

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 080**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/20** (2006.01)  
**A61K 31/185** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 35/20** (2006.01)  
**A61K 33/24** (2006.01)  
**A61K 33/32** (2006.01)  
**A23L 1/30** (2006.01)  
**A23L 1/29** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2006 E 06824326 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 1962823**

54 Título: **Composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados, proteínas y manganeso y/o molibdeno para mejorar la composición de membranas celulares**

30 Prioridad:

**23.12.2005 EP 05077972**  
**02.11.2006 WO PCT/NL2006/050274**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.06.2015**

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)**  
**EERSTE STATIONSSTRAAT 186**  
**2712 HM ZOETERMEER, NL**

72 Inventor/es:

**ZWIJSEN, RENATE MARIA LOUISE y**  
**BOEHM, GÜNTHER**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 537 080 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 que comprende ácidos grasos poliinsaturados, proteínas y manganeso y/o molibdeno para mejorar la composición de membranas celulares.

5

### Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a la prevención de obesidad por administración de una composición nutricional a bebés no obesos por debajo de 3 años de edad. En otra forma de realización la presente invención se refiere al tratamiento y/o prevención de diabetes tipo 2.

10

### Antecedentes de la invención

[0002] Lactancia es el método preferido de alimentación de bebés. No obstante, hay circunstancias que hacen la lactancia imposible o menos deseable. En aquellos casos las fórmulas infantiles son una buena alternativa. La composición de fórmulas infantiles modernas está adaptada de tal manera que esta cumple muchos de los requisitos nutricionales especiales del rápido crecimiento y desarrollo del bebé.

15

[0003] Todavía parece que se puede mejorar la constitución de fórmulas de leche infantil. Por ejemplo se conoce poco sobre los efectos de ingredientes de fórmulas infantiles en la obesidad más tarde en la vida. La presente invención se refiere a tal salud futura.

20

[0004] EP 1566439 se refiere a un método para evitar y/o tratar la obesidad. WO 2005/051091 se refiere a una preparación lipídica sustancialmente homogénea que comprende una combinación de glicerofosfolípidos que son fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS) y fosfatidilinositol (PI), donde la proporción cuantitativa entre dichos glicerofosfolípidos imita esencialmente su proporción correspondiente en la grasa de leche humana de origen natural (HMF), que comprende además opcionalmente esfingomielina (SM) y/o colesterol, donde la proporción cuantitativa entre los glicerofosfolípidos en dicha combinación y la esfingomielina y/o colesterol imita esencialmente su proporción correspondiente en dicho HMF de origen natural. JP05292880 se refiere a grasa de leche de manteca para inhibir la actividad lipásica.

25

30

[0005] WO2006/091103 divulga una composición que comprende *Bifidobacterium breve*, un sacárido A no digerible y un sacárido B no digerible B, opcionalmente combinado con *Lactobacillus paracasei* y el uso de dicha composición para el tratamiento y/o prevención de trastorno gastrointestinal, trastorno inmunológico y/o trastorno endocrino. La prevención de obesidad infantil está divulgada, pero la función de la grasa aquí no se discute.

35

[0006] WO2006/057551 describe una nutrición infantil que comprende al menos un inhibidor de proteasa y el uso de la nutrición infantil para el tratamiento y/o prevención de la obesidad infantil y trastornos secundarios que resultan de la obesidad infantil. La combinación de un inhibidor de proteasa y una fuente de grasa que comprende 1.8 a 12.0 % en peso de LA, y al menos 0.30 % en peso de ALA y una proporción LA/ALA de 5-15 se considera que previenen sinérgicamente y/o tratan la obesidad infantil.

40

45

### Resumen de la invención

[0007] La presente invención proporciona una composición donde la fracción lipídica se enriquece en lípidos polares, más particularmente en glicerofosfolípidos, esfingolípidos (especialmente esfingomielina) y colesterol. Se descubrió de imprevisto por los inventores que la administración de una composición que comprende glicerofosfolípidos, esfingolípidos (especialmente esfingomielina) y colesterol reduce la secreción de insulina cuando se añade a una composición nutricional, en comparación con la secreción de insulina causada por la misma fórmula nutricional

50

sin los lípidos polares presentes. En los bebés niveles altos de insulina sanguínea estimulan la absorción de glucosa en el tejido adiposo, dando como resultado una masa de tejido adiposo aumentado. Además, niveles de insulina altos en sangre estimulan la formación de grasa visceral de exceso. La grasa visceral en exceso aumenta la probabilidad de desarrollar obesidad más tarde en la vida. La presente invención puede por lo tanto ser usada ventajosamente para prevenir la obesidad más tarde en la vida, pero también para prevenir el desarrollo de diabetes más tarde en la vida. La inclusión de la presente combinación en la nutrición infantil reduce los niveles de insulina sanguínea y así previene el desarrollo de obesidad y/o diabetes más tarde en la vida. Puesto que altos niveles de insulina sanguínea en bebés estimulan particularmente la proliferación de adipocito visceral, la composición es especialmente adecuada para prevenir la obesidad visceral.

[0008] Debido a los efectos de reducción de insulina sanguínea cuando la combinación de glicerofosfolípidos, esfingolípidos (especialmente esfingomielina) y colesterol se incluyen en una composición nutricional, la presente invención puede ser usada también adecuadamente para la producción de una composición nutricional para el uso en un bebé para la prevención de diabetes tipo 2, y/o para la gestión dietética de diabetes tipo 2.

Descripción detallada de formas de realización preferidas

[0009] La presente invención proporciona el uso de una composición que comprende un lípido, proteína y componente de carbohidrato digerible y (a) 0,5 a 20 % en peso de glicerofosfolípidos basados en lípido total; (b) 0,1 a 20 % en peso de esfingolípidos basados en lípido total; y (c) 0,005 a 10 % en peso de colesterol basado en lípido total, para la producción de una composición nutricional para ser administrada a un bebé (no obeso) de menos de 36 meses para la prevención de obesidad y/o diabetes de tipo 2 más tarde en la vida.

