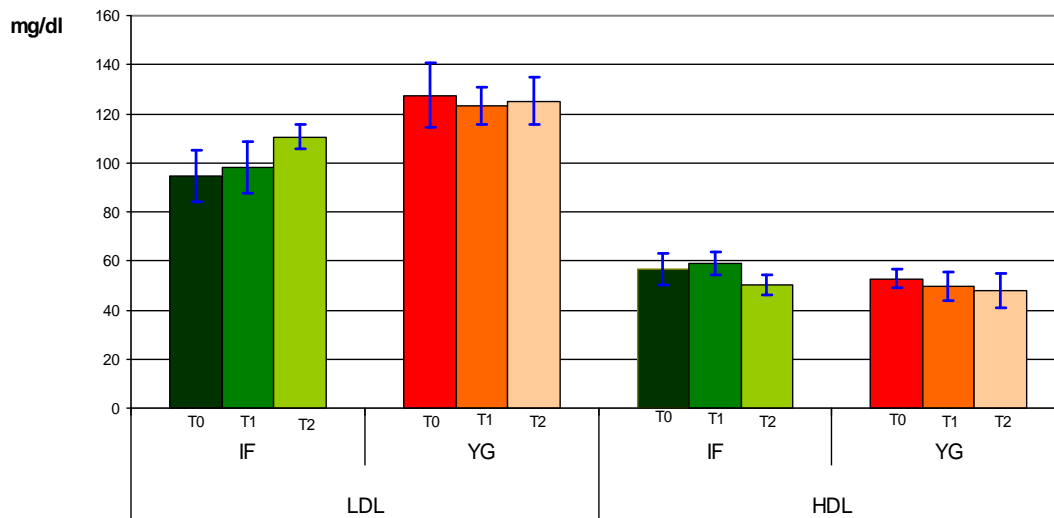


Gráfico 9. Evolución de LDL y HDL en los tiempos basal, 22 y 44 días.

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días
 Valores expresados en mediana y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

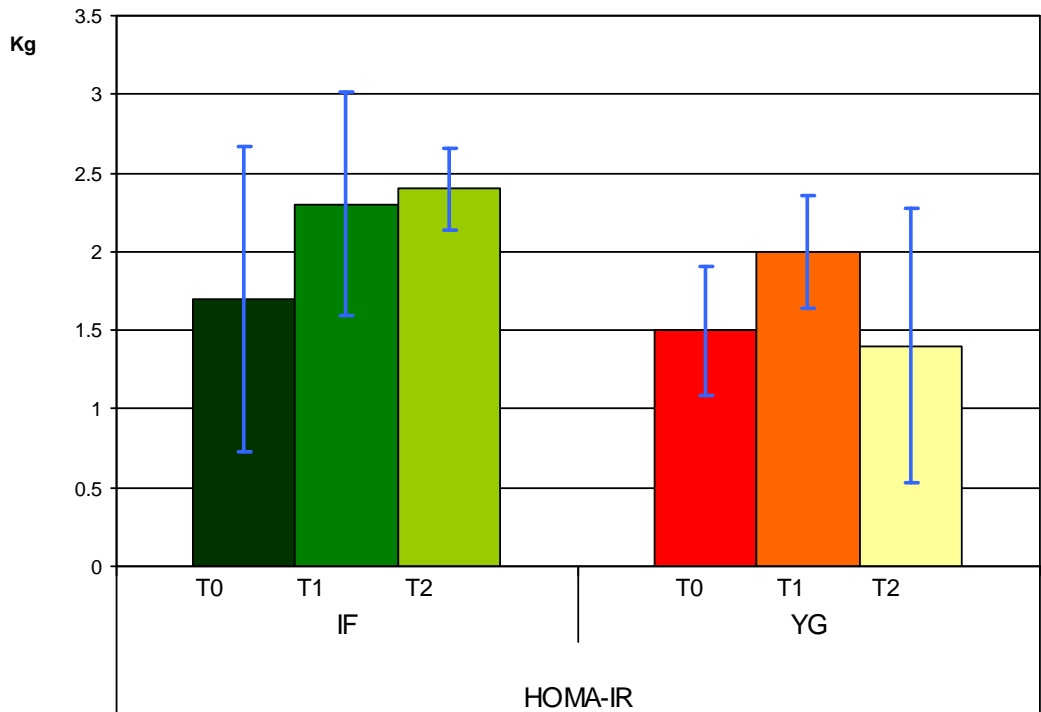


Gráfico 10. Evolución de HOMA-IR en los tiempos basal, 22 y 44 días.

Δ 0-1= 22 días - basal, Δ 0-2= 44 días - basal y Δ 1-2= 22 – 44 días. Valores expresados en diferencias de medianas y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

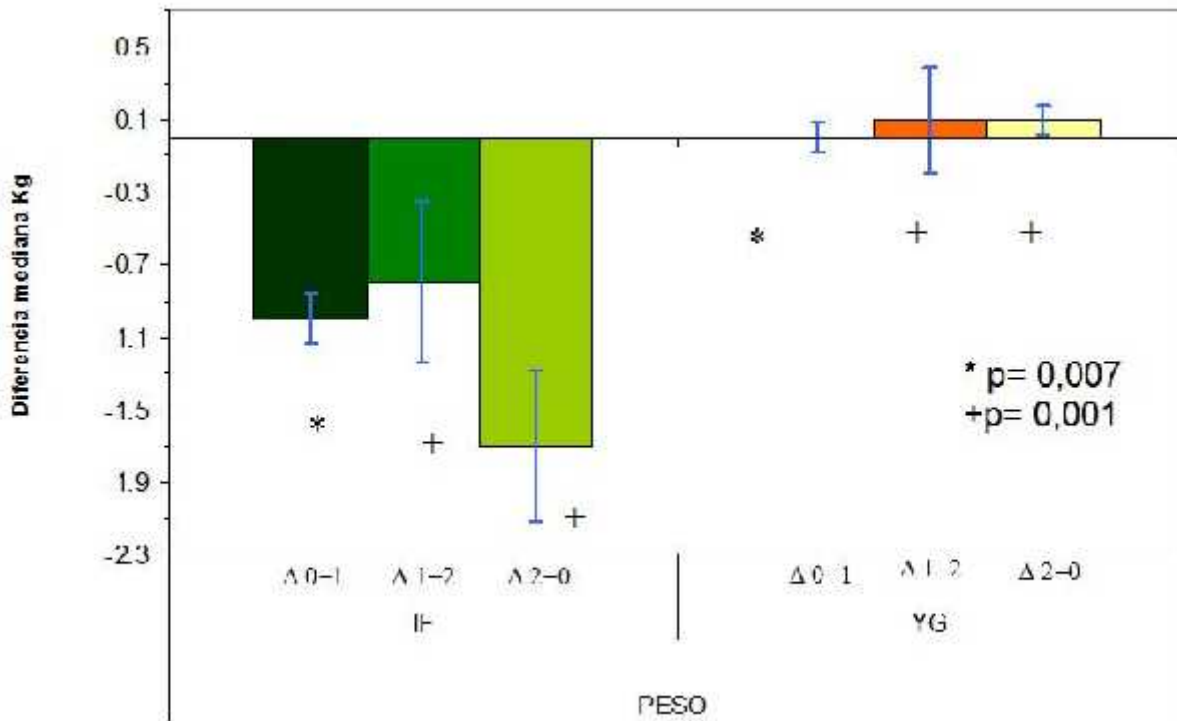


Gráfico 11. Evolución de la variación del peso entre los tiempos basal, 22 y 44 días

Δ 0-1= 22 días - basal, Δ 1-2= 22 - 44 días y Δ 0-2= 44 días - basal. Valores expresados en diferencias de medianas y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes.

- * Diferencias significativas entre grupo IF y grupo YG (placebo) al tiempo Δ 0-1
- + Diferencias significativas entre grupo IF y grupo YG (placebo) al tiempo Δ 0-2
- ^ Diferencias significativas entre grupo IF y grupo YG (placebo) al tiempo Δ 1-2

4.3 Resultados grupo no obeso

Tabla 5. Caracterización del grupo no obeso

Característica	Grupo IF2 (n= 6)			Grupo placebo (n= 4)			P value
	Q ₁	Mediana	Q ₃	Q ₁	Mediana	Q ₃	
Hombre/mujer (% mujeres)	0/6 (100%)			0/4 (100%)			-----
Edad años	50,2	52,0	53,5	50,5	52,0	56,5	0,914
Peso kg	60,5	63,4	68,6	60,5	60,9	77,5	0,610
Talla cm	153,8	159,0	164,2	150,5	155,5	167,2	0,762
IMC	24,5	25,0	26,1	24,9	26,3	28,1	0,352
Glicemia mg/dl	67,1	84,1	87,9	76,6	83,6	89,3	0,762
Insulina basal μ U/ml	3,9	65,6	12,9	3,0	4,0	6,4	0,352
Glicemia postcarga mg/dl	73,7	86,0	102,1	86,7	92,5	119,7	0,352
Insulina postcarga μ U/ml	9,3	23,0	74,8	5,3	18,2	106,2	0,762
HOMA-IR	0,8	1,0	2,7	0,6	0,7	1,4	0,257
Colesterol mg/dl	168,8	220,9	248,3	160,6	202,7	227,1	0,476
Triglicéridos mg/dl	112,8	142,7	198,7	78,9	116,2	122,4	0,114
LDL mg/dl	66,3	147,5	160,5	97,5	120,3	154,9	0,914
HDL mg/dl	34,6	54,8	75,3	38,8	47,8	67,2	0,672

Los valores son el percentil 25 (Q₁), mediana y el percentil 75 (Q₃). Los p-values se determinaron para variables categóricas con Test exacto de Fisher y en variables continuas la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Análisis por protocolo.

