

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 856**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/10** (2006.01)  
**A23L 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/201** (2006.01)  
**A61P 3/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/202** (2006.01)  
**A61K 31/70** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2007 E 07747386 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2077902**

54 Título: **Uso de composiciones nutricionales para prevenir la adiposidad visceral**

30 Prioridad:

**02.11.2006 WO PCT/NL2006/050274**

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

**27.05.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZWIJSEN, RENATE MARIA LOUISE;  
VAN DER BEEK, ELINE MARLEEN;  
SPEELMANS, GELSKE 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 2 571 856 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 composiciones nutricionales para prevenir la adiposidad visceral

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a la prevención de adiposidad visceral y de enfermedades con una edad más avanzada mediante la administración de fórmulas nutricionales particulares a bebés.

10 Antecedentes de la invención

[0002] La lactancia materna es el método preferido de alimentación de bebés. La lactancia materna a una edad temprana en la vida puede influir en la incidencia de trastornos con una edad más avanzada.

15 Sin embargo, hay circunstancias que hacen la lactancia materna imposible o menos deseable.

En esos casos la fórmula infantil y fórmula de continuación son una buena alternativa.

La composición de fórmulas modernas para bebés o de continuación se adapta de tal manera que esta reúne muchos de los requisitos nutricionales especiales del rápido crecimiento y desarrollo del bebé.

20 [0003] Todavía parece que se pueden hacer mejoras sobre la constitución de fórmula de leche para bebés.

Por ejemplo poco se conoce acerca de los efectos de ingredientes en la fórmula infantil sobre la adiposidad visceral y/o salud con una edad más avanzada.

La presente invención se refiere a esta salud futura.

25 [0004] WO 2006069918 describe un método para reducir continuamente el nivel circulante de insulina como factor de crecimiento 1 (IGF-1) en los primeros meses de vida de un bebé mediante la administración al bebé de una composición nutricional que comprende proteínas en una cantidad de manera que la composición contiene menos de 2.25g de proteína por 100kcal.

30 Como IGF-1 se conoce por ser un punto de control clave en la regulación nutricional del crecimiento, este puede ofrecer un método de reducción del riesgo de reducir el riesgo de desarrollar obesidad con una edad más avanzada.

WO 2007004878 se refiere a un método para tratar y/o prevenir la obesidad infantil que comprende administrar una composición nutricional que contiene grasa, carbohidratos digeribles y proteína, donde la proteína comprende al menos 25 % en peso de péptidos con una longitud de cadena de 25 a 30 aminoácidos basado en el peso en seco de proteína.

35 Resumen de la invención

[0005] Los presentes inventores han reconocido que el tejido adiposo total de los bebés no es un buen predictor para determinar los riesgos de enfermedades con una edad más avanzada.

40 La grasa corporal se puede distribuir y almacenar en el tejido graso en distintas ubicaciones en el cuerpo.

Distintos tejidos grasos tienen efectos metabólicos diferentes, particularmente en bebés.

El tejido graso subcutáneo en bebés tiene la función importante de mantener una temperatura corporal adecuada.

El tejido graso depositado en la parte central del cuerpo (grasa visceral) sirve solo como almacenamiento de energía.

45 Además, las células adiposas en distintas ubicaciones difieren en tamaño y en su perfil de secreción de proteína que son reguladores potenciales de glucosa y homeostasis lipídica.

De manera importante, el tejido graso visceral es un tejido muy activo metabólicamente que libera ácidos grasos libres directamente en la vena porta hepática.

50 Los flujos de ácidos grasos libres obtenidos tienen un impacto en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad de insulina del hígado y posteriormente llevan a trastornos metabólicos.

Por lo tanto, un colaborador principal del desarrollo de ciertos trastornos con una edad más avanzada es la distribución de tejido graso, particularmente en caso de una proporción desequilibrada entre tejido graso visceral y subcutáneo y/o desarrollo de tejido graso visceral excesivo en la primera infancia.

55 La acumulación de tejido graso visceral, y en particular una proporción aumentada de tejido graso visceral/subcutáneo, resultó ser un contribuyente principal de trastornos del desarrollo, particularmente de trastornos metabólicos y cardiovasculares, independiente de la obesidad total.

[0006] Para la proliferación celular adiposa dos etapas críticas han sido determinadas: durante el final de la gestación/primeria infancia y en menor medida durante la pubertad.

60 Fuera de estos marcos temporales los números de células permanecen aproximadamente los mismos y persisten en toda la edad adulta.

Por lo tanto, es muy deseable dirigir en la primera infancia la distribución de la grasa corporal hacia un número relativamente bajo de células grasas viscerales en comparación con el número de células grasas subcutáneas.

65 Un recuento relativamente bajo de adipocitos viscerales previene cantidades grandes de tejido adiposo visceral y previene posteriormente trastornos metabólicos con una edad más avanzada.

[0007] Por lo tanto, es el objetivo de la presente invención prevenir trastornos con una edad más avanzada y/o reducir la formación de adipocito de grasa visceral en la infancia y/o reducir la proporción de área de tejido graso visceral/subcutáneo en la infancia.

5 [0008] Encontrar medidas adecuadas para modificar la proliferación de adipocitos viscerales en bebés es particularmente difícil, puesto que la administración de compuestos farmacéuticos es generalmente inaceptable y la nutrición no puede ser rigurosamente modificada debido a que el bebé necesita recibir nutrientes suficientes para un crecimiento y desarrollo normal de por ejemplo órganos, músculos y cerebro.  
 10 Por lo tanto, un objetivo principal de la presente invención es reducir el desarrollo de acumulación de tejido graso visceral excesivo en la infancia y/o con una edad más avanzada diseñando una nutrición para ser administrada al bebé que asegura el mantenimiento de un crecimiento y desarrollo normales.

[0009] Hasta el momento, la investigación sobre factores que influyen la distribución de grasa corporal en la vida temprana ha sido impedida por una falta de técnicas accesibles seguras y fáciles para medir el tejido adiposo visceral en bebés.  
 15 Por lo tanto, los inventores desarrollaron un método fiable para determinar por ultrasonografía la distribución de tejido graso visceral y subcutáneo en niños de 12 meses de edad hasta 4 años.

[0010] De forma imprevista, usando este método, los inventores encontraron ya efectos dependientes de la dieta en la proporción de tejido graso visceral/subcutáneo en bebés de 13 meses de edad.  
 20 Se encontró sorprendentemente que la administración de una composición nutricional baja en concentración de proteínas resultó en una proporción reducida de tejido graso visceral/subcutáneo sin afectar al peso corporal, longitud del cuerpo e índice de masa corporal.  
 Esta proporción disminuida se considera ser predictiva de un mayor riesgo de adiposidad visceral con una edad más avanzada y/o de un mayor riesgo de trastornos con una edad más avanzada.  
 25 La administración de composiciones nutricionales bajas en proteínas habilita la intervención temprana en la dieta para reducir el riesgo de trastornos con una edad más avanzada.

