República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0708378-5 A2**

BRPI0708378A2

(22) Data de Depósito: 19/02/2007
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/202 2006.01
A61P 3/04 2006.01

(54) Título: **USO DE DHA E ARA NA PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE OBESIDADE**

(30) Prioridade Unionista: 28/02/2006 US 60/777,345

(73) Titular(es): Bristol-Myers Squibb CO., Cornell Research Foundation

(72) Inventor(es): Joshua C. Anthony, Kristin L. Morris, Steven C. Rumsey, Thomas J. Brenna

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007004421 de 19/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/100561de 07/09/2007

(57) Resumo: USO DE DHA E ARA NA PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE OBESIDADE. A presente invenção refere-se a um novo método para a prevenção ou tratamento de obesidade em um indivíduo. O método compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de DHA e ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, a um indivíduo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE DHA E ARA NA PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE OBESIDADE".**

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

(1) Campo da Invenção

A presente invenção refere-se, de modo geral, a um método para a prevenção ou tratamento de obesidade.

(2) Descrição da Técnica Relacionada

Nos Estados Unidos, mais de 25% dos adultos e mais de 14% das crianças e adolescentes são obesos. A obesidade é uma condição médica que leva vários fatores em conta, tais como um índice de massa corporal (BMI) e circunferência da cintura. Por exemplo, se um homem tem um BMI acima de 30 e tem uma circunferência da cintura que é maior do que 1,016 m (40 polegadas), ele pode ser considerado obeso. A obesidade é também determinada baseado em uma comparação da quantidade de tecido adiposo, um tecido conectivo especializado que funciona como o principal local de armazenamento de gordura, versus músculo magro no corpo. A obesidade causa morbidade significativa, expectativa de vida reduzida e foi mostrado que contribui para a pressão sanguínea elevada, problemas de respiração, derrame, doenças cardíacas, diabetes, hiperlipidemia, níveis altos de colesterol, doença da vesícula biliar, gota, alguns tipos de câncer e osteoartrite.

Há evidência de que a obesidade vai da infância à idade adulta. Zive, M.M. e colaboradores, *Infant-feeding Practices and Adiposity in 4-y-old Anglo- and Mexican-Americans*, Am. J. Clin. Nutr. 55: 1104-1108 (1992). Na verdade, estudos descobriram que um terço dos adultos obesos foram crianças obesas e 50% dos adolescentes obesos foram obesos na infância. Mulhins, A.G., *The Prognosis in Juvenile Obesity*, Arch. Dis. Childhood 33: 307-314 (1958); Poskitt, E.M.E., *The Fat Child*. Clin. Paediatr. Endocrin. 141-158 (1981).

Embora a obesidade no adulto possa ser facilmente medida através do BMI e circunferência da cintura, o mesmo não se aplica aos bebês

ou crianças. Pesquisadores e clínicos concordam que uma avaliação da composição corporal, a qual é uma medida da quantidade de massa corporal que está presente como gordura, osso e músculo magro, proporciona uma medição muito melhor do crescimento e estado nutricional em bebês ou crianças do que medições de comprimento e peso. Assim, o melhor meio para prevenir o início de obesidade na infância, adolescência ou idade adulta pode ser melhorar a composição corporal na infância.

Portanto, seria benéfico proporcionar uma composição que pudesse melhorar a composição corporal de bebês e crianças e, assim, prevenir o início de obesidade na infância, adolescência ou idade adulta. Além disso, seria benéfico proporcionar uma fórmula ou suplemento nutricional para bebês contendo tal composição de forma a melhorar a composição corporal de bebês e crianças.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Resumidamente, a presente invenção é dirigida a um novo método para a prevenção ou tratamento de obesidade em um indivíduo, o método compreendendo administração, ao indivíduo, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de DHA ou ARA, sozinho ou em combinação um com o outro. O indivíduo pode ser um bebê ou uma criança.

A invenção é também dirigida a um novo método para aumento da massa muscular magra e redução de tecido adiposo de um indivíduo, o método compreendendo administração, ao indivíduo, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de DHA ou ARA, sozinho ou em combinação um com o outro. Além disso, a invenção é dirigida a um método para aumento da expressão de IL-15 no músculo esquelético de um indivíduo, o método compreendendo administração, ao indivíduo, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de DHA ou ARA, sozinho ou em combinação um com o outro. A invenção é, adicionalmente, dirigida a um método para diminuição da expressão de IL-15 no tecido adiposo subcutâneo do indivíduo, o método compreendendo administração, ao indivíduo, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de DHA ou ARA, sozinho ou em combinação um com o outro.

Ainda, a invenção é dirigida a um método para aumento da expressão de adiponectina no músculo esquelético de um indivíduo, o método compreendendo administração, ao indivíduo, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de DHA ou ARA, sozinho ou em combinação um com o outro. Além disso, a invenção é dirigida a um método para diminuição da expressão do receptor de leptina hepático em um indivíduo, o método compreendendo administração, ao indivíduo, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de DHA ou ARA, sozinho ou em combinação um com o outro.

Dentre as diversas vantagens que se descobriu serem obtidas pela presente invenção, está o fato de que ela previne o início de ou trata a obesidade. A invenção aumenta a quantidade de músculo magro no corpo e reduz a quantidade de tecido adiposo. Como tal, a invenção pode também prevenir a ocorrência de muitas doenças e distúrbios associados à obesidade.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

Referência agora será feita em detalhe às modalidades da invenção, um ou mais exemplos dos quais são apresentados abaixo. Cada exemplo é proporcionado para fins de explicação da invenção, não uma limitação da invenção. Na verdade, será evidente para aqueles versados na técnica que várias modificações e variações podem ser feitas na presente invenção, sem se desviar do escopo ou espírito da invenção. Por exemplo, as características ilustradas ou descritas como parte de uma modalidade, podem ser usadas em outra modalidade para proporcionar ainda outra modalidade.

Assim, se pretende que a presente invenção abranja tais modificações e variações como dentro do escopo das reivindicações em anexo e seus equivalentes. Outros objetivos, características e aspectos da presente invenção são descritos em ou são óbvios a partir da descrição detalhada a seguir. Será entendido por aqueles versados na técnica que a presente discussão é uma descrição de modalidades exemplificativas somente e não se destina a ser limitativa dos aspectos mais amplos da presente invenção.

Conforme usado aqui, o termo "super-regular" significa um efeito

regulatório positivo sobre a expressão de genes.

