



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

(21) PI0620466-0 A2

(22) Data de Depósito: 22/12/2006
(43) Data da Publicação: 16/11/2011
(RPI 2132)



(51) Int.Cl.:

A61K 31/20
A61K 31/185
A61K 31/198
A61K 35/20
A61K 33/24
A61K 33/32
A23L 1/30
A23L 1/29
A61P 25/00

(54) Título: USO DE UMA COMPOSIÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2005 EP 05077972.7,
02/11/2006 NL PCT/NL2006/050274, 02/11/2006 NL
PCT/NL2006/050274

(73) Titular(es): N. V. Nutricia

(72) Inventor(es): Günther Boehm, Renate Maria Louise Zwijsen

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT NL2006050331 de
22/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/073194de
28/06/2007

(57) Resumo: USO DE UMA COMPOSIÇÃO. É fornecida uma composição nutritiva contendo fosfolipídeos, esfingolipídeos e colesterol para a prevenção da obesidade e/ou do diabetes.



PI0620466 - 0

1

“USO DE UMA COMPOSIÇÃO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito à prevenção da obesidade pela administração de uma composição nutritiva a bebês não obesos com a 5 idade abaixo dos 3 anos. Em uma outra forma de realização, a presente invenção diz respeito ao tratamento e/ou prevenção do diabete do tipo 2.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A alimentação mamária é o método preferido de se alimentar bebês. No entanto, existem circunstâncias que tornam a alimentação mamária 10 impossível ou menos desejável. Nesses casos, as fórmulas para bebês são uma boa alternativa. A composição das fórmulas modernas para bebês é adaptada de uma maneira tal que ela atende a muitas das exigências nutritivas especiais do bebê em crescimento e desenvolvimento rápidos.

Todavia, parece que os melhoramentos podem ser feitos com 15 vistas à constituição de fórmulas de leite para bebês. Por exemplo, pouco é conhecido acerca dos efeitos dos ingredientes nas fórmulas para bebês sobre a obesidade posterior na vida. A presente invenção diz respeito a tal saúde futura.

A EP 1566439 diz respeito a um método para prevenir e/ou 20 tratar da obesidade. A WO 2005/051091 diz respeito a uma preparação lipídica substancialmente homogênea compreendendo uma combinação de glicerofosfolipídeos, sendo fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS) e fosfatidilinositol (PI), em que a relação quantitativa entre referidos glicerofosfolipídeos essencialmente imita sua relação 25 correspondente na gordura de leite humano (HMF) de ocorrência natural, opcionalmente ainda compreendendo esfingomielina (SM) e/ou colesterol, em que a relação quantitativa entre os glicerofosfolipídeos na referida combinação e a esfingomielina e/ou o colesterol essencialmente imita sua relação correspondente na referida HMF de ocorrência natural. A JP

05292880 diz respeito a gordura de leitelho para inibir a atividade da lipase.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece uma composição em que a fração lipídica é enriquecida em lipídeos polares, mais particularmente em glicerofosfolipídeos, esfingolipídeos (especialmente a esfingomielina) e colesterol. Foi surpreendentemente observado pelos inventores que a administração de uma composição compreendendo glicerofosfolipídeos, esfingolipídeos (especialmente esfingomielina) e colesterol reduz a secreção da insulina, quando adicionada a uma composição nutritiva, em comparação com a secreção da insulina induzida pela mesma fórmula nutritiva sem os presentes lipídeos polares.

Nos bebês, os níveis elevados de insulina no sangue estimulam a absorção da glicose no tecido adiposo, resultando em uma massa tecidual adiposa aumentada. Além disso, os níveis elevados de insulina do sangue estimulam a formação de gordura visceral em excesso. A gordura visceral em excesso resulta em uma oportunidade aumentada para desenvolver a obesidade mais tarde na vida.

A presente invenção pode, portanto, vantajosamente, ser usada para prevenir a obesidade mais tarde na vida, mas também para prevenir o desenvolvimento do diabete posteriormente na vida. A inclusão da presente combinação na nutrição dos bebês reduz os níveis de insulina do sangue e, por esse meio, previne o desenvolvimento da obesidade e/ou do diabete mais tarde na vida. Tendo em vista que, nos bebês, os altos níveis de insulina do sangue estimulam particularmente a proliferação de adipócitos visceral, a composição é particularmente adequada para prevenir a obesidade visceral.

Por causa dos efeitos redutores da insulina do sangue, quando a combinação de glicerofosfolipídeos, esfingolipídeos (especialmente a esfingomielina) e o colesterol seja incluída em uma composição nutritiva, a presente invenção pode também, adequadamente, ser usada para a produção

de uma composição nutritiva para a prevenção do diabete do tipo 2 e/ou para o controle dietético do diabete do tipo 2.

DESCRÍÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

A presente invenção proporciona o uso de uma composição compreendendo um lipídeo, proteína e componente de carboidrato digerível, e (a) 0,5 a 20 % em peso de fosfolipídeos com base no lipídeo total: (b) 0,1 a 20 % em peso de esfingolipídeos com base no lipídeo total; e (c) 0,005 a 10 % em peso de colesterol, com base no lipídeo total, para a produção de uma composição nutritiva para ser administrada a um bebê (não obeso) com a idade abaixo dos 36 meses, para a prevenção da obesidade e/ou do diabete do tipo 2.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção proporciona o uso de uma composição compreendendo um lipídeo, proteína e componente de carboidrato digerível, e (a) 0,5 a 20 % em peso de fosfolipídeos com base no lipídeo total: (b) 0,1 a 20 % em peso de esfingolipídeos com base no lipídeo total; e (c) 0,005 a 10 % em peso de colesterol, com base no lipídeo total, para a produção de uma composição nutritiva para ser administrada a um bebê com a idade abaixo dos 36 meses, para prevenir o desenvolvimento de um distúrbio, quando referido ser humano tiver uma idade acima dos 36 meses, em que o referido distúrbio seja selecionado do grupo consistindo do diabete do tipo 2, hiperglicemia de abstinência, resistência à insulina, adiposidade visceral, hiperinsulinemia, hipertensão, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, artrosclerose, dislipidemia, hiperuricemia, fígado gorduroso, osteoartrite e apnéia de sono.