[0011] Los inventores descubrieron que la administración de una composición con una concentración de proteína reducida, en una ingesta isocalórica comparable, en particular reduce la cinética de insulina postprandial (valor máximo de insulina y área bajo la curva (AUC)), y en menor medida la cinética de glucosa postprandial (valor máximo de glucosa y AUC), que finalmente puede suponer una menor resistencia a la insulina (o mayor sensibilidad de insulina).  
 30 Entre los diferentes tejidos adiposos, los adipocitos viscerales son los más sensibles a estas moléculas indicadoras (insulina y glucosa) que tienen receptores de membrana más relevantes, dando como resultado una mayor ingesta de glucosa en la célula grasa, conversión en grasa y, cuando la masa crítica ha sido conseguida, proliferación de la célula grasa.  
 35 De esta manera, la insulina es un factor importante de proliferación específica de adipocitos viscerales.  
 Por lo tanto, un pico de insulina reducido y AUC y resistencia a la insulina reducida y/o insensibilidad en la infancia es indicativo para la prevención de adiposidad visceral y/o para la prevención de enfermedades con una edad más avanzada.  
 40

Descripción detallada de la invención

45 [0012] En una forma de realización la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende un componente lipídico, proteico y carbohidratado digerible donde el componente de proteína proporciona menos del 9% de las calorías totales, el componente lipídico proporciona 35 a 55% de las calorías totales y el componente carbohidratado digerible proporciona 30 a 60% de las calorías totales para la producción de una composición nutricional para ser administrada a un humano con una edad inferior a 36 meses y para evitar y/o tratar la adiposidad visceral; b) prevenir y/o tratar la acumulación de tejido graso visceral; y/o c) reducir la proporción de grasa visceral en el área del tejido graso subcutáneo.  
 50

[0013] En una forma de realización la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende un componente lipídico, proteico y carbohidratado digerible donde el componente proteico proporciona menos del 9% de las calorías totales, el componente lipídico proporciona 35 a 55% de las calorías totales y el componente carbohidratado digerible proporciona 30 a 60% de las calorías totales para la producción de una composición nutricional para ser administrada a un humano con una edad inferior a 36 meses y para evitar adiposidad visceral en una edad superior a 36 meses, particularmente para prevenir la adiposidad visceral en la edad superior a 8 años, particularmente superior a 13 años.  
 55  
 60

Adiposidad visceral

[0014] La adiposidad visceral difiere de la adiposidad general o de la obesidad general.  
 Los sujetos humanos pueden sufrir obesidad general debido a mayores depósitos de grasa subcutánea, pero no sufrir adiposidad visceral.  
 65 Por otro lado, los sujetos humanos pueden sufrir adiposidad visceral, sin sufrir de obesidad general.

El riesgo aumentado de problemas de salud con una edad más avanzada, tales como diabetes y enfermedades cardiovasculares, se refiere a la incidencia de adiposidad visceral y no a la obesidad en general.

El término "adiposidad visceral" se refiere a una condición con mayor tejido graso visceral.

La adiposidad visceral es típicamente provocada por (acumulación de) tejido graso visceral excesivo.

5 La grasa visceral, también conocida como grasa de los órganos, grasa intraabdominal, grasa peritoneal o grasa central, está normalmente situada dentro de la cavidad peritoneal a diferencia de la grasa subcutánea que se encuentra debajo de la piel y la grasa intramuscular que se encuentra dispersada en los músculos del esqueleto.

La grasa visceral incluye la grasa abdominal que rodea los órganos vitales e incluye grasa mesentérica, grasa perirrenal, grasa retroperitoneal y grasa preperitoneal (grasa que rodea el hígado).

10 En seres humanos después de la infancia, la adiposidad visceral es también referida como obesidad central, obesidad "en forma de manzana", obesidad "androide", obesidad "abdominal", obesidad "de tipo masculino", obesidad "predominante en la cintura", obesidad "troncal" u obesidad "masculina".

Una circunferencia de cintura por encima de 102 cm en el hombre adulto o por encima de 88 cm en mujeres adultas indica la presencia de adiposidad visceral.

15 También una proporción de cintura-cadera se puede usar como indicador de adiposidad visceral.

La proporción de cadera-cintura superior a 0.9 en el hombre y 0.85 en mujeres indican adiposidad visceral.

Para niños de 3-19 años cortes apropiados para circunferencias de cintura dependientes del sexo y de la edad se pueden encontrar en Taylor et al, 2000 Am J Clin Nutr 72:490-495.

20 Los depósitos de grasa visceral en adultos y niños se pueden investigar por técnicas de formación de imágenes incluyendo tomografía computarizada (CT), e imágenes por resonancia magnética (MRI).

Estos métodos son técnicas de formación de imágenes precisas para niños menos de 4 años pero las desventajas son los costes, exposición a radiación (para CT) y el uso está muy limitado a un contexto de investigación.

Ultrasonografía (US) ha sido propuesta como una técnica no invasiva alternativa para medir depósitos de grasa subcutánea y visceral, porque supera estas desventajas.

25 Sin embargo, para niños de hasta 4 años hasta el momento ninguna técnica de formación de imágenes por ultrasonido adecuada está disponible.

Un adulto se considera que padece de adiposidad visceral o que ha acumulado tejido graso visceral en una cantidad excesiva cuando a nivel del ombligo el tejido adiposo visceral (VAT) excede 100 cm<sup>2</sup> en el hombre, o 90 cm<sup>2</sup> en mujeres (Saito et al, 1009, Int J Obes Suppl 3:S226) como se determina con técnicas de formación de imágenes.

30 Un sujeto padece de adiposidad visceral cuando reúne uno o varios de los criterios anteriores (con relación a VAT, circunferencia de cintura o umbrales de proporción de cintura-cadera).

La acumulación de tejido graso visceral hasta una cantidad excesiva se refiere a la acumulación de tejido graso visceral hasta un nivel en el que la adiposidad visceral ocurre y se puede determinar por los mismos métodos como se ha descrito anteriormente para la adiposidad visceral.

35 [0015] Un humano no obeso con una edad inferior a 36 meses tiene un índice de masa corporal específico de género (IMC)-por edad inferior al percentil 95, más preferiblemente inferior al percentil 85.

IMC es una medida antropométrica definida como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de longitud en metros.

40 Tablas con IMC específico del género por edad están públicamente disponibles por ejemplo en el centro nacional para estadísticas de salud de EEUU.

#### Método para decidir adiposidad visceral en sujetos humanos con una edad inferior a 48 meses

45 [0016] Además de los métodos MRI y CT muy costosos, perjudiciales para el paciente y de larga duración, actualmente no hay métodos adecuados para decidir la adiposidad visceral en niños con una edad inferior a 4 años.

Como se ha mencionado anteriormente, métodos de ultrasonografía (US) para detectar grasa visceral contra grasa subcutánea no son adecuados para bebés y niños pequeños con una edad inferior a 4 años.

50 Esto se debe a diferentes cuestiones, tales como que la medición no es lo bastante sensible (las capas de grasa visceral en bebés son muy finas: menos del 10% de la grasa corporal total), y la morfología diferente de los órganos inmaduros y en desarrollo.

El método US usado con más frecuencia en adultos ha sido descrito por Armellini F., Basic Life Sci. 60:75-7 y Stolk RP, 2001, Int J Obes Relat Metab Disord 25:1346-51.

55 Este es un método indirecto de capas de grasa midiendo la distancia de la grasa intraabdominal (IAM): la distancia entre el peritoneo y 1. el (lado dorsal de) la aorta y/o 2. la espina.

En este área, se han encontrado capas de grasa central, aunque también incluye todo tejido que está presente en el abdomen (por ejemplo intestinal).

