



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 755 164

61 Int. Cl.:

**A23L 33/17** (2006.01) **A23L 33/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

**T3** 

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 17.04.2015 PCT/NL2015/050260

(87) Fecha y número de publicación internacional: 22.10.2015 WO15160259

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 17.04.2015 E 15724380 (9)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 21.08.2019 EP 3131420

(54) Título: **Programación de la salud durante el embarazo** 

(30) Prioridad:

18.04.2014 EP 14165282

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 21.04.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

DESCLÉE DE MAREDSOUS, CAROLINE; DAVILA, ANNE-MARIE; OOZEER, AKHTAR RAISH; OOSTING, ANNEMARIE y VAN DER BEEK, ELINE MARLEEN

(74) Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique** 

#### **DESCRIPCIÓN**

Programación de la salud durante el embarazo

#### 5 Campo de la invención

10

15

40

55

60

65

[0001] La presente invención se refiere al campo de la nutrición para mujeres embarazadas, en particular la nutrición que proporciona beneficios para la salud de la progenie de las mujeres embarazadas después de su nacimiento.

#### Antecedentes de la invención

[0002] Los efectos perjudiciales asociados con los hábitos alimentarios poco saludables, como consumir una dieta de estilo occidental, se están volviendo cada vez más problemáticos en la sociedad, en particular en el mundo desarrollado. Gran parte de la población occidental tiene hábitos alimentarios poco saludables y no está dispuesta a cambiar esos hábitos o no puede hacerlo, estimulada por su entorno a continuar ingiriendo una dieta poco saludable. Los riesgos y trastornos de salud asociados que son la consecuencia directa de una dieta de estilo occidental están imponiendo una carga cada vez mayor en la sanidad.

- 20 [0003] La investigación se centra en trastornos que son consecuencia directa de hábitos alimentarios poco saludables y cómo prevenirlos. Por ejemplo, Newberry et al. (Hepatología, 2006, 44: 1191-1205) descubrieron que una ligera desviación en la absorción de ácidos grasos tiene un efecto drástico sobre la obesidad inducida por la dieta de estilo occidental, y descubrieron que la proteína de unión a ácidos grasos del hígado (L-Fabp) puede servir como sensor para regular la homeostasis de los lípidos.
  25
  - [0004] Los efectos perjudiciales asociados con una dieta de estilo occidental incluyen la obesidad, la obesidad infantil y la adiposidad visceral. Básicamente, se ha descubierto que la dieta de estilo occidental es una causa directa de la obesidad.
- 30 [0005] En vista de los graves problemas de salud asociados con la dieta de estilo occidental, existe la necesidad en la técnica de poder prevenir o reducir los problemas inducidos por la dieta en una etapa lo más temprana posible. Cualquier reducción del riesgo de efectos perjudiciales en una etapa muy temprana de la vida tendrá un impacto beneficioso en toda la vida del sujeto. Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar una manera de dar a los sujetos humanos recién nacidos un mejor comienzo en el sentido de que tienen un riesgo reducido y, por lo tanto, están protegidos contra los efectos perjudiciales de la dieta de estilo occidental.
  - [0006] Gosby et al. en Pediatric Research 2003, vol. 54 (3), páginas 413-418 describen un estudio destinado a determinar si la restricción de proteínas maternas altera el metabolismo del glucógeno hepático. Se investigan dietas que contienen un porcentaje muy bajo de calorías provenientes de proteínas.
  - [0007] Yang y Huffman en Maternal & Child Nutrition, 2012, vol 9 páginas 105-119, Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries sugieren que la ingesta adecuada y equilibrada de proteínas y energía durante el embarazo podría ser un factor protector para la obesidad en adultos.
- 45 [0008] Zambrano et al. en Journal of Physiology 571.1, 2006, páginas 221-230 estudió la descendencia de ratas alimentadas con una dieta baja en proteínas durante el embarazo. Su conclusión es que la restricción de proteínas maternas probablemente lleva a un aumento de la grasa de los tejidos, un colesterol elevado y una resistencia a la insulina en la descendencia.

## 50 Resumen de la invención

[0009] Los inventores han descubierto sorprendentemente que equilibrar la ingesta diaria promedio de proteínas durante el embarazo tiene un efecto marcado en la descendencia después del nacimiento. En particular, se detectó un marcado efecto beneficioso sobre la descendencia con respecto a la reducción y/o prevención de los efectos o síntomas perjudiciales asociados con el consumo de una dieta de estilo occidental. De este modo, los descendientes nacidos de una hembra que ha ingerido una dieta con una proteína diaria promedio equilibrada reciben protección contra los efectos o síntomas perjudiciales de una dieta de estilo occidental.

#### Descripción detallada de la invención

[0010] La invención corresponde al objeto de las reivindicaciones.

[0011] En este documento se describe un método para reducir y/o prevenir los efectos o síntomas perjudiciales asociados con una dieta de estilo occidental en un sujeto humano, que comprende administrar a una mujer embarazada del sujeto humano, durante el embarazo, alimentos (i) que tienen un contenido de proteína promedio

diario del 6 al 12%, basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer embarazada, y/o (ii) que proporcionan una dosis diaria promedio de 33 a 66 gramos de proteína.

