

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 454**

51 Int. Cl.:

A23L 33/115 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2020** **PCT/EP2020/084632**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2021** **WO21110916**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2020** **E 20816247 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024** **EP 4068993**

54 Título: **Fórmula infantil con arquitectura lipídica especial para mejorar el crecimiento posnatal de bebés nacidos de madres con sobrepeso y obesidad**

30 Prioridad:

05.12.2019 EP 19213823

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

29.10.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SCHOEN, STEFANIE y
ACTON, DENNIS STANLEY

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 984 454 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Fórmula infantil con arquitectura lipídica especial para mejorar el crecimiento posnatal de bebés nacidos de madres con sobrepeso y obesidad

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se refiere a nutrición para bebés, en particular a fórmulas infantiles destinadas a ser usadas como fuente de nutrición.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La leche humana es el estándar de oro indiscutible en materia de nutrición infantil. Sin embargo, en algunos casos, la lactancia materna es inadecuada o infructuosa por razones médicas o por la decisión de no amamantar. Para tales situaciones se han desarrollado fórmulas infantiles o de continuación. Las fórmulas infantiles comerciales se utilizan comúnmente hoy en día para proporcionar una fuente única o suplementaria de nutrición en las primeras etapas de la vida. Estas fórmulas comprenden una variedad de nutrientes para satisfacer las necesidades nutricionales del bebé en crecimiento, y, por lo general, incluyen grasas, carbohidratos, proteínas, vitaminas, minerales y otros nutrientes útiles para el crecimiento y desarrollo óptimos del bebé. Las fórmulas infantiles comerciales están diseñadas para imitar, de la manera más cercana posible, la composición y función de la leche humana.

[0003] Desde hace mucho tiempo se ha apreciado que los bebés amamantados tienen un patrón o una trayectoria de aumento de peso diferente en comparación con los bebés alimentados con fórmula. Después de la primera semana de vida, en la que los bebés amamantados inicialmente tienden a perder más peso que los alimentados con fórmula y tardan un poco más en recuperar su peso al nacer, los patrones de aumento de peso son similares entre los bebés amamantados y los alimentados con fórmula durante los primeros 4 meses de vida. Los bebés amamantados tienden a tener un peso ligeramente mayor a los 3 meses de edad (Andres *et al.*, 2013, *J Pediatrics* 163: 49-54). Después de aproximadamente 4 meses de edad, la tasa de aumento de peso difiere marcadamente entre los bebés amamantados y los alimentados con fórmula. La diferencia en el peso promedio a los 12 meses se aproxima a 500-650 g (Dewey *et al.*, 1993, *Am J Clin Nutr* 57: 140-145; Dewey *et al.*, 1992 *Pediatrics* 89:1035). Li *et al.*, 2010, *Pediatrics* 125:e1386-e1393 revela que los bebés que son alimentados con biberón en la infancia temprana tienen más probabilidades de vaciar la botella o el vaso en la infancia tardía que los que son alimentados directamente del pecho. La alimentación con biberón, independientemente del tipo de leche, se diferencia de la alimentación con el pecho por su efecto sobre la autorregulación de la ingesta de leche de los bebés. Los bebés amamantados tienen menos posibilidades de volverse obesos en el futuro, en comparación con los bebés alimentados con fórmula estándar.

[0004] La obesidad es un problema de salud importante en el mundo occidental. Es una afección médica en la que el exceso de grasa se ha acumulado hasta el punto de tener un efecto adverso sobre la salud, lo que lleva a una reducción de la esperanza de vida y está asociada con muchas enfermedades, particularmente enfermedades cardíacas y diabetes tipo 2. Un índice de masa corporal (IMC) más alto antes del embarazo está asociado con un mayor riesgo de diabetes mellitus gestacional, que a su vez está asociada con un mayor riesgo de morbilidad perinatal, así como obesidad infantil, retraso en el desarrollo psicomotor y aparición temprana de diabetes mellitus tipo 2 en los hijos (Torloni M *et al.* 2009, *Obesity reviews* 10: (194 194 203).

[0005] Los niños que nacen de mujeres con sobrepeso y obesidad tienen más a menudo sobrepeso y obesidad y tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas. En comparación con los hijos de madres con un peso normal antes del embarazo, los hijos de madres con sobrepeso crecen más rápido en peso e IMC durante el primer año de vida (Oostvogels A *et al.* 2017, *Early human development* 13: 62 -70). Además, en etapas posteriores de la vida, este efecto es evidente: un IMC más alto antes del embarazo está asociado con un IMC más alto en los hijos de estas madres en la adolescencia y un perfil cardiometabólico adolescente adverso (Gaillard R *et al.* 2016, *BJOG* 123: 207 - 216). Por lo tanto, los bebés nacidos de madres con sobrepeso u obesidad corren el riesgo de tener una trayectoria de crecimiento posnatal desequilibrada.