Este método ha sido aplicado por los inventores a niños de 9, 12, 24, y 36 meses y 6 años de edad colocando los compases electrónicos longitudinalmente a la altura del ombligo.

60 Se ha observado que en bebés con una edad inferior a 36 meses, particularmente inferior a 24 meses, y más particularmente en los primeros 12 meses, el resultado fue influido por muchos confusores, tales como que el intestino puede ser rellenado con cantidades variables de aire, variando el tamaño del abdomen, variando las propiedades de deposición, variando el estado de contracción muscular.

65 Por lo tanto, este método no lleva a una estimación realista de grasa visceral y distribución de grasa y no es adecuada para sujetos humanos con una edad inferior a 48 meses.

[0017] Un método de ultrasonografía para adultos como se describe por Suzuki et al, 1993, Am J Med 95:309-14, fue adaptado para hacer este método adecuado para sujetos humanos con una edad inferior a 48 meses.

En el presente método y el método de Suzuki, el escaneado fue longitudinalmente desde el proceso xifoide hasta el ombligo a lo largo de la línea media (línea alba).

5 Después de una investigación intensiva, se descubrió que las siguientes adaptaciones eran esenciales: 1) adaptación referente a la ubicación precisa de medición, y 2) adaptación referente a la unidad de medición.

Ad 1: en el método de Suzuki, 1993, el punto de referencia de la capa de grasa preperitoneal fue determinado por el grosor máximo y el punto de referencia de la capa de grasa subcutánea fue determinado por el grosor mínimo.

10 En el método según la presente invención, usando niños (muy) pequeños, se eligió la imagen óptima para medir con respecto al corte de la línea media y el paralelismo de las capas de grasa.

Por lo tanto, como punto de referencia apical se tomó el punto donde la pendiente de las distintas capas de grasa (es decir la capa de grasa subcutánea y la capa de grasa preperitoneal) cambia y las capas de grasa diferentes empiezan a estar situadas paralelas entre sí.

15 Ad 2: en el presente método áreas en vez de distancias fueron medidas para aumentar la sensibilidad del método.

Se descubrió que la medición de grasa preperitoneal en niños con una edad inferior a 48 meses como el área de tejido graso 1 cm o 2 cm a lo largo de la línea media, empezando desde el punto de referencia en la dirección del ombligo, dio resultados más fiables que la medición de la distancia de la línea alba al peritoneo arriba del hígado como en el método de Suzuki.

20 Más notablemente, en los niños muy pequeños con una edad inferior a 24 meses, la medición del área entre 1 cm y 2 cm a lo largo de la línea media dio resultados aún mejores.

También se descubrió que mediciones de grasa subcutánea en niños con una edad inferior a 48 meses como el área de tejido graso de 1 cm o 2 cm de longitud a lo largo de la línea media, empezando desde el punto de referencia en la dirección del ombligo, dio resultados más fiables que la medición de distancia desde la superficie interna de tejido subcutáneo hasta la línea alba como en el método de Suzuki.

25 Notablemente también aquí, en los niños muy pequeños con una edad inferior a 24 meses, la medición del área entre 1 cm y 2 cm a lo largo de la línea media dio aún mejor resultado que la medición de distancias.

### Proteína

30 [0018] La proteína está presente en la composición en una cantidad inferior al 9% basado en las calorías.

Preferiblemente la composición nutricional comprende entre 7.2 y 8.0% basado en las calorías totales, más preferiblemente entre 7.3 y 7.7% basado en las calorías totales.

Como las calorías totales de la composición se toma la suma de calorías provista por las grasas, proteínas y carbohidratos digeribles de la composición.

35 Una concentración baja en proteínas asegura una respuesta de insulina inferior, así previniendo la proliferación de adipocitos, adipocitos especialmente viscerales en bebés.

La concentración de proteína en una composición nutricional se determina por la suma de proteína, péptidos y aminoácidos libres.

La concentración de proteína se determina determinando la cantidad de nitrógeno, multiplicándolo por un factor 6.38.

40 Un gramo de proteína equivale a 4 kcal.

Basado en el peso en seco la composición preferiblemente comprende menos del 12 % en peso de proteína, más preferiblemente entre 9.6 a 12 % en peso, aún más preferiblemente 10 a 11 % en peso.

Basado en un producto líquido listo para beber la composición preferiblemente comprende menos de 1.5 g de proteína por 100 ml, más preferiblemente entre 1.2 y 1.5 g, aún más preferiblemente entre 1.25 y 1.35 g.

45 La fuente de proteína debería ser seleccionada de manera que se reúnan los requisitos mínimos para el contenido de aminoácidos esenciales y se asegure un crecimiento satisfactorio.

Por lo tanto fuentes de proteína basadas en proteínas de leche de vaca tal como suero de leche, caseína y sus mezclas derivadas y proteínas basadas en soja son preferidas.

50 En el caso de que se usen proteínas de suero de leche, la fuente de proteína se basa preferiblemente en suero de leche ácido o suero de leche dulce, aislado de proteína de suero o mezclas de los mismos y pueden incluir  $\alpha$ -lactoalbúmina y  $\beta$ -lactoglobulina.

Más preferiblemente, la fuente de proteína se basa en suero de leche ácido o suero de leche dulce donde el caseino-glico-macropéptido (GMPc) se ha eliminado.

55 La eliminación de GMPc de proteína de suero de leche dulce o el uso de suero de leche ácido reduce ventajosamente el contenido de treonina de la proteína de suero de leche dulce.

Opcionalmente la fuente de proteína se puede suplementar con aminoácidos libres, tales como metionina, histidina, tirosina, arginina y triptófano para mejorar el perfil de los aminoácidos.

Preferiblemente la proteína de suero de leche enriquecida de  $\alpha$ -lactoalbúmina se usa para optimizar el perfil de aminoácido.

60 Utilizar fuentes de proteína con un perfil de aminoácido optimizado más cerca de aquel de la leche materna permite que todos los aminoácidos esenciales sean proporcionados en una concentración de proteína reducida, inferior al 9 % basado en las calorías, preferiblemente entre 7.2 y 8.0% basado en calorías y siguen asegurando un crecimiento satisfactorio.

65 Si el suero de leche dulce modificado se usa como la fuente de proteína, es preferiblemente suplementado por arginina libre en una cantidad de 0.1 a 3 % en peso y/o histidina libre en una cantidad de 0.1 a 1.5 % en peso basado en la proteína total.

[0019] Las proteínas pueden ser intactas o hidrolizadas o una mezcla de proteínas intactas e hidrolizadas aunque las proteínas intactas son generalmente preferidas.

Preferiblemente la composición comprende caseína hidrolizada y/o proteína de suero de leche hidrolizado.

5 Se ha observado que la administración de una composición donde la proteína comprende caseína hidrolizada y suero de leche hidrolizado produce niveles postprandiales reducidos tanto de insulina como de glucosa en comparación con la administración de una composición que comprende caseína intacta y proteína de suero de leche intacta.

10 Niveles aumentados tanto de insulina como de glucosa indican una forma de insensibilidad de insulina y/o resistencia en bebés alimentados con fórmula.

La presente composición preferiblemente comprende al menos 25 % en peso de péptidos con una longitud de cadena de 2 a 30 basado en el peso en seco de aminoácidos de proteína.