O termo "sub-regular" significa um efeito regulatório negativo sobre a expressão de genes.

Conforme usado aqui o termo "expressão" significa a conversão de informação genética codificada em um gene ao RNA mensageiro (mRNA), RNA de transferência (tRNA) ou RNA ribossômico (rRNA) através de transcrição.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade que resulta em uma melhora ou remediação da doença, distúrbio ou sintomas da doença ou condição.

O termo "bebê" significa um ser humano pós-natal que tem menos de cerca de 1 ano de idade.

O termo "criança" significa um ser humano que tem entre cerca de 1 ano e 12 anos de idade. Em algumas modalidades, uma criança tem entre as idades de cerca de 1 e 6 anos. Em outras modalidades, uma criança tem entre as idades de cerca de 7 e 12 anos.

Conforme usado aqui, o termo "fórmula para bebês" significa uma composição que satisfaz os requisitos de nutriente de um bebê, sendo um substituto para o leite humano. Nos Estados Unidos, os conteúdos de uma fórmula para bebês são orientados por regulamentações federais apresentadas em 21 C.F.R. Seções 100, 106, e 107. Essas regulamentações definem os níveis de macronutrientes, vitaminas, minerais e outros ingredientes, em um esforço para estimular as propriedades nutricionais e outras propriedades do leite materno.

De acordo com a presente invenção, os inventores descobriram um novo método para a prevenção ou tratamento de obesidade em um indivíduo o qual compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido araquidônico (ARA) ao indivíduo.

Na verdade, foi mostrado na presente invenção que a administração de DHA ou ARA, sozinho ou em combinação um com o outro, aumenta a expressão de interleucina-15 (IL-15) no músculo esquelético e diminui a

expressão de IL-15 em tecido adiposo subcutâneo, indicando que a administração de DHA ou ARA, sozinho ou em combinação um com o outro, contribui para alteração da composição corporal de um bebê ou criança para ter mais músculo magro e menos tecido adiposo gorduroso.

A IL-15 é uma citocina a qual é altamente expressa em tecido muscular esquelético e a qual tem efeitos anabólicos sobre a proteína do músculo esquelético. Isso estimula a síntese de proteína de fibra do músculo esquelético e inibe a degradação da proteína. Quinn, L.S. e colaboradores, *Interleukin-15: A Novel Anabolic citokine for skeletal muscle*, Endocrinol. 136: (8)3669-3672 (1995). Também foi mostrado que a administração de IL-15 inibe o depósito de tecido adiposo branco, possivelmente tendo um efeito direto sobre tal tecido. Alvarez, B. e colaboradores, *Effects of Interleukin-15 (IL-15) on Adiposo Tissue Mass in Rodent Obesity Models: Evidence for Direct IL-15 Action on Adiposo Tissue*, Biochimica et Biophysica Acta 1570: 33-37 (2002).

Através da estimulação do crescimento de músculo e inibição de crescimento de tecido adiposo, o método da presente invenção pode alterar a composição corporal e pode ser útil no tratamento de obesidade. *Id.* Na verdade, foi sugerido que alterações em receptores de IL-15 seriam responsáveis por alguns tipos de obesidade. *Id.* Assim, os efeitos de DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, sobre a expressão de IL-15 são úteis na alteração da composição corporal de bebês e crianças e possivelmente na prevenção da obesidade posteriormente na vida.

Também foi mostrado que a presente invenção aumenta a expressão do receptor-2 de adiponectina no músculo esquelético. A adiponectina é um hormônio de proteína produzido e secretado exclusivamente pelo tecido adiposo que regula o metabolismo de lipídios e glicose. Ela media as atividades de quínase de proteína ativada aumentada (AMPK) e atividades de ligante de receptor de (PPAR)-α proliferador de peroxissoma-ativado, bem como oxidação de ácido graxo e captação de glicose pela adiponectina de comprimento total. Expressão aumentada de adiponectina no músculo esquelético aumenta a oxidação de ácido graxo no músculo esquelético.

Os níveis hormonais estão inversamente correlacionados com o índice de massa corporal e obesidade. Assim, foi sugerido que uma expressão aumentada de adiponectina preveniria ou trataria a obesidade. Haluzik, M. e colaboradores, *Adiponectin and Its Role in the Obesity-Induced Insulin*, Physiol. Res. 53: 123-129 (2004). Tendo em vista que a presente invenção mostrou que DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, aumenta a expressão de receptor-2 de adiponectina no músculo esquelético, assim, aumentando os níveis de adiponectina, o método da presente invenção é útil na alteração da composição corporal e prevenção ou tratamento de obesidade.

A presente invenção, adicionalmente, mostra que a suplementação com DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, reduz a expressão do receptor de leptina hepático. A leptina é um hormônio produzido por tecido adiposo branco que está envolvido no metabolismo de energia e regulação de peso corporal. A leptina opera como um fator em circulação que envia um sinal de saciedade ao hipotálamo, assim, suprindo o apetite. Também foi mostrado que a leptina aumenta o dispêndio de energia, medida como consumo aumentado de oxigênio, temperaturas corporais maiores e perda de tecido adiposo. Assim, em indivíduos que não têm quaisquer defeitos genéticos no gene de obesidade (ob), os quais codificam leptina, níveis aumentados de leptina em circulação estão correlacionados a menos tecido adiposo.

Dados sugerem que o fígado é a fonte primária de receptor solúvel de leptina em circulação (sOb-R), a qual captura a leptina livre e limita a ação da leptina. O método da presente invenção mostra que o DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, pode sub-regular a expressão do receptor de leptina no fígado. Através de diminuição da expressão do receptor de leptina, mais leptina permanece em circulação, assim, contribuindo para uma redução no tecido adiposo.

Na presente invenção, foi mostrado que a administração de DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, a bebês e crianças altera a composição corporal, tendo maiores quantidades de músculo magro

e uma menor quantidade de tecido adiposo. DHA e ARA são ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCPUFA) os quais foi anteriormente mostrado que contribuem para a saúde e crescimento de bebês. Especificamente, foi mostrado que o DHA e ARA sustentam o desenvolvimento e manutenção do cérebro, olhos e nervos de bebês. Birch, E. e colaboradores., *A Randomized Controlled Trial of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation of Formula in Term Infants after Weaning at 6 Weeks of Age*, Am. J. Clin. Nutr. 75: 570-580 (2002). Clandinin, M. e colaboradores, *Formulas with Docosahexaenoic Acid (DHA) and Arachidonic Acid (ARA) Promote Better Growth and Development Scores in Very-Low-Birth-Weight Infants (VLBW)*, Pediatr. Res. 51: 187A-188A (2002). DHA e ARA são, tipicamente, obtidos através do leite materno em bebês que são alimentados no peito. Em bebês que são alimentados por fórmulas, contudo, DHA e ARA devem ser suplementados na dieta.