Em outra forma de realização, a presente invenção proporciona o uso de uma composição compreendendo um lipídeo, proteína e componente de carboidrato digerível, e: (a) 0,5 a 20 % em peso de fosfolipídeos com base no lipídeo total: (b) 0,1 a 20 % em peso de esfingolipídeos com base no

lipídeo total; e (c) 0,005 a 10 % em peso de colesterol, com base no lipídeo total, para a produção de uma composição nutritiva para a prevenção do diabete tipo 2 e/ou para o controle dietético do diabete do tipo 2.

Obesidade

A presente composição é de preferência administrada a um bebê humano não obeso com a idade abaixo dos 36 meses, preferivelmente abaixo dos 18 meses, mais preferível abaixo dos 12 meses, ainda mais preferível abaixo dos 6 meses. De preferência, a presente composição é administrada a um ser humano com peso não excessivo com a idade abaixo dos 36 meses, preferivelmente abaixo dos 18 meses, mais preferível abaixo dos 12 meses, ainda mais preferível abaixo dos 6 meses de idade. A ausência ou presença de obesidade e/ou de peso excessivo em um bebê podem adequadamente ser determinadas por um médico. Tipicamente, um bebê não obeso abaixo dos 36 meses de idade tem uma relação de peso-para-comprimento específica do gênero abaixo do 95º percentil, mais preferível abaixo do 85º percentil. Os percentis de peso-para-comprimento específicos do gênero foram publicados pelo Center for Disease Control and Prevention (CDC) em 2000.

Da mesma forma, a presença ou ausência da obesidade e/ou do peso excessivo em um paciente humano acima dos 36 meses de idade, podem ser facilmente determinadas por um médico e/ou com os percentis de peso-para-comprimento específicos do gênero publicados pelo CDC.

Os problemas relacionados à saúde acham-se especialmente associados com uma forma especial de obesidade, a saber, a obesidade central. Preferivelmente, a composição é usada para prevenir a obesidade central mais tarde na vida. A expressão ‘obesidade central’ refere-se a uma condição com massa de gordura visceral aumentada. Uma circunferência da cintura acima dos 102 cm em um homem adulto, ou acima dos 88 cm em mulheres adultas, indica a obesidade central. Quanto aos bebês de 3 a 19 anos

de idade, as eliminações apropriadas para as circunferências da cintura dependentes da idade e do sexo, podem ser encontradas em Taylor et al., 2000 Am. J. Clin. Nutr. 72: 490-495.

Componente lipídico

5 A presente composição compreende um componente lipídico.
A presente composição compreende fosfolipídeos, esfingolipídeos e colesterol. Adicionalmente, a presente composição preferivelmente compreende triglicerídeos. O componente lipídico provê, preferivelmente, de 10 35 a 55 % das calorias totais. Mais preferível, a presente composição compreende um componente lipídico que fornece 40 a 50 % das calorias totais. Quando na forma líquida, por exemplo como um líquido pronto-para-alimentar, a composição preferivelmente compreende de 2,1 a 6,5 g de lipídeo por 100 ml, mais preferível 3,0 a 4,0 g por 100 ml. Com base no peso seco, a 15 presente composição preferivelmente compreende de 12,5 a 40 % em peso de lipídeo, mais preferível de 19 a 30 % em peso.

Fosfolipídeos, esfingolipídeos e colesterol

Como observado pelos inventores, a administração oral de uma composição contendo fosfolipídeos, esfingolipídeos e colesterol tem a vantagem de que reduz a resposta insulínica pós-prandial (ver o Exemplo 1), 20 particularmente quando coadministrada com uma composição nutritiva.

A presente composição compreende fosfolipídeos. O termo fosfolipídeos, como usado na presente invenção, refere-se particularmente a glicerofosfolipídeos. Os glicerofosfolipídeos são normalmente uma classe de lipídeos formados de ácidos graxos esterificados nos grupos hidroxila sobre o carbono-1 e o carbono 2 do componente de glicerol da estrutura, e um grupo fosfato negativamente carregado ligado ao carbono-3 do glicerol através de uma ligação éster, e opcionalmente um grupo de colina (no caso da fosfatidilcolina), um grupo de serina (no caso da fosfatidilserina), um grupo de etanolamina (no caso da fosfatidiletanolamina), um grupo de inositol (no 25

caso do fosfatidilinositol) ou um grupo de glicerol (no caso do fosfatidilglicerol), ligados ao grupo de fosfato. Preferivelmente, a presente composição contém fosfatidilcolina (PC), fosfatidilserina, fosfatidilinositol e/ou fosfatidiletanolamina, mais preferível pelo menos a fosfatidilcolina.

5 A presente composição comprehende esfingolipídeos. O termo esfingolipídeos, de acordo com a presente invenção, refere-se em particular a glicolipídeos com uma esfingosina de amino álcool. A estrutura da esfingosina é ligada em O a um grupo principal (usualmente) carregado, tal como a estrutura de etanolamina, serina ou colina. A estrutura é também 10 amida ligada a um grupo acila graxo. Os esfingolipídeos incluem a esfingomielina, ceramidas e glicoessfingolipídeos. De preferência a presente composição contém esfingomielina e/ou glicoessfingolipídeos. Os glicoessfingolipídeos são ceramidas com um ou mais resíduos de açúcar unidos em uma articulação β -glucosídica na posição 1-hidroxila. Os 15 glicoessfingolipídeos podem ser ainda subdivididos em cerebrosídeos, globosídeos e gangliosídeos. Os cerebrosídeos têm uma glicose ou galactose únicas na posição 1-hidróxi, enquanto os gangliosídeos têm pelo menos três açúcares, um dos quais devendo ser ácido siálico. As esfingomielinas têm uma molécula de fosforilcolina ou de fosforoetanolamina esterificada no 20 grupo 1-hidróxi de uma ceramida. Preferivelmente, a presente composição contém gangliosídeos. Preferivelmente a composição comprehende esfingolipídeos, mais preferivelmente esfingomielina e/ou gangliosídeos, mais preferível pelo menos um gangliosídeo selecionado do grupo consistindo de 25 GM3 e GD3.

