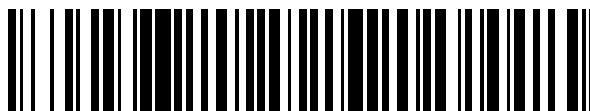


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 002**

51 Int. Cl.:

A61K 38/01 (2006.01)

A23L 33/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2012** **PCT/EP2012/071113**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013** **WO2013060758**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2012** **E 12790804 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016** **EP 2770853**

54 Título: **Producto dietético destinado a la prevención del riesgo cardiometabólico**

30 Prioridad:

25.10.2011 FR 1159663

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2017

73 Titular/es:

**INTERNATIONAL NUTRITION RESEARCH
COMPANY (100.0%)
37 rue d'Anvers
1130 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

VINCENT, CLAUDE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 621 002 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

Producto dietético destinado a la prevención del riesgo cardiometabólico.

- 5 La presente invención se refiere a un producto dietético y a su utilización, en particular para la prevención del riesgo cardiometabólico.

10 El riesgo cardiometabólico designa la presencia en un individuo de varios síntomas clínicos y biológicos que aumentan el riesgo de enfermedades cardíacas, de accidentes cardiovasculares y de diabetes de tipo 2, sin que, sin embargo, estos síntomas sean notados, obligatoriamente, por la persona que lo padece.

15 Los principales síntomas de riesgo de anomalías metabólicas y cardiovasculares son un perímetro abdominal importante y una tasa elevada de triglicéridos en la sangre. Están asociados a por lo menos otro factor de riesgo, tales como una hipertensión arterial, una glicemia elevada, una tasa reducida de HDL, etc.

20 El riesgo cardiometabólico está correlacionado con una sobrecarga ponderal y en la mayoría de los casos con un estilo de vida poco saludable. No obstante, todas las sobrecargas ponderales, incluso importantes, no inducen obligatoriamente unos riesgos vitales para la salud. Es la localización de los depósitos adiposos la que tiene una incidencia sobre la aparición de los riesgos de anomalías metabólicas. En efecto, desde hace algunos años, se ha observado que los problemas cardiometabólicos estaban relacionados con la grasa visceral, es decir la grasa profunda alrededor de la cintura. Además, unas investigaciones recientes han demostrado que la grasa subcutánea profunda tenía el mismo efecto fisiopatológico que la grasa visceral. En los dos casos, el tamaño del adipocito visceral y el número de macrófagos tienen una importancia en el riesgo cardiometabólico.

25 Sin embargo, la grasa subcutánea de las dos primeras capas, si no es estética, no plantea ningún problema de salud en sí misma.

30 La grasa visceral y la grasa de la capa profunda subcutánea, que contiene unos macrófagos muy activos desde un punto de vista hormonal, provocan unas disfunciones del hígado, del páncreas y del sistema de regulación energético a nivel del cerebro y del intestino, así como numerosas deficiencias provocadas por la inflamación ligera y crónica del organismo. Esta inflamación crónica es el origen de la formación de placas de grasa en los vasos, que se depositan en las paredes (angina de pecho y artritis de los miembros inferiores) y terminan por romperse (infarto y AVC) por la acción de unas adipocitoquinas de la inflamación CRP ("C Reactive Protein" proteína reactiva C). Además, los radicales libres, debido a la formación de sus desechos, interrumpen los intercambios a nivel de las células que provocan la intolerancia a la glucosa, una insulino resistencia y después la diabetes.

35 Para prevenir el riesgo cardiometabólico, es importante por lo tanto poder actuar sobre la grasa visceral y sobre el tejido adiposo subcutáneo profundo. Actualmente, las soluciones existentes para prevenir el riesgo cardiometabólico son limitadas.

40 Ninguno de todos los regímenes propuestos desde la aparición del riesgo cardiometabólico en los años 80, ya sean equilibrados, hiperproteínicos, hiperglucídicos, hiperlipídicos, muy restrictivos o desequilibrados, ha resuelto los problemas específicos de deficiencias y de particularidades patológicas de este síndrome. Las dietas proteínicas agravan incluso las deficiencias metabólicas. Por otro lado, los medicamentos propuestos actúan sobre una consecuencia del síndrome metabólico como la hiperglucemia, la hipertensión, la hipertrigliceridemia o la hipercolesterolemia, pero no sobre el conjunto del síndrome metabólico.

