

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 867 927**

51 Int. Cl.:

A61K 36/8962 (2006.01)

A61K 35/64 (2015.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 36/70 (2006.01)

A61K 35/63 (2015.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2018** E 18184987 (8)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2021** EP 3574912

54 Título: **Composición para el tratamiento de una enfermedad diabética**

30 Prioridad:

30.05.2018 KR 20180061788

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

21.10.2021

73 Titular/es:

**LEE, SAM-GOO (100.0%)
105/204, (SK View Apartment), 22, Taepyeong 2-gil, Wansan-gu
Jeonju-si, Jeollabuk-do 54997, KR**

72 Inventor/es:

LEE, SAM-GOO

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 867 927 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

Composición para el tratamiento de una enfermedad diabética

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

10 [0001] La presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de una enfermedad diabética, capaz de mejorar notablemente la glucosa en sangre en la diabetes de tipo 1, que es la diabetes *mellitus* insulino-dependiente, así como en la diabetes de tipo 2, que es la diabetes no insulino-dependiente.

15 [0002] Más en particular, la presente invención se refiere a una composición para tratar la diabetes de tipo 1, capaz de mejorar notablemente la glucosa en sangre en el corto período de 4 semanas, ya que un usuario dispone de la sustitución de una comida nutritiva en una comida al día sin la administración de insulina.

2. Descripción de la técnica relacionada

20 [0003] La diabetes *mellitus* es un tipo de enfermedad metabólica que en la que el páncreas no secreta suficiente insulina o no funciona correctamente. Se caracteriza por una concentración elevada de glucosa en sangre. La diabetes *mellitus* se divide en diabetes de tipo 1 y diabetes de tipo 2.

25 [0004] La diabetes de tipo 1, que también se denomina "diabetes infantil", se debe a que no se produce insulina porque las células beta del páncreas se destruyen. Esto se debe a que una destrucción congénita o adquirida de las células beta del páncreas hace que no se produzca la insulina necesaria. La diabetes de tipo 1 es una enfermedad grave que hace que el paciente sea dependiente de las inyecciones de insulina y las bombas de insulina.

30 [0005] La diabetes de tipo 2 es una enfermedad causada porque la insulina producida por las células beta del páncreas es relativamente insuficiente o debido a que una célula no es capaz de quemar la glucosa de manera eficaz debido a la resistencia a la insulina, incluso con una cantidad suficiente de insulina.

35 [0006] Entre ellas, la diabetes de tipo 2 es causada principalmente por factores ambientales, como una dieta alta en calorías, grasas y proteínas como resultado de la occidentalización de los hábitos alimenticios, la bebida, la falta de ejercicio o el estrés. Además, es bien sabido que la diabetes de tipo 2 puede deberse a un defecto genético y puede deberse a una cirugía, infección o medicación del páncreas.

40 [0007] Como síntoma de la diabetes, cuando la concentración de glucosa en sangre es elevada, se presenta sed y se consume mucha agua, con lo que aumenta el volumen de orina. En consecuencia, el paciente va con frecuencia al baño y pierde peso. Si la concentración elevada de glucosa en sangre se mantiene durante 10 a 20 años desde la aparición de la diabetes, se presentan diversas complicaciones en el cuerpo del paciente. De manera representativa, el riesgo de padecer retinopatía, disfunción renal, neuropatía, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, trastornos del sistema nervioso periférico o enfermedad cardiovascular aumenta significativamente. Sin embargo, a pesar de la existencia de un peligro físico tan grave, sólo se han realizado
45 intentos de administrar insulina para tratar a un paciente diabético, especialmente a un paciente con diabetes de tipo 1, sin tratamiento fundamental. Hasta ahora, no hay otra alternativa a la administración de insulina en la medicina moderna. En consecuencia, es apremiante la necesidad de llevar a cabo investigaciones o estudios sobre la regeneración o la supervivencia de las células beta en el páncreas de un paciente con diabetes, lo que se
50 considera un problema difícil en el mundo de la medicina moderna.

[0008] Aunque actualmente se estudian y se comercializan varios medicamentos para pacientes diabéticos, simplemente se reducen los niveles de diabetes de los pacientes mediante la administración de medicamentos en lugar de tratar la diabetes.

55 [0009] También existe una variedad de remedios caseros.

[0010] En otras palabras, se dice que la mayoría de los alimentos que comemos son buenos para la diabetes. Por ejemplo, la artemisa es buena para la diabetes. Sin embargo, los médicos dicen que se debe tener cuidado con la ingesta de artemisa, ya que incluso esta contiene mucho azúcar.

60 [0011] Se sabe que la corteza del olmo tiene mucha saponina y reduce las concentraciones de glucosa y lípidos en sangre, por lo que la corteza de olmo es útil para controlar la diabetes. Además, es bien sabido que la remolacha es un buen alimento para la diabetes. A la remolacha también se la llama rábano rojo debido a su particular color rojo. En especial, como se sabe que la cebolla es buena para la diabetes, la gente bebe zumo de cebolla a diario.
65 Además, hay investigaciones que afirman que el trigo sarraceno, el tupinambo y el ginseng rojo son buenos para la diabetes. Asimismo, muchos materiales alimenticios se conocen como remedios caseros que son buenos para

la diabetes. Sin embargo, cuando se ingiere continuamente una gran cantidad de materiales alimenticios que se dice que son buenos para dicha diabetes, no solo pueden producirse efectos secundarios, sino que la ingesta continua es difícil. En particular, dado que se producen resultados diferentes dependiendo de la constitución física de los pacientes, es difícil hacer una generalización de que los materiales alimenticios descritos anteriormente sean eficaces contra la diabetes. En general, los pacientes diabéticos controlan la diabetes con los medicamentos suministrados por el médico y con una terapia basada en la dieta. Por consiguiente, se requiere el desarrollo de un nuevo agente terapéutico eficaz que no tenga efectos secundarios.

[0012] De este modo, el presente inventor ha descubierto un material para mejorar la diabetes y ha quedado asombrado por el hecho de que tanto la diabetes de tipo 1 como la diabetes de tipo 2 puedan mejorarse notablemente sin administrar insulina. En otras palabras, se ha descubierto que la composición para tratar la enfermedad diabética según la presente invención es eficaz para la regeneración o la supervivencia o la recuperación de células beta en el páncreas de un animal con diabetes de tipo 1, inducida por estreptozotocina, y para mejorar la cantidad de secreción de insulina al 60-70 % o más, solo después de cuatro semanas tras la administración de la composición.

[0013] La referencia citada 1 sugiere una composición que incluye un activador de la glucocinasa para el tratamiento de la diabetes. La referencia citada 1 proporciona una composición química que incluye un activador de la glucocinasa y uno o más agentes antidiabéticos.

[0014] La referencia citada 2 sugiere péptidos para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y las complicaciones de la diabetes de tipo 2, y proporciona análogos de exenatida para tratar y prevenir las complicaciones de la diabetes de tipo 2, como la neuropatía diabética, la distrofia muscular y las alteraciones del endotelio corneal.

[0015] La referencia citada 3 sugiere un inhibidor de SGLT2 para tratar la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2, la intolerancia a la glucosa o la hiperglucemia, y describe una composición farmacéutica que incluye un inhibidor de SGLT2.

[0016] La referencia citada 1 a la citada referencia 3 proporcionan agentes terapéuticos químicos. Como se ha descrito anteriormente, los agentes terapéuticos químicos causan graves efectos secundarios y tienen pocas ventajas. Por consiguiente, la eficacia de los agentes terapéuticos químicos puede verse reducida.

Lista de la técnica anterior

[Documentos de patente]

[0017]

Referencia citada 1: Publicación de patente coreana sin examinar n.º 10-2015-0013838.

Referencia citada 2: Publicación de patente coreana sin examinar n.º 10-2017-0041914.

Referencia citada 3: Publicación de patente coreana sin examinar n.º 10-2011-0118668.

Referencia citada 4: Patente coreana registrada n.º 10-1200419.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0018] Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para el tratamiento de una enfermedad diabética, capaz de mejorar notablemente la diabetes de tipo 1 y la diabetes de tipo 2 al utilizarse como sustitución de una comida.

[0019] Según la presente invención, la enfermedad diabética puede mejorarse mediante una mezcla de polvos vegetales que comprende harina de trigo sarraceno, cebolla en polvo, polvos de *nibs* de cacao y/o harina de grillo.

[0020] Preferiblemente, según la presente invención, se prepara una mezcla de polvos vegetales mezclando harina de trigo sarraceno, cebolla en polvo y polvos de *nibs* de cacao en una relación en peso de 50:25:25.

[0021] Según una forma de realización de la presente invención, la mezcla de polvos vegetales se prepara mezclando 30-50 % de harina de trigo sarraceno, 25-40 % de cebolla en polvo y 10-25 % de polvos de *nibs* de cacao.

[0022] Preferiblemente, según la presente invención, la harina de grillo se mezcla con la mezcla de polvos vegetales en una proporción en peso de 1:1.

[0023] Además, la enfermedad diabética en la invención reivindicada se refiere a la diabetes de tipo 1.

[0024] Como se ha descrito anteriormente, según la presente invención, la enfermedad diabética se puede mejorar significativamente mediante una mezcla de polvos vegetales que contiene harina de trigo sarraceno, cebolla en

polvo y polvos de *nibs* de cacao y/o harina de grillo. Además, se puede obtener el efecto de la regeneración de células beta en páncreas que tienen un trastorno de la secreción de insulina.

[0025] Además, según la presente invención, un usuario no solo puede experimentar una mejora de la glucosa en sangre, sino que también puede ingerir proteínas de mayor calidad que contienen aminoácidos a través de la harina de grillo. Además, el usuario puede ingerir minerales como magnesio y zinc, que presentan efectos antidiabéticos, y ácidos grasos insaturados omega-3 y polifenol. Además, cuando el usuario ingiere la mezcla de polvos vegetales, se le pueden suministrar carbohidratos y diversas vitaminas y minerales.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0026]

15 La FIG. 1 ilustra gráficos de la variación del peso de ratas experimentales a las que se había inducido diabetes de tipo 1 después de administrarles D&D, una mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales a una concentración baja (0,6), una concentración intermedia (1,2) y una concentración elevada (2,4) según la presente invención.

20 La FIG. 2 ilustra gráficos de la variación en la ingesta de alimentos de ratas experimentales a las que se había inducido diabetes de tipo 1 después de administrarles D&D, una mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales a una concentración baja (0,6), una concentración intermedia (1,2) y una concentración elevada (2,4) según la presente invención.

25 La FIG. 3 ilustra gráficos de la variación en la ingesta de agua de ratas experimentales a las que se había inducido diabetes de tipo 1 después de administrarles D&D, una mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales a una concentración baja (0,6), una concentración intermedia (1,2) y una concentración elevada (2,4) según la presente invención.

30 La FIG. 4 ilustra gráficos que muestran los valores numéricos obtenidos midiendo el péptido C y la insulina usando kits ELISA para ratas experimentales a las que se había inducido diabetes de tipo 1 después de administrarles D&D, una mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales a una concentración baja (0,6), una concentración intermedia (1,2) y una concentración elevada (2,4) según la presente invención.

35 La FIG. 5 ilustra gráficos que muestran los resultados de la medición de la variación en los valores de glucohemoglobina de ratas experimentales a las que se había inducido diabetes de tipo 1 después de administrarles D&D, una mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales a una concentración baja (0,6), una concentración intermedia (1,2) y una concentración elevada (2,4) según la presente invención.

40 La FIG. 6 ilustra gráficos que muestran los resultados de la medición de la variación en la glucosa en sangre en ayunas de ratas experimentales a las que se había inducido diabetes de tipo 1 después de administrarles D&D, una mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales a una concentración baja (0,6), una concentración intermedia (1,2) y una concentración elevada (2,4) según la presente invención.

45 Las FIGS. 7 y 8 son vistas que ilustran los resultados del análisis celular que confirman las influencias ejercidas sobre los órganos internos de ratas experimentales a las que se había inducido diabetes de tipo 1 después de administrarles D&D, una mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales a una concentración baja (0,6; L), a una concentración intermedia (1,2; M) y a una concentración elevada (2,4; H) según la presente invención.

50 La FIG. 9 ilustra vistas de células beta pancreáticas teñidas con hematoxilina/eosina para determinar las funciones de las células beta pancreáticas de ratas experimentales a las que se había inducido diabetes de tipo 1 después de administrarles D&D, una mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales a una concentración baja (0,6; L), a una concentración intermedia (1,2; M) y a una concentración elevada (2,4; H) según la presente invención.

La FIG. 10 ilustra vistas utilizadas para evaluar el grado de expresión de insulina en la célula teñida de la FIG. 9 mediante inmunotinción utilizando un anticuerpo específico para la insulina.