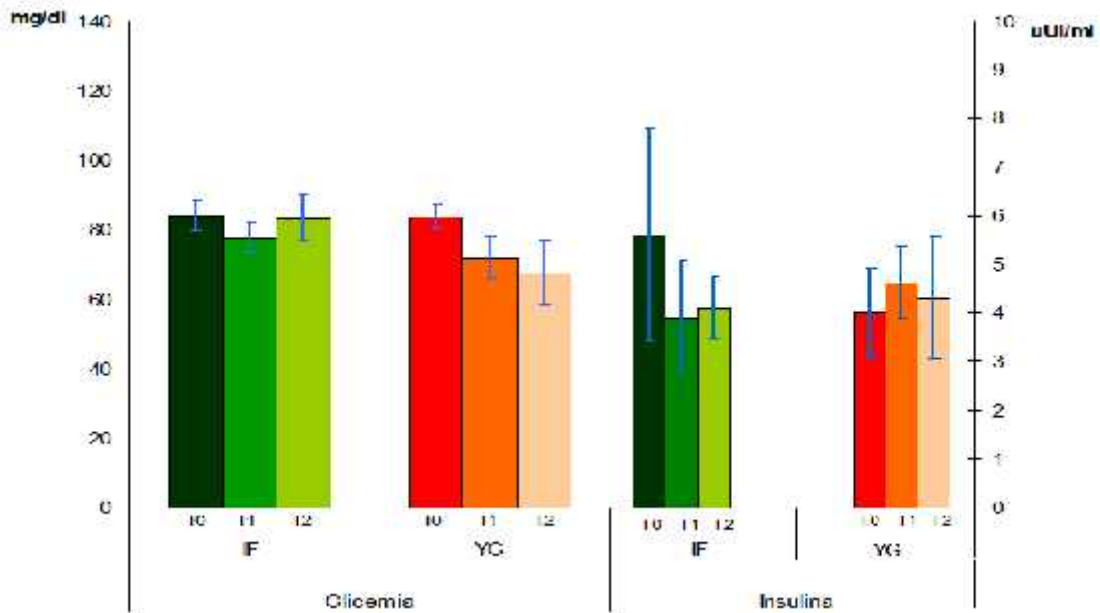


Gráfico 12. Evolución de glicemia e insulina en los tiempos basal, 22 y 44 días

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días
 Valores expresados en mediana y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

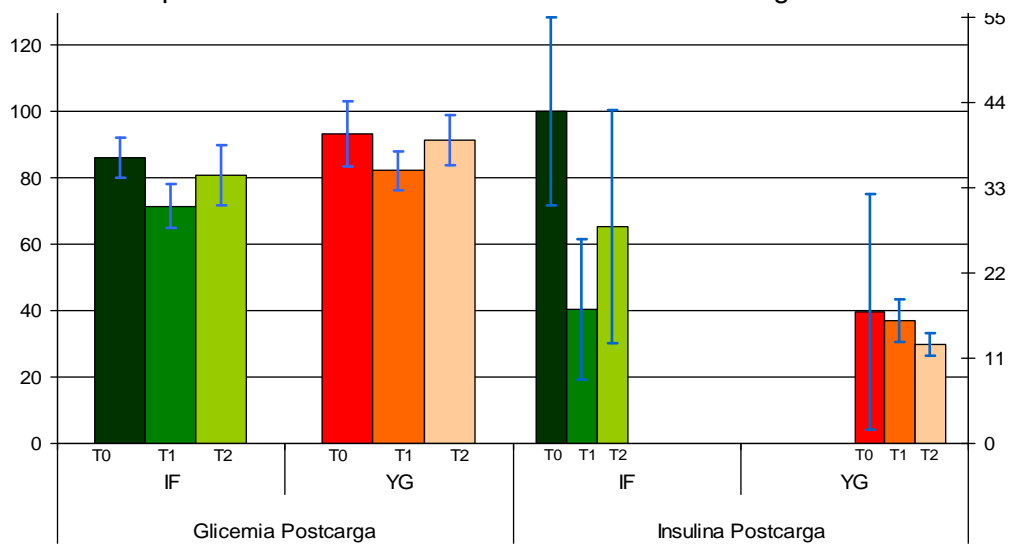


Gráfico 13. Evolución de glicemia e insulina postcarga en los tiempos basal, 22 y 44 días.

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días
 Valores expresados en mediana y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

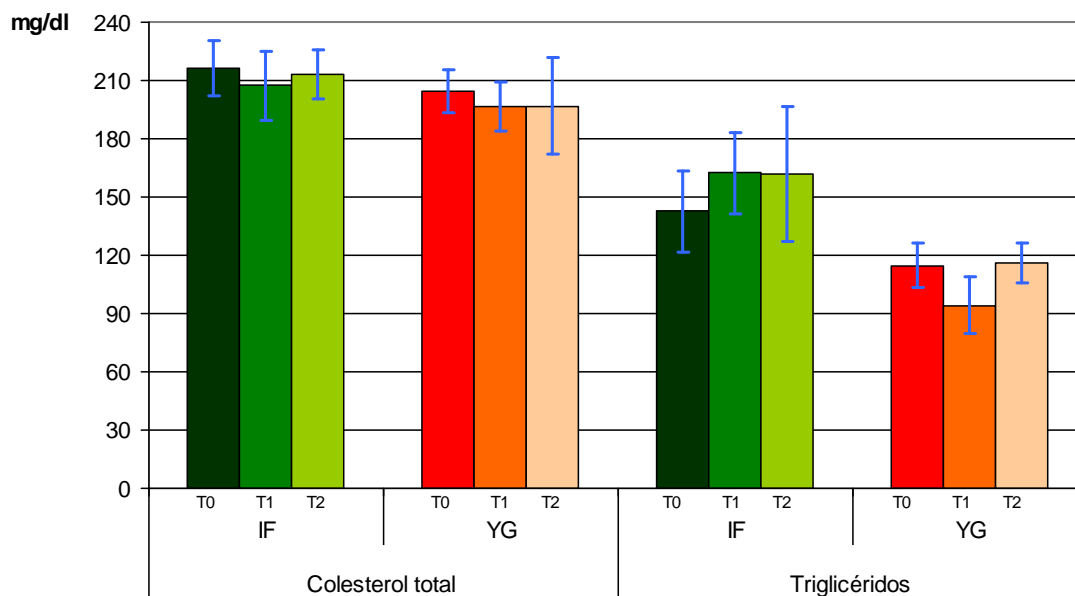


Gráfico 14. Evolución de colesterol y triglicéridos en los tiempos basa, 22 y 44 días.

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días
 Valores expresados en mediana y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

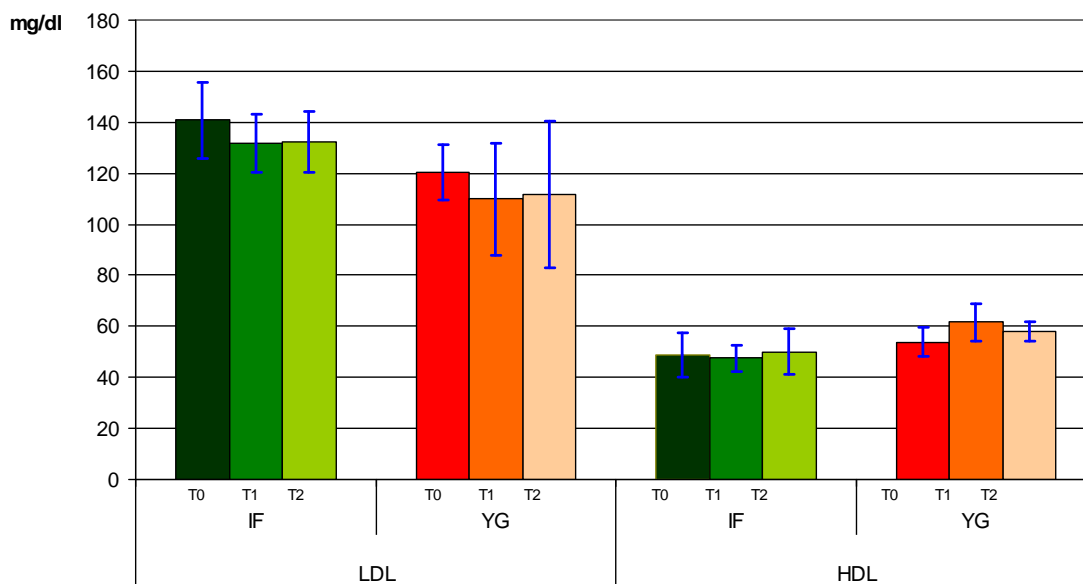


Gráfico 15. Evolución de las lipoproteínas LDL y HDL en los tiempos basal, 22 y 44 días.

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días
 Valores expresados en mediana y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

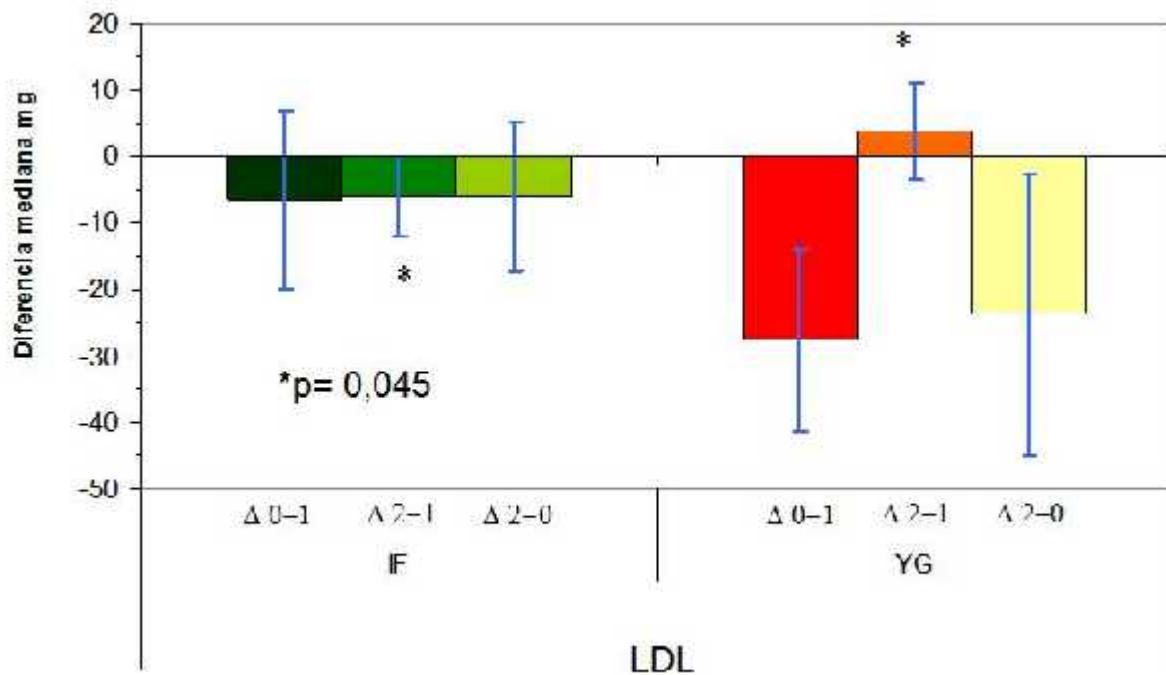


Gráfico 16. Evolución de la variación de LDL entre los tiempos basal, 22 y 44 días.