[0006] Se sabe que los lípidos de la leche humana tienen una estructura física diferente compuesta por grandes glóbulos lipídicos con un diámetro modal promedio de aproximadamente 4 μm y que tienen un núcleo de triglicéridos recubierto por una triple capa de membranas, la membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM, por sus siglas en inglés). El diámetro de las gotitas de lípidos en la fórmula infantil estándar suele ser de aproximadamente 0,3-0,5 μm debido a los procedimientos de procesamiento industrial para lograr productos finales estables y reproducibles, y las gotitas de lípidos no están rodeadas por MFGM, sino principalmente por proteínas, como la caseína. Se han descrito fórmulas infantiles con glóbulos lipídicos con una arquitectura más similar a los glóbulos lipídicos de la leche humana.

[0007] El documento WO 2017/064304 describe la comparación de la trayectoria de crecimiento de los bebés que reciben fórmulas infantiles con grandes glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos con la trayectoria de

crecimiento de los bebés del grupo de referencia amamantado cuando se observa el peso y el índice de peso corporal (IMC) a los 12 meses de edad. El documento WO 2015/065193 divulga composiciones nutricionales que comprenden glóbulos lipídicos diseñados específicamente para bebés prematuros, bebés pequeños para la edad gestacional y bebés con crecimiento retardado debido al estrés físico o mental después del nacimiento, para promover el crecimiento recuperador y/o una composición corporal mejorada. En el documento WO 2012/173467 se divulga, para una dieta en las primeras etapas de la vida, el uso de un componente lipídico diseñado específicamente con un perfil de ácidos grasos óptimo, una porción mejorada de los residuos de ácido palmítico en la posición y presentes como glóbulos lipídicos con un cierto tamaño y/o recubrimiento para mejorar el desarrollo de una composición corporal saludable, en particular la prevención de la obesidad, a lo largo de su vida. Los documentos WO 2010/0027258 y WO 2010/0027259 se refieren a fórmulas infantiles con grandes glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos para la prevención de la obesidad en etapas posteriores de la vida.

[0008] La presente invención pretende proporcionar nutrición infantil con un componente lipídico que afecta beneficiosamente a la trayectoria de crecimiento posnatal o al desarrollo del IMC en un bebé que nace de una madre con sobrepeso u obesidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] Los inventores compararon el IMC durante los primeros 12 meses de vida de 3 grupos de bebés sanos nacidos a término de una madre clasificada según el IMC antes del embarazo como bajo peso, peso normal, sobrepeso u obesidad. Un grupo era un grupo de referencia no asignado al azar de bebés amamantados, un grupo recibió una fórmula infantil experimental que comprendía un componente lipídico en forma de grandes glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos, y un grupo recibió una fórmula infantil de control sin un componente lipídico en forma de grandes glóbulos lipídicos recubiertos con fosfolípidos, pero en forma de glóbulos lipídicos estándar con un diámetro modal basado en el volumen de aproximadamente 0,3-0,5 μm recubiertos con proteínas. Ambas fórmulas se administraron hasta las 17 semanas de vida. Las fórmulas lácteas de control y experimentales fueron similares en contenido calórico, así como en contenido de lípidos, carbohidratos y proteínas.

[0010] Los inventores descubrieron que, al analizar el IMC para todo el periodo de estudio hasta los 12 meses de edad, tanto en la población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) como en la población por protocolo (PP, por sus siglas en inglés), el IMC del grupo de bebés que recibió la fórmula experimental fue significativamente menor que el IMC del grupo de bebés que recibió la fórmula infantil de control tanto para los grupos de bebés que nacieron de madres con un peso normal antes del embarazo como para bebés que nacieron de madres con sobrepeso u obesidad antes del embarazo. El IMC de los bebés que fueron alimentados con la fórmula experimental fue más comparable al IMC de los bebés amamantados, un efecto que fue particularmente fuerte en los bebés que nacieron de madres con sobrepeso u obesidad antes del embarazo. En el último grupo de bebés, la trayectoria del IMC se volvió comparable a la trayectoria del IMC de los bebés amamantados que nacieron de madres con un peso corporal normal antes del embarazo. Por otro lado, el grupo de bebés que recibió la fórmula de control mostró un IMC más alto a los 4 y en 12 meses, en comparación con el grupo amamantado. Además, el grupo que recibió la fórmula de control mostró un IMC más alto, en comparación con el grupo alimentado con la fórmula experimental a los 12 meses.

