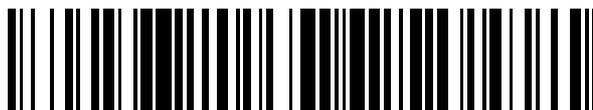


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 774**

51 Int. Cl.:

A23L 33/12 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2010 E 10711219 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2413718**

54 Título: **Uso de ácido araquidónico para reducir el riesgo de resistencia a la insulina más adelante en la vida**

30 Prioridad:

01.04.2009 EP 09157086

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

20.05.2016

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)
Avenue Nestlé 55
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**MACE, CATHERINE y
APRIKIAN, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 570 774 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

Uso de ácido araquidónico para reducir el riesgo de resistencia a la insulina más adelante en la vida

5 La presente invención se refiere al uso de una composición nutricional, tal como una fórmula infantil o un producto alimenticio para bebés, que comprende ácido araquidónico como ácido graso poliinsaturado n-6 de cadena larga, para reducir el riesgo de que el niño desarrolle resistencia a la insulina en su vida posterior.

10 La leche materna se recomienda para todos los bebés. Sin embargo, en algunos casos la lactancia es inadecuada, infructuosa o desaconsejable por razones médicas, o puede ser que la madre decida no amamantar en absoluto o solo durante un periodo de unas pocas semanas. Las fórmulas infantiles han sido desarrolladas para tales casos. Análogamente las necesidades nutricionales del bebé siguen siendo específicas hasta la primera infancia, pero hay situaciones en que estas necesidades nutricionales no pueden ser cubiertas por las comidas caseras. Por lo tanto los productos alimenticios nutricionalmente equilibrados para bebés y diseñados según sus necesidades particulares son la fuente de nutrición complementaria más apropiada durante la primera infancia y la niñez temprana.

15 La prevalencia de la obesidad y del sobrepeso en adultos, niños y adolescentes ha aumentado rápidamente a lo largo de los últimos 30 años, tanto en los Estados Unidos como globalmente, y sigue creciendo. El sobrepeso y la obesidad en la infancia afecta en todo el mundo a 18 millones de niños de edad inferior a 5 años. Casi el 30% de los niños y adolescentes de EE.UU. y entre el 10 y el 30% de los niños europeos tienen sobrepeso o son obesos.

20 Se cree cada vez más que los 6 primeros meses de vida representan uno de los periodos postnatales más decisivos para el desarrollo de la masa grasa humana y por tanto pueden constituir un periodo crítico para la disposición de un exceso de adiposidad en la vida posterior. Además los datos epidemiológicos humanos y los estudios con animales demuestran que un peso corporal elevado al nacer o durante la infancia está relacionado con el riesgo de padecer trastornos tales como el síndrome de resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 y problemas cardiovasculares más adelante en la vida.

25 Massiera y otros investigaron la influencia del ácido araquidónico (ARA) - un ácido graso poliinsaturado de cadena larga C20:4, n-6 - en la diferenciación de preadipocitos clonales. Encontraron que, comparado con una combinación de agonistas específicos de los receptores δ y γ activados por proliferadores de peroxisomas o con ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados n-3, el ARA promovía de manera sustancial la diferenciación de preadipocitos clonales. Además hallaron que este efecto era bloqueado por inhibidores de ciclooxigenasa e imitado por la carbaciclina, lo cual indica la intervención del receptor de prostaciclina y la activación de las vías dependientes del AMP cíclico que regulan la expresión de las proteínas β y δ de unión al potenciador CCAAT implicadas en la adipogénesis. En un estudio en el cual diferentes grupos de ratones lactantes fueron alimentados con una dieta rica en ácido linoleico (un precursor del ARA) o con una dieta isocalórica que contenía una mezcla de ácido linoleico y ácido α -linolénico, encontraron que el peso corporal a partir del destete, la masa grasa, el peso del panículo adiposo epididimal y el tamaño de los adipocitos a las 8 semanas de edad eran mayores con la dieta enriquecida en ácido linoleico. Al realizar el mismo ensayo con ratones carentes de receptores de prostaciclina no se observó ninguna diferencia entre grupos, lo cual indica que la señalización por prostaciclina contribuye al desarrollo del tejido adiposo. Los autores comentan que estos resultados pueden ser significativos en vista del contenido relativamente alto de ácido linoleico en la fórmula infantil, ya que el ácido linoleico es un precursor del ARA.

30 En la patente WO2008/054192 se sostiene que la masa total de tejido adiposo de los niños no es un buen predictor para determinar los riesgos de contraer enfermedades en su vida posterior y más bien debería tenerse en cuenta la acumulación de masa grasa visceral en la primera infancia. Se ha demostrado que el conteo de adipocitos viscerales está determinado principalmente durante la infancia y por lo tanto sería útil poder controlar la adipogénesis durante este periodo. Entre las posibles soluciones propuestas en la WO2008/054192 se sugiere que la administración de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 tales como el ácido docosahexanoico, el ácido estearidónico, el ácido docosapentanoico y/o el ácido eicosapentanoico puede disminuir la acumulación de masa grasa visceral, manteniendo a la vez el crecimiento y desarrollo normal. Sin embargo se recomienda no incluir el ARA porque éste contrarresta el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3.

35 En la patente US 2007/203237 se revela que una combinación de ácido araquidónico y ácido docosahexanoico (DHA) permite aumentar la sensibilidad a la insulina de los mamíferos jóvenes. En Das, UN, J. Nutr. Biochem. 2007; 18: 701-713, se considera la hipótesis de que la restricción de proteínas maternas y sus posibles consecuencias en los AGPI-CL fetales podría tener un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina y del síndrome metabólico X durante la vida adulta de las crías.

40 Resumen de la presente invención

45 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que una ingesta moderada de ácido araquidónico durante las primeras fases de la vida reduce la acumulación de masa grasa total y mejora la sensibilidad a la insulina en la vida posterior.