$\Delta 0-1= 22$ días - basal, $\Delta 2-1= 22 - 44$ días y $\Delta 2-0= 44$ días - basal. Valores expresados en diferencias de medianas y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes.

* Diferencias significativas entre grupo IF y grupo YG (placebo) al tiempo $\Delta 2-1$

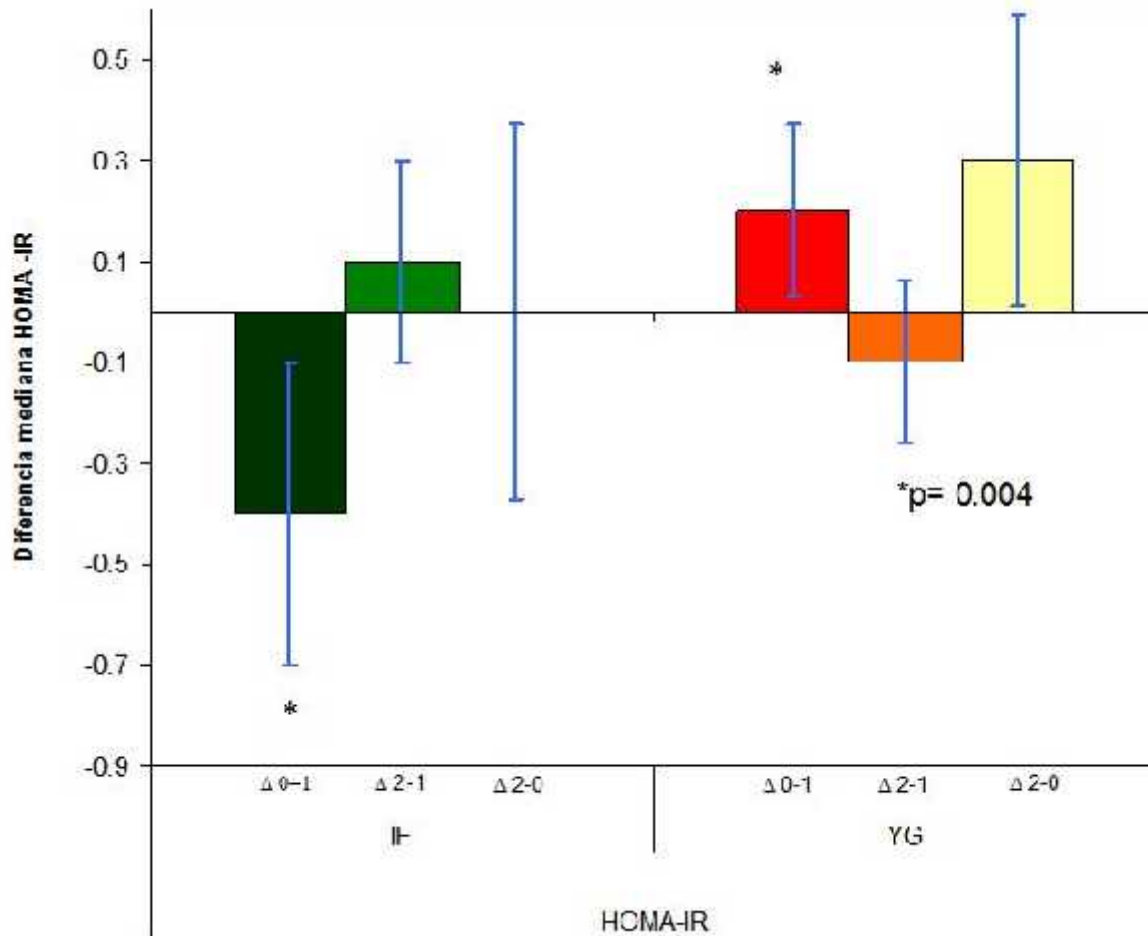


Gráfico 17. Evolución de la variación de HOMA-IR entre los tiempos basal, 22 y 44 días.

$\Delta 0-1= 22$ días - basal, $\Delta 2-1= 22 - 44$ días y $\Delta 2-0= 44$ días - basal. Valores expresados en diferencias de medianas y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes.

* Diferencias significativas entre grupo IF y grupo YG (placebo) al tiempo $\Delta 0-1$

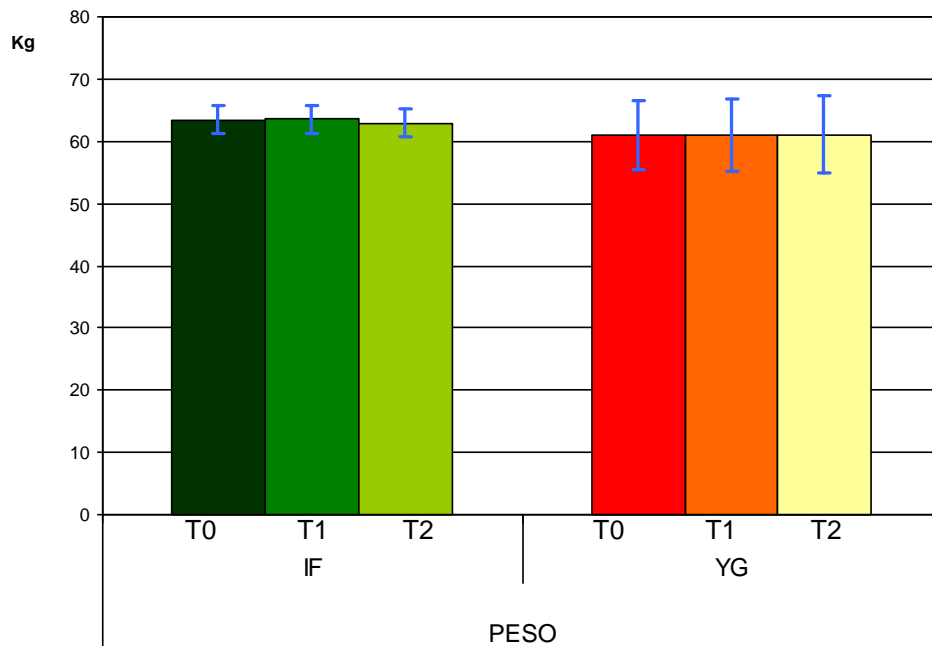


Gráfico 18. Evolución de peso en los tiempos basal 22 y 44 días

T0 = tiempo basal, T1= Tiempo 22 días, T2 = Tiempo 44 días. Valores expresados en diferencias de medianas y error estándar. Contraste entre grupo IF (intervenido) y grupo YG (control) mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes. Sin diferencias estadísticamente significativas

4.4 Resultados Efectos adversos

Tabla 6. Frecuencia de efectos adversos según intervención

Efecto Adverso	Grupo IF (n= 41)		Grupo placebo (n= 41)		P value
	Nº	%	Nº	%	
Hinchazón	11	26,8	7	17,0	0,397
Sequedad Bucal	8	19,5	4	9,7	0,283
Sed	14	34,1	2	4,8	0,001*
Orinar frecuentemente	12	29,2	5	12,1	0,067
Acidez estomacal	3	7,3	7	17,0	0,144
Reflujo Gastroesofágico	4	9,8	1	2,4	0,350
Dolor Abdominal	1	2,4	1	2,4	1,000

Comparación mediante χ^2 y Test exacto de Fisher en caso de frecuencias menores a 5. + Diferencias significativas entre los grupos mediante χ^2

V. DISCUSION

En los resultados de glicemia, no se presentaron diferencias significativas entre el grupo IF y el grupo YG (placebo) de todos los grupos. Esto se puede deber a la dosis utilizada de IF2, dado que el 60% del IF2 corresponde a fibra dietética total con un aporte de 14.4 g de fibra dietética/día en el grupo intervenido (IF), pudiendo tener un efecto con una dosis más elevada. Además, el tamaño de la partícula de fibra (granulometría) podría modificar los efectos sobre este parámetro. A un mayor tamaño de la fibra podría acelerar más rápidamente el tránsito intestinal y disminuir o enlentecer la absorción de los nutrientes (glucosa, colesterol, entre otros). Por otra parte, hay que considerar que el tamaño de la partícula de fibra podría variar durante el tránsito en el tracto digestivo como resultado de la masticación, digestión y fermentación en el intestino, por lo que el tamaño de la partículas de fibra es una variable que se debe considerar.

Se ha visto que algunos componentes de la matriz de la fibra podrían ser solubilizados (dependiendo del origen de la fibra), antes de la ingestión, por lo que se requiere información adicional y complementaria al tamaño de las partículas de fibra, como son las características de superficie de la fibra, capacidad de hidratación, solubilidad, viscosidad, absorción, unión con iones y moléculas orgánicas. Al ser una mezcla el IF2, primero se debe obtener la información, separando por tipo de origen de fibra (pomaza de manzana, pomaza de tomate, harina de paleta de tuna y afrechillo de arroz), para después realizar una evaluación en conjunto con el fin de tener una caracterización de la interacción entre los distintos tipos de fibra dietaria.

El origen y obtención de la fibra, determina el tipo de fibra y la cantidad que posee, lográndose diferentes efectos sobre el organismo en parámetros metabólicos tales como: glicemia, colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas: HLD, LDL e insulina. A su vez, los efectos del procesamiento de la fibra pueden actuar sobre la funcionalidad de ella mejorándola o disminuyéndola.

Al analizar los resultados de los lípidos sanguíneos (colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas: LDL y HDL) estos no presentaron diferencias estadísticamente significativas durante el período de intervención, esto se debe a que la modificación de estos parámetros se logra como mínimo en un período de tres meses después de una intervención. Un estudio previo que evaluó la respuesta cardiovascular mediante el consumo de galletas con inulina (fibra soluble) en un periodo de un mes de intervención encontró una disminución significativa en colesterol total y triglicéridos (27), por lo cual en el caso de nuestro ingrediente funcional, resultaría necesario evaluar cual puede ser el tiempo de intervención más adecuado que permita detectar cambios en los lípidos sanguíneos según el tipo de intervención que se realice, considerando que los cambios ocurren después de tres meses. Se detectó diferencias significativas en el grupo no obeso entre control e intervenido para LDL en la variación entre los tiempos 44-22 días ($p= 0,045$), pudiéndose deber al cambio del tamaño de muestra, ya que disminuyó a 6 y 4 sujetos, grupo IF e YG respectivamente, por lo tanto el poder estadístico disminuye a 80% y aumenta el error tipo I ($\alpha = 0,01$) y el error tipo II ($\beta = 0,02$) para 4 sujetos, por lo cual este resultado se puede deber a la falta de precisión y se podría cometer el error tipo I.