[0011] Sorprendentemente, los inventores descubrieron que, entre el inicio y los 4 meses de edad, los bebés nacidos de una madre con sobrepeso u obesidad alimentados con la fórmula experimental tenían un aumento de IMC significativamente menor que los bebés nacidos de una madre con sobrepeso u obesidad que fueron alimentados con la fórmula de control. Se descubrió que el efecto de la dieta experimental sobre el aumento del IMC era más fuerte y más temprano, en particular a los 4 meses, en los bebés nacidos de madres con sobrepeso u obesidad que en los bebés nacidos de madres que tenían un peso normal antes del embarazo.

[0012] En general, esto indica que alimentar con una fórmula infantil con un contenido calórico similar y un contenido de macroingredientes similar, pero que tiene una arquitectura diferente de glóbulos lipídicos, puede tener un efecto diferente y beneficioso sobre el patrón de crecimiento o la trayectoria de crecimiento en las primeras etapas de la vida, lo que lo hace ventajosamente más similar al patrón o a la trayectoria de crecimiento en las primeras etapas de la vida de los bebés amamantados nacidos de madres que tenían un peso normal antes del embarazo. Los bebés que recibieron la fórmula experimental mostraron un patrón de IMC y una trayectoria de crecimiento posnatal que es más comparable a los bebés que fueron amamantados, que es más comparable a los bebés que recibieron la fórmula de control, donde el efecto es sorprendentemente más prominente en los bebés nacidos de una madre con sobrepeso u obesidad antes del embarazo. Se postula que esto se debe a la diferencia en la forma en que está configurado el componente lipídico de la composición, es decir, de una manera más parecida a los glóbulos lipídicos de la leche humana, al ser de mayor tamaño y estar recubiertos con fosfolípidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0013] La presente invención se refiere a un método para mejorar la trayectoria de crecimiento posnatal o el desarrollo corporal en un bebé que nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción (antes del embarazo) del bebé, donde dicho método comprende alimentar a dicho bebé con una composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación que comprende

- i) donde el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
- ii) el lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales, y al menos un 15 % en peso del ácido palmítico está esterificado en la posición sn-2 de un triglicérido con respecto al ácido palmítico total, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen
 - a) un diámetro modal, con respecto al volumen, de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y
 - b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales.

[0014] En otras palabras, la presente invención se refiere a una composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, donde

- i) el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
- ii) el lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales, y al menos un 15 % en peso de este ácido palmítico está esterificado en la posición sn-2 de un triglicérido con respecto al ácido palmítico total, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen
 - a) un diámetro modal, con respecto al volumen, de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y
 - b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales,

para su uso en la mejora de la trayectoria de crecimiento posnatal o el desarrollo corporal en un bebé que nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé.

[0015] La invención también se puede redactar como el uso de glóbulos lipídicos en la fabricación de una composición nutricional seleccionada de una fórmula infantil y una fórmula de continuación para su uso en la mejora de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal en un bebé que nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé, donde la composición nutricional comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, donde,

- i) el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
- ii) el lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales, y al menos un 15 % en peso de este ácido palmítico está esterificado en la posición sn-2 de un triglicérido con respecto al ácido palmítico total, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen
 - a) un diámetro modal, con respecto al volumen, de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y
 - b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales.

[0016] Se puede considerar que la mejora de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal en un bebé que nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé abarca un efecto no terapéutico. En vista de ello, la presente invención también se puede considerar que la presente invención se refiere a un método para la mejora no terapéutica, o a un método no terapéutico para la mejora de la trayectoria de crecimiento posnatal o el desarrollo corporal en un bebé que nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé mediante la administración de una composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, donde

- i) el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
- ii) el lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales, y al menos un 15 % en peso de este ácido palmítico está esterificado en la posición sn-2 de un triglicérido con respecto al ácido palmítico total, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

- a) un diámetro modal, con respecto al volumen, de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y
- b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales.

[0017] La presente invención se refiere a un método para prevenir o reducir el riesgo de una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados en un bebé con riesgo de tener una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados, donde dicho bebé nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé, donde dicho método comprende alimentar a dicho bebé con una composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos,

- i) donde el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
- ii) el lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales, y al menos un 15 % en peso del ácido palmítico está esterificado en la posición sn-2 de un triglicérido con respecto al ácido palmítico total, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

- a) un diámetro modal, con respecto al volumen, de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y
- b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales.