45 Se sabe que la pérdida de grasa visceral y subcutánea profunda es la única posibilidad para aniquilar la acción de los macrófagos del tejido adiposo por la disminución del tamaño de los adipocitos a través de su lipólisis sin comprender no obstante la relación entre estas dos acciones de regulación de la inflamación, la lipólisis de los adipocitos y la regulación de la señal de la inflamación NF Kappa B de los macrófagos. Clínicamente, se ha demostrado que la señal NF Kappa B de los macrófagos del tejido adiposo ocurre después de la disminución del tamaño del adipocito. A partir del 5% y de manera segura el 10% de pérdida de tamaño de la cintura, los factores de riesgo cardiometabólico se normalizan.

50 Durante un régimen hiperrestrictivo (menos de 800 kcal/día) la pérdida de grasa visceral y de masa grasa es importante, pero agravan frecuentemente los componentes del síndrome metabólico por los efectos de rebote de recuperación de peso. Además, la pérdida de grasa subcutánea se obtiene sólo difícilmente, frecuentemente al final del régimen si es muy restrictivo y muy largo.

55 El documento WO 2010/114627 A1 describe una bebida a base de leche que comprende caseinato de sodio y un aislado de lactosuero y que está destinada a eliminar la intolerancia a la lactosa.

60 Subsiste por lo tanto la necesidad de una solución eficaz, natural y fácil de utilización, que sea capaz de disminuir la grasa visceral y la grasa subcutánea profunda, previniendo el riesgo cardiometabólico.

Para responder a esta necesidad, la presente invención propone utilizar una composición particular que comprende una mezcla de principios activos constituidos por lo menos por:

- 5 - un hidrolizado de lactosuero de peso molecular comprendido entre 200 y 10000 daltons,
- un aislado y/o un concentrado de lactosuero, y
- caseinato de calcio.

10 Ventajosamente, una composición de este tipo se puede utilizar como producto dietético destinado en particular a la prevención del riesgo cardiometabólico. La composición según la invención se puede utilizar en particular para disminuir la grasa visceral y subcutánea profunda como prevención del riesgo cardiometabólico.

Se describe ahora la invención en detalle.

15 La invención tiene por lo tanto como objeto una composición dietética destinada a la prevención del riesgo cardiometabólico, que comprende una mezcla de principios activos constituida por lo menos por:

- 20 - un hidrolizado de lactosuero de peso molecular comprendido entre 200 y 10000 daltons,
- un aislado y/o un concentrado de lactosuero, y
- caseinato de calcio.

25 Por composición dietética o producto dietético en el sentido de la invención, se entiende un producto destinado a una alimentación particular, en complemento de un régimen restrictivo y/o una alimentación equilibrada. La composición o el producto dietético según la invención es particularmente adecuado para las personas que desean perder grasa visceral y grasa subcutánea, o simplemente peso, bien por razones médicas de prevención primaria o secundaria de las enfermedades cardiometabólicas, o bien por razones estéticas.

30 Por hidrolizado de lactosuero en el sentido de la invención, se entiende cualquier molécula o mezcla de moléculas obtenidas por un procedimiento que comprende una etapa de hidrólisis química o de hidrólisis enzimática de lactosuero.

 Por aislado de lactosuero, en el sentido de la invención, se entiende un extracto de lactosuero que contiene menos del 1% de lactosa y de materias grasas.

35 Por concentrado de lactosuero en el sentido de la invención se entiende un extracto de lactosuero obtenido por concentración de un lactosuero.

 El hidrolizado de lactosuero tiene un peso molecular comprendido entre 200 y 10000 daltons, preferentemente entre 200 y 3500 daltons. Está compuesto esencialmente por di y tri-péptidos.

40 De manera preferida, se trata de un hidrolizado peptídico de lactosuero que comprende por lo menos el 90% de péptidos en peso de materia seca del hidrolizado.

45 El aislado y/o el concentrado de lactosuero tienen preferentemente un peso molecular comprendido entre 15000 y 20000 daltons.