El yogurt se caracteriza por contener probióticos como *Streptococcus thermophilus* sp y *Lactobacillus* sp, los cuales al ser consumidos en forma periódica podrían modificar la microbiota intestinal (MI). Se ha descrito que la MI cambia con la dieta y que estos cambios modifican vías metabólicas y la expresión de genes. En la última década la proporción de grasa incorporada a la dieta ha ido reemplazando paulatinamente a la fibra dietaria, reduciendo el efecto prebiótico de este último. Estos cambios alimentarios están asociados con un incremento en la permeabilidad intestinal a lipopolisacáridos de las bacterias conduciendo a un estado de insulino-resistencia (28). Se sabe que la MI modifica el metabolismo de los lípidos, además se ha descrito que está involucrada en la pérdida de peso. En modelos animales y humanos obesos se ha mostrado una reducción en la concentración colónica del filo Bacteroidetes y un aumento proporcional del de Firmicutes comparados con individuos normopeso, junto con ello se han concluido

que diferencias en la MI preceden al desarrollo de sobrepeso (29). Observaciones en humanos proponen el uso de prebióticos en el manejo de la obesidad para disminuir la glicemia, mejorar la sensibilidad a la insulina, disminuir la ingesta alimentaria y reducir la ganancia de peso (30). El IF2 utilizado en este estudio, al tener un 60% de fibra presenta componentes fermentables por la MI (lactobacillus, bifidobacterias entre otros). Aún con esta variable (probiótico) involucrada, no se encontraron diferencias significativas en HOMA-IR, glicemia insulina, glicemia postcarga e insulina postcarga en el grupo obeso, glicemia e insulina grupo diabético entre intervenido (IF) versus en grupo placebo (YG) y sus respectivas variaciones entre los tiempos. Se debe tener cuenta para estos resultados la dosis de la parte fermentable (prebiótico) de IF2 junto con el tipo de probióticos que administra, además del tiempo de intervención (exposición), ya que se ha visto que con una combinación de *lactobacillus acidophilus* e inulina por 12 semanas, reduce colesterol total y el LDL, sin modificar peso (31). Para el caso del grupo no obeso presentó diferencias significativas en la variación del tiempo: 22 días – basal en HOMA-IR e insulina y considerando que el tamaño de muestra disminuyó a 6 y 4 sujetos, grupo IF e YG respectivamente, el poder estadístico disminuye a 80% y aumenta el error tipo I ($\alpha = 0,01$) y el error tipo II ($\beta = 0,02$), por lo cual este resultado se puede deber a la falta de precisión y/o a cambios en la alimentación.

Para peso los resultados no mostraron diferencias significativas entre los tiempos basal, 22 y 44 días en los 3 grupos (diabético, obesos y no obeso), lo mismo ocurre con las variaciones de peso entre los tiempos, con excepción del grupo obeso que presentó diferencias estadísticamente significativas en las variaciones de peso entre los tiempos, tiempo basal – tiempo 22 días ($p=0,007$), tiempo 22 días- tiempo 44días ($p=0,001$) y tiempo basal - 44 días ($p=0,001$), por lo que el IF aumentaría la pérdida de peso, sin lograr diferencias entre los grupos a los tiempos 22 y 44 días, pudiéndose deber al efecto saciador de las proteínas del yogurt en el grupo control (YG). En la saciedad, muchos factores participan en su desarrollo incluyendo las del alimento: la densidad energética, peso, volumen, la composición de macronutrientes, el tamaño de la partícula, satisfacción y la palatabilidad (32). Diversos investigadores

encontraron que las proteínas son el macronutriente que produce mayor saciedad de los alimentos y que la saciedad esta relacionada con un incremento de la concentración de hormonas anorexígenas: colecistoquinina, Peptido Y y el péptido similar al glucagón (GLP-1) y en una disminución de las hormonas “orexígenas” como la ghrelina (33). Anderson, introduce que la fuente de las proteínas (leche, huevo o soya) como determinante de la sensación de saciedad y estas fuentes tienen características únicas que influyen en la saciedad como la coagulación de las proteínas en la leche. Los diferentes efectos de saciedad por las proteínas pueden ser debido a sus propiedades físicas de los alimentos en el intestino independiente de su calidad nutricional. El yogurt (vehículo del IF2) tiene un aporte de 3.8 g proteínas/100 g siendo equivalente al de la leche descremada 3 g/100 ml, siendo un poco mayor el aporte en los sujetos intervenidos, pudiendo generar saciedad en ambos grupos, pero se esperaría que el grupo que consume yogurt con IF2 presentara mayor saciedad otorgada por la fibra, traduciéndose en una mayor pérdida de peso, siendo mayor la baja en el grupo obeso que consumió el IF2. Para el grupo no obeso y diabético aunque en todos los tiempos se produce una baja de peso esta no es significativa, debido a que son pequeñas bajas de peso.

En relación a los resultados de las reacciones adversas, se obtuvieron mediante el análisis de los tres grupos (diabético, obeso y no obeso) en conjunto, mostrando diferencias significativas para sed entre ($p=0,001$) entre grupo IF y control YG, esto se puede deber a que la fibra posee una capacidad de hidratación para formación de gel en el caso de la soluble y aumento de volumen para insoluble, ocurriendo esto a nivel intestinal, en el colon, mediante la extracción del agua del lumen intestinal, pudiendo provocar un aumento de la sensación de sed que a su vez conduciría a un aumento en la frecuencia de orinar por la ingesta excesiva de líquidos, sin embargo no existen resultados estadísticamente concluyentes ($p=0,067$) en relación a esta última. La sequedad bucal tiene una mayor frecuencia en el grupo IF que se relaciona con la necesidad de la fibra de captar agua del intestino. La hinchazón fue uno de los efectos adversos de mayor frecuencia en ambos grupos, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos, presentándose independiente de consumo de IF2; es esperable encontrar este resultado en el grupo intervenido

debido a que la fibra es fermentada por la flora intestinal con la producción gases como metano, hidrógeno, amonio y CO₂ (34) y el caso del grupo placebo la hinchazón podría ser debida a alimentos del consumo diario, o en una pequeña proporción al yogurt debido a que es bajo en lactosa. El yogurt se caracteriza por un pH ácido, pudiendo generar acidez estomacal considerando que se reemplazaron todos los lácteos consumidos en el día por yogurt. El reflujo gastroesofágico se presento con mayor frecuencia en el grupo intervenido, siendo influenciado por el cambio de consistencia que presenta la mezcla de yogurt con IF2, caracterizada por ser más ligoza y gelatinosa, aumentado el volumen cuando se mezclan, pudiendo inducir una sensación de reflujo gastroesofágico.

El ingrediente funcional IF2 posee una capacidad antioxidante (TEAC) 2.42 miliequivalentes trolox/100 g y un contenido de polifenoles totales de 5.51 mg ácido gálico/100 g (ver anexo 6.2), siendo su aporte diario para el grupo intervenido (IF2) 0.6 y 1.37 respectivamente, presentado un bajo aporte en comparación a otros alimentos como frutilla, maqui, limón, ajo, entre otros (35) (36), debiéndose a que es una mezcla de residuos industriales de alimentos. Estos aportes bajos probablemente pueden no tener mayor efecto sobre las variables estudiadas.

El diseño del IF2 se baso en el modelo realizado en animales (21) y que se caracteriza por su porte de fibra dietaría principalmente insoluble debido a que esta compuesto por residuos industriales pomaza de manzana (37), harina de paleta de tuna, afrechillo de arroz y pomaza de tomate, pudiéndose mejorar su aporte de fibra soluble mediante la incorporación de: psyllium, goma guar, pectina, inulina, entre otros. De esta manera potenciar el efecto sobre las variables estudiadas, debido a que diversos estudios muestran que la fibra soluble mejora los niveles de glicemia, lipemia e insulinemia (38) (39).

Al analizar el sexo de los sujetos que participan en la intervención, casi toda la muestra para todos los grupos es de sexo femenino, esto se puede deber a que al obtener la muestra en el CESFAM Dr. Felix de Amesti que se caracteriza por presentar una mayor proporción de mujeres bajo control que de hombres y que

asisten en forma regular a alguna actividad que se imparte en este centro, además de un mayor interés por parte de ellas en participar en algún estudio.

En la metodología aplicada el ciego es muy importante debido a que la comunicación inconsciente de las personas puede ser detectada por los participantes del estudio, por lo tanto la esperanza y las aspiraciones del investigador, “las personas tienden a hacer lo que creen que se espera de ellos”. Así de manera inconsciente o consciente el investigador puede depositar más esperanza en una de las intervenciones, lo que tendría un efecto sobre el estudio (error), por lo cual es recomendable utilizar doble ciego. Al realizar el ensayo clínico en paralelo se pierde que el sujeto sea su propio control (ensayo clínico cruzado), por lo tanto que se ajusten las variaciones de persona a persona, siendo beneficioso para un tamaño de muestra pequeño como en la presente tesis. La aleatorización permite controlar las variables confusoras, pero esta se ve afectada por el tamaño de muestra, es decir, a mayor tamaño de muestra mejor control sobre las variables confusoras, debido a que estas últimas afectan a la variable independiente (yogurt con IF2) y a la dependiente por ejemplo glicemia, lo que implicaría un sesgo. En tamaños de muestra pequeños se va perdiendo el efecto de la aleatorización.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas para los sujetos estratificados en grupos diabéticos, obesos y no obesos reclutados del CESFAM Dr. Félix de Amesti, para las variables: glicemia, colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL, insulinemia, glicemia postcarga, insulina postcarga, HOMA- IR y peso. Se encontró asociación significativa entre el consumo del yogurt con IF2 y la sensación de sed.