[0010] En otra forma de realización la presente invención proporciona el uso de una composición que comprende un lípido, proteína y componente de carbohidrato digerible y (a) 0,5 a 20 % en peso de glicerofosfolípidos basado en lípido total; (b) 0,1 a 20 % en peso de esfingolípidos basado en lípido total; y (c) 0,005 a 10 % en peso de colesterol basado en lípido total para la producción de una composición nutricional para ser administrada a un bebé menor de 36 meses para la prevención del desarrollo de un trastorno cuando dicho ser humano tiene más de 36 meses, donde dicho trastorno es seleccionado del grupo consistente en diabetes tipo 2, hiperglicemia de ayuno, resistencia a la insulina, adiposidad visceral, hiperinsulinemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis, dislipidemia, hiperuricemia, hígado graso, osteoartritis y apnea del sueño.

[0011] En otra forma de realización la presente invención proporciona el uso de una composición que comprende un lípido, proteína y componente de carbohidrato digerible y: (a) 0,5 a 20 % en peso de glicerofosfolípidos basado en lípido total; (b) 0,1 a 20 % en peso de esfingolípidos basado en lípido total; y (c) 0,005 a 10 % en peso de colesterol basado en lípido total, para la producción de una composición nutricional para la prevención de diabetes tipo 2 y/o para la gestión dietética de diabetes tipo 2 más tarde en la vida.

Obesidad

[0012] La presente composición es preferiblemente administrada a un bebé humano no obeso menor de 36 meses, preferiblemente menor de 18 meses, más preferible menor de 12 meses, incluso de forma más preferible menor de 6 meses. Preferiblemente la presente composición se administra a un ser humano sin sobrepeso menor de 36 meses, preferiblemente menor de 18 meses, más preferiblemente menor de 12 meses, incluso más preferiblemente menor de 6 meses. La ausencia o presencia de obesidad y/o sobrepeso en un bebé puede ser determinada adecuadamente por un médico. Típicamente, un bebé no obeso menor de 36 meses tiene un

percentil peso-altura específico de género por debajo de 95, más preferiblemente debajo del percentil 85. Percentiles de peso-altura específicos de género han sido publicados por el Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en 2000. Asimismo la presencia o ausencia de obesidad y/o sobrepeso en un sujeto humano de más de 36 meses se puede determinar fácilmente por un médico y/o con los percentiles específicos de género de peso-altura publicados por el CDC. Los problemas relacionados con la salud están especialmente asociados a una forma especial de obesidad, es decir la obesidad central. Preferiblemente la composición se utiliza para prevenir la obesidad central más tarde en la vida. El término 'obesidad central' se refiere a una condición con masa de grasa visceral aumentada. Una circunferencia de cintura por encima de 102 cm en el hombre adulto o por encima de 88 cm en mujeres adultas indica obesidad central. Para niños de 3-19 años de edad se pueden encontrar cortes apropiados para circunferencias de cintura dependientes de sexo y edad en Taylor et al, 2000 Am J Clin Nutr 72:490-495.

#### Componente lipídico

[0013] La presente composición comprende un componente lipídico. La presente composición comprende fosfolípidos, esfingolípidos y colesterol. Adicionalmente la presente composición comprende preferiblemente triglicéridos. El componente lipídico proporciona preferiblemente 35 a 55% de las calorías totales. De forma más preferible la presente composición comprende un componente lipídico que proporciona de 40 a 50% de las calorías totales. Cuando en forma líquida, por ejemplo como un líquido listo para comer, la composición preferiblemente comprende 2.1 a 6.5 g de lípidos por 100 ml, de forma más preferible 3.0 a 4.0 g per100 ml. Basado en el peso en seco la presente composición preferiblemente comprende 12.5 a 40 % en peso de lípido, de forma más preferible 19 a 30 % en peso.

#### Fosfolípidos, esfingolípidos y colesterol

[0014] Como descubierto por los inventores, la administración oral de una composición que comprende fosfolípidos, esfingolípidos y colesterol tiene la ventaja de que reduce la respuesta de insulina postprandial (véase ejemplo 1), particularmente cuando coadministrada con una composición nutricional. La presente composición comprende fosfolípidos. El término fosfolípidos como usado en la presente invención se refiere particularmente a glicerofosfolípidos. Los glicerofosfolípidos son normalmente una clase de lípidos formados de ácidos grasos esterificados en los grupos hidroxilo en carbón-1 y carbón-2 de la fracción de glicerol de esqueleto y un grupo de fosfato cargado negativamente fijado a carbón-3 del glicerol a través de un enlace estérico, y opcionalmente un grupo de colina (en el caso de fosfatidilcolina), un grupo de serina (en el caso de fosfatidilserina), un grupo de etanolamina (en el caso de fosfatidiletanolamina), un grupo de inositol (en el caso de fosfatidilinositol) o un grupo de glicerol (en el caso de fosfatidilglicerol) fijado al grupo de fosfato. Preferiblemente la presente composición contiene fosfatidilcolina (PC), fosfatidilserina, fosfatidilinositol y/o fosfatidiletanolamina, de forma más preferible al menos fosfatidilcolina.

[0015] La presente composición comprende esfingolípidos. El término esfingolípidos de la presente invención se refiere particularmente a glicolípidos con una esfingosina de alcohol de amino. El esqueleto de esfingosina se O-enlaza a un grupo principal (normalmente) cargado tal como esqueleto de colina, etanolamina o serina. El elemento principal es también enlazado por amida a un grupo acilo graso. Esfingolípidos incluyen esfingomielina, ceramidas, y glicoesfingolípidos. Preferiblemente la presente composición contiene esfingomielina y/o glicoesfingolípidos. Glicoesfingolípidos son ceramidas con uno o varios residuos de azúcar juntados en un enlace  $\beta$ -glicosídico en la posición de 1-hidroxilo. Los glicoesfingolípidos pueden ser además subdivididos en cerebrósidos, globósidos y gangliósidos. Los cerebrósidos tienen una única glucosa o galactosa en la posición de 1-hidroxilo, mientras los gangliósidos tiene al menos tres azúcares, uno de los cuales debe ser ácido siálico. Las esfingomielinas tienen una molécula de fosforoetanolamina o fosforilcolina esterificada al grupo de 1-hidroxilo de una ceramida.