25 A presente composição comprehende colesterol. Acredita-se que o colesterol ainda contribua para uma ocorrência reduzida de obesidade e/ou diabete do tipo 2. Um outro efeito benéfico do colesterol dietético é que ele inibe a síntese do colesterol endógeno durante a infância e programa a síntese de colesterol endógeno a níveis inferiores. Conseqüentemente, os

níveis de colesterol reduzidos do sangue mais tarde na vida serão obtidos. Isto resulta em uma queda do valor do colesterol de LDL no sangue e uma elevação do valor do colesterol de HDL no sangue durante a adolescência e a maioridade.

5 Preferivelmente a presente composição compreende de 0,5 a 20 % em peso de fosfolipídeos, com base no lipídeo total, mais preferível de 1 a 10 % em peso, ainda mais preferível de 4 a 8 % em peso. De preferência, a presente composição compreende de 0,1 a 20 % em peso de esfingolipídeos com base no lipídeo total, mais preferível de 0,5 a 10 % em peso, ainda mais preferível de 2 a 8 % em peso. Preferivelmente a presente composição compreende de 0,5 a 20 % em peso (esfingolipídeos mais fosfolipídeos) com base no lipídeo total, mais preferível de 1 a 10 % em peso, ainda mais preferível de 4 a 8 % em peso. A presente composição preferivelmente compreende pelo menos 0,005 % em peso de colesterol, com base na gordura total, mais preferível pelo menos 0,01 % em peso, mais preferível pelo menos 0,05 % em peso, ainda mais preferível pelo menos 0,1 % em peso. Preferivelmente a quantidade de colesterol não excede os 10 % em peso com base no lipídeo total, mais preferivelmente não excede os 5 % em peso, ainda mais preferível não excede de 1 % em peso do lipídeo total. O mais preferível é que a quantidade de colesterol seja de 0,5 a 0,7 % em peso, com base no lipídeo total.

10

15

20

Fontes preferidas para prover os fosfolipídeos, esfingolipídeos e colesterol são os lipídeos de ovo, a gordura de leite, a gordura do leitelho e a gordura do soro de leite. Uma fonte preferida para os fosfolipídeos, particularmente PC, é a lecitina de soja. Conseqüentemente, a presente composição de preferência compreende lecitina de soja, lipídeo de ovo, gordura de leite, gordura de leitelho e gordura do soro de leite, mais preferível gordura de soro de leite.

25

A presente composição preferivelmente compreende de 0,05 a

10 gramas de gordura de leitelho por 100 gramas em peso seco da composição, preferivelmente de 0,1 a 3 gramas. Estas quantidades de gordura de leitelho proporcionam os efeitos de reduzir a insulina do sangue.

A gordura de leitelho e a gordura do soro de leite são tipicamente obtidas da fabricação de leitelho e, em particular, do soro que permanece após a fabricação de queijo do leitelho. Este soro de leite compreende uma quantidade relativamente elevada de pequenos glóbulos de gordura, especialmente quando macromoléculas tais como a β -lactoglobulina tenham sido removidas. A concentração de pequenos glóbulos de gordura pode ser aumentada pela aplicação de técnicas de filtração sobre os produtos desnatados, que concentram a camada de lipídeos sobre um lado da membrana e removem moléculas como sais e lactose. As frações que são enriquecidas com esfingoglicolipídeos podem também ser isoladas pela aplicação de métodos cromatográficos conhecidos na técnica, tais como a troca de íons. Os leites de muitos mamíferos são adequados para isolamento dos componentes ativos, porém os leites das éguas, das ovelhas, das cabras e de camelos são particularmente adequados. É mais preferível usar um extrato lipídico isolado do leite de ovelhas.

Preferivelmente, a gordura de soro de leitelho ou de manteiga contém pelo menos 4 % em peso de fosfolipídeos por 100 gramas de lipídeo, mais preferível de 7 a 75 % em peso, o mais preferível de 30 a 70 % em peso de fosfolipídeos por 100 gramas de lipídeo.

Componente de carboidrato digerível

A composição compreende carboidrato digerível. O componente de carboidrato digerível preferivelmente fornece de 30 a 60 % das calorias totais. Preferivelmente, a presente composição compreende um componente de carboidrato digerível que fornece 40 a 50 % das calorias totais.

Fontes preferidas de carboidrato digerível são a lactose,

glicose, sacarose, frutose, galactose, maltose, amido e maltodextrina. A manutenção da sensibilidade à insulina, embora reduzindo os níveis de insulina do sangue, pode ser melhorada pela inclusão de um baixo carboidrato glicêmico na presente composição, preferivelmente lactose. Em consequência,
5 a presente composição preferivelmente compreende lactose. A presente composição preferivelmente compreende um componente de carboidrato digerível, em que pelo menos 35 % em peso, mais preferível pelo menos 50 % em peso, mais preferível pelo menos 75 % em peso, ainda mais preferível pelo menos 90 % em peso, o mais preferível pelo menos 95 % em peso, são
10 constituídos de lactose. A presente composição preferivelmente compreende pelo menos 25 gramas de lactose por 100 gramas em peso seco da presente composição, preferivelmente pelo menos 40 gramas de lactose/100 gramas.