Por lo tanto la presente invención propone el uso de ácido araquidónico en la elaboración de una composición nutricional para ser administrada a un niño durante los primeros 6 meses, el primer año o los primeros 3 años de su vida, a fin de reducir el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina más adelante en la vida. La presente invención se refiere en particular, pero sin limitarse a ellos, a los niños que tienen predisposición a la obesidad y al síndrome de resistencia a la insulina.

Para el uso según la presente invención, dicha composición nutricional es una fórmula infantil o una fórmula de continuación que comprende una fuente proteica, una fuente de lípidos y una fuente de hidratos de carbono, cuya fuente de lípidos contiene ácido araquidónico y la composición nutricional tiene un contenido de proteína menor de 1,85 g/100 kcal, pero no lleva ácido docosahexanoico (DHA) y la cantidad de ácido araquidónico comprendida en la fuente de lípidos de la composición administrada a dicho niño es de 5 hasta 100 mg por kg y día. La composición nutricional incluye ácido araquidónico en una proporción suficiente para proporcionar una dosis diaria comprendida entre 5 y 100 mg por kg. Una fórmula infantil como composición nutricional que aporta una alimentación completa puede corresponder a un contenido de ácido araquidónico comprendido entre 0,6 % (p/p) y 1,2 % (p/p), expresado como porcentaje del contenido total de ácidos grasos de la composición.

Descripción breve de las figuras

La figura 1 representa la evolución del peso corporal de dos grupos de crías de cobaya alimentadas con dietas diferentes durante los primeros 136 días de vida.

La figura 2 representa la evolución de la masa grasa en los dos grupos, expresada en gramos, desde el día 21 hasta el día 128.

La figura 3 representa la evolución de la masa grasa en los dos grupos, expresada como porcentaje del peso corporal total, a los días 79, 107 y 128.

La figura 4 representa los niveles medios de insulina en plasma de los dos grupos al día 136.

La figura 5 representa el contenido de insulina en páncreas de los dos grupos al día 136.

Descripción detallada de la presente invención

En esta descripción las siguientes expresiones tienen los significados asignados a continuación:

“ARA” o “AA” significa ácido araquidónico (C20:4n-6);

“DHA” significa ácido docosahexanoico (C22:6n-3);

“bebé” se refiere a un niño menor de 12 meses de edad, al cual corresponde el “periodo de lactancia”;

“más adelante en la vida” se refiere en el caso de un niño a cualquier momento de la misma tras el periodo de lactancia. En el caso de los humanos un ejemplo sería la edad del rebote de adiposidad, que suele ocurrir entre los cinco y los seis años;

“predisposición a la obesidad” incluye todos los factores que en los bebés o en el feto tienen una influencia en el desarrollo de un estado de sobrepeso o de obesidad en su vida posterior. Estos factores pueden ser genéticos, heredados, adquiridos, ambientales, metabólicos, geográficos, sociales y/o económicos que, como se ha visto, inducen en los bebés y en el feto el desarrollo de sobrepeso u obesidad. La definición de obesidad o sobrepeso está basada en las normas internacionales admitidas (teniendo en cuenta el índice de masa corporal);

“resistencia a la insulina” es la incapacidad de las células del cuerpo para responder a la insulina. El resultado al cabo del tiempo es hiperinsulinemia (exceso de insulina en sangre). La resistencia a la insulina está relacionada con obesidad abdominal, presión sanguínea elevada, nivel alto de triglicéridos, bajo contenido de colesterol HDL. Estos estados forman parte de un conjunto de trastornos conocido como “síndrome de resistencia a la insulina” o “síndrome metabólico”. Al igual que para la predisposición a la obesidad, la predisposición a la resistencia a la insulina tiene en cuenta todos los factores que influyen en el riesgo de desarrollarla.

Todos los porcentajes y relaciones están expresados en peso, a no ser que se indique otra cosa.

Una composición nutricional para usar según la presente invención es un producto adecuado para ser consumido por un niño durante el primer año de su vida, es decir una fórmula infantil o una fórmula de continuación. Una composición nutricional para usar según la presente invención es una fórmula nutricional completa, es decir una composición que proporciona los requerimientos nutricionales del niño, y es una fórmula infantil o una fórmula de continuación. Una composición de este tipo incluirá al menos 50 mg de ARA en la cantidad diaria de composición nutricional, preferiblemente al menos 340 mg y con mayor preferencia entre 500 y 850 mg de ARA en la cantidad diaria de composición nutricional.

En una forma de ejecución de la presente invención la composición nutricional contiene más ácido araquidónico, en cantidad suficiente para superar el contenido medio del mismo aportado por la dieta estándar o promedio destinada al grupo de edad del mamífero. Se cree que este mayor aporte de ácido araquidónico al mamífero por medio de la composición nutricional según la presente invención induce el efecto descrito. En este caso dicha dieta estándar contempla un aporte diario de ARA comprendido entre 0 y menos de 34 mg por kg del mamífero. En algún caso la dieta estándar aporta entre 5 y menos de 20 mg diarios de ARA por kg del mamífero. En estas formas de ejecución la composición de la presente invención puede contener más ARA que la cantidad capaz de proporcionar los rangos arriba indicados, cuando la composición se consume en la dosis diaria recomendada (dependiendo de la edad, del

tipo de composición, etc.). Por lo tanto, en una forma de ejecución, la composición de la presente invención aporta más de lo que proporciona la dieta estándar.

Ejemplo teórico de un producto alimenticio infantil para un bebé de 10 kg: la ingesta diaria de ARA en la dieta regular puede ser de 50 mg/día. Según la presente invención, la ingesta diaria de ARA prevista para este bebé debe ser de al menos 500 mg/día (= 50 mg/día/kg del bebé). Por tanto la composición de la presente invención tiene que aportar diariamente 450 mg o como mínimo 450 mg de ARA. La composición de la presente invención se puede recomendar para ser consumida a una dosis de 450 g/día. Por consiguiente la concentración de ARA en la composición de la presente invención puede ser como mínimo de 1 mg de ARA / g de composición. En otras formas de ejecución la composición contiene entre 0,5 mg de ARA / g de composición y 3 mg de ARA / g de composición, preferiblemente entre 1,5 y 2 mg de ARA / g de composición. Los márgenes óptimos son propios del tipo de composición nutricional y de la cantidad diaria recomendada para el consumo. Otras composiciones de la presente invención destinadas a distintos bebés contienen entre 0,1 mg de ARA / g de composición y 1,5 mg de ARA / g de composición. Para otros objetivos se pueden contemplar composiciones de la presente invención muy concentradas, con un contenido de ARA comprendido entre 5 mg / g de composición y 10 mg / g de composición, preferiblemente entre 6 y 8 mg / g de composición.