50 El aislado de lactosuero se fabrica preferentemente a partir de leche fresca y/o de suero de leche de queserías que no pasteurizan la leche para evitar la destrucción de las beta-lactoglobulina y alfa-lactoalbúmina, y que extraen el lactosuero por ultrafiltración o microfiltración (tamaño de los filtros de 0,1 µm). El aislado obtenido por intercambio de iones es menos adecuado debido a su bajo contenido en beta-lactoglobulina y alfa-lactoalbúmina. El aislado contiene menos del 1% de lactosa y de materias grasas, y su concentración en péptidos es preferentemente de por lo menos un 90% en peso de materia seca.

55 El concentrado de lactosuero se obtiene preferentemente a partir de un lactosuero de quesería sin pasteurización, que contiene unas beta-lactoglobulinas, unas alfa-lactoalbúminas y unos glicomacropéptidos. La concentración en péptidos del concentrado es preferentemente de por lo menos un 80% en peso de materia seca.

 Por otro lado, el caseinato de calcio utilizado en la composición según la invención tiene preferentemente un peso molecular comprendido entre 2000 y 35000 daltons.

60 Ventajosamente, los diferentes constituyentes de la composición actúan en sinergia. La presencia del hidrolizado particular asociada a la del aislado y/o del concentrado de lactosuero permite en particular acelerar la pérdida de grasa visceral y la pérdida de grasa subcutánea profunda y da la sensación de saciedad. El caseinato de calcio por su parte da en particular un efecto supresor del apetito duradero.

65 De manera preferida, la relación en peso entre el caseinato de calcio y la mezcla constituida por el hidrolizado y el aislado y/o el concentrado de lactosuero está comprendida entre 0,8 y 1,2 en la composición. Esta característica

favorece aún más la pérdida de grasa visceral y de grasa subcutánea profunda.

Según un modo de realización particularmente adecuado, la mezcla de principios activos de la composición comprende también una mezcla de aminoácidos. La presencia de aminoácidos permite mejorar la eficacia de la composición dietética según la invención.

Los aminoácidos presentes en la composición son preferentemente por lo menos el triptófano, la glutamina, la leucina, la arginina y/o la taurina, pero la composición puede contener otros aminoácidos, como la isoleucina, la valina, la fenilalanina o la tirosina. Muy preferentemente, la composición según la invención comprende por lo menos el triptófano, la leucina, la arginina y la taurina. Cuando está presente el triptófano, debe representar entre el 6 y el 9%, preferentemente aproximadamente el 7% en peso de los aminoácidos neutros presentes en la composición (leucina, isoleucina, valina, fenilalanina, tirosina y triptófano). Esta proporción particular permite asegurar que una cantidad adecuada de triptófano pueda atravesar la barrera hematoencefálica para ser transformada en serotonina, en particular con el fin de actuar sobre la sensación de saciedad como complemento de las acciones del caseinato de calcio, de la arginina y de la taurina acopladas al zinc para las hormonas intestinales, en particular CCK y GLP1, y para favorecer la gestión del estrés.

Cuando están presentes la arginina y la taurina, la relación del peso de arginina sobre el peso de taurina está comprendida entre 1,5 y 2.

Además de la mezcla de hidrolizado, aislado y/o concentrado de lactosuero y caseinato de calcio, y de aminoácidos, la mezcla de principios activos de la composición según la invención puede comprender uno o varios elementos seleccionados de entre el calcio de leche, el magnesio, la vitamina B6, la vitamina B9, la vitamina E, la vitamina D, el zinc y el cromo.

Asimismo, la composición puede contener unos ácidos grasos esenciales, en particular unos omega 3. Preferentemente, se trata de omegas 3 de origen vegetal, con una proporción elevada de EPA.

Los diferentes constituyentes de la composición según la invención actúan en sinergia para procurar unos efectos sorprendentes particularmente adecuados para la prevención del riesgo cardiometabólico.

Según una variante, la composición puede contener también unos constituyentes suplementarios conocidos por mejorar la adaptación al estrés y regular la secreción de ACTH y de cortisol, tales como por ejemplo la rosavina extraída del rodíola y/o de la ginsenosida extraída del panax ginseng y/o del eugenol extraído del ocimum sanctum y/o incarina extraída de epimedium, y/o fosfatidil serina y/o ésteres de fitosteroles.