[0012] También se describe en el presente documento un método para proporcionar protección contra el desafío que supone para la salud de una dieta de estilo occidental en un sujeto humano, que comprende administrar a una mujer mientras está embarazada del sujeto humano alimentos (i) que tienen un contenido de proteína promedio diario del 6 al 12%, basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer embarazada, y/o (ii) que proporcionan una dosis diaria promedio de 33 a 66 gramos de proteína.

10 [0013] La presente invención se refiere a una dieta que tiene un contenido promedio de proteínas diarias del 6 al 12%, basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de una mujer mientras está embarazada de un sujeto humano, para su uso en la reducción y/o prevención de efectos perjudiciales o síntomas asociados con una dieta de estilo occidental en el sujeto humano o para proporcionar protección contra el desafío que supone para la salud una dieta de estilo occidental en el sujeto humano, en donde la dieta se administra a la mujer embarazada, y en donde los efectos o síntomas perjudiciales o el desafío para la salud incluyen al menos uno seleccionado del grupo que consiste en adiposidad visceral, aumento del peso corporal total, aumento del peso del tejido adiposo visceral, aumento del peso periovárico.

#### Alimento

5

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

[0014] La presente invención se refiere a reglas de alimentación que se implementan convenientemente en el patrón de alimentación habitual o en la dieta habitual de una mujer embarazada, en particular para equilibrar la ingesta diaria promedio de proteínas del 6 al 12%, en función de las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer embarazada. En el contexto de la presente invención, el término "alimento" puede reemplazarse por "dieta" o "composición nutricional". La administración según la invención también puede denominarse "ingesta" de alimentos.

[0015] La ingesta diaria promedio de proteínas es del 6 al 12%, preferiblemente del 8 al 10%, en función de las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer embarazada. En una forma de realización preferida, los alimentos que la mujer embarazada ingiere o que se le administran tienen un contenido de proteína diario promedio del 6 al 12%, basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer embarazada y proporciona una dosis diaria promedio de 33 a 66 gramos de proteína. Preferiblemente, los alimentos tienen un contenido promedio de proteína diaria del 6 al 12%, basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer embarazada y proporcionan una dosis diaria promedio de 44 a 55 gramos de proteína. Más preferiblemente, los alimentos tienen un contenido de proteína diario promedio del 8 al 10%, basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer embarazada y proporcionan una dosis diaria promedio de proteína de 33 a 66 gramos. De la manera más preferible, los alimentos que la mujer embarazada ingiere o que se le administran tienen un contenido promedio diario de proteínas del 8 al 10%, basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer embarazada y proporcionan una dosis diaria promedio de 44 a 55 gramos de proteína.

[0016] Tal ingesta diaria promedio de proteínas implica que no es necesario que la ingesta de proteínas de las mujeres embarazadas se encuentre dentro de los límites dados todos los días del régimen de administración, sino que se permite alguna desviación por encima del límite superior o por debajo del límite inferior, siempre y cuando la ingesta diaria promedio de proteínas, evaluada durante una multitud de días, esté dentro de los límites dados. Preferiblemente, la ingesta promedio de proteínas se evalúa semanalmente, por ejemplo, durante un período de siete días, la ingesta diaria promedio de proteínas está dentro de los límites dados. Preferiblemente, la ingesta diaria de proteínas de la mujer embarazada no se desvía de los límites dados durante más de 4 días por semana, más preferiblemente no más de 2 días por semana, incluso más preferiblemente no más de 1 día por semana, de la manera más preferible ningún día durante toda la duración del régimen de administración.

[0017] Además, se prefiere que, en cualquier día dado, la ingesta de proteínas no se desvíe más del 25%, es decir, que la ingesta de proteínas de cada día esté preferiblemente entre un 25% por debajo del límite inferior y un 25% por encima del límite superior. Más preferiblemente, la desviación permisible de la ingesta diaria promedio de proteínas no es más del 10% para los límites dados, incluso más preferiblemente no más del 5%, de la manera más preferible no se permite ninguna desviación de los límites dados. En una forma de realización preferida, la ingesta diaria de proteínas de la embarazada no se desvía más de 4 días por semana y no más del 25%, más preferiblemente no más de 2 días por semana y no más del 10%, incluso más preferiblemente no más de 1 día por semana y no más del 5%. Se prefiere especialmente que la ingesta diaria de proteínas de las mujeres embarazadas no se desvíe de los límites dados durante toda la duración del régimen de administración.

[0018] En lo anterior, los "límites dados" se refieren a la ingesta promedio de proteínas del 6 al 12% en función de las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos, o los rangos más preferidos, así como para el contenido de proteínas definido de manera diferente (por ejemplo, como dosis diaria (gramos por día)). Cabe señalar que la desviación permitida mencionada anteriormente respecto de los límites dados también se aplica a los rangos preferidos de lípidos y carbohidratos que se citan a continuación, para cada tipo de definición (por ejemplo, como

% de calorías totales, dosis diaria). Dado que la desviación permitida se da en porcentajes desde el límite superior e inferior, estos márgenes se pueden usar fácilmente para cualquier rango definido en este documento.