Embora tenha sido mostrado que o DHA e ARA são benéficos para o desenvolvimento do cérebro, olhos e nervos em bebês, não foi anteriormente mostrado que o DHA e ARA têm qualquer efeito sobre a prevenção ou tratamento de obesidade. Os efeitos positivos de DHA e ARA na prevenção e tratamento de obesidade foram surpreendentes e inesperados.

Em algumas modalidades da presente invenção, o indivíduo precisa de prevenção ou tratamento de obesidade. O indivíduo pode estar em risco em virtude de prédisposição genética, dieta, estilo de vida, doenças, distúrbios e semelhantes. Em determinadas modalidades, o indivíduo é um bebê ou criança. Nessas modalidades, o bebê ou criança pode precisar de prevenção ou tratamento de obesidade.

Na presente invenção, a forma de administração de DHA e ARA não é crítica, contanto que uma quantidade terapeuticamente eficaz seja administrada ao indivíduo. Em algumas modalidades, o DHA e ARA são administrados a um indivíduo via comprimidos, pílulas, encapsulações, pequenas cápsulas, gelcaps, cápsulas, gotas oleosas ou sachês. Em outra modalidade, o DHA e ARA são adicionados a um produto alimentício ou bebida e consumidos. O produto alimentício ou bebida pode ser um produto nutricio-

nal para crianças, tal como uma fórmula de transição, leite para crescimento ou leite em pó ou o produto pode ser um produto nutricional para bebês, tal como uma fórmula para bebês.

Em determinadas modalidades, o indivíduo é um bebê. Nessas modalidades, o DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, pode ser suplementado em uma fórmula para bebês a qual pode, então, ser alimentada ao bebê.

Em uma modalidade, a fórmula para bebês para uso na presente invenção é nutricionalmente completa e contém tipos e quantidades adequadas de lipídio, carboidrato, proteína, vitaminas e minerais. Uma quantidade de lipídio ou gordura pode, tipicamente, variar de cerca de 3 a cerca de 7 g/100 kcal. Uma quantidade de proteína pode, tipicamente, variar de cerca de 1 a cerca de 5 g/100 kcal. Uma quantidade de carboidratos pode, tipicamente, variar de cerca de 8 a cerca de 12 g/100 kcal. Fontes de proteína podem ser qualquer uma usada na técnica, por exemplo, leite desnatado, proteína de soro, caseína, proteína de soja, proteína hidrolisada, aminoácidos e semelhantes. Fontes de carboidrato podem ser qualquer uma usada na técnica, por exemplo, lactose, glicose, sólidos de xarope de milho, maltodextrinas, sacarose, amido, sólidos de xarope de arroz e semelhantes. Fontes de lipídio podem ser qualquer uma usada na técnica, por exemplo, óleos vegetais, tal como óleo de palma, óleo de canola, óleo de milho, óleo de soja, palmoleína, óleo de coco, óleo de triglicerídeo de cadeia média, óleo de girassol com elevado teor de ácido oléico, óleo de açafrão com elevado teor de ácido oléico e semelhantes.

Convenientemente, uma fórmula para bebês comercialmente disponível pode ser usada. Por exemplo, as fórmulas Enfalac, Enfamil®, Enfamil® Premature, Enfamil® com Ferro, Lactofree®, Nutramigen®, Pregestimil®, e ProSobee® (disponíveis da Mead Johnson & Company, Evansville, IN, E.U.A.) podem ser suplementadas com níveis adequados de DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, e usadas na prática do método da invenção. Adicionalmente, Enfamil® LIPIL®, a qual contém níveis eficazes de DHA e ARA, está comercialmente disponível e pode ser utilizada

na presente invenção.

O método da invenção requer a administração de DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro. Nessa modalidade, a proporção em peso de ARA:DHA é, tipicamente, de cerca de 1:3 a cerca de 9:1. Em uma modalidade da presente invenção, essa proporção é de cerca de 1:2 a cerca de 4:1. Em ainda outra modalidade, a proporção é de cerca de 2:3 a cerca de 2:1. Em uma modalidade particular, a proporção é cerca de 2:1. Em outra modalidade particular da invenção, a proporção é cerca de 1:1,5. Em outras modalidades, a proporção é cerca de 1:1,3. Em ainda outras modalidades, a proporção é cerca de 1:1,9. Em uma modalidade particular, a proporção é cerca de 1,5:1. Em uma outra modalidade, a proporção é cerca de 1,47:1.

Em determinadas modalidades da invenção, o nível de DHA está entre cerca de 0,0% e 1,00% de ácidos graxos em peso. Assim, em determinadas modalidades, o ARA sozinho pode tratar ou reduzir a obesidade.

O nível de DHA pode ser cerca de 0,32% em peso. Em algumas modalidades, o nível de DHA pode ser cerca de 0,33% em peso. Em outra modalidade, o nível de DHA pode ser cerca de 0,64% em peso. Em outra modalidade, o nível de DHA pode ser cerca de 0,67% em peso. Em ainda outra modalidade, o nível de DHA pode ser cerca de 0,96% em peso. Em uma outra modalidade, o nível de DHA pode ser cerca de 1,00% em peso.

Em modalidades da invenção, o nível de ARA está entre 0,0% e 0,67% de ácidos graxos, em peso. Assim, em determinadas modalidades da invenção, DHA sozinho pode tratar ou reduzir a obesidade. Em outra modalidade, o nível de ARA pode ser cerca de 0,67% em peso. Em outra modalidade, o nível de ARA pode ser cerca de 0,5% em peso. Em ainda outra modalidade, o nível de DHA pode estar entre cerca de 0,47% e 0,48% em peso.

A quantidade eficaz de DHA em uma modalidade da presente invenção é, tipicamente, de cerca de 3 mg por kg de peso corporal por dia a cerca de 150 mg por kg de peso corporal por dia. Em uma modalidade da invenção, a quantidade é de cerca de 6 mg por kg de peso corporal por dia a cerca de 100 mg por kg de peso corporal por dia. Em outra modalidade, a

quantidade é de cerca de 15 mg por kg de peso corporal por dia a cerca de 60 mg por kg de peso corporal por dia.