55 La FIG. 11 es un gráfico que ilustra el resultado de la medición de la variación en el área de los islotes pancreáticos de ratas experimentales a las que se había inducido diabetes de tipo 1 después de administrarles D&D, una mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales a una concentración baja (0,6; L), a una concentración intermedia (1,2; M) y a una concentración elevada (2,4; H) según la presente invención.

La FIG. 12 ilustra gráficos de los resultados de medición de la variación de Bcl-2 (antiapoptosis), Bax (proapoptosis) y caspasa 3 escindida de un grupo de control y grupos a los que se había administrado D&D, STZ y STZ + D&D dependiendo de las concentraciones.

60 La FIG. 13 ilustra gráficas del resultado de la medición del mecanismo AKT/mTOR por Western-Blot en el grupo de control y los grupos a los que se administró D&D, STZ y STZ + D&D dependiendo de las concentraciones.

65 La FIG. 14 ilustra gráficos de los resultados de la medición para el cambio en un test de tolerancia IP a la glucosa (IPGTT) para grupos experimentales que incluían ratas experimentales a las que se había inducido diabetes de tipo 1 después de administrarles D&D, una mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de

polvos vegetales a una concentración baja (0,6; L), a una concentración intermedia (1,2; M) y a una concentración elevada (2,4; H) según la presente invención.

La FIG. 15 ilustra gráficos de los resultados de la medición de la tolerancia mejorada a la insulina según el cambio en un test de tolerancia a la insulina (ITT) para grupos experimentales que incluían ratas experimentales a las que se había inducido diabetes de tipo 1 después de administrarles D&D, una mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales a una concentración baja (0,6; L), a una concentración intermedia (1,2; M) y a una concentración elevada (2,4; H) según la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0027] De aquí en adelante, otros objetos y características resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de formas de realización con referencia a las siguientes figuras.

[0028] Además, a menos que se definan de otro modo, todos los términos usados en este documento, incluidos los términos técnicos o científicos, tienen los mismos significados que los entendidos generalmente por los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención.

[0029] Términos como los definidos en un diccionario de uso general deben interpretarse con significados iguales a los significados contextuales en el campo técnico relevante, y no debe interpretarse que tienen significados ideales o excesivamente formales a menos que se defina claramente que los tienen en el campo en la presente solicitud.

<Forma de realización 1> Preparación de la harina de grillo

[0030] Una especie de grillo usada en la presente invención es *Gryllus bimaculatus*. Los grillos, *Gryllus bimaculatus*, se sometieron a desecación por aire caliente o liofilización y se pulverizaron (con un tamaño de malla de 100-300) mediante un molino (un molino de bolas o un molino de martillos). Se prefiere la liofilización, ya que evita que se destruyan nutrientes, tales como vitaminas. La harina de grillo usada en el presente experimento fue preparada por 239 BIO Ltd. y, en lo sucesivo, se denomina "D&D" (que es el nombre comercial de la harina de grillo).

<Forma de realización 2> Preparación de la mezcla de polvos vegetales

[0031] Se preparó una mezcla de polvos vegetales mezclando harina de trigo sarraceno, cebolla en polvo y polvos de *nibs* de cacao en una proporción en peso de 50:25:25. Se prefiere que la mezcla de polvos vegetales se suministre en forma de polvos sujetos a liofilización y pulverización, ya que la forma en polvo evita que los nutrientes, como las vitaminas, se destruyan.

[0032] El trigo sarraceno tiene un mayor contenido de proteínas y es rico en vitaminas B1 y B2, ácido nicotínico y minerales, por lo que se considera un alimento saludable. En especial, el trigo sarraceno tiene el mayor contenido de rutina, que es eficaz para disminuir la tensión arterial, por lo que el trigo sarraceno se ha utilizado para la terapia dietética de pacientes con hipertensión.

[0033] Los nutrientes de 100 g de trigo sarraceno contienen 71,50 g de carbohidratos, 13,25 g de proteína, 3,40 g de grasa total, 10 g de fibra dietética y nada de colesterol. Entre los nutrientes contenidos en el trigo sarraceno, las vitaminas incluyen 30 µg de ácido fólico, 7,020 mg de niacina, 1,233 mg de ácido pantoténico, 0,425 mg de riboflavina y 0,101 mg de tiamina; los electrolitos incluyen 1 mg de sodio y 460 mg de potasio; los minerales incluyen 18 mg de calcio, 1,100 mg de cobre, 2,20 mg de hierro, 231 mg de magnesio, 1,300 mg de manganeso, 374 mg de fósforo, 8,3 µg de selenio, 2,40 mg de zinc y los aminoácidos incluye 627 mg de lisina, 172 mg de metionina y 192 mg de triptófano.

[0034] Además, el trigo sarraceno contiene corina, que es un nutriente perteneciente al grupo de las vitaminas B, que evita que la grasa se acumule en el hígado. La corina sirve como fuente de acetilcolina, que descompone el alcohol en el cuerpo humano. En consecuencia, el trigo sarraceno es útil para neutralizar el alcohol y aliviar la resaca. El componente flavonoide vegetal del trigo sarraceno es útil para la regeneración celular. El trigo sarraceno es eficaz para curar un hígado dañado debido al alcohol o al estrés. Además, en la medicina oriental se sabe que el trigo sarraceno, que se clasifica como de naturaleza fría, es eficaz para disminuir el calor del cuerpo humano y disminuir la inflamación, y produce un efecto antienvjecimiento resultante de la actividad antioxidante.

[0035] Dado que el trigo sarraceno contiene abundante fibra dietética, tiene el efecto de prevenir el estreñimiento. Además, dado que el trigo sarraceno se combina con toxinas, sustancias tóxicas y carcinógenos presentes en los órganos internos del cuerpo humano y se excreta, el trigo sarraceno protege la mucosa del colon. Además, el trigo sarraceno tiene el efecto de reducir la glucosa en sangre y activar la función del páncreas. Esto se debe a que el trigo sarraceno tiene abundante fibra dietética y rutina, lo que ralentiza la absorción de glucosa y regula el intercambio de glucosa en la sangre. Además, como el trigo sarraceno descarga oxígeno activo, previene el daño celular. Además, el trigo sarraceno produce una acción diurética que facilita al usuario hacer de vientre y fortalece

los vasos sanguíneos capilares. En consecuencia, el trigo sarraceno es eficaz para prevenir enfermedades en los adultos. El trigo sarraceno tiene abundante selenio, que evita que la sangre de un vaso sanguíneo se coagule, lo cual sucede en enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio, angina de pecho y accidente cerebrovascular.

5

[0036] Una cebolla contiene un ingrediente de disulfuro de propilo. El disulfuro es eficaz para reducir la viscosidad de la sangre y limpiar la sangre al disolver la grasa y el colesterol innecesarios en el cuerpo y, por lo tanto, para tratar la hiperlipidemia. Además, el disulfuro de propilo es eficaz para evitar que la sangre se coagule y descomponer el coágulo de sangre. Por consiguiente, el disulfuro de propilo tiene el efecto de prevenir la aterosclerosis y la hiperlipidemia y de reducir la presión sanguínea. Además, el disulfuro de propilo favorece el metabolismo y evita que la grasa corporal se acumule para prevenir la obesidad de antemano, previniendo así la diabetes resultante de la obesidad. El disulfuro de propilo abunda en la cebolla cruda. Por consiguiente, en la presente invención, se usa preferiblemente cebolla, no sometida a calor.

10

[0037] Además, la cebolla tiene una gran cantidad de cromo. El cromo es un micromineral que mantiene la homeostasis del metabolismo de la glucosa. Dado que el cromo promueve la acción de la insulina, el cromo es útil para ajustar la glucosa en sangre.

15

[0038] Los *nibs* de cacao se obtienen fermentando granos de cacao obtenidos de una fruta de cacao, secando y tostando los granos de cacao fermentados, pelando los granos de cacao y triturando los granos de cacao a tamaño pequeño. Los *nibs* de cacao contienen una gran cantidad de fibra, que ayuda a la digestión y mejora el azúcar y el colesterol en sangre. Los *nibs* de cacao contienen polvos de magnesio y hierro. Los *nibs* de cacao tienen abundantes ingredientes antioxidantes que hacen frente a las células mutantes causadas por el estrés oxidativo, para hacer frente al envejecimiento, para prevenir la inflamación y para aumentar la inmunidad. En consecuencia, los *nibs* de cacao pueden reducir la presión arterial. Además, ya que los *nibs* de cacao son ricos en ácido esteárico y ácido oleico, mejoran de manera eficaz el colesterol en sangre.

20

25

[0039] En realidad, los *nibs* de cacao han sido objeto de atención en todo el mundo, ya que se sabe que han reducido la incidencia de enfermedades cardíacas en los pueblos indios que las comen.

30

[0040] Mientras tanto, dado que el trigo sarraceno está clasificado como de naturaleza fría en la medicina oriental, no se recomienda que un consumidor con un metabolismo lento ingiera una gran cantidad de trigo sarraceno. En otras palabras, se sabe que es mejor reducir la ingesta de trigo sarraceno para una persona que sufre dolor de estómago y diarrea al ingerir alimentos fríos. Cuando un usuario ingiere una gran cantidad de trigo sarraceno todos los días, el usuario tiene un problema de digestión y molestias graves en los intestinos.

35

[0041] Por lo tanto, según la presente invención, la proporción de trigo sarraceno que se administrará a un paciente se puede reducir al 30 % en función de la constitución física del paciente.

40

[0042] Mientras tanto, aunque la glucosa en sangre puede controlarse mediante la ingesta de solo cebolla, es difícil que el paciente consuma cebolla de manera continua. En otras palabras, el paciente debe ingerir constantemente una gran cantidad de cebolla todos los días para controlar la glucosa en sangre mediante la ingesta de cebolla. Sin embargo, el paciente puede tener un dolor de estómago intenso y una sensación de quemazón en el estómago tras la ingesta de la cebolla. Además, es posible que el paciente no pueda comer fácilmente la cebolla debido al aroma y sabor únicos de la cebolla. Por tanto, en la presente invención, se prefiere proporcionar un 25 % de cebolla para su administración. La cebolla tiene una naturaleza caliente que es opuesta a la del trigo sarraceno. Por consiguiente, cuando la proporción de trigo sarraceno se reduce al 30 % para la administración, la proporción de cebolla puede aumentarse al 45 % para la administración. En este caso, se prefiere que la proporción de la mezcla de trigo sarraceno y cebolla no supere el 90 %. Es más preferible que la proporción de la mezcla de trigo sarraceno y cebolla esté dentro del 75 %.

45

50

[0043] Si la proporción de mezcla de trigo sarraceno y cebolla excede el 90 %, ya que cualquiera de la naturaleza fría del trigo sarraceno y la naturaleza caliente de la cebolla predomina en exceso sobre la naturaleza restante, la mezcla de polvos vegetales no se puede aplicar a una persona que tenga un metabolismo lento o un metabolismo rápido. Además, si la proporción de la mezcla de trigo sarraceno y cebolla es inferior al 90 %, el efecto de prevención o tratamiento de la diabetes puede producirse ligeramente.

55

[0044] Además, aunque los *nibs* de cacao tienen los efectos de disminuir los triglicéridos en sangre y de mejorar el flujo sanguíneo, dado que el sabor amargo único de los *nibs* de cacao es fuerte, se prefiere que la proporción de los *nibs* de cacao no supere una proporción máxima del 25 %.

60

[0045] Preferiblemente, la mezcla de polvos vegetales se preparó mezclando 30-50 % de harina de trigo sarraceno, 25-40 % de cebolla en polvo y 10-25 % de polvos de *nibs* de cacao.

65

[0046] Mientras tanto, según la presente invención, se prefiere que la mezcla de polvos vegetales se prepare pulverizando los ingredientes anteriores y luego mezclando los ingredientes.

<Forma de realización 3>

[0047] En la forma de realización 3 se empleó la mezcla de polvos vegetales obtenida mezclando la harina de grillo obtenida mediante la forma de realización 1 y la mezcla de polvos vegetales preparada mediante la forma de realización 2 en una proporción en peso de 1:1.

[0048] Se observó que la D&D, la mezcla de polvos vegetales y la mezcla (en lo sucesivo, denominada "D&D + la mezcla de polvos vegetales") de D&D y la mezcla de polvos vegetales, que se prepararon de la forma de realización 1 a la forma de realización 3, son eficaces para la diabetes de tipo 1. Se realizó el siguiente experimento para verificar la regeneración de las células beta pancreáticas que se habían destruido por completo.

[0049] El siguiente experimento fue acreditado con la acreditación n.º cuh-IACUC-170316-6 el 8 de noviembre de 2017 por el Centro de Evaluación No Clínica del Instituto de Investigación Biomédica de la Universidad Nacional de Chonbuk, acreditado por la Asociación para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio (AAALAC International).