Preferiblemente la presente composición contiene gangliósidos. Preferiblemente la composición comprende esfingolípidos, de forma más preferible esfingomielina y/o gangliósidos, de forma más preferible al menos un gangliósido seleccionado del grupo consistente en GM3 y GD3.

5 [0016] La presente composición comprende colesterol. Se considera que el colesterol contribuye más a una incidencia reducida de obesidad y/o diabetes tipo 2. Otro efecto beneficioso del colesterol dietético es que inhibe la síntesis de colesterol endógeno durante la infancia y programa la síntesis de colesterol endógeno a niveles más bajos. En consecuencia, se conseguirán niveles reducidos de colesterol en sangre más tarde en la vida. Esto resulta en una caída del valor de  
10 colesterol LDL en sangre y un aumento del valor de colesterol HDL en sangre durante la adolescencia y edad adulta.

[0017] Preferiblemente la presente composición comprende 0.5 a 20 % en peso de fosfolípidos basado en lípido total, de forma más preferible 1 a 10 % en peso, incluso de forma más preferible  
15 4 a 8 % en peso. Preferiblemente la presente composición comprende 0.1 a 20 % en peso de esfingolípidos basado en lípido total, de forma más preferible 0.5 a 10 % en peso, incluso de forma más preferible 2 a 8 % en peso. Preferiblemente la presente composición comprende 0.5 a 20 % en peso (esfingolípidos más fosfolípidos) basado en el lípido total, de forma más preferible 1 a 10 % en peso, incluso de forma más preferible 4 a 8 % en peso. La presente composición  
20 preferiblemente comprende al menos 0.005 % en peso de colesterol basado en la grasa total, de forma más preferible al menos 0.01 % en peso, de forma más preferible al menos 0.05 % en peso, incluso de forma más preferible al menos 0.1 % en peso. Preferiblemente la cantidad de colesterol no excede de 10 % en peso basada en el lípido total, de forma más preferible no excede de 5 % en peso; incluso de forma más preferible no excede de 1 % en peso de lípido total. De la forma  
25 más preferible posible la cantidad de colesterol es 0.5 a 0.7 % en peso basado en el lípido total.

[0018] Fuentes preferidas para suministrar fosfolípidos, esfingolípidos y colesterol son lípidos de huevo, grasa láctea, grasa de leche de manteca y grasa de suero de mantequilla. Una fuente preferida para fosfolípidos, particularmente PC, es lecitina de soja. Por lo tanto la presente  
30 composición preferiblemente comprende lecitina de soja, lípido de huevo, grasa láctea, grasa de suero de mantequilla y/o grasa de leche de manteca, de forma más preferible grasa de leche de manteca. La presente composición preferiblemente comprende 0.05 a 10 gramos de grasa de leche de manteca por 100 gr de peso en seco de la composición, preferiblemente 0.1 a 3 gramos. Estas cantidades de grasa de leche de manteca proporcionan los efectos de reducción de insulina  
35 sanguínea. La grasa de leche de manteca y grasa de suero de mantequilla es típicamente obtenida de la producción de leche de manteca y en particular del suero de leche que permanece después de la fabricación de queso a partir de leche de manteca. Este suero de leche de leche comprende una cantidad relativamente alta de glóbulos de grasa pequeña, especialmente cuando han sido quitadas las macromoléculas tales como  $\beta$ -lactoglobulina. La concentración de glóbulos  
40 pequeños de grasa se puede aumentar aplicando técnicas de filtración en productos desnatados, que concentran la capa lipídica en un lado de la membrana y eliminan moléculas como sales y lactosa. Fracciones que se enriquecen con ácidos esfingoglicolípidos también pueden ser aisladas aplicando métodos cromatográficos conocidos en la técnica tal como intercambio iónico. La leche de muchos mamíferos es adecuada para aislamiento de los componentes activos, no obstante, la  
45 leche de yegua, oveja, cabra y camellos son particularmente adecuadas. Es de lo más preferido usar un extracto lipídico aislado a partir de leche de oveja. Preferiblemente la leche de manteca o grasa de suero de mantequilla contiene al menos 4 % en peso de fosfolípidos por 100 gramos de lípidos, de forma más preferible 7 a 75 % en peso, la forma más preferible posible de 30 a 70 % en peso de fosfolípidos por 100 lípido de gramo.

50 Componente de carbohidrato digerible

[0019] La composición comprende carbohidrato digerible. El componente de carbohidrato digerible proporciona preferiblemente 30 a 60% de las calorías totales. Preferiblemente la presente

composición comprende un componente de carbohidrato digerible que proporciona 40 a 50% de las calorías totales.

5 [0020] Fuentes de carbohidrato digerible preferidas son lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, galactosa, maltosa, almidón y maltodextrina. El mantenimiento de sensibilidad de insulina, mientras se reducen los niveles de insulina en sangre, puede ser mejorado por inclusión de un carbohidrato glucémico bajo en la presente composición, preferiblemente lactosa. Por lo tanto, la presente composición comprende preferiblemente lactosa. La presente composición comprende preferiblemente un componente de carbohidrato digerible, donde al menos 35 % en peso, de 10 forma más preferible al menos 50 % en peso, de forma más preferible al menos 75 % en peso, incluso de forma más preferible al menos 90 % en peso, de la forma más preferible al menos 95 % en peso es lactosa. La presente composición comprende preferiblemente al menos 25 gramos de lactosa por 100 gramos de peso en seco de la presente composición, preferiblemente al menos 40 gramos de lactosa/100 gramos.