[0019] El tipo de proteína o fuente de proteína no es crucial para la presente invención. En el presente contexto, la cantidad de proteína es la suma de proteínas intactas, hidrolizados de proteínas y aminoácidos libres.

[0020] Dado que la ingesta diaria promedio de proteínas se incorpora convenientemente en el patrón de alimentación habitual de la mujer embarazada, se prefiere que los alimentos constituyan una dieta que generalmente se considere saludable y que preferiblemente esté adaptada para las mujeres embarazadas. Otros componentes de los alimentos, junto a la proteína mencionada anteriormente, incluyen preferiblemente lípidos y carbohidratos. Además, se prefiere que otros ingredientes beneficiosos tales como minerales, vitaminas, fibras dietéticas, etc., estén presentes en los alimentos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

[0021] Se prefiere que los alimentos contengan lípidos, preferiblemente que la ingesta diaria promedio de lípidos sea del 15 al 40% basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer embarazada, más preferiblemente que la ingesta diaria promedio de lípidos sea del 20 al 35% basado en el total calorías de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer embarazada.

[0022] En una forma de realización, el lípido presente en los alimentos usado según la presente invención comprende ácidos grasos omega-3. En otra forma de realización, el lípido presente en los alimentos usados según la presente invención comprende ácidos grasos omega-6. Los ácidos grasos omega-3 importantes desde el punto de vista nutricional incluyen ácido alfa-linolénico (ALA, 18:3n3), ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5n3) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n3). Así, en una forma de realización, los alimentos utilizados según la presente invención comprenden uno o más seleccionados del grupo que consiste en ALA, EPA y DHA, preferiblemente comprende al menos ALA. Preferiblemente, los alimentos usados según la presente invención comprenden de 0,1 a 1,0% de ALA basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos. Los ácidos grasos omega-6 importantes desde el punto de vista nutricional incluyen el ácido linoleico (LA, 18: 2n6). Por lo tanto, en una forma de realización, los alimentos usados según la presente invención comprenden LA. Preferiblemente, los alimentos usados según la presente invención comprenden del 3 al 6% de LA basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos. En una forma de realización, los alimentos usados de acuerdo con la presente invención comprenden LA y ALA, preferiblemente del 3 al 6% de LA y 0,1 a 1,0% de ALA basado en las calorías totales. En una forma de realización, el lípido presente en los alimentos usados según la presente invención comprende DPA (ácido docosapentanenoico, 22:5n3) o ácido araquidónico (AA, 20:4n6, un ácido graso omega-6) o ambos. En una forma de realización, el lípido presente en los alimentos usados según la presente invención comprende PUFA y/o LC-PUFA como ácidos grasos libres libres de grasa, en forma de triglicéridos, en forma de diglicéridos, en forma de monoglicéridos, en forma de fosfolípidos, o como una mezcla de uno o más de los anteriores.

[0023] En una forma de realización, el lípido presente en los alimentos usados según la presente invención comprende al menos una, adecuadamente al menos dos fuentes de lípidos seleccionadas del grupo que consiste en aceite de linaza (aceite de lino), aceite de semilla de colza (que incluye aceite de colza, aceite de semilla de colza con bajo contenido de ácido erúcico y aceite de canola), aceite de salvia, aceite de perilla, aceite de verdolaga, aceite de arándano rojo, aceite de espino amarillo, aceite de cáñamo, aceite de girasol alto oleico, aceite de cártamo alto oleico, aceite de oliva, aceites marinos, aceites microbianos, aceite de semilla de grosella negra, aceite de echium, grasa de mantequilla, aceite de mantequilla, aceite de coco y aceite de semilla de palma.

[0024] Se prefiere que los alimentos contengan carbohidratos, preferiblemente que la ingesta diaria promedio de carbohidratos sea del 40 al 75% basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer embarazada, más preferiblemente que la ingesta diaria promedio de carbohidratos sea del 45 al 65% basado en el total calorías de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer embarazada.

[0025] Preferiblemente, una mujer embarazada ingiere un promedio de 2200 kcal al día. Por lo tanto, en una forma de realización, los alimentos que una mujer embarazada ingiere o que se le administran son del 6 al 12%, preferiblemente del 8 al 10% de calorías de proteínas basado en un promedio diario total de 2200 kcal y del 15 al 40%, preferiblemente del 20 al 35% de calorías de lípidos basado en un promedio diario total de 2200 kcal y del 40 al 75%, preferiblemente del 45 al 65% de calorías de carbohidratos basado en un promedio diario total de 2200 kcal.

[0026] Los alimentos pueden comprender además oligosacáridos no digeribles. El término "no digerible" como se usa en la presente invención se refiere a sacáridos que no se digieren en el intestino por la acción de ácidos o enzimas digestivas presentes en el tubo digestivo superior humano (intestino delgado y estómago), pero que son fermentados por la flora intestinal humana. Los mono y disacáridos como la glucosa, galactosa, fructosa, sacarosa y lactosa son digeribles.

