

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 858 507**

51 Int. Cl.:

A23C 9/20 (2006.01)

A61K 31/525 (2006.01)

A61K 31/7004 (2006.01)

A61K 35/744 (2015.01)

A61K 35/745 (2015.01)

A61K 35/747 (2015.01)

A61K 31/592 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2015 PCT/EP2015/068183**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16020485**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2015 E 15750345 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020 EP 3177150**

54 Título: **Combinación de vitamina D con cinc y su uso**

30 Prioridad:

08.08.2014 EP 14180396

08.08.2014 EP 14180399

08.08.2014 EP 14180401

08.08.2014 EP 14180403

22.05.2015 EP 15168958

05.06.2015 EP 15170881

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2021

73 Titular/es:

SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A (100.0%)
Entre-deux-Villes
1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

SILVA ZOLEZZI, IRMA;
MINEHIRA CASTELLI, KAORI y
SAKAMOTO, KEI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 858 507 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinación de vitamina D con cinc y su uso

5 Ámbito de la presente invención

La presente invención se refiere a una combinación de vitamina D y cinc para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la alteración de la tolerancia a la glucosa y/o la diabetes tipo II y/o la diabetes mellitus gestacional y/o para evitar una enfermedad relacionada con cualquiera de dichos problemas en un sujeto.

10

Antecedentes

15

La glucosa es uno de los nutrientes clave que proporciona energía vital a las células vivas de nuestros órganos. La glucosa puede proceder de los alimentos y también puede ser sintetizada originalmente por el hígado y el riñón durante un estado de ayuno. Durante la digestión, los carbohidratos de los alimentos glucídicos se transforman en glucosa, que atraviesa la pared intestinal y pasa al torrente sanguíneo. Esta entrada de glucosa al torrente sanguíneo produce un aumento del nivel de glucosa en sangre.

20

25

30

El nivel de glucosa en sangre está estrechamente regulado por una hormona, la insulina. A medida que aumenta el nivel de glucosa en sangre, el páncreas secreta insulina. La insulina es la hormona responsable de llevar la glucosa a los tejidos sensibles a la insulina, como el hígado, los músculos y los tejidos adiposos, rebajando así el nivel de glucosa en sangre. Sin embargo algunos sujetos no responden adecuadamente a la insulina, porque tienen una resistencia o una baja sensibilidad a la insulina, lo cual puede ser debido a que los receptores de insulina en los tejidos sensibles a la insulina no respondan adecuadamente a ella. Como respuesta a una respuesta inadecuada a la insulina, el páncreas puede secretar más insulina para compensar. Se puede considerar que estos sujetos tienen una tolerancia a la glucosa alterada (en lo sucesivo IGT). A la larga es posible que el páncreas no satisfaga esta mayor necesidad de insulina del cuerpo, lo que lleva a la diabetes tipo II. Según la Organización mundial de la salud, al menos 171 millones de personas en todo el mundo padecían diabetes tipo II. Su incidencia está aumentando rápidamente y se estima que para el 2030 este número casi se duplicará. La tolerancia deficiente a la glucosa (también conocida como prediabetes) tiene una incidencia aun mayor, y se ha estimado que en los Estados Unidos más de uno de cada tres adultos son "prediabéticos" o tienen una IGT.

35

La resistencia a la insulina (baja sensibilidad a la insulina) en mujeres embarazadas ocurre por cambios hormonales que ayudan a asegurar la transferencia de nutrientes de la embarazada al feto. Como se ha dicho arriba, el páncreas puede secretar más insulina como respuesta a tal resistencia y, con el tiempo, dejar de satisfacer la mayor necesidad de insulina del cuerpo. Cualquier grado de intolerancia a la glucosa al inicio o primer reconocimiento del embarazo se designa como diabetes mellitus gestacional (en lo sucesivo DMG). En todo el mundo la DMG afecta hasta al 15% de las mujeres embarazadas, y solo en la India se estima que 4 millones de mujeres tienen DMG.

40

45

La intolerancia a la glucosa y/o diabetes de tipo II se relaciona con un mayor riesgo de padecer varias enfermedades, por ejemplo enfermedad cardiovascular (en lo sucesivo ECV). La ECV representa aproximadamente el 20% de todas las muertes anuales en todo el mundo y sigue siendo una de las principales causas de muerte, tanto en el mundo desarrollado como en desarrollo. La DMG es un trastorno del embarazo que puede aumentar el riesgo de una serie de afecciones materno-fetales.

50

Los cambios en la dieta y el estilo de vida, incluidos hábitos dietéticos más saludables y mayor ejercicio, pueden ser muy eficaces para mejorar la IGT y prevenir la diabetes de tipo II; sin embargo, el cumplimiento por parte del paciente puede ser problemático. Existen fármacos como las biguanidas y las tiazolidindionas para mejorar la sensibilidad a la insulina o la diabetes de tipo II. Sin embargo, muchos de ellos tienen efectos secundarios no deseados y no se pueden usar durante el embarazo. Además, no hay ninguna práctica de administrar tales fármacos para prevenir la IGT.

55

La patente CN 104509849 A describe un nutriente para controlar la ganancia de peso durante el período de gestación de mujeres embarazadas y encamadas antes y después del parto, el cual se caracteriza por estar compuesto por los siguientes ingredientes nutricionales: grasas, glucosa, DHA, proteínas, sales inorgánicas (incluido hierro, magnesio, calcio, cinc, yodo, fósforo, selenio y manganeso), vitaminas (incluida vitamina A, vitamina D, vitamina B1, vitamina B2, ácido nicotínico, ácido fólico y vitamina C).

60

La patente US2010/178281 describe el uso de bacterias probióticas en la elaboración de una composición para ser administrada a una mujer durante al menos el tercer trimestre del embarazo, a fin de prevenir la diabetes gestacional, normalizando la concentración de glucosa plasmática y/o aumentando la sensibilidad a la insulina.

65

El artículo de Raakel Luoto y otros, en British Journal of Nutrition, vol. 103, nº 12, del 4 de febrero de 2010, páginas 1792-1799, XP055030014, describe un estudio para determinar la seguridad y la eficacia de la orientación dietética a base de suplementos probióticos perinatales mediante la evaluación de los resultados del embarazo y del crecimiento fetal e infantil durante los 24 meses de seguimiento.

La patente US2006/088574 A1 describe unos suplementos nutricionales que incluyen preferiblemente carbohidratos de digestión lenta, lo cual los hace efectivos para mantener los niveles de glucosa en sangre a unos valores normales. Estos suplementos nutricionales pueden servir para personas diabéticas, diabéticas latentes, gestantes y/o lactantes, geriátricas y para aquellas personas que tengan o desarrollen otro tipo de intolerancia a la glucosa o una enfermedad cardiovascular.

Por consiguiente hay que encontrar formas alternativas de mejorar la sensibilidad a la insulina y tratar o prevenir una IGT y/o una diabetes de tipo II y/o una DMG, y/o para prevenir una afección relacionada con cualquiera de las citadas anteriormente en un sujeto.

Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que se puede utilizar una combinación de vitamina D y cinc para mejorar la absorción de glucosa en células de mamíferos. Inesperadamente se encontró que la vitamina D y el cinc, empleados de forma combinada, tienen un efecto más que aditivo, o sinérgico, en la mejora de la absorción de glucosa por las células de los mamíferos, sobre todo por las células musculares de los mamíferos.

Resumen de la presente invención

La presente invención se expone en las reivindicaciones.

Se emplea una combinación de cinc y vitamina D, o una composición que contiene vitamina D y cinc, para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la intolerancia a la glucosa y/o la diabetes de tipo II y/o la DMG, y/o para prevenir una afección relacionada con cualquiera de los antedichas, en un sujeto, p.ej. en un mamífero tal como un humano, un gato o un perro. En el caso de la GDM, el sujeto puede ser un mamífero gestante o su progenie.

Una baja sensibilidad a la insulina, una IGT, la diabetes de tipo II y/o la DMG están relacionadas con un mayor riesgo de padecer diversas enfermedades. Una baja sensibilidad a la insulina, la intolerancia a la glucosa y/o la diabetes de tipo II pueden estar relacionadas, por ejemplo, con una o más dolencias como ECV, accidentes cerebrovasculares y problemas circulatorios que en casos extremos pueden inducir amputaciones, retinopatía diabética, insuficiencia renal, pérdida auditiva y deterioro de la capacidad cognitiva.

La DMG puede estar relacionada, por ejemplo, con un parto prematuro o un alumbramiento por cesárea, una lesión de la madre o del bebé durante el parto, distocia de hombros, macrosomía, concentración excesiva de glucosa en la sangre del hijo, exceso de peso/adiposidad y trastornos metabólicos conexos, p.ej. diabetes de tipo II, enfermedad del hígado graso y obesidad, inmediatamente después del nacimiento y luego durante la vida del hijo, así como un mayor riesgo de la madre de tener o desarrollar diabetes de tipo 2 inmediatamente después del parto y más adelante en la vida.

Al mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir una IGT y/o diabetes de tipo II y/o DMG, una combinación de cinc y vitamina D o una composición que contenga vitamina D y cinc también se puede usar para tratar o prevenir en un sujeto afecciones relacionadas como las que aquí se han enumerado.

Una combinación de cinc y vitamina D puede ser aún más eficaz para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la IGT y/o la diabetes de tipo II y/o la DMG en un sujeto, si se usa conjuntamente con mioinositol (*cis*-1,2,3,5-*trans*-4,6-ciclohexanohexol) y/o uno o más probióticos, y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12. Por lo tanto, una composición que contenga cinc y vitamina D también puede contener opcionalmente mioinositol (*cis*-1,2,3,5-*trans*-4,6-ciclohexanohexol) y/o uno o más probióticos, y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12. Dicha composición puede ser más efectiva para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la IGT y/o la diabetes tipo II y/o la DMG en un sujeto.

Una combinación de cinc y vitamina D, opcionalmente con mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12, opcionalmente incluidas en una composición, se puede administrar a un sujeto por vía enteral.

La combinación de cinc y vitamina D, opcionalmente con mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12, se puede administrar o utilizar de cualquier forma adecuada para la ingestión por un sujeto. Puede estar incluida en una composición que contenga cinc y vitamina D, y uno o más de los otros ingredientes opcionales, tal como se expone aquí. Dicha composición puede ser, por ejemplo, un producto nutricional, un producto alimenticio, un producto alimenticio funcional, un producto para el envejecimiento saludable, un producto lácteo, un suplemento nutricional, una formulación farmacéutica, un producto bebible o un producto alimenticio para mascotas.

La combinación de cinc y vitamina D, y/o una composición que contenga vitamina D y cinc, se puede emplear en la elaboración de un medicamento para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir una intolerancia a la glucosa y/o la diabetes de tipo II y/o la DMG y/o para prevenir una afección relacionada con cualquiera de las citadas anteriormente en un sujeto.

Figuras

FIG. 1 - Gráfico que ilustra el efecto del cloruro de cinc, en ausencia de insulina, sobre la captación de glucosa en las células musculares diferenciadas L6 tras una incubación de 2 horas.

FIG. 2 - Gráfico que ilustra el efecto de la 1,25-dihidroxitamina D3, en presencia y ausencia de insulina, sobre la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 tras una incubación de 2 horas.

FIG. 3 - Gráfico que ilustra el efecto de la combinación de cloruro de cinc y 1,25-dihidroxitamina D3, en presencia y ausencia de insulina, sobre la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 tras una incubación de 2 horas.

FIG. 4 - Gráfico que ilustra el efecto del cloruro de cinc, en presencia y ausencia de insulina, sobre la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina tras una incubación de 2 horas.

FIG. 5 - Gráfico que ilustra el efecto de la 1,25-dihidroxitamina D3, en presencia y ausencia de insulina, sobre la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina tras una incubación de 2 horas.

FIG. 6 - Gráfico que ilustra el efecto de la combinación de cloruro de cinc y 1,25-dihidroxitamina D3, en presencia y ausencia de insulina, sobre la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina tras una incubación de 2 horas.

FIG. 7 - Gráfico que ilustra el efecto del cloruro de cinc, en presencia y ausencia de insulina, sobre la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 tras una incubación de 24 horas.

FIG. 8 - Gráfico que ilustra el efecto de la 1,25-dihidroxitamina D3, en presencia y ausencia de insulina, sobre la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 tras una incubación de 24 horas.