A quantidade eficaz de ARA em uma modalidade da presente invenção é, tipicamente, de cerca de 5 mg por kg de peso corporal por dia a cerca de 150 mg por kg de peso corporal por dia. Em uma modalidade da presente invenção, a quantidade varia de cerca de 10 mg por kg de peso corporal por dia a cerca de 120 mg por kg de peso corporal por dia. Em outra modalidade, a quantidade varia de cerca de 15 mg por kg de peso corporal por dia a cerca de 90 mg por kg de peso corporal por dia. Em ainda outra modalidade, a quantidade varia de cerca de 20 mg por kg de peso corporal por dia a cerca de 60 mg por kg de peso corporal por dia.

A quantidade de DHA na fórmula para bebês para uso na presente invenção varia, tipicamente, de cerca de 2 mg/100 quilocalorias (kcal) a cerca de 100 mg/100 kcal. Em outra modalidade, a quantidade de DHA varia de cerca de 5 mg/100 kcal a cerca de 75 mg/100 kcal. Em ainda outra modalidade, a quantidade de DHA varia de cerca de 15 mg/100 kcal a cerca de 60 mg/100 kcal.

A quantidade de ARA na fórmula para bebês para uso na presente invenção varia, tipicamente, de cerca de 4 mg/100 quilocalorias (kcal) a cerca de 100 mg/100 kcal. Em outra modalidade, a quantidade de ARA varia de cerca de 10 mg/100 kcal a cerca de 67 mg/100 kcal. Em ainda outra modalidade, a quantidade de ARA varia de cerca de 20 mg/100 kcal a cerca de 50 mg/100 kcal. Em uma modalidade particular, a quantidade de ARA varia de cerca de 25 mg/100 kcal a cerca de 40 mg/100 kcal. Em uma modalidade, a quantidade de ARA é cerca de 30 mg/100 kcal.

A fórmula para bebês suplementada com óleos contendo DHA e ARA para uso na presente invenção pode ser feita usando métodos padrões conhecidos na técnica. Por exemplo, uma quantidade equivalente de um óleo o qual está normalmente presente na fórmula para bebês, tal como óleo de girassol com elevado teor de ácido oléico, pode ser substituída por DHA e ARA.

A fonte de ARA e DHA pode ser qualquer fonte conhecida na

técnica, tal como óleo marinho, óleo de peixe, óleo de uma única célula, lipídio de gema de ovo, lipídio de cérebro e semelhantes. O DHA e o ARA podem estar na forma natural, contanto que o restante da fonte de LCPUFA não resulte em qualquer efeito prejudicial substancial no bebê. Alternativamente, o DHA e o ARA podem ser usados na forma refinada.

A fonte de LCPUFA pode ou não pode conter ácido eicosapentaenóico (EPA). Em algumas modalidades, o LCPUFA usado na invenção contém pouco ou nenhum EPA. Por exemplo, em determinadas modalidades, a fórmula para bebês usada aqui contém menos de cerca de 20 mg/100 kcal de EPA; em algumas modalidades, menos de cerca de 10 mg/100 kcal de EPA; em outras modalidades, menos de cerca de 5 mg/100 kcal de EPA; e, em ainda outras modalidades, substancialmente nenhum EPA.

Fontes de DHA e ARA podem ser óleos de uma única célula, conforme ensinado nas Patentes U.S. Nºs 5.374.657, 5.550.156 e 5.397.591, as descrições das quais são incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

Em uma modalidade da presente invenção, DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, é suplementado na dieta de um bebê a partir do nascimento até o bebê atingir cerca de um ano de idade. Em uma modalidade particular, o bebê pode ser um bebê prematuro. Em outra modalidade da invenção, DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, são suplementados na dieta de um indivíduo a partir do nascimento até o indivíduo atingir cerca de dois anos de idade. Em outras modalidades, DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, são suplementados na dieta de um indivíduo durante o tempo de vida do indivíduo. Assim, em modalidades particulares, o indivíduo pode ser uma criança, adolescente ou adulto.

Em uma modalidade, o indivíduo da invenção é uma criança entre as idades de um e seis anos. Em outra modalidade, o indivíduo da invenção é uma criança entre as idades de sete e vinte anos. Em modalidades particulares, a administração de DHA a crianças entre as idades de um e vinte anos é eficaz no tratamento ou prevenção de obesidade. Em outras

modalidades, a administração de DHA e ARA a crianças entre as idades de um e vinte anos é eficaz no tratamento ou prevenção de obesidade.

Em determinadas modalidades da invenção, DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, é eficaz no tratamento ou prevenção de obesidade em um animal. O animal pode ser um que precisa de tal prevenção ou tratamento. O animal é, tipicamente, um mamífero, o qual pode ser animais domésticos, de fazenda, de zoológico, esportivos ou de estimação, tais como cachorros, cavalos, gatos, gado e semelhantes.

A presente invenção é também dirigida ao uso de DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de obesidade. Nessa modalidade, o DHA ou ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, pode ser usado para preparar um medicamento para o tratamento ou prevenção de obesidade em qualquer humano ou neonato animal. Em algumas modalidades, o animal precisa de tratamento ou prevenção de obesidade.

Os exemplos a seguir descrevem várias modalidades da presente invenção. Outras modalidades dentro do escopo das reivindicações aqui serão evidentes para aqueles versados na técnica considerando-se a especificação ou prática da invenção conforme descrito aqui. Pretende-se que a especificação, junto com os exemplos, seja considerada como sendo exemplificativa somente, com o escopo e espírito da invenção sendo orientados pelas reivindicações as quais seguem aos exemplos. Nos exemplos, todos os percentuais são fornecidos em uma base em peso, a menos que de outro modo indicado.

Exemplo 1

Esse exemplo descreve os resultados de suplementação de DHA e ARA no aperfeiçoamento da composição corporal.