Según un modo de realización preferido, la mezcla de principios activos de la composición según la invención comprende por lo menos:

- del 8 al 12% de hidrolizado de lactosuero,
- del 15 al 20% de aislado y/o de concentrado de lactosuero,
- del 20 al 25% de caseinato de calcio.

siendo los porcentajes dados en peso de materia seca de la totalidad de los principios activos presentes en la composición (fuera de los eventuales excipientes). La composición puede contener también unos elementos añadidos libremente, tales como unos aminoácidos, unas vitaminas y unos minerales, que se añaden a los constituyentes nativos del hidrolizado de lactosuero, del aislado de lactosuero, del concentrado de lactosuero y del caseinato de calcio.

La composición según la invención está preferentemente constituida por lo menos por:

- del 1,5 al 3% de triptófano,
- del 12 al 20% de aminoácidos ramificados,
- del 6 al 10% de aminoácidos aromáticos,
- el 0,8 al 1,5% de taurina,
- del 1,6 al 3% de arginina,
- del 1,2 al 3% de calcio de leche,
- del 0,5 al 1% de magnesio,
- del 0,4 al 1% de omegas 3,
- de 1 a 2 mg de vitamina B6 para 50 g de composición sin excipientes,
- de 5 a 15 mg de zinc para 50 g de composición sin excipientes,
- de 1 a 3 µg de vitamina D para 50 g de composición sin excipientes,
- de 75 a 150 µg de cromo para 50 g de composición sin excipientes,
- 100 µg de vitamina B9 para 50 g de composición sin excipientes,
- 10 mg de vitamina E para 50 g de composición sin excipientes.

siendo los niveles dados en peso de materia seca de la totalidad de los principios activos presentes en la composición (fuera de los eventuales excipientes), procediendo una parte de los constituyentes del hidrolizado de lactosuero, del aislado de lactosuero, del concentrado de lactosuero y del caseinato de calcio, y añadiendo el resto libremente en forma de aminoácidos, vitaminas y minerales.

5

Los aminoácidos ramificados de la composición están constituidos por leucina, por isoleucina y por valina, preferentemente por:

10

- del 50 al 60% de leucina,
- del 18 al 25% de isoleucina, y
- del 20 al 28% de valina,

y los aminoácidos aromáticos de triptófano, de fenilalanina y de tirosina, preferentemente por:

15

- del 15 al 24% de triptófano,
- del 38 al 46% de fenilalanina, y
- del 35 al 43% de tirosina.

20

La composición según la invención se puede obtener mediante un procedimiento tal como se describe a continuación:

25

- una primera mezcla se obtiene mediante la mezcla de los constituyentes en el orden siguiente: caseinato de calcio, aislado de lactosuero, concentrado de lactosuero, hidrolizado de lactosuero, aminoácidos libres, magnesio y calcio de leche. El pH debe estar cerca de 7 y estabilizado a este nivel.

30

Se obtiene así un polvo que puede ser transformado en comprimido o líquido, o bien utilizado en su forma polvo en bolsa, barra, bote o cápsulas por ejemplo.

35

La composición según la invención, cuando se administra por vía oral en cantidad suficiente, permite actuar directamente sobre la pérdida de grasa visceral y subcutánea profunda, en particular gracias a la presencia de la mezcla de hidrolizado y de aislado y/o de concentrado de lactosuero.

40

Actúa también como supresor del apetito y procura una sensación de saciedad, en particular por la acción del hidrolizado de lactosuero. Este efecto se mejora en presencia de triptófano, y puede también ser acentuado gracias a la presencia de otros constituyentes, en particular de calcio de leche, de histidina, de vitamina B6 y/o de magnesio, actuando entonces los diferentes constituyentes en sinergia.

45

La composición según la invención permite perder peso de manera permanente, en particular por la aportación de triptófano que regula la saciedad en sinergia con la acción sobre la inflamación de la taurina, arginina, zinc, cromo por una regulación de la señal NF Kappa B de los macrófagos de las adipocitoquinas y la regulación de las hormonas incretinas en particular CCK y GLP1. Además, disminuye el perímetro de cintura, manteniendo al mismo tiempo la masa magra en particular por la aportación de aminoácidos ramificados.

50

Según otra ventaja, la composición es también capaz de actuar sobre otros numerosos factores del riesgo cardiometabólico. En particular, es capaz de reducir el estrés, normalizar la tensión arterial, limitar la oxidación, disminuir la inflamación CRP ultrasensible, limitar la coagulación, regular el colesterol y los triglicéridos, y/o disminuir la glucemia y/o la glucemia postprandial.

