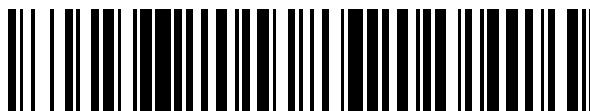


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 032**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2010** **E 10151114 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015** **EP 2353595**

54 Título: **Compensación nutricional para dieta de tipo occidental**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2015

73 Titular/es:

MJN U.S. HOLDINGS LLC (100.0%)
2701 Patriot Boulevard, 4th Floor
Glenview, IL 60026, US

72 Inventor/es:

HARTHOORN, LEUNIS FORRINUS;
JOUNI, ZEINA;
VAN TOL, ERIC ALEXANDER FRANCISCUS;
KLEEMANN, ROBERT y
KOOISTRA, TAEKE

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 555 032 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

Compensación nutricional para dieta de tipo occidental

5 **Sector de la invención**

La presente invención se refiere a una intervención nutricional o farmacéutica para la compensación de efectos sanitarios adversos de las dietas ricas en grasas y carbohidratos, tales como las que se practican habitualmente en las sociedades occidentales, o en otras áreas desarrolladas del mundo. En particular, la invención se refiere a la utilización de un suplemento nutricional para este objetivo, y a una composición nutricional, particularmente un suplemento nutricional para su utilización en la prevención y tratamiento de dichos efectos adversos en la salud.

Antecedentes de la invención

15 Las dietas ricas en grasas y carbohidratos son objeto de consumo creciente en muchas poblaciones del mundo. Este es particularmente el caso en las sociedades occidentales, tales como los Estados Unidos y la Unión Europea, y en otros países desarrollados en todo el mundo.

20 Estas dietas en sí mismas se asocian de manera creciente a estados tales como sobrepeso, y diferentes problemas de la salud asociados con el mismo tal como enfermedades cardiovasculares, alteraciones de la movilidad, diabetes mellitus tipo 2, y una serie de otras alteraciones o desordenes relacionados. (Referencias: Bray 2004; Parillo & Riccardi 2005; Cordain y otros, 2005).

25 Asimismo, la dieta de tipo occidental rica en grasas y en azúcares se considera frecuentemente que está relacionada con estados de la salud específicos tales como dislipidemia, es decir hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemias, así como tolerancia alterada de la glucosa y resistencia a la insulina. Los efectos de la dieta por sí misma se consideran de manera general empeorados por un tipo de vida en general sedentario y por la falta de ejercicio físico a la que tiende gran parte de la población de las mismas sociedades.

30 Se han propuesto muchas soluciones que varían, desde sugerir diferentes normas de dieta a fin de evitar o reducir la ingesta elevada de grasas y carbohidratos, a métodos de ejercicio físico controlados. Estos métodos sufren en general de serios problemas de cumplimiento, o como mínimo requieren grandes esfuerzos para asegurar el cumplimiento. Asimismo, el seguimiento de normas de dieta (de las que existen una amplia variedad de recomendaciones diferentes), conducen generalmente a efectos "yo-yo", provocados cuando las personas pierden peso corporal al seguir unas normas de dieta durante un período limitado de tiempo, y luego vuelven a su dieta, o ingesta original, tipo occidental con alto contenido de grasas y de azúcares. Después de ello generalmente estas personas vuelven a ganar peso otra vez, y frecuentemente terminan con un peso corporal mayor que cuando empezaron la reducción de peso. Asimismo, una gran variedad de productos de dietas (sustitutivos o suplementarios) se encuentran a disposición con el objetivo de ayudar a las personas a perder peso corporal. Estos productos de adelgazamiento sirven en general para inducir una sensación de saciedad, con el fin de reducir la ingesta de alimento. Estos productos presentan el riesgo de que las personas que los utilicen pueden no recibir una dieta completa desde el punto de vista de nutrición.

45 El documento US 2007/0203237 tiene como objeto la administración, de una cantidad terapéuticamente efectiva, de ácido docosahexaenoico (DHA) y/o ácido araquidónico (ARA) para prevenir o tratar la obesidad en una persona. Con este fin se administra diariamente una cantidad de 15-60 mg de DHA por kg de peso corporal y 20-60 mg por kg de peso corporal de ARA. El efecto de DHA/ARA tal como se ha descrito, consiste en aumentar la cantidad de músculo magro en el cuerpo, y disminuir la cantidad de tejido adiposo. Las personas están comprendidas entre edades desde 0 (niños) a 12 años. El procedimiento descrito se ha testado en babuinos neonatos.

50 De manera similar, el documento US 2007/0026049 se refiere a la administración de DHA y ARA en niños, particularmente niños prematuros, con el objetivo de aumentar la masa sin grasa del cuerpo y reducir la masa grasa del cuerpo.

55 Otro documento conocido en este sector es el US 2007/0203238, que se refiere a un procedimiento para la reducción de los niveles de triglicéridos en una persona, particularmente un niño mediante suplementos de ARA/DHA. Su objetivo se refiere a reducir la probabilidad de enfermedades y alteraciones relacionadas con los triglicéridos en una etapa posterior de la vida. De manera típica, el procedimiento se propone como objetivo una población sometida a fórmulas de alimentación infantiles, y no se refiere a los efectos de ARA/DHA en combinación con dietas de alto contenido de grasas y azúcares. Este procedimiento se ha comprobado en babuinos neonatos.

60 El documento US 2004/0132819 (y WO 2004/012727) describe productos que contienen ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA), particularmente ácidos grasos omega-3 tales como DHA, para controlar el apetito y ayudar en el tratamiento y/o prevenir la obesidad y estados de sobrepeso, particularmente en la población pediátrica. La referencia se dirige a los efectos de ciertos componentes en la regulación de la ingesta de alimentos. Un efecto especialmente descrito es que la alimentación post-lactancia con ingesta de ARA, con

independencia del nivel de DHA, resulta en una mayor ingesta de alimentos, mientras que la alimentación post-lactancia con DHA, con independencia del nivel de ARA, tiene como resultado una ingesta reducida de alimentos. En base a ello, dicha referencia presenta la utilización de los LC-PUFA omega-3 tal como DHA para disminuir el apetito de un mamífero. La presente invención, no obstante, se origina, entre otros, del reconocimiento de que la supresión del apetito en si misma puede no ser una forma saludable de provocar pérdida de peso corporal, lo mismo que en la inducción de saciedad por parte de los productos de adelgazamiento antes mencionados.