[0027] Preferiblemente, los alimentos comprenden oligosacáridos no digeribles con un grado de polimerización (GP) de 2 a 250, más preferiblemente de 3 a 60. Preferiblemente, los oligosacáridos no digeribles comprenden al menos un oligosacárido seleccionado del grupo de los fructo-oligosacáridos (como la inulina), galacto-

oligosacáridos (como transgalacto-oligosacáridos o beta-galacto-oligisacáridos), gluco-oligosacáridos (como gentio-, nigero- y ciclodextrina-oligosacáridos), arabino-oligosacáridos, manano-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos fuco-oligosacáridos, arabinogalacto-oligosacáridos, glucomano-oligosacáridos, galactomano-oligosacáridos, oligosacáridos de ácido siálico y oligosacáridos de ácido urónico, más preferiblemente seleccionados del grupo de fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos y oligosacáridos de ácido urónico, más preferiblemente seleccionados del grupo de los fructo-oligosacáridos y galacto-oligosacáridos. Preferiblemente, los alimentos comprenden galacto-oligosacáridos, más preferiblemente transgalacto-oligosacáridos. En una forma de realización preferida, los alimentos comprenden una mezcla de galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos.

- 10 [0028] Los galacto-oligosacáridos tienen preferiblemente un GP de 2 a 10. Preferiblemente los galactooligosacáridos tienen un GP promedio de menos de 6. El galacto-oligosacárido se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en transgalacto-oligosacáridos, lacto-N-tetraosa (LNT), lacto-N-neotetraosa (neo-LNT), fucosillactosa, LNT fucosilada y neo-LNT fucosilada. Los transgalacto-oligosacáridos (TOS) se venden, por ejemplo, bajo la marca registrada Vivinal ™ (Borculo Domo Ingredients, Países Bajos). Preferiblemente, los sacáridos de los 15 transgalacto-oligosacáridos tienen enlaces β. El fructo-oligosacárido tiene preferiblemente un GP de 2 a 250, más preferiblemente de 2 a 100, de la manera más preferible de 5 a 60. Preferiblemente, los fructo-oligosacáridos tienen un GP promedio de más de 10. Los fructo-oligosacáridos incluyen inulina, levano y/o un tipo mixto de polifructano. Un fructo-oligosacárido especialmente preferido es la inulina. El fructo-oligosacárido adecuado para incluir en los alimentos para su uso según la presente invención está disponible comercialmente, por ejemplo, como Raftiline®HP (Orafti). Preferiblemente, los alimentos comprenden galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos 20 en una relación en peso de galacto-oligosacáridos:fructo-oligosacáridos de 99:1 a 1:99, más preferiblemente de 20:1 a 1:1, de la manera más preferible de 12:1 a 7:1)
- [0029] Los alimentos pueden comprender además una mezcla de fructo-oligosacáridos de cadena corta y de 25 cadena larga. Preferiblemente, una mezcla de fructo-oligosacáridos con un GP promedio por debajo de 10 y fructooligosacáridos con un GP promedio por encima de 10. El fructo-oligosacárido con un GP promedio por debajo de 10 adecuado para su uso en las composiciones está disponible comercialmente, por ejemplo como Raftilose®. El fructooligosacárido con un GP promedio superior a 10 adecuado para su uso en las composiciones está disponible comercialmente, por ejemplo como Raftiline®HP. Preferiblemente, la presente composición comprende fructo-30 oligosacáridos con un GP promedio por debajo de 10 y fructo-oligosacáridos con un GP promedio por encima de 10 en una relación en peso de 20:1 a 1:20, más preferiblemente de 10:1 a 1:10, de la manera más preferible de 5:1 a 1:5 o en una proporción de aproximadamente 1:1.
- [0030] Preferiblemente, la ingesta diaria promedio de oligosacáridos no digeribles es de 0,1 a 50 g, más 35 preferiblemente de 1 a 35 g, incluso más preferiblemente de 5 a 25 g por día, de la manera más preferible de 10 a 20 g por día.
- [0031] Los alimentos puede comprender además micronutrientes, más preferiblemente vitaminas y minerales. Los micronutrientes preferidos son aquellos que son beneficiosos para las mujeres embarazadas. Esos ingredientes 40 son generalmente conocidos en la técnica y generalmente están compuestos por suplementos destinados a mujeres embarazadas.
- [0032] Las vitaminas preferidas para incluir en los alimentos son las vitaminas solubles en agua; vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (niacina), vitamina B5 (ácido pantoténico), vitamina B6 (piridoxina), 45 ácido fólico, vitamina B12 (cianocobalamina), biotina, colina y vitamina C, y las vitaminas solubles en grasa; vitamina D3, vitamina E y vitamina K. Las vitaminas más preferidas son ácido fólico, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, colina y vitamina C.
- [0033] Los minerales preferidos para incluir en los alimentos son calcio, fósforo, zinc, yodo, hierro, manganeso, 50 selenio, cobre y magnesio. Los minerales más preferidos son calcio, yodo, zinc y hierro.

