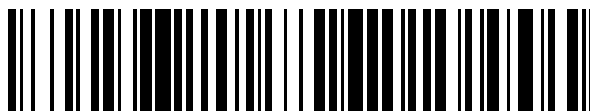


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 479**

51 Int. Cl.:

A23L 33/175 (2006.01)

A23L 33/19 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2013 PCT/NL2013/050411**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14200332**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2013 E 13732649 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 3021690**

54 Título: **Conservación muscular en el adulto con sobrepeso u obesidad durante un programa de pérdida de peso**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2017

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL**

72 Inventor/es:

**WEIJS, PETER JOHAN MARIE;
DE VOGEL, JOHAN;
VERLAAN, GEORGE y
JOURDAN, MARION**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 636 479 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

Conservación muscular en el adulto con sobrepeso u obesidad durante un programa de pérdida de peso

5 [0001] La invención reposa en el campo de la conservación de masa muscular, particularmente en los adultos obesos o con sobrepeso que participan en un programa de pérdida de peso.

Antecedentes de la invención

10 [0002] La prevalencia de obesidad entre adultos de edad avanzada está aumentando. Actualmente, aproximadamente el 70 % de la población de más de 40 años tiene sobrepeso y más del 30 % de la población de más de 40 años padece obesidad. La obesidad está claramente relacionada con factores de riesgo metabólico en enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus. Además, el peso corporal y el índice de masa corporal (IMC) desempeñan un papel significativo en la incapacidad física reversible en adultos de edad avanzada. En
15 adultos de edad avanzada existe controversia acerca de los beneficios para la salud de la pérdida de peso voluntario. La pérdida de peso en personas de edad avanzada conlleva la mejora del control metabólico junto con una mejor regulación de glucosa, presión sanguínea inferior, mejor función pulmonar y mejor capacidad funcional. Sin embargo, la pérdida de peso no sólo produce una reducción de masa grasa, sino también una reducción de masa delgada: aproximadamente un 25 % del peso perdido es masa delgada perdida. Por lo tanto,
20 es posible que la pérdida de peso en adultos de edad avanzada con sobrepeso u obesidad a largo plazo acelere la pérdida de masa muscular relacionada con la edad, es decir, sarcopenia, y posteriormente la disminución del funcionamiento físico. Debido a la asociación entre pérdida de masa muscular y disminución del funcionamiento físico, los presentes inventores creen que es necesario minimizar la pérdida de masa muscular durante un programa de pérdida de peso para adultos de edad avanzada obesos o con sobrepeso y de este modo crear un
25 nuevo método de tratamiento para adultos de edad avanzada con sobrepeso/obesidad.

[0003] WO2012024611 describe el uso de beta-alanina para el tratamiento de trastornos musculares y para mejorar la función de los músculos en adultos de edad avanzada.

30 [0004] WO2011011252 divulga composiciones en combinación con ejercicio para atenuar la pérdida de capacidad funcional en ancianos. El ejercicio no forma parte de un intento de combatir la obesidad. No se ha divulgado el efecto en la masa muscular de un programa de pérdida de peso.

35 [0005] WO2012091571 describe una combinación de componentes que incluye PUFA, vitamina B y colina para la prevención y tratamiento de la debilidad.

[0006] WO2007043870 describe una composición que comprende material proteínico, dicho material proteínico provisto de al menos un 24.0 % del valor energético de la composición (% de energía) y al menos de un 12 % en peso basado en leucina de material proteínico en la producción de un medicamento para el
40 tratamiento de sujetos que padecen resistencia a la insulina que incluye a los sujetos que padecen obesidad.

[0007] DT. Villareal, et al. Am J Clin Nutr 2005,82:923-34 Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO describe el problema de obesidad en personas de edad avanzada y analiza las herramientas terapéuticas actuales disponibles para el control del peso en personas
45 de edad avanzada; 1) cambio del estilo de vida que implica una dieta, actividad física, y la modificación del comportamiento; 2) farmacoterapia; y 3) cirugía. WO2012005582 describe composiciones que comprenden proteína de suero de leche y vitamina D y un derivado de aminoácido anabólico como puede ser la L-leucina para la estimulación de síntesis de proteína muscular.

50 [0008] La conservación de masa muscular durante un programa de pérdida de peso es cada vez más importante en adultos de edad avanzada. El ejercicio de resistencia es una herramienta que a veces se utiliza como apoyo para la conservación de masa muscular o para la estimulación del aumento de masa muscular durante un programa de pérdida de peso. Sin embargo, el ejercicio de resistencia como parte de un programa de pérdida de peso se usa incluso en el estado de la técnica y produce la pérdida de masa muscular. Por lo tanto, el estado de
55 la técnica necesita formas para preservar la masa muscular mediante un programa de pérdida de peso, composiciones nutricionales particulares con eficacia probada para preservar la masa muscular del adulto obeso o con sobrepeso en un programa de pérdida de peso.

Resumen de la invención

60 [0009] Los inventores suponen que la pérdida de peso en adultos obesos de edad avanzada requiere más que una dieta hipocalórica y/o ejercicio físico y han investigado esta hipótesis por medio de las pruebas clínicas proporcionadas a continuación. Los inventores han descubierto sorprendentemente que la suplementación
65 nutricional con una composición baja en calorías y rica en proteínas, especialmente proteína de suero de leche y leucina, en comparación con un suplemento de control isocalórico sin proteína, sinérgicamente lleva a la conservación de masa muscular durante un programa de pérdida de peso que implica una dieta hipocalórica y un

programa de ejercicio de resistencia en adultos de edad avanzada con sobrepeso/obesidad. Este fenómeno hace referencia a las figuras 1 y 2. Se ha descubierto que una dieta hipocalórica combinada con ejercicios de resistencia no es suficiente para preservar la masa muscular, mientras que la composición hipocalórica específica según la invención sí que es suficiente. No hay indicios en el estado de la técnica anterior que muestren que la masa muscular podría conservarse o mejorarse mediante un programa de pérdida de peso hipocalórico en adultos de edad avanzada con sobrepeso/obesidad cuando tal ejercicio se realiza en combinación con la intervención nutricional específica definida a continuación. La invención pertenece a una composición que comprende por porción entre 50 - 300 kcal; entre 10 g y 35 g de material proteínico comprendiendo entre 50 - 95 % en peso de proteína de suero de leche y al menos 13 % en peso de leucina, basado en material proteínico; y al menos 2.5 microgramos de vitamina D, para utilizar en:

- a) el tratamiento o prevención de reducción de masa muscular, o
- b) la estimulación del aumento de masa muscular, o
- c) la estimulación de conservación de masa muscular

en adultos con obesidad o sobrepeso de al menos 40 años que padecen una enfermedad o condición seleccionada del grupo compuesto por sarcopenia, obesidad, obesidad sarcopénica, pre-diabetes tipo 2, diabetes tipo 2, pre-debilidad o debilidad, y que participan en un programa de pérdida de peso que comprende una dieta hipocalórica combinada con un régimen de ejercicio, en el que dicha dieta hipocalórica implica un consumo de energía diario inferior al gasto energético diario (GET) de dichos adultos y en el que dicho régimen de ejercicio implica ejercicio de resistencia.

[0010] En otro aspecto, una composición nutricional para (uso en) la conservación de masa muscular o para (uso en) la estimulación del aumento de masa muscular, en adultos de edad avanzada de al menos 40 años con obesidad o sobrepeso que participan en un programa de pérdida de peso que implica un régimen de ejercicio físico y un régimen dietético hipocalórico descrito, en el que dichos adultos se alimentan de 25 - 100 g de peso en seco de la composición nutricional diaria, en una dosis individual o en dosis múltiples, en las que la composición nutricional tiene una densidad energética de entre 200 y 500 kcal por 100 g de peso en seco, y, en cuanto al peso en seco: entre 45 y 55 % en peso de material proteínico, que incluye entre 0,5 y 4 % tanto en peso de leucina como de aminoácido libre, péptido y/o sal derivada, menos del 50 % en peso de carbohidratos, y entre 2 y 15 % en peso de fibra alimentaria, entre 5 y 75 microgramos de vitamina D, dicha composición debe ingerirse totalmente junto con el régimen de ejercicio físico y el régimen dietético hipocalórico anteriormente nombrados. Se prefiere que el tamaño de la porción sea de entre 50 y 300 kcal de la composición nutricional. Preferiblemente, la porción se administra de una vez en una única dosis.