[0018] La invención también se refiere a una composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, donde

- i) el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
- ii) el lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales, y al menos un 15 % en peso de este ácido palmítico está esterificado en la posición sn-2 de un triglicérido con respecto al ácido palmítico total, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

- a) un diámetro modal, con respecto al volumen, de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y
- b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales,

para su uso en la prevención o reducción del riesgo de una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados en un bebé con riesgo de tener una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados, donde dicho bebé nace a una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé.

[0019] La invención también se puede redactar como el uso de glóbulos lipídicos en la fabricación de una composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación para su uso en la prevención o reducción del riesgo de una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados en un bebé con riesgo de tener una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados, donde dicho bebé nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé, donde la composición nutricional comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, donde,

- i) el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
- ii) el lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales, y al menos un 15 % en peso de este ácido palmítico está esterificado en la posición sn-2 de un triglicérido con respecto al ácido palmítico total, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

- a) un diámetro modal, con respecto al volumen, de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y
- b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales.

[0020] En una forma de realización preferida del método, uso o de la composición para su uso según la invención, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal es la trayectoria o de crecimiento o el desarrollo corporal de los primeros 12 meses de vida del bebé.

[0021] En el contexto de la presente invención, la fórmula infantil o la fórmula de continuación no es leche de vaca nativa o leche humana.

[0022] En el contexto de la presente invención, una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé se basa en el IMC de la madre antes del embarazo. En una forma de realización, el IMC antes del embarazo se define como el IMC medido en el período de tiempo de al menos seis meses antes de la concepción.

[0023] En esta especificación, los siguientes términos tienen los significados asignados a continuación (Chiu M *et al. Diabetes Care*, 2011, 34:1741-1748): el IMC se define como la masa corporal dividida entre el cuadrado de la altura corporal y se expresa en unidades de kg/m^2 . El IMC clasifica ampliamente a una persona como con bajo peso, peso normal, sobrepeso u obesidad según el valor del IMC calculado.

[0024] El bajo peso se define como un $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$ para todas las mujeres.

[0025] Se considera peso normal para mujeres asiáticas un $\text{IMC} \geq 18,5$ y $< 23 \text{ kg/m}^2$, para mujeres no asiáticas, un peso normal es un $\text{IMC} \geq 18,5$ y $< 25 \text{ kg/m}^2$.

[0026] Se considera sobrepeso para mujeres asiáticas un $\text{IMC} \geq 23$ y $< 27,5 \text{ kg/m}^2$, para mujeres no asiáticas, sobrepeso es un $\text{IMC} \geq 25$ y $< 30 \text{ kg/m}^2$.

[0027] Se considera obesidad para mujeres asiáticas un $\text{IMC} \geq 27,5 \text{ kg/m}^2$, para mujeres no asiáticas, obesidad es un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Glóbulos lipídicos