En una forma de ejecución de la presente invención la cantidad de ARA contenida en la composición nutricional está comprendida entre 0,30 mg y 0,85 mg de ARA por kcal de composición nutricional, preferiblemente entre 0,3 mg y 0,7 mg. Se cree que estos márgenes representan un equilibrio apropiado entre efecto beneficioso, sabor y coste, sin afectar de manera importante al contenido calórico total.

En una forma de ejecución de la presente invención el contenido de ARA en la composición está comprendido en el margen del 0,1% al 2% de ARA, expresado como porcentaje del contenido total de ácidos grasos en la composición, con mayor preferencia entre el 0,6% y el 1,2%. Se cree que estos márgenes representan un equilibrio apropiado entre efecto beneficioso, sabor y coste.

La fuente de ARA en la composición nutricional de la presente invención puede proceder de sus ingredientes y/o se puede incorporar como un nutriente aislado independiente. Preferiblemente la composición contiene ARA de los ingredientes y se suplementa con ARA aislado para alcanzar el nivel de ARA previsto para administrar al bebé o para conseguir el contenido de ARA previsto en la composición.

El ARA procede normalmente de biomasa fúngica, por ejemplo mediante el cultivo de especies de *Mortierella alpina*, como es bien sabido y está descrito en el estado técnico. El ARA se puede incluir en composiciones nutricionales para usar según la presente invención, añadiendo pequeñas cantidades de aceite concentrado en ARA, como el aceite de ARA que vende Martek Biosciences Inc. con la marca comercial ARASCO®. Como alternativa el ARA se puede recuperar de la biomasa usando un aceite de transferencia e incorporar a la composición nutricional junto con el aceite de transferencia, tal como se describe en la patente EP 1239022.

Para el uso según la presente invención la composición comprende una fuente proteica, una fuente de lípidos y una fuente de hidratos de carbono. La fuente de lípidos lleva ácido araquidónico en cantidad suficiente para aportar entre 5 mg y 100 mg diarios de ácido araquidónico por kg al mamífero, preferiblemente entre 35 and 85 mg diarios por kg, con mayor preferencia entre 50 y 60 mg diarios por kg. El contenido de ARA en la composición se puede ajustar teniendo en cuenta la dieta diaria del mamífero al que va destinada, así como su edad y su peso.

En una forma de ejecución de la presente invención el contenido de ARA en la composición se ajusta teniendo en cuenta el ARA presente en la dieta diaria que procede de otras fuentes, aparte de la propia composición, y también se ajusta opcionalmente a la edad y al peso. Así se puede asegurar que la ingesta diaria total de ARA esté dentro de los límites admitidos para cada edad/peso, a fin de no inducir efectos adversos.

En una forma de ejecución preferida de la presente invención el ARA se incorpora como un compuesto aislado (suplemento) a una composición, preferiblemente a un producto alimenticio sólido, que ya contiene un cantidad importante de ácidos grasos (es decir, más del 20% de las energía total procede de los ácidos grasos).

El mamífero contemplado por la presente invención es un niño de edad comprendida entre el nacimiento y los 3 años. De hecho el periodo de la infancia hasta esta edad se considera el grupo en que el impacto de la alimentación específica para prevenir la obesidad y/o la resistencia a la insulina es más efectivo.

La presente invención también se refiere al uso de la composición para elaborar una fórmula destinada a un niño durante los primeros meses de vida, preferiblemente durante los primeros 12 meses de vida, sobre todo durante los primeros 6 meses, a fin de reducir el riesgo desarrollar resistencia a la insulina en su vida posterior. En una forma de ejecución la composición de la presente invención es más conveniente para bebés hasta el periodo de destete, incluyendo dicho periodo. En una forma de ejecución la composición la composición es una fórmula infantil o una fórmula de continuación.

La composición se puede administrar de manera continua o discontinua hasta la edad de 3 años. Por ejemplo, la composición se puede administrar como fórmula infantil en la edad más temprana (de 0 a 6, 12 o 18 meses).

5 Con independencia de la teoría, los presentes inventores creen que los efectos explicados en los ensayos descritos a continuación son aplicables al niño, especialmente a bebés o niños pequeños. Por tanto el riesgo de desarrollar obesidad más adelante o de adquirir sobrepeso se puede reducir administrando la composición reivindicada. Los valores del contenido de ARA en la composición se han calculado a partir de los datos experimentales y se han extrapolado a los niños. Se han tenido en cuenta las fuentes de ARA procedentes de la comida habitual, así como la cantidad máxima de ARA generalmente observada en la dieta que no induce efectos adversos (estimada en unos 10 100 mg de ARA/kg/día). La composición de la presente invención lleva una cantidad de ARA suficiente para aportar más ARA que el proporcionado normalmente por la dieta habitual. Para ello el contenido de ARA se ajusta con mayor preferencia para aportar entre 35 y 85 mg de ARA/kg/día o entre 50 y 60 mg ARA/kg/día. Se cree que esta cantidad representa un balance apropiado entre una cantidad relativamente alta de ARA (que proporciona un efecto beneficioso importante) y una cantidad suficientemente baja para no producir efectos adversos, sobre todo en los 15 niños.

En una forma de ejecución de la presente invención la composición aporta algo más de ARA que lo que suele proporcionar una dieta estándar, pero manteniéndolo en un nivel bien bajo que de manera demostrada no induce efectos adversos. En esta forma de ejecución la composición puede aportar entre 35 y 55 mg de ARA/kg/día o entre 20 40 y 50 mg ARA/kg/día.