55

La invención tiene por lo tanto como objeto la composición tal como se ha descrito anteriormente, para su utilización como producto dietético o para la preparación de un producto dietético para administración oral para la prevención del riesgo cardiometabólico en el ser humano.

60

La composición según la invención puede presentarse en cualquier forma adecuada para una administración por vía oral. Puede presentarse en particular en forma de polvo o granulados, de bebidas listas para usar, de barras o de extruidos, siendo la composición adicionada con excipientes y cargas clásicas conocidas por el experto en la materia.

65

Preferentemente, se presenta en forma de polvo o gránulos acondicionados en una bolsita a diluir en agua.

La dosis diaria de composición según la invención (dosis de mezcla de principios activos sin los excipientes) está comprendida preferentemente entre 66 y 110 g, preferentemente en dos tomas de 33 a 55 g repartidas una por la mañana en el desayuno o a las 11h en un tentempié, y un tentempié por la tarde. Ventajosamente, la biodisponibilidad en el organismo de los aminoácidos, péptidos y proteínas presentes en la composición está comprendida entre 10 minutos y 5 horas, lo cual permite una acción al mismo tiempo rápida y que perdura en el

tiempo, con el fin de limitar la cantidad de alimento que se toma diariamente.

Además, la presencia de calcio de leche permite mejorar el sabor agradable del producto dietético según la invención, disimulando en particular el sabor amargo del hidrolizado de lactosuero, de manera que participa en la supresión del riesgo de que las personas dejen de consumirlo por razones de sabor y abandonen su régimen antes de su término.

La composición dietética permite disminuir la grasa visceral y la grasa subcutánea profunda en las personas con sobrecarga ponderal, en particular por la aceleración del proceso de lipólisis, la regulación de la triada oxidación-inflamación-coagulación y la aportación de activos que palian las deficiencias patológicas de las personas con sobrepeso y sobre todo con obesidad abdominal.

La combinación de los ácidos grasos, en particular de los omegas 3, con el calcio de leche y la mezcla de aminoácidos particular según la invención, permite también ralentizar la transformación de los pre-adipocitos en adipocitos viscerales. La invención permite también:

- prevenir la formación y la ruptura de las placas de ateroma, en particular disminuyendo significativamente la secreción de las adipocitoquinas inflamatorias, con el fin de prevenir los accidentes cardiovasculares,
- limitar el riesgo diabético, en particular restaurando la elasticidad de la membrana celular, lo cual facilita los intercambios de glucosa y de colesterol y mejora el funcionamiento de los receptores de leptina, insulina y triglicéridos, y
- combatir el estrés crónico al mismo tiempo a nivel de la adaptación de la persona al estrés y del control del cortisol.

La invención se ilustra ahora mediante un ejemplo no limitativo de composición dietética, que se presenta en forma de un polvo de 55 g (principios activos y excipientes) acondicionado en una bolsa.

Esta composición se obtiene a partir de los principios activos siguientes:

- 5 g de hidrolizado de lactosuero de peso molecular entre 200 y 3500 daltons,
- 10 g de aislado y/o de concentrado de lactosuero de peso molecular entre 15000 y 20000 daltons,
- 13 g de caseinato de calcio de peso molecular entre 20000 y 35000 daltons,
- 1 mg de vitamina B6,
- 10 mg de zinc,
- 0,45 mg de taurina,
- 40 µg de cromo,
- 10 mg de vitamina E,
- 100 µg de vitamina B9,
- 2,5 µg de vitamina D,
- 270 mg de omegas 3 de origen vegetal,
- csp 4,2 g de leucina,
- csp 0,8 g de triptófano,
- csp 0,9 g de arginina,
- cps 0,75 g de calcio de leche, y
- csp 0,36 g de magnesio.

Por "csp Xg" de un elemento de la composición, se entiende la cantidad total de este elemento en la composición: cantidad aportada por los prótidos (caseinato de calcio, aislado de lactosuero, concentrado de lactosuero, hidrolizado de lactosuero) y completada por adición del elemento en forma libre para llegar hasta Xg.