[0011] El uso de las composiciones anteriores en la elaboración de un producto para la conservación de masa muscular o la estimulación del aumento de masa muscular en un adulto de edad avanzada de al menos 40 años con obesidad o sobrepeso que participa en un programa de pérdida de peso también está descrito. Formulado con otras palabras, un método para la conservación de masa muscular o la estimulación del aumento de masa muscular en un adulto de al menos 40 años con obesidad o sobrepeso que participa en un programa de pérdida de peso que implica la alimentación con una composición nutricional caracterizada anteriormente para dicho adulto conjuntamente con un programa de pérdida de peso, preferiblemente el programa de pérdida de peso que incluye un régimen de ejercicio físico y una dieta hipocalórica asimismo descritos.

[0012] El adulto de edad avanzada con obesidad o sobrepeso padece una enfermedad o condición seleccionada del grupo compuesto por sarcopenia, obesidad, obesidad sarcopénica, pre-diabetes tipo 2, diabetes tipo 2, pre-debilidad o debilidad. En una forma de realización, el sujeto obeso o con sobrepeso corre el riesgo de padecer o padece sarcopenia.

LISTA DE FIGURAS

[0013]

Figura 1: pérdida de masa grasa y masa magra calculada mediante un porcentaje de pérdida de peso total 13 semanas después de la intervención. El grupo que recibió el producto de prueba perdió relativamente más masa grasa y menos masa magra en comparación con el grupo de control; y

Figura 2: el análisis por intención de tratar para la masa muscular apendicular y la masa muscular de la pierna fue analizado usando ANOVA con la intervención como efecto fijado y la línea base y el género como covariables. Los datos representan EMM ± SE (n = 80).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0014] La obesidad se define como un exceso no saludable de grasa corporal, que incrementa el riesgo de padecer enfermedades médicas y mortalidad prematura. El IMC calculado como el peso corporal (en kg) dividido entre la altura al cuadrado (en m), ha sido muy utilizado y aceptado como un método simple para clasificar el riesgo médico según el estado de peso. La categorización 'sobrepeso' se reserva para un IMC de 25 - 30, mientras que la "obesidad" se caracteriza por el hecho de tener un IMC de 30 o superior. La prevalencia de obesidad (definida como un IMC de 30 o superior) entre adultos de edad avanzada está aumentando en los Países Bajos. Actualmente, más del 15 % de la población mayor de 65 años es obesa. Como la prevalencia

tanto de envejecimiento como de obesidad está aumentando, los adultos obesos de edad avanzada son la población meta significativa para la investigación. La obesidad está claramente relacionada con factores de riesgo metabólico para enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus. Además, el peso corporal y el índice de masa corporal (IMC) desempeñan un papel significativo en la incapacidad física reversible de los adultos de edad avanzada. En adultos de edad avanzada existe controversia acerca de los beneficios para la salud de la pérdida de peso voluntaria. La pérdida de peso no sólo produce una reducción de la masa grasa, sino también una reducción de masa magra: se estima que aproximadamente el 25 % de la pérdida de peso se produce por la pérdida de masa magra. La masa magra se define como la masa corporal sin masa de tejido adiposo y sin tejido óseo. La masa de músculo esquelético o masa muscular contribuye en mayor medida a la masa magra total. Es posible que la pérdida de peso en adultos obesos de edad avanzada a largo plazo acelere la pérdida de masa muscular relacionada con la edad, es decir, sarcopenia, y que posteriormente disminuya el funcionamiento físico. Aunque los adultos obesos de edad avanzada pueden beneficiarse de la pérdida de peso, deben tener precaución, ya que una terapia de pérdida de peso de estas características minimiza la pérdida de masa muscular, pues la pérdida de masa muscular está asociada a la disminución de la fuerza y del funcionamiento físico.

[0015] Los inventores descubrieron que un suplemento nutricional específicamente diseñado para adultos de edad avanzada que padecen sarcopenia es particularmente útil para la minimización de la pérdida de músculo durante un programa de pérdida de peso que implica ejercicio o entrenamiento. Los resultados se citan en la evidencia clínica que aparece más abajo: el problema de la disminución de masa muscular durante un programa de pérdida de peso con adultos de edad avanzada se confirma incluso cuando el ejercicio se incluye en el programa y se demuestra la eficacia del tratamiento nutricional conjuntamente con el programa de peso según la presente invención. Sorprendentemente, los adultos de edad avanzada que han consumido el producto según la invención, durante el programa de pérdida de peso han tenido un nivel de reducción de masa muscular mucho inferior al del grupo de control isocalórico.

[0016] En el contexto de esta solicitud, el término "al menos" también incluye el punto de partida del intervalo. Por ejemplo, la cantidad de "al menos 95 % en peso" hace referencia a cualquier cantidad igual al 95 % en peso o superior.

[0017] El término "material proteínico" comprende toda proteína, en forma intacta o hidrolizada, di- y tripéptidos, al igual que aminoácidos libres y sales derivadas. Incluye una proteína o cualquier parte derivable de una proteína, tal como, pero no únicamente, proteína no hidrolizada, proteína nativa, proteína hidrolizada, péptidos, tales como oligopéptidos y dipéptidos, y aminoácidos. La leucina como aminoácido libre combinado no-proteínico es parte del material proteínico, en este caso citrulina, y creatina no formarían parte de la definición.

[0018] Con el término "masa muscular" se hace referencia a la masa de músculo esquelético y/o a la masa muscular apendicular, preferiblemente a ambas. Las medidas fiables de masa/músculo corporal desde el punto de vista de los expertos se basan en la radioabsorciometría de doble energía (DEXA o DXA) procesado de imágenes (por ejemplo, para masa de músculo esquelético apendicular) o formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) y tomografía computada (CT) (por ejemplo, para el área del corte transversal de medio muslo). El procesado de imágenes DXA permite la delineación de masa corporal como mineral óseo, grasa, y tejido blando sin grasa; en los brazos y piernas, los tejidos sin hueso y sin grasa se consideran masa de músculo esquelético apendicular (ASM).

[0019] En el contexto de esta solicitud, el adulto de edad avanzada es preferiblemente un humano adulto con 45 años de edad o mayor, más preferiblemente con 50 o mayor, en especial de 55 años o mayor, más especialmente de la edad de 60 años o mayor. Cabe reiterar que la disminución de masa muscular comienza a la temprana edad de aproximadamente 40 años. Como se ha explicado anteriormente, los seres humanos adultos de edad avanzada en particular corren el riesgo de sufrir un deterioro de la masa muscular, debilidad física y sarcopenia cuando participan en un programa de pérdida de peso.

[0020] En el contexto de esta solicitud, el término "dosis diaria" hace referencia al tamaño de porción que indica la cantidad de información nutricional que se administra al adulto de edad avanzada al día. Preferiblemente una dosis diaria se limita a entre 50 y 600 kcal, incluso preferiblemente entre 100 y 300 kcal al día. Preferiblemente, la dosis diaria se suministra en entre 1 y 4 porciones al día, más preferiblemente entre 1 y 2 porciones, o, de la forma más preferible, en 1 porción al día.

[0021] Los adultos de edad avanzada tienen una sensibilidad inferior de síntesis de proteína muscular para la estimulación dietética de proteína. Un ascenso rápido y alto del aminoácido de plasma circulante y una disponibilidad relativamente alta de aminoácidos en los músculos son factores necesarios para estimular eficazmente la síntesis de proteína muscular en el estado postprandial en adultos de edad avanzada. Para superar el alto umbral provocado por el envejecimiento para aminoácidos circulantes en sangre y estimular el anabolismo de proteína muscular se prefiere que la composición nutricional de la invención comprenda predominantemente proteína rápidamente digerible (en referencia al índice de aparición en la circulación de aminoácidos seguido de la ingestión de lactosuero) y que se consuma la composición nutricional en una única

dosis al día. Con “proteína rápidamente digerible” se sobreentiende que se incluyen hidrolizados de cualquier fuente de proteína (que incluyen proteínas vegetales y fuentes de proteína de la leche), aminoácidos libres, y/o proteína de suero de leche. Debido a que la proteína de suero de leche tiene el mejor sabor, se prefiere dicha fuente de proteína.

5 [0022] En el contexto de esta solicitud, el término porción o administración única significa que la porción debe consumirse preferiblemente en una dosis en 15 minutos, más preferiblemente en 10 minutos e incluso más preferiblemente en 5 minutos.

10 [0023] En el contexto de la invención, con 'programa de pérdida de peso' se entiende un programa que implica (a) una restricción de calorías dietéticas (es decir, un régimen dietético hipocalórico) conjuntamente con (b) un régimen de ejercicio físico.