La cantidad de péptidos con una longitud de cadena entre 2 y 30 aminoácidos puede por ejemplo ser determinada como se describe por de Freitas et al, 1993, J.Agric. Food Chem. 41:1432-1438.

15 La presente composición puede incluir hidrolizado de caseína o la presente composición puede incluir hidrolizado de proteína de suero de leche.

20 La presente composición incluye preferiblemente ambos hidrolizado de caseína e hidrolizado de proteína de suero de leche debido a que la composición de aminoácido de caseína de bovino es más similar a la composición de aminoácido encontrada en la proteína de leche humana y la proteína de suero de leche es más fácil de digerir y encontrar en proporciones superiores en la leche humana.

La composición preferiblemente comprende al menos 50 % en peso, preferiblemente al menos 80 % en peso, de la forma más preferible aproximadamente 100 % en peso de un hidrolizado de proteínas, basado en peso total de la proteína.

25 La presente composición preferiblemente comprende una proteína con un grado de hidrólisis de la proteína entre 5 y 25%, más preferiblemente entre 7.5 y 21%, de la forma más preferible entre 10 y 20%.

El grado de hidrólisis es definido como el porcentaje de enlaces peptídicos que han sido descompuestos por hidrólisis enzimática, con el 100% siendo los enlaces peptídicos potenciales totales presentes.

Una vía adecuada para preparar un hidrolizado se describe en WO 01/41581.

30 [0020] La caseína está ventajosamente presente puesto que aumenta los tiempos de vaciado gástrico formando una cuajada en el estómago, así aumentando la saciedad.

Preferiblemente la composición comprende al menos 3 % en peso basado en el peso en seco de caseína.

Preferiblemente la caseína es intacta y/o no hidrolizada.

### 35 Componente lipídico

[0021] Aquí LA se refiere a ácido linoleico (18:2 n6); ALA se refiere a ácido alfa-linolénico (18:3 n3); LC-PUFA se refiere a ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que comprenden como mínimo 20 átomos de carbono en la cadena de ácidos grasos 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); ácidos grasos de cadena media (MCFA) son ácidos grasos y/o cadenas de acilo con una longitud de cadena de 6, 8 o 10 átomos de carbono.

45 [0022] Cuando está en forma líquida, por ejemplo como un líquido listo para comer, la composición preferiblemente comprende 2.1 a 6.5 g de grasa por 100 ml, más preferiblemente 3.0 a 4.0 g por 100 ml.

Basado en el peso en seco la presente composición preferiblemente comprende 12.5 a 40 % en peso de grasa, más preferiblemente 19 a 30 % en peso.

La presente composición preferiblemente comprende un lípido, componente que proporciona 35 a 55% de las calorías totales, más preferiblemente 40 a 50% de las calorías totales.

50 [0023] Composiciones que tienen una proporción LA/ALA baja y/o que son bajas en LA previenen la incidencia de adiposidad visceral.

Particularmente la administración de una composición nutricional que comprende una proporción LA/ALA entre 2 y 7 y/o un contenido de LA bajo (<15 % en peso basado en ácidos grasos totales) produce una reducción en la adiposidad visceral con una edad más avanzada y/o una incidencia reducida de trastornos con una edad más avanzada.

MCFA reducen la adiposidad en general.

Por lo tanto, una composición óptima comprende adicionalmente MCFA preferiblemente, pero no en cantidades excesivas, es decir entre 3 y 50 % en peso basado en el peso de ácidos grasos totales.

60 [0024] LA debería preferiblemente estar presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y desarrollo saludables, aún en una cantidad tan baja como sea posible para prevenir la incidencia de adiposidad visceral.

La composición por lo tanto preferiblemente comprende menos del 15 % en peso de LA basado en los ácidos grasos totales, preferiblemente entre 5 y 14.5 % en peso, más preferiblemente entre 6 y 12 % en peso.

[0025] La proporción en peso de LA/ALA debería preferiblemente ser bien equilibrada para prevenir deposición de tejido graso visceral (por ejemplo adiposidad visceral) y trastornos con una edad más avanzada, mientras que al mismo tiempo aseguran un crecimiento y desarrollo normales.

La presente composición preferiblemente comprende una proporción en peso de LA/ALA entre 2 y 7, más preferiblemente entre 3 y 6, aún más preferiblemente entre 4 y 5.5, aún más preferiblemente entre 4 y 5.

El componente lipídico preferiblemente comprende menos del 15 % en peso de LA basado en los ácidos grasos totales y una proporción de LA/ALA de 2 a 7.

[0026] Preferiblemente la presente composición comprende LC-PUFA n-3. LC-PUFA n-3 previene la incidencia de adiposidad visceral.

Más preferiblemente, la presente composición comprende LC-PUFA n-3, aún más preferiblemente EPA, DPA y/o DHA.

Se ha observado que estos LC-PUFA reducen la adiposidad visceral.

[0027] Ya que una concentración baja de DHA, DPA y/o EPA es ya eficaz y un desarrollo y crecimiento normales son importantes, el contenido de LC-PUFA en la presente composición, preferiblemente no excede 15 % en peso basado en ácidos grasos totales, preferiblemente no excede 10 % en peso, aún más preferiblemente no excede 5 % en peso.

Preferiblemente la presente composición comprende al menos 0.1 % en peso, preferiblemente al menos 0.25 % en peso, más preferiblemente al menos 0.5 % en peso, aún más preferiblemente al menos 0.75 % en peso de LC-PUFA basado en los ácidos grasos totales.

Por la misma razón, el contenido de EPA preferiblemente no excede 5 % en peso basado en los ácidos grasos totales, más preferiblemente no excede 1 % en peso, pero es preferiblemente al menos 0.025 % en peso, más preferiblemente al menos 0.05 % en peso basado en ácidos grasos totales.

El contenido de DHA preferiblemente no excede 5 % en peso, más preferiblemente no excede 1 % en peso, pero es al menos 0.1 % en peso basado en los ácidos grasos totales.

El contenido de DPA preferiblemente no excede 1 % en peso, más preferiblemente no excede 0,5 % en peso de la grasa total, pero es al menos 0,01 % en peso basado en los ácidos grasos totales.

Como ARA contrarresta el efecto de LC-PUFA n-3 en la adiposidad visceral, la presente composición comprende cantidades relativamente bajas o ARA.

El contenido de ARA preferiblemente no excede 5 % en peso, más preferiblemente no excede 1 % en peso, más preferiblemente; no excede 0,5 % en peso, aún más preferiblemente no excede 0,25 % en peso, de la forma más preferible no excede 0,05 % en peso basado en los ácidos grasos totales.

Los LC-PUFA, LA, ALA, ARA etc se pueden proporcionar como ácidos grasos libres, en forma de triglicérido, en forma de diglicérido, en forma de monoglicérido, en forma de fosfolípido, o como una mezcla de uno de más de los anteriores, preferiblemente en forma de triglicérido y/o de fosfolípido.

[0028] Fuentes lipídicas adecuadas para ser mezcladas para obtener la mezcla de grasa de la invención son aceite de linaza (aceite de linaza), 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 amarillo, aceite de cáñamo, aceite de girasol de alto contenido oleico, aceite de cártamo de alto contenido oleico, aceite de oliva, aceites marinos, aceites microbianos, aceite de semilla de casis, aceite de Echiium, grasa de mantequilla, aceite de coco, y aceite de nuez de palma.