Cuando se administra tal producto en terapia dos veces por día (una bolsa por la mañana en el desayuno o a las 11 h en tentempié y una bolsa de tentempié por la tarde) durante por lo menos 90 días y preferentemente 180 días, en pacientes que presentan síntomas asociados al riesgo cardiometabólico, se constata una disminución de la medida de la cintura que se caracteriza por una disminución importante de grasa y en particular de grasa visceral y subcutánea profunda. La pérdida de masa grasa es habitualmente más importante que la pérdida de peso total, lo cual implica un aumento relativo de la masa magra. La composición según la invención permite en particular disminuir la grasa visceral entre el 5 y el 10% de la medida de la cintura, siendo esta disminución significativa de la disminución del riesgo de enfermedades cardiometabólicas. Se traduce en particular por:

- una disminución del porcentaje de colesterol T,
- una disminución del porcentaje de colesterol LDL,
- una estabilización del descenso del porcentaje de colesterol HDL o una ligera elevación,

- una disminución de la glucemia en ayunas en los pacientes con insulinoresistencia o intolerantes a la glucosa y de HbA1c en los pacientes que padecen diabetes de tipo II,
- una normalización de la tensión arterial, y
- una normalización de la CRP us y del fibrinógeno.

La invención se ilustra ahora por un estudio cuyo objetivo principal es mostrar el efecto de la composición sobre la reducción de la cintura y sobre otros factores de riesgo cardiometabólico.

Se ha realizado el estudio en pacientes:

- que presentan una medida de cintura excesiva con respecto a las normas IDF 2006 (80 cm para las mujeres y 94 cm para los hombres),
- que presentan por lo menos dos factores de riesgo cardiometabólico seleccionados de entre: presión arterial elevada, glicemia elevada, dislipidemia (triglicéridos elevados, colesterol total y LDL elevados, HDL bajos), tabaquismos y antecedentes familiares.

Los pacientes han seguido un régimen adaptado a sus costumbres alimenticias, equilibrado (50% de glúcidos, 35% de lípidos, 15% de proteínas; glúcidos de carga glicémica inferior a 10), hipocalórico (restricción de 700 kcal sobre el Gasto Energético Total [GET] calculado) y que comprende dos tomas por día de una composición según la invención (la del ejemplo) que aporta 360 kcal tenida en cuenta en la ración diaria. Se prescribió una actividad física de un mínimo de 5000 pasos (medida con podómetro). Esta fase intensiva se debe detener cuando se alcanza una disminución del 10% de la medida de la cintura, o cuando ésta vuelve a las normas IDF. Si el objetivo no se alcanza, debe ser interrumpida al final de 9 meses.

Esta fase intensiva debe ser seguida de una fase de estabilización que comprende una alimentación equilibrada sin restricción calórica con una dosis de composición según la invención (la del ejemplo) por día. Se han incluido 92 pacientes en el estudio de partida: 28 se perdieron de vista después de la inclusión, 64 han terminado la fase de intervención nutricional intensiva y 34 han participado en la fase de estabilización.

Los datos de los 64 pacientes incluidos y que han terminado la fase nutricional intensiva del estudio se presentan en la tabla siguiente:

Tabla 1

	Pacientes que han terminado la fase de intervención nutricional (media $\pm$ desviación estándar o número de pacientes) N=64	
	Hombres	Mujeres
	15	49
Edad media (años)	53,7 $\pm$ 11,1	53,0 $\pm$ 11,0
Medida de la cintura (cm)	101,9 $\pm$ 7,3	91,9 $\pm$ 10,2
Estatura (cm)	177,8 $\pm$ 4,9	163,6 $\pm$ 6,1
Peso inicial (kg)	92,3 $\pm$ 8,6	74,3 $\pm$ 11,5
IMC (kg /m ²)	29,2 $\pm$ 2,6	27,8 $\pm$ 4,9
Inclusión de la medida de la cintura fuera de normas con IMC<25	0	13
con IMC>25	36	15
por lo tanto obesos ((IMC> 30)	4	11
DER metabolismo de base (Kcal)	1745 $\pm$ 272	1367 $\pm$ 110

Los resultados obtenidos para los 64 pacientes que han terminado la fase nutricional intensiva se presentan en la tabla siguiente:

Tabla 2

	Valor inicial (media $\pm$ desviación estándar)	Valor final	Evolución (media $\pm$ desviación estándar)	% de evolución
DER (Kcal)	1455 $\pm$ 227	1439,5 $\pm$ 201,5	-15,8 $\pm$ 117	-0,6
Medida de la Cintura (cm)	94,2 $\pm$ 10,5	85,0 $\pm$ 7,5	-9,2 $\pm$ 6,8	-9,4
Peso (kg)	78,5 $\pm$ 13,3	69,3 $\pm$ 10,6	-9,2 $\pm$ 5,3	-11,4
IMC	28,2 $\pm$ 4,5	24,8 $\pm$ 3,0	-3,3 $\pm$ 2,1	-11,4

	Valor inicial (media $\pm$ desviación estándar)	Valor final	Evolución (media $\pm$ desviación estándar)	% de evolución
Masa grasa (kg)	27,6 $\pm$ 7,4	20,0 $\pm$ 4,9	-7,5 $\pm$ 6,2	-25,8
Masa magra (kg)	50,9 $\pm$ 10,0	49,3 $\pm$ 9,9	-1,6 $\pm$ 3,2	-3,1
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	128 $\pm$ 15,8	117,6 $\pm$ 12,1	-10,5 $\pm$ 14,1	-7,4
diastólica (mmHg)	80,2 $\pm$ 10,8	70,0 $\pm$ 6,1	-10,3 $\pm$ 9,7	-11,7
Colesterol total (mmol/l)	5,7 $\pm$ 1,0	5,1 $\pm$ 0,7	-0,6 $\pm$ 0,6	-9,4
HDL (mmol/l)	1,5 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,4	0 $\pm$ 0,1	0,7
LDL (mmol/l)	3,6 $\pm$ 0,9	3,3 $\pm$ 0,8	-0,3 $\pm$ 0,5	-7,9
CT/HDL	4,2 $\pm$ 2,4	3,6 $\pm$ 1,8	-0,5 $\pm$ 0,8	-9,4
Triglicéridos (mmol/l)	1,2 $\pm$ 1,0	1,0 $\pm$ 0,3	-0,2 $\pm$ 0,8	-7,5
Glicemia (mmol/l)	5,8 $\pm$ 2,8	5,1 $\pm$ 0,4	-0,7 $\pm$ 2,7	-4,8
Insulinemia (μ U/ml)	10,5 $\pm$ 6,9	7,0 $\pm$ 4,6	-3,5 $\pm$ 3,1	-30,1
HOMA-IR	3,2 $\pm$ 3,8	1,6 $\pm$ 1,1	-1,6 $\pm$ 3,2	-35
CRP us (mg/l)	2,3 $\pm$ 3,1	1,4 $\pm$ 1,6	-0,9 $\pm$ 2,1	-17,8
Fibrinógeno (g/l)	3,6 $\pm$ 0,8	3,2 $\pm$ 0,6	-0,5 $\pm$ 0,5	-11,5
Creatina (mg/l)	7,8 $\pm$ 1,8	7,6 $\pm$ 1,2	-0,2 $\pm$ 1,2	/
Urea (g/l)	0,4 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,4	0 $\pm$ 0,4	/

Estos resultados muestran una pérdida media prácticamente del 10% de la medida de la cintura en menos de 9 meses.

- 5 Además, la composición según la invención permite una disminución importante de los otros factores de riesgo cardiometabólico, en particular:
- 10 - pérdida de peso: la pérdida ponderal es del mismo orden que la pérdida del tamaño de la cintura, es decir 9,2 kg. El número de pacientes con un IMC < 25 ha pasado de 13 a la inclusión de 41 al final del estudio. La pérdida de masa grasa con respecto a la masa magra ha sido preponderante, llevando la relación de la masa magra sobre la masa total del 65% al 71%.
- 15 - presión arterial: se mejora la presión arterial. Se ha normalizado en la totalidad de los 17 hipertensos incluidos.
- 20 - parámetros biológicos: los parámetros biológicos se han mejorado, en particular:
- el perfil lipídico: 11 pacientes de 19 han normalizado su LDL al final de la fase de adelgazamiento,
 - los marcadores de la inflamación: 10 pacientes que tenían una CPR us elevada la han normalizado, así como también 4 pacientes para el fibrinógeno, lo que no es habitual.
 - los marcadores de la insulinorresistencia: 10 pacientes para la glicemia y 4 pacientes para la insulinemia que estaban fuera de norma regularon el riesgo de diabetes; además, para el conjunto de los sujetos, se ha constatado una bajada del 35% de la insulinorresistencia caracterizada por HOMA-IR3,
 - la creatinina ha disminuido y la urea se ha quedado estable, lo cual sugiere que el protocolo nutricional utilizado en el estudio no tiene impacto detectable sobre la función renal.
- 25
- 30 Por otro lado, ventajosamente, en 6 meses no se ha informado de ningún efecto indeseable espontáneamente.