15 [0024] Se recomienda a los adultos de edad avanzada cumplir con un protocolo de restricción dietética en términos de ingesta calórica diaria limitada, es decir, un régimen dietético hipocalórico o bajo en calorías. Según las pautas dietéticas, el régimen dietético hipocalórico implica preferiblemente una restricción de la ingesta calórica diaria total de un ser humano de 10 - 50 % de la media de su ingesta diaria total. La ingesta diaria media total del grupo meta de adultos de edad avanzada está bien documentada y considerada dentro de los ámbitos de conocimiento de los expertos para determinar un plan de comidas adecuado y restricciones calóricas de un régimen dietético hipocalórico. Según la publicación de la FAO; Human energy requirements, Informe de la Consulta de Expertos FAO/WHO/UNU, Roma, 17- 24 de octubre de 2001, se han establecidos las necesidades de energía de los seres humanos. Como aparece resumido en la tabla de abajo, cita extraída del informe, las necesidades de energía dependen de la edad, del peso corporal (IMC), y de nivel de actividad física (NAF). El contenido del informe anterior aparece adjunto incorporado como referencia. Según la presente invención, el término "dieta hipocalórica" hace referencia a una dieta que distribuye el gasto energético diario (gasto energético total; GET) o menor (en calorías) una vez calculado sin tener en cuenta el programa de ejercicio físico. Asimismo, GET puede referirse en este ámbito a 'GETD' (es decir, gasto energético total diario). Por ejemplo, un varón con sobrepeso de entre 40 y 50 años tiene un GET de 37 kcal/kg de peso corporal. Según la invención, una dieta hipocalórica proporcionará de esta forma como máximo 37 kcal/kg de peso corporal.

20 Dependiendo de la edad y género del paciente, un experto puede calcular directamente las consecuencias calóricas de una dieta hipocalórica para una persona con sobrepeso u obesa utilizando estas tablas. Es preferible que la dieta hipocalórica proporcione el 50 - 95 %, preferiblemente el 60 - 90 %, y más preferiblemente el 70 - 90 % del GET del sujeto meta. Adicionalmente o alternativamente, en lo que respecta a números absolutos, la dieta hipocalórica puede implicar un contenido calórico superior a 500 kcal por debajo de las necesidades estimadas del sujeto meta, preferiblemente evaluadas en función del GET o conforme a las directrices de la OMS, más preferiblemente una dieta hipocalórica de 600 - 1000 kcal por debajo de las necesidades estimadas del sujeto meta (preferiblemente evaluada mediante el GET o las directrices de la OMS) dependiendo de la edad de los sujetos, el género, el IMC y las actividades diarias. El GET puede ser evaluado por ejemplo mediante el método del agua doblemente marcada (TEEDLW). Este método es considerado por muchos el 'patrón oro' para estimar el GET de los individuos. Se hace referencia a por ejemplo a Melanson et al. "Physical activity assessment: a review of methods" Crit Rev Food Sci Nutr 1996,36: 385 - 396, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia.

45 **Gasto energético diario, tasa metabólica basal y nivel de actividad física medido en adultos en Estados Unidos.**

[0025]

Edad años	Núm.	Peso kg	GET medido con DLW				TMB medido individualmente				NAF
			MJ	kJ/kg	kcal	kcal/kg	MJ	kJ/kg	kcal	kcal/kg	
Hombres con sobrepeso											
20-30	10	89.9	13.5	150	3 224	36	7.8	86	1 858	21	1.90
30-40	53	102.4	15.5	151	3 703	36	8.6	84	2 046	20	1.81
40-50	37	94.6	14.5	153	3 465	37	7.9	83	1 878	20	1.88
50-60	17	100.3	14.5	144	3 458	34	7.8	77	1 857	19	1.88
60-70	30	87.8	11.9	136	2 851	32	7.1	80	1 687	19	1.71
70-80	34	84.8	11.0	129	2 624	31	7.2	85	1 713	20	1.55
80-90	7	78.1	9.6	123	2 294	29	6.5	83	1 558	20	1.47
>90	2	77.5	7.8	101	1 863	24	6.5	84	1 550	20	1.29
Mujeres con sobrepeso											
20-30	33	83.4	11.4	136	2 713	33	6.4	77	1 536	18	1.78
30-40	41	83.9	11.7	139	2 794	33	6.6	79	1 587	19	1.78
40-50	14	96.9	12.7	131	3 032	31	7.1	73	1 696	18	1.80
50-60	29	83.3	9.8	118	2 349	28	5.9	71	1 409	17	1.68

60-70	46	78.2	8.6	110	2 061	26	5.7	74	1 374	18	1.52
70-80	19	69.3	7.8	113	1 868	27	5.2	75	1 234	18	1.51
80-90	6	62.8	7.3	116	1 748	28	5.2	82	1 233	20	1.42
>90	7	74.8	7.4	99	1 766	24	5.6	75	1 332	18	1.33

[0026] El régimen de ejercicio físico implica cualquier ejercicio físico o actividad diferente o adicional a las actividades de la vida diaria que contribuye a un equilibrio de energía negativo o una actividad que consume calorías durante su realización. Ejemplos de actividad física pueden ser, pero no están limitados a ser únicamente, ejercicios de resistencia, ejercicios aeróbicos o entrenamiento de flexibilidad o una combinación de los mismos. No se recomienda el entrenamiento de resistencia, al menos no como única fuente de ejercicio físico para conservar masa muscular y disminuir la progresión de la sarcopenia. Por lo tanto, en una forma de realización, el régimen de ejercicio físico no implica entrenamiento de resistencia. El régimen de ejercicio físico implica al menos ejercicio de resistencia, debido a sus efectos ampliamente conocidos para el mantenimiento de masa muscular y la estimulación del aumento de masa muscular. Los patrones de actividad podrían variar desde la realización de una de las actividades nombradas anteriormente hasta la realización de más de una actividad física como mínimo una vez por semana, pero preferiblemente 2 veces por semana y más preferiblemente 3 o más veces por semana, que incluyan al menos alguna forma de ejercicio de resistencia. Existen pautas de la ACSM/AHA para la flexibilidad, resistencia aeróbica y ejercicio de resistencia anaeróbica que puede ser de ayuda para que los expertos determinen el régimen de ejercicio físico adecuado. El régimen de ejercicio físico implica actividades de ejercicio físico diario como se han descrito anteriormente, preferiblemente que comprendan ejercicio de resistencia. Preferiblemente, el régimen de ejercicio físico debe seguir las pautas de la ACSM/AHA.

[0027] Dependiendo del diseño de la dieta hipocalórica, en el programa de pérdida de peso la composición según la invención tiene preferiblemente un contenido calórico bajo, es decir, preferiblemente que no supere 150 kcal/100ml (es decir, como mucho 1.5 kcal por ml) o preferiblemente que no supere 120 kcal/100 ml (es decir, como mucho 1.2 kcal por ml). En una forma de realización, la composición preferiblemente tiene por porción un contenido calórico de entre 75-300 kcal, preferiblemente entre 100 y 250 kcal, particularmente 100 - 200 kcal de la composición administrada al adulto de edad avanzada. En una forma de realización, la composición tiene un contenido calórico máximo de 300, preferiblemente entre 50 y 250 kcal como alimento para el adulto de edad avanzada al día. En una forma de realización, la composición tiene un contenido calórico máximo de 250, preferiblemente entre 70 y 200 kcal por dosis diaria. Una porción implica preferiblemente 100 - 200 ml, más preferiblemente 125 - 175 ml; y/o 20 - 45 g de materia seca, más preferiblemente 25 - 40 g de materia seca. A no ser que se especifique lo contrario, a modo de guía, el experto podría convertir las cantidades relativas de los diversos ingredientes en función del contenido calórico en volumen tomando como referencia una porción de 150 kcal y 150 ml.

[0028] Una forma de realización de la invención se refiere a una composición nutricional para usar en la conservación de masa muscular o estimulación del aumento de masa muscular en adultos de edad avanzada obesos o con sobrepeso de al menos 40 años que participan en un programa de pérdida de peso, dicha composición comprende por dosis diaria entre 10 g y 35 g de material proteínico, al menos 2.5 microgramos de vitamina D y entre 50 - 300 kcal de contenido energético, donde preferiblemente al menos el 13 % en peso, más preferiblemente entre el 13 y 20 % en peso del material proteínico total es leucina (como la suma de toda la leucina combinada o en forma libre).

[0029] Una forma de realización de la invención se refiere a una composición nutricional para usar en la conservación de masa muscular o estimulación del aumento de masa muscular o reducción el riesgo de sarcopenia en adultos de edad avanzada obesos o con sobrepeso de al menos 40 años que participan en un programa de pérdida de peso, que comprende por porción entre 50 - 300 kcal; entre 10 g y 35 g de material proteínico; y al menos 2.5 microgramos de vitamina D, donde el material proteínico preferiblemente comprende al menos el 50 % en peso de proteína de suero de leche y donde preferiblemente al menos el 13 % en peso, más preferiblemente entre el 13 y 20 % en peso del material proteínico total es leucina (como la suma de toda la leucina combinada o en forma libre).