Fuentes de aceite preferidas son seleccionadas del grupo consistente en aceite de linaza, aceite de semilla de colza, aceite de coco, aceite de girasol de alto contenido oleico, aceite de mantequilla y aceite marino.

#### Lactosa

[0029] El mantenimiento de la sensibilidad a la insulina puede ser además mejorado por inclusión de un carbohidrato digerible de bajo índice glucémico en la presente composición, preferiblemente lactosa.

Por lo tanto, la presente composición preferiblemente comprende además del presente componente lipídico, oligosacáridos no digeribles y/o lactosa.

La presente composición preferiblemente comprende un componente carbohidratado digerible, donde al menos 35 % en peso, más preferiblemente al menos 50 % en peso, más preferiblemente al menos 75 % en peso, aún más preferiblemente al menos 90 % en peso, de la forma más preferible al menos 95 % en peso es lactosa.

La presente composición preferiblemente comprende 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.

La presente composición preferiblemente comprende un componente carbohidratado digerible proporcionando 30 a 60% de las calorías totales, más preferiblemente 40 a 50% de las calorías totales.

#### Oligosacáridos no digeribles

[0030] Se ha observado que los oligosacáridos no digeribles (NDO) que se pueden fermentar (particularmente galacto-oligosacáridos) tienen un efecto de templado de la insulina sanguínea, y contribuye consecuentemente a una proliferación reducida de los adipocitos viscerales.

Por lo tanto, la presente composición preferiblemente comprende el presente componente de bajo índice proteico y

un oligosacárido no digerible que puede ser fermentado.

La combinación del presente componente de bajo índice proteico y los oligosacáridos no digeribles reduce sinérgicamente la adiposidad visceral y/o previene el desarrollo de trastornos con una edad más avanzada.

5 [0031] Preferiblemente los oligosacáridos no digeribles tienen un DP entre 2 y 60.

El oligosacárido no digerible es preferiblemente seleccionado del grupo consistente en fructooligosacáridos (incluida inulina), galacto-oligosacáridos (incluidos transgalacto-oligosacáridos), gluco-oligosacáridos (incluidos gentio-, nigero- y ciclodextrina-oligosacáridos), arabino-oligosacáridos, manano-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomano-oligosacáridos, galactomano-oligosacáridos, ácido siálico que comprende oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico.

10 Preferiblemente la presente composición comprende fructooligosacáridos, galacto-oligosacáridos y/o oligosacáridos de ácido galacturónico, más preferiblemente galacto-oligosacáridos, de la forma más preferible galacto-oligosacáridos β-enlazados.

15 En una forma de realización preferida la composición comprende una mezcla de galacto-oligosacáridos β-enlazados y fructooligosacáridos, más preferiblemente en una proporción en peso de 20-2 : 1 más preferiblemente 12-7 : 1.

Preferiblemente la presente composición comprende galacto-oligosacáridos con un DP de 2-10 y/o fructooligosacáridos con un DP de 2-60.

20 El galacto-oligosacárido es preferiblemente seleccionado del grupo consistente en galacto-oligosacáridos β-enlazados, transgalacto-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, lacto-N-tetraosa (LNT), lacto-N-neotetraosa (neo-LNT), fucosil-lactosa, LNT fucosilada y neo-LNT fucosilada. Los galacto-oligosacáridos β-enlazados son por ejemplo comercializados bajo la marca registrada Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Países Bajos).

Preferiblemente los sacáridos de los galacto-oligosacáridos son β-enlazados, como es también el caso en los galacto-oligosacáridos de leche humana.

25 Fructo-oligosacárido es un NDO que comprende una cadena de unidades de fructosa β-enlazadas con un DP o DP medio de 2 a 250, más preferiblemente 10 a 100.

Fructo-oligosacárido incluye inulina, levano y/o un tipo mezclado de polifrufructano.

Un fructo-oligosacárido especialmente preferido es inulina.

Fructo-oligosacárido adecuado para usar en las composiciones está también ya disponible comercialmente, por ejemplo Raftiline®HP (Orafti).

30 Oligosacáridos de ácido urónico son preferiblemente obtenidos de la degradación de pectina, más preferiblemente pectina de manzana, pectina de remolacha y/o pectina cítrica.

Preferiblemente la composición comprende galacto-oligosacárido β-enlazado: fructo-oligosacárido: oligosacárido de ácido urónico en una proporción en peso de 20-2: 1: 1-3 más preferiblemente 12-7: 1: 1-2.

### 35 Composición nutricional

[0032] La presente composición es especialmente adecuada para la provisión de los requisitos nutricionales diarios a un sujeto humano con una edad inferior a 36 meses, particularmente un sujeto humano con una edad inferior a 24 meses, aún más preferiblemente un bebé con una edad de 0 a 12 meses.

40 Por lo tanto, la presente composición comprende un componente lipídico, proteico y carbohidratado digerible donde el componente lipídico proporciona 35 a 55% de las calorías totales, el componente proteico proporciona hasta 9% de las calorías totales y el componente carbohidratado digerible proporciona 30 a 60% de las calorías totales.

45 Preferiblemente la presente composición comprende un componente lipídico que proporciona 40 a 50 % de las calorías totales, el componente proteico proporciona 7.2 a 8% de las calorías totales y el componente carbohidratado digerible proporciona 40 a 50% de las calorías totales.

[0033] La presente composición no es leche materna humana.

La presente composición preferiblemente comprende (i) grasa de lípido vegetal y/o animal (no humano); y/o (ii) proteína vegetal y/o proteína de leche animal (no humano).

50 Ejemplos de proteína de la leche animal son proteína de suero lácteo de leche de vaca y proteína de leche de cabra. Preferiblemente la presente composición no comprende un inhibidor de proteinasa, preferiblemente no comprende un inhibidor de tripsina, inhibidor de quimiotripsina o inhibidor de elastasa.

La ausencia de un inhibidor de proteasa asegura una biodisponibilidad suficiente de proteína que es especialmente importante a niveles de proteína bajos.

55 [0034] La presente composición es preferiblemente administrada en forma líquida.

Para reunir los requisitos calóricos del sujeto humano con edad inferior a 36 meses, preferiblemente un bebé, la composición preferiblemente comprende 50 a 200 kcal/100 ml de líquido, más preferiblemente 60 a 90 kcal/100 ml de líquido, aún más preferiblemente 60 a 75 kcal/100 ml de líquido.

60 Esta densidad calórica asegura una proporción óptima entre consumo de agua y calórico.

La osmolaridad de la presente composición es preferiblemente entre 150 y 420 mOsmol/l, más preferiblemente 260 a 320 mOsmol/l.

La osmolaridad baja pretende reducir la tensión gastrointestinal.

La tensión puede inducir formación de adipocitos.

65 [0035] Preferiblemente la composición está en una forma líquida, con una viscosidad entre 1 y 60 mPa.s. más

preferiblemente entre 1 y 20 mPa.s, aún más preferiblemente entre 1 y 6 mPa.s La viscosidad del líquido es determinada usando un reómetro de Physica MCR 300 (Physica Messtechnik GmbH, Ostfilden, Alemania) a velocidad de cizalladura de 95 s<sup>-1</sup> a 20 °C.

5 La viscosidad baja asegura una administración apropiada del líquido, por ejemplo un paso apropiado a través del agujero de una tetina.

También esta viscosidad se parece mucho a la viscosidad de la leche humana.