En particular el efecto comprobado por los presentes inventores también es aplicable a los niños con predisposición a desarrollar obesidad más adelante en la vida o a adquirir sobrepeso.

25 El riesgo de adquirir obesidad o sobrepeso se puede medir calculando la incidencia de la obesidad o del sobrepeso en la población diana (en comparación con una población similar que no haya recibido la composición de la presente invención.

Una fórmula infantil o una fórmula de continuación para usar según la presente invención tienen un contenido de proteína inferior a 1,85 g/100 kcal. No se cree que la composición de la fuente proteica sea crítica para la presente invención, ya que se cumplen los requerimientos mínimos de contenido de aminoácidos y se asegura un crecimiento satisfactorio. Por lo tanto se pueden emplear fuentes basadas en proteínas de leche de vaca tales como suero de leche, caseína y sus mezclas, así como fuentes proteicas a base de soja. No obstante se prefieren las mezclas de proteínas de suero de leche y caseína. La relación caseína:suero de leche puede variar entre 70:30 y 30:70, pero 30 35 preferiblemente es de 30:70.

La(s) proteína(s) de la fuente proteica pueden ser intactas o parcialmente hidrolizadas o bien se puede usar una mezcla de proteínas intactas e hidrolizadas. Además la fuente proteica se puede suplementar con aminoácidos libres, si ello es necesario para cumplir los requisitos mínimos del contenido de aminoácidos. Estos requerimientos están publicados, por ejemplo, en la directiva 2006/141/EC de la CE. 40

Como se ha dicho arriba la fuente preferida de proteínas es una mezcla de caseína y proteínas de suero de leche. La proteína de suero de leche puede ser un producto proteico aislado del suero de leche, suero de leche ácido, suero de leche dulce o suero de leche dulce del cual se ha eliminado el caseíno-glicomacropéptido (suero de leche dulce modificado). No obstante la proteína de suero de leche es preferiblemente un suero de leche dulce modificado. El suero de leche dulce es un producto secundario de la elaboración de queso fácil de adquirir y suele emplearse en la preparación de composiciones nutricionales basadas en leche de vaca. Sin embargo el suero de leche dulce incluye un componente indeseablemente rico en treonina y pobre en triptófano conocido como glicomacropéptido de caseína (GMPC). La eliminación del GMPC del suero de leche dulce da como resultado una proteína con un contenido de treonina más parecido al de la leche humana. En la patente EP 880902 se describe un proceso para 50 eliminar GMPC del suero de leche dulce.

Si se usa suero de leche dulce modificado como proteína de suero de leche en una mezcla de 70% de suero de leche y 30% de caseína, la fuente proteica se puede suplementar con una proporción de histidina libre comprendida entre el 0,2 y el 0,5% del contenido total de proteína. 55

Una composición nutricional completa para usar según la presente invención contiene una fuente de hidratos de carbono. La fuente preferida de hidratos de carbono es lactosa, pero también se pueden añadir otros carbohidratos tales como sacarosa, maltodextrina y almidón. El contenido de hidratos de carbono en la composición nutricional está comprendido preferiblemente entre 9 y 14 g/100 kcal. 60

Una composición nutricional completa para usar según la presente invención contiene una fuente de lípidos. Además de ARA la fuente de lípidos puede incluir cualquier lípido o grasa que sea apropiado para utilizar en composiciones nutricionales destinadas a la alimentación infantil. Las fuentes preferidas de grasa incluyen aceite de coco, aceite de colza con bajo contenido de ácido erúxico (aceite de canola), lecitina de soja, oleína de palma y aceite de girasol. También se incluirán los ácidos grasos poliinsaturados esenciales linoleico (C18:2n-6) y α -linolénico (C18:3n-3). La 65

relación de ácido linoleico:ácido α -linoléico en la fuente de lípidos es preferiblemente menor que 7:1. Asimismo se pueden añadir pequeñas proporciones de ácido docosahexanoico preformado (C22:6n-3; DHA). Los aceites de pescado y los aceites microbianos unicelulares son fuentes adecuadas de ácido docosahexanoico (DHA). Cuando está presente el ácido docosahexanoico, la relación de ácido araquidónico : ácido docosahexanoico en la fuente de lípidos varía preferiblemente entre 2:1 y 1:1. La composición nutricional para usar según la presente invención no comprende ácido docosahexanoico (DHA). En total el contenido de lípidos en la composición nutricional puede estar comprendido entre 4,4 y 6 g/100 kcal.

Una composición nutricional completa también contendrá todas las vitaminas y minerales que se consideran esenciales para la dieta diaria en proporciones nutricionalmente significativas. Se han establecido unos mínimos requerimientos para ciertas vitaminas y minerales. Como ejemplos de minerales, vitaminas y de otros nutrientes opcionalmente presentes en la composición nutricional cabe citar vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina E, vitamina K, vitamina C, vitamina D, ácido fólico, inositol, niacina, biotina, ácido pantoténico, colina, calcio, fósforo, yodo, hierro, magnesio, cobre, cinc, manganeso, cloruro, potasio, sodio, selenio, cromo, molibdeno, taurina y L-carnitina. Los minerales se añaden usualmente en forma salina.

Si es necesario la composición nutricional puede contener emulsionantes y estabilizantes tales como lecitina de soja, ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos, y similares. Este es especialmente el caso cuando la composición se prepara en forma líquida.

La composición nutricional puede llevar opcionalmente otras sustancias de probable efecto beneficioso tales como bacterias probióticas, fibras, lactoferrina, nucleótidos, nucleósidos y similares, en las proporciones que se encuentran normalmente en las composiciones nutricionales destinadas a la alimentación infantil.