[0050] En el siguiente ejemplo experimental, cada una de la D&D, la mezcla de polvos vegetales y la D&D + la mezcla de polvos vegetales se administró a ratas de experimentación en una dosis de 1,2 g dos veces al día. La forma de administración fue la administración oral.

[0051] Además, cada una de la D&D, la mezcla de polvos vegetales y la D&D + la mezcla de polvos vegetales se administró a una concentración baja (L), una concentración media (M) y una concentración elevada (H). En cuanto a la concentración, cuando 40 g/60 kg o más es un máximo basado en un humano, se establece un valor base de 6,5 g/kg en el caso de una rata experimental, en donde se obtienen 6,5 g/kg al redondear un valor con un punto decimal de 6,45 g, que es el resultado de la división de 40 g/60 kg por 6,2. El valor de la concentración intermedia se establece en 3,25 g/kg, que es 1/2 de 6,25 g, y el valor de la concentración baja se establece en 1,63 g/kg, que es 1/2 de 3,25 g/kg.

[0052] Cuando el valor anterior se cambia a una concentración para ser administrada por vía oral a la rata experimental, la concentración baja, la concentración intermedia y la concentración elevada se establecen en 0,6 g, 1,2 g y 2,4 g, respectivamente, determinando así una cantidad de administración por día.

<Ejemplo experimental 1>: Formación del modelo de enfermedad diabética

[0053] Con respecto a la harina de grillo preparada mediante la forma de realización 1, después de mantener en ayuno a un animal experimental de 9 semanas (rata) durante 12 horas, se disolvió estreptozotocina (STZ, S0130, Sigma-Aldrich, EE. UU.), que actúa específicamente sobre las células beta del páncreas y no afecta a otros órganos, en tampón de citrato 0,1 M (pH 4,5), para obtener una concentración de 65 mg/kg y se inyectó al animal de experimentación mediante inyección intraperitoneal (IP) para inducir diabetes en el animal experimental.

[0054] Con respecto a la determinación de la inducción de la diabetes, después de siete días (10 semanas) desde la inyección de STZ, se midió la sangre extraída de la vena de la cola de la rata experimental con un medidor de glucosa en sangre. En este caso, la rata experimental que tenía una glucosa en sangre de 300 mg/dl se consideró diabética. Todos los grupos experimentales se clasificaron en un grupo normal, un grupo de control con diabetes y un grupo de prueba con diabetes y se criaron de manera que los grupos experimentales tuvieran pesos medios aproximados entre sí. Los grupos experimentales se criaron durante cuatro semanas (o de 11 a 14 semanas) mientras se les administraba las muestras de prueba de D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales después de la determinación de la inducción de la diabetes. Simultáneamente, se analizó la variación de la glucosa en sangre de los grupos experimentales midiendo el peso, el consumo de alimento, la cantidad de agua, la glucosa en sangre, las células beta de glucohemoglobina y la secreción de insulina en el intervalo de una semana.

<Ejemplo experimental 2> Medición de la eficiencia alimentaria

[0055] El incremento de peso y la ingesta de alimentos se midieron en un intervalo de tiempo de una semana desde la fecha de inicio del experimento mientras se suministraba una cantidad suficiente de forraje y agua a los grupos experimentales. La ingesta de alimentos se calculó restando la cantidad restante de forrajes de una cantidad de forrajes suministrados. Se calculó un índice de eficiencia alimentaria (FER) dividiendo un incremento de peso para un período experimental por la ingesta de alimentos durante el período.

[0056] Con respecto a la variación de peso, después de 7 días (o 10 semanas) del período experimental, como se ilustra en la FIG. 1, aunque los pesos de las ratas experimentales en el grupo normal aumentaron continuamente, se redujeron los pesos de las ratas experimentales en el grupo de control con diabetes. En la Fig. 1, el término "vehículo" representa un grupo al que se suministraron forrajes normales.

[0057] La FIG. 1 no muestra un resultado significativo excepto en que los pesos se incrementan más o menos en las ratas experimentales a las que se había inducido diabetes y en los grupos de ratas a las que se les había suministrado D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales. Se presume que este resultado se muestra por las siguientes razones. Como el uso de glucosa por las células se reduce en un estado diabético y, por lo tanto, las características del metabolismo se muestran como en un estado de hambre, la pérdida de peso se muestra en el presente experimento. Sin embargo, en el caso de los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales, y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada, se administra y se introduce en el músculo esquelético un mayor contenido de aminoácidos para aumentar la síntesis de proteínas, de modo que aumenta el peso corporal.

[0058] Mientras tanto, una ingesta de alimentos por día entre semana que se muestra en la FIG. 2 y una ingesta de agua por día de la semana que se muestra en la FIG. 3 aumentan en el grupo de control con diabetes en comparación con el grupo normal y disminuyen significativamente en los grupos alimentados con D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada.

<Ejemplo experimental 3> Tecnología de análisis bioquímico en sangre

1) Péptido C

① Descripción general del análisis

[0059] El péptido C es una sustancia producida en un procedimiento de descomposición de la proinsulina, que refleja la secreción de insulina.

(2) Modo experimental

[0060] Una vez que se aisló el plasma de las muestras de sangre para la medición, se analizó el plasma usando un kit ELISA de péptido C. La medición para el análisis se realizó según el manual del kit.

2) HbA1c

① Descripción general del análisis

[0061] La glucohemoglobina es un biomarcador para medir el intercambio de glucosa en la sangre a largo plazo.

② Modo experimental

[0062] Para la medición, se analizó la glucohemoglobina a través de muestras de sangre recolectadas en el laboratorio clínico de un hospital. La medición para el análisis se realizó según el manual del kit.

3) Insulina

① Modo experimental

[0063] Una vez que se aisló el plasma de las muestras de sangre para la medición, se analizó el plasma usando un kit de ELISA de insulina.

[0064] En primer lugar, los resultados de la medición para una rata experimental utilizando los kits de ELISA de péptido C e insulina se muestran en la FIG. 4.

[0065] El péptido C se produce en la misma proporción que la insulina en el procedimiento de descomposición de la proinsulina. Sin embargo, el péptido C existe sin ser utilizado en el hígado o en otro tejido periférico, a diferencia de la insulina. Además, el péptido C tiene una vida media más larga que la de la insulina y, por lo tanto, se mide fácilmente. El valor de medición del péptido C representa el grado de secreción de la insulina.

[0066] La sangre arterial y la sangre venosa muestran concentraciones de insulina plasmática en ayunas diferentes entre sí, y la concentración de insulina plasmática en ayunas está en el rango normal de 13-39 mU/l en el caso de la sangre venosa.

[0067] Como se ilustra en la FIG. 4, se confirmó que la concentración del péptido C en sangre se incrementó significativamente en los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada. En general, cuando se administró STZ, se destruyeron las células beta del páncreas, la producción insuficiente de insulina provocó un trastorno metabólico y aumentó la concentración de glucosa en sangre. Por lo tanto, la D&D, la mezcla de polvos vegetales y la D&D +, la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada (2,4; H), que se usaron en el presente ejemplo experimental, pueden recuperar la función de las células beta en el páncreas para estimular la secreción de insulina.

[0068] A continuación, con respecto a la glucohemoglobina, la HbA1c, que es parte de la hemoglobina en un glóbulo rojo, se une lentamente a la glucosa de forma no enzimática para ser sacarificada durante la supervivencia del glóbulo rojo. Por consiguiente, el grado de sacarificación de la HbA1c se usa para estimar la concentración de glucosa en sangre durante la supervivencia de los glóbulos rojos.

[0069] Por lo tanto, la glucohemoglobina se ha utilizado ampliamente como el índice más básico que representa el control de la glucosa. La concentración media de glucosa en sangre durante los últimos tres meses se analizó en función de los valores de glucohemoglobina.

Tabla 1

	HbA1c
Grupo de control	4,0
D&D	3,99
Mezcla de polvos vegetales	3,93
Mezcla de polvos vegetales D&D +	3,83
Grupo con diabetes -grupo de control	11,11
Grupo con diabetes -0,6D&D	11,66
Grupo con diabetes -1,2D&D	11,31
Grupo con diabetes -2,4D&D	10,47
Grupo con diabetes -0,6 Mezcla	10,81
Grupo con diabetes -1,2Mezcla	9,54
Grupo con diabetes -2,4Mezcla	10,08
Grupo con diabetes -0,6 + Mezcla	9,87
Grupo con diabetes -1,2 + Mezcla	9,88
Grupo con diabetes -2,4 + Mezcla	9,65

[0070] Como se ilustra en la tabla 1 y en la FIG. 5, se confirmó que existe una tendencia a la disminución de la glucohemoglobina en los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales a una concentración elevada (2,4; H) al analizar la glucohemoglobina. Especialmente, es un resultado significativamente bueno que los valores de glucohemoglobina disminuyan en aproximadamente 1-2 sin la administración de medicamentos o insulina durante cuatro semanas, lo cual es un período muy corto. El valor más bajo de glucohemoglobina se obtiene en el caso de 1,2 g de mezcla de polvos vegetales, que se obtiene debido al error de algunos datos cuando se verifican los datos numéricos.

<Ejemplo experimental 4> Medición de la glucosa en sangre

[0071] La glucosa en sangre se midió usando un medidor de glucosa en sangre recogida de la vena de la cola a la misma hora cada semana después de tener en ayunas a una rata experimental durante 12 horas mientras se dejaba que la rata experimental bebiera a voluntad.

[0072] La glucosa plasmática en ayunas se midió a partir de sangre venosa después de tener en ayunas a la rata experimental durante al menos 8 horas y la concentración de glucosa plasmática en ayunas se expresó en mmol/L o mg/dl.

[0073] La concentración de glucosa plasmática en ayunas normal aumentó a 6,1 mmol/L (110 mg/dl) o menos, y la concentración de glucosa en sangre a las dos horas después de la alimentación se limitó a 7,8 mmol/L (140 mg/dl).

Tabla 2

	9 semanas	10 semanas	11 semanas	12 semanas	13 semanas	14 semanas
Grupo de control	107,38	118,75	110,25	115,50	103,00	91,88
D&D	105,63	117,13	110,00	108,63	101,50	97,75
Grupo con diabetes - grupo de control	102,90	584,20	588,40	592,00	547,10	545,00
Grupo con diabetes -0,6D&D	105,43	590,14	577,86	531,86	510,86	478,00
Grupo con diabetes -1,2D&D	103,88	591,88	567,00	519,63	491,88	452,14
Grupo con diabetes -2,4D&D	103,20	585,00	537,80	475,80	454,80	411,10

Tabla 3

	9 semanas	10 semanas	11 semanas	12 semanas	13 semanas	14 semanas
Grupo de control	107,38	118,75	110,25	115,50	103,00	91,88

mezcla de polvos vegetales	112,86	115,71	113,57	109,86	97,57	96,43
Grupo con diabetes - grupo de control	102,90	584,20	588,40	592,00	547,10	545,00
Grupo con diabetes - 0,6Mezcla	101,13	552,13	548,50	482,50	442,43	419,29
Grupo con diabetes - 1,2Mezcla	102,25	540,88	520,63	478,38	447,25	419,63
Grupo con diabetes - 2,4Mezcla	98,50	538,50	492,10	397,60	370,80	367,20

Tabla 4

	9 semanas	10 semanas	11 semanas	12 semanas	13 semanas	14 semanas
Grupo de control	107,38	118,75	110,25	115,50	103,00	91,88
+ mezcla de polvos vegetales	106,00	115,00	112,14	111,71	103,14	94,86
Grupo con diabetes -grupo de control	102,90	584,20	588,40	592,00	547,10	545,00
Grupo con diabetes -0,6 + Mezcla	100,43	544,43	531,43	476,86	425,00	401,71
Grupo con diabetes -1,2 + Mezcla	104,63	535,25	540,00	456,25	426,50	398,13
Grupo con diabetes -2,4 + Mezcla	104,56	516,00	495,22	412,22	371,00	350,11

5 [0074] La variación en la glucosa plasmática en ayunas, como se ilustra en la FIG. 6 (véase tabla 2 a tabla 4), aumentó notablemente en el grupo de control con diabetes en comparación con el grupo normal y disminuyó significativamente en los grupos a los que se había administrado D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con concentración elevada. Este resultado muestra que la glucosa en sangre de un modelo diabético con hiperglucemia se mejora cuando se administra D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada en el modelo diabético.

10 <Ejemplo experimental 5> Influencia en el órgano

15 [0075] Se realizó un experimento de toxicidad utilizando la posibilidad de causar daño al hígado o al riñón de una rata experimental mientras se administraba continuamente D&D y/o la mezcla de polvos vegetales a la rata experimental. Las FIGS. 7 y 8 ilustran los resultados obtenidos al examinar la influencia ejercida sobre el hígado o el riñón en el procedimiento de superación de una enfermedad diabética según la presente invención. Como se ilustra en las fotografías de las Figs. 7 y 8, se observó que la presente invención no provoca cambios significativos en el hígado o el riñón. Por consiguiente, no se considera que la presente invención produzca un efecto adverso sobre el hígado o el riñón.