FIG. 9 - Gráfico que ilustra el efecto de la combinación de cloruro de cinc y 1,25-dihidroxitamina D3, en presencia y ausencia de insulina, sobre la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 tras una incubación de 24 horas.

FIG. 10 - Gráfico que ilustra el efecto del cloruro de cinc, en presencia y ausencia de insulina, sobre la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina tras una incubación de 24 horas.

FIG. 11 - Gráfico que ilustra el efecto de la 1,25-dihidroxitamina D3, en presencia y ausencia de insulina, sobre la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina tras una incubación de 24 horas.

FIG. 12 - Gráfico que ilustra el efecto de la combinación de cloruro de cinc y 1,25-dihidroxitamina D3, en presencia y ausencia de insulina, sobre la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina tras una incubación de 24 horas.

Descripción detallada

En un primer aspecto de la presente invención se proporciona una combinación de cinc y vitamina D para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir una IGT y/o la diabetes de tipo II y/o la DMG, y/o para prevenir una afección relacionada con cualquiera de las citadas anteriormente en un sujeto.

Tal como se emplea aquí, el término "sujeto" se refiere a un mamífero y más concretamente a un gato, un perro o una persona. El ser humano puede ser un adulto, un niño o un bebé, incluido un bebé prematuro. En el caso de la DMG, el término mamífero se refiere a un mamífero gestante y/o a su descendencia, p.ej. a una gata, una perra o una mujer gestante o a la descendencia de dicha gata, perra o mujer gestante.

Se puede determinar si un mamífero tiene o no una IGT o diabetes de tipo II midiendo en ayunas su concentración de glucosa y/o de HbA1c, o realizando una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTOG). El especialista en la materia estará familiarizado con estas pruebas y con los criterios para diagnosticar una IGT o la diabetes de tipo II. Los criterios para diagnosticar una IGT o la diabetes tipo II en las personas han sido establecidos por las pautas de atención médica en diabetes (2014) de la Asociación estadounidense de diabetes. Se considera que un sujeto humano tiene una IGT (estado prediabético) si su concentración plasmática de glucosa en ayunas es igual o superior a 5,6 mmol/l, o si su nivel de HbA1c en ayunas está comprendido entre 5,7-6,4%, o si su nivel de glucosa en sangre oscila entre 7,8 y 11,0 mmol/l, a las 2 horas de haber tomado una bebida con 75 gramos de glucosa. Se considera que una persona tiene diabetes de tipo II si su concentración plasmática de glucosa en ayunas es igual o superior a 7,0 mmol/l, o si su HbA1c en ayunas es superior al 6,5% o superior a 11,1 mmol/l, a las 2 horas de haber tomado una bebida con 75 gramos de glucosa.

Tal como se emplea aquí, el término "GDM" se refiere a cualquier grado de intolerancia a la glucosa al inicio o primer reconocimiento del embarazo.

Se puede determinar si un mamífero tiene DMG o no midiendo su concentración plasmática de glucosa en ayunas o llevando a cabo una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTOG). El especialista en la materia estará familiarizado con estas pruebas y los criterios para diagnosticar una intolerancia a la glucosa y, por tanto, la GDM. Según los criterios establecidos por la Academia nacional de bioquímica clínica (*National Academy of clinical biochemistry*, NACB) y las directrices del Grupo de estudio de la asociación internacional de diabetes y embarazo (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*, IADPSG), publicadas por la Asociación estadounidense de química clínica (*American Association for clinical chemistry*, AACC), se considera que una mujer embarazada tiene DMG cuando su concentración plasmática de glucosa en ayunas es igual o superior a 5,1 mmol/l o su concentración de glucosa en sangre es superior a 10 mmol/l, 1 hora después de haber tomado una bebida con 75 gramos de glucosa, o superior

a 8,5 mmoles/l, a las 2 horas de haber tomado una bebida con 75 gramos de glucosa.

Tal como se emplea aquí, el término “tratar” también incluye la mejora y/o el alivio de una afección, es decir, la mejora y/o el alivio de los síntomas de la afección. Por ejemplo, puede incluir la disminución de la gravedad de la afección que padezca el sujeto.

Tal como se emplea aquí, el término “prevenir” se refiere a la prevención de la aparición o a la disminución del riesgo de aparición de una afección en un sujeto.

Tal como se emplea aquí, el término “vitamina D” se refiere a la vitamina D, a un precursor de ella y/o a un metabolito de la misma.

Tal como se emplea aquí, el término “precursor” se refiere a cualquier sustancia administrada, p.ej. ingerida, por un sujeto y utilizado por el cuerpo de dicho sujeto para producir y/o formar un compuesto concreto.

Tal como se emplea aquí, el término “metabolito” se refiere a cualquier sustancia producida y/o formada por el cuerpo de un sujeto a partir de un compuesto concreto tras su administración, p.ej. ingestión. Incluye las formas activas y los catabolitos de un compuesto.

En la presente invención se puede utilizar cualquier fuente o forma de vitamina D apta para ser ingerida por el sujeto.

En particular, la vitamina D puede ser vitamina D2, vitamina D3, un precursor de la vitamina D elegido del grupo formado por 7-deshidrocolecalfiferol, un metabolito de la vitamina D elegido del grupo formado por 25-hidroxitamina D3, 1,25-dihidroxitamina D3, 25-hidroxitamina D2, 1,25-dihidroxitamina D2 y una combinación de cualquiera de los anteriores.

Más concretamente, la vitamina D es vitamina D3, un metabolito de la vitamina D elegido del grupo formado por 25-hidroxitamina D3, 1,25-dihidroxitamina y una combinación de cualquiera de los anteriores. La vitamina D3 es sobre todo el colecalfiferol.

Se puede usar cualquier fuente o forma de cinc adecuada para ser ingerida por el sujeto gestante. El cinc puede ser, en particular, una sal de cinc tal como cloruro de cinc, picolinato de cinc, sulfato de cinc, óxido de cinc, acetato de cinc, carbonato de cinc y combinaciones de los anteriores.

El cinc es sobre todo cloruro de cinc.

En una forma de ejecución se usa una combinación de cinc y vitamina D junto con mioinositol y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12 y/o uno o más probióticos.

La combinación de cinc y vitamina D con mioinositol (cis-1,2,3,5-trans-4,6-ciclohexanohecol) y/o uno o más probióticos y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12 puede ser particularmente efectiva para mejorar la sensibilidad a la insulina y tratar y/o prevenir una IGT y/o la diabetes tipo II y/o la DMG y/o para prevenir una afección relacionada con cualquiera de las citadas anteriormente en un sujeto. Una combinación de vitamina D y cinc con uno o más de estos ingredientes mencionados puede producir un efecto de mejora superior al de la mera combinación de cinc y vitamina D.

En la presente invención se puede usar cualquier fuente o forma de mioinositol apta para ser ingerida por el sujeto.

Tal como se emplea aquí, el término mioinositol, se refiere al mioinositol (cis-1,2,3,5-trans-4,6-ciclohexanohecol) y/o a un metabolito del mismo.

Se puede escoger un metabolito de mioinositol del grupo formado por D-quiro-inositol y L-quiro-inositol. En particular, el metabolito es D-quiro-inositol.

En la presente invención se puede usar cualquier fuente o forma de las vitaminas B2, B6 y B12 que resulte adecuada para ser ingerida por el sujeto.

Tal como se emplea aquí, el término vitamina B12 se refiere a la vitamina B12 y/o a un metabolito de la misma. Tal como se emplea aquí, el término vitamina B6 se refiere a la vitamina B6 y/o a un metabolito de la misma. Tal como se emplea aquí, el término vitamina B2 se refiere a la vitamina B2 y/o a un metabolito de la misma.

En particular la vitamina B6 puede ser hidrocloreuro de piroxidina y/o un metabolito de la vitamina B6 seleccionado del grupo formado por 5'-fosfato de piridoxal (en lo sucesivo PLP).

En particular la vitamina B12 puede ser cianocobalamina y/o un metabolito de la vitamina B12 seleccionado del grupo formado por hidroxocobalamina, metilcobalamina, adenosilcobalamina y una combinación de cualquiera de ellos.

En particular la vitamina B2 puede ser riboflavina, como p.ej. la riboflavina vendida con la marca comercial Riboflavin Universal y/o un metabolito de la vitamina B2 elegido del grupo formado por mononucleótido de flavina (en lo sucesivo FMN), dinucleótido de flavina-adenina (en lo sucesivo FAD) y sales de los mismos, p.ej. la sal sódica de riboflavina-5'-fosfato y una combinación de cualquiera de los anteriores.

Tal como se usa aquí, el término probiótico se refiere a bacterias probióticas vivas, bacterias probióticas no replicantes, bacterias probióticas muertas, bacterias probióticas inviables, fragmentos de bacterias probióticas tales como ADN, metabolitos de bacterias probióticas, compuestos citoplásmicos de bacterias probióticas, materiales de la pared celular de las bacterias probióticas, sobrenadantes de cultivos de bacterias probióticas y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

Particularmente el probiótico son bacterias probióticas vivas, bacterias probióticas no replicantes, bacterias probióticas muertas, bacterias probióticas inviables y cualquier combinación de ellas. El probiótico es sobre todo una bacteria probiótica viva.

La bacteria o bacterias pueden ser cualquier bacteria de ácido láctico, bifidobacteria o una combinación de las mismas, en la cual dichas bacterias de ácido láctico y bifidobacterias tengan unas propiedades probióticas comprobadas. Como ejemplos no limitativos de cepas de bacterias del ácido láctico cabe mencionar: *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, que vende, entre otros, Valio Oy de Finlandia con la marca comercial LGG y *Lactobacillus rhamnosus* depositada por el centro de investigación y desarrollo de Nestlé Shanghai Ltd (13 Qiao Nan, Cao An Road, Jiading District, Shanghai 201812, PR China) en el Centro de colección de cultivos de China (China Culture Collection Center, CGMCC), y que está disponible bajo el número de registro CGMCC 1.3724. Como ejemplos no limitativos de cepas de bifidobacterias cabe citar: *Bifidobacterium lactis*, depositada en la Collection Nationale de Cultures De Microorganismes (CNCM) como CNCM I-3446, que vende, entre otras, la compañía Christian Hansen de Dinamarca con la marca comercial Bb12, *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999, que vende Morinaga Milk Industry Co. Ltd. de Japón con la marca comercial BB536, la cepa de *Bifidobacterium breve* que vende Danisco con la marca comercial Bb-03, la cepa de *Bifidobacterium breve* que vende Morinaga con la marca comercial M-16V y la cepa de *Bifidobacterium breve* que vende el Institut Rosell (Lallemand) con la marca comercial R0070.

En una forma de ejecución particular, el o los probióticos son una mezcla de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 y *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446.

El *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 y el *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 se pueden usar en una relación de 1:99 hasta 99:1; no obstante, se utilizarán concretamente en una relación de 1:2 hasta 2 a 1, sobre todo de 1:1.

La combinación de vitamina D y cinc, junto con cualquier ingrediente opcional, p.ej. con mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12, puede usarse en cualquier dosis efectiva que sea beneficiosa para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir una IGT y/o la diabetes de tipo II y/o la DMG, y/o para prevenir una afección relacionada con cualquiera de las citadas anteriormente en un sujeto.

Una dosis efectiva puede ser cualquier dosis que mejore, en cualquier grado, la sensibilidad a la insulina y/o una IGT y/o la diabetes tipo II y/o la DMG en un sujeto.

Entra en el ámbito del especialista en la materia establecer una dosis efectiva. Una dosis efectiva puede determinarse, por ejemplo, probando el efecto de una dosis en la concentración plasmática de glucosa de un sujeto en ayunas, o la concentración de HbA1c en ayunas, o realizando una OGTT. Una dosis efectiva debería mejorar en el sujeto en ayunas la concentración plasmática de glucosa y/o la concentración de HbA1c, y/o rebajar la respuesta glucémica del sujeto.

Una dosis efectiva dependerá normalmente del tipo, edad, estatura y estado de salud del sujeto, de su estilo de vida del sujeto y también de su herencia genética.

Una dosis particularmente útil de vitamina D es de 1,5 hasta 100 µg o de 10 µg.

Una dosis particularmente útil de cinc es de 1,1 hasta 40 mg o de 10 mg.