Necesidades micronutricionales diarias

[0030] Dado que la ingesta alimenticia se reduce durante un programa de pérdida de peso, la composición según la invención se enriquece preferiblemente con ingredientes nutricionales como vitaminas y minerales. En una forma de realización preferida según la invención, la composición usada en el programa de pérdida de peso comprende todos los ingredientes nutricionales recomendados según las pautas nutricionales para los adultos de edad avanzada incluyendo fuentes de calcio y fuentes de vitamina D. Preferiblemente, una porción de la composición según la invención comprende una cantidad de calcio de entre 150 y 1000 mg. Comprende al menos 2.5 microgramos de vit D, preferiblemente entre 2.5 y 60 microgramos e incluso más preferiblemente entre 5 y 50 microgramos de vit D (por porción). Los inventores creen que en particular, las dosis altas de

vitamina D puede prevenir la pérdida muscular durante un programa de pérdida de peso. La CDR [cantidad diaria recomendada] de vitamina D es aproximadamente de 15 microgramos en base a una baja exposición solar. Debido a la baja exposición a la luz solar de numerosos adultos de edad avanzada, los inventores creen que altas dosis de vit D son útiles particularmente en el grupo adulto meta de edad avanzada. Una porción para uso según la invención comprende preferiblemente al menos 2.5, más preferiblemente al menos 5 e incluso más preferiblemente al menos 10 microgramos de vitamina D por 100 kcal de la porción. El término 'vitamina D' en el contexto de la invención se refiere a todas las formas fisiológicas de vitamina D y su metabolito (es decir, 25 OHD), bien sea D1, D2, D3 o D4, en especial D2 y D3, o cualquier mezcla de la misma. En el contexto de esta solicitud, 1 UI de vitamina D es el equivalente biológico de 0.025 µg. Por lo tanto, 1,000 UI es el equivalente biológico de 25 µg.

Material proteínáceo

[0031] La proteína o contenido proteínáceo de la composición comprende una cantidad suficiente de proteínas para asegurar al menos una ingesta de proteínas de entre 10 y 35 g de proteína, preferiblemente entre 12 y 35 e incluso más preferiblemente entre 15 y 30 g de proteína por porción. En la forma de realización preferida, la porción(es) se consume alrededor del desayuno, ya que la mayoría de desayunos son bajos en proteínas, o alrededor del momento del ejercicio para mantener la síntesis de proteína muscular. Alternativamente, en una forma de realización preferida, una ingesta de proteína diaria como suplemento para los adultos de edad avanzada proporciona al menos 0.1 g de material proteínáceo / kg de peso corporal, preferiblemente al menos 0.15, aún más preferiblemente más de 0.2 y de la forma más preferible al menos 0.25 g de material proteínáceo por kg de peso corporal.

[0032] La fuente de material proteínáceo se puede suministrar separadamente en forma de una comida, un suplemento alimenticio, una bebida, o en cualquiera otra forma o se puede combinar en una única composición nutricional.

[0033] El material proteínáceo procede de proteína de alta calidad, preferiblemente alta en los aminoácidos de cadena ramificada. Se utilizan proteínas como la soja de proteínas vegetales o guisantes, más preferiblemente proteína animal como el huevo o los productos lácteos, e incluso más preferiblemente proteína animal digerible rápidamente, tal como proteína de suero de leche. Los aminoácidos son esencialmente L-aminoácidos, puesto que sólo los L-aminoácidos son relevantes metabólicamente en el contexto de esta invención. La fracción de proteína es preferiblemente alta en los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, valina, isoleucina) para estimular la síntesis de proteína muscular. Una ventaja de la provisión de estos aminoácidos en forma de proteína es evitar el impacto sensorial adverso de aminoácidos adicionados, pero también es crear una respuesta fisiológica favorable debido a la alta composición de proteína. La composición nutricional según la invención comprende aproximadamente al menos 10 g de material proteínáceo por porción. Preferiblemente, la composición comprende aproximadamente al menos 12 g, aproximadamente al menos 15 g, y de la forma más preferible, aproximadamente al menos 20 g de material proteínáceo por porción.

[0034] Según otra forma de realización, la composición nutricional según la invención comprende aproximadamente un mínimo de 45 % de energía de material proteínáceo por 100 kcal. Preferiblemente, la composición comprende entre 35 y 80 % de energía de material proteínáceo por 100 kcal. Preferiblemente, aproximadamente 35, 40, o 48 % de energía, al menos aproximadamente 50 % de energía, al menos aproximadamente 52 % de energía, al menos aproximadamente 54 % de energía, y de la forma más preferible al menos aproximadamente 55 % de energía de material proteínáceo por 100 kcal. El material proteínáceo según la invención comprende entre 50 y 95 % en peso de proteína de suero de leche, preferiblemente al menos aproximadamente 80 % en peso de proteína de suero de leche, preferiblemente al menos aproximadamente 85 % en peso de proteína de suero de leche, preferiblemente al menos aproximadamente 90 % en peso, y de la forma más preferible aproximadamente 95 % en peso de proteína de suero de leche. La proteína de suero de leche se considera una proteína rápida en lo que respecta al índice de aparición en la circulación de los aminoácidos después de la ingestión de suero de leche. Además, la proteína de suero de leche es intrínsecamente alta en los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, valina, isoleucina) que estimulan la síntesis de proteína muscular.

[0035] La proteína de suero de leche se puede producir como proteína de suero de leche intacto, proteína de suero de leche hidrolizado, proteína de suero de leche microparticular, proteína de suero de leche nanoparticular, proteína de suero de leche micelar, y similar. Preferiblemente, la proteína de suero de leche es una proteína de suero de leche intacto, es decir, una proteína de suero de leche en su forma intacta, tal como está presente en leche fresca. Como fuente de proteína de suero de leche para ser usada en la presente invención, cualquier fuente de proteína de suero de leche comercializada puede ser utilizada, es decir, suero de leche obtenido mediante cualquier proceso de preparación de suero de leche conocido en el estado de la técnica, al igual que fracciones de proteína de suero de leche preparadas de lo mismo, o en forma de proteínas que constituyan el volumen del suero de leche, es decir, β-lactoglobulina, α-lactalbúmina y seroalbúmina. La proteína de suero de leche se puede producir como suero de leche líquido o suero de leche en polvo, tal como la proteína de suero aislada (WPI) o la proteína de suero de leche concentrada (WPC). El concentrado de proteína de suero de leche

es rico en proteínas de suero de leche, pero también contiene otros componentes como la grasa, la lactosa y la glicomacroproteína (GMP), una proteína no globular relacionada con la caseína. Normalmente, el concentrado de proteína de suero de leche se produce mediante la filtración por membrana. Por otro lado, la proteína de suero aislada consiste principalmente en proteínas de suero de leche con cantidades mínimas de grasa y lactosa. La proteína de suero aislada requiere normalmente un proceso de separación más riguroso, tal como una combinación de microfiltración y ultrafiltración o cromatografía de intercambio iónico. En general se entiende que la proteína de suero aislada se refiere a una mezcla donde al menos el 90 % en peso de los sólidos son proteínas de suero de leche. La proteína de suero de leche concentrada se entiende como un porcentaje de proteínas de suero de leche contenido en la cantidad inicial en el subproducto (aproximadamente el 12 % en peso) y una proteína de suero aislada. En particular, el suero de leche dulce, obtenido como un subproducto en la fabricación de queso, suero de leche ácido, obtenido como un subproducto en la fabricación de caseína ácida, suero de leche nativo, obtenido por microfiltración de leche o suero de leche de cuajo, obtenido como un subproducto en la fabricación de caseína de cuajo, se puede utilizar como una fuente de proteínas de suero de leche.

[0036] Además, las proteínas de suero de leche pueden provenir de todo tipo de especies de animales mamíferos, tal como, por ejemplo, vacas, ovejas, cabras, caballos, búfalos y camellos. Preferiblemente, la proteína de suero de leche es de origen de bovino.

[0037] Preferiblemente, la fuente de proteína de suero de leche está disponible como polvo, preferiblemente la fuente de proteína de suero de leche es WPC o WPI.