20 <Ejemplo experimental 6> Medición funcional de células beta en el páncreas

1) Tinción de tejido pancreático

25 [0076] Se extrajo el páncreas de una rata blanca, se fijó en formalina al 3,7 y luego se deshidrató utilizando un procesador de tejidos automático. Se preparó un bloque de parafina utilizando una máquina de inclusión en parafina. El bloque de parafina se cortó con un micrótopo para preparar una rodaja de 4 µm. La rodaja preparada se desparafinó y deshidrató usando xileno y alcohol y se tiñó con hematoxilina y eosina (H&E). Luego, la rodaja preparada se hidrató y se observó usando un microscopio óptico.

30 [0077] Con respecto a la medición de la insulina presente en una célula beta de un tejido pancreático, la insulina que sirve como índice para medir la función de las células beta se analizó mediante inmunohistoquímica para mostrar una comparación relativa entre los grupos experimentales. Según un resultado de la tinción inmunohistoquímica de la insulina del órgano, se redujo la expresión de insulina en las células beta de los islotes pancreáticos del modelo de diabetes de tipo 1. Por el contrario, los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con concentración elevada (2,4) expresaron insulina en las células beta de los islotes pancreáticos que aumentaron notablemente en al menos un 60 % en cuatro semanas. Esto muestra claramente que se estimuló la secreción de insulina a medida que se recuperaba la función de las células beta.

40 [0078] La insulina es la hormona más importante en el control de la glucosa en sangre del cuerpo humano y es producida por las células beta del páncreas. Es bien sabido que, cuando se administra estreptozocina (STZ) a una rata experimental, se destruye una célula beta pancreática de la rata experimental, lo que hace que la célula beta pancreática sea anormal.

[0079] Según el presente experimento, al inducir el aumento de la concentración de insulina en sangre de los grupos a los que se administró la D&D, la mezcla de polvos vegetales, y la D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada, se comprobó un efecto de secreción de insulina en las células beta del páncreas en un grupo individual al que se administró con D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales.

[0080] En otras palabras, la D&D, la mezcla de polvos vegetales, y la D&D + la mezcla de polvos vegetales se administraron al modelo con diabetes de tipo 1, que tenía diabetes inducida por STZ, durante cuatro semanas y luego se obtuvo una rodaja del páncreas y se tiñó con hematoxilina/eosina para identificar una célula beta (véase la Figura 9). Para identificar las células beta productoras de insulina en el páncreas, se evaluó el grado de expresión de la insulina mediante inmunotinción de tejidos usando un anticuerpo específico para la insulina (véase la Figura 10).

[0081] Las células beta productoras de insulina en un páncreas resultaron marcadamente dañadas en el grupo de control con diabetes. Cuando se administraron D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada, el área de islotes en el páncreas aumentó notablemente solo en cuatro semanas y el número de células beta aumentó significativamente (véase la FIG. 11).

[0082] En particular, a medida que aumentaron las células beta positivas en los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada, se verificó un efecto dependiente de la concentración. Según este ejemplo experimental, se determina que la D&D, la mezcla de polvos vegetales, y la D&D + la mezcla de polvos vegetales están involucradas de manera importante en la regeneración o recuperación de las células beta, lo cual es un resultado importante para conocer el mecanismo de acción del efecto de la reducción de la glucosa en sangre.

[0083] A continuación, se describirá el mecanismo por el que la D&D permite que las células beta sobrevivan y regula la recuperación funcional asociada con un modelo diabético inducido por STZ. Para evaluar el efecto de la D&D para las proteínas de tipo linfoma de células B 2 (BCL2) en el páncreas, se midió la expresión de proteínas de tipo linfoma de células B 2 (BCL2) y proteínas BCL-2 mediante transferencia Western.

[0084] Como se ilustra en la FIG. 12, el grupo al que se administró D&D presentó una reducción en la expresión de Bax y caspasa 3 escindida, pero un aumento en la expresión de Bcl-2. Este es un resultado que muestra que la harina de grillo suprime la apoptosis de las células beta.

[0085] Asimismo, el efecto de la harina de grillo sobre la expresión de AKT y mTOR en el páncreas de una rata experimental con diabetes de tipo 1 se produce como sigue.

[0086] Según los estudios anteriores, una rata experimental a la que se ha administrado rapamicina, que inhibe un sitio de actuación en los mamíferos de la actividad del complejo de rapamicina 1 (mTORC1), disminuye la masa de células beta y la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, en el presente ejemplo experimental, se consideró una influencia de la activación de mTOR, ya que la D&D era un material rico en aminoácidos. El mecanismo de AKT/mTOR se demostró mediante transferencia Western. Según el resultado experimental, se reconoció que la harina de grillo aumentó la fosforilación y la expresión de insulina de AKT como se ilustra en la FIG. 13. Además, la harina de grillo aumentó la fosforilación de mTOR, p70S6K y 4EBP1 en una rata con diabetes inducida por STZ.

<Ejemplo experimental 7> Medición de IPGTT e ITT

[0087] Para determinar un efecto de tolerancia a la glucosa al administrar la D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales a una rata experimental con diabetes, se midieron la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina de la rata experimental después de cuatro semanas del experimento.

[0088] En una prueba de tolerancia a la glucosa IP (IPGTT), la rata experimental se sometió a un ayuno de 12 horas en dos días antes del final del experimento y se sometió a una inyección IP con 1 g/kg de una solución de glucosa. Luego, se extrajo sangre de la vena de la cola de la rata después de 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos de la inyección IP y se midió la glucosa en sangre. En una prueba de tolerancia a la insulina (ITT), la rata experimental se sometió a un ayuno de 5 horas en la última semana antes del final del experimento y se sometió a una inyección IP con 0,75 U/kg de una solución de insulina (sigma-Aldrich, EE. UU.). Luego, se extrajo sangre de la vena de la cola de la rata después de 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos de la inyección IP y se midió la glucosa en sangre.

Tabla 5

	0 min	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos
Grupo de control	94,125	193,125	159,125	143,375	130,125	113,250	102,750
D&D	96,625	207,125	175,500	147,125	129,000	113,125	110,625

ES 2 867 927 T3

Grupo con diabetes -grupo de control	544,000	601,000	590,400	585,200	577,900	573,700	573,400
Grupo con diabetes -0,6 D&D	472,000	558,143	544,286	536,571	528,143	519,000	503,000
Grupo con diabetes -1,2 D&D	444,000	546,571	537,143	529,714	518,286	507,286	493,571
Grupo con diabetes -2,4 D&D	405,100	542,300	534,200	525,200	512,000	495,000	478,200

Tabla 6

	0 min	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos
Grupo de control	94,125	193,125	159,125	143,375	130,125	113,250	102,750
Mezcla de polvos vegetales	96,571	205,571	180,857	155,429	138,286	117,429	107,714
Grupo con diabetes -grupo de control	544,000	601,000	590,400	585,200	577,900	573,700	573,400
Grupo con diabetes -0,6 Mezcla	441,714	538,000	525,571	512,286	495,286	479,286	476,571
Grupo con diabetes -1,2 Mezcla	412,875	524,375	508,625	501,500	493,000	483,750	468,000
Grupo con diabetes -2,4 Mezcla	368,600	507,600	498,100	485,100	470,000	452,900	419,300

Tabla 7

	0 min	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos
Grupo de control	94,12 5	193,125	159,125	143,375	130,125	113,250	102,750
+ mezcla de polvos vegetales	94,57 1	174,286	153,429	141,857	132,143	108,286	106,857
Grupo con diabetes - grupo de control	544,0 00	601,000	590,400	585,200	577,900	573,700	573,400
Grupo con diabetes - 0,6 + Mezcla	398,8 57	493,429	490,143	481,714	473,714	459,571	449,571
Con diabetes	398,1	491,500	487,750	471,875	466,125	451,000	440,500
Grupo - 1,2 + Mezcla	25						
Grupo con diabetes - 2,4 + Mezcla	347,7 78	487,000	477,444	464,000	448,333	412,000	395,111

5

[0089] Como se ilustra en la FIG. 14, una rata experimental con diabetes inducida mostró una tolerancia a la glucosa alterada, mientras que los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con concentración elevada mostraron una mejor tolerancia a la glucosa (véase tabla 5 a tabla 7).

10

Tabla 8

	0 min	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos
Grupo de control	111,375	105,250	100,500	95,125	88,250	91,375	90,375
D&D	116,500	110,625	96,125	95,125	92,000	93,125	94,125
Grupo con diabetes - grupo de control	558,500	556,100	544,700	540,900	539,700	537,000	530,700
Grupo con diabetes - 0,6D&D	557,429	550,286	533,429	526,143	516,286	506,714	498,429
Grupo con diabetes - 1,2D&D	502,857	497,714	485,143	478,714	464,286	453,286	459,333
Grupo con diabetes - 2,4D&D	421,900	417,100	412,200	398,000	394,500	382,700	371,900

Tabla 9

	0 min	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos
Grupo de control	111,375	105,250	100,500	95,125	88,250	91,375	90,375
mezcla de polvos vegetales	119,571	110,000	96,429	94,571	93,000	93,143	93,429
Grupo con diabetes - grupo de control	558,500	556,100	544,700	540,900	539,700	537,000	530,700

Grupo con diabetes - 0,6Mezcla	508,286	505,857	492,429	480,286	469,429	452,714	445,857
Grupo con diabetes - 1,2 Mezcla	490,000	480,125	470,875	454,750	436,750	421,000	415,500
Grupo con diabetes - 2,4 Mezcla	412,000	394,000	380,500	371,800	366,100	354,100	350,000

Tabla 10

	0 min	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos
Grupo de control	111,375	105,250	100,500	95,125	88,250	91,375	90,375
D&D + Mezcla de polvos vegetales	118,000	110,714	96,429	93,286	91,143	91,429	91,143
Grupo con diabetes - grupo de control	558,500	556,100	544,700	540,900	539,700	537,000	530,700
Grupo con diabetes - 0,6 + Mezcla	499,857	495,000	486,571	480,714	461,857	446,000	434,286
Grupo con diabetes - 1,2 + Mezcla	486,375	475,500	469,375	457,375	425,500	417,375	405,500
Grupo con diabetes - 2,4+ Mezcla	405,778	385,889	377,444	366,889	348,222	337,111	323,111

5 [0090] Además, como se ilustra en la FIG. 15, una rata experimental con diabetes inducida mostró resistencia a la insulina cuando se le administró insulina, mientras que los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada mostraron una mejor resistencia a la insulina (véase tabla 8 a tabla 10).

10 [0091] Los resultados de la determinación de los ejemplos experimentales 1 a 7 utilizando las formas de realización 1 a 3 son los siguientes.

15 [0092] En cuanto al cambio de peso, la rata experimental con diabetes inducida mostró una reducción del peso en comparación con el grupo normal, y los grupos a los que se administró la D&D, la mezcla de polvos vegetales, y la D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada mostraron un aumento de peso en comparación con la rata experimental con diabetes inducida.

20 [0093] Mientras tanto, la ingesta de alimentos por día durante la semana aumentó en la rata experimental con diabetes inducida en comparación con el grupo normal y disminuyó en los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada. La ingesta de agua no fue significativa en los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada.

25 [0094] La glucosa en sangre en ayunas aumentó significativamente en la rata experimental con diabetes inducida en comparación con el grupo normal, pero disminuyó significativamente en los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada.

30 [0095] La rata experimental con diabetes inducida mostró una mala tolerancia a la glucosa, mientras que los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada mostraron una mejor tolerancia a la glucosa.

[0096] Además, una rata experimental con diabetes inducida mostró resistencia a la insulina, mientras que los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con concentración elevada mostraron una mejor resistencia a la insulina.

35 [0097] La concentración de péptido C en sangre disminuyó en la rata experimental con diabetes inducida, pero aumentó significativamente en los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada.

40 [0098] Las células beta del páncreas resultaron marcadamente dañadas en la rata experimental con diabetes inducida, pero el área de islotes del páncreas histopatológico se incrementó en los grupos a los que se administró D&D, la mezcla de polvos vegetales, y D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada. Además, según el resultado del análisis de la insulina presente en una célula beta del páncreas por inmunohistoquímica, la expresión de insulina de los islotes se redujo en la rata con diabetes inducida, pero aumentó de forma clara en los grupos a los que se administró la D&D, la mezcla de polvos vegetales y la D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada.

45

[0099] Según la forma de realización y el ejemplo experimental, se determina que la D&D, la mezcla de polvos vegetales y la D&D + la mezcla de polvos vegetales con una concentración elevada están involucradas de manera significativa en la regeneración o recuperación de las células beta del páncreas, lo cual es un resultado importante para descubrir el mecanismo de acción del efecto de reducción de la glucosa en sangre.