Una dosis particularmente útil de mioinositol, si está presente, es de 0,2 hasta 5 mg, 1,5 hasta 5 mg, 2 hasta 4 g.

Una dosis particularmente útil del uno o más probióticos, si están presentes, es de 10^5 hasta 10^{12} unidades formadoras de colonias (ufc) o de 10^7 hasta 10^{11} ufc.

Una dosis particularmente útil de vitamina B6, si está presente, es de 0,19 hasta 19 mg o de 2,6 mg. Una dosis particularmente útil de vitamina B12, si está presente, es de 0,26 hasta 26 µg o de 5,2 µg.

Una dosis particularmente útil de vitamina B2, si está presente, puede ser de 0,14 hasta 14 mg, de 1 hasta 2,5 mg, de 1,5 hasta 2 mg o de 1,8 mg.

Tal como se emplea aquí, el término “dosis” se refiere a una cantidad diaria que se administra a un sujeto. La cantidad o dosis diaria se puede administrar de una vez o se puede distribuir en varias administraciones a lo largo de un día. La dosis puede administrarse por cualquier método conocido, en particular por vía enteral, p.ej. oralmente.

5 La(s) dosis se pueden administrar en cualquier momento, p.ej. durante el día o la noche. La dosis puede resultar especialmente efectiva si se administra antes de que el sujeto ingiera alimentos o bebidas, p.ej. en una comida o un refrigerio.

10 En una forma de ejecución, la dosis se distribuye en 2 administraciones, en concreto una por la mañana y otra por la noche, en particular antes del desayuno y antes de la cena.

Tal como se emplea aquí, el término “desayuno” se refiere a la primera comida del día.

15 Tal como se emplea aquí, el término “cena” se refiere a la última comida del día.

Los requisitos de dosificación pueden ser de 2 administraciones al día, en particular 2 de administraciones al día antes de cualquier alimento o bebida. Más concretamente 2 administraciones al día, de las que una se realiza por la mañana y la otra por la tarde. Todavía más concretamente 2 administraciones al día, de las que una se realiza por la mañana antes del desayuno y la otra por la noche antes de la cena.

25 En el tratamiento y/o en la prevención de la DMG y en la prevención de una afección relacionada con ella en un sujeto gestante y/o en su progenie, la combinación de cinc y vitamina D, junto con el mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12, sirve para ser administrada a un sujeto que vaya a quedar en estado de gestación, a un sujeto gestante y/o a un sujeto lactante. En particular debe administrarse a un sujeto que vaya a quedar en estado de gestación y/o a un sujeto gestante. Sobre todo es para ser administrada a una mujer embarazada.

30 La administración de una combinación de cinc y vitamina D, opcionalmente en combinación con el mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12, a un sujeto que vaya a quedar en estado de gestación puede tener lugar, por ejemplo, durante al menos 1, 2, 3 o 4 meses antes de la gestación o del embarazo deseado. La administración de una combinación de cinc y vitamina D, opcionalmente en combinación con el mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12, a un sujeto gestante puede tener lugar completa o parcialmente durante el embarazo, p.ej. durante al menos 4, al menos 8, al menos 12, al menos 16, al menos 20, al menos 24, al menos 28, o al menos 36 semanas, dependiendo del período gestacional del sujeto. La administración también puede continuar total o parcialmente durante el período de lactancia de dicho sujeto.

Como el riesgo de DMG aumenta durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, la administración puede ser especialmente beneficiosa en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

40 La vitamina D y el cinc, más el mioinositol, uno o más probióticos y una o más de las vitaminas B2, B6 y B12, pueden prepararse conjuntamente en un formato que facilite la liberación continua de dichas vitaminas o uno o más probióticos, lo cual permite consumir estos compuestos con menor frecuencia, mientras el cuerpo va recibiendo constantemente una cantidad suficiente de ellos.

45 La vitamina D y el cinc se pueden administrar de manera separada, secuencial o simultánea.

50 La vitamina D y el cinc, cuando se usan en combinación con mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12, pueden administrarse en la misma composición que dicho mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12. Alternativamente, el mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más vitaminas B2, B6 y B12 pueden administrarse aparte de dicha vitamina D y/o el cinc; p.ej. la vitamina D y el cinc (opcionalmente con mioinositol y una o más de las vitaminas B2, B6 y B12) se pueden administrar aparte de dicho o dichos probióticos. La administración separada puede ser independiente pero simultánea, p.ej. la vitamina D y el cinc (opcionalmente con mioinositol y una o más vitaminas B6, B12 y D) se pueden administrar al mismo tiempo pero aparte de dicho o dichos probióticos, p.ej. en dos tabletas separadas. La vitamina D y el cinc (opcionalmente con mioinositol y una o más de las vitaminas B2, B6 y B12) pueden administrarse, por ejemplo, rápida y consecutivamente por separado, p.ej. a los 5, 4, 3, 2, 1 minutos respecto a dicho o dichos probióticos.

60 La vitamina D y el cinc, opcionalmente en combinación con el mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más vitaminas B2, B6 y B12, y cualquier otro ingrediente opcional, se pueden administrar o emplear en cualquier forma idónea para ser ingerida por el sujeto. Por ejemplo, pueden emplearse en forma de una composición, como p.ej. un producto nutricional, un producto alimenticio, un producto alimenticio funcional, un producto para el envejecimiento saludable, un producto lácteo, un suplemento nutricional, una formulación farmacéutica, un producto bebible, una dieta o un producto alimenticio para mascotas.

65 Tal como se emplea aquí, el término “producto alimenticio” se refiere a cualquier tipo de producto que pueda ser consumido de manera segura por una persona o un animal. Dicho producto alimenticio puede estar en forma sólida,

semisólida o líquida y puede contener uno o más nutrientes, alimentos o complementos nutricionales. Por ejemplo, el producto alimenticio puede incluir además los siguientes nutrientes y micronutrientes: una fuente proteica, una fuente de lípidos, una fuente de carbohidratos, vitaminas y minerales. La composición también puede llevar antioxidantes, estabilizadores (cuando se suministran en forma sólida) o emulsionantes (cuando se suministran en forma líquida).

Tal como se emplea aquí, el término “producto alimenticio funcional” se refiere a un producto alimenticio que aporta al individuo una función adicional de promoción de la salud o prevención de enfermedades.

Como productos alimenticios y productos alimenticios funcionales cabe mencionar, por ejemplo, los productos a base de cereales, los yogures u otros derivados lácteos y las barritas.

Tal como se emplea aquí, la expresión “producto para el envejecimiento saludable” se puede referir a un suplemento dietético o nutricional diseñado como medio para aumentar la esperanza de vida de un individuo. Este producto puede contener además antioxidantes u otros compuestos tales como oxitocina, insulina, gonadotropina coriónica humana (hCG), eritropoyetina (EPO), fibra dietética, esteroides vegetales, AGPI y combinaciones de los mismos.

Tal como se emplea aquí, el término “antioxidantes” se refiere a moléculas capaces de ralentizar o prevenir la oxidación de otras moléculas. Los antioxidantes se seleccionan preferentemente entre: beta-caroteno, vitamina C, vitamina E, selenio, carotenoides, coenzima Q10, flavonoides, glutatión, luteína, licopeno, polifenoles, vitamina A, vitamina B1, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, zeaxantina, ácido lipoico, carnosina, N-acetilcisteína o combinaciones de los mismos.

Tal como se usa aquí, el término “suplemento nutricional” o “suplemento dietético” se refiere a un producto nutricional que proporciona a un individuo unos nutrientes que de otro modo no consumiría en cantidades suficientes. Por ejemplo, un suplemento nutricional puede incluir vitaminas, minerales, fibras, ácidos grasos o aminoácidos. Los suplementos nutricionales se pueden preparar, por ejemplo, en forma de píldoras, tabletas, grageas, cápsulas o tabletas normales o masticables, o en forma de un suplemento en polvo que, por ejemplo, se pueda disolver en un medio acuoso, p.ej. en agua o en un zumo, o esparcir sobre los alimentos. Dichos suplementos suelen proporcionar los nutrientes elegidos, aunque no representan una parte significativa de todas las necesidades nutricionales del sujeto. Normalmente, no representan más del 0,1%, 1%, 5%, 10% o 20% de las necesidades energéticas diarias del sujeto. Un tipo específico de suplemento nutricional es el previsto para el tiempo anterior al embarazo y/o durante el mismo y/o para la lactancia (materna).

Los suplementos nutricionales en polvo que, por ejemplo, pueden espolvorearse sobre los alimentos o disolverse en un medio acuoso, p.ej. en agua, zumo o leche, son actualmente bien aceptados por los consumidores.

Tal como se usa aquí, el término “productos lácteos” se refiere a productos alimenticios producidos a partir de animales tales como vacas, cabras, ovejas, yaks, caballos, camellos y otros mamíferos. Ejemplos de productos lácteos son la leche baja en grasa (p.ej. con 0,1%, 0,5% o 1,5% de grasa), la leche descremada, la leche en polvo, la leche entera, los productos de leche entera, la mantequilla, suero de leche, productos de suero de leche, productos lácteos con alto contenido de grasa, leche condensada, crema fresca, quesos, helados y productos de repostería, bebidas probióticas o bebidas probióticas tipo yogur.

Tal como se emplea aquí, el término “formulación farmacéutica” se refiere a una composición que contiene al menos un agente, producto químico o fármaco farmacéuticamente activo. La formulación farmacéutica puede estar en forma sólida o líquida y puede incluir al menos otro agente activo, un soporte, un vehículo, un excipiente o un agente auxiliar identificables por un especialista en la técnica.

Tal como se usa aquí, el término “producto bebible” se refiere a un producto nutricional en forma líquida o semilíquida que un individuo puede consumir de forma segura.

Tal como se emplea aquí, el término “producto alimenticio para mascotas” se refiere a un producto nutricional que está destinado a ser consumido por mascotas. Una mascota o animal de compañía, tal como aquí se menciona, se refiere a un animal escogido entre perros, gatos, pájaros, peces, roedores tales como ratones, ratas y cobayas, conejos, etc.

La vitamina D y el cinc, opcionalmente en combinación con mioinositol y/o uno o más probióticos y/o con una o más vitaminas B2, B6 y B12, también pueden usarse junto con otras vitaminas y minerales. p.ej. calcio, magnesio, fósforo, hierro, cobre, yodo, selenio, vitamina A o equivalente de actividad de retinol (RAE) p.ej. beta-caroteno o una mezcla de carotenoides, vitamina C, vitamina B1, niacina, ácido fólico, biotina, vitamina E.

Puede ser especialmente beneficioso el uso de la vitamina D y del cinc, opcionalmente en combinación con mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más vitaminas B2, B6 y B12, junto con uno o más de los siguientes micronutrientes en las siguientes cantidades: 100 hasta 2500 mg de calcio, 35 hasta 350 mg de magnesio, 70 hasta 3500 mg de fósforo, 2,7 hasta 45 mg de hierro, 0,1 hasta 10 mg de cobre, 22 hasta 1100 mg de yodo, 6 hasta 400 mg de selenio, 77 hasta 3000 mg de vitamina A o equivalente de actividad de retinol (RAE), por ejemplo en forma de beta-caroteno o una mezcla de carotenoides, 8,5 hasta 850 mg de vitamina C, 0,14 hasta 14 mg de vitamina B1, 1,8 hasta 35 mg de

niacina, 60 hasta 1000 mg de ácido fólico, 3 hasta 300 mg de biotina, 1,9 hasta 109 mg de vitamina E.

En una forma de ejecución particular, la vitamina D y el cinc se emplean en combinación con mioinositol, uno o más probióticos, vitamina B2, B6 y B12, B-caroteno, ácido fólico, hierro, calcio y yodo.

5 La vitamina D y el cinc, opcionalmente en combinación con mioinositol y/o uno o más probióticos y/o con una o más vitaminas B2, B6 y B12, también se pueden emplear ventajosamente junto con al menos un oligosacárido y/o al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga tal como el ácido araquidónico (ARA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y/o el ácido docosahexaenoico (DHA). Los oligosacáridos y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga pueden
10 usarse en cualquier concentración segura para la administración al sujeto.