Otras referencias, intentan prevenir la obesidad y otras alteraciones, relacionadas en períodos posteriores de la vida, por la administración de ciertas composiciones a los niños. Así, por ejemplo, el documento WO 2007/073194, presenta una composición que tiene una fracción de lípidos enriquecida con glicerofosfolípidos, esfingolípidos y colesterol, para administración a niños no obesos de menos de 3 años, con el objetivo de prevenir la obesidad en etapas posteriores de la vida. Además, por ejemplo, el documento WO 2008/054208 presenta ciertas composiciones que contienen lípidos, entre otras basadas en DHA y ARA, para administración a los niños entre 0 y 36 meses de edad, con el objetivo de prevenir y/o tratar la adiposidad visceral y/o acumulación de grasa visceral en una cantidad excesiva.

Se debe observar que el sobrepeso no indica siempre obesidad. Una persona se considera en general con sobrepeso en base al IMC (índice de masa corporal) con un valor superior a 25, y obesa con un IMC por encima de 30. El tratamiento de la obesidad no siempre implica tratamiento de sobrepeso. Por otra parte, el sobrepeso puede ser una etapa previa de obesidad y por lo tanto es de potencial importancia reducir el peso en la etapa de sobrepeso.

En el documento EP 1 886 680 se reconoce que en el mundo desarrollado, como mínimo, existe una preocupación creciente con respecto a los efectos fisiológicos de una dieta rica en grasas saturadas y que favorece los precursores de LC-PUFA omega-6 tales como ARA, a expensas de los precursores de LC-PUFA omega-3, tal como DHA, sobre la relación fisiológica omega-6: omega-3 en general. Dicha referencia reconoce en especial preocupaciones con respecto a mujeres gestantes, y propone administrar en especial DHA a mujeres gestantes o que alimentan por lactancia, con el objetivo de ejercer los efectos beneficiosos de aquel en el feto o el niño.

Lina y otros, Food and Chemical Toxicology (2006), vol.44 n° 3, páginas 326-355, dan a conocer un estudio de toxicidad oral en ratas. Como parte de este estudio, se determinan los niveles de colesterol después de la administración de una dieta de "alto contenido de grasas" que tiene una cantidad incrementada de 5,76% en peso de grasas, en comparación con una dieta baja en grasas. Se miden niveles reducidos de colesterol en el evento de una sustitución del aceite de maíz por una mezcla que comprende ARA y DHA en la dieta de "alto contenido en grasas".

Con la presente invención, en vez de sustituir grasas en una dieta, es deseable facilitar una composición que ayuda a contrarrestar los efectos de las dietas antes mencionada con alto contenido de grasas y azúcares. Se comprenderá que esto es de relevancia para poblaciones que tienen tendencia a la ingesta de dietas de alto contenido de grasas y azúcares, es decir, no para niños pequeños o bebés que se alimentan por lactancia, o mediante fórmulas alimenticias, o mediante nutrición específica para niños.

Sería ventajoso, que se pudiera conseguir una composición nutritiva que ayude a contrarrestar los efectos de una dieta de tipo occidental de alto contenido de grasas y azúcares, sin tener que cambiar la dieta, o sin tener que tomar productos que inducen saciedad o reducen el apetito.

Resumen de la invención

Para conseguir mejor uno o varios de los objetivos indicados, la presente invención, en un aspecto, presenta una composición que comprende ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (ARA), para su utilización en la compensación de hipercolesterolemia en un humano, de manera que el humano está sometido a una dieta que contiene entre 25-40% en peso de grasas, 40-55% en peso de carbohidratos y 10-20% en peso de proteínas y en el que la composición es administrada como suplemento diario a dicha dieta.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a los efectos negativos sobre la salud de la dieta de "tipo occidental", reconocida también como dieta de "alto contenido de grasas y azúcares".

La dieta de tipo occidental de alto contenido en grasas y azúcares se caracteriza en general por una elevada ingesta de carnes procesadas, carnes rojas, mantequilla, productos de la leche con alto contenido de grasas, huevos, azúcares y cereales refinados y constituye una dieta habitual en muchos países desarrollados y de manera creciente como modelo de dieta en países en desarrollo.

En términos de calidad alimenticia, la dieta de tipo occidental con alto contenido de grasas y azúcares se puede caracterizar más específicamente por su elevada ingesta de ácidos grasos saturados trans- y omega-6, bajo contenido de ácidos grasos omega-3, altas cantidades de azúcares fácilmente digeribles (es decir mono- y

disacáridos) y productos de cereales refinados, así como baja ingesta de fibras y antioxidantes (Hu & Willett, 2002; Parillo & Riccardi, 2002; Mente y otros, 2009).

Estas características de la dieta promueven una elevada respuesta glicémica y desfavorables perfiles lipídicos de la sangre (Jenkins y otros, 1987) y han sido asociadas con un riesgo creciente de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares (tales como fallo de las arterias coronarias), sobrepeso, obesidad y alteraciones relacionadas con la obesidad (por ejemplo, respuestas inflamatorias) (Bray y otros, 2004; Gross y otros, 2004; Giugliano y otros, 2006; Lairon, 2008), incluyendo sobrepeso en la infancia (Ailhaud y otros, 2008).