Métodos

Animais

Todo o trabalho com animais ocorreu na Southwest Foundation for Biomedical Research (SFBR) localizada em San Antonio, TX. Os protocolos com animais foram aprovados pela SFBR e o Cornell University Instituti-

onal Animal Care and Use Committee (IACUC). As características dos animais são resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Características de Babuínos Neonatal

Número de animais	14
Sexo	10 fêmeas, 4 machos
Idade de concepção ao parto (dias)	181,8 ± 6,2
Peso ao nascer (g)	860,3 ± 150,8
Peso a 12 semanas (g)	1519,1 ± 280,7
Ganho de peso (g)	658,8 ± 190,4

Catorze babuínos prenhes tiveram parto espontâneo em torno de 182 dias de gestação. Os neonatos foram transferidos para o viveiro a 24 horas do nascimento e aleatoriamente distribuídos a um de três grupos de dieta. Os animais foram alojados em incubadoras fechadas até 2 semanas de idade e, então, movidos para gaiolas individuais de aço inoxidável em um viveiro com acesso controlado. Temperaturas ambientes foram mantidas em temperaturas entre 24,4°C a 27,7°C (76ºF a 82ºF), com um ciclo de 12 horas de claro/escuro. Eles foram alimentados com fórmulas experimentais até 12 semanas de vida.

Dietas

Os animais foram atribuídos a uma de três fórmulas experimentais, com concentrações de LCPUFA apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Composição de LCPUFA na fórmula

	C	L	L3
DHA (%, peso/peso)	0	0,42±0,02	1,13±0,04
DHA (mg/100 kcal)	0	21,3±1,0	62,8±1,9
ARA (%, peso/peso)	0	0,77±0,02	0,71±0,01
ARA (mg/100 kcal)	0	39,4±0,9	39,2±0,7

As concentrações alvos foram ajustadas conforme mostrado entre parênteses e as dietas foram formuladas com excesso para levar em conta a variabilidade analítica e fabricação e/ou possíveis perdas durante armazenamento. As fórmulas de controle (C) e L com teor moderado de

DHA, são fórmulas para bebês humanos comercialmente disponíveis Enfamil® e Enfamil LIPIL®, respectivamente. A fórmula L3 tinha uma concentração equivalente de ARA e foi ajustada em três vezes a concentração de DHA.

As fórmulas foram fornecidas pela Mead Johnson & Company (Evansville, IN) na forma pronta para alimentação. Cada dieta foi tampada em latas às quais foram atribuídos dois códigos de cores diferentes para enganar os investigadores. Foi oferecida aos animais 0,028 kg (1 onça) da fórmula quatro vezes ao dia às 07:00, 10:00, 13:00 e 16:00, com uma alimentação adicional durante as 2 primeiras noites. No dia 3 e depois, aos neonatos foram oferecidas 0,112 kg (4 onças) no total; quando eles consumiram a quantidade toda, a quantidade oferecida foi aumentada em incrementos diários de 0,056 kg (2 onças). Os neonatos foram alimentados manualmente durante os primeiros 7-10 dias, até a alimentação independente ser estabelecida.

Crescimento

O crescimento neonatal foi avaliado usando medições de peso corporal, registradas duas ou três vezes por semana. Os dados de circunferência da cintura e comprimento crânio-caudal foram obtidos semanalmente para cada animal. Os pesos dos órgãos foram registrados na necropsia a 12 semanas.

Amostragem

Os animais foram anestesiados e sacrificados através de flebotomia a 84,57 ± 1,09 dias. O sangue foi coletado em tubos Vacutainer contendo EDTA e as células sanguíneas vermelhas (RBC) e o plasma foram separados através de centrifugação. Os olhos e um hemisfério do cérebro foram removidos e imediatamente dissecados. As estruturas do sistema nervoso central (SNC) foram dissecadas por um neurologista experiente, pesadas, congeladas rapidamente em nitrogênio líquido e armazenadas a -80°C até serem analisadas em sua totalidade. A retina e uma amostra de um grama do ventrículo esquerdo e lóbulo direito do fígado foram removidas e tratadas similarmente.

Tecidos foram coletados do músculo esquelético, subcutâneo e tecido adiposo visceral e fígado e isolados para análise de expressão em microarranjo de DNA.

Análise

Lipídios totais foram extraídos de homogenatos teciduais usando o método de Bligh e Dyer. Metil ésteres de ácido graxo (FAME) foram preparados usando hidróxido de sódio e trifluoreto de boro a 14% (BF_3) em metanol e foi analisado através de cromatografia gasosa (HP 5890; coluna BPX-70, SGE, Austin, TX), usando como veículo gás H_2, conforme descrito previamente. As identidades de ácido graxo (FA) foram determinadas através de espectrometria de massa aleatória por ionização química covalente de aduto e, então, quantificadas usando heptadecanoato de metila como um padrão interno e fatores de resposta derivados de uma mistura de FAME com peso igual. As concentrações FA são expressas como peso percentual dos ácidos graxos totais de 14 a 24 carbonos.

Estatísticas

Os dados são expressos como média ± SD. Análise estatística foi conduzida usando análise de variância (ANOVA) para testar a hipótese de médias equivalentes para medições tomadas em 12 semanas e a correção de Tukey foi usada para controlar comparações múltiplas. Alterações no consumo da fórmula, peso corporal, circunferência da cintura e comprimento crânio-caudal ao longo do tempo foram testados com um modelo de regressão de coeficiente aleatório para comparar grupos com LCPUFA (L, L3) com o controle (C). As análises foram realizadas usando SAS for Windows 9.1 (SAS Institute, Cary, NC) com significância declarada a $p < 0,05$.

Resultados

Crescimento

Não há nenhuma diferença significativa no consumo da fórmula entre os grupos com LCPUFA e o grupo C ao longo do tempo ($p = 0,64$). Similarmente, nenhuma mudança significativa ao longo do tempo foi encontrada para o peso corporal (BW, $p = 0,47$), a circunferência da cintura ($p = 0,68$), comprimento crânio-caudal (CRL, $p = 0,38$) ou a proporção BW/CRL

($p > 0,50$) (dados não apresentados). Não há nenhuma diferença significativa nos dados a 12 semanas para essas medidas de antropometria. Não há nenhuma diferença significativa e nenhuma tendência nos pesos dos órgãos a 12 semanas, expressos como um percentual do peso corporal (BW), para o cérebro, fígado, timo, baço, coração, pulmões, o rim direito ou o pâncreas.