La vitamina D y el cinc, opcionalmente en combinación con el mioinositol y/o uno o más probióticos y/o con una o más vitaminas B2, B6 y B12, también se pueden emplear junto con otros ingredientes usuales, formando una composición
15 en la cual se incluya, p.ej., un suplemento nutricional en polvo, un producto alimenticio o un producto lácteo. Como ejemplos no limitativos de dichos ingredientes cabe mencionar: otros nutrientes, seleccionados por ejemplo, del grupo de lípidos (opcionalmente además de DHA y ARA), carbohidratos y proteínas, micronutrientes (además de los citados anteriormente) o agentes farmacéuticamente activos; aditivos alimentarios convencionales tales como antioxidantes, estabilizantes, emulsionantes, acidulantes, espesantes, tampones o agentes para el ajuste del pH, agentes quelantes,
20 colorantes, excipientes, saborizantes, p.ej. cacao en polvo o miel, agentes osmóticos, vehículos farmacéuticamente aceptables, conservantes, azúcares, edulcorantes, texturizantes, emulsionantes, agua y cualquier combinación de los mismos.

Sin embargo, a pesar de lo anteriormente dicho, una ingesta alta de grasas no es conveniente, pues está relacionada con un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad. Por consiguiente, en una forma de ejecución particular, la vitamina D y el cinc, opcionalmente en combinación con mioinositol y/o uno o más probióticos, y/o una o más de las vitaminas B2,
25 B6 y B12 no se emplean en combinación con un ácido graso poliinsaturado de cadena larga y/o grasas animales y/o grasas vegetales.

En otra forma de ejecución particular, la vitamina D y el cinc, opcionalmente en combinación con mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12, no se usan en combinación con un oligosacárido.
30

En una forma de ejecución particular se usa una combinación de cinc y vitamina D solo en combinación con mioinositol.

En una forma de ejecución particular se emplea una combinación de cinc y vitamina D solo en combinación con una o más de las vitaminas B2, B6 y B12.
35

En una forma de ejecución particular se emplea una combinación de cinc y vitamina D solo en combinación con uno o más probióticos.

En una forma de ejecución particular se usa una combinación de cinc y vitamina D solo en combinación con mioinositol y una o más de las vitaminas B2, B6 y B12.
40

En una forma de ejecución particular se usa una combinación de cinc y vitamina D solo en combinación con mioinositol y uno o más probióticos.
45

En una forma de ejecución particular se emplea una combinación de cinc y vitamina D solo en combinación con una o más de las vitaminas B2, B6 y B12 y uno o más probióticos.

En una forma de ejecución particular se usa una combinación de cinc y vitamina D solo en combinación con mioinositol, uno o más probióticos, vitamina B2, B6 y B12, B-caroteno, ácido fólico, hierro, calcio y yodo.
50

En una forma de ejecución, la vitamina D y el cinc no se usan en combinación con ningún otro compuesto.

Como se ha indicado arriba, una baja sensibilidad a la insulina y/o una IGT y/o la diabetes de tipo II en un sujeto está relacionada con varias enfermedades que afectan al sujeto, p.ej. con la ECV. Se considera que una baja sensibilidad a la insulina y/o la diabetes de tipo II está relacionada con una enfermedad cuando aumenta el riesgo de que un sujeto tenga o desarrolle esta enfermedad a lo largo de su vida.
55

Los ejemplos no limitativos de afecciones relacionadas con una baja sensibilidad a la insulina y/o una IGT y/o diabetes de tipo II incluyen: ECV, accidentes cerebrovasculares, problemas circulatorios que en casos extremos pueden llevar una amputación, retinopatía diabética, insuficiencia renal, pérdida de audición y deterioro de la capacidad cognitiva.
60

Se considera que la DMG está relacionada con una enfermedad cuando aumenta el riesgo de que un sujeto tenga o desarrolle esta enfermedad durante el embarazo, durante o después del parto o más tarde en la vida de dicho sujeto, siendo dicho sujeto el sujeto embarazada o su descendencia.
65

Como ejemplos no limitativos de problemas relacionados con la DMG, que afectan a la mujer embarazada y/o a su descendencia, cabe citar: parto prematuro o por cesárea, lesión de la madre o el bebé durante el parto, distocia de hombros, macrosomía, concentración excesiva de glucosa en sangre de la descendencia, exceso de peso/adiposidad y trastornos metabólicos relacionados, p.ej. diabetes tipo II, enfermedad del hígado graso y obesidad, inmediatamente después del nacimiento y más tarde en la vida de la descendencia, y un mayor riesgo de la madre de tener o desarrollar diabetes de tipo 2 inmediatamente después del parto y más adelante en la vida.

Una baja sensibilidad a la insulina, una IGT y la diabetes de tipo II son más prevalentes entre los sujetos que tienen sobrepeso u obesidad, o si hay antecedentes familiares de diabetes de tipo II.

Por lo tanto, una combinación de vitamina D y cinc, opcionalmente junto con el mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12, puede ser particularmente beneficiosa para mejorar una baja sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir una IGT, la diabetes de tipo II y/o prevenir afecciones relacionadas con cualquiera de las anteriores en uno o más de estos subgrupos de sujetos.

La DMG es más prevalente entre los sujetos que la han padecido en un embarazo anterior, si el sujeto tiene sobrepeso u obesidad, si hay antecedentes familiares de DMG o diabetes de tipo II, si el sujeto es humano y mayor de 25 años, y si el sujeto es humano y de raza negra, hispano, indio americano o asiático.

Por lo tanto, una combinación de cinc y vitamina D, opcionalmente junto con el mioinositol y/o uno o más probióticos, y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12, puede ser particularmente beneficiosa para tratar y/o prevenir la DMG en uno o más de estos subgrupos de sujetos.

En una forma de ejecución particular, la combinación de cinc y vitamina D se emplea junto con mioinositol, uno o más probióticos, vitamina B2, B6 y B12, B-caroteno, ácido fólico, hierro, calcio y yodo, siendo el componente probiótico, preferiblemente, una mezcla de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 y *Bifidobacterium lactis* CNCM 1-3446.

Las concentraciones útiles a las que estos ingredientes se pueden utilizar o emplear en una composición ya se han indicado anteriormente.

También se indican anteriormente otros ingredientes que pueden usarse en combinación con cinc y vitamina D y, por lo tanto, están contenidos en dicha composición.

La composición puede ser un producto nutricional o alimenticio, un producto alimenticio funcional, un producto para el envejecimiento saludable, un producto lácteo, un suplemento nutricional, una formulación farmacéutica, un producto bebible, un producto dietético o un producto alimenticio para mascotas. Según una forma de ejecución particular, la composición es un suplemento materno para usar antes del embarazo o durante el mismo y/o durante la lactancia.

Como será evidente para el especialista en la materia, la composición puede usarse para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir una intolerancia a la glucosa y/o la diabetes tipo II y/o la diabetes mellitus gestacional, y/o para prevenir una afección relacionada con cualquiera de las anteriores en un sujeto.

Como resultará evidente para el especialista en la materia, todas las características y formas de ejecución descritas en relación con la combinación de cinc y vitamina D en cuanto a su uso para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir una IGT y/o la diabetes tipo II y/o la GDM, y/o para prevenir una afección asociada con cualquiera de las anteriores en un sujeto, son igualmente válidas respecto a dicha composición; p.ej. dicha composición puede incluir cualquier ingrediente con el que pueda usarse cinc y vitamina D, tal como se ha expuesto aquí. Como apreciará el especialista en la materia, una composición que contenga cinc y vitamina D puede reemplazar la combinación de cinc y vitamina D en cualquier método o uso descrito en esta exposición.

Los especialistas en la materia comprenderán que pueden combinar libremente todas las características de la presente invención descritas en esta exposición. En particular se pueden combinar las características descritas para diferentes formas de ejecución de la presente invención. Si existen equivalentes conocidos de características específicas, estos quedan incorporados como si se mencionaran concretamente en esta descripción. Otras ventajas y características de la presente invención resultan evidentes a partir de las figuras y los ejemplos no limitativos.

La presente invención se describe seguidamente con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

En la tabla 1 se presenta un ejemplo de composición que contiene una combinación de cinc y vitamina D junto con mioinositol, vitamina B2, B6 y B12, más *Lactobacillus rhamnosus* GG1 y *Bifidobacterium lactis* BB122.

La composición de la tabla I es de un complemento nutricional en forma de polvo para espolvorear sobre alimentos.

Tabla 1: Composición del ejemplo 1

Ingrediente	Cantidad por dosis diaria
Mioinositol	4 g
Vitamina D	10 µg
Vitamina B6	2,6 mg
Vitamina B12	5,2 µg
Vitamina B2	1,8 mg
Cinc	10 mg
β-caroteno	720 µg
Ácido fólico	400 µg
Hierro	12 µg
Calcio	150 µg
Yodo	150 µg
Lactobacillus rhamnosus GG ¹⁾	1x10 ⁹ ufc
Bifidobacterium lactis BB12 ²⁾	1x10 ⁹ ufc

1) Cepa depositada como CGMCC 1.3724

2) Cepa depositada como CNCM I-3446

La composición se puede suministrar como un kit de partes que contienen en un sobre el probiótico en polvo y en un segundo sobre todos los demás ingredientes.

Ejemplo 2

Se prepara una bebida de leche en polvo para mujeres embarazadas, que debe reconstituirse en agua y está formada por 30 g de leche en polvo por ración mezclada con los ingredientes enumerados en la tabla 1, pero con la mitad de las cantidades indicadas en la tabla 1. La composición debe ser administrada a una mujer embarazada dos veces al día durante al menos el tercer trimestre del embarazo.

Ejemplo 3

El efecto del cinc y de la vitamina D sobre la absorción de glucosa en células musculares diferenciadas L6 se midió después de incubaciones a corto (2 horas) y largo plazo (24 horas).

El ingrediente J se refiere a cloruro de cinc y el ingrediente K se refiere a 1,25-dihidroxitamina D3.

El ingrediente J se probó a 10 µM y 20 µM.

El ingrediente K se probó a 1 nM y 10 nM.

El ingrediente J se preparó en agua y se almacenó a -20°C (solución madre a 2 M) y el ingrediente K se preparó en DMSO y se almacenó a -20°C (solución madre a 0,01 mM). El día del ensayo los ingredientes se diluyeron en un medio libre de suero (DMEM) que contenía D-glucosa 5,5 mM, para obtener las concentraciones finales ensayadas, y 0,1% de DMSO.

Los mioblastos L6 se mantuvieron en el medio de cultivo o DMEM con glucosa 25 mM suplementada con un 10% de suero fetal bovino (SBF), 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. Para estudiar la absorción de glucosa, las células se cultivaron en placas de 24 pocillos a una densidad de 1000-1500 células/pocillo en 0,5 ml de medio de cultivo. Cinco días después del cultivo en placas, la inducción de la diferenciación en miotubos se efectuó en DMEM con glucosa 25 mM que contenía FBS al 2%, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina a 37°C en atmósfera de CO₂ al 5%. El medio de cultivo se cambió cada dos días.

Para la incubación a corto plazo (2 horas), el día antes del ensayo, el medio de cultivo se reemplazó por DMEM con D-glucosa 25 mM que contenía ASB al 0,25%, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. El día después, antes del ensayo, las células se lavaron e incubaron en DMEM que contenía D-glucosa 5,5 mM, ASB al 0,34% en presencia de los ingredientes durante 2 horas con y sin insulina (100 nM). Para imitar las condiciones fisiopatológicas y crear resistencia a la insulina, algunas células se expusieron al ácido graso libre palmitato (PALM) durante 6 horas antes de medir la absorción de glucosa.

Para la incubación a largo plazo (24 horas), el día antes del ensayo, las células se preincubaron en presencia de los ingredientes ensayados (ingrediente J, K o una combinación de los mismos) durante 18 horas en DMEM con D-glucosa 25 mM que contenía ASB al 0,25%, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina, en ausencia de insulina. El día después, antes de la prueba, las células se lavaron e incubaron otras 6 horas más en presencia de los ingredientes

ensayados en DMEM que contenía D-glucosa 5,5 mM y ABS al 0,34% sin insulina. Se añadió insulina (100 nM) durante las últimas 2 horas.

En condiciones normales y fisiopatológicas, la absorción de glucosa se midió incubando las células con 2-desoxi-D-[1,2 3H] glucosa radiomarcada durante 15 min. La absorción de glucosa se detuvo mediante dos pasos de lavado en PBS 1X enfriado con hielo. Después las células se solubilizaron en NaOH 0,1 N durante 30 min. Luego se contó la radiactividad asociada a las células y se determinó la cuantificación de las proteínas mediante el método colorimétrico de Lowry.