Una composición nutricional de este tipo se puede preparar de cualquier forma usual. Por ejemplo, una composición nutricional se puede preparar mezclando la fuente proteica, la fuente de hidratos de carbono y la fuente de lípidos en proporciones apropiadas. En caso de usarse, los emulsionantes se pueden incorporar a la mezcla en este momento. Las vitaminas y los minerales también se pueden añadir en este momento, pero suelen incorporarse más tarde para evitar la degradación térmica. Cualquier vitamina lipófila, los emulsionantes y las sustancias similares se pueden disolver en la fuente de grasa antes de mezclar. Luego se puede agregar agua para formar una mezcla líquida, preferiblemente agua que haya sido sometida a ósmosis inversa.

Después la mezcla líquida se puede tratar térmicamente para reducir la carga bacteriana. Por ejemplo, la mezcla líquida se puede calentar rápidamente a una temperatura comprendida aproximadamente en el intervalo de 80°C a 110°C durante unos 5 segundos hasta unos 5 minutos, lo cual se puede llevar a cabo por inyección de vapor o por intercambio de calor, por ejemplo en un intercambiador de calor de placas.

Después la mezcla líquida se puede enfriar a unos 60°C hasta 85°C, por ejemplo mediante enfriamiento instantáneo. Luego la mezcla líquida se puede homogenizar, por ejemplo en dos etapas, a unos 7 MPa hasta 40 MPa en la primera etapa y a unos 2 MPa hasta 14 MPa en la segunda etapa. Luego la mezcla homogenizada se puede seguir enfriando para poder añadir cualquier componente termosensible como las vitaminas y los minerales. En este punto se normaliza convenientemente el pH y el contenido de sólidos de la mezcla homogenizada.

Si se desea producir una composición en polvo, la mezcla homogenizada se transfiere a un aparato adecuado de secado tal como un secador por pulverización o un liofilizador y se convierte en polvo. El polvo debería tener un contenido de humedad inferior al 5% en peso aproximadamente.

Si se desea producir una composición líquida, la mezcla homogenizada se envasa en unos recipientes apropiados, preferiblemente de modo aséptico. No obstante la composición líquida también se puede esterilizar en el recipiente. Se dispone en el comercio de aparatos adecuados para llevar a cabo este tipo de envasado. La composición líquida puede estar en forma de una composición lista para tomar como alimento, con un contenido aproximado de sólidos del 10 al 14% en peso, o en forma de un concentrado con un contenido usual de sólidos comprendido entre el 20 y el 26% en peso aproximadamente. Como alternativa para los bebés mayores, por ejemplo los de seis a doce meses de edad, la dosis diaria deseada de ARA se puede alcanzar incorporando cantidades apropiadas del mismo a los diversos alimentos consumidos por el bebé durante el día, como por ejemplo los cereales para niños, las fórmulas de continuación y los productos alimenticios para bebés.

A continuación la presente invención se ilustra más detalladamente haciendo referencia a los siguientes ejemplos.

60 **Ejemplo 1a** (no conforme a la presente invención)

Seguidamente se indica un ejemplo de la composición de una composición nutricional completa que sin embargo NO es para usar según la presente invención porque contiene DHA: (tabla "Composición nutricional completa")

Tabla "Composición nutricional completa"

Nutriente	por 100 kcal	por litro
Energía (kcal)	100	630
Proteína (g)	1,5	9,45
(leche descremada en polvo, suero de leche dulce modificado)		
histidina libre (mg)	2,5	15,8
relación caseína:suero de leche	40:60	40:60
Grasa (g)	5,3	33,4
Ácido linoleico (g)	0,7	4,4
Ácido α -linolénico (mg)	106	668
DHA (mg)	79	500
ARA (mg)	79	500
Ácido linoleico:ácido α -linolénico	6,5	6,5
Lactosa (g)	11,6	73,1
Minerales y electrolitos		
Na (mg)	25	158
K (mg)	89	561
Cl (mg)	64	403
Ca (mg)	64	403
P (mg)	32	202
Ca/P	2,0	2,0
Mg (mg)	6,9	43,5
Mn (μ g)	8,0	50,4
Vitaminas y oligoelementos		
Vitamina A (UI)	350	2205
Vitamina D (UI)	60	378
Vitamina E (UI)	1,2	7,6
Vitamina K (μ g)	8,0	50,4
Vitamina C (mg)	10	63
Vitamina B1 (mg)	0,07	0,44
Vitamina B2 (mg)	0,15	0,95
Niacina (mg)	1,0	6,3
Vitamina B6 (mg)	0,075	0,47
Ácido fólico (μ g)	12	75,6
Ácido pantoténico (mg)	0,45	2,83
Vitamina B12 (μ g)	0,3	1,89
Biotina (μ g)	2,2	13,9
Colina (mg)	10	63
Inositol (mg)	5,0	31,5
Taurina (mg)	7,0	44,1
Carnitina (mg)	1,6	10,1
Fe (mg)	1,2	7,56
I (μ g)	15	94,5
Cu (mg)	0,07	0,44
Se (μ g)	2,0	12,6
Zn (mg)	0,75	4,72
Nucleótidos		
CMP (mg)	2,3	14,5
UMP (mg)	1,5	9,5
AMP (mg)	0,7	4,4
GMP (mg)	0,3	1,9

- 5 Esta composición nutricional se puede administrar a un niño como única fuente de nutrición desde el nacimiento hasta la edad de cuatro a seis meses y luego como parte de una dieta mixta durante la introducción de los alimentos sólidos, hasta el destete completo hacia la edad de 12 meses aproximadamente.

Ejemplo 2

- 10 Este ejemplo estudia el efecto que la alimentación de crías de cobaya recién nacidas con dietas suplementadas o no con ARA tiene en el desarrollo de la masa grasa total de las crías durante el periodo posterior al destete. La cría de cobaya se considera un buen modelo animal para el estudio del desarrollo de la masa grasa en los niños: de hecho,

al igual que los bebés recién nacidos, las crías de cobaya nacen con una cantidad apreciable de grasa corporal, mientras que las crías de los ratones son muy delgadas.