### Régimen de administración

65

5

[0034] En este documento, el "régimen de administración" se refiere al período durante el cual se administra a las mujeres embarazadas los alimentos como se ha descrito anteriormente. Por lo tanto, el régimen de administración 55 también puede denominarse "período de administración" o simplemente que "la administración es durante" un período particular. Preferiblemente, los alimentos se administran durante al menos 4 semanas consecutivas, más preferiblemente durante al menos 6 semanas consecutivas, de la manera más preferible durante al menos 10 semanas consecutivas durante el embarazo. Se prefiere que las semanas consecutivas de administración 60 definidas anteriormente estén en el período comprendido entre la semana 12 del embarazo y el nacimiento del sujeto humano, más preferiblemente entre la semana 20 y el nacimiento del sujeto humano, de la manera más preferible entre la semana 24 y el nacimiento del sujeto humano. Por lo tanto, se prefiere que la administración continúe durante al menos 4 semanas consecutivas en el período comprendido entre la semana 12 del embarazo y el nacimiento del sujeto humano, o durante al menos 6 semanas consecutivas en el período comprendido entre la semana 12 del embarazo y el nacimiento del sujeto humano, o durante al menos 6 semanas consecutivas en el período comprendido entre la semana 20 del embarazo y el nacimiento del sujeto humano, o durante al menos 10

semanas consecutivas en el período comprendido entre la semana 20 del embarazo y el nacimiento del sujeto humano, o durante al menos 10 semanas consecutivas en el período comprendido entre la semana 24 del embarazo y el nacimiento del sujeto humano. Se prefiere que la administración continúe hasta el nacimiento del sujeto humano.

Mujer embarazada

5

10

15

20

30

35

[0035] El hijo de cualquier mujer embarazada se beneficia de la presente alimentación. Por lo tanto, el grupo de destino para el régimen de administración definido en este documento son las mujeres embarazadas en general.

[0036] Sin embargo, algunos grupos de mujeres embarazadas, en particular su progenie, pueden beneficiarse en mayor medida de la presente alimentación. Por lo tanto, en una forma realización de acuerdo con la presente invención, la mujer embarazada reside en un entorno donde existe una predisposición para ingerir una dieta de estilo occidental. En otras palabras, se prefiere que la mujer embarazada tenga una predisposición a dar a luz a un niño con un mayor riesgo de desarrollar el hábito de consumir dietas de estilo occidental. Tal predisposición puede ser una predisposición genética y/o una predisposición ambiental y puede incluir un consumo superior al promedio de las dietas de estilo occidental por parte de las propias mujeres embarazadas y/o por parientes cercanos o personas que comparten hogar con las mujeres embarazadas, ya que es más probable que un niño criado en un entorno así tenga un mayor riesgo de desarrollar hábitos alimentarios poco saludables, como el hábito de consumir dietas de estilo occidental. Una predisposición particular reside en la presencia de sujetos humanos con obesidad inducida por la dieta de estilo occidental en cercanía de las mujeres embarazadas, por ejemplo parientes cercanos o personas que comparten el hogar con las mujeres embarazadas, o en particular cuando las mujeres embarazadas sufren de obesidad inducida por una dieta de estilo occidental.

#### 25 Dieta de estilo occidental

[0037] Debe observarse que el término "dieta de estilo occidental" es distinto del término "alimento" en el contexto de la presente invención. En la técnica, se sabe que una dieta de estilo occidental es una dieta por lo general poco saludable, caracterizada por un gran contenido de lípidos (poco saludables) y un gran contenido de carbohidratos de digestión rápida, en particular sacarosa. Una dieta de estilo occidental se refiere al patrón de alimentación general de un sujeto humano y, por lo tanto, puede definirse adecuadamente por la ingesta diaria promedio o la dosis diaria promedio de componentes específicos como los lípidos. Una dieta de estilo occidental también puede denominarse "dieta alta en grasas", "dieta de cafetería" o "dieta poco saludable". Por lo general, una dieta de estilo occidental es alta en grasas y alta en grasas saturadas. Otras características de una dieta de estilo occidental incluyen un alto contenido de carbohidratos digeribles, en particular un alto contenido de sacarosa.

[0038] En este documento, "alto" se refiere a un contenido de al menos 10% más alto de lo que prescriben las recomendaciones alimentarias generales.

- [0039] En el contexto de la presente invención, la dieta de estilo occidental se define como que contiene más del 45% de lípidos, basado en las calorías totales de la ingesta diaria de alimentos, en donde el lípido contiene al menos 50% en peso de grasas saturadas, como las presentes en, por ejemplo, la crema de leche, el queso, la mantequilla clarificada, los sebos, la manteca y las carnes grasas.
- 45 [0040] Además, la dieta de estilo occidental se define como que contiene más del 50% de carbohidratos, basado en las calorías totales de la ingesta diaria de alimentos, en donde el carbohidrato contiene al menos 75% en peso de carbohidratos de digestión rápida seleccionados del grupo que consiste en glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa y almidón.
- [0041] Además, un estilo occidental se define por una alta ingesta calórica en la que la ingesta diaria recomendada de calorías se supera en al menos un 10%. Las recomendaciones dietéticas a este respecto varían con la edad y el sexo y son conocidas por la persona experta. Un ejemplo de una alta ingesta diaria de calorías son al menos 2200 kcal para una mujer adulta y al menos 2750 kcal para un hombre adulto. Se aplican límites inferiores para humanos de 18 años o menos. Finalmente, una dieta de estilo occidental se caracteriza porque se ingiere al menos 4 veces por semana durante al menos 4 semanas seguidas.