Cada condición se ensayó por triplicado. Se utilizó insulina (100 y 1000 nM / 2 horas) y metformina (1,5 mM / 24 horas) como controles positivos.

Los resultados se expresan en pmol de glucosa incorporada / min / mg de proteína y en % de control o estado basal o insulina 0 nM (100%).

Se realizó un análisis estadístico que permite múltiples comparaciones (ANOVA unidireccional seguido de una prueba t de Dunnett; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ frente al control). Todos los ingredientes que muestran un aumento significativo de la absorción de glucosa respecto al control o al estado basal se consideran activos.

Los resultados se muestran en las figuras 1 a 12.

Como puede verse en la figura 1 y/o en la figura 4, no se observó ningún aumento o solo un ligero incremento, aunque no significativo, de la absorción de glucosa por las células musculares diferenciadas L6 o por las células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina con el ingrediente J tras una incubación a corto plazo (2 horas), en presencia o ausencia de insulina.

Como puede verse en la figura 2 y/o en la figura 5, se observaron aumentos significativos de la absorción de glucosa por células musculares diferenciadas L6 y por células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina con el ingrediente K tras una incubación a corto plazo (2 horas) en ausencia de insulina. En presencia de insulina (100 nM), el ingrediente K no aumentó la absorción de glucosa inducida por insulina.

Como se puede ver en la figura 3 y/o en la figura 6, se observaron aumentos significativos de la absorción de glucosa por células musculares diferenciadas L6 y por células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina con la combinación del ingrediente K y el ingrediente J tras una incubación a corto plazo. (2 h) en ausencia de insulina. Los aumentos de absorción de glucosa observados con la combinación del ingrediente K y el ingrediente J fueron mayores que los valores aditivos de cada ingrediente analizado por separado.

Como puede verse en la figura 7, no se observó ningún aumento o solo un ligero incremento, aunque no significativo, de la absorción de glucosa por las células musculares diferenciadas L6 con el ingrediente J tras una incubación a largo plazo (24 horas) en presencia o ausencia de insulina. Como puede verse en la figura 10, no se observó ningún aumento o solo un ligero incremento, aunque no significativo, de la absorción de glucosa por células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina con el ingrediente J tras una incubación a largo plazo (24 horas) en presencia o ausencia de insulina.

Como puede verse en las figuras 8 y 11, no se vio ningún aumento o solo un ligero incremento, aunque no significativo, de la absorción de glucosa por las células musculares diferenciadas L6 y por las células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina con el ingrediente K tras una incubación a largo plazo (24 horas) en ausencia de insulina. No se observó ningún aumento o solo un ligero incremento, pero no significativo, de absorción de glucosa por las células musculares diferenciadas L6 y por las células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina con el ingrediente K tras una incubación a largo plazo (24 horas) en presencia de insulina.

Como puede verse en la figura 9 y/o en la figura 12, se observaron aumentos significativos de la absorción de glucosa por las células musculares diferenciadas L6 y por las células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina con la combinación de ingrediente K e ingrediente J tras una incubación a largo plazo (24 h) en ausencia de insulina. En presencia de insulina se observó un aumento leve pero no significativo de la absorción de glucosa por las células musculares diferenciadas L6 resistentes a la insulina con la combinación del ingrediente K y el ingrediente J tras una incubación a largo plazo (24 horas).

Los aumentos de la absorción de glucosa observados con la combinación del ingrediente K y el ingrediente J fueron mayores que los valores aditivos de cada ingrediente ensayado por separado.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de cinc y vitamina D que se usa para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir una intolerancia a la glucosa y/o la diabetes de tipo II y/o la diabetes mellitus gestacional (DMG), y/o para prevenir una afección relacionada con las anteriores en un sujeto, administrando dicho cinc y la vitamina D de manera simultánea, separada u opcionalmente secuencial, y seleccionando la afección relacionada con la DMG entre parto prematuro y cesárea, lesión de parto a la madre o al bebé, distocia de hombros, macrosomía, concentración excesiva de glucosa en sangre de la descendencia, exceso de peso/adiposidad y trastornos metabólicos relacionados, como p.ej. diabetes de tipo II, enfermedad del hígado graso y obesidad inmediatamente después del nacimiento y más tarde en la vida de la descendencia, y un mayor riesgo de la madre de tener o desarrollar diabetes de tipo 2 inmediatamente después del parto y más adelante en la vida.
2. Una combinación de cinc y vitamina D según la reivindicación 1, para emplearla tal como se ha definido en la reivindicación 1, junto con mioinositol y/o una o más de las vitaminas B2, B6 y B12 y/o uno o más probióticos escogidos preferiblemente del grupo formado por *Lactobacillus*, *bifidobacterium* y combinaciones de los mismos, y con mayor preferencia escogidos del grupo formado por *Lactobacillus rhamnosus* GG (CGMCC 1.3724), *bifidobacterium lactus* BB-12 (CNCM 1-3446) y una combinación de los mismos.
3. Una combinación de cinc y vitamina D según la reivindicación 1 o 2, en la cual el cinc se usa a una concentración de 1,1 hasta 40 mg y la vitamina D se usa a una concentración de 1,5 hasta 100 µg por dosis diaria, el mioinositol si se usa, es a una concentración de 0,2 hasta 5 mg por dosis diaria; la vitamina B6, si se usa, es a una concentración de 0,14 hasta 14 mg por dosis diaria; la vitamina B12, si se usa, es a una concentración de 0,26 hasta 26 µg por dosis diaria; la vitamina B2, si se usa, es a una concentración de 0,14 a 14 mg por dosis diaria; y el probiótico o probióticos, si se usan, es a una concentración de 10^5 hasta 10^{12} unidades formadoras de colonias (ufc) por dosis diaria.
4. Una combinación de cinc y vitamina D según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para usarla tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de modo que el sujeto es un mamífero escogido del grupo formado por un gato, un perro, un ser humano, y dicha combinación de cinc y vitamina D se administra preferiblemente por vía enteral, con mayor preferencia por vía oral, y sobre todo en forma de un producto nutricional, un producto alimenticio, un producto alimenticio funcional, un producto para el envejecimiento saludable, un producto lácteo, un suplemento nutricional, una formulación farmacéutica, un producto bebible, un producto dietético o un producto alimenticio para mascotas.
5. Una combinación de zinc y vitamina D según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para usarla tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual se emplea para el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus gestacional y/o la prevención de una afección relacionada con ella, siendo el sujeto es un mamífero gestante o la descendencia de un mamífero gestante, y dicha combinación de cinc y vitamina D se administra preferiblemente por vía enteral, con mayor preferencia por vía oral, y preferentemente en forma de un producto nutricional, un producto alimenticio, un producto alimenticio funcional, un producto para el envejecimiento saludable, un producto lácteo, un suplemento nutricional, una formulación farmacéutica, un producto bebible, un producto dietético o un producto alimenticio para mascotas.
6. Una combinación de cinc y vitamina D según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para usarla tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, la cual se emplea junto con uno o más probióticos y también contiene mioinositol y opcionalmente una o más vitaminas B2, B6, B12, D, B-caroteno, ácido fólico, hierro, calcio, yodo, siendo el o los probióticos una mezcla de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 y *Bifidobacterium lactis* CNCM 1-3446.