La composición de prevención es preferiblemente preparada por adición de una composición en polvo que comprende agua.

Normalmente la fórmula infantil se prepara de tal manera.

10 La presente invención así también se refiere a una composición en polvo empaquetada donde dicho embalaje está provisto de instrucciones para mezclar el polvo con una cantidad adecuada de líquido, así dando como resultado una composición líquida con una viscosidad entre 1 y 60 mPa.s.

15 [0036] Cuando la composición es una forma líquida, el volumen preferido administrado a diario está en el rango de aproximadamente 80 a 2500 ml, más preferiblemente aproximadamente 450 a 1000 ml al día.

#### Sujetos humanos con una edad inferior a 48 meses

20 [0037] Ya que el periodo más importante para establecer el número de adipocitos viscerales son los primeros 36 meses de vida la presente composición se administra a un sujeto humano durante los primeros 3 años de vida.

Ya que hay un predominio de proliferación de adipocitos viscerales en los primeros 12 meses de vida es particularmente importante que la presente composición se administre a un bebé en este periodo de vida.

La presente composición es por lo tanto ventajosamente administrada a un humano de 0-24 meses, más preferiblemente a un humano de 0-18 meses, de la forma más preferible a un humano de 0-12 meses.

25 La presente invención particularmente tiene como objetivo prevenir el desarrollo de enfermedades con una edad más avanzada y en una forma de realización no es un tratamiento curativo.

Por lo tanto, la presente composición en una forma de realización se administra a un sujeto humano de menos de 48 meses de edad que no sufre obesidad u obesidad infantil, preferiblemente un bebé no obeso, más preferiblemente un bebé que no sufre sobrepeso.

30 La presente composición es preferiblemente administrada por vía oral al sujeto humano de menos de 48 meses de edad.

En otra forma de realización la presente composición se administra a un sujeto humano de menos de 48 meses de edad, preferiblemente un bebé, que tiene una proporción aberrante, particularmente más alta, de área de tejido graso visceral/subcutáneo en comparación con la proporción del área de tejido graso visceral/subcutáneo observada en sujetos humanos alimentados con lactancia materna con una edad inferior a 48 meses, preferiblemente bebés.

35

#### Aplicación

40 [0038] La composición pretende a) prevenir y/o tratar la adiposidad visceral, b) prevenir y/o tratar la acumulación de tejido graso visceral excesivo y/o c) aumentar la proporción de tejido graso subcutáneo/visceral en sujetos humanos con una edad inferior a 48 meses.

La acumulación de tejido graso visceral excesivo significa acumulación de tejido graso visceral superior a aquella acumulación de tejido graso visceral observada en los bebés alimentados con lactancia materna.

45 Adecuadamente el tejido graso visceral se puede determinar por el método de ultrasonografía según la presente invención.

En una forma de realización la acumulación excesiva de tejido graso visceral significa la acumulación hasta un valor superior a dos veces la desviación típica del valor medio y/o media de tejido graso visceral de un grupo representativo de bebés alimentados con lactancia materna exclusivamente en Europa occidental.

50 En una forma de realización la presente composición pretende prevenir y/o tratar la acumulación de tejido graso visceral hasta una cantidad excesiva.

[0039] La disminución de la proporción de tejido graso visceral/subcutáneo significa ajustar esta proporción hacia un nivel que se observa en los bebés alimentados con lactancia materna.

55 Adecuadamente el tejido graso visceral o la proporción de tejido graso visceral/subcutáneo se puede determinar por el método de ultrasonografía según la presente invención.

Por ejemplo, una proporción insana de tejido graso visceral/subcutáneo en bebés que utilizan el nuevo método estadounidense es una proporción superior a 1.0 en seres humanos de 13 meses de edad.

60 Administrando la presente composición a un bebé con tal proporción insana, la proporción de tejido graso visceral/subcutáneo se disminuye hacia la media y/o promedio de un grupo representativo de bebés alimentados con lactancia materna exclusivamente en Europa occidental.

Particularmente, la presente invención se refiere a un método para prevenir y/o tratar la adiposidad visceral y/o reducir la proporción de tejido graso visceral/subcutáneo en un sujeto humano con edad inferior a 36 meses.

65 La presente invención también tiene como objetivo prevenir la adiposidad visceral en la edad por encima de 36 meses, particularmente prevenir la adiposidad visceral en la edad por encima de 8 años, particularmente por encima de 13 años.

Los presentes inventores descubrieron que la presente reducción en la adiposidad visceral reduce adecuadamente

la incidencia y prevalencia de trastornos con una edad más avanzada, particularmente trastornos relacionados con la adiposidad visceral.

La presente invención también proporciona un método para prevenir el desarrollo de un trastorno en un humano con una edad por encima de 36 meses, donde dicho trastorno es seleccionado del grupo consistente en diabetes (particularmente diabetes de tipo 2), hiperglicemia en ayunas, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, adiposidad visceral, enfermedad cerebrovascular, arteroesclerosis, dislipidemia, hiperuricemia, hígado graso, osteoartritis y apnea del sueño, en donde el método comprende la administración de la presente composición a un sujeto humano con una edad inferior a 36 meses.

El término dislipidemia incluye las siguientes enfermedades: hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, hiperquilomicronemia, hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia, hipoHDL/LDL-emia e hipertrigliceridemia.

Particularmente el desarrollo de diabetes, adiposidad visceral y/o enfermedades cardiovasculares puede ser evitado, más preferiblemente enfermedades cardiovasculares.

El presente método es especialmente adecuado para prevenir los trastornos anteriormente mencionados durante la adolescencia, en particular en los 13 - 18 años y/o edad adulta, en particular por encima de 18 años.

La presente invención preferiblemente se refiere a un método para tratar y/o prevenir un trastorno seleccionado del grupo consistente en diabetes de tipo 2, hiperglicemia en ayunas, resistencia a la insulina y/o insensibilidad, e hiperinsulinemia en un sujeto humano con una edad inferior a 36 meses.

[0040] En este documento y en sus reivindicaciones, la palabra "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para significar que los artículos después de la palabra están incluidos, pero artículos no específicamente mencionados no están excluidos.

Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "un" o "uno" no excluye la posibilidad de que más de un elemento está presente, a menos que el contexto requiere claramente que allí haya uno y solo uno de los elementos.

El artículo indefinido "un" o "uno" así normalmente significa "al menos uno".

#### Ejemplo 1: proteína baja afecta beneficiosamente la sensibilidad a la insulina

[0041] *Preparaciones de proteína:* alimentación 1a comprendía 1.7 g de proteína por 100 ml y 9.6 g de lactosa por 100 ml.

La proteína estaba compuesta por 40 % en peso de caseína y 60 % en peso de proteína de suero de leche.

Alimentación 1b comprendía 1.2 g de proteína por 100 ml en una proporción de 40 % en peso de caseína hidrolizada y 60 % en peso de suero de leche hidrolizado y 9.6 g de lactosa por 100 ml.

Alimentación 2a y 2b fueron composiciones unidas por volumen de leche humana y fórmula infantil (IMF).

Alimentación 2a, leche humana, comprendía por 100 ml 65 kcal, 0.95 g de proteína, 6.46 g de carbohidrato y 3.75 g de lípido.

Alimentación 2b, IMF, comprendía por 100 ml 68 kcal, 1.4 g de proteína, 7.3 g de carbohidrato y 3.5 g de grasa.