Creemos que es necesario enfocar dos posibles correcciones al protocolo utilizado en la evaluación del ingrediente funcional: en primer lugar aumentar el tamaño de muestra dado que esta variable podría ser crítica para disminuir la variabilidad de algunos parámetros y en segundo término el tiempo de intervención utilizado. Es posible que el tiempo del estudio no permita visualizar las variaciones de ciertos parámetros que requieren de un mayor tiempo para modificarse en el plasma, entre ellos se pueden citar a la hemoglobina glicosilada (A1c) y los lípidos. Por último, resultaría muy interesante evaluar la incorporación del ingrediente funcional IF2 en otro vehículo (galleta, pan integral, etc.) para disminuir el efecto intrínseco propio del yogurt sobre las variables analizadas, mejorar su porte de fibra soluble mediante adición externa y realizar un modelo cruzado.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Ministerio de salud. "Resultados de Encuesta nacional de salud". 2009-2010.
2. Bray, G. "Medical consequence of obesity". *J Clin Endocrinol Metab.* 89:2583-2589, 2004
3. Peters, A.; Barendregt J.; Willenkens F.; Mackenbach J.; Mamun A.; Bonneaux L. "Obesity in the adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis". *Ann Intern Med.* 138: 24–32, 2003.
4. Kahn, SE. "The relative contribution of insulin resistance and B cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes". *Diabetologia* 46:3-9, 2003.
5. Howard, G.; O'Leary, DH.; Zaccaro, D.; et al. "Insulin sensitivity and atherosclerosis: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators". *Circulation* 93:1809– 1817, 1996.
6. Biesalki, H.; Dragsted, L.; Elmadfa I.; Grossklaus R.; Muller M.; Scherenk, D.; Walter, P.; Weber, P. "Bioactive compounds: Definition and assessment of activity. *Nutrition*". 25(11):1202-1205, 2009.
7. Fereidoon, S. "Bolet Functional Foods, Boletín informativo". International union of food science and technology, June 2009.
8. Siró, I.; Kápolna, E.; Kápolna, B.; Lugasi, A. "Functional food. Product development, marketing and consumer acceptance—A review". *Appetite.* 51: 456–467, 2008.

9. Araya, H.; Lutz, M. "Alimentos funcionales y saludables". *Revista Chilena de nutrición*. 30(1): 8-14, 2003.
10. Figuerola, F.; Hurtado, M.; Estévez, A.; Chiffelle I, Asenjo, F. "Fibre concentrates from apple pomace and citrus peel as potential fibre sources for food enrichment". *Food Chemistry*. 91: 395–401, 2005.
11. Rabio, N.; Balanza, R.; Basulto, J.; Bulló, M.; Salas-Salvadó, J. "Dietary fiber: influence on body weight, glycemic control and plasma cholesterol profile". *Nutr Hosp*. 25(3):327-340, 2010.
12. Bunzel R, Steinhart H. "Diferulates as structural components in soluble and insoluble cereal dietary fibre". *J of the Science of Food and Agriculture* 2001, 81: 653-660.
13. Grunberger, G.; Jen, C.; Artiss, J. "The benefits of early intervention in obese diabetic patients with FBCxTM – a new dietary fibre". *Diabetes Metab Res Rev*. 23: 56–62, 2007.
14. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210740111001422>
15. Byrd-Williams, CE.; Strother, ML.; Kelly, LA.; Huang, TTK. "Dietary fiber and associations with adiposity and fasting insulin among college students with plausible dietary reports". *Nutrition*. 25(9):896—904, 2009.
16. Kendall, CWC.; Esfahani, A.; Jenkins, DJ.; "The link between dietary fiber and human health". *Food hydrocolloids*. 24:42-48, 2009.
17. Tucker, L.; Thomas, K. "Increasing total fiber intake reduces risk of weight and fat gains in women". *J Nutr*. 39: 576-581, 2009.

18. Salas-Salvadó, J.; Farrés, X.; Luque, X.; Narejos, S.; Borrell, M.; Basora, J.; Anguera, A.; Torres, F.; Bulló, M.; Balanza, R. "Fiber in Obesity-Study Group. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomized trial". *Br J Nutr.* 99: 1380-1387, 2008.
19. Parrillo, M.; Riccardi, G. "Diet composition and the risk of type 2 diabetes: epidemiological and clinical evidence". *Br J Nutr.* 92: 7-19, 2004.
20. Rodrigues, C.; Dutra de Oliveira, J.; Hudari, R. "Efecto del salvado de arroz como dieta en fibra en los niveles séricos de glucosa de pacientes con Diabetes Mellitus en Brazil". *Archivos latinoamericanos de Nutrición.* 55(1):23-27, 2005.
21. Oyarzún, A.; Arredondo, M.; Pérez, F. "Efecto hipoglicémico e hipolipémico de un ingrediente funcional en rata wistar alimentada con dieta alta en grasa". XIV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, Santiago 2010. *Revista de la asociación Latinoamericana de diabetes.* 18(4): 208-209, 2010.
22. Escobar, M.; Olivares, S.; Zacarías, I. "Programa de salud Cardiovascular, Manejo alimentario del adulto con sobrepeso u obesidad". Ministerio de Salud. 2002.
23. Ministerio de Salud. "Series de guías clínicas Diabetes Mellitus tipos 2". Ministerio de Salud. 2010.
24. De la maza, M.; Díaz, J.; Gómez, R.; Maíz, A. "Normas técnicas, dislipidemias. Ministerio de Salud". 2002.

25. American Diabetes Association. "Standars of Medical Care-2011". *Diabetes Care*. 32(1):11-61, 2011.
26. Matthews, D.R.; Hosker, J.P.; Rudenski, A.S.; et al. "Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man". *Diabetologia*. 28(7): 412-419, 1985.
27. De Luis, D.; De la fuente, B.; Conde, R.; Guitierrez, S.; Morillo, M.; Teba, C. "Ensayo clínico aleatorizado con una galleta enriquecida en inulina en el patrón de riesgo cardiovascular de pacientes obesos". *Nutrición Hospitalaria*. 25(1): 54-59, 2010.
28. Cani, P.D.; Amar, J.; Iglesias, M.A.; Poggi, M.; Knauf, C.; Bastelica, D. "Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance". *Diabetes*. 56(7):1761–1772, 2007.
29. Kalliomaki, M.; Collado, M.C.; Salminen, S.; Isolauri, E. "Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight". *Am J Clin Nutr*. 87(3): 534-538, 2008.
30. Parnell, J.A.; Reimer, R.A. "Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults". *Am J Clin Nutr*. 89(6):1751-1759, 2009.
31. Roberfroid, M.B. "Inulin-type fructans: functional food ingredients". *J Nutr*.137(11 Suppl): 2493–2502, 2007.
32. Solah, V.; Kerr, D.; Adikara, C.; Meng, X.; Binns C.; Zhu, K.; Devine, A.; Prince, R. "Differences in satiety effects of alginate- and whey protein-based foods". *Appetite*. 54:485–491, 2010.

33. Veldhorst, M.; Smeets, A.; Soenen, S.; Hochstenbach-Waelen, A.; Hursel, R.; Diepvens, K.; Lejeune, M.; Luscombe-Marsh, N.; Westerterp-Plantenga, M. "Protein-induced satiety: Effects and mechanisms of different proteins." *Physiology & Behavior*, 94: 300–307, 2008.
34. Escudero, A.; Gonzalez, P. "La fibra dietética". *Nutr. Hosp.* 21(2): 61-67, 2006.
35. Li H, Wong C, Cheng K, Chen F. "Antioxidant properties in vitro and total phenolic contents in methanol extracts from medicinal plant". *LWT* 41: 385–390, 2011.
36. Arab F, Alemzadeh I, Maghsoud V. "Determination of antioxidant component and activity of rice bran extract". *Scientia Iranica* 18 (6): 1402–1406, 2011.
37. Figuerola, H.; Hurtado, M.L.; Estevez, A.M.; Chiffelle, I.; Asenjo, F. "Fibre concentrates from apple pomace and citrus peel as potential fibre sources for food enrichment". *Food Chemistry*. 91(3): 395-401, 2005.
38. Butt, MS.; Shahzadi, N.; Sharif, MK.; Nasir, M. "Guar gum: a miracle therapy for hypercholesterolemia, hyperglycemia and obesity". *Crit Rev Food Sci Nutr*. 47(4):389-96, 2007.
39. Ziai, SA.; Larijani, B.; Akhoondzadeh, S.; Fakhrzadeh, H.; Dastpak, A.; Bandarian, F.; Rezai, A.; Badi, HN.; Emami, T. "Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients". *J Ethnopharmacol*. 14;102(2):202-7, 2005.

VII. ANEXOS

7.1 Caracterización física y química del ingrediente funcional IF2

Tabla 7. Color del IF2*

Muestra	L	A	B	C	H
	Promedio \pm DS				
IF-2	60,5 \pm 0,2	10,3 \pm 0,6	36,6 \pm 1,0	38,0 \pm 1,1	74,2 \pm 0,6

Medición realizada con colorímetro triestímulo Minolta CR-200b. Mediciones por triplicado.

Tabla 8. Granulometría de IF2 (%)

	18	20	25	30	40	60	80	100	Fondo
IF-2	4,2	1,4	3,7	1,4	35,4	33,0	13,4	5,0	2,8

Tabla 9. Humedad y Actividad de Agua (A_w) del IF2

	Humedad g/100 g	A_w
IF-2	7,28	0,565

7.2 Contenido de Fenoles totales y capacidad antioxidante

Tabla 10. Contenido de fenoles totales y capacidad antioxidante.

Parámetro	IF2
Fenoles totales (mg ácido gálico/100 g)	5,51
Capacidad antioxidante (TEAC) (miliequivalentes TROLOX/100 g)	2,42

7.3 Diseño del vehículo para ingrediente funcional IF2

Análisis realizados para consumo de IF2:

a.- Aroma

b.- Sabor

El ingrediente IF2 al ser una mezcla de pomaza de manzana, harina de paleta de tuna, pomaza de tomate y afrechillo de arroz, se caracteriza por aromas predominante a cítricos. En el caso de sabor presenta residuos amargos y ácidos en boca, pudiendo ser atribuido principalmente a la pomaza de manzana y tomate.