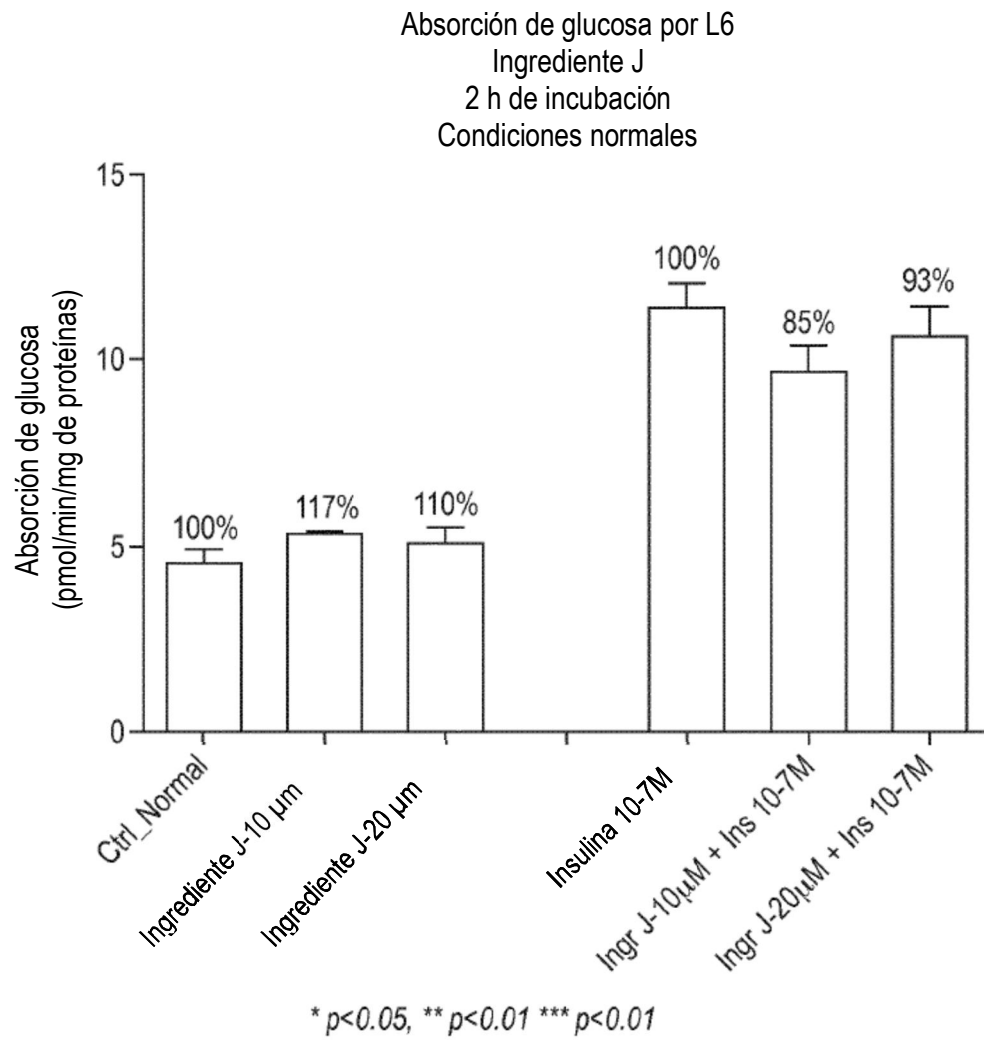


FIG. 1

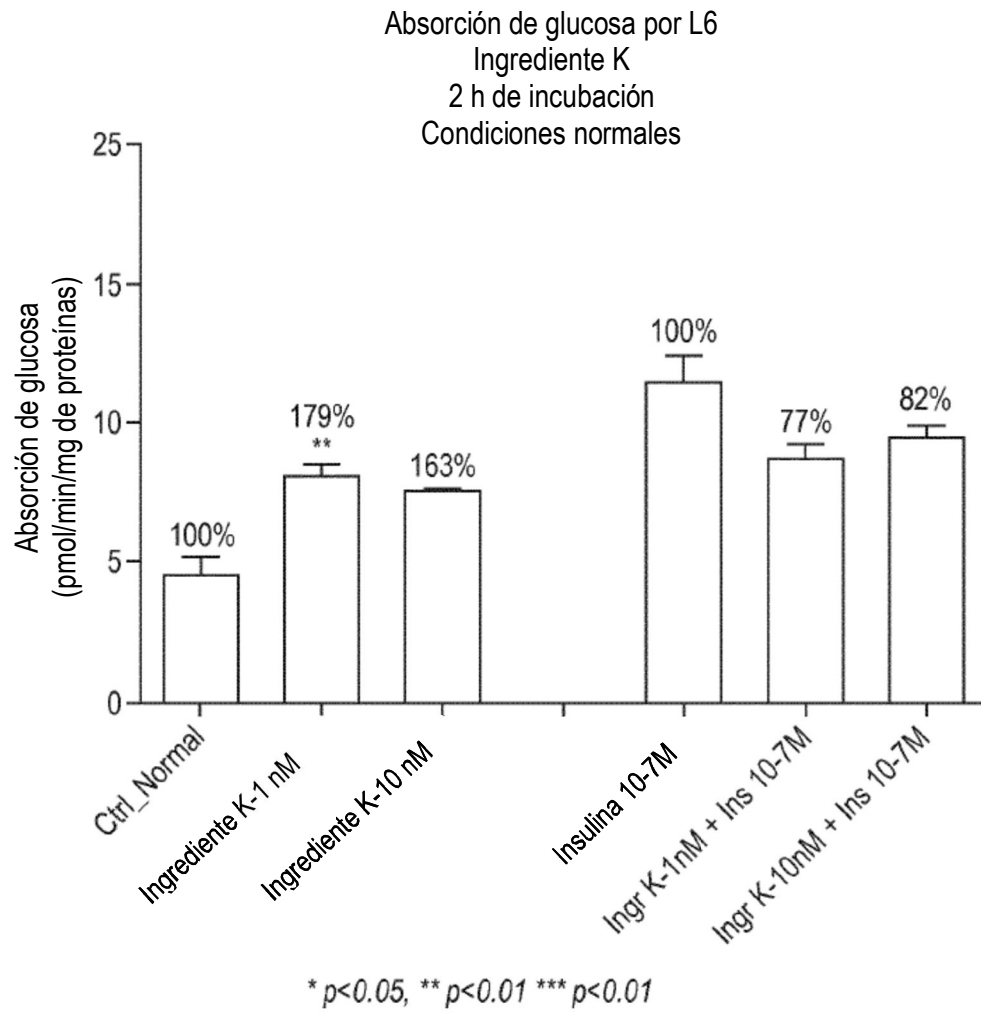


FIG. 2

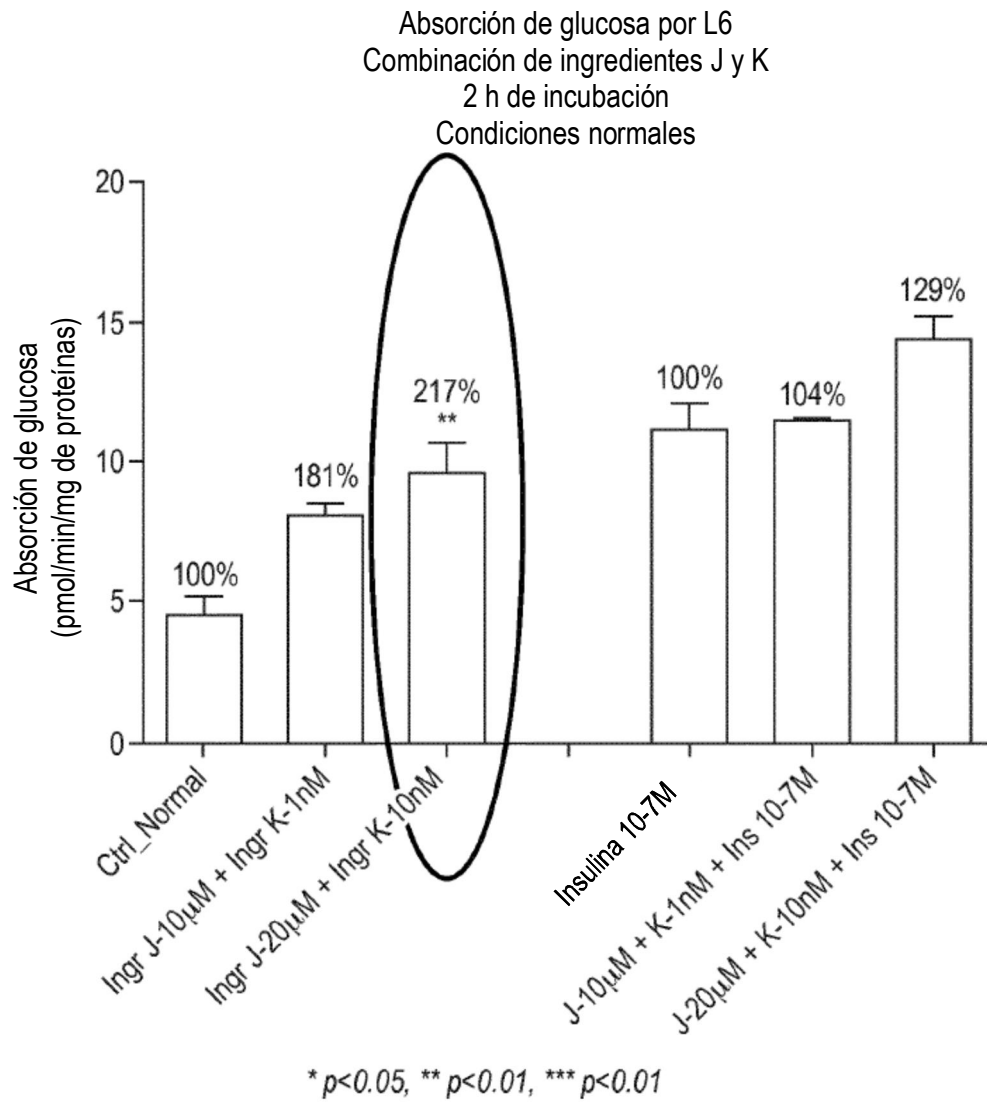


FIG. 3

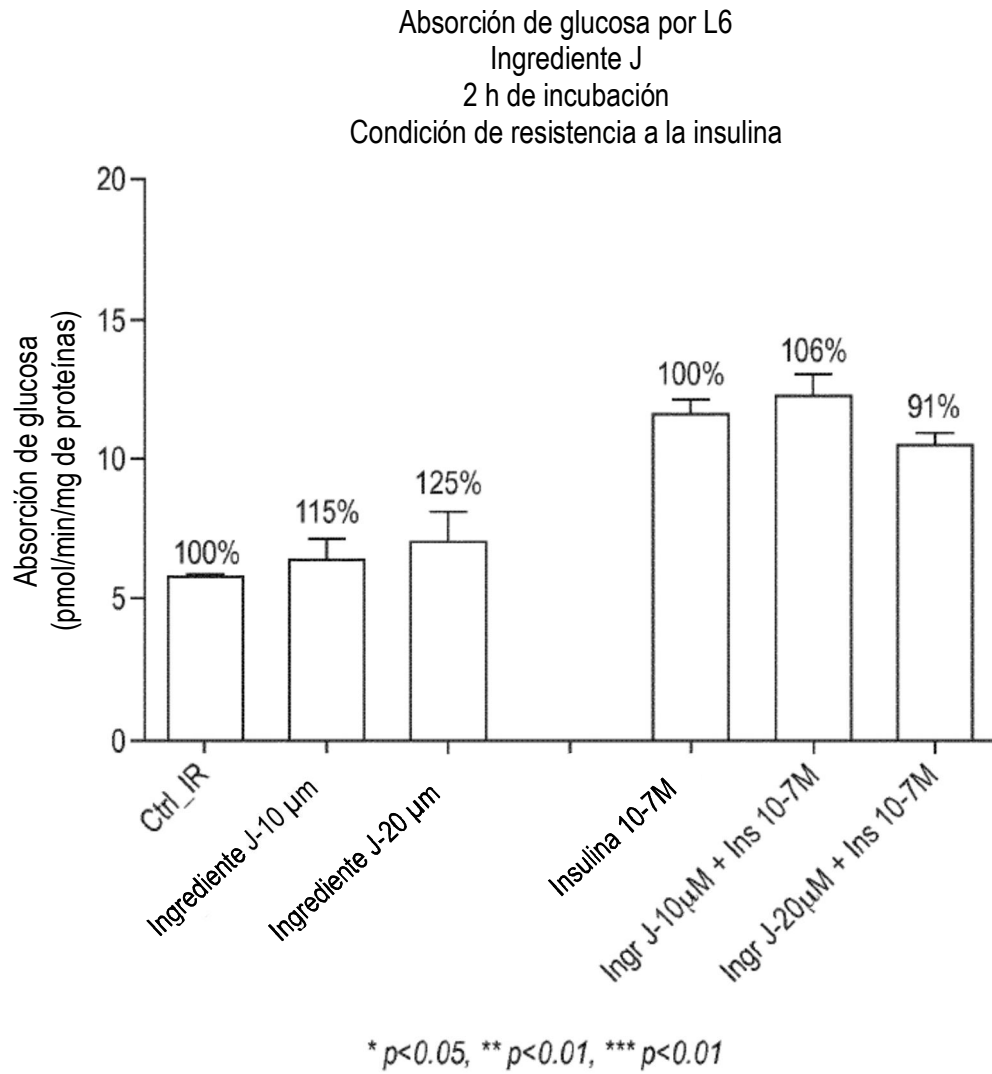


FIG. 4