15 Oligosacáridos no digeribles

[0021] Como ya se ha descrito anteriormente, unos niveles altos de insulina en sangre estimulan la absorción de glucosa en el tejido adiposo, lo que da como resultado una masa de tejido adiposo 20 aumentada. En bebés los niveles altos de insulina contribuyen a la proliferación aumentada de adipocitos, al menos parcialmente debido al aumento de absorción de glucosa, y así a un aumento de obesidad más tarde en la vida. La presente composición por lo tanto mantiene preferiblemente niveles bajos de insulina. Se ha observado que los oligosacáridos no digeribles (NDO) que se pueden fermentar (particularmente galacto-oligosacáridos) tienen un efecto moderador de insulina 25 sanguínea, y en consecuencia contribuyen a un cambio reductor en la obesidad más tarde en la vida (véase ejemplo 2). Además, la combinación de fosfolípidos, esfingolípidos, colesterol y oligosacárido no digerible es particularmente eficaz en la reducción de los niveles de insulina de sangre. Se ha descubierto de imprevisto que la combinación de fosfolípidos, esfingolípidos, 30 colesterol ha reducido la secreción de insulina postprandial de composiciones nutricionales que contienen oligosacárido no digerible. Este efecto puede ser incluso mejorado más mediante la inclusión de lactosa como la (principal) fuente de carbohidrato digerible. La combinación de fosfolípidos, esfingolípidos, colesterol y los oligosacáridos no digeribles reduce sinérgicamente la obesidad más tarde en la vida.

35 [0022] Preferiblemente la presente composición comprende oligosacáridos no digeribles con un DP entre 2 y 60. La composición preferiblemente previene la aparición de resistencia a la insulina. El oligosacárido no digerible es preferiblemente seleccionado del grupo consistente en fructo-oligosacáridos (incluyendo inulina), galacto-oligosacáridos (incluyendo transgalacto-oligosacáridos), gluco-oligosacáridos (incluyendo gentio-, nigero- y ciclodextrina-oligosacáridos), 40 arabino-oligosacáridos, mannan-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomanno-oligosacáridos, galactomanno-oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico. Preferiblemente la presente composición comprende fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido galacturónico, de forma más preferible galacto-oligosacáridos, de la forma más preferible 45 transgalacto-oligosacáridos. En una forma de realización preferida la composición comprende una mezcla de transgalacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos. Preferiblemente la presente composición comprende galacto- oligosacáridos con un DP de 2-10 y/o fructo-oligosacáridos con un DP de 2-60. El galacto- oligosacárido es preferiblemente seleccionado del grupo consistente en transgalacto-oligosacáridos, lacto-N-tetraosa (LNT), lacto-N-neotetraosa (neo-LNT), fucosil- 50 lactosa, LNT fucosilada y neo-LNT fucosilado. En una forma de realización particularmente preferida el presente método comprende la administración de transgalacto-oligosacáridos ([galactosa]<sub>n</sub>-glucosa; donde n es un número entero entre 1 y 60, es decir 2, 3, 4, 5, 6, ..., 59, 60; preferiblemente n es seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10). Transgalacto-oligosacáridos (TOS) son por ejemplo vendidos bajo la marca Vivinal™ (Borculo Domo ingredientes, Países

Bajos). Preferiblemente los sacáridos de transgalacto-oligosacáridos están  $\beta$ -enlazados. El fructo-oligosacárido es un NDO que comprende una cadena de unidades de fructosa  $\beta$  enlazadas con un DP o DP medio de 2 a 250, de forma más preferible 10 a 100. El fructo-oligosacárido incluye inulina, levano y/o un tipo mezclado de polifrufructano. Un fructo-oligosacárido especialmente preferido es inulina. El fructo-oligosacárido adecuado para usar en las composiciones está también ya disponible comercialmente, por ejemplo Raftiline®HP (Orafti). Los oligosacáridos de ácido urónico son preferiblemente obtenidos a partir de la degradación de pectina. Por lo tanto la presente composición preferiblemente comprende un producto de degradación de pectina con un DP entre 2 y 100. Preferiblemente el producto de degradación de pectina es obtenido a partir de pectina de manzana, pectina de remolacha y/o pectina cítrica. Preferiblemente la composición comprende transgalacto-oligosacárido, fructo-oligosacárido y un producto de degradación de pectina. La proporción de peso de transgalacto-oligosacárido: fructo-oligosacárido: producto de degradación de pectina es preferiblemente 20 to 2: 1: 1 a 3, de forma más preferible 12 a 7: 1: 1 a 2.

15

#### Cadenas de acilo graso

[0023] Aquí LA se refiere a ácido linoleico (18:2 n6); ALA se refiere a ácido  $\alpha$ -linolénico (18:3 n3); LC-PUFA se refiere a ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y/o cadenas de acilo que comprenden al menos 20 átomos de carbono en la cadena de acilo graso y con 2 o más enlaces insaturados; DHA se refiere a ácido docosahexaenoico (22:6, n3); EPA se refiere a ácido eicosapentaenoico (20:5 n3); ARA se refiere a ácido araquidónico (20:4 n6); DPA se refiere a ácido docosapentaenoico (22:5 n3), y DHGLA se refiere a ácido dihomogammalinolénico (20:3 n6). Ácidos grasos de cadena media (MCFA) se refieren a ácidos grasos y/o cadenas de acilo con una longitud de cadena de 6,8 o 10 átomos de carbono. MCFA también se puede designar como triglicéridos de cadena media (MCT).