Se ha descubierto un riesgo cardiovascular más bajo en humanos con una resistencia baja a la insulina (Smiley y otros, 2001) y cuando el colesterol LDL se redujo sustancialmente y se incrementó el colesterol HDL en más de 7,5% (Cui y otros, 2009). En este caso HDL significa "lipoproteínas de alta densidad" que son conocidas en general como colesterol "bueno", y LDL significa "lipoproteínas de baja densidad" que se conocen en general como colesterol "malo".

Lo opuesto a la dieta de tipo occidental de alto contenido en grasas y azúcares es la dieta de "tipo mediterráneo" o dieta "prudente" que contiene cantidades elevadas de grasas no saturadas (no hidrogenadas) como forma predominante de la grasa de la dieta, así como cereales integrales como forma principal de carbohidratos, abundancia de frutas y verduras, y una cantidad adecuada de ácidos grasos omega-3, que se ha sugerido que reduce los riesgos sanitarios de enfermedades cardiovasculares y obesidad (Hu & Willett, 2002).

Las mencionadas referencias son las siguientes:

Ailhaud G, Guesnet P, Cunnane SC. An emerging risk factor for obesity: does disequilibrium of polyunsaturated fatty acid metabolism contribute to excessive adipose tissue development? *Br J Nutr.* 2008, 100, 461-470;
 Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr.* 2004, 79, 537-543;
 Cui Y, Watson DJ, German CJ, Shapiro DR, Gotto AM, Hiserote P, Clearfield MB. Effects of increasing high-density lipoprotein cholesterol and decreasing low-density lipoprotein cholesterol on the incidence of first acute coronary events (from the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). *Am J Cardiol.* 2009, 104, 829-834.
 Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006, 48, 677-685;
 Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr.* 2004, 79, 774-779;
 Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 2002, 288, 2569-2578;
 Jenkins DJ, Jenkins AL, Wolever TM, Collier GR, Rao AV, Thompson LU. Starchy foods and fiber: reduced rate of digestion and improved carbohydrate metabolism. *Scand J Gastroenterol. Suppl.* 1987, 129, 32-141;
 Lairon D. Macronutrient intake and modulation on chylomicron production and clearance. *Atheroscler Suppl.* 2008, 9, 45-48;
 Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009, 169, 659-669;
 Parillo M, Riccardi G. Diet composition and the risk of type 2 diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Br. J Nutr.* 2004, 92, 7-19;
 Smiley T, Oh P, Shane LG. The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes--a systematic review. *Can J Cardiol.* 2001, 17, 797-805.

Se debe hacer notar que, si bien los términos "rico en grasas" y "rico en azúcares" (o "alto contenido de carbohidratos") son de naturaleza relativa, los técnicos en la materia conocen bien si una dieta puede ser caracterizada o no como dieta de tipo occidental. De manera más específica, la forma más abundante de dieta de tipo occidental rica en grasas y azúcares se caracteriza cuantitativamente por una elevada densidad calórica/energética (por ejemplo elevada carga glicémica) y contiene como promedio 25-40% en peso de grasas, 40-55% en peso de carbohidratos y 10-20% en peso de proteínas (Cordain 2005). Desde una perspectiva cualitativa, una dieta tipo occidental con alto contenido de grasas y de azúcares se caracteriza frecuentemente por un elevado contenido de colesterol, contenido de ácidos grasos trans- y saturados y elevado contenido de cereales refinados (>20% en peso), azúcares refinados (>20% en peso) así como grasas refinadas (>20% en peso), acompañado de un bajo contenido de ácidos grasos omega-3 (Cordain, 2005). Una forma específica de dieta occidental es la reconocida en el sector como "dieta americana estándar" (SAD).

La invención se basa en general en el descubrimiento nuevo e inesperado de que el suplemento dietético de ARA y/o DHA, aplicada a una dieta de tipo occidental de alto contenido de grasas y de azúcares, es capaz de reducir el colesterol.

Particularmente, se ha descubierto que la composición es capaz de proporcionar un perfil de colesterol en el plasma más sano y/o menor contenido de glucosa en sangre.

La invención utiliza una mezcla de ARA y DHA, a la que se hace referencia a continuación como la composición de

la invención.

Si la composición de la invención comprende una mezcla, esta tiene una proporción, en peso, de ARA:DHA típicamente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 9:1.

En una realización de la presente invención, esta proporción está comprendida aproximadamente entre 1:2 hasta aproximadamente 4:1. En otra realización, la proporción está comprendida aproximadamente entre 1:1,5 hasta 2:1. En una realización específica, la proporción es aproximadamente de 2:1. En otra realización específica de la invención, la proporción es aproximadamente 1:1,5. En otras realizaciones, la proporción es aproximadamente de 1:1,3. En otras realizaciones adicionales, la proporción es aproximadamente de 1:1,9. En una realización específica, la proporción es aproximadamente de 1,5:1. En otra realización adicional, la proporción es aproximadamente de 1,47:1.

Preferentemente, el ARA y el DHA son utilizados en cantidades efectivas de, como mínimo, 129 mg/100 g de alimento (ARA) y, como mínimo, 88 mg/100 g de alimento para DHA, o como mínimo, 25 mg/100 kcal para ARA y, como mínimo, 17 mg/100 kcal para DHA.

De modo más preferente, asimismo, la composición de la invención, se utiliza de manera general a efectos de proporcionar ARA en una cantidad de 25 mg a 40 mg por 100 kcal de alimento y/o DHA en una cantidad de 15 mg a 60 mg por 100 kcal de alimento. Si la composición de la invención es una fórmula nutricionalmente completa, las cantidades anteriores son por 100 kcal de dicha fórmula.

Son dosificaciones diarias preferentes de ARA y DHA 50 a 750 mg/día para ARA y 50 a 450 mg/día para DHA.

Los DHA y ARA pueden ser presentados en cualquier forma apropiada para administración oral o entérica a un humano. De este modo, por ejemplo, el DHA y el ARA pueden ser administrados mediante unidades de administración oral, tales como unidades de dosificación farmacéutica oral incluyendo, sin que ello sea limitativo, tabletas, pastillas, cápsulas, "caplets", cápsulas de gel, gotas de aceite, bolsitas, formulaciones efervescentes, y polvos.