Diseño del estudio:

5 Unos cobayas macho recién nacidos se dividieron en dos grupos de 20 animales cada uno. Cada grupo recibió una dieta de lactancia/destete en la que el 44% de la energía fue aportada por grasa durante 21 días. Las distintas dietas eran isocalóricas y solo se diferenciaban por su contenido de ARA. La dieta de ARA contenía un 1,5% de ARA sobre el total de ácidos grasos y la dieta de control no contenía ARA. El grupo que recibió la dieta de ARA está codificado como "dieta ARA" o "+AA" en lo sucesivo y en las figuras. El grupo que no recibió ARA está codificado como "dieta de control" o "-ARA" en lo sucesivo y en las figuras. Los niveles de ácido linoleico y ácido α -linolénico se mantuvieron relativamente constantes entre las dietas, siendo la relación de ácido linoleico a ácido α -linolénico aproximadamente igual a 35. En la tabla 1 se indican más detalles de la composición de ácidos grasos de las dos dietas.

15 *Tabla 1: composición de ácidos grasos de las dietas de lactancia/destete:*

% sobre el total de ácidos grasos	Dieta de control	Dieta ARA
C12:0	7,9	6,6
C14:0	3,7	3,3
C16:0	21,8	22,2
C16:1	0,1	0,1
C18:0	3,0	3,4
C18:1	33,3	33,5
C18:2n-6 (LA)	28,5	27,9
C18:3n-3 (ALA)	0,8	0,8
C20:0	0,0	0,0
C20:1	0,0	0,0
C20:4n-6 (ARA)	0,0	1,5
C20:5n-3	0,0	0,0
C22:0	0,0	0,0
C22:5n-3	0,0	0,0
C22:6n-3 (DHA)	0,0	0,0

Al final del periodo de lactancia/destete (día 21) ambos grupos se alimentaron hasta el día 136 con una dieta de contenido en grasa moderadamente alto (35% de la energía procedente de la grasa) que no llevaba ARA. El peso corporal y la masa grasa se registraron a los días 21, 51, 79, 107, 128 y 136, y la composición de ácidos grasos en el plasma y las concentraciones de insulina en el plasma se registraron a los días 21 y 136.

Resultados:

25 Como era de esperar el grupo suplementado con ARA presentó una mayor incorporación de ARA en los fosfolípidos (tabla 2) y en los triglicéridos (tabla 3) del plasma respecto al grupo de control.

Tabla 2: composición de ácidos grasos ($\mu\text{g/ml}$) en los fosfolípidos del plasma a d21. Media \pm ESM

	Dieta de control	Dieta ARA
C10:0	0,1 \pm 0,07	0,1 \pm 0,01
C12:0	0,3 \pm 0,13	0,2 \pm 0,01
C14:0	1,1 \pm 0,17	0,8 \pm 0,13
C16:0	40,2 \pm 3,6	37,8 \pm 3,4
C17:0	1,2 \pm 0,10	1,1 \pm 0,29
C18:0	68,6 \pm 4,2	83,6 \pm 4,6
C18:1 n-9 cis + trans	23,2 \pm 1,9	24,9 \pm 1,8
C18:1 n-7 cis + trans	5,2 \pm 0,9	4,3 \pm 0,3
C18:2n-6 (LA)	77,0 \pm 7,5	61,5 \pm 4,3
C18:3n-6 (GLA)	0,2 \pm 0,13	0,1 \pm 0,04
C18:3n-3 (ALA)	0,6 \pm 0,2	0,4 \pm 0,14
C20:0	0,9 \pm 0,03	1,0 \pm 0,05
C20:1n-9	0,6 \pm 0,1	0,5 \pm 0,03
C20:2n-6	1,3 \pm 0,2	1,0 \pm 0,05
C20:3n-6	1,0 \pm 0,07	1,1 \pm 0,06
C20:4n-6 (ARA)	11,7 \pm 1,1 ^a	40,7 \pm 3,2 ^b
C20:3n-3	0,1 \pm 0,03	0,4 \pm 0,02
C22:0	1,1 \pm 0,2	1,2 \pm 0,08
C22:1n-9	1,5 \pm 1,0	0,3 \pm 0,02

(continuación)

	Dieta de control	Dieta ARA
C20:5n-3 (EPA)	0,1 ± 0,03	ND
C22:2n-6	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,06
C22:4n-6	1,2 ± 0,2 ^a	2,8 ± 0,1b
C24:0	1,9 ± 0,4	2,3 ± 0,1
C24:1n-9	2,0 ± 0,5	1,8 ± 0,1
C22:5n-3 (DPA)	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,09
C22:6n-3 (DHA)	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,06
Las diferentes letras indican significancia estadística a P < 0,05 ND: no detectable		

Tabla 3: composición de ácidos grasos (µg/ml) en los triglicéridos del plasma a d21. Media ± ESM

	Dieta de control	Dieta ARA
C10:0	0,2 ± 0,01	0,2 ± 0,09
C12:0	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,1
C14:0	4,0 ± 2,4	4,1 ± 0,7
C16:0	42,2 ± 18	57,5 ± 3,2
C17:0	0,7 ± 0,09	1,0 ± 0,1
C18:0	10,5 ± 3,5	16,7 ± 4,6
C18:1 n-9 cis	63,2 ± 18	88,7 ± 16,1
C18:1 n-7 cis	2,0 ± 0,6	2,7 ± 0,5
C18:2 n-6 (LA)	71,1 ± 27,9	87,0 ± 14,5
C18:3n-6 (GLA)	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1
C18:3n-3 (ALA)	2,7 ± 0,2	3,9 ± 0,6
C20:0	0,2 ± 0,1	0,7 ± 0,1
C20:1n-9	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,1
C20:2n-6	1,6 ± 0,8	1,4 ± 0,2
C20:3n-6	0,6 ± 0,09	1,1 ± 0,1
C20:4n-6 (ARA)	3,7 ± 0,3 ^a	13,3 ± 1,2 ^b
C20:3n-3	0,1 ± 0,09	0,2 ± 0,07
C22:0	0,3 ± 0,02	0,4 ± 0,04
C22:1n-9	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,04
C20:5n-3 (EPA)	0,1 ± 0,08	0,1 ± 0,04
C22:2n-6	0,2 ± 0,08	0,2 ± 0,02
C22:4n-6	0,9 ± 0,2	1,8 ± 0,26
C24:0	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1
C22:5n-3 (DPA)	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,07
C22:6n-3 (DHA)	0,2 ± 0,05	0,2 ± 0,1
Las diferentes letras indican significancia estadística a P < 0,05 ND: no detectable		

5 Como puede apreciarse en la figura 1, el peso corporal medio no difirió significativamente entre los grupos durante el curso del ensayo.