[0024] LA preferiblemente está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y desarrollo saludables, aún en una cantidad tan baja como sea posible para prevenir la obesidad más tarde en la vida. La composición por lo tanto comprende preferiblemente menos que el 15 % en peso de LA basado en los ácidos grasos totales, preferiblemente entre 5 y 14.5 % en peso, de forma más preferible entre 6 y 12 % en peso. Preferiblemente ALA debería estar presente en una cantidad suficiente como para promover un crecimiento y desarrollo saludable del bebé. La presente composición por lo tanto preferiblemente comprende al menos 1.0 % en peso basado en ácidos grasos totales. Preferiblemente la composición comprende al menos 1.6 % en peso de ALA basado en los ácidos grasos totales, de forma más preferible al menos 2.0 % en peso. Preferiblemente la composición comprende menos que el 10 % en peso de ALA, de forma más preferible 5.0 % en peso basado en los ácidos grasos totales. La proporción en peso de LA/ALA debería estar bien equilibrada para prevenir la obesidad, especialmente la obesidad central, mientras al mismo tiempo asegura un crecimiento y desarrollo normal. Por lo tanto, la presente composición preferiblemente comprende una proporción en peso de LA/ALA entre 2 y 15, de forma más preferible entre 2 y 7, de forma más preferible entre 3 y 6, incluso de forma más preferible entre 4 y 5.5, incluso de forma más preferible entre 4 y 5.

[0025] Puesto que MCFA contribuye a una masa grasa reducida más tarde en la vida cuando se administra a un bebé, la presente composición preferiblemente comprende al menos 3 % en peso de MCFA basado en los ácidos grasos totales, de forma más preferible al menos 10 % en peso, incluso de forma más preferible 15 % en peso. Puesto que MCFA reduce la acumulación de grasa corporal sin preferencia para masa de grasa central, la presente composición comprende ventajosamente menos del 50 % en peso de MCFA basado en los ácidos grasos totales, de forma más preferible menos del 40 % en peso, incluso de forma más preferible menos del 25 % en peso.

[0026] Preferiblemente la presente composición comprende LC-PUFA, puesto que LC-PUFA reduce la obesidad más tarde en la vida, de forma más preferible la obesidad central. De forma

más preferible, la presente composición comprende LC-PUFA n-3, EPA incluso de forma más preferible, DPA y/o DHA, DHA, incluso de forma más preferible. Se ha observado que estos LC-PUFA n-3 reducen la obesidad. Puesto que una concentración baja de DHA, DPA y/o EPA ya es eficaz y el crecimiento y desarrollo normal son importantes, el contenido de LC-PUFA n-3 en la presente composición, preferiblemente no excede del 15 % en peso del contenido de ácido graso total, preferiblemente no excede del 10 % en peso, incluso de forma más preferible no excede del 5 % en peso. Preferiblemente la presente composición comprende al menos 0.2 % en peso, preferiblemente al menos 0.5 % en peso, de forma más preferible al menos 0.75 % en peso, LC-PUFA n-3 del contenido de ácido graso total.

[0027] Puesto que el grupo de n-6 ácidos grasos, especialmente el ácido araquidónico (AA) y LA como su precursor, contrarresta al grupo de ácidos grasos n-3, especialmente DHA y EPA y ALA como su precursor, la presente composición comprende cantidades relativamente bajas de AA. El contenido LC-PUFA n-6 preferiblemente no excede del 5 % en peso, de forma más preferible no excede del 0.8 % en peso, de forma más preferible no excede del 0.75 % en peso, incluso de forma más preferible no excede del 0.5 % en peso, basado en los ácidos grasos totales. Puesto que AA es importante en bebés para membranas funcionales óptimas, especialmente membranas de tejidos neurológicos, la cantidad de LC-PUFA n-6 es preferiblemente al menos 0.02 % en peso de forma más preferible al menos 0.05 % en peso, de forma más preferible al menos 0.1 % en peso basado en ácidos grasos totales, de forma más preferible al menos 0.25 % en peso. La presencia de AA es ventajosa en una composición baja en LA debido a que impide la deficiencia de LA. La presencia de, preferiblemente cantidades bajas, de AA es beneficiosa en la alimentación para ser administrada a bebés menores de 6 meses, debido a que para estos bebés las fórmulas infantiles son generalmente la única fuente de alimentación.

[0028] La proporción en peso de LC-PUFA n-6 / LC-PUFA n-3 en la presente nutrición infantil es preferiblemente baja para prevenir la obesidad más tarde en la vida. Preferiblemente la composición comprende una proporción en peso de LC-PUFA n-6 / LC-PUFA n-3 por debajo de 1.5, de forma más preferible por debajo de 1.0, incluso de forma más preferible por debajo de 0.6.

[0029] La cantidad de ácidos grasos saturados está preferiblemente por debajo de 58 % en peso basado en los ácidos grasos totales, de forma más preferible por debajo de 45 % en peso. La concentración de ácidos grasos monoinsaturados preferiblemente varía de 17 a 60% basada en el peso del total de ácidos grasos

[0030] LA, ALA, MCFA y/o LC-PUFA son preferiblemente proporcionados como ácidos grasos libres, en forma de triglicéridos, en forma de diglicérido, en forma de monoglicérido, en forma de fosfolípido, o como una mezcla de uno de más de los anteriores. Preferiblemente la presente composición contiene LC-PUFA en forma de triglicérido y/o fosfolípido, incluso de forma más preferible forma de fosfolípido puesto que LC-PUFA en forma de fosfolípido están mejor incorporadas en membranas. Preferiblemente, la presente composición contiene MCFA en forma de triglicérido.