Alimentación 3a e 3b fueron composiciones unidas por energía de leche humana e IMF.

Alimentación 3a, comprendía por 100 ml 72 kcal, 1.17 g de proteína, 8.35 g de carbohidrato y 3.60 g de grasa.

Alimentación 3b iguala alimentación 2b.

[0042] *Métodos:* en total 26 ratas Wistar macho adultas (de 10 semanas de edad al inicio del experimento) fueron alojadas individualmente.

Después de un periodo de ayuno de 4 h en, 8-10 animales fueron alimentados con 2 ml de una composición de prueba.

Posteriormente, muestras de sangre (200 µl) fueron recogidas en tubos helados heparinizados a t=0, 5, 10, 15, 30, 60, 90, y 120 minutos después de la alimentación.

El experimento fue repetido (diseño cruzado) después de al menos una semana de descanso.

Insulina del plasma fue medido por radioinmunoensayo (radioinmunoanálisis, de Linco Research) según las instrucciones del fabricante.

Glucosa en sangre fue medida con un método de oxidasa-peroxidasa en formato de 96 pocillos (Roche Diagnostics, #1448668).

En un experimento, la alimentación 1a fue comparada con la alimentación 1b.

En otros dos experimentos similares, la alimentación 2a fue comparada con la alimentación 2b y la alimentación 3a fue comparada con la alimentación 3b, respectivamente.

*Resultados:* el valor máximo postprandial de glucosa así como de insulina fue inferior en ratas alimentadas con bajo contenido de proteína que en ratas alimentadas con una comida con un contenido de proteína más alto.

El área debajo de la curva (AUC) de insulina y, en menor medida, glucosa es inferior en ratas alimentadas con contenido en proteína inferior (Tabla 1).

Niveles disminuidos tanto de insulina como de glucosa es indicativo de una resistencia y/o insensibilidad a la insulina disminuida, que se considera que contribuye a la prevención de obesidad central con una edad más avanzada.

La resistencia a la insulina disminuida (o sensibilidad a la insulina aumentada) fue confirmada por la fórmula de Belfiori.

Al mismo tiempo el AUC de los aminoácidos totales no era significativamente inferior en las ratas que consumían alimentos con bajo contenido en proteínas y el AUC de los aminoácidos esenciales (suma de treonina, histidina, lisina, fenilalanina, arginina, triptófano, leucina, valina, isoleucina y metionina) fue comparable entre alimentos

evaluados (datos no mostrados) indicando una biodisponibilidad suficiente de las proteínas para asegurar un crecimiento y desarrollo apropiados.

5 Tabla 1: Efectos de proteínas en la hora pico postprandial, altura pico máxima y área bajo la curva de glucosa e insulina.

Efecto	Alimentación 1a	Alimentación 1b
Pico de altura máxima		
Glucosa(mMl ± se)	10.50±0.67	9.92±0.35#
Insulina (pM/l ± se)	491.9±107.6	359.9±48.1¶
Suma 15 (± se)		
Glucosa (mM/l*15min)	36,7±1,98	35,4±1,05
Insulina (nM/l*15min)	7,34±1,47	6,15±0,67*
Suma 30 (± se)		
Glucosa (mM/l*30min)	44,7±1,9	43,8±1,3#
Insulina (nM/l*30min)	13,8±1,3	12,2±1,3*
Suma 120 (± se)		
Glucosa (nuM/41*120min)	69,1±2,4	12,09±0,39¶
Insulina (nM/l*120min)	13,8±1,3	12,2±1,3*
Belfiore	1,0157±0,0022	1,0191±0,0030*

\*: P=0,1 ¶: P≤0,15 #:P=<0,2

Tabla 2: Efectos de concentración de proteína en la hora pico postprandial, altura pico máxima y área bajo la curva de glucosa e insulina.

Alimentación	volumen unido		energía unida	
Efecto	2a	2b	3a	3b
Altura pico máxima				
Glucosa(mM ± se)	6.18±0.13	6.69±0.21	6.80±0.25	6.34±0.12
insulina (nM ± se)	1.52±0.13	2.03±0.19	0.77±0.07	1.17±0.12
IAUC 15 (± se)				
glucosa (mM* 15min)	11,9±2,5	8,9±3,4	7,0±1,5	5,8±2,1
insulina (nM*15min)	14,5±1,2	17,9±1,5#	4,9±0,7	7,5±0,6#
IAUC 30 (± se)				
glucosa (mM*30min)	20,2±4,8	11,7±5,4	12,4±2,9	9,3±3,9
insulina (nM*30min)	24,3±2,3	33,3±2,6¥	7,6±0,9	9,9±0,9*
IAUC 120 (± se)				
glucosa (mM* 120min)	81,7±20,8	53,0±26,6*	41,2±12,9	41,8±24¶
insulina (nM*120min)	37,3±5,3	55,9±8,0¥	15,1±1,8	16,0±1,5
Belfiore	1.0004	1.0003#	1.0005	1.0004¶

#: P=0,02 ¥: P=0,05 \*: P=0,1¶: P=0,2

10 Ejemplo 2 Composición con concentración de proteína inferior logra distribución de la grasa corporal en bebés como se determina por mediciones de ultrasonido

15 [0043] El efecto de la lactancia materna (bajo contenido en proteínas, entre 0.6 a 1.0 g de proteína pr 100 ml) versus alimentación con fórmula estándar (alto contenido en proteínas, promedio de 1.4 g de proteína por 100 ml) en la grasa corporal y distribución de grasa en niños. 229 niños holandeses fueron incluidos y sometidos a un examen de ultrasonidos del abdomen con una edad media de 13 meses.

Grasa corporal y distribución de grasa: todos los exámenes de ultrasonidos de este estudio fueron realizados con un ATL HDI 5000 (WA; Bothell) con un transductor lineal (L 12-5) y uno curvado (C7-4).

20 1 Tejido graso preperitoneal y subcutáneo fue medido según el método descrito por Suzuki et al (Am J Med 1993;95(3):309-14.), con las siguientes adaptaciones: el cambio en la pendiente de las capas diferentes a capas paralelas sirvió como punto de referencia apical para medir.

La imagen óptima para medir con respecto al corte de línea media y paralelismo de las capas de grasa fue elegida. La grasa preperitoneal fue medida como áreas de entre 1 cm y 2 cm de longitud a lo largo de la línea media, empezando desde el punto de referencia en la dirección del ombligo (área PP).

25 La grasa subcutánea fue medida como áreas entre 1 cm y 2 cm de longitud a lo largo de la línea media empezando desde el punto de referencia en la dirección del ombligo (área SC).

Además, proporciones de grasa preperitoneal y grasa subcutánea fueron calculadas.

Todas las mediciones fueron realizadas fuera de línea.

30 Alimentación con leche de fórmula, alimentación 2, fue definida como duración de la lactancia materna exclusivamente igual o inferior a 1 mes versus lactancia materna.

Lactancia materna, alimentación 1, fue definida como exclusivamente lactancia materna durante más de 4 meses.

Los bebés tuvieron 13.1±2.2 y 13.1±2.3 meses de edad en el grupo de alimentación 1 y 2, respectivamente.

Todos los datos fueron analizados usando ANOVA y el paquete estadístico SPSS (SPSS Inc.®, Chicago, IL versión

11 para Windows).