[0042] Los componentes típicos de una dieta de estilo occidental incluyen productos alimenticios que contienen una alta cantidad de ácidos grasos saturados (incluyendo grasas de la carne, grasa de la leche, mantequilla, manteca, aceite de coco, aceite de palma y/o aceite de semilla de palma).

Aplicación

60

65

[0043] Se ha descubierto que la administración de los alimentos a una mujer embarazada de un sujeto humano tiene un efecto beneficioso sobre el sujeto humano, en particular después del nacimiento. En general, se ha descubierto que dicha administración reduce y/o previene los efectos perjudiciales asociados con una dieta de estilo occidental. Además, se ha descubierto que dicha administración proporciona protección contra los efectos

perjudiciales asociados con una dieta de estilo occidental. En el contexto de la presente invención, el verbo "prevenir" también podría expresarse como "reducir el riesgo o la aparición de".

[0044] Brindar protección contra una dieta de estilo occidental implica la reducción en la aparición de efectos perjudiciales asociados con una dieta de estilo occidental. Esta forma de realización también puede expresarse como una susceptibilidad reducida a una dieta de estilo occidental, en particular a los efectos perjudiciales asociados con esta.

[0045] Los efectos perjudiciales asociados con una dieta de estilo occidental también pueden denominarse síntomas de un estilo occidental o trastornos asociados con una dieta de estilo occidental. Estos efectos perjudiciales se refieren a los efectos negativos sobre la salud de un sujeto humano que se producen como consecuencia de hábitos alimentarios poco saludables o patrones de alimentación poco saludables, en particular debidos a una dieta de estilo occidental.

15 [0046] En este documento, una "disminución" o "reducción" se refiere a una disminución observada en un sujeto que ingiere una dieta de estilo occidental y nacido de una madre que ingirió los alimentos según la invención durante el embarazo como se define en este documento, en comparación con un sujeto que ingiere una dieta de estilo occidental y nacido de una madre que no ingirió los alimentos según la invención durante el embarazo como se define en este documento. Del mismo modo, un "aumento" se refiere a un aumento observado en un sujeto que ingiere una dieta de estilo occidental y nacido de una madre que ingirió los alimentos según la invención durante el embarazo como se define en este documento, en comparación con un sujeto que ingiere una dieta de estilo occidental y nacido de una madre que no ingirió los alimentos según la invención durante el embarazo como se define en este documento.

[0047] Estos efectos preventivos de protección de la salud ante el desafío de una dieta de estilo occidental se producen en el sujeto humano cuando se administra a la mujer embarazada del sujeto humano los alimentos como se define según la invención. Sorprendentemente, se ha descubierto que estos efectos se prolongan a lo largo de la vida del sujeto. Por lo tanto, la presente administración de alimentos puede considerarse una programación de la salud del sujeto a lo largo de su vida. En una forma de realización particular, los efectos se producen en un sujeto humano de 0 a 25 años de edad, preferiblemente de 0 a 12 años, más preferiblemente de 0 a 5 años. Alternativamente, los efectos ocurren preferiblemente en un sujeto humano de 5 a 25 años de edad, preferiblemente de 15 a 25 años de edad.

#### **Ejemplo**

35

40

45

50

5

#### MATERIALES Y MÉTODOS

[0048] Dietas: se utilizaron tres dietas experimentales. Dos dietas fueron isoenergéticas (3,5 kcal/g); la dieta 1 según la invención con un contenido equilibrado de proteínas (20% del total de calorías provenientes de proteínas) y la dieta de control 2 con un mayor contenido de proteínas (55% del total de calorías provenientes de proteínas). La dieta 3 es una dieta alta en grasas y alta en sacarosa, que tiene una mayor densidad de energía (4,5 kcal/g). Toda la proteína utilizada fue de leche de vaca. La composición de las tres dietas se da en la tabla 1.

[0049] La dieta 1 es representativa de los alimentos según la invención, aunque adaptada para ratas, y tiene un contenido de proteína reducido del 6 al 12 % de energía y/o una dosis diaria de 33-66 g de proteína (dieta experimental o EXP). La dieta 2 es representativa de una dieta comparativa con un mayor contenido de proteínas. La dieta 3 es representativa de una dieta de estilo occidental (DEO) adaptada para ratas, que tiene un alto contenido de grasa (manteca de cerdo) y sacarosa, así como una alta densidad calórica.