10 Al final del periodo de lactancia/destete (día 21) la masa grasa total medida por RMN no difirió entre los grupos.

Sorprendentemente, como puede apreciarse en las figuras 2 y 3, tras el final del periodo de lactancia/destete el grupo de ARA (codificado como "+AA") dio menos masa grasa, tanto en gramos como en porcentaje, que el grupo de control (codificado como "-AA").

15 Al día 21 los niveles de insulina en el plasma no eran diferentes entre los grupos. Sin embargo, tal como muestra la figura 4, al final del ensayo el grupo de ARA presentó una concentración de insulina en plasma aproximadamente 1,6 veces menor, en comparación con el grupo de control. La figura 5 muestra que se obtuvieron unos resultados similares al determinar el contenido de insulina en el páncreas. El grupo de ARA presentó un descenso de la insulina pancreática 1,6 veces menor aproximadamente, en comparación con el grupo de control. Los niveles de glucosa en plasma no difirieron entre los grupos al día d21 o d136 (datos no representados).

25 Con independencia de la teoría, este ejemplo demuestra claramente que la alimentación con una dieta enriquecida en ARA durante la infancia tiene un papel importante en la disposición o la impronta del tejido adiposo para reducir su susceptibilidad a desarrollarlo excesivamente en la vida posterior. Los resultados indican específicamente que una ingesta moderada de ARA durante el periodo de lactancia/destete disminuía la adiposidad y la resistencia a la insulina más adelante en la vida.

REIVINDICACIONES

1. Uso de ácido araquidónico en la elaboración de una composición nutricional para su administración a un niño durante los primeros 3 años de vida, preferiblemente durante los primeros 12 meses de vida, con el fin de reducir el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina en su vida posterior, de modo que
- 5 • dicha composición nutricional es una fórmula infantil o una fórmula de continuación, y
- dicha composición nutricional comprende una fuente proteica, una fuente de lípidos y una fuente de hidratos de carbono, y
- 10 • la fuente de lípidos contiene ácido araquidónico, y
- dicha composición nutricional tiene un contenido de proteínas inferior a 1,85 g/100kcal y
- dicha composición nutricional no contiene ácido docosahexanoico (DHA), y la cantidad de ácido araquidónico contenida en la fuente de lípidos de la composición que se administra a dicho niño es de 5 mg a 100 mg diarios por kg.
- 15 2. Uso según la reivindicación 1, en que dicha cantidad de ácido araquidónico varía entre 35 y 85 mg/kg/día.
3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que dicha cantidad de ácido araquidónico varía entre 50 y 60 mg/kg/día.
- 20 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que dicha composición contiene entre 0,6% (p/p) y 1,2% (p/p) de ácido araquidónico, expresado como porcentaje del contenido total de ácidos grasos de dicha composición.
- 25 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que dicha composición contiene entre 0,3 mg y 0,7 mg de ácido araquidónico por Kcal de dicha composición nutricional.
6. Uso de ácido araquidónico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que dichos niños tienen una predisposición a la obesidad y/o a la resistencia a la insulina.