En base a esta información se seleccionaron diferentes vehículos para su consumo, de los cuales se realizaron pruebas con:

- Pan dulce estandarizado
- Pan amasado estandarizado
- Queque dulce estandarizado
- Panqueque estandarizado
- Yogurt descremado, sin sabor

Para cada una de estas preparaciones se enmascaro la mezcla de aromas del IF2 y del sabor ácido amargo del mismo: para ello en cada vehículo se realizaron pruebas con: esencia de naranja, limón, esencia tradicional vainilla y canela, junto con concertaciones de IF2 3 g y 5 g.

Se determino la mejor opción mediante un panel de evaluadores con una escala hedónica. El resultado final correspondió al mejor vehículo, es decir yogurt con esencia de limón.

Receta Estandarizada

Tabla 11. Panqueque

Ingrediente	Cantidad	Procedimientos
Harina	10 g	Mezclar harina, leche y huevo
Huevo	20 g	
Leche descremada	50 cc	
Aceite	10 cc	Agregar aceite en sartén. Saltar por ambos lados

Tabla 12. Pan Amasado*

Ingrediente	Cantidad	Procedimientos
Harina	70 g	
Manteca	10 g	Derretir manteca
Sal	2 g	Sal muera
Levadura	3 g	Mezclar con agua tibia. Formar consistencia pasta
		Mezclar todos los ingredientes en tabla enharinada. Formar pan. Cubrir y reposar 2 horas. Hornear por 22 minutos

* Para la versión dulce se agregó 15 gotas de sucralosa.

Tabla 13. Queque

Ingrediente	Cantidad	Procedimientos
Harina	25 g	Mezclar sucralosa y margarina. Agregar yemas de huevo. Batir. Agregar leche y harina en forma alternada. Incorporar ralladura de limón. Reservar. Batir claras a punto nieve y mezclar con reserva. Precalentar horno y cocinar por 40 minutos. Temperatura baja
Huevo	10 g	
Margarina	2 g	
Leche	20 cc	
sucralosa	20 gotas	
Ralladura de limon		

Tabla 14. Yogurt con IF2

Ingrediente	Cantidad	Procedimientos
Yogurt descremado natural	200 g	Mezclar. Reservar. Consumir frío.
Esencia de limón	1 ml	
Sucralosa	15 gotas	

7.4 Carta de aprobación de proyecto por el Comité de ética

1/2



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS



ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO 05 JUL 2011

FECHA: 05 JUL 2011

PROYECTO: PROYECTO DE TESIS: EVALUACIÓN DE UN INGREDIENTE FUNCIONAL PARA EL CONTROL GLICÉMICO Y LIPÍDICO EN HUMANOS

INVESTIGADOR RESPONSABLE: DR. DIEGO GALLEGOS LÓPEZ.

INSTITUCIÓN: MAGÍSTER CS. BIOMÉDICAS MENCIÓN NUTRICIÓN, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE.

Con fecha 04 de julio de 2011, el proyecto ha sido analizado a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de la Guía Internacional de Ética para la Investigación Biomédica que involucra sujetos humanos CIOMS 1992, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

Sobre la base de la información proporcionada en el texto del proyecto el Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, estima que el estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores que mínimos.

Este comité también analizó y aprobó el correspondiente documento de Consentimiento Informado en su versión modificada con fecha 04 de julio de 2011. Se adjunta aprobación de los siguientes documentos: Consentimiento Informado.

En virtud de las consideraciones anteriores el Comité otorga la aprobación ética para la realización del estudio propuesto, dentro de las especificaciones del protocolo.

Teléfono: 9786923 Fax: 9786189 Email: ceiha@med.uchile.cl



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS



05 JUL. 2011

INTEGRANTES DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

NOMBRE	CARGO	RELACIÓN CON LA INSTITUCIÓN
Dr. Manuel Oyarzún	Presidente	Sí
Sra. Marianne Gaudlitz	Vicepresidenta	Sí
Dr. Hugo Amigo	Miembro	Sí
Dr. Leandro Biagini	Miembro	Sí
Dra. Lucia Cifuentes	Miembro	Sí
Sra. Nina Horwitz	Miembro	Sí
Dra. María Eugenia Pinto	Miembro	Sí
Sra. Claudia Marshall	Miembro	No

Santiago, 04 de julio de 2011.

Sra. Marianne Gaudlitz H.
Vicepresidenta

MGH/mva
c.c: Archivo Proy. N° 006-2011.

Teléfono: 9786923 Fax: 9786189 Email: ceiha@med.uchile.cl

7.5 Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Evaluación de un ingrediente funcional para el control glicémico y lipídico en humanos”.

Nombre del Investigador principal: Diego Gallegos López

Institución: Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Teléfono Celular: 97985560 Mail: d_gallegos@med.uchile.cl

Director de Tesis: Dr. Francisco Pérez-Bravo (Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile). fperez@med.uchile.cl

Co-Director Tesis: Dr. Miguel Arredondo Olguín (Laboratorio de Micronutrientes, INTA, Universidad de Chile). marredon@inta.cl

Objetivos: Esta investigación tiene por objetivo: Evaluar un alimento para el control de la azúcar y grasas de la sangre.

Procedimientos:

- 1) Si Ud. acepta participar, ingresará a un programa de intervención de 66 días, en donde se le realizará atención nutricional, es decir, evaluación de su alimentación, mediciones de su peso y talla. Se le tomarán muestras de sangre para determinar su glicemia (azúcar en la sangre), perfil lipídico, insulinemia, prueba de tolerancia a la glucosa, hemoglobina glicosilada, y proteína C reactiva en cuatro oportunidades basal (al inicio del estudio), a los 22, 44 y 66 días.
- 2) Ud. tendrá controles cada tres semanas en el Consultorio Félix de Amesti y/o instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). En este control se le medirá su peso y se hará evaluación de su alimentación junto con el control semanal de azúcar mediante sangre capilar (punción en el dedo anular).
- 3) Durante los primeros 44 días de duración del estudio, en forma semanal se le entregarán yogurts que deberá consumir 3 veces al día de acuerdo a la indicación que le entregue el nutricionista.
- 4) Los resultados de los exámenes le serán entregados a usted (en un plazo máximo de 125 días) y si es necesario se le prestará atención y/o tratamiento nutricional ante cualquier enfermedad encontrada.

Criterios de Elegibilidad: Los requisitos para ingresar al estudio son: hombres o mujeres entre 40 a 60 años, con y sin diabetes tipo 2, querer participar en un estudio, tener disponibilidad de tiempo para realizar controles bioquímicos-nutricionales cada tres semanas y control capilar cada una semana.

Criterios de Exclusión: Se consideran criterios de exclusión para este estudio, individuos que se encuentren en tratamiento insulínico o que estén tomando fármacos para controlar

los lípidos plasmáticos (hipolipemiantes). También aquellos con antecedente de intolerancia a la lactosa o anomalías en la salud gastrointestinal.

Riesgos: La toma de sangre y la punción del dedo puede generar un moretón y/o un pequeño dolor. El consumo de yogurt por 44 días, puede producir meteorismo y/o aumentar la frecuencia que va al baño.

Costos: Toda el programa de intervención no tiene ningún costo para usted

Beneficios: Atención nutricional personalizada, controles semanales, exámenes gratuitos, entrega de toda la información, cero costo por el programa de intervención.

Compensación: El participante que termine y complete el programa de intervención recibirá una compensación económica de \$ 25.000 mil pesos, por una vez.

Confidencialidad: Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estrictamente confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o agencias supervisoras de la investigación. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima.

Voluntariedad: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria.

Complicaciones: Es improbable que presente complicaciones directamente dependientes del consumo del yogurt, pero podría generar meteorismo.

Derechos del participante: Si Ud. requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con:

Investigador: Diego Gallegos, d_gallegos@med.uchile.cl, cel:97985560

Conclusión: Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto "Evaluación de un ingrediente funcional para el control glicémico y lipídico en humanos".

Nombre del sujeto

Firma

Fecha

Diego Gallegos L.
Nombre del investigador

Firma

Fecha

7.6 Resultados de evaluación Sacidad y transito intestinal del IF2

Al finalizar la intervención a cada sujeto que cumplió con el protocolo se aplicó un cuestionario de reacciones adversa e información correspondiente a saciedad y transito intestinal.

Las variables dicotómicas y nominales, se resumen a través de frecuencia y proporciones. Para la comparación entre grupos se usó la prueba Chi 2 o test exacto de Fisher en caso de frecuencias menores a 5.

Todos los análisis se realizaron por protocolo. En todos los casos se considera un valor de $p < 0,05$ como significativo. Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS versión 11.5.

Tabla 15. Frecuencia de saciedad y transito intestinal

Variable	Grupo IF2 (n= 41)		Grupo placebo (n= 41)		P value
	Nº	%	Nº	%	
Mejora Tránsito intestinal	14	34,1	5	12,1	0,017*
Sacidad después de consumo de yogurt	20	48,7	7	17,0	0,001*
Sacidad durante el día	14	34,1	7	17,0	0,045*

Comparación mediante Chi²

* Diferencias significativas entre los grupos mediante Chi²

7.7 Tablas de resultados grupo diabético

Tabla 16. Variación de la mediana en Glicemia, insulina de ayuno desde la línea de base y a los tiempos 22, 44 días en grupo diabético

Variable	Grupo IF2 (n=8)			Grupo placebo (n= 7)			p value
	Q ₁	Mediana	Q ₃	Q ₁	Mediana	Q ₃	
Glicemia mg/dl							
Tiempo basal*	82,4	96,9	121	88,3	114,7	144,8	0,248
Tiempo 22	89,9	113,4	138,7	111,5	123,0	171,3	0,277
Tiempo 44	87,0	106,1	119,6	93,7	115,3	138,5	0,298
Δ 22 - basal	-5,6	7,5	19,0	-1,6	14,2	26,4	0,655
Δ 44 - 22	-30,0	-1,8	4,2	-38,2	-17,7	-6,2	0,180
Δ 44 - basal	-11,0	4,3	8,4	-29,5	- 10,8	2,4	0,298
Insulina de ayuno μUi/ml							
Tiempo basal*	5,8	8,9	13,5	6,9	8,9	13,0	0,700
Tiempo 22	5,5	9,8	12,0	5,5	6,3	9,0	0,338
Tiempo 44	4,4	12,5	13,8	4,7	5,0	11,5	0,355
Δ 22 - basal	-3,4	-1,2	3,8	-7,0	-1,1	0,3	0,898
Δ 44 - 22	-1,4	2,5	3,0	-4,3	-0,4	3,7	0,338
Δ 44 - basal	-2,6	0,1	3,0	-2,8	-2,1	0,1	0,298

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-values fueron determinados mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

(*) Tiempo basal se realizó el análisis estadístico con n=9 para el grupo IF2 y n= 8 para el grupo placebo. Análisis por intención de tratar.