Particularmente, la composición de la invención es presentada en forma de una composición dietética o nutricional, adecuada para consumo humano. En una realización específica de la misma, los DHA y ARA son presentados como suplemento nutritivo. Este suplemento puede ser adecuado de cualquier forma para adición a alimentos y/o bebidas, incluyendo, sin que ello sea limitativo, polvos, gránulos, aceites, emulsiones aceite en agua y pastas. En otra realización adicional, los DHA y ARA son añadidos previamente a un producto alimenticio o bebida. De este modo, por ejemplo, el ARA y el DHA pueden ser añadidos a una bebida a base de leche, tal como leche, con la formulación de leche en polvo o yogur, un postre, tal como puding, a una bebida de frutas, a formulaciones de sopa instantánea o a snacks, tales como barras de muesli, barras de caramelo y similares.

Si bien lo anterior se refiere de manera general a formas de administración oral de la composición utilizada en la presente invención, los de DHA y ARA pueden ser administrados también por cualquier otra ruta entérica de administración.

En una realización, la composición de la invención es facilitada con objetivo nutricional de compensar la hipercolesterolemia como uno de los efectos adversos a la salud de las dietas de tipo occidental antes mencionadas, con alto contenido en grasas y de azúcares. En este caso, el término "compensador" se comprenderá, en general, con un significado normal, es decir, se refiere a desplazar o equilibrar. El término "compensación" o igualmente "equilibrado" no está destinado en modo alguno a referirse a una compensación o equilibrado, completo, pero preferentemente esta contribución alcanza a una compensación completa.

Los DHA y ARA de acuerdo con la invención, pueden ser presentados separadamente, preferentemente con instrucciones para tomarlos en el mismo día y, más preferentemente aproximadamente a la misma hora. Esta forma de presentación, es decir, formulaciones separadas destinadas a utilización simultánea diaria, para facilitar la comprensión, se considerarán a continuación como una composición de la invención. Preferentemente, los ARA y DHA se encuentran presentes en una única formulación, es decir, presentes en un único suplemento nutricional o alimento o bebida.

En otra realización adicional, los DHA y ARA son presentados en una fórmula destinada a niños, tales como "leche de crecimiento" dirigida típicamente a niños de 3 a 12 años de edad. Las leches de crecimiento y su composición general, son conocidas por los técnicos en la materia y no requieren su explicación detallada.

En algunas realizaciones, los DHA y ARA son presentados en formulaciones que son completas desde el punto de vista de nutricional y que contienen tipos y cantidades adecuadas de lípidos, carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales. No obstante, la invención no está destinada a que dichas formulaciones sustituyan los alimentos normales. En vez de ello, en oposición a los productos destinados a reducir el apetito u otros productos de adelgazamiento, tal como se han descrito anteriormente, la invención está destinada expresamente a permitir que

personas que consumen dietas de tipo occidental altas en grasas y azúcares, que no cambien su dieta y que, no obstante, tengan menor tendencia a las consecuencias de salud antes mencionadas de dicha dieta.

La fuente de procedencia de los ARA y DHA puede ser cualquier fuente de procedencia conocida en esta técnica, tal como aceite de pescado, aceite marino, aceite de células únicas, aceite vegetal, lípidos de yema de huevo, lípidos de cerebro y similares. Los DHA y ARA pueden encontrarse en forma natural. De manera alternativa, los DHA y ARA pueden ser utilizados en forma refinada. Las fuentes de DHA y ARA pueden ser aceites de células únicas, tal como indican las patentes U.S. Nos. 5.374.657, 5.550.156, y 5.397.591.

La invención se refiere a la administración de la composición antes mencionada, que comprende DHA y ARA a un humano que consume una dieta tipo occidental con alto contenido de grasas y azúcares. La expresión "estar a una dieta" en este contexto de la invención significa que la persona de referencia consume, de manera general un día a la semana, particularmente, tres a cinco días a la semana, y más particularmente 6 a 7 días a la semana una o varias comidas que conducen a la ingesta de niveles de grasas saturadas y azúcares refinados correspondientes a lo que se entiende habitualmente en la técnica como dieta de tipo occidental con alto contenido de grasas y de azúcares. Lo anterior no implica que ello se debe cumplir para todas las semanas, pero podría ser también el promedio de ingesta de alimentos cuando se analiza a lo largo de un periodo de un mes o de dos meses o un periodo más largo, tal como una o varias quincenas, trimestres, semestres, o años.

En una realización preferente, la invención se refiere más expresamente a la contribución directa a la compensación de uno o varios de los efectos sobre la salud de una dieta de tipo occidental con alto contenido de grasas y de azúcares al presentar un régimen de dieta a un humano que comprende una dosis de la composición ARA y DHA, descrita anteriormente para cada día que dicha persona ha tenido una ingesta de alimentos de acuerdo con la dieta de tipo occidental con alto contenido de grasa y de azúcares. Más preferentemente, la composición es utilizada como suplemento de nutrición diario para un humano durante cada semana en la que dicho sujeto tuvo durante uno o varios días una ingesta de alimentos, de acuerdo con la dieta de tipo occidental de alto contenido en grasas y de azúcares. De modo más preferente, la composición de la invención es presentada para utilización diaria permanente por un sujeto, que consume una dieta de tipo occidental con alto contenido de grasas y de azúcares, de modo permanente. En este caso, "permanente" se refiere a un periodo de tiempo indefinido y no excluye uno o varios días, en los que, o bien la dieta puede ser diferente (por ejemplo, el sujeto toma ocasionalmente una comida mediterránea, otra dieta no occidental de alto contenido de grasa y azúcares, tales como una comida japonesa, o una dieta prudente), o puede no tomar el suplemento nutritivo.