[0038] Según otra forma de realización, el material proteínico según la invención comprende al menos aproximadamente un 45 % en peso de aminoácidos esenciales (EAA), preferiblemente al menos aproximadamente un 47 % en peso, y más preferiblemente al menos aproximadamente un 50 % en peso de EAA. Los aminoácidos esenciales son aminoácidos seleccionados del grupo de isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), metionina (Met), fenilalanina (Phe), treonina (Thr), triptófano (Trp), histidina (su) y valina (Val). Ya que la proteína de suero de leche nativa y la proteína de caseína comprenden (dependiendo de la fuente) un máximo de aproximadamente 45 y 41 % en peso de EAA respectivamente, puede ser necesario añadir EAA a la composición nutricional, tal como en la forma de aminoácidos o péptidos, para llegar a la cantidad preferida de al menos 45 % en peso.

[0039] Según otra forma de realización, el material proteínico, según la invención, comprende leucina total, valina total e isoleucina total en un total de la relación volumen/peso de leucina:valina:isoleucina de aproximadamente 1.7-3:1:1. Alternativamente, la relación volumen/peso de leucina: (valina + isoleucina) es aproximadamente 0.9 o superior, preferiblemente 1.0 o superior. Se pueden proporcionar niveles de valina e isoleucina adecuados mediante la proteína de suero de leche, o se pueden proporcionar añadiendo aminoácidos, bien en forma libre como bases o sales, o como péptidos. Sorprendentemente, los inventores descubrieron que los aminoácidos esenciales, especialmente la leucina, muestran una mejor biodisponibilidad de aminoácidos para estimular la síntesis de proteína muscular y la masa muscular posterior cuando los aminoácidos esenciales se administran utilizando una composición nutricional baja en calorías. Sin pretender imponer ninguna teoría, se ha formulado la hipótesis de que los aminoácidos alcanzan la circulación más rápido y alcanzan niveles sanguíneos más altos cuando la proteína dietética se da en una composición baja en calorías en comparación con una composición alta en calorías. A pesar de que se observan efectos beneficiosos en el caso de la caseína, los efectos son más pronunciado cuando se utiliza suero de leche. El llamado "low-energy effect" puede utilizarse de forma beneficiosa para el tratamiento de personas en un programa de pérdida de peso.

Aminoácido anabólico

[0040] La composición de la presente invención implica el uso de un estímulo derivado de los aminoácidos anabólicos, que se define como un compuesto químico derivado de o que es un precursor para un aminoácido (por lo tanto, aminoácido derivado) que promueve (por lo tanto; anabólico) el crecimiento muscular mediante el aumento de síntesis de proteína neta (por lo tanto, estímulo). Se proporciona la leucina como aminoácido anabólico. El material proteínico comprende al menos el 13 % en peso de leucina, basado en el peso total del material proteínico. Preferiblemente, dicho material proteínico comprende entre el 13 y el 20 % en peso de leucina.

[0041] Preferiblemente, el estímulo derivado de los aminoácidos anabólicos es uno o más de uno seleccionados del grupo de L-leucina, β -hidróxido- β -metilbutirato, ácido libre de β -hidróxido- β -metilbutirato, calcio- β -hidroxi- β -metilbutirato, ácido hidroxi-isocaproico, ácido cetaisocaproico, citrulina, y creatina. De la forma más preferible, el estímulo derivado de los aminoácidos anabólicos es un aminoácido seleccionado del grupo de L-leucina, β -hidróxido- β -metilbutirato y citrulina. β -hidróxido- β -metilbutirato y citrulina tienen un mejor efecto en la palatabilidad y por lo tanto, en la adaptabilidad del producto en comparación con la L-leucina. Se prefiere especialmente usar β -hidróxido- β -metilbutirato o citrulina o ambos en concentraciones superiores a 1 g/100 ml. L-leucina (de aquí en adelante también llamada leucina, ya que la R-form de leucina no es relevante desde el punto de vista biológico en el contexto de esta invención) es un aminoácido esencial, es parte de un número

diverso de proteínas y, junto con la valina e isoleucina, pertenece al grupo de aminoácidos de cadena ramificada. La leucina se puede utilizar como un aminoácido libre, o de forma combinada, como un dipéptido, un oligopéptido, un polipéptido o como parte de una proteína. Las fuentes de proteína comunes de leucina son proteínas de productos lácteos como el suero de leche, la caseína, la caseína micelar, el caseinato, y la glicomacroproteína (GMP), y proteínas vegetales como el trigo, el arroz, los guisantes, el altramuz y las proteínas de soja. Dichas fuentes de proteína pueden proporcionar proteínas intactas, hidrolizadas o mezclas derivadas, de aquí en adelante llamadas material proteínico.

[0042] En una forma de realización, el aminoácido anabólico se suministra en una dosificación diaria de 1 a 10 g.

[0043] Preferiblemente, al menos aproximadamente el 20 %, preferiblemente al menos aproximadamente el 22.5 %, preferiblemente al menos aproximadamente el 25 % de leucina total se suministra en forma libre, en relación con la cantidad total de leucina. En el contexto de esta solicitud, la "forma libre" incluye un péptido que comprende de 1 a 5 aminoácidos, preferiblemente de 1 a 3 aminoácidos, más preferiblemente 1 aminoácido. Preferiblemente, la leucina es un aminoácido libre, bien como base, sal o quelato. Se prefiere que como máximo el 40 %, más preferiblemente como máximo el 35 % de la leucina se proporcione en forma libre, la forma más preferible es como un aminoácido libre. Preferiblemente, la composición comprende por porción al menos 0.5 gramos de al menos un compuesto seleccionado del grupo de leucina libre, sales de leucina libre, o metabolitos de leucina, o sales de metabolitos de leucina, donde el metabolito es preferiblemente seleccionado del grupo de β -hidroxi- β -metilbutirato, ácido libre de p-hidroxi-p-metilbutirato, calcio- β -hidroxi- β -metilbutirato, ácido hidroxilo iso caproico y ácido cetaisocaproico.

[0044] Preferiblemente, la leucina libre, sales derivadas o sus metabolitos están encapsulados. La citrulina es un α -aminoácido. La citrulina, en forma de malato de citrulina, vendida como suplemento dietético atlético de aumento del rendimiento, se planteó para promover la producción de energía aeróbica (estudio humano) y para aumentar el rendimiento atlético y disminuir el dolor muscular (estudio humano). En el cuerpo humano, la citrulina se produce a partir de ornitina y carbamoil fosfato en una de las reacciones centrales en el ciclo de urea. También se produce a partir de arginina en el cuerpo como un subproducto de la reacción catalizada por NOS. La citrulina también es capaz de promover la síntesis de proteína de músculo y ha sido descrita en estudios humanos y animales [véase por ejemplo WO 2008/049984 de la Université René Descartes-Paris, 2 de mayo de 2008]. La citrulina está comercializada y puede obtenerse, por ejemplo en Ajinomoto, Kyowa, y Biocodex. En una forma de realización, la citrulina se suministra en una dosificación diaria de entre 0,5 a 10 g, preferiblemente entre 0,8 y 8, e incluso más preferiblemente entre 1 y 5 g. Creatina (N-(amino-imino-metil)-N-metil-glicina; metilglicociamina) es un ácido orgánico de nitrógeno que se produce en vertebrados, en especial del cuerpo humano: L-arginina, glicina, y L-metionina, y ayuda a suministrar energía a los músculos. La creatina está comercializada y puede obtenerse, por ejemplo en Sigma Aldrich, Alfa Aesar, y Aminolabs. En una forma de realización, la creatina se proporciona en una dosificación diaria de 0,5 a 20 g, preferiblemente entre 1-15, aún más preferiblemente entre 1,5 y 10 g.

[0045] Preferiblemente, el estímulo derivado de los aminoácidos anabólicos se proporciona en una dosificación diaria de 0,5 a 20 g, preferiblemente de 1 a 10 g. Preferiblemente, tal dosificación diaria se administra en una única porción.

[0046] En una forma de realización, cualquier combinación de leucina, β -hidróxido- β -metilbutirato y citrulina, citrulina, y creatina se proporciona en una dosificación diaria de 0,5 a 20 g, preferiblemente de 1 a 10 g.

[0047] Según una forma de realización, el estímulo derivado de los aminoácidos anabólicos en combinación con vitamina D se usa para la producción de un medicamento. En el contexto de esta solicitud, un medicamento es una forma de realización de la invención que no, o sustancialmente no contienen componentes calóricos, tales como carbohidratos, grasa y material proteínico, sino sólo los componentes según la invención.

[0048] El medicamento se puede administrar consecutivamente o simultáneamente con dichos componentes calóricos, en particular con una fuente de proteína. Dichos componentes calóricos se pueden suministrar separadamente, mediante una comida, suplemento alimenticio, bebida, o en cualquier otra forma.