#### Fuentes de lípidos

[0031] Preferiblemente la presente composición comprende al menos una, preferiblemente al menos dos fuentes lipídicas seleccionadas del grupo consistente en aceite de linaza (aceite de semilla de lino), aceite de semilla de colza (incluyendo aceite de colza, aceite de semilla de colza bajo en ácido erúico y aceite de canola), aceite de salvia, aceite de perilla, aceite de verdolaga, aceite de arándano rojo, aceite de espino cerval de mar, aceite de cáñamo, aceite de girasol alto oleico, aceite de alazor alto oleico, aceite de oliva, aceite de pescado (especialmente aceite de atún), aceite de célula única (incluyendo, aceite algal, microbiano y aceite fúngico), aceite de semilla de cassis, aceite de echium, grasa de mantequilla, aceite de coco y aceite de nuez de palma. Preferiblemente la presente composición comprende al menos una, preferiblemente al



menos dos fuentes lipídicas seleccionadas del grupo consistente en aceite de linaza, aceite de semilla de colza, aceite de coco, aceite de girasol alto oleico, aceite de mantequilla, aceite de célula única y aceite de pescado. Preferiblemente como una fuente de LC-PUFA n-3 se usa aceite de célula única, incluyendo aceite algal y aceite microbiano, debido a que estas fuentes de aceite tienen una proporción baja de EPA/DHA, que produce un efecto antiobesidad aumentado. De forma más preferible aceite de pescado (aceite de atún incluso más preferiblemente) se usa como una fuente de LC-PUFA n-3 debido a que ellos tienen una concentración de EPA más alto que es ventajoso debido a que el EPA es precursor de eicosanoides que tienen un efecto antiobesidad adicional.

#### Uridina y colina

[0032] La presente composición preferiblemente comprende una fuente de uridina y/o colina. Preferiblemente la composición comprende una fuente de uridina y colina. Colina es preferiblemente adicionada como cloruro de colina. La presente composición preferiblemente comprende cloruro de colina. La presente composición preferiblemente comprende al menos 0.035 % en peso basado en peso en seco de colina de la composición, de forma más preferible al menos 0.045 % en peso. Preferiblemente la presente composición comprende no más de 1 % en peso de colina basado en el peso en seco total de la presente composición, de forma más preferible por debajo de 0.5 % en peso, incluso de forma más preferible por debajo de 0.1 % en peso. La presencia de colina tiene la ventaja de que es un excelente metil donador. En fases de crecimiento rápido tal como en la infancia, una cantidad suficiente de metil donador es importante para mantener diferenciación y regulación y así resulta una huella metabólica apropiada a través de metilación de ADN. Una huella metabólica apropiada es importante para prevenir la obesidad más tarde en la vida. Por lo tanto la composición de la presente invención comprende preferiblemente colina. La colina que resulta de los fosfolípidos no se calcula para contribuir a esta cantidad de metil donador. En una forma de realización preferida la presente composición comprende uridina en forma de un nucleótido, nucleósido y/o base. Preferiblemente, la presente composición comprende monofosfato de uridina 5'- y/o sales derivadas (colectivamente abreviado como UMP), en particular sales derivadas monosódicas. Preferiblemente la composición comprende 0.001 a 0.1 % de UMP en peso basado en el peso en seco de la presente composición, de forma más preferible 0.002 a 0.05 % en peso, de la forma más preferible 0.002 a 0.025 % en peso. UMP es preferiblemente añadido a la composición en una mezcla de nucleótidos.

#### Componente de proteína

[0033] La presente composición comprende proteínas. El componente de proteína proporciona preferiblemente 5 a 15% de las calorías totales. Preferiblemente la presente composición comprende un componente de proteína que proporciona 6 a 12% de las calorías totales. Preferiblemente la composición comprende proteína vegetal y/o proteína de la leche animal (no humana). Preferiblemente la composición comprende caseína hidrolizada y/o proteína de suero de leche hidrolizada. Se ha observado que administración de una composición donde la proteína comprende caseína hidrolizada y/o suero de leche hidrolizado produce niveles postprandiales reducidos en insulina y glucosa en comparación con la administración de una composición que comprende caseína intacta y proteína de suero de leche intacta. La presente composición de forma más preferible comprende de forma más preferible hidrolizado de caseína e hidrolizado proteico de suero de leche debido a que la composición de aminoácido de caseína de bovino es más similar a la composición de aminoácido descubierto en la proteína de leche humana y la proteína de suero de leche es más fácil de digerir y se encuentra en proporciones superiores en la leche humana.

## Composición nutricional

[0034] La presente composición es especialmente adecuada para la provisión de los requisitos nutricionales diarios a un bebé menor de 36 meses, particularmente un bebé menor de 24 meses, incluso de forma más preferible un bebé menor de 18 meses, de la forma más preferible menor de 12 meses. La presente composición comprende un lípido, proteína y componente de carbohidrato digerible donde el componente lipídico proporciona preferiblemente 35 a 55% de las calorías totales, el componente de proteína proporciona preferiblemente 5 a 15% de las calorías totales y el componente de carbohidrato digerible proporciona preferiblemente 30 a 60% de las calorías totales. Preferiblemente la presente composición comprende un componente lipídico que proporciona de 40 a 50% de las calorías totales, un componente de proteína proporciona 6 a 12% de las calorías totales y un componente de carbohidrato digerible proporciona 40 a 50% de las calorías totales. La presente composición no es leche materna humana. La presente composición preferiblemente comprende lípido vegetal (i) y/o grasa animal (no-humana); y/o (ii) proteína vegetal y/o proteína láctea animal (no humana). La presente composición preferiblemente no comprende un inhibidor de proteinasa, preferiblemente no un inhibidor de tripsina, inhibidor de quimiotripsina o inhibidor de elastasa: la presente composición no es leche humana. Las composiciones de las invenciones preferiblemente comprenden otras fracciones, tales como vitaminas, minerales según directrices internacionales para fórmulas infantiles.