Para utilización en la compensación de hipercolesterolemia como uno de los efectos sanitarios adversos de una dieta de tipo occidental con alto contenido de grasas y azúcares, la composición de la invención se toma de manera general en las cantidades anteriormente mencionadas con cantidades efectivas de un mínimo de 129 mg/100 g de alimento (ARA) y mínimo de 88 mg/100 g de DHA, o como mínimo, 25 mg/100 kcal alimento de ARA y 17 mg/100 kcal de alimento para DHA. Las dosis diarias dependen fuertemente de la edad y del peso corporal y, preferentemente se encuentran entre 50 mg/día de DHA y 50 mg/día de ARA para un niño (por ejemplo, 6 meses de edad) hasta 1000 mg/día de DHA y 1400 mg/día de ARA para un adulto humano y más preferentemente entre 50 mg/día de DHA y 50 mg/día de ARA para un niño (por ejemplo, de 6 meses de edad) hasta 450 mg/día de DHA y 650 mg/día de ARA para un adulto femenino y 550 mg/día de DHA y 750 mg/día de ARA para un hombre adulto.

La composición a utilizar según la invención contribuye a compensar el perfil de colesterol en el plasma del sujeto que toma la composición. La ingesta a lo largo de toda la vida de la composición, sirve también para proporcionar niveles más sanos de colesterol, es decir, una proporción incrementada/a de HDL/LDL y un nivel reducido de colesterol VLDL. En este caso, se ha dado previamente los significados a HDL y LDL. VLDL significa "lipoproteína de densidad muy baja".

En una realización especialmente preferente, la composición de la invención, es utilizada en niños con edades comprendidas desde 3 años (36 meses) hasta 12 años de edad.

Se comprenderá que la invención no está limitada en las realizaciones que se han descrito anteriormente. También se debe comprender que en las reivindicaciones, la palabra "comprendiendo" no excluye otros elementos o etapas. En el caso, de que se utilizan artículo indefinido o definido haciendo referencia a un nombre singular, por ejemplo "un" o "uno", "el", esto incluye el plural de aquel nombre excepto que se indique específicamente algo más.

La invención será ilustrada haciendo referencia al siguiente ejemplo, no limitativo y a las figuras de dibujos no limitativas.

Descripción de los dibujos

Figura 1. (referencia) Desarrollo de peso corporal de ratones ApoE3L alimentados con una dieta de alto contenido en grasas y azúcares. El suplemento de dieta de ARA/DHA redujo significativamente el peso corporal a lo largo del tiempo ($P < 0,01$, medidas ANOVA repetidas).

Figura 2. Colesterol total en plasma (mM) en ratones ApoE3L alimentados con una dieta de alto contenido en grasas

y azúcares. Un suplemento de dieta de ARA/DHA redujo significativamente el colesterol a lo largo del tiempo ($P < 0,01$, medidas ANOVA repetidas).

Figura 3. Diferenciación AKTA-FPLC de (a) colesterol HDL y colesterol LDL y (b) colesterol VLDL (principalmente triglicéridos) (mM) en plasma de ratones ApoE3L (reunidos) después de alimentación con una dieta de alto contenido en grasas y azúcares durante 16 semanas. Un suplemento de dieta ARA/DHA redujo el colesterol LDL y el colesterol VLDL (triglicéridos) y aumentó el colesterol HDL (diagrama de barras insertado: ARA/DHA aumentó la relación HDL/LDL aproximadamente un 22%).

Figura 4. (referencia) Glucosa en plasma (mM) después de un período de ayuno de 4 horas en ratones ApoE3L alimentados con una dieta de alto contenido en grasas y azúcares. Un suplemento de dieta de ARA/DHA redujo significativamente los niveles de glucosa en plasma en ayuno a lo largo del tiempo ($P = 0,05$, medidas ANOVA repetidas).

Figura 5. (referencia) Peso medio del hígado (con respecto al peso corporal) de ratones ApoE3L de 16 semanas. Un suplemento de ARA/DHA (tiras) mostró una disminución significativa en el peso relativo del hígado ($P = 0,01$, prueba t) en comparación con una dieta de alto contenido en grasas y azúcares (negro).

Figura 6. Plasma (referencia) ALAT (U/l) (alanina aminotransferasa) de ratones ApoE3L de 16 semanas. En comparación con una dieta de alto contenido en grasas y azúcares (control, negro) el suplemento de ARA/DHA (tiras) mostró tendencia a reducción ALAT ($P = 0,097$, prueba t).

Ejemplo

Descripción de prueba

ARA y DHA (habitualmente presentes en fórmulas infantiles) fueron probadas en cuanto a posibles efectos beneficiosos en el desarrollo de peso corporal, dislipidemia y resistencia a la insulina como base del sobrepeso y obesidad en ratones ApoE3L. Estos ratones son un modelo animal humanizado de manera bien establecida para hiperlipidemia con sobrepeso y obesidad ligera y resistencia a la insulina.

En la prueba, la mezcla ARA/DHA en cantidades de 0,129% peso/peso y 0,088% peso/peso, respectivamente (proporción 1,5:1) fue añadida a una dieta de alto contenido de grasas y azúcares, conteniendo 12,2% peso/peso de ácidos grasos saturados, 9,67% peso/peso de ácidos grasos monosaturados, 5,67% peso/peso de ácido linoleico (LA), 0,63% peso/peso de ácido alfa-linolénico (ALA), y 42% peso/peso de carbohidratos, para su alimentación a ratones ApoE3L. Las siguientes características fueron medidas durante el curso de un período de dieta de 16 semanas: ingesta de alimentos, peso corporal, colesterol total en plasma, triglicéridos totales, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol VLDL (triglicéridos), glucosa en plasma y alanina-aminotransferasa (ALAT) (biomarcador para fisiología de hígado) en ayuno. Al final del experimento (16 semanas) se determinaron pesos de diferentes tipos de tejidos grasos (gonadal, subcutáneo, visceral y marrón) y del hígado. Los resultados de este estudio muestran (como referencia) que un suplemento de dieta ARA/DHA, tomando una dieta de alto contenido de grasas y azúcares, reduce significativamente el peso corporal en ratones ApoE3L en comparación con el grupo de control con solamente dieta de alto contenido de grasas y azúcares (incluyendo LA y ALA). La dieta que contenía ARA/DHA no afectó la ingesta de alimentos. De acuerdo con la invención, el suplemento de dieta de ARA/DHA redujo los niveles en plasma del colesterol total y del VLDL (triglicéridos), y aumentó la proporción HDL/LDL. Como referencia, la dieta ARA/DHA redujo también significativamente el peso relativo del hígado a las 16 semanas de edad, mientras que no se observaron efectos en los pesos de diferentes tejidos grasos. La mezcla ARA/DHA, presentado también a modo de referencia, fue capaz de disminuir los niveles de glucosa en plasma en ayuno.