Oligossacarídeos não digeríveis

Como já descrito acima, os níveis elevados de insulina do sangue estimulam a absorção de glicose no tecido adiposo, resultando em uma massa de tecido adiposo aumentada. Nos bebês, os altos níveis de insulina contribuem para a proliferação aumentada de adipócitos, pelo menos parcialmente, por causa da absorção aumentada da glicose, e por esse meio em uma possibilidade aumentada de obesidade mais tarde na vida.
15

A presente composição, portanto, preferivelmente mantém baixos níveis de insulina. Foi observado que os oligossacarídeos não digeríveis (NDO) que podem ser fermentados (particularmente os galacto-oligossacarídeos) têm um efeito moderado de insulina no sangue e, em consequência, contribuem para uma o possibilidade reduzida sobre a obesidade mais tarde na vida (ver o exemplo 2). Além disso, a combinação dos fosfolipídeos, esfingolipídeos, colesterol e oligossacarídeo não digerível é particularmente eficaz em reduzir os níveis insulínicos do sangue. Foi surpreendentemente observado que a combinação dos fosfolipídeos, esfingolipídeos, colesterol reduziu a secreção de insulina pós-prandial do
20
25

oligossacarídeo não digerível contendo composições nutritivas. Este efeito pode ser ainda mais melhorado pela inclusão de lactose como a fonte (principal) de carboidrato digerível. A combinação dos fosfolipídeos, esfingolipídeos, colesterol e os oligossacarídeos não digeríveis reduz 5 sinergisticamente a obesidade mais tarde na vida.

Preferivelmente a presente composição compreende oligossacarídeos não digeríveis com um DP entre 2 e 60. A composição preferivelmente impede o começo da resistência insulínica. O oligossacarídeo não digerível é preferivelmente selecionado do grupo consistindo de fruto-10 oligossacarídeos (incluindo a inulina), galacto-oligossacarídeos (incluindo os transgalacto-oligossacarídeos), glico-oligossacarídeos (incluindo as gencio, nigero- e ciclodextrin-oligossacarídeos), arabino-oligossacarídeos, manan-15 oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, fuco-oligossacarídeos, arabinogalacto-oligossacarídeos, glicomano-oligossacarídeos, galactomano-oligossacarídeos, ácido siálico compreendendo oligossacarídeos e oligossacarídeos de ácido urônico. Preferivelmente, a presente composição compreende fruto-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos e/ou oligossacarídeos de ácido galacturônico, mais preferível galacto-oligossacarídeos, o mais preferível transgalacto-oligossacarídeos. Em uma 20 forma de realização preferida, a composição compreende uma mistura de transgalacto-oligossacarídeos e fruto-oligossacarídeos. Preferivelmente, a presente composição compreende galacto-oligossacarídeos com um DP de 2 a 10, e/ou fruto-oligossacarídeos com um DP de 2 a 60. O galacto-oligossacarídeo é preferivelmente selecionado do grupo consistindo de 25 transgalacto-oligossacarídeos, lacto-N-tetraose (LNT), lacto-N-neotetraose (neo-LNT), fucosil-lactose, LNT fucosilado e neo-LNT fucosilado. Em uma forma de realização particularmente preferida, o presente método compreende a administração de transgalacto-oligossacarídeos [(galactose)_n-glicose; em que n é um número inteiro entre 1 e 60, isto é, 2, 3, 4, 5, 6, ..., 59, 60;

preferivelmente n é selecionado dentre 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10]. Os transgalacto-oligossacarídeos (TOS) são, por exemplo, vendidos sob a marca comercial de Vivinal® (Borculo Domo Ingredients, Países Baixos). Preferivelmente, os sacarídeos dos transgalacto-oligossacarídeos são β -ligados. O fruto-oligossacarídeo é um NDO contendo uma cadeia de unidades de frutose ligadas em β com um DP, ou DP médio, de 2 a 250, mais preferível de 10 a 100. O fruto-oligossacarídeo inclui inulina, levan e/ou um tipo misturado de polifrutana. Um fruto-oligossacarídeo especialmente preferido é a inulina. Fruto-oligossacarídeo adequado para uso nas composições acha-se também já comercialmente disponível, por exemplo o Raftiline® HP (Orafti). Os oligossacarídeos de ácido urônico são preferivelmente obtidos da degradação da pectina. Conseqüentemente a presente composição compreende preferivelmente um produto da degradação da pectina com um DP entre 2 e 100. Preferivelmente, o produto da degradação da pectina é preparado da pectina da maçã, da pectina da beterraba e/ou da pectina de frutas cítricas. Preferivelmente a composição compreende transgalacto-oligossacarídeo, fruto-oligossacarídeo e um produto da degradação da pectina. A relação em peso transgalacto-oligossacarídeo : fruto-oligossacarídeo : produto da degradação da pectina é preferivelmente de 20 a 2 : 1 : 1 a 3, mais preferível de 12 a 7 : 1 : 1 a 2.

Cadeias de acila graxa

Aqui, LA refere-se a ácido linoleico (18:2 n6); ALA refere-se a ácido α -linolênico (18:3 n3); LC-PUFA refere-se a ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa e/ou cadeias de acila compreendendo pelo menos 20 átomos de carbono na cadeia acila graxa e com 2 ou mais ligações insaturadas; DHA refere-se a ácido docosa-hexanóico (22:6, n3); EPA refere-se a ácido eicosapentaenóico (20:5 n3); ARA refere-se a ácido araquidônico (20:4 n6); DPA refere-se a ácido docosapentaenóico (22:5 n3). e DHGLA refere-se a ácido di-homogamalinolênico (20:3 n6). Ácidos graxos de cadeia

média (MCFA) referem-se a ácidos graxos e/ou cadeias acila com um comprimento de cadeia de 6, 8 ou 10 átomos de carbono. MCFA pode também ser referido como triglicerídeos de cadeia média (MCT).