(Δ) Variación entre los tiempos.

Tabla 17. Variación de la mediana en Colesterol total, Triglicéridos, HDL y LDL desde línea de base y a los tiempos 22, 44 días en grupo diabético

Variable	Grupo IF2 (n=8)			Grupo placebo (n= 7)			p value
	Q ₁	Mediana	Q ₃	Q ₁	Mediana	Q ₃	
Colesterol mg/dl							
Tiempo basal*	145,4	191,2	207,9	170,2	201,6	203,5	0,923
Tiempo 22	157,3	178,5	203,3	170,9	181,9	208,2	0,701
Tiempo 44	158,5	177,5	215,4	165,8	189,8	218,7	0,562
Δ 22 - basal	-6,1	2,9	6,9	-30,8	-13,8	0,6	0,180
Δ 44 - 22	-1,0	3,9	26,3	-5,1	7,9	18,9	0,848
Δ 44 - basal	-1,7	4,2	25,4	-35,9	-13,6	17,1	0,232
Triglicéridos mg/dl							
Tiempo basal*	86,1	132,0	224,2	86,1	127,1	251,4	1,000
Tiempo 22	78,0	161,9	226,2	71,2	180,2	283,4	0,798
Tiempo 44	87,9	118,2	252,7	127,4	183,7	201,0	0,452
Δ 22 - basal	-3,9	1,9	51,4	-2,8	15,8	51,4	0,749
Δ 44 - 22	-43,7	11,5	26,5	-60,7	11,5	25,5	0,949
Δ 44 - basal	-13,7	8,0	28,4	-36,7	8,7	41,3	0,643
LDL mg/dl							
Tiempo basal*	79,3	90,0	131,4	81,8	129,5	143,6	0,847
Tiempo 22	78,5	105,6	122,5	92,5	82,9	128,6	0,338
Tiempo 44	88,9	98,6	125,9	93,3	123,0	129,6	0,728
Δ 22 - basal	-8,8	-3,3	6,8	-36,8	-15,0	0,6	0,180
Δ 44 - 22	3,4	10,4	12,2	0,8	11,0	12,9	0,949
Δ 44 - basal	-5,4	5,1	18,6	-28,3	-20,5	24,6	0,247
HDL mg/dl							
Tiempo basal*	43,5	48,1	56,8	42,6	52,5	56,8	0,413
Tiempo 22	47,7	52,6	57,8	43,5	48,9	51,9	0,406
Tiempo 44	47,0	50,9	55,5	48,4	51,6	52,3	0,908
Δ 22 - basal	-0,3	2,8	6,6	-6,0	-1,1	5,4	0,225
Δ 44 - 22	-10,8	-1,1	6,4	-3,1	-0,2	8,7	0,655
Δ 44 - basal	-1,6	-1,1	9,0	-7,0	-1,3	4,4	0,862

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-values fueron determinados mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

(*) Tiempo basal, se realizó el análisis estadístico con n=9 para el grupo IF2 y n= 8 el para grupo placebo. Análisis por intención de tratar.

(Δ) Variación entre los tiempos.

Tabla 18. Variación de la mediana en Peso desde la línea de base y a los tiempos 22, 44 días en grupo diabético

Variable	Grupo IF2 (n=8)			Grupo placebo (n= 7)			p value
	Q ₁	Mediana	Q ₃	Q ₁	Mediana	Q ₃	
Peso kg							
Tiempo basal*	63,6	74,0	91,4	68,0	81,6	88,8	0,773
Tiempo 22	63,7	73,5	90,3	68,5	82,4	85,6	0,753
Tiempo 44	63,4	73,4	89,5	67,5	82,0	85,8	1,000
Δ 22 - basal	-1,2	-0,4	0,0	-2,4	0,0	0,5	0,400
Δ 44 - 22	-1,1	-0,2	0,1	-0,4	0,0	0,2	0,451
Δ 44 - basal	-2,3	-0,7	0,2	-2,0	-0,5	0,1	0,862

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-values fueron determinados mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

(*) Tiempo basal se realizó el análisis estadístico con n=9 para el grupo IF2 y n= 8 para el grupo placebo. Análisis por intención de tratar.

(Δ) Variación entre los tiempos.

7.8 Tabla de resultados grupo obeso

Tabla 19. Variación de la mediana en glicemia, Insulina de ayuno, glicemia postcarga e insulina postcarga desde línea de base y a los tiempos 22, 44 días en grupo obesos

Variable	Grupo IF2 (n=8)			Grupo placebo (n= 8)			p value
	Mediana	Q ₁	Q ₃	Mediana	Q ₁	Q ₃	
Glicemia mg/dl							
Tiempo basal*	89,8	77,8	101,4	78,8	66,9	86,1	0,124
Tiempo 22	81,8	74,1	83,3	89,8	74,5	105,0	0,208
Tiempo 44	87,1	75,3	96,1	95,6	82,9	100,4	0,270
Δ 22 – basal	-11,0	-18,3	0,0	-1,3	-7,3	36,3	0,059
Δ 44 – 22	2,3	-3,4	21,8	2,5	-9,4	10,8	0,674
Δ 44 - basal	4,8	-18,2	17,1	15,4	-2,3	26,9	0,172
Insulina de ayuno μUi/ml							
Tiempo basal*	8,3	5,7	16,3	7,8	5,5	12,5	0,630
Tiempo 22	12,5	8,5	24,8	8,1	7,1	10,3	0,074
Tiempo 44	12,5	5,6	24,7	6,7	4,8	9,4	0,141
Δ 22 – basal	2,9	-5,9	8,5	1,1	-2,8	2,4	0,529
Δ 44 – 22	-3,0	-5,8	3,7	-1,2	-3,7	2,4	0,600
Δ 44 - basal	0,7	-2,2	8,8	-0,9	-3,5	0,3	0,227
Glicemia postcarga mg/dl							
Tiempo basal*	91,5	78,7	104,4	95,1	79,0	102,4	0,700
Tiempo 22	87,2	79,6	95,8	119,0	77,0	146,0	0,141
Tiempo 44	96,3	88,2	110,1	93,8	69,4	113,6	0,753
Δ 22 – basal	-9,3	-15,0	6,0	15,9	-16,1	51,6	0,248
Δ 44 – 22	13,3	- 4,2	21,6	4,5	-7,7	20,0	0,753
Δ 44 - basal	11,2	-19,7	24,8	-3,0	-28,7	19,8	0,462
Insulina postcarga μUi/ml							
Tiempo basal*	48,8	24,6	77,6	35,2	25,2	56,0	0,673
Tiempo 22	67,2	31,0	91,5	29,8	20,2	86,6	0,400
Tiempo 44	42,9	19,0	130,9	13,8	7,9	49,3	0,141
Δ 22 – basal	9,8	-5,0	38,3	8,9	-18,5	49,8	0,753
Δ 44 – 22	-14,6	-42,1	52,7	-17,8	-57,8	-5,8	0,600
Δ 44 - basal	-5,0	-31,2	61,4	-9,9	-26,3	3,3	0,529

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-values fueron determinados mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. (*) Análisis por intención de tratar, con n=9 grupo IF y n=8 placebo. (Δ) Variación entre los tiempos

Tabla 20. Variación de la mediana en HOMA-IR desde línea de base y a los tiempos 22, 44 días en grupo obesos.

Característica	Grupo IF2 (n=8)			Grupo placebo (n= 8)			p value
	Mediana	Q ₁	Q ₃	Mediana	Q ₁	Q ₃	
HOMA-IR							
Tiempo basal ⁺	1,7	1,3	3,2	1,5	0,9	2,5	0,386
Tiempo 22	2,3	1,7	5,0	2,0	1,3	2,5	0,345
Tiempo 44	2,4	1,0	6,1	1,4	1,2	2,3	0,318
Δ 22 - basal	0,4	-1,6	1,4	0,3	-0,4	0,9	0,919
Δ 44 – 22	-0,5	-0,9	0,6	-0,2	-1,0	0,2	1,000
Δ 44 - basal	0,0	-0,5	2,2	0,0	-0,4	0,3	0,753

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-values fueron determinados mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

(⁺)Análisis por intención de tratar con n=9 grupo IF y n=8 placebo.

(Δ) Variación en los tiempos

Tabla 21. Variación de la mediana en Colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL desde línea de base y a los tiempos 22, 44 días en grupo obesos

Característica	Grupo IF2 (n=8)			Grupo placebo (n= 8)			p value
	Mediana	Q ₁	Q ₃	Mediana	Q ₁	Q ₃	
Colesterol mg/dl							
Tiempo basal ⁺	175,6	151,1	203,4	214,1	151,0	234,4	0,360
Tiempo 22	168,1	147,4	206,2	211,3	181,7	222,2	0,074
Tiempo 44	193,9	171,0	202,0	214,0	180,4	219,5	0,093
Δ 22 – basal	-5,0	-18,9	7,0	5,4	-16,1	47,7	0,600
Δ 44 – 22	8,9	-6,4	25,3	-4,1	-11,2	5,6	0,115
Δ 44 – basal	10,4	-9,6	24,3	5,7	-17,3	13,4	0,529
Triglicéridos mg/dl							
Tiempo basal ⁺	96,7	72,4	149,3	114,3	79,0	215,3	0,501
Tiempo 22	107,4	78,5	146,0	152,1	106,0	229,2	0,059
Tiempo 44	147,2	88,6	177,2	120,1	100,5	200,7	0,916
Δ 22 – basal	-5,1	39,9	30,2	11,8	18,9	87,6	0,401
Δ 44 – 22	20,7	10,0	57,9	-12,0	40,8	21,8	0,093
Δ 44 – basal	17,5	12,2	32,3	-1,2	15,3	-1,2	0,074
LDL mg/dl							
Tiempo basal ⁺	94,5	68,9	135,8	127,5	80,4	152,7	0,501
Tiempo 22	98,2	76,5	121,0	123,1	102,9	133,0	0,115
Tiempo 44	110,6	97,4	115,3	124,2	100,6	134,5	0,248
Δ 22 – basal	-6,9	-31,4	13,5	1,8	-19,4	17,6	0,529
Δ 44 – 22	8,8	-10,3	42,5	-1,4	-5,8	1,5	0,462
Δ 44 – basal	7,2	-18,0	28,6	3,9	-20,8	20,2	0,529
HDL mg/dl							
Tiempo basal ⁺	56,5	40,9	70,8	52,6	41,3	57,6	0,248
Tiempo 22	59,0	45,3	64,9	49,8	38,1	69,5	0,753
Tiempo 44	50,3	41,7	62,7	48,1	37,9	64,0	0,834
Δ 22 – basal	6,3	-1,3	8,7	2,7	-4,6	12,3	0,916
Δ 44 – 22	0,8	-10,1	3,3	0,1	-4,0	7,4	0,674
Δ 44 – basal	2,0	-12,5	11,7	-0,2	-3,5	6,8	0,916

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-values fueron determinados mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

(⁺) Análisis por intención de tratar con n=9 grupo IF y n=8 placebo.