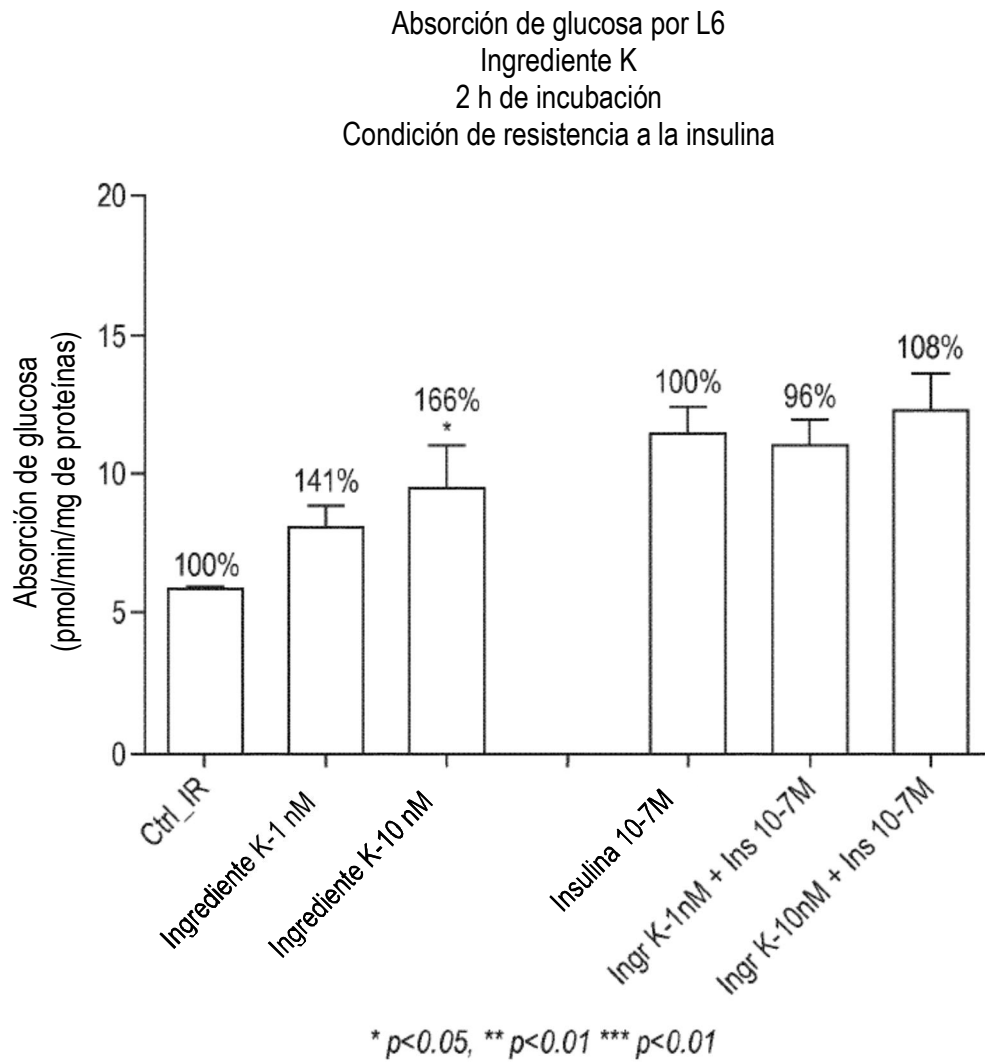


FIG. 5

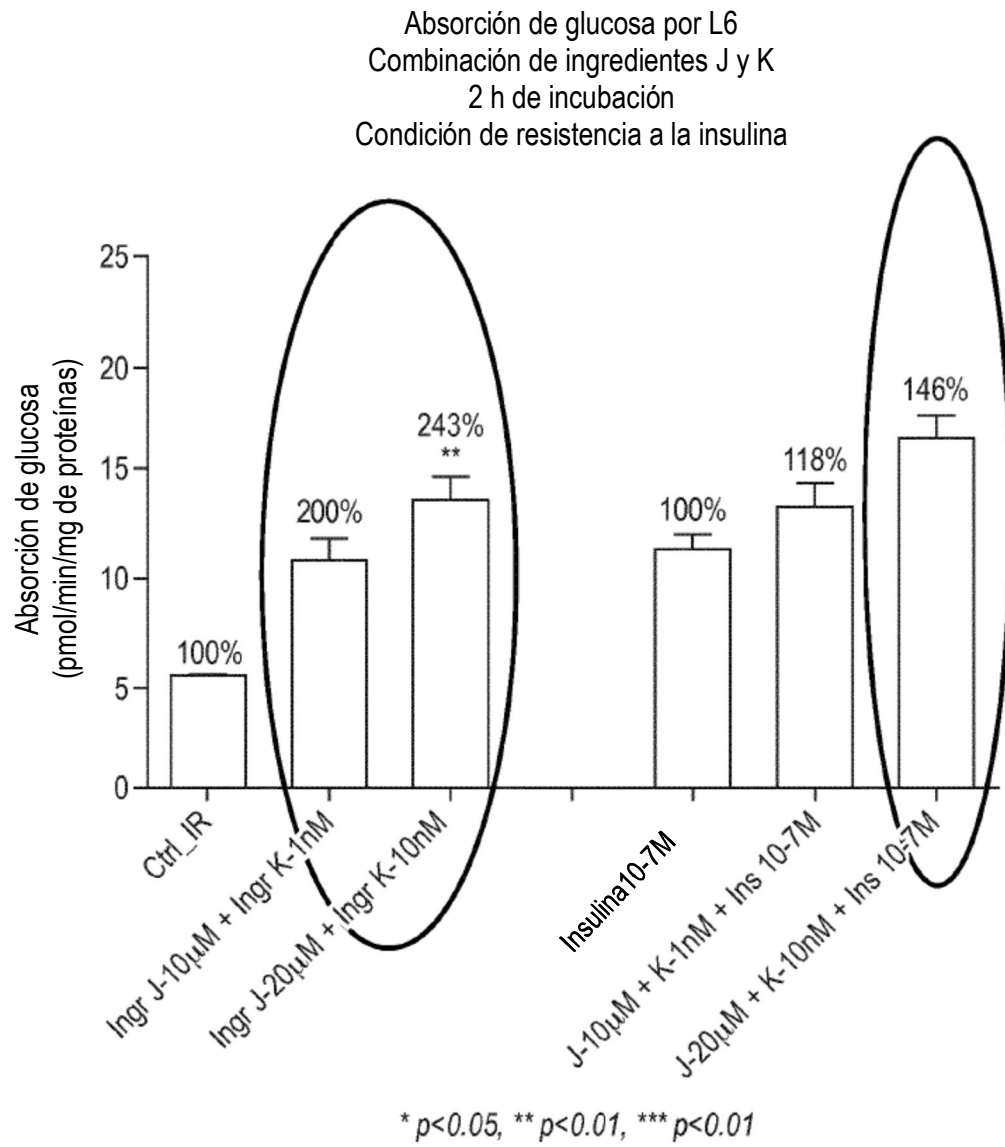


FIG. 6

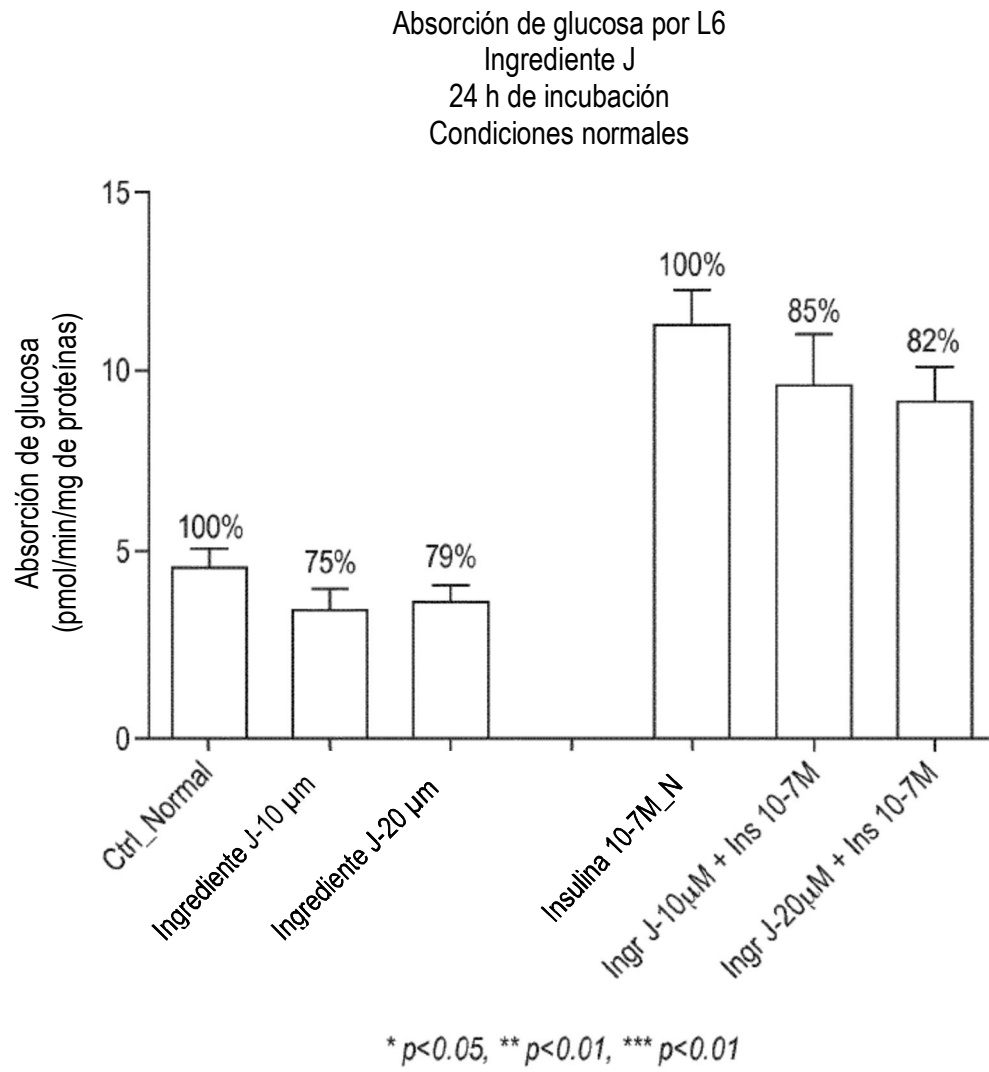


FIG. 7

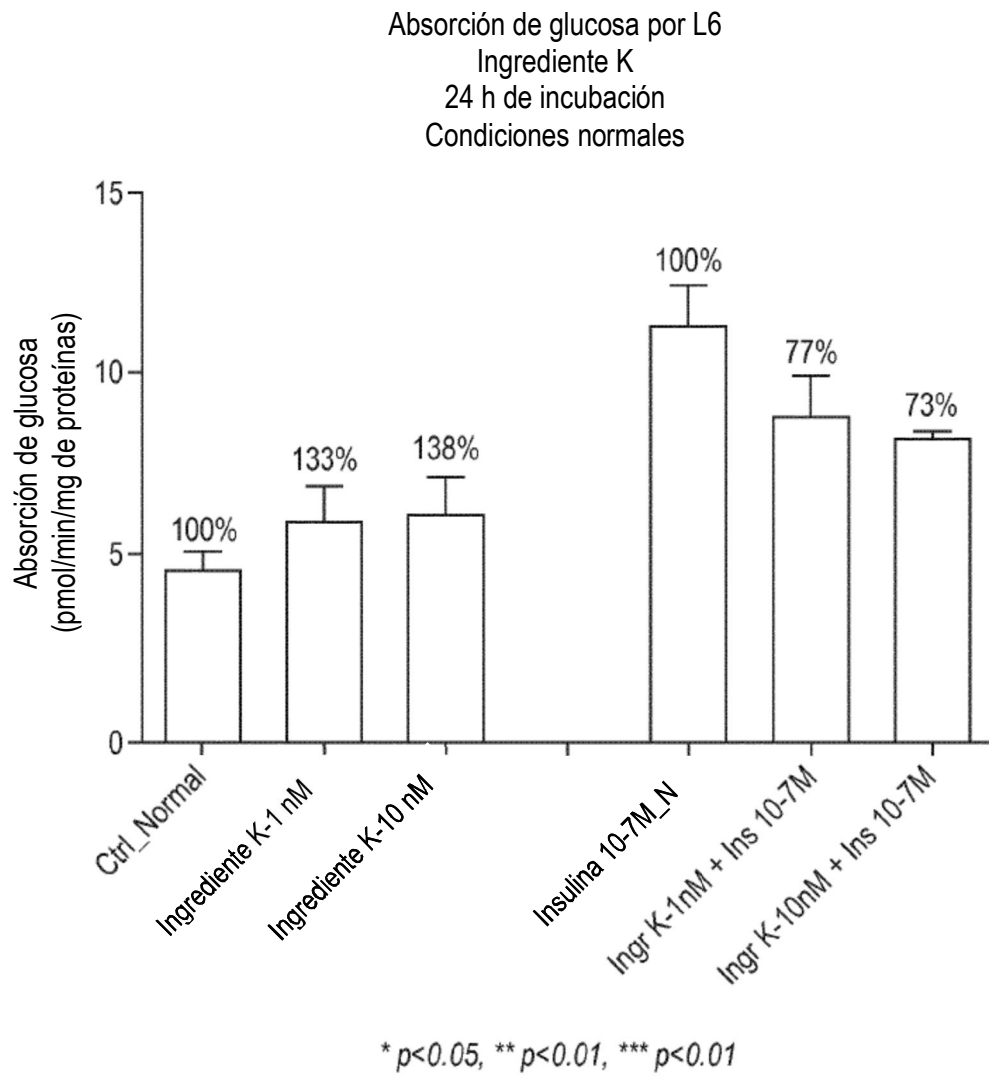


FIG. 8