LA preferivelmente se acha presente em uma quantidade suficiente de modo a promover um crescimento e desenvolvimento saudável, mesmo em uma quantidade tão baixa quanto possível para prevenir a ocorrência da obesidade mais tarde na vida. A composição, portanto, preferivelmente compreende menos do que 15 % em peso de LA com base nos ácidos graxos totais, preferivelmente entre 5 e 14,5 % em peso, mais preferível entre 6 e 12 % em peso. Preferivelmente ALA deve estar presente em uma quantidade suficiente para promotor o crescimento e o desenvolvimento saudáveis do bebê. A presente composição, portanto, preferivelmente compreende pelo menos 1,0 % em peso com base nos ácidos graxos totais. De preferência, a composição compreende pelo menos 1,6 % em peso de ALA com base nos ácidos graxos totais, mas preferível pelo menos 2,0 % em peso. Preferivelmente a composição compreende menos do que 10 % em peso de ALA, mais preferível 5,0 % em peso com base nos ácidos graxos totais. A relação em peso de LA/ALA deve ser bem equilibrada de modo a prevenir a obesidade, especialmente a obesidade central, enquanto ao mesmo tempo garante um crescimento e um desenvolvimento normais. Portanto, a presente composição preferivelmente compreende uma relação em peso de LA/ALA entre 2 e 15, mais preferível entre 2 e 7, mais preferível entre 3 e 6, ainda mais preferível entre 4 e 5,5 e ainda mais preferível entre 4 e 5.

Tendo em vista que os MCFA contribuem para uma massa de gordura reduzida mais tarde na vida quando administrados a um bebê, a presente composição preferivelmente compreende pelo menos 3 % em peso de MCFA com base nos ácidos graxos totais, mais preferível pelo menos 10 % em peso, ainda mais preferível 15 % em peso. Uma vez que os MCFA

reduzem a deposição de gordura no corpo sem nenhuma preferência quanto à massa de gordura central, a presente composição vantajosamente comprehende menos do que 50 % em peso de MCFA com base nos ácidos graxos totais, mais preferível menos do que 40 % em peso, ainda mais preferível menos do 5 que 25 % em peso.

Preferivelmente, a presente composição comprehende LC-PUFA, uma vez que o LC-PUFA reduz a obesidade posteriormente na vida, mais preferível a obesidade central. De maior preferência, a presente composição comprehende LC-PUFA n-3, ainda mais preferível EPA, DPA 10 e/ou DHA, de maior preferência DHA. Foi observado que estes LC-PUFA n-3 reduzem a obesidade.

Tendo em vista que uma baixa concentração de DHA, DPA e/ou de EPA já é eficaz e que o crescimento e o desenvolvimento normais são importantes, o conteúdo de LC-PUFA n-3 na presente composição, preferivelmente não deve exceder os 15 % em peso do conteúdo total de ácido graxo, preferivelmente não deve exceder os 10 % em peso, ainda mais preferível não deve exceder os 5 % em peso. Preferivelmente a presente composição comprehende pelo menos 0,2 % em peso, preferivelmente pelo menos 0,5 % em peso, mais preferível pelo menos 0,75 % em peso, de LC-20 PUFA n-3 do conteúdo total de ácido graxo.

Como os grupo de ácidos graxos n-6, especialmente o ácido araquidônico (AA) e LA como seu precursor, contrapõem-se ao grupo de ácidos graxos n-3, especialmente DHA e EPA, e ALA como seu precursor, a presente composição comprehende quantidades de AA relativamente baixas. O 25 conteúdo de LC-PUFA n-6 preferivelmente não deve exceder os 5 % em peso, mais preferivelmente não deve exceder 0,8 % em peso, mais preferível não deve exceder 0,75 % em peso, ainda mais preferível não deve exceder 0,5 % em peso, com base nos ácidos graxos totais. Uma vez que AA é importante nos bebês para membranas funcionais ótimas, especialmente as membranas

dos tecidos neurológicos, a quantidade de LC-PUFA n-6 é preferivelmente de pelo menos 0,02 % em peso, mais preferível de pelo menos 0,05 % em peso, mais preferível de pelo menos 0,1 % em peso, com base nos ácidos graxos totais, mais preferível pelo menos 0,25 % em peso. A presença de AA é vantajosa em uma composição fraca em LA, uma vez que ele remedeia a deficiência de LA. A presença de AA, preferivelmente em baixas quantidades, é benéfica na nutrição a ser administrada aos bebês abaixo da idade de 6 meses, uma vez que, para estes bebês, as fórmulas infantis são geralmente a única fonte de nutrição.

A relação em peso de LC-PUFA n-6 / LC-PUFA n-3, na presente nutrição infantil, é preferivelmente baixa de modo a prevenir a obesidade mais tarde na vida. Preferivelmente a composição compreende uma relação em peso de LC-PUFA n-6 / LC-PUFA n-3 abaixo de 1,5, mais preferível abaixo de 1,0, ainda mais preferível abaixo de 0,6.

A quantidade de ácidos graxos saturados situa-se de preferência abaixo dos 58 % em peso, com base nos ácidos graxos totais, mais preferível abaixo dos 45 % em peso. A concentração de ácidos graxos monoinsaturados preferivelmente varia de 17 a 60 %, com base no peso dos ácidos graxos totais.

LA, ALA, MCFA e/ou LC-PUFA são preferivelmente fornecidos como ácidos graxos livres, na forma de triglicerídeos, na forma de diglicerídeos, na forma de monoglycerídeos, na forma de fosfolipídeos, ou como uma mistura de um ou mais dos acima. Preferivelmente a presente composição contém LC-PUFA na forma de triglicerídeos e/ou de fosfolipídeos, ainda mais preferível na forma de fosfolipídeos, uma vez que LC-PUFA na forma de fosfolipídeos são incorporados nas membranas de uma forma melhor. Preferivelmente, a presente composição contém MCFA na forma de triglicerídeos.

Fontes de lipídeos

Preferivelmente a presente composição compreende pelo menos uma, preferivelmente pelo menos duas, fontes de lipídeos selecionadas do grupo consistindo de óleo de linhaça (óleo de semente de linhaça), óleo de semente de colza (incluindo o óleo de colza, o óleo de semente de colza baixo em ácido erúcico e o óleo de canola), o óleo de sálvia, o óleo de perila, o óleo de beldroega, o óleo de mirtilo vermelho, óleo de sanguinheiro do mar, óleo de cânhamo, óleo de girassol oléico superior, óleo de açafrão oléico superior, azeite de oliva, óleo de peixe (especialmente óleo de atum), óleo de célula única (incluindo o óleo algáceo, o óleo microbiano e o óleo fúngico), óleo de semente de groselha negra, óleo de echium, gordura de manteiga, óleo de coco e óleo de semente de palma. Preferivelmente a presente composição compreende pelo menos uma, preferivelmente pelo menos duas, fontes de lipídeos selecionadas do grupo consistindo em óleo de linhaça, óleo de colza, óleo de coco, óleo de girassol oléico superior, óleo de manteiga, óleo de célula única e óleo de peixe.