Ácidos graxos no fígado e coração

O aumento de DHA na fórmula elevou significativamente as concentrações de DHA no fígado; os grupos L e L3 tinham 2,2 e 3,6 vezes mais DHA do que o grupo C, respectivamente. Em contraste ao DHA, ARA na dieta aumentou os níveis no fígado no grupo L; ARA caiu 14,3% do grupo L para o L3. As concentrações do produto de alongamento de ARA, ácido adrênico (AdrA), eram significativamente mais altas no grupo C (0,99 ± 0,13%) com relação a L e L3. Uma tendência similar, mas não significativa, foi observada para o ácido docosapentaenóico (DPA) n-6; os níveis eram maiores nos animais C, seguido pelos grupos L e L3. As concentrações de DPAn-3 caíram 2 vezes para animais com LCPUFA comparado com os controles. DPAn-6/DHA era significativamente elevados para os grupos C e L, comparado com L3, em 4,6 e 14 vezes. O aumento no LCPUFA foi compensado pela redução nos ácidos graxos mono-insaturados totais (MUFA) e ácido linoléico (LA, 18:2n-6), mas não ácidos graxos saturados totais (SFA).

Conforme no fígado, o DHA no coração aumentou nos grupos L e L3 2,8 e 3,9 vezes, respectivamente, enquanto que o DPAn-3 caiu significativamente. O aumento no DHA parece ser feito às custas do SFA, embora a redução no SFA de C para L para L3 não alcance a significância estatística. O ácido linoléico reduziu de C para L, mas L e L3 não foram diferentes.

Ácidos graxos no RBC e plasma

A suplementação elevou significativamente o DHA nas RBCs para os grupos L e L3 em 3,8 e 4,6 vezes, comparado com os controles. Uma tendência similar foi observada no plasma: o DHA aumentou em 4,6 e 7,5 vezes para os grupos suplementados com LCPUFA, L e L3. Enquanto o ARA aumentou significativamente de C para L nas RBCs, os níveis de ARA declinaram do grupo L para o L3. Uma tendência consistente, mas não signi-

ficativa, está presente para as concentrações de ARA no plasma, com um aumento moderado de C (5,36 ± 1,00) para L (10,06 ± 0,99) e um nível intermediário em L3 (7,79 ± 0,84). AdrA é um componente menor, mas responde às dietas nas RBCs e plasma, onde ele diminuiu significativamente no grupo L3 comparado com os grupos C e L. As concentrações de DPAn-6 eram significativamente mais altas nas RBCs com controles. Os níveis de DPAn-3 eram mais altos no grupo C comparado com os grupos L e L3 nas medições de RBC e plasma. A proporção de DPAn-6/DHA dos animais controle e L era significativamente maior se comparado com o grupo L3, aproximadamente em 4 e 10 vezes.

Ácidos Graxos na Retina

Mudanças no DHA retinal em virtude da dieta com LCPUFA não alcançou significância, enquanto que as médias dos grupos L e L3 foram maiores do que o grupo C em quantidades similares aos relatórios anteriores. As concentrações de ARA não foram influenciadas pela composição da fórmula. As concentrações de DPAn-6 eram significativamente mais altas nos controles comparado com o grupo mais suplementado, L3. Os níveis de DPAn-3 aumentaram com a dieta com LCPUFA, com L3 significativamente elevado comparado com o grupo C. O índice DPAn-6/DHA para os grupos C e L foi 3,6 vezes maior do que o grupo com a fórmula com elevado teor de DHA, L3.

Ácidos Graxos no SNC

As concentrações de DHA aumentaram significativamente com níveis maiores de DHA na fórmula no giro pré-central do córtex cerebral, a região do córtex do motor primário. A suplementação aperfeiçoou os níveis de DHA para 24% e 43% comparado com os controles nos grupos L e L3, respectivamente, e a diferença entre L e L3 foi estatisticamente significativa. A suplementação com LCPUFA também aumentou significativamente o DHA no córtex frontal para 30% e 41% nos grupos L e L3, respectivamente, comparado com os controles; contudo, as diferenças entre L e L3 eram significativamente limítrofes ($p = 0,10$).

A fórmula com DHA aumentou o DHA nas regiões gânglios ba-

sais do globo pallidus e caudado e nos colliculus superior e colliculus inferior da região mediana do cérebro; contudo, não há nenhuma diferença detectável entre os grupos L e L3. As tendências não-significativas no putamen e amídala foram consistentes com esse padrão. O DPAn-6 aumentou significativa e consistentemente de C para L para L3 em todas as regiões do SNC.

Com a exceção de duas regiões do SNC, a manipulação de dieta teve pequena influência nos níveis de ARA. Os níveis de ARA no globo pallidus e colliculus superior foram maiores no grupo L, mas reduziram significativamente em 10% com a fórmula com DHA adicional.

Resultados similares para os índices de suficiência de n-3 foram obtidos em todas as regiões do cérebro. A proporção de DPAn-6/DHA era significativamente elevada para C comparado com o grupo com a fórmula com elevado teor de DHA, L3, em todas as regiões do SNC. Os grupos L e L3 eram significativamente diferentes no lóbulo frontal, globo pallidus, caudado e colliculus inferior. Os grupos C e L foram consistentemente elevados para 2 a 5 vezes, respectivamente, comparado com o grupo L3.

Composição corporal

Os resultados do estudo mostram que, durante as semanas imediatamente pós-natal, a suplementação em níveis de DHA a 0,33%/ ARA a 0,67% e DHA a 1,00%/ARA a 0,67% aumentou a expressão de IL-15 no músculo esquelético e reduziu a expressão de IL-15 no tecido adiposo subcutâneo quando comparado com um grupo de controle não suplementado. Os efeitos de DHA e ARA sobre a expressão IL-15 sugerem uma relação entre o metabolismo do músculo esquelético e tecido adiposo. A suplementação com DHA e ARA pode promover a mobilização de estoques de lipídio no tecido adiposo, ao mesmo tempo em que também influencia favoravelmente a síntese e aumento de proteína no músculo esquelético. Além disso, a suplementação com DHA e ARA aumentou a expressão de adiponectina no músculo esquelético e reduziu a expressão do receptor de leptina hepático. Esses resultados são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3.[1]

		Grupos Experimentais		
Tecido	Gene	Controle	L1	L3
Músculo esquelético	Receptor 2 de Adiponectina	9,029	9,256	9,827
Músculo esquelético	Interleucina-15	2,987	3,047	3,533
Tecido adiposo subcutâneo	Interleucina-15	6,44	5,669	3,556
Fígado	Desaturase-1 de Ácido Graxo	7,479	6,40	6,278
Fígado	Desaturase-2 de Ácido Graxo	4,453	3,606	3,619
Fígado	Desaturase de esterol-CoA	5,622	4,324	3,727
Fígado	Proteína-2 de ligação ao elemento regulatório de esterol	4,362	4,349	3,407
Fígado	Receptor de leptina	6,295	5,792	5,746

[1]Os valores são valores de base Log 2 . Assim, uma mudança de 2 vezes em uma escala de log 2 representa uma mudança de quatro vezes em uma escala linear . Por exemplo, a expressão IL-15 em tecido adiposo subcutâneo foi quase 8 vezes maior em uma escala linear no grupo de controle comparado com o grupo L3 (6,444 vs. 3,556 = 2,888).