REIVINDICACIONES

1. Composición dietética destinada a la prevención del riesgo cardiometabólico, que comprende una mezcla de principios activos constituida por lo menos por:
 - un hidrolizado de lactosuero de peso molecular comprendido entre 200 y 10000 daltons,
 - un aislado y/o un concentrado de lactosuero, y
 - caseinato de calcio.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el aislado y/o el concentrado tienen un peso molecular comprendido entre 15000 y 20000 daltons.
3. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el caseinato de calcio tiene un peso molecular comprendido entre 20000 y 35000 daltons.
4. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el hidrolizado de lactosuero tiene un peso molecular comprendido entre 200 y 3500 daltons.
5. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la relación en peso entre el caseinato de calcio y la mezcla constituida por el hidrolizado y el aislado y/o el concentrado de lactosuero está comprendida entre 0,8 y 1,2.
6. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la mezcla de principios activos comprende asimismo una mezcla de aminoácidos.
7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada por que la mezcla de aminoácidos está constituida por lo menos por uno de los aminoácidos seleccionados de entre el triptófano, la glutamina, la leucina, la arginina y la taurina.
8. Composición según la reivindicación 7, caracterizada por que el triptófano representa entre el 6 y el 9% en peso de los aminoácidos neutros presentes en la composición.
9. Composición según la reivindicación 7 u 8, caracterizada por que la relación entre el peso de arginina y el peso de taurina está comprendida entre 1,5 y 2.
10. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la mezcla de principios activos comprende asimismo por lo menos uno de los elementos seleccionados de entre el calcio de leche, el magnesio, la vitamina B6, la vitamina B9, la vitamina E, la vitamina D, el zinc y el cromo.
11. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la mezcla de principios activos comprende asimismo unos ácidos grasos esenciales.
12. Composición según la reivindicación 11, caracterizada por que los ácidos grasos esenciales son unos omegas 3.
13. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el hidrolizado de lactosuero representa entre el 8 y el 12%, el aislado y/o el concentrado de lactosuero entre el 15 y el 20%, y el caseinato de calcio entre el 20 y el 25%, siendo los porcentajes dados en peso de materia seca de la totalidad de los principios activos presentes en la composición.
14. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que está constituida por lo menos por:
 - del 1,5 al 3% de triptófano,
 - del 12 al 20% de aminoácidos ramificados,
 - del 6 al 10% de aminoácidos aromáticos,
 - del 0,8 al 1,5% de taurina,
 - de 1,6 al 3% de arginina,
 - del 1,2 al 3% de calcio de leche,
 - del 0,5 al 1% de magnesio,
 - del 0,4 al 1% de omegas 3,
 - de 1 a 2 mg de vitamina B6 para 50 g de composición sin excipientes,
 - de 5 a 15 mg de zinc para 50 g de composición sin excipientes,
 - de 1 a 3 µg de vitamina D para 50 g de composición sin excipientes,
 - de 75 a 150 µg de cromo para 50 g de composición sin excipientes,
 - 100 µg de vitamina B9 para 50 g de composición sin excipientes,
 - 10 mg de vitamina E para 50 g de composición sin excipientes.

siendo los porcentajes dados en peso de materia seca de la totalidad de los principios activos presentes en la composición.

- 5 15. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se presenta en forma de polvo o gránulos, de bebida lista para el uso, de barras alimenticias o extruidas.
- 10 16. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, para su utilización como producto dietético para administración oral para la prevención del riesgo cardiometabólico en el ser humano.
17. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, para su utilización como producto dietético para administración oral para disminuir la grasa visceral y la grasa subcutánea profunda en las personas con sobrecarga ponderal.
- 15 18. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, para su utilización como producto dietético para administración oral para disminuir el tamaño de la cintura, reducir el estrés, normalizar la tensión arterial, limitar la oxidación, disminuir la inflamación CRP ultrasensible, limitar la coagulación, regular el colesterol y los triglicéridos, y/o disminuir la glucemia y/o la glucemia postprandial.