Preferivelmente como uma fonte de LC-PUFA n-3, o óleo de célula única, incluindo o óleo algáceo e o óleo microbiano, é usado, desde que estas fontes de óleo tenham uma baixa relação de EPA/DHA, o que resulta em um efeito antiobesidade aumentado. Mais preferivelmente o óleo de peixe (ainda mais preferível o óleo de atum) é usado como uma fonte de LC-PUFA n-3 tendo em vista que eles têm uma concentração de EPA mais elevada, o que é vantajoso, desde que EPA seja precursor dos eicosanóides, os quais têm um efeito antiobesidade adicional.

Uridina e colina

A presente composição preferivelmente compreende uma fonte de uridina e/ou colina. Preferivelmente a composição compreende uma fonte de uridina e de colina. A colina é preferivelmente adicionada como cloreto de colina. A presente composição preferivelmente compreende cloreto de colina. A presente composição preferivelmente compreende pelo menos

0,035 % em peso de colina, com base no peso seco da composição, mais preferível pelo menos 0,045 % em peso. Preferivelmente a presente composição compreende não mais do que 1 % em peso de colina, com base no peso total seco da presente composição, mais preferível abaixo de 0,5 %
5 em peso, ainda mais preferível abaixo de 0,1 % em peso. A presença de colina tem a vantagem de que ela é um excelente doador de metila. Nos estágios de crescimento rápido, tal como na infância, uma quantidade suficiente de doador de metila é importante para manter a diferenciação e a regulação e desse modo resultar em um rápido aprendizado metabólico apropriado através
10 da metilação do DNA. Um aprendizado rápido metabólico apropriado é importante para a prevenção da obesidade mais tarde na vida. Portanto, a composição da presente invenção preferivelmente compreende colina. A colina resultante dos fosfolipídeos não é calculada para contribuir para esta quantidade de doador de metila. Em uma forma de realização preferida, a
15 presente composição compreende uridina na forma de um nucleotídeo, nucleosídeo e/ou base. Preferivelmente, a presente composição compreende 5'-monofosfato de uridina e/ou seus sais (coletivamente abreviado UMP), em particular seus sais monossódicos. De preferência, a composição compreende de 0,001 a 0,1 % em peso de UMP com base no peso seco da presente
20 composição, mais preferível de 0,002 a 0,05 % em peso, o mais preferível de 0,002 a 0,025 % em peso. O UMP é preferivelmente adicionado à composição em uma mistura de nucleotídeos.

Componente de proteínas

A presente composição compreende proteínas. O componente protéico preferivelmente fornece de 5 a 15 % das calorias totais. Preferivelmente a presente composição compreende um componente protéico que fornece de 6 a 12 % das calorias totais.
25

Preferivelmente, a composição compreende caseína hidrolisada e/ou proteína de soro de leite hidrolisada. Foi observado que a

administração de uma composição em que a proteína compreenda caseína hidrolisada e/ou soro de leite hidrolisado, resulta em níveis pós-prandiais reduzidos tanto da insulina quanto da glicose, em comparação com a administração de uma composição contendo caseína intacta e proteína de soro de leite intacta. A presente composição mais preferivelmente compreende hidrolisado de caseína e hidrolisado de proteína de soro de leite, porque a composição de aminoácidos de caseína bovina assemelha-se mais com a composição de aminoácidos encontrada na proteína de leite humano, e a proteína de soro de leite é mais fácil de digerir e encontrada em maiores proporções no leite humano.

Composição nutritiva

A presente composição é particularmente adequada para prover as exigências nutricionais diárias a um bebê com a idade abaixo dos 36 meses, particularmente um bebê com a idade abaixo dos 24 meses, ainda mais preferível um bebê com a idade abaixo dos 18 meses, o mais preferível abaixo dos 12 meses de idade. A presente composição compreende um componente lipídico, protéico e de carboidrato digerível, em que o componente lipídico preferivelmente fornece de 35 a 55 % das calorias totais, o componente protéico preferivelmente fornece de 5 a 15 % das calorias totais, e o componente de carboidrato digerível preferivelmente fornece de 30 a 60 % das calorias totais. Preferivelmente a presente composição compreende um componente lipídico que fornece de 40 a 50 % das calorias totais, um componente protéico que fornece de 6 a 12 % das calorias totais, e um componente de carboidrato digerível que fornece de 40 a 50 % das calorias totais.

A presente composição não é constituída de leite mamário humano. A presente composição preferivelmente compreende (i) lipídeo vegetal e/ou gordura animal (não humana); e/ou (ii) proteína vegetal e/ou proteína de leite de animal (não humano). A presente composição de

preferência não compreende um inibidor da proteinase, preferivelmente não um inibidor da tripsina, inibidor da quimiotripsina ou inibidor da elastase. A presente composição não é constituída de leite humano. As composições das invenções preferivelmente compreendem outras frações, tais como vitaminas, 5 minerais, de acordo com as diretrizes internacionais para fórmulas para bebês.