[0049] Según una forma de realización alternativa, se usa el estímulo derivado de los aminoácidos anabólicos en combinación con vitamina D para la producción de una composición nutricional. En el contexto de esta solicitud, una composición nutricional es una forma de realización de la invención que contiene, o contiene sustancialmente componentes calóricos como carbohidratos, grasa y material proteínico, diferentes a los componentes según la invención.

[0050] Según una forma de realización, el estímulo derivado de los aminoácidos anabólicos en combinación con vitamina D se usa en combinación con una fuente de material proteínico para proporcionar los aminoácidos necesarios para prevenir y/o tratar la pérdida de masa muscular, la pérdida de función muscular, o ambos, en un mamífero adulto.

Grasa y carbohidratos

5 [0051] Según una forma de realización preferida, la composición nutricional según la invención comprende al menos una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos. La presencia de uno de estos o ambos componentes prohíbe eficazmente el uso excesivo de la proteína como fuente de energía, en cambio lo destina a la estimulación de síntesis de proteína de músculo. Preferiblemente, la composición según la invención comprende al menos el 20 % de energía de carbohidratos y/o grasas.

10 [0052] La cantidad total de energía suministrada por la grasa y/o los carbohidratos (digerible e indigerible) preferiblemente coincide con la energía total suministrada por el material proteínico. Por lo tanto, la cantidad total de grasa y/o carbohidratos es preferiblemente como máximo aproximadamente el 55 % de energía, preferiblemente como máximo aproximadamente el 52 % de energía, preferiblemente como máximo aproximadamente el 48 % de energía, preferiblemente como máximo aproximadamente el 43 % de energía.

15 [0053] En una forma de realización preferida, la composición nutricional según la invención comprende una fuente de grasa y una fuente de carbohidratos, preferiblemente de una cantidad de aproximadamente 2 g de grasa y aproximadamente 6.4 g de carbohidratos digeribles por 100 kcal.

20 [0054] Respecto al tipo de grasa, existen muchas posibilidades, la grasa proporcionada debe ser de calidad alimentaria. La grasa puede ser bien grasa animal o grasa vegetal o ambas. Aunque las grasas animales como la manteca de cerdo o la manteca tienen valores calóricos y nutricionales esencialmente iguales y se pueden usar de forma intercambiable, en la práctica de la presente invención, los aceites vegetales o marinos son más recomendables debido a su fácil disponibilidad, ausencia de colesterol e inferior concentración de ácidos grasos saturados. La grasa puede contener una fuente de ácidos grasos de cadena media, tales como triglicéridos de cadena media (TCM, principalmente de una longitud de 8 a 10 átomos de carbono), una fuente de ácidos grasos de cadena larga, como los triglicéridos de cadena larga (TCL) y compuesto fosfolípido de ácidos grasos como el compuesto fosfolípido EPA o DHA, o cualquier combinación de estos dos tipos de fuentes. Los insaturados, preferiblemente monoinsaturados, de la forma más preferible fuentes de TCL mono- y poliinsaturadas, como aceite de canola, aceite de semilla de colza, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de coco, aceite de palma, aceite de linaza, aceite marino o aceite de maíz son beneficiosos porque se sabe que estos TCL puede tener efectos beneficiosos para la síntesis de proteína muscular y para el riesgo de enfermedad metabólica en el cuerpo humano. En una forma de realización preferida según la invención, la composición comprende una fuente de poliácidos grasos insaturados de cadena larga (1cPUFA). Preferiblemente, el PUFA comprende al menos un 30 % de ácido alfa linolénico (C18 n3), ácido eicosopentaenoico (EPA, C20; n3), o ácido docosahexaenoico (C22, n3 DHA).

25
30
35

40 [0055] Respecto al tipo de carbohidratos, existen muchas posibilidades, los carbohidratos proporcionados deben ser de calidad alimentaria. Los carbohidratos digeribles influyen positivamente en el nivel de energía de un sujeto, y agregan el efecto ventajoso de la composición nutricional según la invención. Los carbohidratos digeribles pueden comprender carbohidratos simples o complejos, o cualquier mezcla de los mismos. Son adecuados para usar en la presente invención la glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa, trehalosa, palatinosa, jarabe de maíz, malta, maltosa, isomaltosa, almidón de maíz hidrolizado parcialmente, maltodextrinas, glucosa de oligo y polisacáridos. Es más recomendable utilizar azúcares con un índice glucémico bajo (IG). Los azúcares con un IG bajo son azúcares que se liberan lentamente en la sangre en comparación con la glucosa. Por ejemplo: fructosa, palatinosa, isomaltulosa o maltodextrinas. Preferiblemente, los carbohidratos utilizados deben tener un IG inferior a 70.

45

Fibras alimentarias

50 [0056] La composición según la invención puede estar opcionalmente enriquecida con fibras dietéticas o carbohidratos no digeribles tales como galacto-oligosacáridos, fructooligosacáridos, inulina, y pectina (pectina hidrolizada, pectina de baja viscosidad (un producto de degradación de pectina con un DP de 2 - 250), u otros productos de degradación de pectina). En una forma de realización de la presente invención, la composición según la invención comprende de 0.5 g por porción a 6 g por porción de carbohidratos no digeribles. Las fibras dietéticas incluyen oligosacáridos no digeribles con un DP de 2 a 20, preferiblemente de 2 a 10. Más preferiblemente, estos oligosacáridos no contienen cantidades sustanciales (inferiores al 5 % en peso) de sacáridos fuera de estos niveles de DP, y son solubles.

55

60 [0057] Preferiblemente, la composición nutricional comprende además de una o más fibras dietéticas, preferiblemente con un grado de polimerización [DP] de 2 a 250, más preferiblemente con un DP de 2 a 100, más preferiblemente con un DP de 2 - 50. La composición, preferiblemente, comprende una o más fibras dietéticas seleccionadas del grupo de galactooligosacáridos de cadena corta (GOS), preferiblemente con un DP de 2 - 10, preferiblemente con un DP de 2 - 8, fructooligosacáridos de cadena larga (FOS), que incluyen inulina (preferiblemente con un DP medio de 8 - 50), y pectina de baja viscosidad (preferiblemente que con un DP medio de 2 - 50). La pectina provista de baja viscosidad como Herbapekt SF 50-LV tiene un peso molecular de aproximadamente 25,000 dalton para asegurar su solubilidad. Debido a la baja viscosidad, esta puede usarse en

65

dosis muy altas sin influir en gran medida en la textura del producto deseado, lo cual un efecto beneficioso de este tipo de pectina.

Uso médico

5 [0058] La composición nutricional según la invención puede usarse favorablemente para la prevención o
tratamiento de una enfermedad o condición implicando la disminución de masa muscular en un mamífero adulto
de edad avanzada tal y como se ha definido anteriormente, preferiblemente en un humano adulto que participe
10 en un programa de pérdida de peso. Alternativamente, la composición nutricional según la invención puede
usarse favorablemente para la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo
de sarcopenia, sobrepeso, obesidad, obesidad sarcopénica, (pre)diabetes tipo 2, diabetes tipo 2, pérdida
muscular, síntesis de proteína de músculo insuficiente, degradación muscular, proteólisis muscular, atrofia
muscular, distrofia muscular, catabolismo muscular, atrofia muscular, pérdida de fuerza de músculo, pérdida de
15 masa muscular, pérdida de función muscular, pérdida de capacidad física, pérdida de rendimiento físico,
dificultades de movilidad, pre-debilidad, debilidad, cirugía, incapacidad, riesgo de la caída y riesgo de fracturas
relacionadas con caídas, en un mamífero adulto durante un programa de pérdida de peso.

EVIDENCIA EXPERIMENTAL

20 [0059] El estudio clínico muestra la conservación de masa ósea y muscular durante un programa de pérdida de
peso en adultos de edad avanzada.

Material y métodos:

25 Sujetos

[0060] Se reclutaron hombres y mujeres (de 55 a 85 años) con obesidad (IMC > 30 kg/m², o con IMC > 28 kg/m²
con circunferencia de cintura > 88 cm (mujeres) y > 102 cm (hombres)) entre la población neerlandesa. Se
30 excluyó la participación de sujetos que hubiesen sufrido cualquier enfermedad maligna durante los últimos cinco
años, que hubiesen participado en cualquier programa de pérdida de peso tres meses antes de comenzar el
estudio, según un fisioterapeuta, era potencialmente inseguro que participasen en el programa de entrenamiento
de resistencia. Asimismo, se excluyó la participación de sujetos que no que fuesen capaces de cumplir
completamente con el protocolo del estudio.

35 Diseño y procedimiento de aleatorización

[0061] Se aplicó un diseño de estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, con grupos paralelos en un único
centro. Todos los sujetos participaron en una dieta hipocalórica de pérdida de peso de 13 semanas y en un
40 programa de ejercicio de resistencia. Los sujetos fueron designados de forma aleatoria para recibir uno de los
productos del estudio (prueba o control) y fueron clasificados por género.