Tabla 1: composición de la dieta

l'abia 1: composicion de la dieta			
	dieta 1 - invención	dieta 2 - comp.	dieta 3 - DEO
densidad de energía (kcal/g)	3,5	3,5	4,5
proteína total (% energía)	20	55	20
carbohidratos totales (% energía)	70	35	38
grasa total (% energía)	10	10	42
proteína de leche de vaca (g/kg)	200	530	250
maicena (g/kg)	570	287	214
sacarosa (g/kg)	92,7	45,7	214
aceite de soja (g/kg)	40	40	10
manteca de cerdo (g/kg)	0	0	215
mezcla mineral (g/kg)	35	35	35
vitaminas (g/kg)	10	10	10
celulosa (g/kg)	50	50	50
colina (g/kg)	2,3	2,3	2,3

[0050] Diseño experimental: se mantuvo en condiciones controladas (22 °C, 12:12h ciclo de luz oscura) a doce ratas Wistar hembra (Harlan) con acceso libre a comida normal y agua corriente. Después de una semana de habituación, se aparearon con machos y la mitad de ellos recibió la dieta 1 y la otra mitad recibió la dieta 2. Las madres embarazadas estaban alojadas individualmente. Al nacer, las camadas se estandarizaron a 8 crías. Todas las madres recibieron la dieta 1 después del nacimiento. Tras el destete, se eligieron 16 crías de cada grupo y se alojaron individualmente. Se seleccionaron de modo que hubiera un número máximo de familias, minimizando el efecto de las madres con una sola cría. La mitad de las crías recibió la dieta 3 y la otra mitad recibió la dieta 1, formando 4 grupos de 8 crías. Estos grupos se denominan de la siguiente manera:

10

5

- 1. Grupo EXP-DEO: dieta de gestación 1 dieta de lactancia 1 dieta de destete 3;
- 2. Grupo EXP-control: dieta de gestación 1 dieta de lactancia 1 dieta de destete 1;
- 3. Grupo control-DEO: dieta de gestación 2 dieta de lactancia 1 dieta de destete 3;
- 4. Grupo control-control: dieta de gestación 2 dieta de lactancia 1 dieta de destete 1.

15

25

30

35

[0051] Las madres fueron sacrificadas después del destete (día 22 después del nacimiento) y las crías a las 10 semanas.

[0052] Peso corporal, composición corporal y consumo de alimentos: cada animal se pesó diariamente. Se 20 administró los alimentos 3 veces por semana y se midió el consumo de la dieta cada vez. La composición corporal se determinó mediante disección tras el sacrificio. Se pesaron los órganos y el tejido adiposo.

[0053] Metabolitos en plasma: se obtuvieron muestras de sangre después de un ayuno de 12 h, 2 días antes del sacrificio. Se recogió sangre en EDTA y se centrifugó a 3000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Los plasmas se almacenaron a -20 °C. Se usaron para analizar triglicéridos usando un analizador químico automático Olympus AU

[0054] Triglicéridos hepáticos: los triglicéridos en el hígado se midieron mediante un método descrito por Arakawa et al. Endocr J 2011; 58 (3): 161-70. Las muestras se mezclaron en un tampón (NaCl 150 mM, tris 10 mM, tritón al 0,1%) con un ultraturrax, y se analizaron mediante ensayos enzimáticos colorimétricos (Randox).

[0055] Diámetro de las células adiposas: el análisis de celularidad se determinó en el tejido adiposo periovárico según lo descrito por Briquet-Laugier et al. Am J Physiol 1994, 267: E439-46). Poco después del tratamiento con colagenasa de una alícuota de tejido adiposo, se obtuvieron imágenes de adipocitos aislados de un microscopio equipado con una cámara y se realizó la medición de -1000 diámetros celulares utilizando AxioVision Rel. 4.5 (Zeiss, Le Pecq, Francia).

#### **RESULTADOS**

40 [0056] Peso e ingesta de alimentos: al nacer, la dieta de gestación no había tenido un efecto significativo sobre el peso al nacer, el tamaño de la camada y el peso de la camada. Durante la lactancia (días 0 a 22), las crías de madres que habían recibido la dieta de control 2 durante la gestación ganaron menos peso que las crías de control (p <0,05 desde el día 10 hasta el final de la lactancia, figura 1). El aumento de peso adecuado es de suma importancia para los recién nacidos para garantizar un crecimiento óptimo.

45

50

55

[0057] Las crías que recibieron la dieta 3 de estilo occidental después del destete ganaron más peso solo cuando sus madres habían recibido la dieta de control 2 durante la gestación (control-control frente a control-DEO: p <0,05 desde el día 52, pero no hubo una diferencia significativa entre EXP-control y EXP- DEO, figura 2). Sin embargo, cuando las crías recibieron la dieta de control, no hubo diferencias significativas en el aumento de peso entre los grupos. Estas crías de control-DEO, que ganaron más peso, también ingirieron más energía que las demás (datos no mostrados). La interacción entre la dieta de gestación de la madre y la dieta después del destete de la cría es significativa (p = 0,046). Notablemente, la ingesta de energía del grupo control-DEO es significativamente mayor que el grupo control-control, pero el grupo EXP-DEO no ingirió significativamente más energía.

[0058] Tejido adiposo: la dieta de estilo occidental, que se sabe que es una dieta obesogénica, tuvo un efecto sobre el peso del tejido adiposo visceral solo en crías nacidas de madres que habían ingerido la dieta de control durante la gestación. La interacción entre la dieta de gestación y la dieta después del destete fue significativa (p = 0,043), lo que significa que el efecto de la DEO en las crías depende de la dieta de gestación de la madre. Por lo tanto, las crías control-DEO tenían más tejido adiposo visceral que las crías control-control (p = 0,038), mientras 60 que no hubo una diferencia significativa entre las crías EXP-control y EXP-DEO (figura 3A). Del mismo modo, las crías EXP-DEO desarrollaron significativamente menos tejido adiposo periovárico (sin diferencia significativa en comparación con las crías control EXP) en comparación con el grupo control-DEO (aumento significativo en

comparación con las crías control-control, p = 0,04, datos no mostrados).