[0028] Según la presente invención, la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos. Cuando están en forma líquida, estos glóbulos lipídicos se emulsionan en la fase acuosa. Alternativamente, los glóbulos lipídicos están presentes en un polvo y el polvo es adecuado para la reconstitución con agua u otra fase acuosa de calidad alimentaria, preferiblemente para proporcionar una fórmula lista para beber. Los glóbulos lipídicos comprenden un núcleo y una superficie. El núcleo comprende preferiblemente lípidos vegetales y comprende preferiblemente al menos un 90 % en peso de triglicéridos y, más preferiblemente, consta esencialmente de triglicéridos. No todos los lípidos vegetales que están presentes en la composición necesitan estar comprendidos necesariamente en el núcleo de los glóbulos lipídicos, pero preferiblemente una parte importante lo está, preferiblemente más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 70 % en peso, incluso más preferiblemente más del 85 % en peso, incluso más preferiblemente más del 95 % en peso, de la manera más preferible, más del 98 % en peso de los lípidos vegetales que están presentes en la composición están comprendidos en el núcleo de glóbulos lipídicos. En una forma de realización, el núcleo de los glóbulos lipídicos comprende al menos un 40 % en peso de triglicéridos de origen vegetal, más preferiblemente al menos un 50 % en peso, incluso más preferiblemente al menos un 70 % en peso de triglicéridos de origen vegetal, más preferiblemente el núcleo de los glóbulos lipídicos comprende al menos un 85 % en peso, más preferiblemente al menos un 95 % en peso de triglicéridos de origen vegetal. Los glóbulos lipídicos en la composición nutricional en el método o uso de la presente invención tienen un diámetro modal ponderado en volumen superior a $1,0 \mu\text{m}$, preferiblemente superior a $3,0 \mu\text{m}$, más preferiblemente de $4,0 \mu\text{m}$ o superior, preferiblemente entre $1,0$ y $10 \mu\text{m}$, más preferiblemente entre $2,0$ y $8,0 \mu\text{m}$, incluso más preferiblemente entre $3,0$ y $8,0 \mu\text{m}$, de la manera más preferible, entre $4,0 \mu\text{m}$ y $8,0 \mu\text{m}$. Preferiblemente, además, la distribución de tamaños es tal que al menos un 45 % en volumen, preferiblemente al menos un 55 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos un 65 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos un 75 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y $12 \mu\text{m}$. Más preferiblemente, al menos un 45 % en volumen, preferiblemente al menos un 55 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos un 65 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos un 75 % en volumen tiene un diámetro entre 2 y $10 \mu\text{m}$. Incluso más preferiblemente, al menos un 45 % en volumen, preferiblemente al menos un 55 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos un 65 % en volumen, incluso más preferiblemente al menos un 75 % en volumen tiene un diámetro entre 4 y $10 \mu\text{m}$. Preferiblemente menos del 5 % en volumen tiene un diámetro superior a $12 \mu\text{m}$.

[0029] El porcentaje de glóbulos lipídicos se basa en el volumen de lípido total. El diámetro modal se refiere al diámetro más presente con respecto al volumen de lípido total, o el valor máximo en una representación gráfica, donde tiene en la x el diámetro y en la y el volumen (%).

[0030] El volumen del glóbulo lipídico y su distribución de tamaño se pueden determinar adecuadamente usando un analizador de tamaño de partículas, como un Mastersizer (Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido), por ejemplo, mediante el método descrito en Michalski *et al*, 2001, *Lait* 81: 787-796.

Fosfolípidos

[0031] La composición nutricional que se va a administrar en el método o uso según la presente invención comprende fosfolípidos, preferiblemente la composición nutricional comprende fosfolípidos derivados de la leche de mamíferos, preferiblemente derivados de la leche de mamíferos no humanos. Los fosfolípidos derivados de la leche de mamíferos no humanos incluyen fosfolípidos aislados de lípidos de la leche, lípidos de la nata, lípidos del suero de nata, lípidos del suero de mantequilla, lípidos de suero beta, lípidos del suero de leche, lípidos de queso y/o lípidos del suero de manteca. El lípido del suero de manteca se obtiene normalmente durante la fabricación del suero de manteca. El lípido del suero de mantequilla o el lípido de suero beta se obtiene normalmente durante la fabricación de grasa láctea anhidra a partir de la nata o mantequilla. Preferiblemente, los fosfolípidos se obtienen a partir de la nata de la leche. Los fosfolípidos se derivan preferiblemente de leche de vacas, yeguas, ovejas, cabras, búfalos, caballos y camellos, de la manera más preferible, de leche de vaca. Lo más preferido es usar un extracto lipídico aislado de la leche de vaca. Una fuente adecuada de fosfolípidos derivada de la leche de mamíferos no humanos es la fracción que se puede aislar de la leche llamada membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM). Por lo tanto, en una forma de realización, los fosfolípidos que se usarán en la composición nutricional en el método o uso según la presente invención se derivan o forman parte de la membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM), o se proporcionan como MFGM, preferiblemente MFGM de la leche de vaca.

[0032] La composición nutricional comprende del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales, más preferiblemente del 0,5 al 10 % en peso, más preferiblemente del 1 al 10 % en peso, incluso más preferiblemente del 2 al 10 % en peso, incluso más preferiblemente del 3 al 8 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales.