5

[0100] Mientras tanto, el linfoma de células B 2 (Bcl-2) se conoce como una proteína antiapoptótica para promover la supervivencia celular, y una proteína X asociada a Bcl-2 (Bax) se conoce como una proteína proapoptótica involucrada en la muerte celular resultante de la lesión del ADN y la lesión por isquemia-reperfusión. Aunque la proteína Bax está presente en el citoplasma, si se produce estrés intracelular, como una lesión del ADN, la proteína Bax migra a la membrana externa de la mitocondria y libera el citocromo C. En consecuencia, se provoca la activación de una caspasa (caspasa 3 escindida), por lo que se induce la muerte celular. Se sabe que Bcl-2, que es una proteína que promueve la supervivencia celular, inhibe la acción de la proteína Bax.

10

[0101] Según un resultado de la prueba de biología molecular de la presente invención, cuando la D&D se administró individualmente a la rata con diabetes inducida, el aumento de la expresión dependiente de la concentración de linfoma de células B 2 (Bcl-2), la disminución de la expresión de la proteína X asociada a Bcl-2 (Bax) y la disminución en la expresión de una proteína caspasa 3 escindida son resultados que muestran un efecto de inhibición de la apoptosis de células beta del páncreas por la D&D. Cuando se induce la diabetes, la D&D protege la supervivencia de las células beta del páncreas.

15

20

[0102] Además, un sitio de acción de la rapamicina en mamíferos (mTOR) se conoce como serina/treonina cinasa, que regula el crecimiento celular, la senescencia y el metabolismo celular. En particular, 4EBP1 y p70S6K regulan el proceso de síntesis de proteínas y el sustrato representativo de las mismas se conoce como AKT. Según el resultado de la presente investigación, cuando la D&D se administra individualmente a una rata con diabetes inducida, la expresión de una p-AKT y la expresión de insulina se incrementaron dependiendo de la concentración de la D&D y se incrementó la expresión de p-mTOR, p-p70S6K y p4EBP1. En consecuencia, este resultado puede mostrar que la administración individual de D&D inhibe el estrés oxidativo y mejora una célula del islote pancreático dañada debido a la diabetes a través del mecanismo de transferencia de señal de AKT/mTOR, mejorando así la enfermedad diabética.

25

30

[0103] Como se ha descrito anteriormente, aunque la presente invención se ha descrito con referencia a cuestiones específicas tales como elementos detallados, formas de realización limitadas y dibujos adjuntos, los expertos en la técnica pueden entender que se proporcionan solo con el propósito ilustrativo de la presente invención.

35

[0104] Por consiguiente, el alcance técnico de la divulgación no se limita a la descripción detallada de la especificación, sino que se define por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para su uso en el tratamiento de la enfermedad diabética de tipo 1, que comprende una mezcla de polvos vegetales preparada mezclando harina de trigo sarraceno, cebolla en polvo y polvos de *nibs* de cacao y/o harina de grillo (*Gryllus bimaculatus*).
- 10 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la mezcla de polvos vegetales se prepara preferiblemente mezclando un 30-50 % de harina de trigo sarraceno, un 25-40 % de cebolla en polvo y un 10-25 % de polvos de *nibs* de cacao.
3. Composición para su uso según la reivindicación 2, en la que la mezcla de polvos vegetales y polvos de *Gryllus bimaculatus* se mezclan en una relación en peso de 1:1.