2 Comparación de grasa abdominal y distribución de la grasa en bebés alimentados con leche materna versus  
bebés alimentados con leche de fórmula: después del ajuste a nivel pre-embarazo materno del IMC y educativo, una  
 5 tendencia clara hacia una proporción inferior de la grasa preperitoneal / tejido de grasa subcutánea fue observada en  
 la alimentación 1 teniendo bajos niveles de proteína. Ver Tabla 3. Los pesos corporales, longitud del cuerpo e índice  
 de masa corporal (IMC) fueron invariados en ambos grupos de alimentación. Ver tabla 4. Esto es indicativo para el  
 resultado de que bajos niveles de proteína en la nutrición temprana puede influenciar la composición de grasa  
 10 corporal y/o distribución a favor de menos tejido graso visceral en comparación con el tejido graso subcutáneo.  
 Además, el método descrito de mediciones de tejido graso preperitoneal y subcutáneo son un método adecuado  
 para investigar la grasa abdominal en grupos de niños con una edad inferior a 48 meses.

Tabla 3: distribución de grasa corporal como resultado de nutrición temprana con niveles de proteína diferentes

Grasa preperitoneal		Grasa subcutánea	PP/SC	proporción
Alimentación 1 (n=71)	0.10	0.25	0.43	
Alimentación 2 (n=65)	0.11	0.23	0.56	p=0.08

Tabla 4: características corporales de bebés.

Niño característico	Alimentación 1 (n=71)	alimentación 2 (n=65)	valor p
altura corriente puntuación SD	-0.04(±0.9)	+0.1(±0.9)	0.31
peso corriente puntuación SD	-0.35(±0.9)	-0.33(±0.8)	0.89
IMC corriente puntuación SD	-0.38(±1.0)	-0.49(±0.8)	0.47

Ejemplo 3: glucosa/insulina sanguínea y oligosacáridos no digeribles

[0044] *Animales y tratamiento:* ratas Wistar macho adultas (n=7) fueron administradas con una carga de galacto-  
 oligosacárido (GOS), carga de celulosa o agua por medio de una cánula gástrica en el día 1.

Una carga de bolo de 6 ml fue administrada igual al 50% de su ingesta de fibra diaria; GOS fueron transgalacto-  
 oligosacáridos obtenidos de Elix'or (Borculo Domo).

La fibra fue disuelta en agua.

Aproximadamente 24 h más tarde (en el día 2) una prueba de tolerancia a la glucosa oral se efectuó y el recorrido de  
 glucosa postprandial e insulina fue controlado durante 120 min después de la inyección intragástrica de una carga  
 de carbohidrato (2 g/kg de peso corporal).

Con este fin muestras de sangre fueron extraídas reiteradamente por medio de una cánula de vena yugular.

Inyección intragástrica de agua o una solución de celulosa en el agua en el día 1 sirvió como control.

Como la preparación de Elix'or también comprendía carbohidratos digeribles (principalmente lactosa), las dos  
 inyecciones de control fueron coadministradas con carbohidratos para corregir esto.

*Resultados:* pretratamiento con GOS claramente disminuyó la cantidad de insulina segregada, dando como  
 resultado valores incrementales de AUC inferiores significativos (p<0.05).

Los niveles de glucosa en sangre no resultaron afectados significativamente.

El pretratamiento con celulosa o agua no moduló la secreción de insulina, ver tabla 5.

Tabla 5: niveles de insulina y de glucosa 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

Ejemplo 4: fórmula infantil

[0045] Nutrición infantil que comprende un componente lipídico proporcionando 48% de las calorías totales, un  
 componente proteico proporcionando 8% de las calorías totales y un componente carbohidratado digerible  
 45 proporcionando 44% de las calorías totales; (i) el componente lipídico que comprende basado en ácidos grasos  
 totales: 10 % en peso de LA; 20 % en peso de MCFA; 0.2 % en peso de DHA, 0.05 % en peso de EPA; la proporción  
 de LA/ALA es 5.1; (ii) el componente carbohidratado digerible que comprende 51 gramos de lactosa/100 gramos de  
 polvo; 0.36 g de galacto-oligosacáridos con DP 2-6 y 0.4 g fructooligosacáridos con DP 7-60; (ii) el componente  
 proteico que comprende proteína de leche de vaca.

La etiqueta del paquete de esta nutrición infantil indica que se usa para evitar el desarrollo de uno o varios trastornos  
 50 con una edad más avanzada, donde dicho trastorno es seleccionado del grupo consistente en diabetes de tipo 2,  
 hiperglucemia en ayunas, resistencia a la insulina, adiposidad visceral, hiperinsulinemia, hipertensión, enfermedad  
 cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, arteroesclerosis, dislipidemia, hiperuricemia, hígado graso, osteoartritis  
 y apnea del sueño.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de una composición que comprende un componente lipídico, proteico y carbohidratado digerible donde el componente proteico proporciona menos del 9% de las calorías totales, el componente lipídico proporciona 35 a 55% de las calorías totales y el componente carbohidratado digerible proporciona 30 a 60% de las calorías totales para la producción de una composición nutricional para ser administrada a un humano con edad inferior a 36 meses y para
- 10 a. prevenir y/o tratar la adiposidad visceral;  
b. prevenir y/o tratar la acumulación de tejido graso visceral hasta una cantidad excesiva; y/o  
c. reducir la proporción de grasa visceral a tejido graso subcutáneo.
- 15 2. Uso de una composición que comprende un componente lipídico, proteico y carbohidratado digerible donde el componente proteico proporciona menos del 9% de las calorías totales, el componente lipídico proporciona 35 a 55% de las calorías totales y el componente carbohidratado digerible proporciona 30 a 60% de las calorías totales para la producción de una composición nutricional para ser administrada a un humano con una edad inferior a 36 meses y para evitar adiposidad visceral en la edad superior a 36 meses, particularmente para prevenir adiposidad visceral en la edad superior a 8 años, particularmente superior a 13 años.
- 20 3. Uso según la reivindicación 1 para la reducción de la prevalencia de trastornos con una edad más avanzada, preferiblemente seleccionados entre diabetes y enfermedades cardiovasculares.
- 25 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, donde la composición comprende un componente proteico proporcionando entre 7.2 y 8.0% de proteína basado en calorías.
- 30 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el componente proteico es derivado de la proteína de leche de vaca.
- 35 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la proteína es hidrolizada.
- 40 7. Uso según cualquiera de las precedentes donde el componente lipídico comprende ácido linoleico (i) (LA) y ácido alfa-linolénico (Ala) en una proporción en peso de LA/ALA entre 2 y 6; (ii) menos del 14.5 % en peso de LA basado en ácidos grasos totales; (iii) ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA); y opcionalmente (iv) 3-50 % en peso de ácidos grasos de cadena media (MCFA).
- 45 8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la composición comprende además oligosacáridos no digeribles.
- 50 9. Uso según la reivindicación 8, donde el oligosacárido no digerible es al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en fructo-oligosacárido, galacto-oligosacáridos y oligosacáridos de ácido galacturónico.
10. Uso según la reivindicación 8 o 9 donde la composición comprende de 0.5 a 10 % en peso basado en el peso en seco de oligosacárido no digerible de la composición.
11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde al menos 90 % en peso del carbohidrato digerible es lactosa.
12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición nutricional se administra a un humano con una edad inferior a 12 meses.