Dieta hipocalórica

45 [0062] Todos sujetos han seguido una dieta hipocalórica de pérdida de peso de 600 kcal al día por debajo de sus
necesidades estimadas. Esta recomendación hipocalórica incluye el consumo de 10 porciones de productos del
estudio (prueba o control) por semana durante el periodo de 13 semanas de intervención. Se debía consumir una
porción diariamente justo antes del desayuno y la otra porción, inmediatamente después de los ejercicios de
entrenamiento (3 veces/semana). El producto de prueba contenía un suplemento nutricional que comprendía una
50 proteína de suero de leche y estaba enriquecido con leucina. Por porción, este contenía un total de 21 g de
proteínas, de los cuales 20 g eran de proteína de suero de leche, 3 g de leucina total, 10 g de fibra y
carbohidratos y 3 g de grasa, un contenido calórico de aproximadamente 151 kcal por porción. El producto de
control no contenía proteínas. El sabor y el aspecto del producto de control era similar al del producto de prueba
y ambos productos proporcionaron un valor energético de 150 kcal por porción en un volumen de 150 ml.

55 Programa de ejercicio de resistencia

[0063] El programa de ejercicio de resistencia se realizó 3 veces por semana durante un periodo de 13 semanas.
El entrenamiento comenzaba con un corto calentamiento y continuaba con varios ejercicios de brazo, pierna y
60 ejercicios de fuerza del núcleo. Se adaptó el número de repeticiones y la intensidad del entrenamiento a la
capacidad personal del participante.

Masa muscular y composición corporal

65 [0064] Se midió la masa esquelética muscular apendicular, la masa muscular de la piernas, la masa magra y la
masa grasa por absorciometría con rayos X de doble energía (DXA; GE Lunar Prodigy / DPX NT, en el
Diagnostic Centre Amsterdam, en los Países Bajos) al comienzo y al final del periodo de intervención. Para

limitar la variación intrasujeto, se realizaron escaneos DXA al mismo tiempo durante ambas visitas. La masa esquelética muscular apendicular se define como la suma de la masa magra (sin huesos) de brazos y piernas. La masa muscular de la pierna se define como la suma de la masa magra de las piernas.

5 Estadística

[0065] El análisis de datos fue realizado según el principio de análisis por intención de tratar. Las características iniciales fueron comparadas por pruebas test-t para muestras independientes o por el test exacto de Fischer. Los parámetros de masa muscular apendicular, masa muscular de la pierna, masa magra, masa grasa (todos medidos con DXA) fueron analizados utilizando ANOVA con la intervención como efecto fijo y la línea de base y el género como covariables. Todos los demás parámetros fueron analizados utilizando un modelo mixto que incluye tiempo, intervención y tiempo *la intervención como factor fijo, los sujetos como factor aleatorio y la línea base y el género como covariables. Se estimaron las diferencias dentro del grupo utilizando un modelo mixto comparable en cada grupo de intervención por separado. Los datos se expresan como medias marginales estimadas (EMM) con SE derivado de los modelos lineales, a menos que se indique lo contrario. El significado estadístico se definió como $P < 0,05$ bilateral.

Resultados:

20 Características de los sujetos

[0066] Las características de los sujetos están representadas en la tabla 1, no existen diferencias significativas entre los grupos

25 **Tabla 1: Características de sujeto en medios (sd) a no ser que se especifique lo contrario**

Parámetros	Grupo de control (n= 40)	Grupo de prueba (n= 40)	Valor P
Sexo (núm., % hombres)	16 (40 %)	16 (40 %)	1.000
Edad (años)	62.6 (5.76)	63.3	0.538
Diabetes tipo 2	6	3	
Fumador (núm., %)	5 (13 %)	4 (10 %)	1.000
Abstemio (núm., %)	11 (28 %)	9 (23 %)	0.797
Consumo de alcohol entre los usuarios	1.41 (0.78)	1.60	0.440
Altura(m)	1.68 (0.07)	1.70	0.287
Peso (kg)	94.0 (14.8)	95.9	0.992
IMC (kg/m ²)	33.3 (4.4)	33.3 (4.5)	0.807
Circunferencia de cintura (cm)	110 (11.0)	111	0.643
Masa muscular apendicular DXA	22.5 (5.04)	22.5	0.959
Masa muscular de la pierna DXA (kg)	16.7 (3.48)	16.5	0.835
Masa magra DXA (kg)	51.4 (10.7)	51.9	0.842
Masa grasa DXA (kg)	38.6 (10.2)	39.9	0.552

Peso corporal, IMC y circunferencia de cintura

30 [0067] Ambos grupos mostraron una reducción de peso corporal tras las 13 semanas de intervención (grupo de control: -2.47 ± 0.56 kg, $p < 0.001$ y grupo de prueba: -2.83 ± 0.54 kg, $p < 0.001$). Ambos grupos mostraron reducciones significativas del IMC a lo largo de las 13 semanas de intervención (grupo de control: -0.84 ± 0.18 kg/m², $p < 0.001$ y grupo de prueba: -0.99 ± 0.18 kg/m², $p < 0.001$). La circunferencia de cintura disminuyó significativamente en el grupo de control al igual que en el grupo de prueba las siguientes 13 semanas de intervención (grupo de control: -3.73 ± 0.83 cm, $p < 0.001$ y grupo de prueba: -4.42 ± 0.83 cm, $p < 0.001$). Asimismo, se mostró que el peso corporal, el IMC y la circunferencia de cintura no difirió entre los grupos tras las 13 semanas de intervención (tabla 2). En general, el programa de pérdida de peso tuvo como resultado con el paso del tiempo la reducción significativa del peso corporal, del IMC y de la circunferencia de cintura.

40 **Tabla 2: Peso corporal, IMC y circunferencia de cintura**

	Grupo de control		Grupo de prueba		Efecto de la intervención Valor P
	Semana 0	Semana 13	Semana 0	Semana 13	
Peso (kg)	94.0 ± 2.3	91.6 ± 0.5	95.8 ± 2.0	93.0 ± 0.5	0.7
IMC (kg/m ²)	33.3 ± 0.7	32.4 ± 0.2	33.3 ± 0.7	32.3 ± 0.2	0.7
Circunferencia de	109.8 ± 1.7	106.1 ± 0.8	110.9 ± 1.8	106.4 ± 0.8	0.8

[0068] El análisis por intención fue analizado utilizando el modelo mixto que incluye tiempo, intervención y tiempo * la intervención como factor fijo, los sujetos como factor aleatorio y la línea base y el género como covariables. Los datos representan EMM ± SE (n = 80).

Efecto sorprendente en la composición corporal (DXA) después de 12 semanas de intervención

[0069] El cambio en el estilo de vida durante las 13 semanas de intervención tuvo como resultado la pérdida significativa de masa grasa en ambos grupos (tabla 3). El cálculo de la proporción de pérdida de masa grasa y pérdida de masa magra sobre la pérdida de peso total revela un alto porcentaje de pérdida de masa grasa en el grupo de prueba al mismo tiempo que un bajo porcentaje de pérdida de masa magra, mientras que el grupo del placebo ha experimentado una pérdida mucho más alta de masa magra (figura 1). El efecto en la masa magra se detalló con mayor precisión mediante la medición de la masa muscular específica de los músculos esqueléticos apendiculares y los músculos de la pierna. Según la invención, este es un efecto inesperado del producto que claramente tiene efectos sobre el ejercicio. Este sorprendente resultado constituye la base de la presente invención como se reivindica.

[0070] Los resultados se muestran en la figura 2. La figura 2 muestra un descenso en la masa apendicular y masa muscular de la pierna a lo largo del tiempo medido en el grupo de control, mientras que la masa muscular del grupo de prueba no cambió significativamente. La masa muscular en el grupo de prueba experimentó una disminución estadísticamente menos significativa en comparación con la masa muscular en el grupo de control. El programa de pérdida de peso de 13 semanas tuvo como resultado una pérdida significativa de masa apendicular (p=0.058) y de masa muscular de la pierna (p=0.003) en el grupo de control, mientras que los sujetos con el producto de prueba como suplementación no mostraron pérdidas significativas de masa apendicular o masa muscular de pierna (figura 2). Además, el producto de prueba conservó la masa apendicular y la masa muscular de la pierna durante el periodo de la intervención en comparación con el producto de prueba como se mostró a lo largo del tiempo * análisis de intervención ((p=0,032 y p=0,01, respectivamente, figura 2).