Fig 1

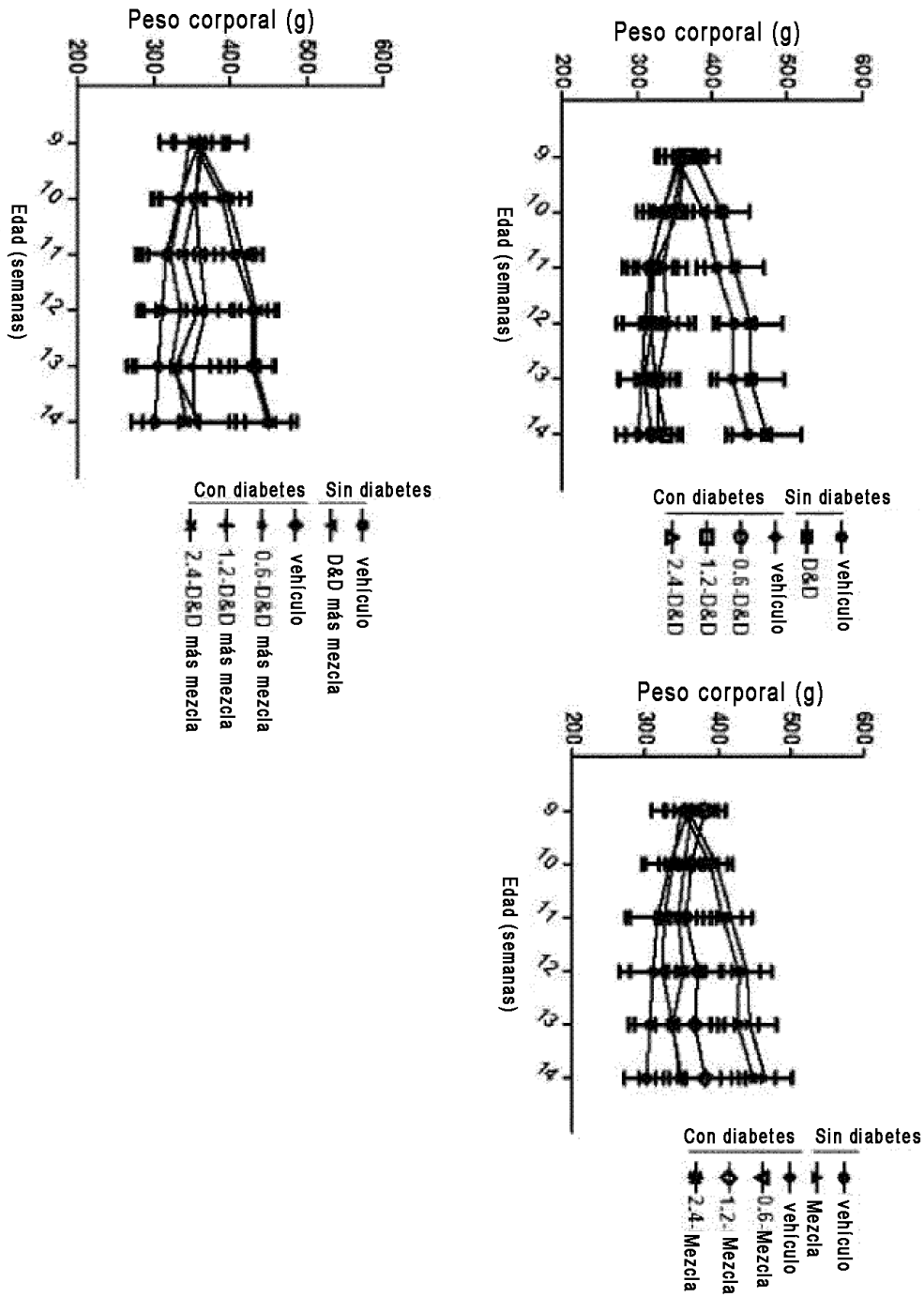


Fig 2

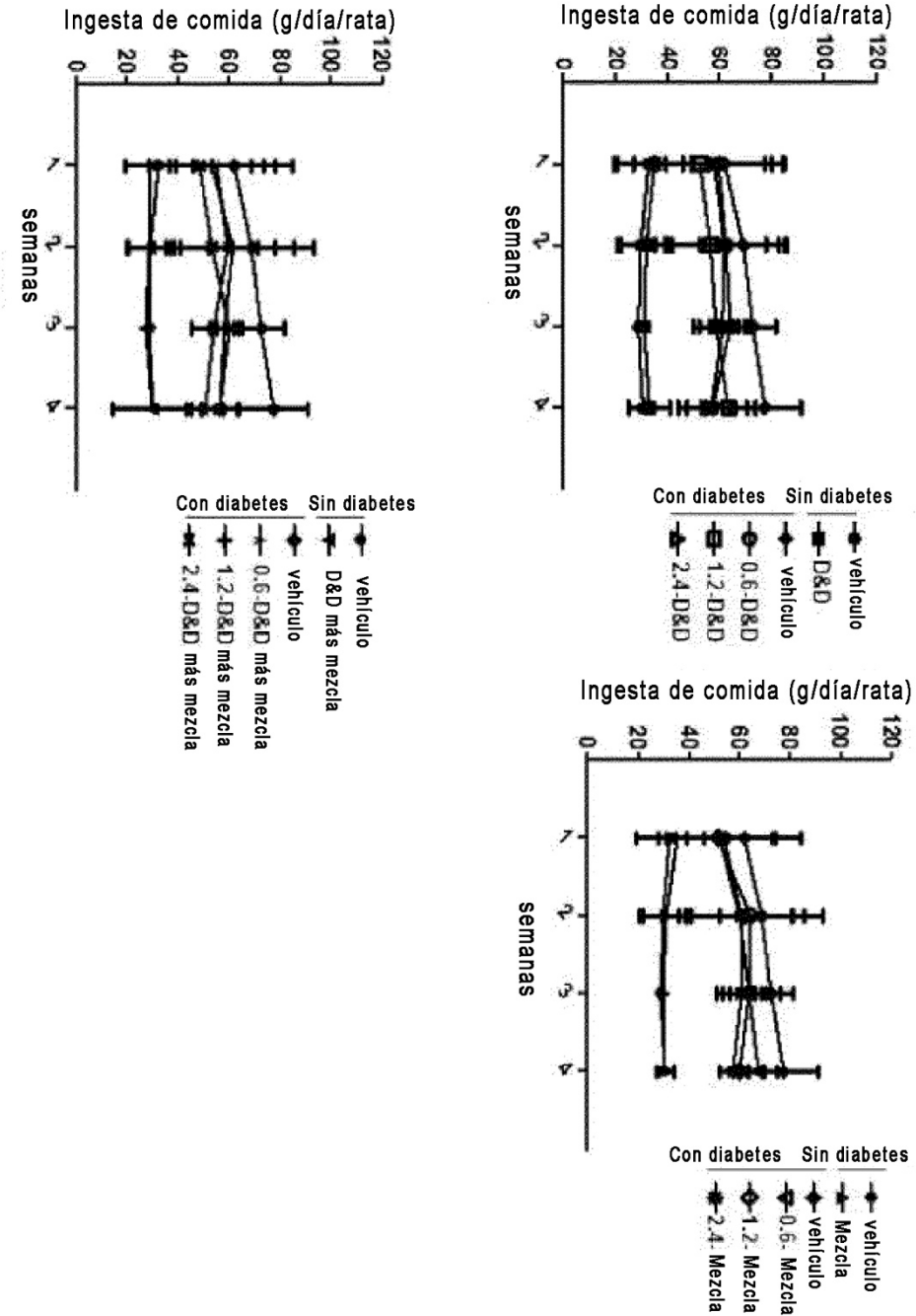


Fig 3

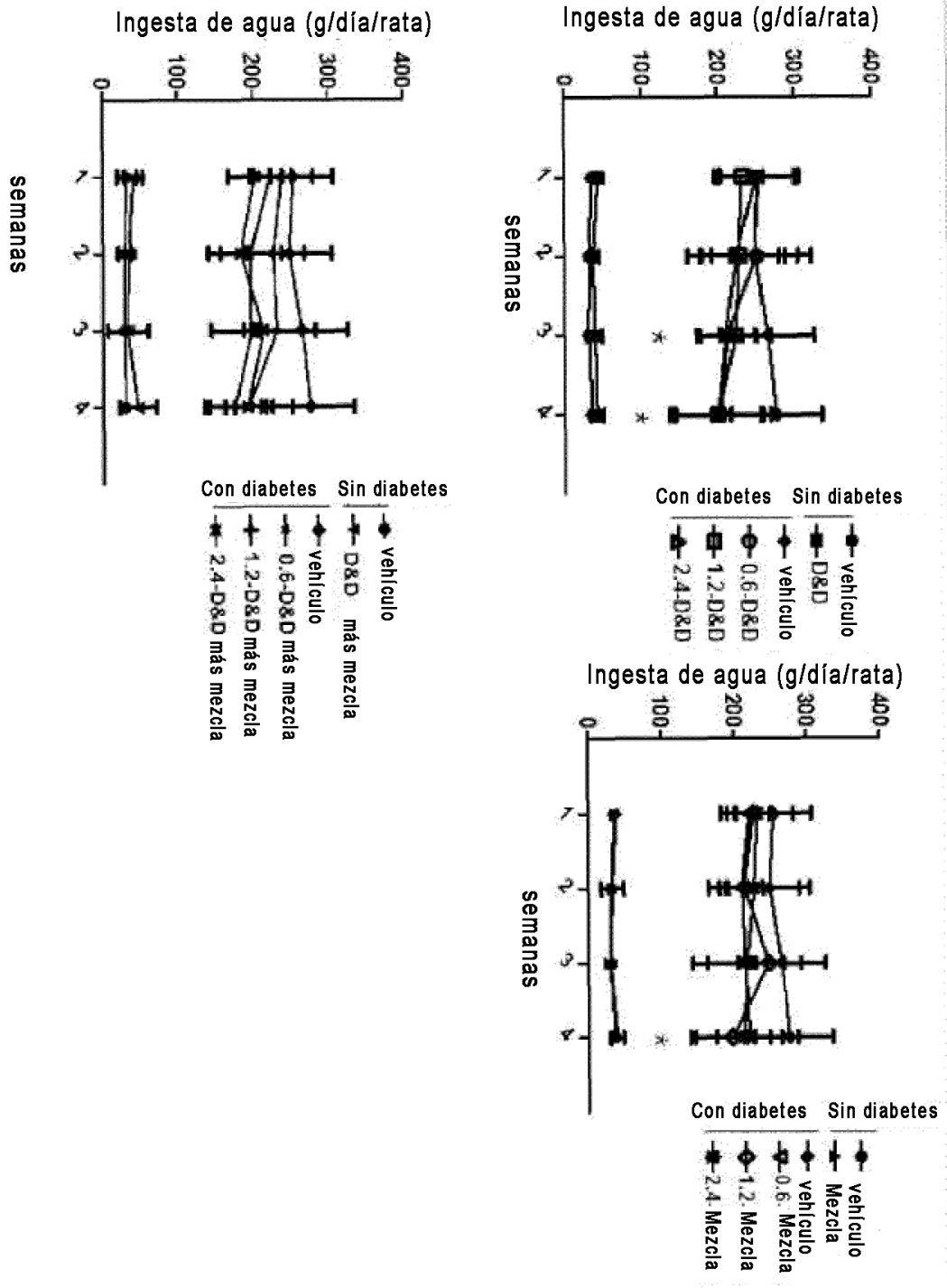


Fig 4

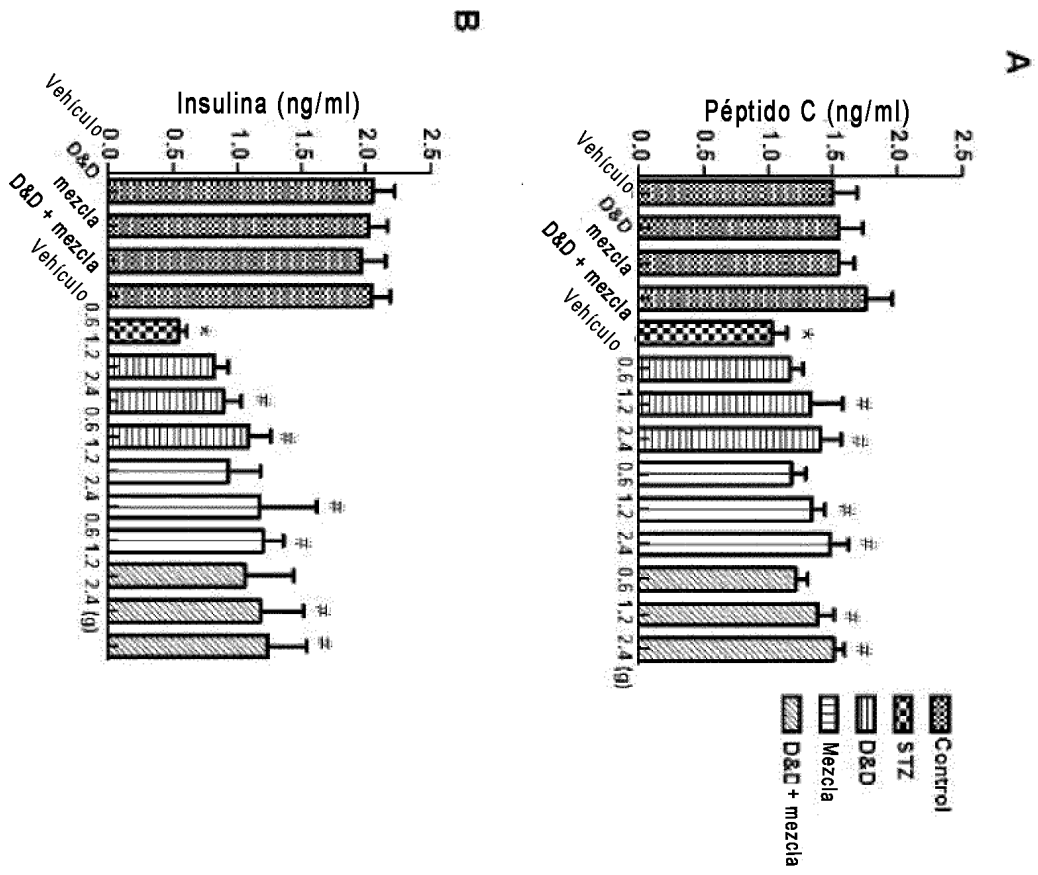


Fig 5

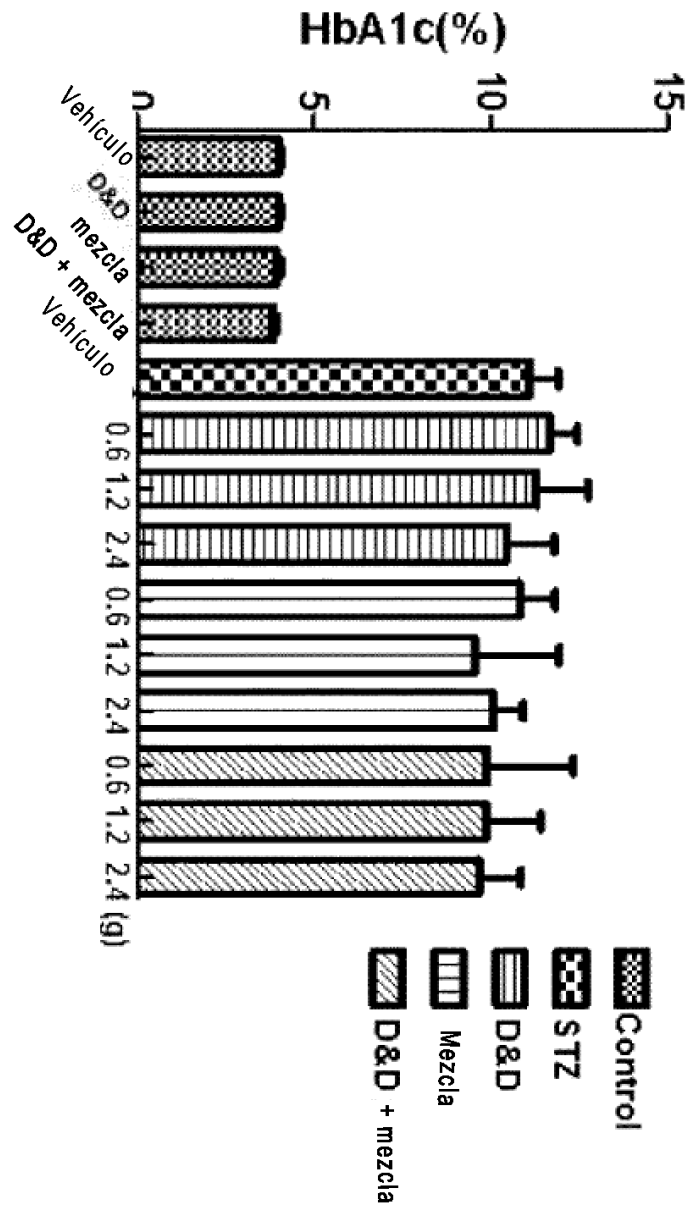