Resultados

El suplemento ARA/DHA a una dieta de alto contenido de grasas y azúcares en ratones ApoE3L mostró un peso corporal significativamente más bajo a lo largo del tiempo en comparación con el grupo de control con dieta con alto contenido de grasas/rica en carbohidratos (incluyendo LA y ALA) (figura 1) ($P < 0,01$).

Después de 6 semanas, los ratones con suplemento de ARA/DHA tenían aproximadamente 10% menos de peso corporal que el grupo de control con la dieta de alto contenido de grasas y azúcares solamente, y después de 16 semanas de intervención de dieta los ratones alimentados con ARA/DHA tenían todavía un peso corporal menor aproximadamente en 5% en comparación con los ratones de control. Los niveles en plasma del colesterol total eran significativamente más bajos en el grupo que recibió suplemento de ARA/DHA que en el grupo de control con dieta de alto contenido de grasas y azúcares (figura 2) ($P < 0,01$). No se observó efecto de envejecimiento. A las 9 y 12 semanas las reducciones de colesterol total eran de 10% aproximadamente. Los niveles de los triglicéridos totales en plasma no presentaban diferencia entre el tratamiento ARA/DHA y el grupo de control, no obstante en el nivel diferenciado después de la separación de las muestras de plasma reunidas por cromatografía rápida de proteínas (FPLC) (grupo tratado con ARA/DHA con respecto a grupo de control) mediante análisis AKTA a las 16 semanas, se encontraron diferencias tanto en el perfil de colesterol como en el de triglicéridos (figura 3 A, B). Los suplementos de ARA/DHA disminuyeron la cantidad de partículas de colesterol VLDL y colesterol LDL en comparación con las muestras de plasma reunidas del grupo de control con dieta de alto contenido de grasas y azúcares (figura 3(a)), mientras que los niveles de colesterol HDL fueron más elevados en el grupo suplementado con ARA/DHA. Esto resultó en una proporción HDL/LDL de 2,667 en el grupo tratado con ARA/DHA con respecto a 2,181 en el grupo de

control con dieta de alto contenido de grasas y de azúcares. Los perfiles de VLDL a nivel de triglicéridos mostraron una fuerte reducción por la ingesta de ARA/DHA (figura 3(b)).

- 5 Se midieron los niveles de glucosa en plasma a las 3, 6, 9 y 12 semanas después de un período de ayuno de 4 horas en cada punto de tiempo. Los ratones ApoE3L suplementados con ARA/DHA mostraron glucosa en plasma más reducido que el grupo de control con dieta de alto contenido en grasas y azúcares (figura 4) ($P=0,05$). Especialmente a las 3, 6 y 9 semanas, los niveles de glucosa en plasma en ayuno fueron 6% - 8% más bajos (figura 4).
- 10 Los pesos relativos del hígado, expresados como peso del hígado con respecto al peso corporal, o grupo suplementado con ARA/DHA fueron aproximadamente 7% más bajos que en el grupo de control con dieta de alto contenido en grasas y azúcares ($P=0,01$) (figura 5). Esto sugiere que una dieta con alto contenido en grasas y azúcares induce una acumulación de grasas en el hígado (esteatosis).
- 15 Esto fue confirmado por el marcador de fisiología de hígado ALAT (alanina amino transferasa), mostrando el mismo modelo (figura 6). El suplemento ARA/DHA a la dieta de alto contenido de grasas y azúcares mostró tendencia a la reducción de ALAT.
- 20 Conclusión:
- En condiciones de dietas con alto contenido de grasas y azúcares un suplemento de dieta de ARA/DHA (respectivamente 0,129% peso/peso y 0,088% peso/peso) (proporción 1,5:1) es capaz de reducir el peso corporal en ratones ApoE3L en 5 a 10%. El suplemento de ARA/DHA no mostró cambios en la ingesta de alimentos.
- 25 El suplemento de dieta de ARA/DHA tiene efectos beneficiosos en el desarrollo de la dislipidemia de 3 formas, 1: reduce la hipercolesterolemia caracterizada por niveles de plasma más bajos tanto del colesterol total como del colesterol LDL, 2: reduce los niveles de colesterol VLDL en plasma y aumenta la proporción HDL/LDL, y 3: reduce la hiperlipidemia mostrada tanto por un perfil más bajo de LDL como de VLDL.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (ARA) para su utilización en la compensación de la hipercolesterolemia en sujetos humanos, en la que el sujeto humano está sometido a una dieta que contiene entre 25-40% en peso de grasas, 40-55% en peso de carbohidratos y 10-20% en peso de proteínas y en el que la composición es administrada en forma de suplemento diario a dicha dieta.
- 10 2. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que la dosis diaria de ARA es de 50 a 750 mg y la dosis diaria de DHA es de 50 a 450 mg.
3. Composición para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que ARA y DHA son administrados en una proporción de 1:3 a 9:1, preferentemente de 1:2 a 4:1.
- 15 4. Composición para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que se administra DHA y ARA en forma de composición única seleccionada, preferentemente del grupo de tabletas, pastillas, cápsulas, comprimidos, cápsulas de gel, gotas de aceite, bolsitas, formulaciones efervescentes y polvos.
- 20 5. Composición para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que la composición es dispuesta en un producto alimenticio o bebida.