## Bebé

[0035] Los adipocitos, incluyendo adipocitos viscerales, proliferan durante los primeros 36 meses de vida así como (de forma más limitada) en la pubertad. La cantidad de adipocitos es un determinante importante en el grado de obesidad más tarde en la vida. Por lo tanto la presente composición es preferiblemente administrada al bebé durante los primeros 3 años de vida. Se ha observado que hay un predominio de proliferación de adipocitos (viscerales) en los primeros 12 meses de vida (con un nivel óptimo en la proliferación de adipocito perinatal). Por lo tanto, es particularmente preferido que la presente composición se administre al bebé en este periodo de vida. La presente composición es por lo tanto administrada ventajosamente a un humano de 0-24 meses, de forma más preferible a un humano de 0-18 meses, de la forma más preferible a un humano de 0-12 meses. La presente invención particularmente persigue el objetivo de prevenir la obesidad más tarde en la vida y es preferiblemente un tratamiento de no obesidad. Por tanto, la presente composición es preferiblemente administrada a un bebé que no sufre de obesidad ni obesidad infantil, particularmente un bebé no obeso de forma más preferible un bebé que no padece de sobrepeso. La presente composición es preferiblemente administrada al bebé por vía oral.

## Aplicación

[0036] La presente invención también tiene el objetivo de prevenir la incidencia de obesidad y o diabetes a la edad de más de 36 meses, particularmente prevenir la obesidad a la edad de más de 8 años, particularmente por encima de 15 años, más particularmente por encima de 18 años. Preferiblemente la composición se utiliza para prevenir la obesidad, más preferiblemente la obesidad central, debido a que particularmente la obesidad central está relacionada con trastornos de salud tales como diabetes tipo 2, hiperglicemia de ayuno, resistencia a la insulina, adiposidad visceral, hiperinsulinemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis, dislipidemia, hiperuricemia, hígado graso, osteoartritis y apnea del sueño, de forma más preferible diabetes tipo 2.

[0037] En este documento y en sus reivindicaciones, la palabra "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para significar que se incluyen los elementos después de la palabra, pero los elementos no mencionados específicamente no son excluidos. Además, la referencia a un elemento por el artículo indeterminado "un" o "uno" no excluye la posibilidad de

que esté presente más de un elemento, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo un elemento. El artículo indeterminado "uno" o "un" significa por tanto "al menos uno".

Ejemplos:

5

Ejemplo 1: Los fosfolípidos afectan beneficiosamente a la sensibilidad de la insulina

[0038] Composiciones nutricionales: una fórmula infantil completa que comprende lactosa, galactooligosacáridos con un DP 2-6 y fructo-oligosacáridos con DP 7-60 con fosfolípidos  
 10 adicionados (0,2 g/100 ml) fue fabricada utilizando un concentrado de suero de leche de manteca/mantequilla disponible comercialmente de Lactalis como fuente. Una fórmula infantil con una composición comparable, pero sin fosfolípidos adicionados fue usada como control. La concentración de fosfolípidos era de aproximadamente 6.3 % en peso basado en el lípido total en la fórmula experimental y aproximadamente 0.75 % en peso basado en el lípido total en la fórmula  
 15 de control. La composición experimental comprendía aproximadamente 1.4 % en peso de esfingomiélinas basado en el lípido total y aproximadamente 4 % en peso de colesterol basado en lípido total. La cantidad de esfingomiélinas y colesterol era insignificante en la fórmula de control.

[0039] Métodos: 20 ratas Wistar macho adultas (de 10 semanas de edad al inicio del experimento)  
 20 fueron alojadas individualmente. Después de un período de ayuno de 4 h, a 10 animales se les suministraron 2 ml de una composición. Tres composiciones diferentes fueron evaluadas en un diseño cruzado (experimentos separados por una semana) i) fórmula infantil estándar, ii) fórmula que comprende fosfolípido. Posteriormente, fueron recogidas muestras de sangre (200 µl) en tubos enfriados heparinizados a t=0, 5, 10, 15, 30,60 después de la alimentación. Posteriormente,  
 25 el plasma fue separado después del centrifugado (10 min, 5000 r.p.m.) y almacenado a -20 °C hasta el análisis. La insulina del plasma fue medida por radioinmunoanálisis (radioinmunoanálisis, de Linco Research) según las Instrucciones del fabricante con el siguiente ajuste: todos los volúmenes de ensayo fueron reducidos cuatro veces.

[0040] Resultados: el área debajo de la curva (AUC) de insulina fue inferior en ratas alimentadas con fórmula que contenía fosfolípido que en ratas alimentadas con fórmula estándar (tabla 1). La administración de una fórmula que comprendía fosfolípido dio como resultado niveles de insulina postprandiales y cinética más similares a aquellos previamente observados con leche humana. Niveles disminuidos de insulina indican sensibilidad aumentada a la insulina, lo que se considera  
 35 que contribuye a la prevención de la obesidad, especialmente la obesidad central, más tarde en la vida.

Tabla 1: Efectos de fosfolípidos en el área postprandial bajo la curva de insulina.

Efecto	Estándar	Fosfolípidos	Leche humana
AUC 10 (± SE) insulina (pM*10min)	9.8 ± 1.4	9.5 ± 1.0	
AUC 15 (± SE) insulina (pM* 15min)	14.8 ± 2.1	13.8 ± 1.6	
AUC 30 (± SE) insulina (pM*30min)	21.4 ± 2.9	18.7 ± 2.0	11.7 ± 4.7
AUC 60 (±SE) insulina (pM*60min)	25.8 ± 3.3	23.6 ± 2.2	

40

Ejemplo 2: glucosa/insulina sanguínea y oligosacáridos no digeribles

[0041] Animales y tratamiento: a las ratas Wistar macho adultas (n=7) les fue dada una carga de fibra GOS, carga de celulosa o agua a través de una cánula gástrica en el día 1. Una carga de bolo de 6 ml fue administrada igual al 50% de su ingesta diaria de fibra; la fibra GOS usada eran  
 45

transgalacto-oligosacáridos obtenidos de Elix'or (Borcuro Domo). La fibra fue disuelta en agua. Aproximadamente 24 h más tarde (en el día 2) se realizó una prueba oral de tolerancia a la glucosa y fueron monitoreados la glucosa postprandial y el curso de insulina durante 120 min después de la inyección intragástrica de una carga de carbohidrato (2 g/kg peso del cuerpo). Con este fin muestras de sangre fueron extraídas reiteradamente a través de una cánula de vena yugular. La inyección intragástrica de agua o una solución de celulosa en el agua en el día 1 sirvió como control. Puesto que la preparación de fibra GOS consistía en un 50% en carbohidratos digeribles (principalmente lactosa), las dos inyecciones de control fueron coadministradas con carbohidratos para corregir esto.