Bebê

Os adipócitos, incluindo os adipócitos viscerais, proliferam durante os primeiros 36 meses de vida, bem como (mais limitados) na puberdade. A quantidade de adipócitos é um importante determinante no grau 10 de obesidade mais tarde na vida. Daí a presente composição ser preferivelmente administrada ao bebê durante os primeiros 3 anos de vida. Foi observado que existe uma predominância de proliferação dos adipócitos (viscerais) nos primeiros 12 meses de vida (com um ótimo na proliferação perinatal dos adipócitos). Em consequência, é particularmente preferível que a 15 presente composição seja administrada ao bebê neste período da vida. A presente composição é, portanto, vantajosamente administrada a um ser humano de 0 a 12 meses. A presente invenção particularmente objetiva prevenir a obesidade mais tarde na vida e de preferência não é um tratamento da obesidade. Consequentemente, a presente composição é de preferência 20 administrada a um bebê que não esteja sofrendo de obesidade ou de obesidade infantil, particularmente um bebê não obeso, mas preferível um bebê que não padeça de excesso de peso. A presente composição é preferivelmente administrada por via oral ao bebê.

Aplicação

25 A presente invenção também objetiva prevenir a ocorrência da obesidade e/ou do diabete na idade acima dos 36 meses, particularmente para prevenir a obesidade na idade acima dos 8 anos, particularmente acima dos 15 anos, mais particularmente acima dos 18 anos.

Preferivelmente a composição é usada para prevenir a

obesidade, mais preferível a obesidade central, uma vez que especialmente a obesidade central é relacionada com os distúrbios da saúde, tais como o diabete do tipo 2, a hiperglicemia de abstinência, resistência à insulina, adiposidade visceral, hiperinsulinemia, hipertensão, doença cardiovascular,
 5 doença cerebrovascular, artrosclerose, dislipidemia, hiperuricemia, fígado gorduroso, osteoartrite e apnéia de sono, mais preferível o diabete do tipo 2.

Neste documento e em suas reivindicações, o verbo “compreender” e suas conjugações são usados em seu sentido não limitativo para significar que os itens seguintes à palavra se acham incluídos, mas os itens não especificamente mencionados não ficam excluídos. Além disso, a referência a um elemento pelos artigos indefinidos “um” ou “uma” não exclui a possibilidade de que mais do que um dos elementos estejam presentes, a menos que o contexto claramente exija que exista um e apenas um dos elementos. Os artigos indefinidos “um” ou “uma” assim usualmente significa “pelo menos um (ou uma)”.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: FOSFOLIPÍDEOS BENEFICAMENTE AFETAM A SENSIBILIDADE À INSULINA
 20 COMPOSIÇÕES NUTRICIONAIS

Uma fórmula infantil completa compreendendo lactose, galacto-oligossacarídeos com um DP de 2 a 6, e fruto-oligossacarídeos com DP de 7 a 60, com fosfolipídeos extra-adicionados (0,2 g/100 ml), foi produzida com o uso de um concentrado de leitelho/soro de manteiga comercialmente disponível da Lactalis, como fonte. Uma fórmula infantil com uma composição comparável, mas sem a adição dos fosfolipídeos, foi usada como controle. A concentração dos fosfolipídeos foi de cerca de 6,3 % em peso, com base no lipídeo total na fórmula experimental, e de cerca de 0,75 % em peso, com base no lipídeo total na fórmula de controle. A

composição experimental compreendida de cerca de 1,4 % em peso de esfingomielina com base no lipídeo total, e de cerca de 4 % em peso de colesterol, com base no lipídeo total. A quantidade de esfingomielina e colesterol foi desprezível na fórmula de controle.

5 **MÉTODOS**

20 ratos Wistar machos adultos (idade de 10 semanas no início da experiência) foram alojados individualmente. Após um período de abstinência de 4 horas, os 10 animais foram alimentados com 2 ml de uma composição. Três diferentes composições foram testadas em um projeto com 10 cruzamento (experiências separadas por uma semana) i) Fórmula infantil padrão, ii) Fórmula compreendendo fosfolipídeos. Subseqüentemente, amostras de sangue (200 µl) foram colhidas em tubos gelados heparinizados em $t = 0, 5, 10, 15, 30, 60$ após a alimentação. Subseqüentemente, o plasma foi separado após a centrifugação (10 15 minutos, 5000 rpm) e armazenado em -20 °C até a análise. A insulina plasmática foi medida por radioimunoensaio (RIA, da Linco Research) de acordo com as instruções do fabricante, com o seguinte ajuste: todos os volumes do ensaio foram reduzidos em quatro vezes.

RESULTADOS

20 A área sob a curva (AUC) da insulina foi menor nos ratos alimentados com a fórmula contendo fosfolipídeos, do que nos ratos alimentados com a fórmula padrão (Tabela 1). A administração de uma fórmula contendo fosfolipídeos resultou em níveis de insulina pós-prandiais e cinéticas mais semelhantes àquelas previamente observadas 25 com o leite humano. Os níveis reduzidos de insulina indicam sensibilidade à insulina aumentada, o que, acredita-se, contribua para a prevenção da obesidade, especialmente a obesidade central, mais tarde na vida.

TABELA 1:EFEITOS DOS FOSFOLIPÍDEOS SOBRE A PAREA PÓS-

PRANDIAL SOB A CURVA DA INSULINA.

Efeito	Padrão	Fosfolipídeos	Leite humano
AUC 10 (\pm Desvio Padrão)			
Insulina (pM*10 min.)	9,8 \pm 1,4	9,5 \pm 1,0	
AUC 15 (\pm Desvio Padrão)			
Insulina (pM*15 min.)	14,8 \pm 2,1	13,8 \pm 1,6	
AUC 30 (\pm Desvio Padrão)			
Insulina (pM*30 min.)	21,4 \pm 2,9	18,7 \pm 2,0	11,7 \pm 4,7
AUC 60 (\pm Desvio Padrão)	25,8 \pm 3,3	23,6 \pm 2,2	

EXEMPLO 2: GLICOSE/INSULINA DO SANGUE E OLIGOSSACARÍDEOS NÃO DIGERÍVEIS

Animais e tratamento: Ratos Wistar machos adultos (n = 7) receberam uma carga de fibras GOS, carga de celulose ou água através de uma cânula gástrica, no primeiro dia. Uma carga de bolo de 6 ml foi administrada, igual a 50 % de sua ingestão diária de fibras; A fibra GOS usada foi a transgalacto-oligossacarídeos obtida da Elix'or (Borcuso Domo). A fibra foi dissolvida em água. Cerca de 24 horas mais tarde (no dia 2), um teste oral de tolerância à glicose foi realizado e o desenvolvimento de glicose e insulina pós-prandiais foi monitorado por 120 minutos após a injeção intragástrica de uma carga de carboidratos (2 g/kg de peso corporal). Para este fim, amostras de sangue foram colhidas repetidamente através de uma cânula de veia jugular. A injeção intragástrica de água ou uma solução de celulose em água no primeiro dia serviu como controle. Como a preparação de fibras GOS consistia de 50 % de carboidratos digeríveis (principalmente lactose), as duas injeções de controle foram coadministradas com carboidratos para corrigir quanto a isto.