Fig. 1

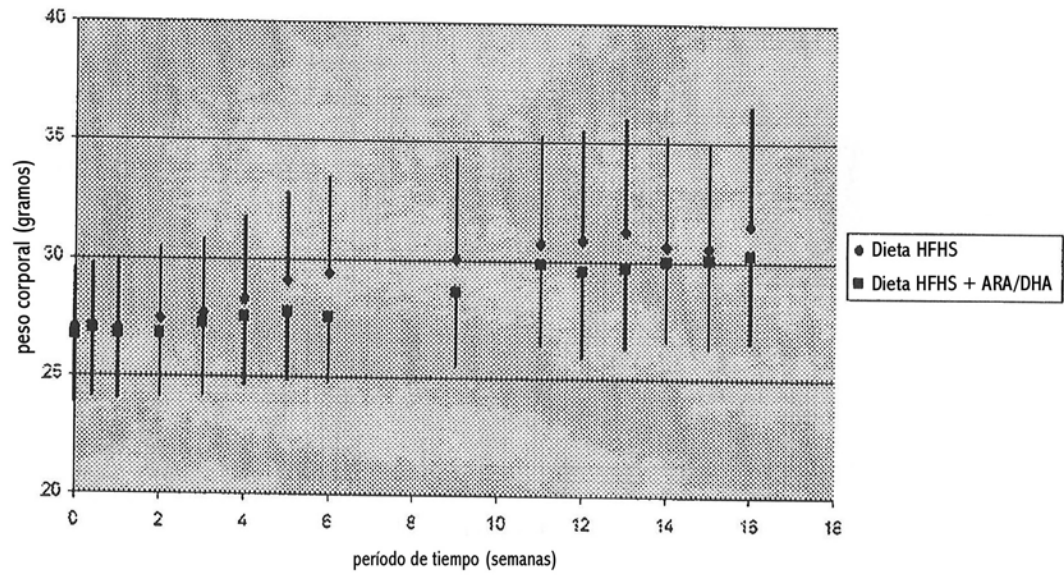


Fig. 2

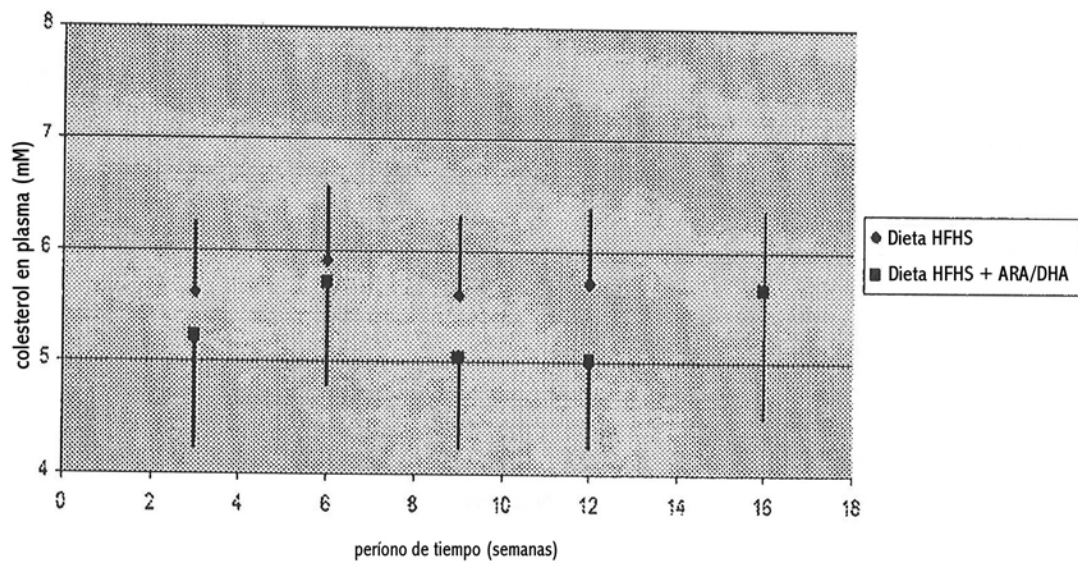


Fig. 3 (a)

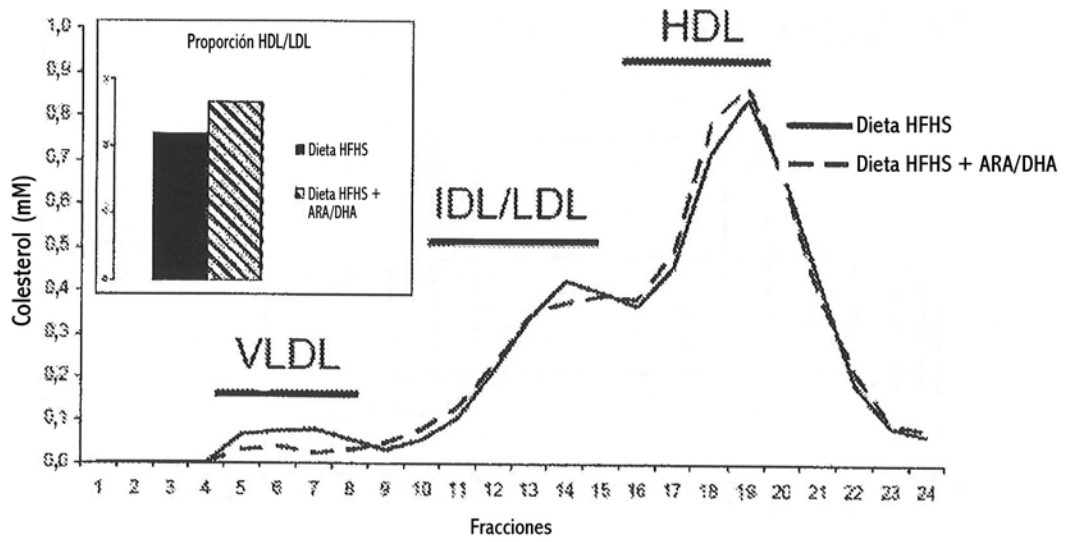


Fig. 3 (b)