Fig 6

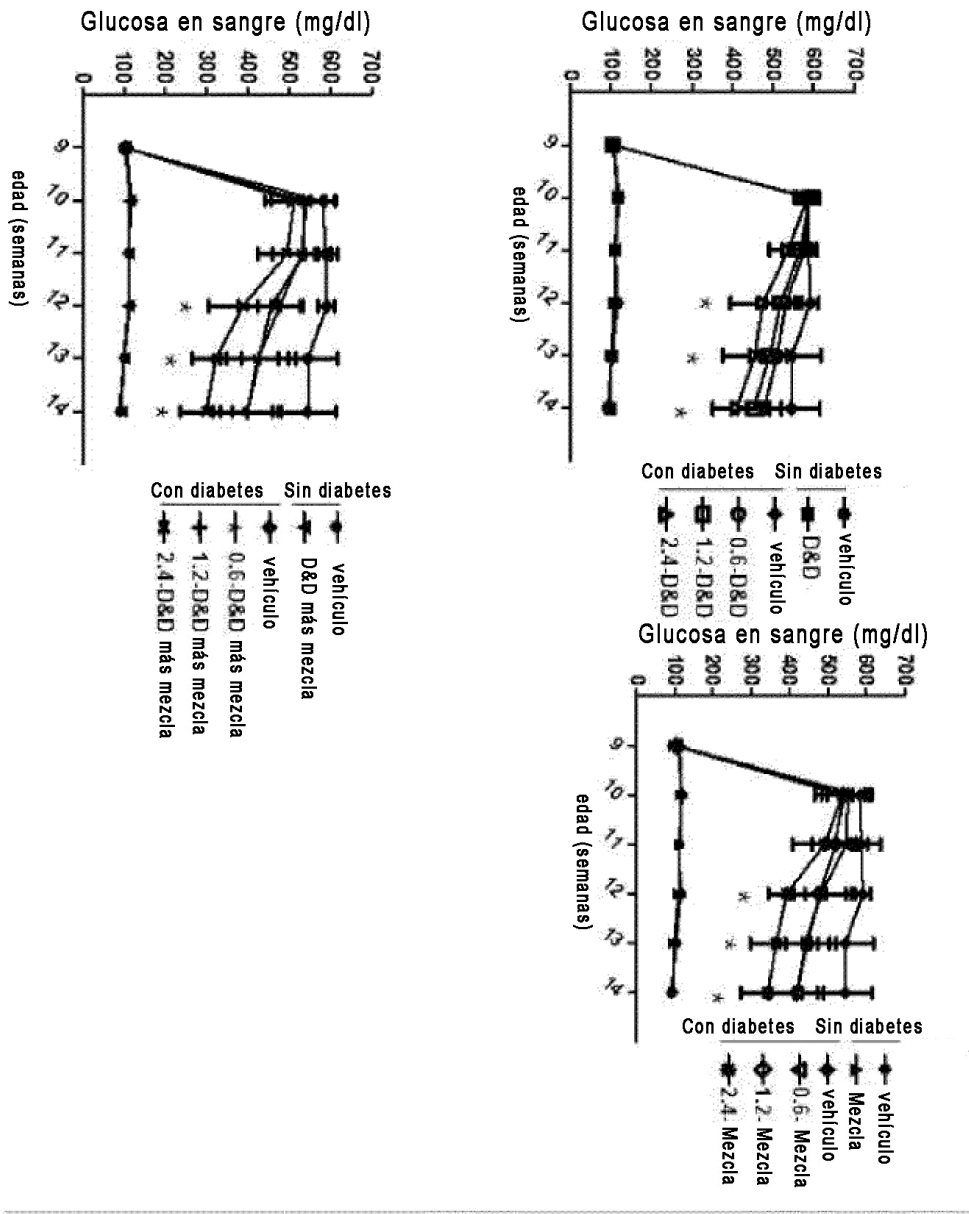


Fig 7

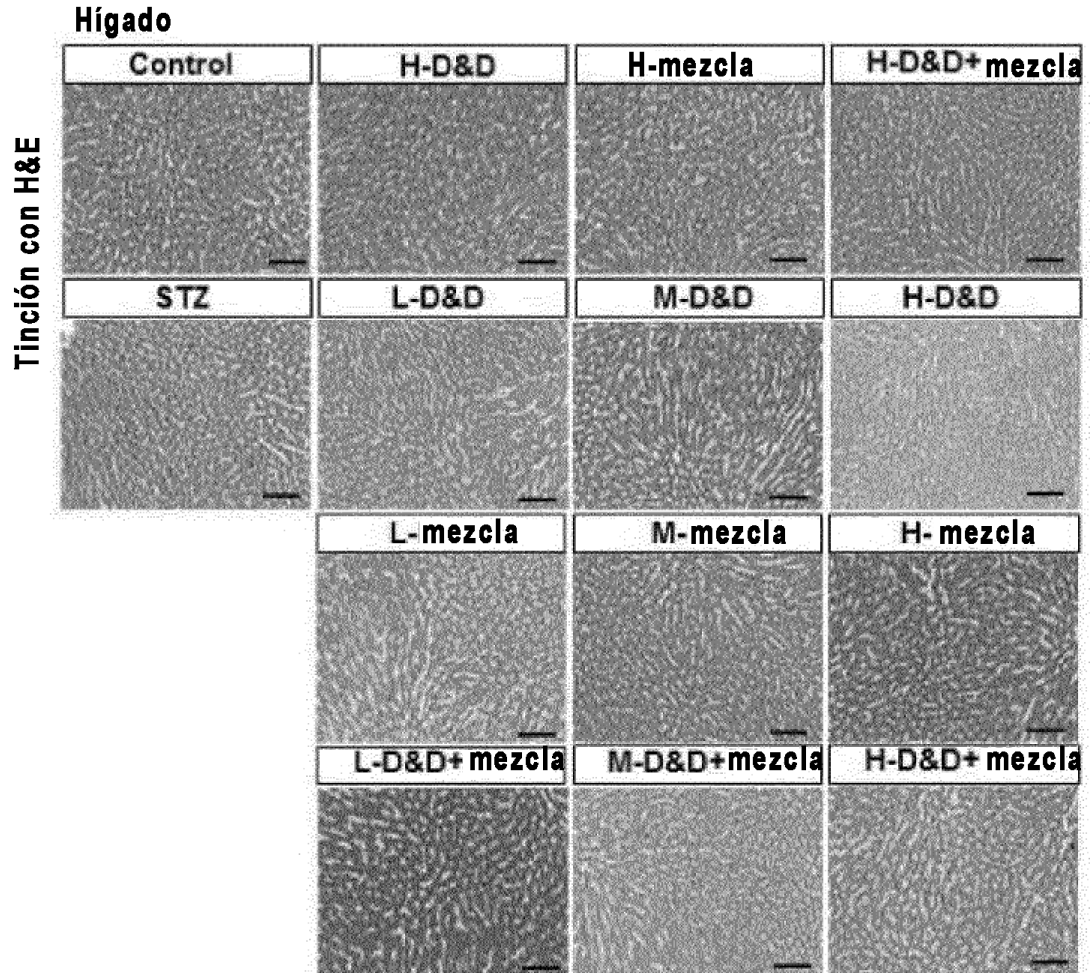


Fig 8

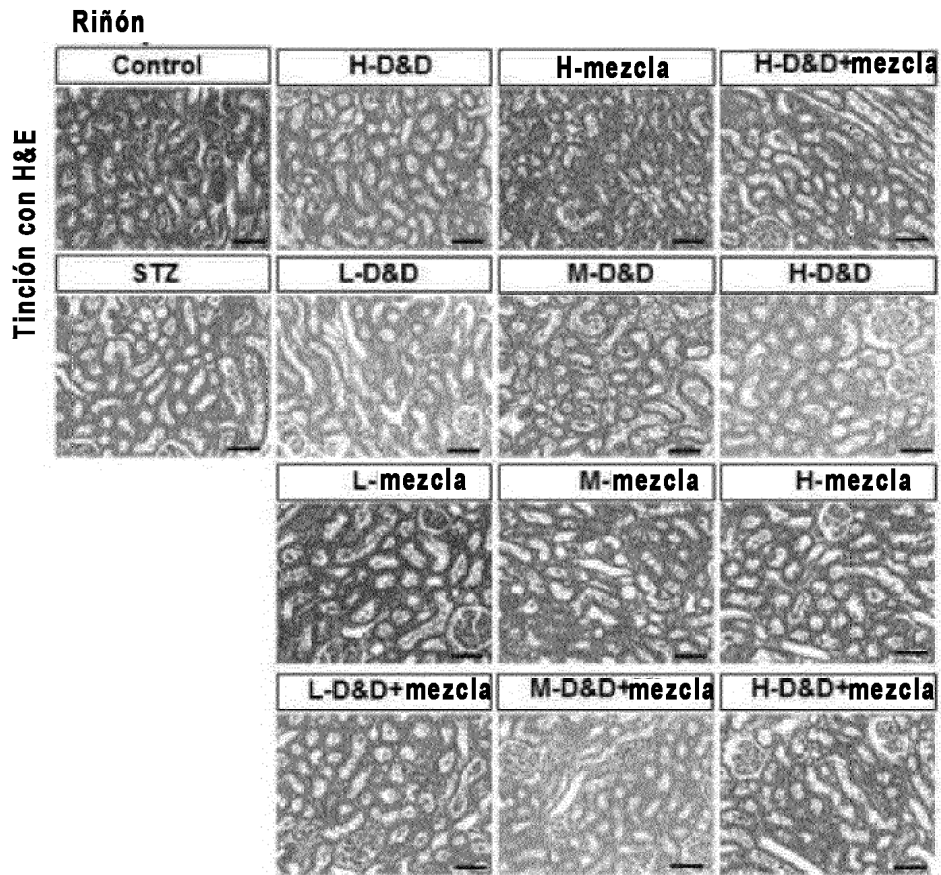


Fig 9

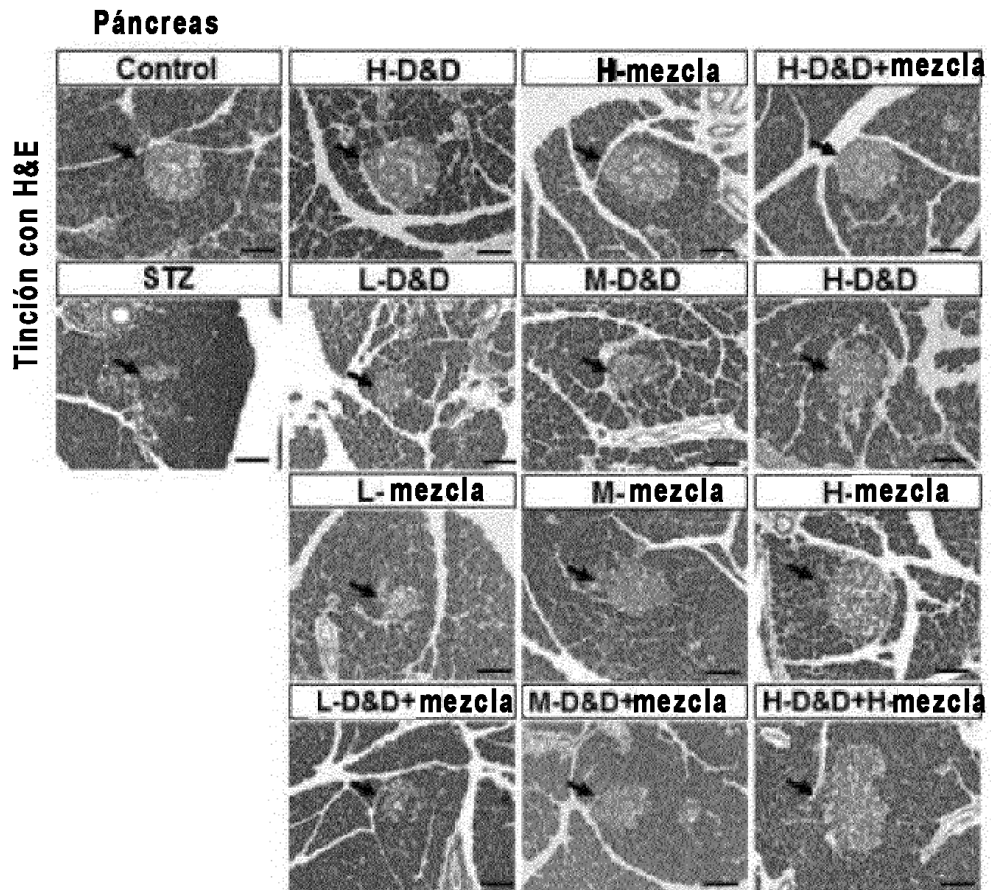


Fig 10