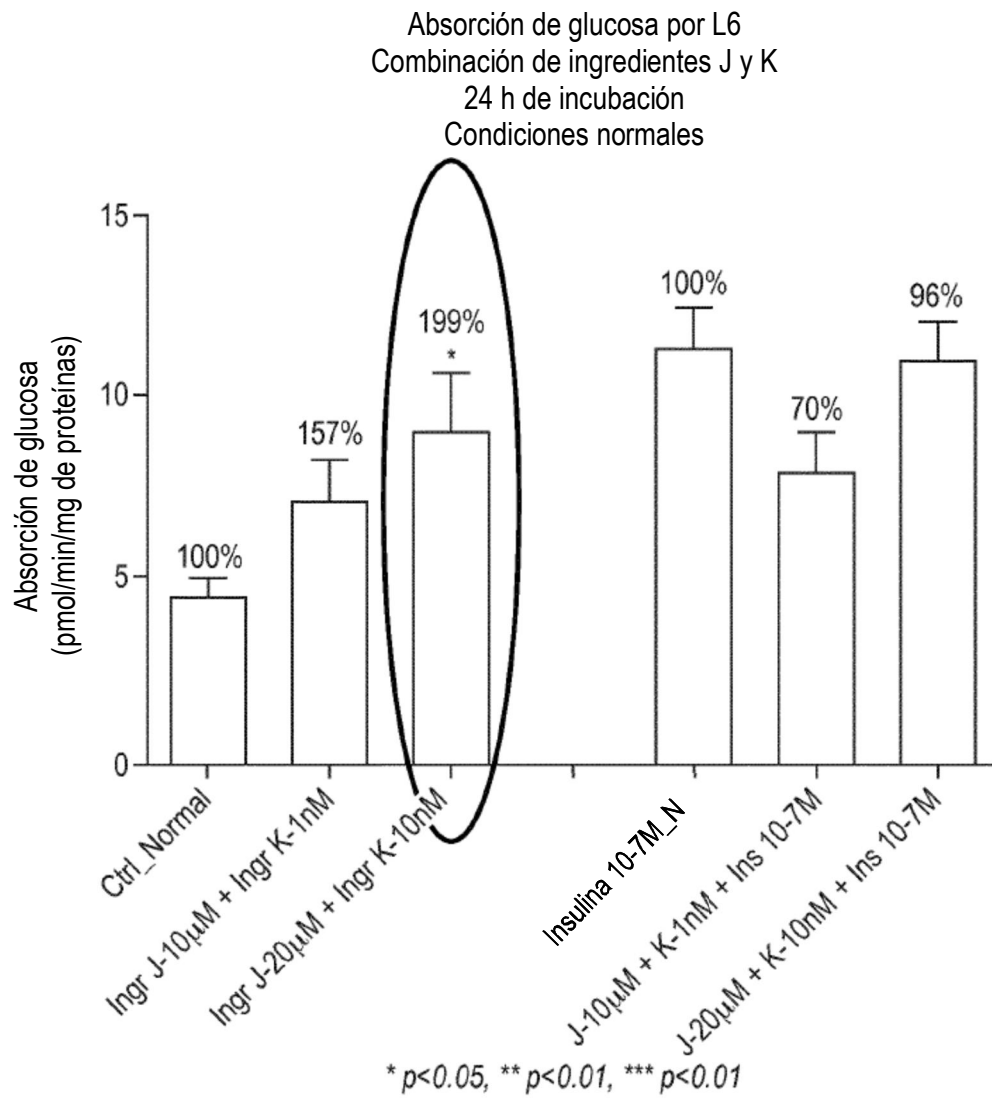


FIG. 9

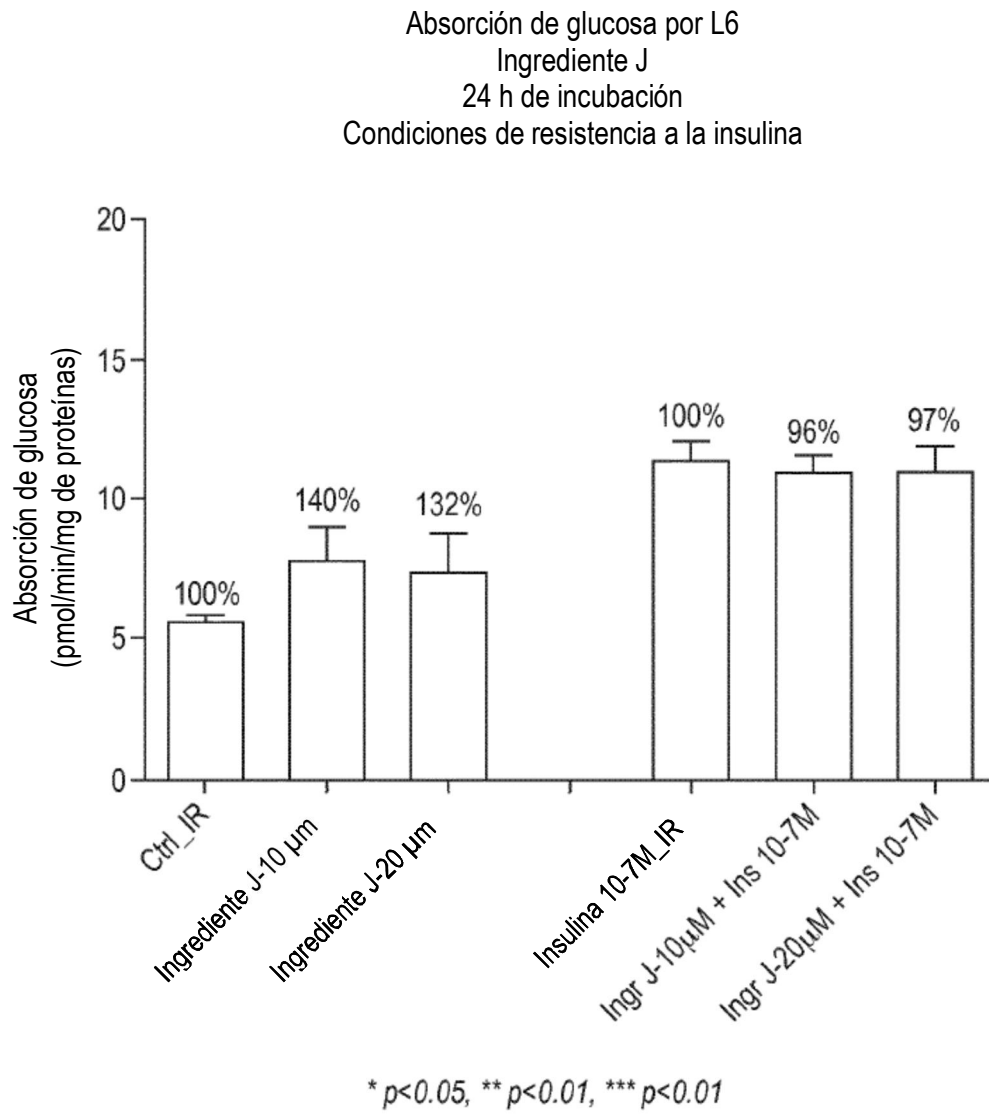


FIG. 10

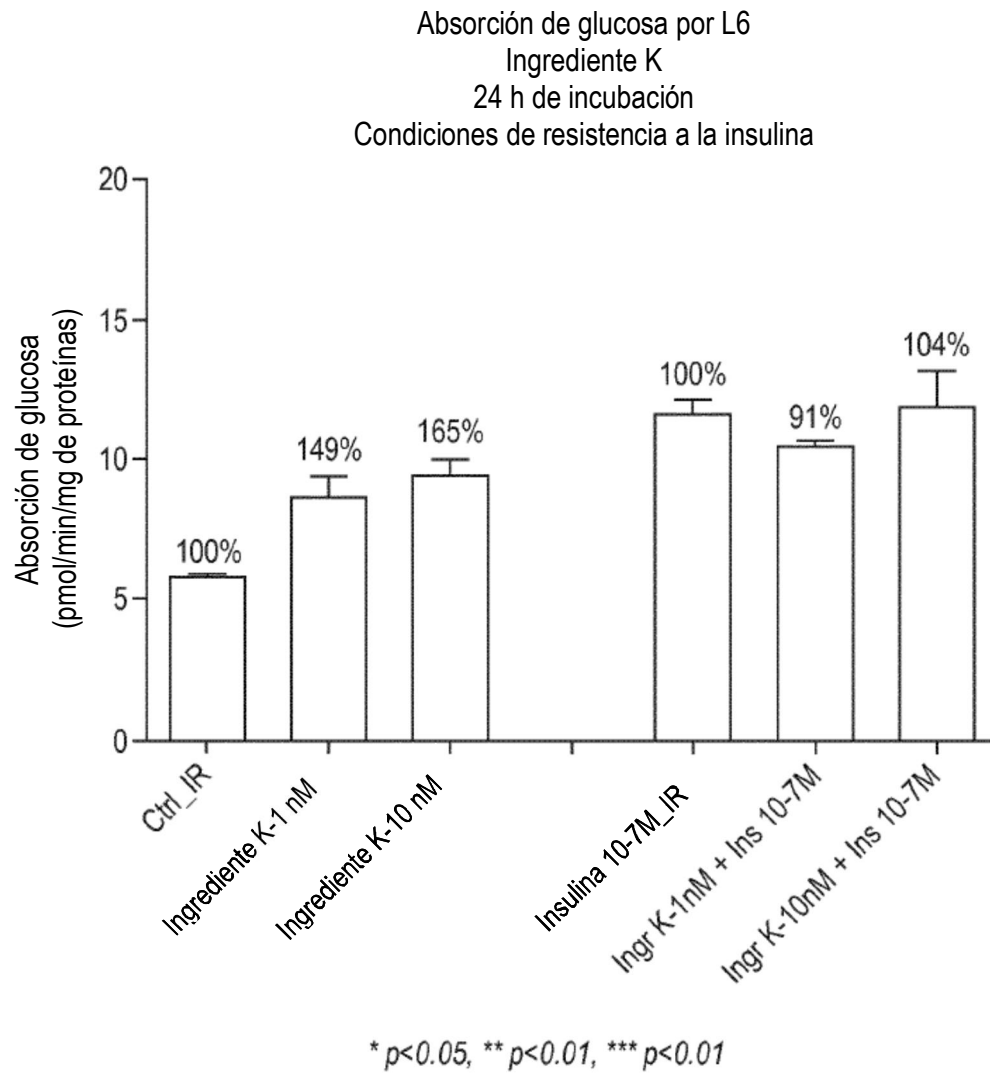


FIG. 11

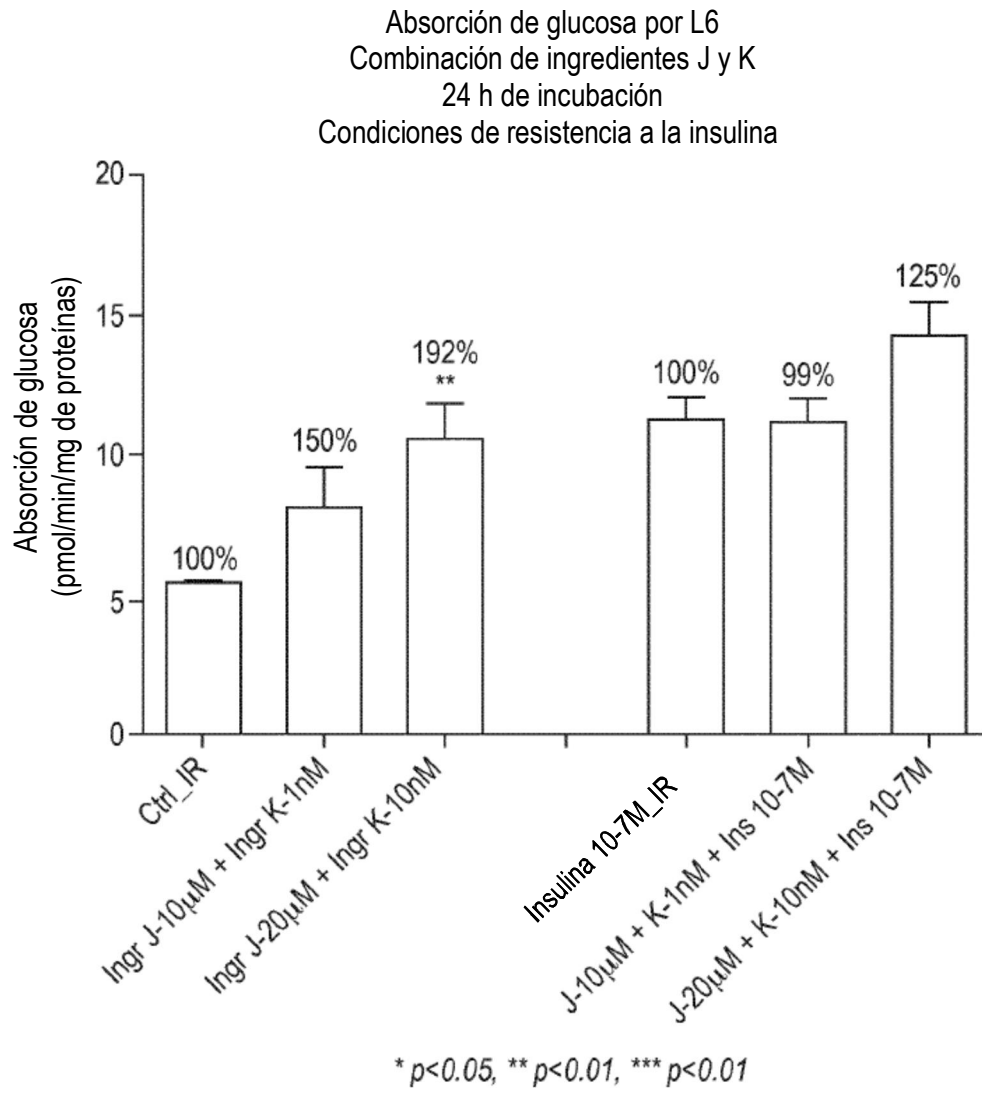


FIG. 12