(Δ) Variación entre los tiempos

Tabla 22. Variación de la mediana en peso desde línea de base y a los tiempos 22, 44 días en grupo obesos

Característica	Grupo IF2 (n=8)			Grupo placebo (n= 8)			p value
	Mediana	Q ₁	Q ₃	Mediana	Q ₁	Q ₃	
Peso kg							
Tiempo basal ⁺	81,4	72,2	87,9	78,9	65,2	101,4	0,564
Tiempo 22	82,4	74,2	88,9	78,9	65,2	101,4	0,674
Tiempo 44	82,0	72,3	86,9	79,0	65,6	101,1	0,674
Δ 22 – basal	-1,0	-1,2	-0,5	0,0	0,0	0,2	0,007 ^a
Δ 44 – 22	-0,8	-1,3	-0,3	0,1	0,0	0,2	0,001 ^a
Δ 44 - basal	-1,7	-2,7	-1,1	0,1	0,1	0,3	0,001 ^a

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-values fueron determinados mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

(⁺) Análisis por intención de tratar, con n=9 grupo IF y n=8 placebo.

(Δ) Variación en los tiempos

(a) Diferencias significativas entre grupo IF y grupo placebo

7.9 Tabla de resultados grupo no obeso

Tabla 23. Variación de la mediana en glicemia, insulina de ayuno, glicemia postcarga e insulina postcarga desde línea de base y a los tiempos 22, 44 días en grupo no obeso.

Variable	Grupo IF2 (n=6)			Grupo placebo (n= 4)			p value
	Q ₁	Mediana	Q ₃	Q ₁	Mediana	Q ₃	
Glicemia mg/dl							
Tiempo basal ⁺	67,1	84,1	87,9	76,6	83,6	89,3	0,762
Tiempo 22	69,3	77,6	89,5	71,6	80,2	94,1	0,361
Tiempo 44	69,7	83,2	97,0	67,4	78,6	102,1	1,000
Δ 22 – basal	-10,2	0,0	6,5	-7,7	3,1	16,9	0,522
Δ 44 – 22	-2,2	5,3	13,4	-19,6	-4,0	26,0	0,465
Δ 44 - basal	-0,5	0,8	9,1	-13,1	-0,9	21,7	0,522
Insulina de ayuno μUi/ml							
Tiempo basal ⁺	3,9	5,6	12,9	3,0	4,0	6,4	0,352
Tiempo 22	3,5	3,9	6,1	4,1	4,6	6,6	0,143
Tiempo 44	3,8	4,1	6,9	2,6	4,3	7,1	0,465
Δ 22 – basal	-6,7	-2,3	0,3	0,0	1,2	3,1	0,055
Δ 44 – 22	-1,3	0,2	1,6	-2,7	-1,4	2,9	0,715
Δ 44 - basal	-5,8	-0,2	0,2	-0,4	1,9	3,9	0,136
Glicemia postcarga mg/dl							
Tiempo basal ⁺	73,7	86,0	102,1	86,7	92,5	119,7	0,352
Tiempo 22	63,6	71,5	87,1	68,4	82,1	90,8	0,273
Tiempo 44	67,8	80,6	112,5	70,8	91,3	98,5	0,584
Δ 22 – basal	-31,0	-10,2	4,4	-24,3	-13,8	0,9	0,831
Δ 44 – 22	-6,3	16,9	21,4	1,6	7,9	9,6	0,201
Δ 44 - basal	-18,3	4,5	25,9	-22,9	-9,1	8,3	0,522
Insulina postcarga μUi/ml							
Tiempo basal ⁺	9,3	23,0	74,8	5,3	18,2	106,2	0,762
Tiempo 22	13,2	17,3	52,7	9,7	15,9	20,0	0,855
Tiempo 44	6,0	28,0	62,4	10,5	12,8	15,8	0,855
Δ 22 – basal	-20,3	-5,1	2,6	-4,7	3,7	9,4	0,136
Δ 44 – 22	-3,8	3,5	22,3	-7,5	-3,0	4,0	0,100
Δ 44 - basal	-43,4	-11,1	41,8	-98,2	-15,1	85,7	0,855

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-valores

fueron determinados mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras

independientes. (+) Tiempo basal se realizó el análisis estadístico con n=8 para cada

grupo, análisis por intención de tratar. (Δ) Variación entre los tiempos

Tabla 24. Variación de la mediana en Colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL desde línea de base y a los tiempos 22, 44 días en grupo no obeso.

Características	Grupo IF2 (n=6)			Grupo placebo (n= 4)			p value
	Q ₁	Mediana	Q ₃	Q ₁	Mediana	Q ₃	
Colesterol mg/dl							
Tiempo basal [†]	168,8	220,9	248,3	160,6	202,7	227,1	0,476
Tiempo 22	182,7	207,4	237,8	165,6	196,2	230,9	0,273
Tiempo 44	189,4	213,3	236,8	168,0	196,9	260,1	0,273
Δ 22 – basal	-22,7	-2,4	16,6	-38,9	-13,6	9,0	0,670
Δ 44 – 22	3,1	8,5	14,2	-3,9	3,9	32,3	0,465
Δ 44 – basal	-2,4	3,1	24,1	-33,5	-6,8	35,5	0,670
Triglicéridos mg/dl							
Tiempo basal [†]	112,8	142,7	198,7	78,9	116,2	122,4	0,114
Tiempo 22	107,7	162,6	179,4	91,3	94,3	136,7	0,144
Tiempo 44	104,0	161,9	260,7	91,3	116,0	128,9	0,144
Δ 22 – basal	-37,1	-5,0	22,5	-27,4	-24,3	19,3	0,670
Δ 44 – 22	-6,6	0,2	79,0	-17,0	1,8	29,1	0,361
Δ 44 – basal	-16,7	-0,3	49,3	-27,8	-3,3	20,6	0,670
LDL mg/dl							
Tiempo basal [†]	66,3	147,5	160,5	97,5	120,3	154,9	0,914
Tiempo 22	101,7	131,9	147,6	81,4	109,9	163,9	0,465
Tiempo 44	106,4	132,2	142,0	85,8	111,5	189,4	0,465
Δ 22 – basal	-22,6	-6,6	33,0	-38,6	-11,9	12,2	0,394
Δ 44 – 22	-11,0	-5,9	3,3	1,3	3,7	26,3	0,045 ^a
Δ 44 – basal	-9,3	-2,8	20,8	-36,3	-3,8	39,8	0,831
HDL mg/dl							
Tiempo basal [†]	34,6	54,8	75,3	38,8	47,8	67,2	0,672
Tiempo 22	44,9	47,5	64,4	42,2	61,7	69,0	0,855
Tiempo 44	39,6	50,0	70,6	49,4	58,2	63,7	0,855
Δ 22 – basal	-10,0	5,5	13,6	-6,8	0,7	9,2	0,670
Δ 44 – 22	-5,2	0,7	8,9	-9,5	0,0	7,5	0,831
Δ 44 – basal	-5,7	-2,4	4,1	-12,3	0,3	9,2	0,831

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-values fueron determinados mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

([†]) Tiempo basal se realizó el análisis estadístico con n=8 para cada grupo. Análisis por intención de tratar

(Δ) Variación entre los tiempos

(^a) Diferencias significativas entre grupo IF2 y grupo placebo.

Tabla 25. Variación de la mediana en HOMA-IR desde línea de base y a los tiempos 22, 44 días en grupo no obeso.

Características	Grupo IF2 (n=6)			Grupo placebo (n= 4)			p value
	Q ₁	Mediana	Q ₃	Q ₁	Mediana	Q ₃	
HOMA -IR							
Tiempo basal ⁺	0,8	1,0	2,7	0,6	0,7	1,4	0,257
Tiempo 22	0,6	0,7	1,3	0,8	1,0	1,8	0,114
Tiempo 44	0,7	0,9	1,5	0,6	1,1	2,0	0,715
Δ 22 – basal	-1,3	-0,4	0,0	0,1	0,2	0,7	0,010 ^a
Δ 44 – 22	-0,1	0,1	0,2	-0,3	-0,1	0,3	0,714
Δ 44 - basal	-1,2	0,0	0,1	-0,2	0,3	0,9	0,257

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-values fueron determinados mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

(⁺) Tiempo basal se realizó el análisis estadístico con n=8 para cada grupo. Análisis por intención de tratar

(Δ) Variación entre los tiempos

(^a) Diferencias significativas entre grupo IF2 y grupo placebo.

Tabla 26. Variación de la mediana en Peso desde línea de base y a los tiempos 22, 44 días en grupo no obeso.

Características	Grupo IF2 (n=6)			Grupo placebo (n= 4)			P value
	Q ₁	Mediana	Q ₃	Q ₁	Mediana	Q ₃	
Peso kg							
Tiempo basal ⁺	60,5	63,4	68,6	60,5	60,9	77,5	0,610
Tiempo 22	60,1	63,5	68,1	60,6	60,9	78,3	0,521
Tiempo 44	59,5	62,9	68,0	60,1	61,1	79,4	0,762
Δ 22 - basal	-0,6	-0,3	0,0	0,0	0,1	0,7	0,054
Δ 44 – 22	-0,7	-0,4	-0,1	-0,4	0,2	1,1	0,054
Δ 44 - basal	-1,0	-0,6	-0,2	-0,3	0,2	1,8	0,068

Los valores son la mediana, el percentil 25 (Q₁) y el percentil 75 (Q₃). Los p-values fueron determinados mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

(⁺) Tiempo basal se realizó el análisis estadístico con n=8 para cada grupo. Análisis por intención de tratar

(Δ) Variación entre los tiempos