[0042] Resultados: el pretratamiento con fibras GOS disminuyó claramente la cantidad de insulina segregada, dando como resultado valores significativos ( $p < 0,05$ ) gradualmente inferiores de AUC. Los niveles de glucosa en sangre no se vieron afectados significativamente. El pretratamiento con celulosa o agua no ha modulado la secreción de insulina, véase tabla 2.

Tabla 2: Niveles de glucosa e insulina en ratas.

Pretratamiento con:	Insulina AUC (pM*30 min)	Glucosa AUC (mM*30 min)
Agua	41 ± 7	69 ± 10
Celulosa	46 ± 8	75 ± 9
GOS	22 ± 4	74 ± 15

### 20 Ejemplo 3: Nutrición infantil

[0043] Nutrición infantil que comprende un componente lipídico que proporciona el 48% de las calorías totales, un componente proteico que proporciona el 8% de las calorías totales y un componente de carbohidrato digerible que proporciona el 44% de las calorías totales;

(i) el componente lipídico que comprende basado en ácidos grasos totales: 14 % en peso de LA; 2.6 % en peso de ALA, 3.7 % en peso de MCFA; 0.2 % en peso de DHA, 0.05 % en peso de EPA; 0.02 % en peso de DPA, 0.35 % en peso de AA, 0.03 % en peso de DHGLA.

La composición comprende aproximadamente 5.6 % en peso de fosfolípidos, 1.4 % en peso de esfingomielina y aproximadamente 4 % en peso colesterol basado en lípido total.

(ii) el componente de carbohidrato comprendiendo 50.9 gramos de lactosa/100 gramos de polvo, 5.22 g de galacto-oligosacáridos con DP 2-6 y 0.58 g fructo-oligosacáridos con DP 7-60 por 100 g polvo; (ii) el componente de proteína comprende proteína de la leche de vaca, incluyendo caseína. Además la composición comprende 73 mg de colina y 5.6 mg de UMP por 100 g polvo.

La composición comprende vitaminas y minerales según las directrices de la UE. La etiqueta del embalaje de esta nutrición infantil indica que la nutrición previene el desarrollo de obesidad.

## REIVINDICACIONES

1. Composición nutricional que comprende un componente de lípido, proteína y de carbohidrato digerible y:
- 5
- (a) 0.5 a 20 % en peso de glicerofosfolípidos basado en el lípido total;
  - (b) 0.1 a 20 % en peso de esfingolípidos basado en el lípido total; y
  - (c) 0.005 a 10 % en peso de colesterol basado en el lípido total,
- 10 para ser administrada a un bebé no obeso menor de 36 meses para usar en la prevención de la obesidad y/o tipo diabetes tipo 2 más tarde en la vida.
2. Composición para el uso según la reivindicación 1 donde la composición comprende además al menos 0.5 % en peso de al menos un oligosacáridos no digerible, soluble, basado en el peso seco de la composición.
- 15
3. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el componente lipídico comprende a) ácido linoleico (LA) y ácido alfa-linolénico (Ala) en una proporción en peso de LA/ALA entre 2 y 7; b) menos del 15 % en peso de LA basado en los
- 20 ácidos grasos totales; y c) al menos 1 % en peso de ALA basado en ácidos grasos totales.
4. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el componente lipídico proporciona 35 a 55% de las calorías totales, el componente proteico proporciona 5 a 15% de las calorías totales y el componente de carbohidrato digerible proporciona
- 25 30 a 60% de las calorías totales.
5. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para prevenir el desarrollo de obesidad más tarde en la vida y/o para prevenir el desarrollo de obesidad cuando dicho bebé tiene una edad por encima de 36 meses.
- 30
6. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional se administra a un bebé menor de 12 meses.
7. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la
- 35 composición comprende al menos un oligosacárido soluble no digerible seleccionado del grupo consistente en fructo-oligosacáridos (incluyendo inulina), galacto-oligosacáridos (incluyendo transgalacto-oligosacáridos), gluco-oligosacáridos (incluyendo gentio-, nigero- y ciclodextrina-oligosacáridos), arabino-oligosacáridos, mannan-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomanno-oligosacáridos, galactomanno-
- 40 oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico.
8. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la composición comprende galacto-oligosacáridos.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para ser administrada a un
- 45 bebé menor de 36 meses para usar en la prevención del desarrollo de un trastorno cuando dicho ser humano tiene una edad por encima de 36 meses, donde dicho trastorno es seleccionado del grupo consistente en diabetes tipo 2, hiperglicemia de ayuno, resistencia a la insulina, adiposidad visceral, hiperinsulinemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis, dislipidemia, hiperuricemia, hígado graso, osteoartritis y apnea del sueño.
- 50
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para usar en un bebé para el uso en la prevención y/o tratamiento de diabetes tipo 2 y/o para el uso en la gestión dietética de diabetes tipo 2.

11. Uso de una composición que comprende un componente de lípido, proteína y carbohidrato digerible y:

- 5 (a) 0.5 a 20 % en peso de glicerofosfolípidos basado en el lípido total;  
(b) 0.1 a 20 % en peso de esfingolípidos basado en el lípido total; y  
(c) 0.005 a 10 % en peso de colesterol basado en el lípido total,

10 para la producción de una composición nutricional para ser administrada a un bebé no obeso de menos de 36 meses de edad para la prevención de obesidad y/o diabetes tipo 2 más tarde en la vida.