Resultados: o pré-tratamento com fibras GOS claramente reduziu a quantidade de insulina secretada, resultando em valores incrementais significativos de AUC inferiores ($p < 0,05$). Os níveis de glicose do sangue não foram afetados significativamente. O pré-tratamento com celulose ou água não modularam a secreção de insulina, ver Tabela 2.

TABELA 2:NÍVEIS DE INSULINA E GLICOSE NOS RATOS

Pré-tratamento com:	AUC insulínico (pM*30 min.)	AUC de glicose (mM*30 min.)
Água	41 ± 7	69 ± 10
Celulose	46 ± 8	75 ± 9
GOS	22 ± 4	74 ± 15

EXEMPLO 3:NUTRIÇÃO DE BEBÊS

5 A nutrição infantil contendo um componente lipídico que forneça 48 % das calorias totais, um componente protéico que forneça 8 % das calorias totais, e um componente de carboidrato digerível que forneça 44 % das calorias totais;

10 (i) O componente lipídico, compreendendo, com base nos ácidos graxos totais: 14 % em peso de LA; 2,6 % em peso de ALA, 3,7 % em peso de MCFA; 0,2 % em peso de DHA, 0,05 % em peso de EPA; 0,02 % em peso de DPA, 0,35 % em peso de AA, 0,03 % em peso de DHGLA. A composição compreende cerca de 5,6 % em peso de fosfolipídeos, 1,4 % em peso de esfingomielina e cerca de 4 % em peso de colesterol, com base no lipídeo total.

15 (ii) O componente carboidrato compreendendo 50,9 gramas de lactose/100 gramas de pó, 5,22 g de galacto-oligossacarídeos com DP 2 a 6 e 0,58 g de fruto-oligossacarídeos com DP 7 a 60 por 100 g de pó; (ii) o componente protéico compreendendo proteína de leite de vaca, incluindo caseína. Além disso, a composição compreende 73 mg de colina e 5,6 mg de UMP por 100 g de pó. A composição compreende vitaminas e minerais de acordo com as diretrizes da EU. O rótulo da embalagem deste nutriente para bebês indica que o nutriente previne o desenvolvimento da obesidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição contendo um componente lipídico, protéico e de carboidrato digerível, e
 - (a) 0,5 a 20 % em peso de fosfolipídeos com base no lipídeo total;
 - (b) 0,1 a 20 % em peso de esfingolipídeos com base no lipídeo total; e
 - (c) 0,005 a 10 % em peso de colesterol, com base no lipídeo total, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de uma composição nutricional a ser administrada a um bebê não obeso com a idade abaixo dos 36 meses, para a prevenção da obesidade e/ou do diabete tipo 2.
2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição ainda compreende pelo menos 0,5 % em peso de pelo menos um oligossacarídeo solúvel, não digerível, com base no peso seco da composição.
3. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o componente lipídico compreende a) ácido linoleico (LA) e ácido alfa-linoleico (ALA) em uma relação em peso de LA/ALA entre 2 e 7; b) menos do que 15 % em peso de LA com base nos ácidos graxos totais; e c) pelo menos 1 % em peso de ALA com base nos ácidos graxos totais.
5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o componente lipídico provê 35 a 55 % das calorias totais, o componente protéico provê 5 a 15 % das calorias totais, e o componente de carboidrato digerível provê 30 a 60 % das calorias totais.
6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ser para prevenir o desenvolvimento da obesidade mais tarde na vida, e/ou para prevenir o desenvolvimento da obesidade quando referido bebê tiver uma idade acima dos 36 meses.
7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações

precedentes, caracterizado pelo fato de que a composição nutricional é administrada a um bebê com a idade abaixo dos 12 meses.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a composição compreende pelo menos um oligossacarídeo solúvel, não digerível selecionado do grupo consistindo de fruto-oligossacarídeos (incluindo a inulina), galacto-oligossacarídeos (incluindo os transgalacto-oligossacarídeos), glico-oligossacarídeos (incluindo as gencio, nigero- e ciclodextrin-oligossacarídeos), arabino-oligossacarídeos, manan-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, fuco-oligossacarídeos, arabinogalacto-oligossacarídeos, glicomano-oligossacarídeos, galactomano-oligossacarídeos, ácido siálico compreendendo oligossacarídeos e oligossacarídeos de ácido urônico.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a composição compreende galacto-oligossacarídeos.

10. Uso de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ser para a produção de uma composição nutricional a ser administrada a um bebê com a idade abaixo dos 36 meses, para prevenir o desenvolvimento de um distúrbio quando referido ser humano tiver uma idade acima dos 36 meses, em que referido distúrbio é selecionado do grupo consistindo de diabete do tipo 2, hiperglicemia de abstinência, resistência à insulina, adiposidade visceral, hiperinsulinemia, hipertensão, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, artrosclerose, dislipidemia, hiperuricemia, fígado gorduroso, osteoartrite e apnéia de sono.

11. Uso de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ser para a produção de uma composição nutricional para a prevenção e/ou tratamento do diabete do tipo 2 e/ou para o controle dietético do diabete do tipo 2.

PI0620466-0

1

RESUMO

"USO DE UMA COMPOSIÇÃO"

É fornecida uma composição nutritiva contendo fosfolipídeos, esfingolipídeos e colesterol para a prevenção da obesidade e/ou do diabetes.