Discussão

O presente estudo mostrou que o aumento de DHA de 0 (C) para 0,33% (L) aumenta os níveis de DHA em todos os tecidos estudados, embora o aumento na retina, putamen e amídala não alcance significância estatística no presente estudo.

DHA na dieta a 0,3% peso/peso normalizou os níveis de DHA teciduais encontrados em neonatos amamentados para todas as regiões do SNC, exceto para os lóbulos do córtex cerebral, onde o DHA aumentou

comparado com os controles, mas era 87% a 90% dos níveis da amamentação no peito. Uma hipótese razoável é que níveis maiores de DHA poderiam aumentar adicionalmente o DHA no córtex para os níveis da amamentação no peito. Os presentes dados mostraram que o DHA no giro pré-central aumentou para 24% em C para L e 43% em C para L3. O aumento adicional de L para L3 de 19% era estatisticamente significativo, indicando que o maior teor de DHA na fórmula L3 era eficaz para aumentar o DHA no giro pré-central. Embora o presente estudo não contenha um grupo de controle de amamentados no peito, a magnitude do aumento foi similar à intensificação associada a uma comparação da amamentação no peito vs. parto. Os inventores notaram que a magnitude do aumento de DHA no giro pré-central era menor do que duas vezes, enquanto que a quantidade de DHA na dieta foi triplicada entre L e L3. Essa observação indica que o nivelamento das concentrações de ácido graxo tecidual em resposta ao aumento de ácidos graxos na dieta, demonstrada em ratos, foi obtido no cérebro de primatas em níveis de DHA na dieta os quais eram similares aos maiores níveis reportados com o leite materno.

O gânglio basal é um conjunto de órgãos do SNC que integra e coordena os sinais do córtex frontal associados à função executiva e coordenação motora. O colliculus superior é uma estrutura do tronco cerebral que controla os movimentos rápidos dos olhos e também tem funções corticais e o colliculus inferior está associado à localização de sons. Coletivamente, essas regiões do SNC não mostraram nenhuma diferença significativa no DHA entre os grupos L e L3. Apenas no globo pallidus estava a diferença não-significativa no DHA em L e L3 de importância biológica potencial (11%); nos outros tecidos, o DHA aumentou em menos do que 4% ou reduziu ligeiramente. Partindo dessa observação, pode ser inferido que o poder estatístico necessariamente modesto desse estudo com primatas não limita a capacidade de detectar as diferenças. Esses resultados são consistentes com a conclusão de que o DHA no córtex cerebral é muito sensível a níveis modestos de DHA na dieta. Considerando que o DHA no SNC humano aumenta no decorrer dos dois anos de vida e que o córtex cerebral é, quantita-

tivamente, a maior região do SNC, a demanda por DHA pode ser importante muito além da infância.

O leite materno humano e de babuíno contém os n-3 LCPUFA EPA e DPA em concentrações que são uma fração substantiva da concentração de DHA. Em seres humanos adultos, esses LCPUFA são muito mais eficientemente convertidos em DHA do que o ácido α-linolênico (ALA). A fórmula para bebês Norte Americana contém quantidades negligenciáveis de EPA e n-3 DPA em virtude do fato de a fonte de n-3 LCPUFA, óleo de algas marinhas *Crypthecodinium cohnii*, não conter esses LCPUFAs. Níveis de DHA que são maiores do que aqueles nas fórmulas presentemente disponíveis e mais similares à fórmula L3 podem ser indicados para compor esses n-3 LCPUFAs menores. Na verdade, o estudo descobriu que o n-3 DPA cai em muitos tecidos em resposta a um teor moderado de DHA, mas retorna para o nível de DHA em L3. A exceção foi a retina, na qual n-3 DPA aumentou à medida que o DHA aumentava. O EPA estava em níveis vestigiais no SNC.

No fígado, RBC e plasma, o ARA se elevou significativamente no grupo L e, então, obteve um valor intermediário no grupo L3; um padrão equivalente, mas não significativo, foi encontrado no coração. Os presentes resultados são consistentes com os dados anteriores, indicando que as concentrações de ARA em tecidos, particularmente no SNC, são mais resistentes às fórmulas com ARA do que DHA. Nenhuma mudança foi encontrada no córtex cerebral, retina, putamen, caudado e amídala. Contudo, no grupo L3, o ARA foi reduzido comparado com o controle no colliculus superior e comparado com o L no globo pallidus.

Ácido docosapentaenóico (DPAn-6) é um produto do alongamento e 4-5 desaturação de ARA que se eleva consistentemente em deficiência de ácido graxo n-3 experimental e também cai em resposta à suplementação com DHA em primatas, de outro modo normal. O DPAn-6 caiu em todos os tecidos com aumento de DHA e, em alguns tecidos, tal como o córtex cerebral, os valores de DPAn-3 em L3 eram uma fração dos valores de C. Essa redução e o aumento associado no DHA impulsionou a proporção

de DPA/DHA diminuída nos grupos L a L3.

Esses resultados indicam que o DHA é mais sensível às manipulações de dieta do que o ARA em muitos tecidos. Eles mostram que o DHA no córtex cerebral aumenta com concentrações de DHA maiores do que aquelas que são incluídas na presente fórmula comercial para bebês, ao mesmo tempo em que não aumentam os níveis de DHA no sistema de gânglios basais e límbico.

Os dados também proporcionam suporte para a hipótese de que o DHA na fórmula em concentrações maiores do que o presentemente usado nas fórmulas mas, no entanto, bem dentro da faixa conhecida do leite materno humano, normaliza a composição de tecido do SNC para mais próximo daquela do aleitamento materno. Mudanças na composição tecidual em si não justificam a alteração da composição da dieta e estariam associadas a demonstrações de eficácia, junto com aperfeiçoamentos nos resultados funcionais.

Esses dados também demonstram que o DHA e ARA (1) regulam reciprocamente a expressão de IL-15 em músculo esquelético e tecido adiposo, o que favorece a massa muscular aumentada e se opõe ao excesso de adiposidade; (2) reduzem a expressão do receptor de leptina hepático, assim, promovendo maiores efeitos de saciedade da leptina em circulação; e (3) aumentam a expressão do receptor de adiponectina no músculo esquelético, o que enriquece a oxidação de ácido graxo e a sensibilidade à insulina.