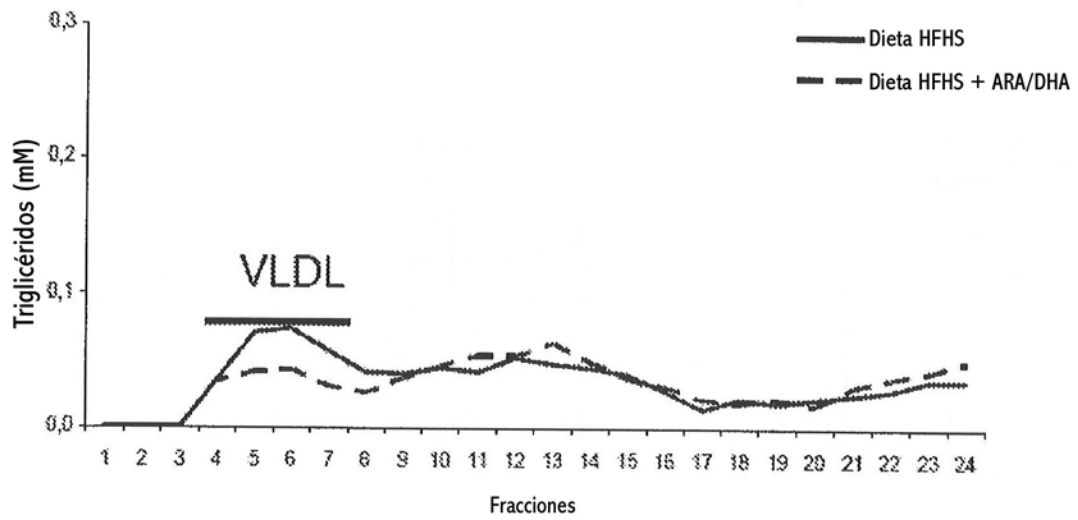


Fig. 4

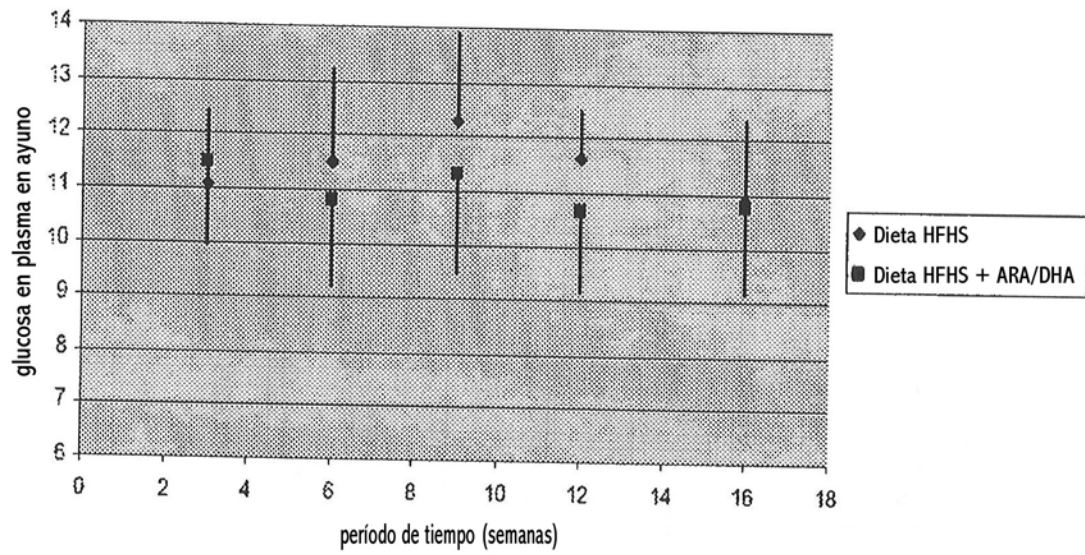


Fig. 5

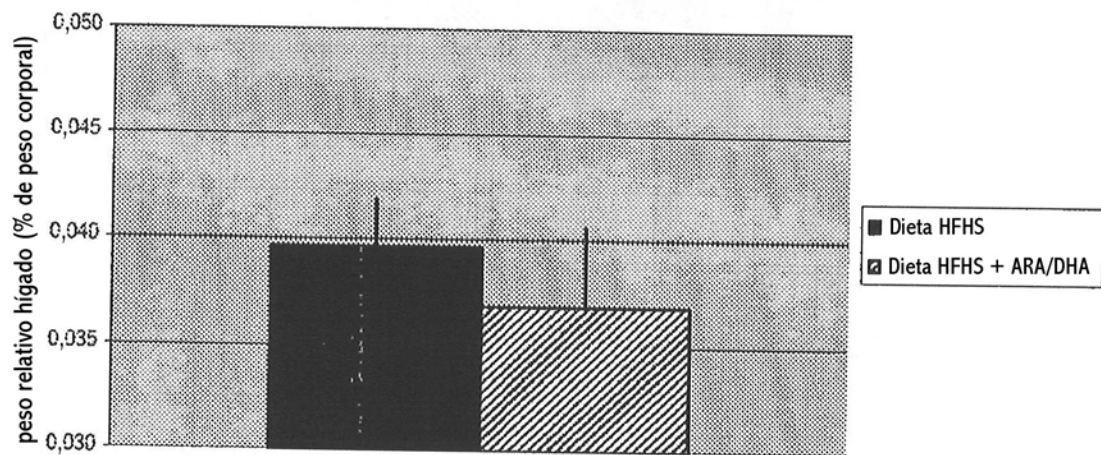


Fig. 6