65 [0059] Las crías de las madres de control desarrollaron adipocitos más pequeños (p = 0,069, figura 3B). Asociado con un mayor peso del tejido adiposo, esto significa que el grupo control-DEO tenía más adipocitos en comparación

con el grupo EXP-DEO. Parecen haber desarrollado hiperplasia del tejido adiposo tras el consumo de la dieta de estilo occidental. Los niveles de triglicéridos en sangre en ayunas y el contenido de triglicéridos hepáticos aumentaron para todas las crías DEO en comparación con las crías de control, independientemente de la dieta de gestación (datos no mostrados).

5

#### **REIVINDICACIONES**

- 1. Dieta que tiene un contenido promedio de proteína diaria del 6 al 12%, basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de una mujer mientras está embarazada de un sujeto humano, para reducir y/o prevenir los efectos o síntomas perjudiciales asociados con una dieta de estilo occidental del sujeto humano o para proporcionar protección contra el desafío que supone para la salud una dieta de estilo occidental en el sujeto humano, en donde la dieta se administra a la mujer embarazada, y en donde los efectos o síntomas perjudiciales o el desafío para la salud incluyen al menos uno seleccionado del grupo que consiste en adiposidad visceral, aumento del peso corporal total, aumento del peso del tejido adiposo visceral, aumento del peso del tejido adiposo periovárico.
- 2. Dieta para su uso según la reivindicación 1, en la que la dieta tiene un contenido promedio diario de proteína del 8 al 10%, basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de la mujer.
- 15 3. Dieta para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la dieta tiene una dosis diaria promedio de 44 a 55 gramos de proteína.
  - 4. Dieta para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la dieta tiene un contenido promedio de lípidos del 15 al 40% y un contenido promedio de carbohidratos del 40 al 75%, basado en las calorías totales de la ingesta diaria total de alimentos de mujer.
  - 5. Dieta para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la administración es diaria durante al menos 4 semanas consecutivas durante el período comprendido entre la semana 12 del embarazo y el nacimiento del sujeto humano.
  - 6. Dieta para su uso según la reivindicación 5, en la que la administración es diaria durante al menos 10 semanas consecutivas durante el período comprendido entre la semana 20 del embarazo y el nacimiento del sujeto humano.
- 7. Dieta para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la mujer embarazada reside en un entorno donde existe una predisposición para la ingesta de una dieta de estilo occidental.

10

5

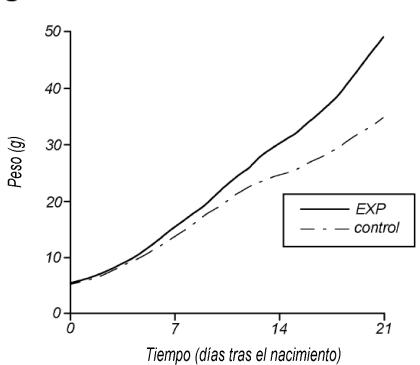
10

25

20

30





# Fig. 2

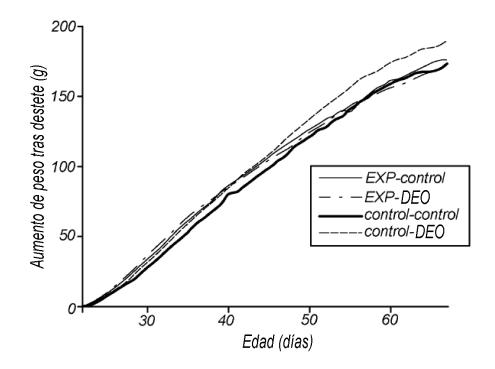
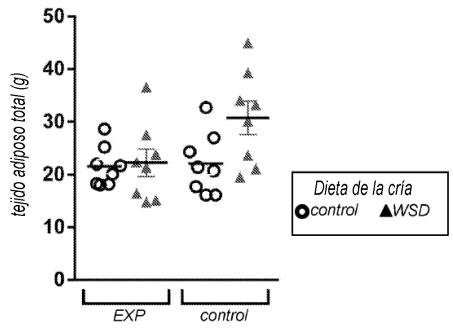
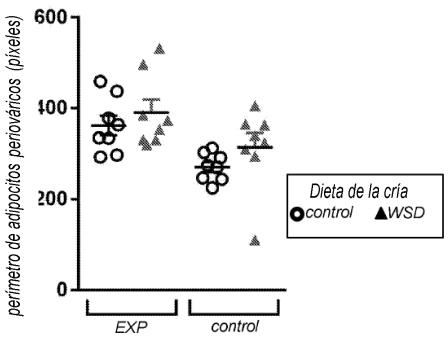


Fig. 3a



Dieta de la madre durante la gestación

Fig. 3b



Dieta de la madre durante la gestación