A suplementação com DHA e ARA também reduziu a síntese hepática *de novo* de LCPUFA mediada via diminuição da proteína-2 de ligação regulatória de esterol (SREBP2) com supressão coordenada de desaturase de esterol-CoA (delta-9 desaturase), desaturase de ácido graxo (delta-5 desaturase) e desaturase-2 de ácido graxo (delta-6 desaturase). A supressão de desaturase de esterol-CoA (SCD) suprime o acúmulo de ácidos graxos ômega-9 nas membranas para manter composição apropriada da membrana de fosfolipídios. Isso é necessário para o crescimento fetal e neonatal normais. Diminuição de SCD é consistente com a supressão da síntese *de novo* de ácido graxo através de DHA e ARA. O resultado líquido seria uma

redução na composição de palmitoleato de triglicerídeos e adipócitos. No presente estudo, aumento dos níveis de DHA resultou em maior supressão de níveis de mRNA de SCD, sugerindo que níveis maiores de DHA suprimem mais efetivamente a lipogênese *de novo* e promovem uma composição mais favorável de triglicerídeo e lipoproteína.

O resultado líquido de todas essas ações levam à lipogênese *de novo* reduzida e oxidação de ácido graxo enriquecida, sensibilidade aperfeiçoada à insulina e responsividade aperfeiçoada à leptina, culminando em um ambiente metabólico não-favorável ao desenvolvimento de obesidade.

Todas as referências citadas na presente especificação incluindo, sem limitação, todos os papéis, publicações, patentes, pedidos de patente, apresentações, textos, relatórios, manuscritos, brochuras, livros, postagens na internet, artigos de jornal, periódicos e semelhantes, são aqui incorporados por referência à presente especificação em sua totalidade. A discussão das referências aqui se destina meramente a resumir as afirmativas feitas por seus autores e nenhuma admissão é feita de que qualquer referência constitui a técnica anterior. Os requerentes reservam o direito de contestar a exatidão e pertinência das referências citadas.

Embora modalidades preferidas da invenção tenham sido descritas usando termos, dispositivos e métodos específicos, tal descrição é para fins ilustrativos somente. As palavras usadas são palavras de descrição ao invés de limitação. Deve ser entendido que alterações e variações podem ser feitas por aqueles versados na técnica, sem se desviar do espírito ou do escopo da presente invenção, a qual é apresentada nas reivindicações a seguir. Além disso, deve ser entendido que aspectos das várias modalidades podem ser alterados conjuntamente ou em parte. Por exemplo, embora métodos para a produção de um suplemento nutricional líquido comercialmente estéril feito de acordo com esses métodos tenham sido exemplificados, outros usos são considerados. Portanto, o espírito e escopo das reivindicações em anexo não devem estar limitados à descrição das versões preferidas contidas nas mesmas.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma quantidade de DHA e ARA na preparação de uma composição para a prevenção ou tratamento de obesidade em um indivíduo.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o indivíduo precisa de tal tratamento ou prevenção.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que a proporção em peso de ARA:DHA na composição é de cerca de 1:3 a cerca de 9:1.

4. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que a proporção em peso de ARA:DHA na composição é cerca de 2:1.

5. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que a proporção em peso de ARA:DHA na composição é cerca de 1:1,5.

6. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o indivíduo é um bebê.

7. Uso de acordo com a reivindicação 6, em que a composição é administrada ao bebê durante o período de tempo do nascimento até o bebê ter cerca de um ano de idade.

8. Uso de acordo com a reivindicação 6, em que a composição é uma fórmula para bebês.

9. Uso de acordo com a reivindicação 8, em que a fórmula para bebês compreende DHA em uma quantidade de cerca de 15 mg a cerca de 60 mg por 100 kcal de fórmula para bebês.

10. Uso de acordo com a reivindicação 8, em que a fórmula para bebês compreende ARA em uma quantidade de cerca de 25 mg a cerca de 40 mg por 100 kcal de fórmula para bebês.

11. Uso de uma quantidade de DHA e ARA na preparação de uma composição para aumento da massa de músculo magro e redução de tecido adiposo de um indivíduo.

12. Uso de uma quantidade de DHA e ARA na preparação de uma composição para aumento da massa de músculo magro e redução de tecido adiposo de um bebê, em que a proporção em peso de ARA:DHA na composição é de cerca de 1:3 a cerca de 9:1.

13. Uso de acordo com a reivindicação 12, em que a proporção em peso de ARA:DHA na composição é cerca de 2:1.

14. Uso de acordo com a reivindicação 12, em que a proporção em peso de ARA:DHA na composição é cerca de 1:1,5.

15. Uso de uma quantidade de DHA e ARA na preparação de uma composição para aumento da expressão de IL-15 no músculo esquelético de um indivíduo.

16. Uso de uma quantidade de DHA e ARA na preparação de uma composição para diminuição da expressão de IL-15 no tecido adiposo subcutâneo de um indivíduo.

17. Uso de uma quantidade de DHA e ARA na preparação de uma composição para aumento da expressão de adiponectina no músculo esquelético de um indivíduo.

18. Uso de uma quantidade de DHA e ARA na preparação de uma composição para diminuição da expressão do receptor de leptina hepático em um indivíduo.

19. Uso de uma quantidade de DHA na preparação de uma composição para a prevenção ou tratamento de obesidade em um bebê.

20. Uso de uma quantidade de ARA na preparação de uma composição para a prevenção ou tratamento de obesidade em um bebê.

21. Uso de uma quantidade de DHA na preparação de uma composição para a prevenção ou tratamento de obesidade em uma criança.

22. Uso de acordo com a reivindicação 21, em que a criança está entre as idades de um a seis anos.

23. Uso de acordo com a reivindicação 21, em que a criança está entre as idades de cerca de sete e vinte anos.

24. Uso de acordo com a reivindicação 21, a composição adicionalmente compreendendo ARA.

25. Uso de uma quantidade de ARA na preparação de uma composição para a prevenção ou tratamento de obesidade em uma criança.

PI0208378-5

RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE DHA E ARA NA PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE OBESIDADE".**

A presente invenção refere-se a um novo método para a prevenção ou tratamento de obesidade em um indivíduo. O método compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de DHA e ARA, sozinhos ou em combinação um com o outro, a um indivíduo.