[0071] En conclusión, el consumo del producto de prueba durante un programa de pérdida de peso preserva la masa de músculo esquelético y, por lo tanto, puede reducir el riesgo de sarcopenia en adultos con sobrepeso u obesidad.

Tabla 3. Composición corporal (mediciones Dxa)

	Grupo de control		Grupo de prueba		Efecto del tiempo		Efecto de la intervención
	Semana 0	Semana 13	Semana 0	Semana 13	Control	Test	
	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P
Masa grasa (kg)	38.6 ± 1.6	36.6 ± 0.6	39.9 ± 1.4	37.2 ± 0.6	0.001	<0.001	0.319
Masa magra (kg)	51.3 ± 1.6	50.8 ± 0.4	51.9 ± 1.7	51.72 ± 0.3	0.112	0.679	0.165

[0072] El análisis por intención de tratar fue analizado usando ANOVA con la intervención como efecto fijo y la línea base y el género como covariables. Los datos representan EMM ± SE (n = 80).

Ejemplos de composiciones nutricionales:

[0073] Según una forma de realización, la invención implica una composición nutricional sólida, adecuada como suplemento dentro de un protocolo de restricción de calorías para preservar o estimular la masa muscular durante un programa de pérdida de peso, que comprende por 100 g de sustancia seca:

- aproximadamente 378 kcal
- aproximadamente 52 g de material proteínico que comprende aproximadamente un 90 % en peso de proteína de suero de leche, respecto al material proteínico total, y que comprende aproximadamente un 13 % en peso de leucina, respecto al material proteínico total, del cual aproximadamente un 25 % en peso es en forma libre, respecto a la leucina total.
- aproximadamente 7.5 g de grasa de los cuales 5.5 g insaturados, aproximadamente 3.2 g de fibra soluble y aproximadamente 24 g de carbohidratos
- aproximadamente 50 µg de Vit D3, 19 mg de vitamina E, aproximadamente 500 µg de ácido fólico, aproximadamente 7.5 µg de vitamina B12, aproximadamente 1250 mg de calcio, aproximadamente 630 mg de fósforo, otras vitaminas y micronutrientes iguales o inferiores a los establecidos en la regulación Food for special medical purposes (FSMP).

[0074] Según una forma de realización, la invención implica una composición nutricional adecuada como sustitutivo de una comida en un ajuste de restricción calórica para la conservación o estimulación de masa muscular durante un programa de pérdida de peso, que comprende por porción:

- 200 Kcal
- 5 - 40 % de energía de proteína
- aproximadamente un 90 % del material proteínico que comprende proteína de suero de leche, con >13 % de leucina
- 6.5 g de grasa, de los cuales al menos 1 g de ácido linoleico
- 10 - 16g de carbohidratos con 12 g de carbohidratos digeribles y preferiblemente más del 50 % clasificado como azúcar con un IG bajo, tal como, pero no únicamente: fructosa, isomaltulosa, lactosa, además 4 g de fibra, donde al menos una de las fibras está seleccionada del grupo formado por galactooligosacárido (GOS), fructooligosacáridos (FOS), inulina y pectina.
- 800 UI de vitamina D, y otras vitaminas y micronutrientes iguales o inferiores a lo estipulado en la Directiva 98-6 de la EFSA.

[0075] Según otra forma de realización, la invención implica una composición nutricional, adecuada como sustitutivo de un tentempié en una terapia de pérdida de peso para la conservación o estimulación de masa muscular durante un programa de pérdida de peso, que comprende por porción:

- 125 Kcal
- 20 - 38- 60 % de energía de proteína, al menos el 90 % del material proteínico que comprende proteína de suero de leche y al menos un 13 % en peso de leucina del material proteínico total
- 2 g de grasa, preferiblemente más del 30 % insaturado
- 7 g de carbohidratos con una fuente de carbohidratos digeribles que contiene preferiblemente más del 50 % de la fracción de carbohidratos digeribles que consisten en azúcares con un índice glucémico
- 25 - bajo, tal como, pero no únicamente, la fructosa, la isomaltulosa o la lactosa
- 2 g de fibra
- 2,5 µg o una cantidad mayor de vitamina D3
- vitaminas y minerales adicionales de manera opcional

[0076] Según otra forma de realización, la invención implica una composición nutricional, adecuada como sustitutivo de una comida completa para la conservación o estimulación de masa muscular durante la pérdida de peso que comprende por porción:

- 300 Kcal
- 35 - 35 % de energía de material proteínico
- 80 % del material proteínico que comprende proteína de suero de leche, y está suplementado con leucina hasta un total de al menos el 13 % en peso de leucina del material proteínico total
- 10 g de grasa, de los cuales al menos el 50 % en peso es insaturado
- 30 g de carbohidratos con 25 g como carbohidratos digeribles y preferiblemente más del 50 % clasificados como azúcares con un bajo IG, tal como, pero no únicamente: fructosa, isomaltulosa, lactosa, además 5 g de fibra con preferiblemente una mezcla de fibras solubles e insolubles
- 40 - 800 UI de vitamina D3 y 1000 mg de calcio
- vitaminas y minerales adicionales de forma opcional

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende por porción entre 50 - 300 kcal; entre 10 g y 35 g de material proteínáceo que comprende entre 50 - 95 % en peso de proteína de suero de leche y al menos el 13 % en peso de leucina, basado en material proteínáceo; y al menos 2,5 microgramos de vitamina D, para usar en:
- a) el tratamiento o prevención de reducción de masa muscular, o
 - b) la estimulación del aumento de masa muscular, o
 - c) la estimulación de conservación de masa muscular
- 10 de adultos obesos o con sobrepeso de al menos 40 años de edad que padecen una enfermedad o condición seleccionados del grupo que consiste en sarcopenia, obesidad, obesidad sarcopénica, pre-diabetes tipo 2, diabetes tipo 2, pre-debilidad o debilidad, y que participan en un programa de pérdida de peso que comprende una dieta hipocalórica en combinación con un régimen de ejercicio, donde dicha dieta hipocalórica implica una absorción de energía diaria inferior al gasto energético total diario (GET) de dichos adultos y donde dicho régimen de ejercicio implica ejercicio de resistencia.
- 15 2. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la producción del producto nutricional tiene como objeto el tratamiento o la prevención de reducción de masa muscular.
- 20 3. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el tratamiento comprende una dosis diaria de 1 a 4 porciones.
- 25 4. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha dieta hipocalórica implica una absorción de energía diaria inferior al gasto energético total diario (GET) de un adulto de al menos 40 años, donde GET se evalúa mediante el método del agua doblemente marcada (TEEDLW).
- 30 5. Composición para uso según la reivindicación 4, donde la dieta hipocalórica proporciona entre un 50 - 95 %, preferiblemente entre un 60 - 90 %, más preferiblemente entre un 70- 90 % del GET del adulto obeso o con sobrepeso.
- 35 6. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la porción se administra como una única dosis donde la porción se consume en un intervalo de 15 minutos, más preferiblemente de 10 minutos, aún más preferiblemente de 5 minutos.
- 40 7. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde entre un 13 y 20 % en peso del material proteínáceo total es leucina.
- 45 8. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende por porción al menos 0,5 gramos de al menos un compuesto seleccionado del grupo compuesto por leucina libre, sales de leucina libre, o metabolitos de leucina, o sales de metabolitos de leucina, donde el metabolito es preferiblemente seleccionado del grupo compuesto por β -hidróxido- β -metilbutirato, ácido libre de β -hidróxido- β -metilbutirato, calcio- β -hidroxi- β -metilbutirato, ácido hidroxi-isocaproico y ácido cetaisocaproico.
- 50 9. Composición para uso según la reivindicación 8, donde la leucina libre, sales derivadas o sus metabolitos están encapsulados.
- 55 10. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además al menos un 20 % de energía de carbohidratos y/o grasa.
- 60 11. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los carbohidratos comprenden al menos el 10 % en peso basado en el total de carbohidratos de un carbohidrato con un índice glucémico inferior a 70.
- 65 12. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la fuente de grasa comprende al menos el 30 % en peso de ácidos grasos insaturados y al menos el 15 % en peso de ácidos poliinsaturados de grasa total en la composición.
13. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el material proteínáceo comprende al menos un 60 % en peso de suero de leche de mamífero, suero de leche preferiblemente bovino.
14. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el carbohidrato comprende fibra alimentaria.
15. Composición según la reivindicación 14, donde la porción comprende entre 0,5 y 6 gramos de fibra alimentaria, donde la fibra alimentaria comprende al menos una fibra seleccionada del grupo compuesto por galactooligosacáridos (GOS), fructooligosacáridos (FOS), oligosacáridos de inulina y pectina.

Fig. 1



Fig. 2