30

Figura 1: peso corporal medio

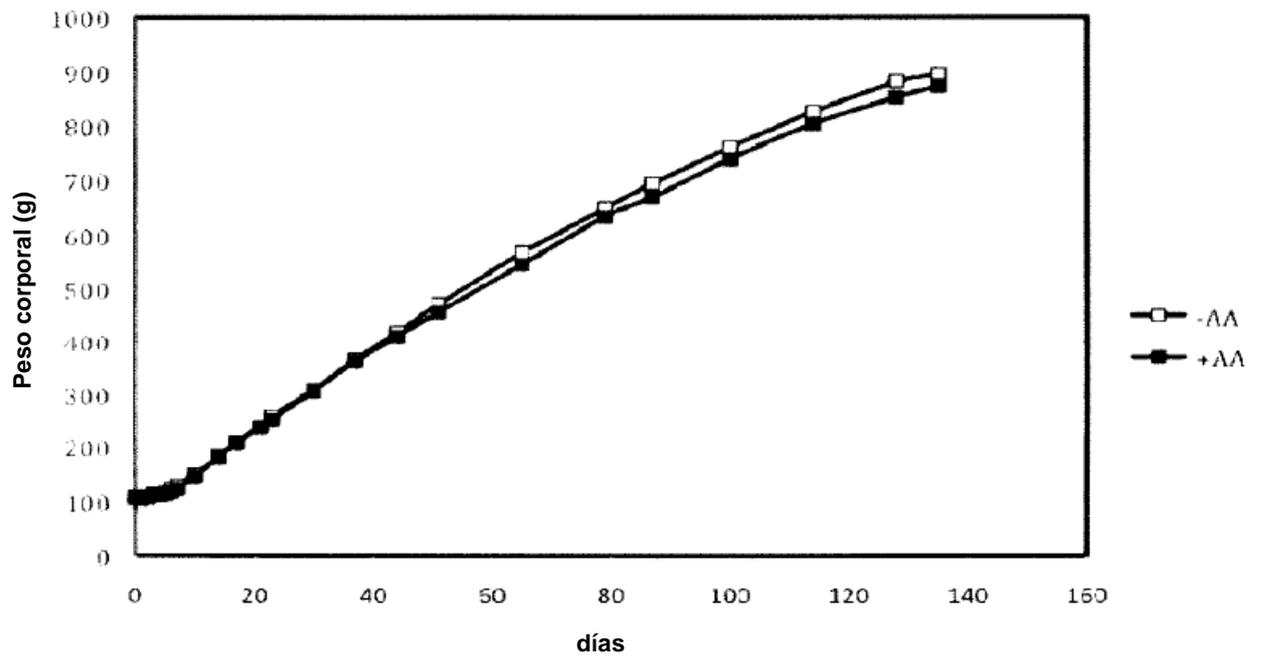


Figura 2: evolución de la masa grasa (g) del día 21 al 128

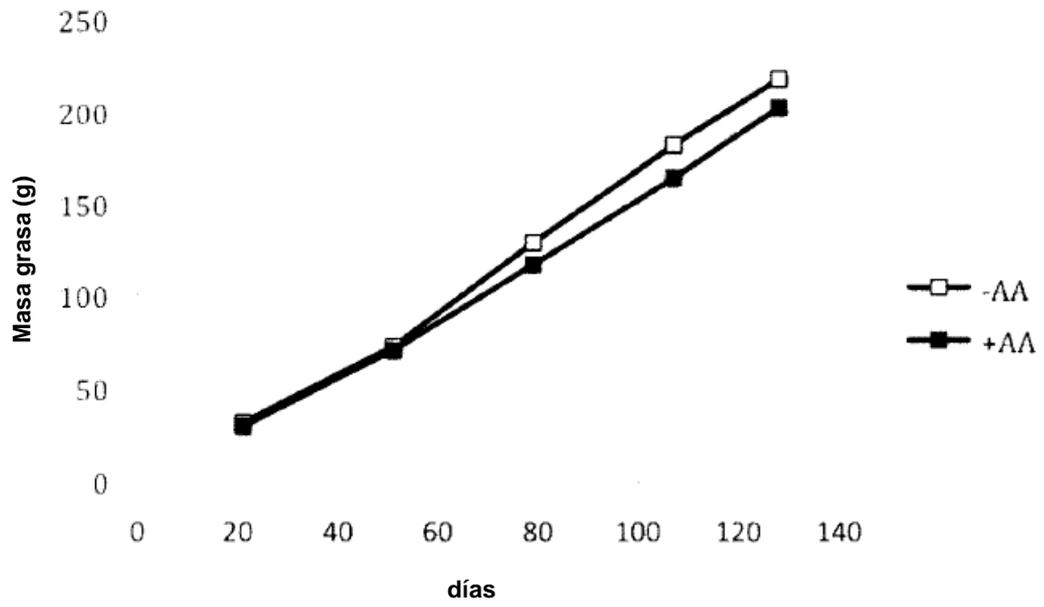


Figura 3: masa grasa (%) a los días 79, 107 y 128, media

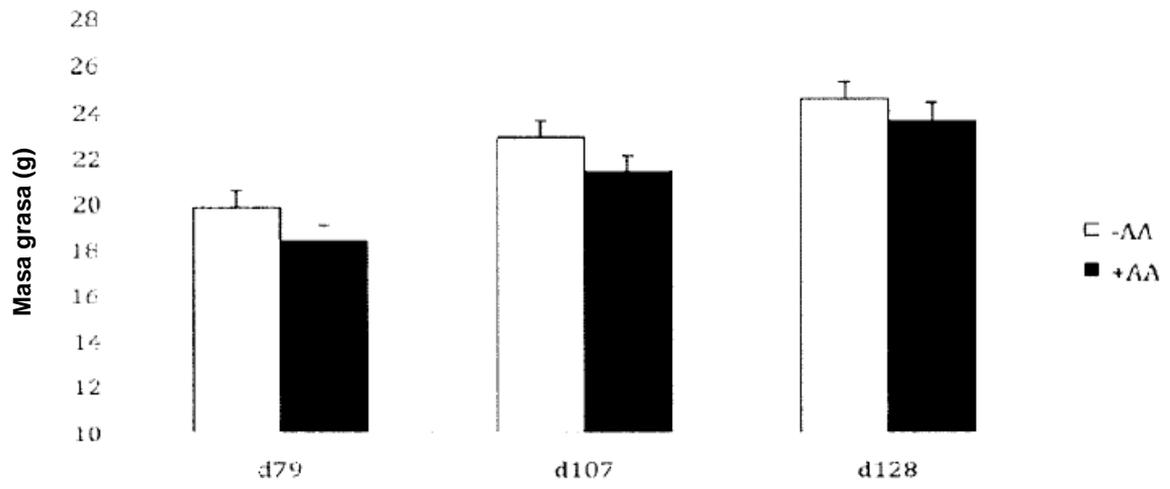


Figura 4: niveles de insulina en el plasma al día 136

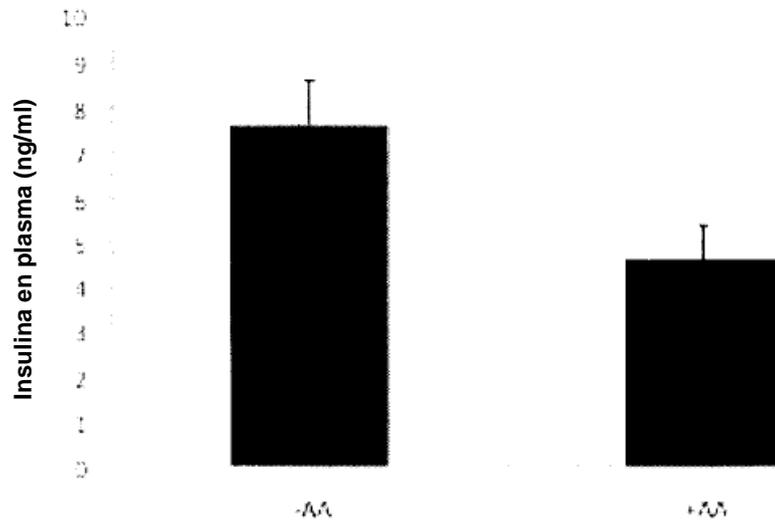


Figura 5: contenido de insulina en el páncreas al día 136