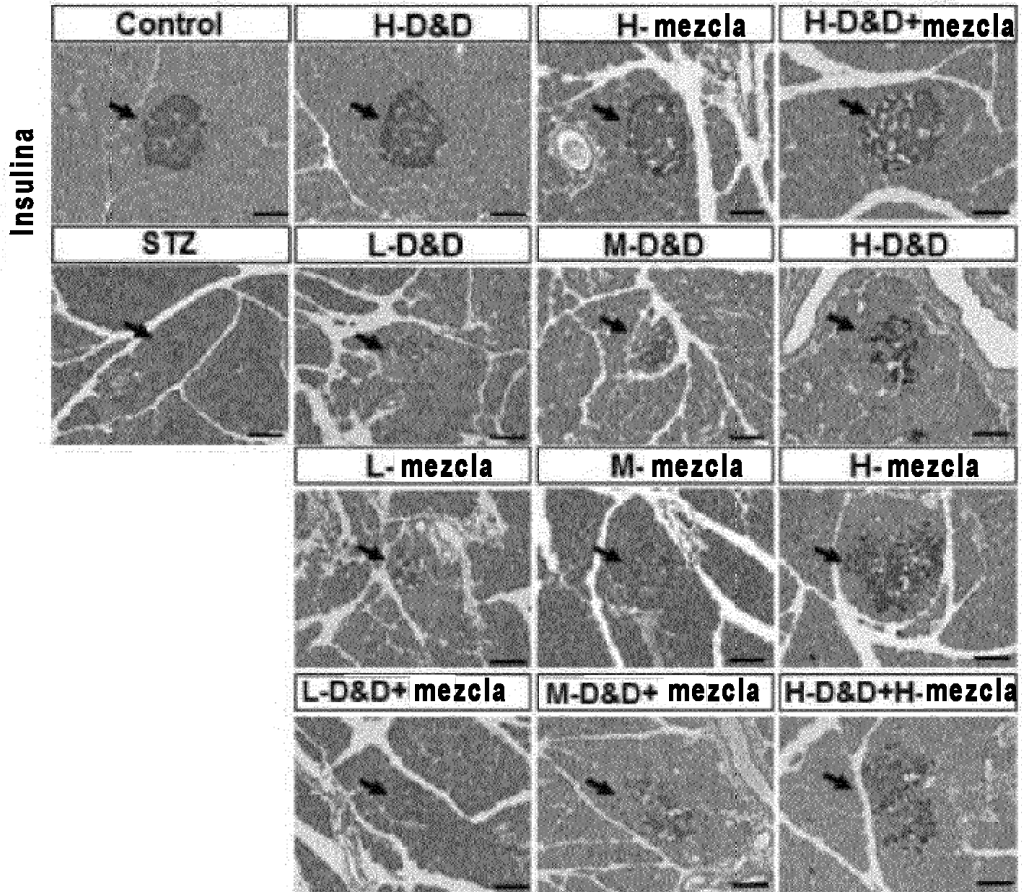


Fig 11

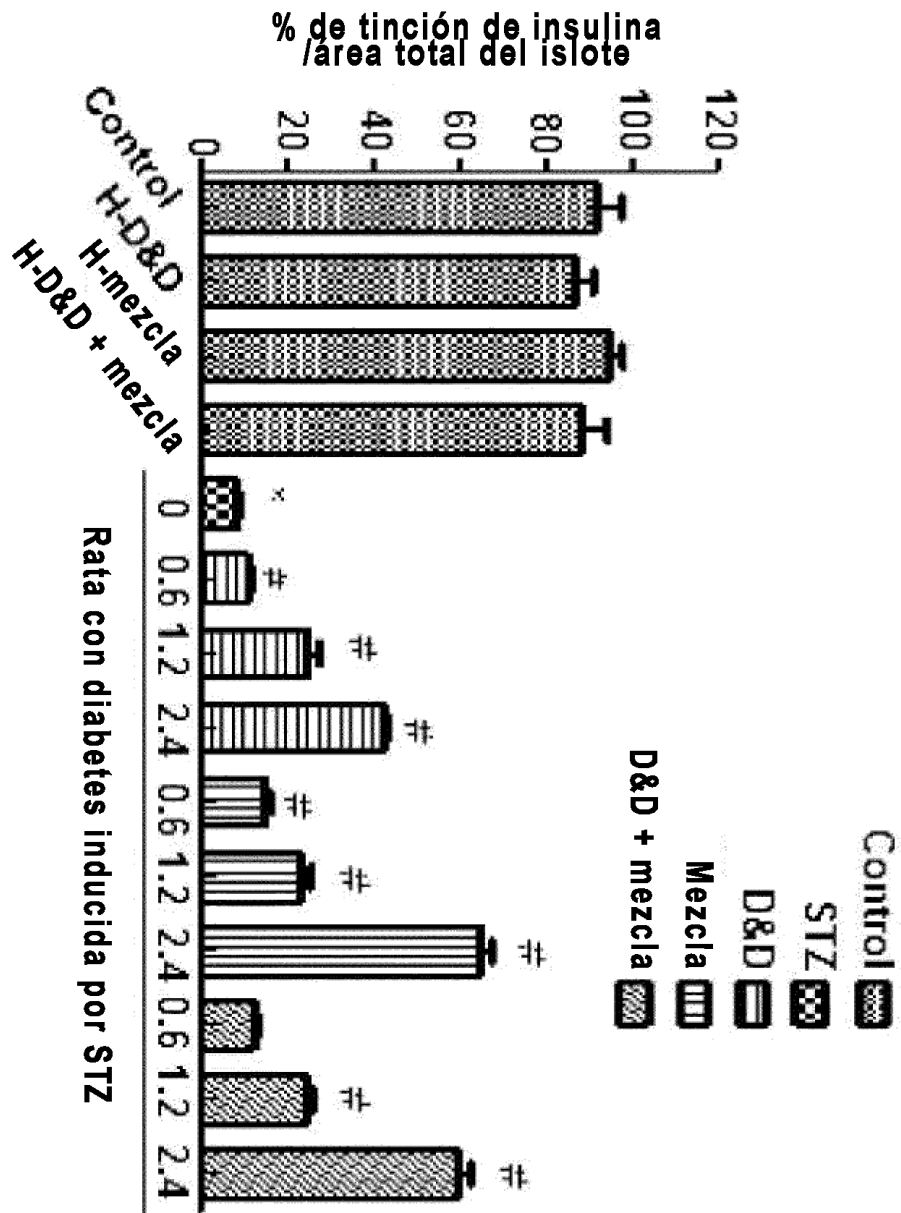


Fig 12

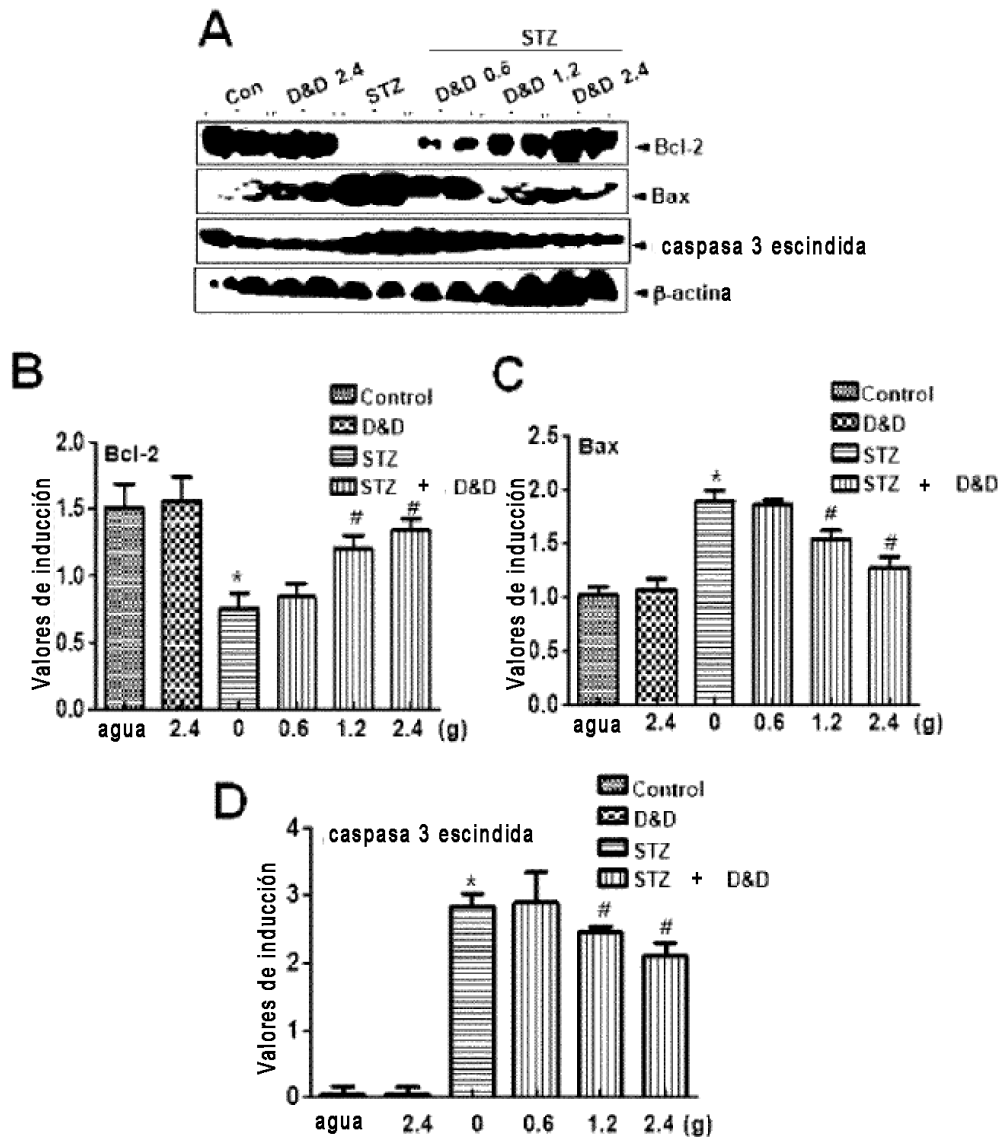


Fig 13

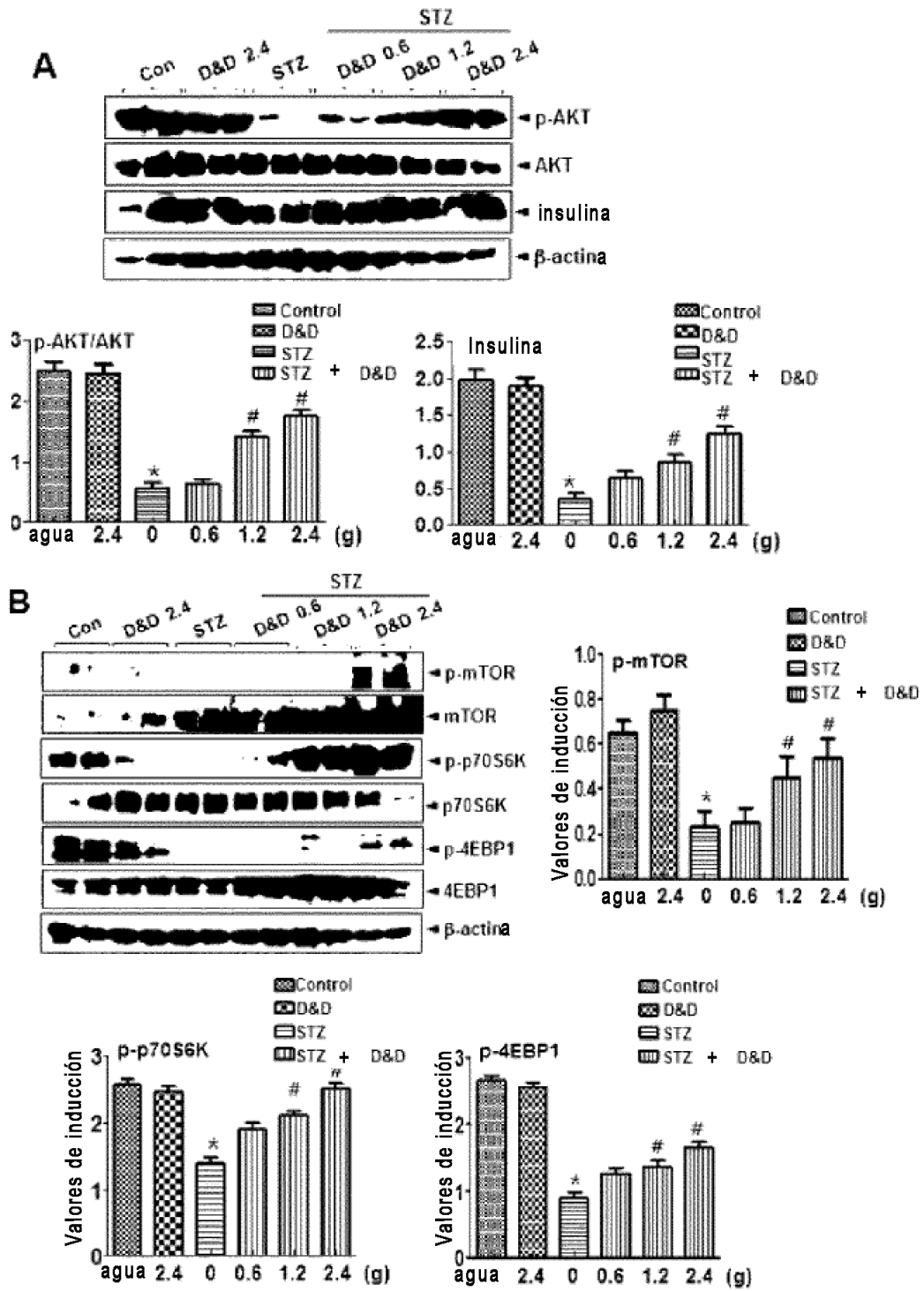


Fig 14

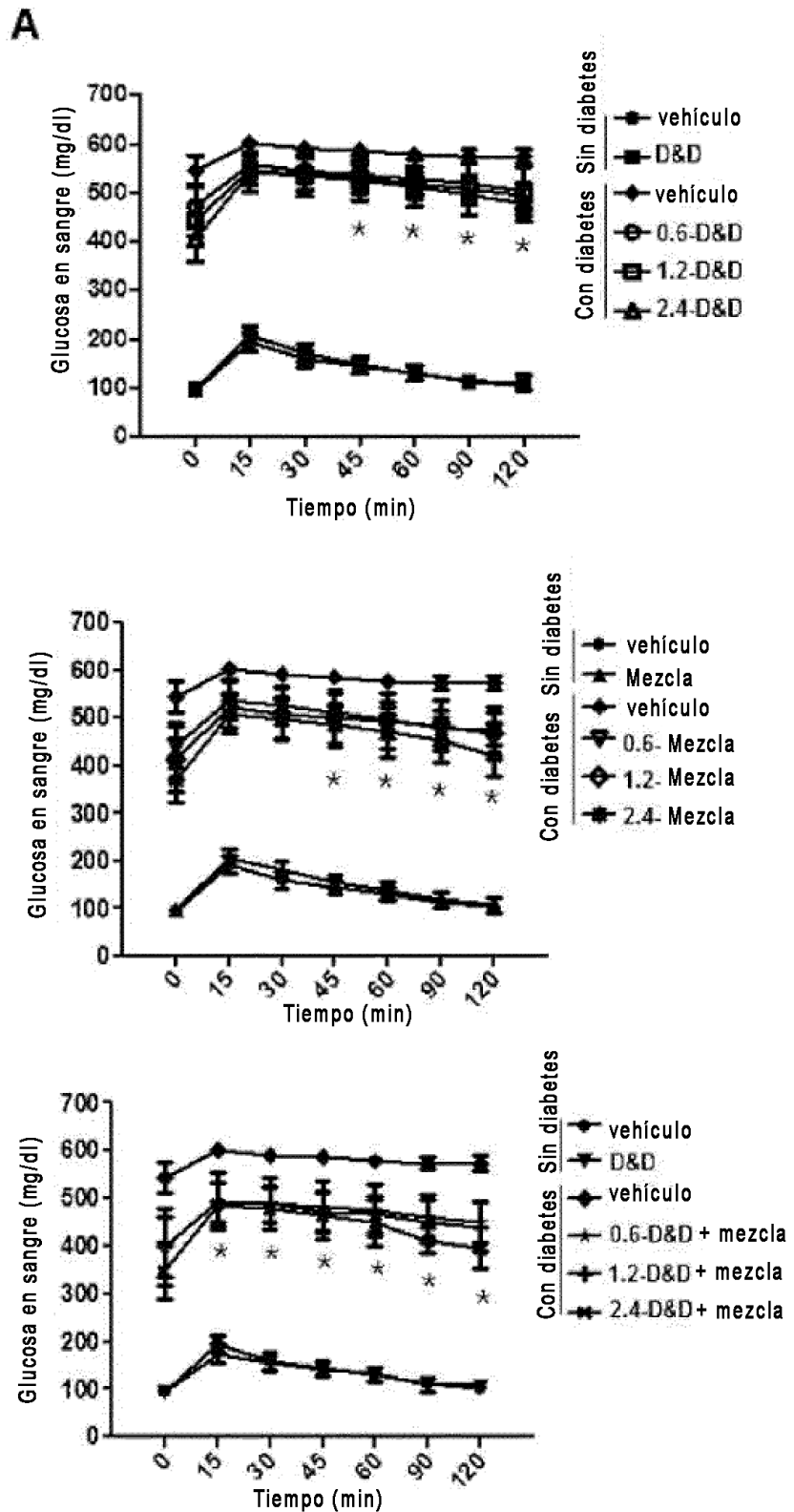


Fig 15