[0033] Los glóbulos lipídicos que están presentes en la composición nutricional para su uso según la presente invención están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos. Por "recubrimiento" se entiende que la capa superficial exterior del glóbulo lipídico comprende fosfolípidos, mientras que estos fosfolípidos están prácticamente ausentes en el núcleo del glóbulo lipídico. Se descubrió que la presencia de fosfolípidos como recubrimiento o capa exterior del glóbulo lipídico en la dieta administrado promueve ventajosamente una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal que es más similar al de los bebés alimentados de leche humana, donde el efecto es particularmente evidente en los bebés nacidos de madres que tienen sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción. No es necesario que todos los fosfolípidos que están presentes en la composición estén comprendidos en el recubrimiento, pero preferiblemente una parte importante sí lo está. Preferiblemente, más del 30 % en peso, más preferiblemente más del 50 % en peso, más preferiblemente más del 70 % en peso, incluso más preferiblemente más del 85 % en peso, de la manera más preferible, más del 95 % en peso de los fosfolípidos que están presentes en la composición están comprendidos en el recubrimiento de glóbulos lipídicos. Preferiblemente, los fosfolípidos comprenden al menos un 15 % en peso de esfingomielina con respecto a los fosfolípidos totales.

[0034] Según la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente glicero fosfolípidos. Los glicero fosfolípidos son una clase de lípidos formados a partir de ácidos grasos esterificados en los grupos hidroxilo del carbono 1 y carbono 2 de la fracción principal de glicerol y un grupo fosfato cargado negativamente unido al carbono 3 del glicerol mediante un enlace éster, y opcionalmente un grupo colina (en el caso de fosfatidilcolina, PC), un grupo serina (en el caso de fosfatidilserina, PS), un grupo etanolamina (en el caso de fosfatidiletanolamina, PE), un grupo inositol (en el caso de fosfatidilinositol, PI) o un grupo glicerol (en el caso de fosfatidilglicerol, PG) unido al grupo fosfato. Los lisofosfolípidos son una clase de fosfolípidos con una cadena de acilo graso. Preferiblemente, la presente composición contiene PC, PS, PI y/o PE, más preferiblemente al menos PC.

[0035] Preferiblemente, la composición nutricional comprende esfingomielina. Las esfingomielinas tienen una molécula de fosforilcolina o fosforetanolamina esterificada al grupo 1-hidroxi de una ceramida. Se clasifican como fosfolípidos y como esfingolípidos, pero no se clasifican como glicero fosfolípidos ni como glicoesfingolípidos. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 0,05 al 10 % en peso de esfingomielina con respecto a los lípidos totales, más preferiblemente del 0,1 al 5 % en peso, incluso más preferiblemente del 0,2 al 2 % en peso.

[0036] Según la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente colesterol. La composición nutricional comprende preferiblemente al menos un 0,005 % en peso de colesterol con respecto a los lípidos totales, más preferiblemente al menos un 0,01 % en peso, más preferiblemente al menos un 0,02 % en peso, más preferiblemente al menos un 0,05 % en peso, incluso más preferiblemente al menos un 0,1 % en peso. Preferiblemente, la cantidad de colesterol no excede el 10 % en peso con respecto a los lípidos totales, más preferiblemente no excede el 5 % en peso, incluso más preferiblemente no excede el 1 % en peso de los lípidos totales.

[0037] Los métodos para obtener glóbulos lipídicos con un tamaño aumentado y recubiertos con fosfolípidos se describen en los documentos WO 2010/0027258, WO 2010/0027259 y WO 2013/135738.

Fórmula infantil y fórmula de continuación

[0038] La composición nutricional que se va a administrar en el método o uso según la presente invención se selecciona de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación. Esto significa que la presente composición de nutrición no es leche humana. Alternativamente, el término "fórmula" significa que se trata de una composición que está elaborada artificialmente o, en otras palabras, que es sintética. Por lo tanto, en una forma de realización, la composición nutricional se selecciona de entre una fórmula infantil artificial y una fórmula de continuación artificial o una fórmula infantil sintética y una fórmula de continuación sintética. En el presente contexto, la fórmula infantil se refiere a composiciones nutricionales, elaboradas artificialmente, destinadas a bebés desde 0 hasta aproximadamente 4 a 6 meses de edad y que están destinadas a ser un sustituto de la leche humana. Normalmente, las fórmulas infantiles son adecuadas para ser utilizadas como única fuente de nutrición. Dichas fórmulas también se conocen como fórmula inicial. Las fórmulas para bebés desde los 4 a 6 meses de vida hasta los 12 meses de vida están destinadas a ser alimentación suplementaria para los bebés que terminan el destete y empiezan a consumir otros alimentos. Dichas fórmulas también se conocen como fórmulas de continuación. Las fórmulas infantiles y de continuación están sujetas a regulaciones estrictas, por ejemplo, la Directiva 2006/141/CE de la Comisión de la UE.

[0039] La composición nutricional comprende preferiblemente de 3 a 7 g de lípidos/100 kcal, preferiblemente de 4 a 6 g de lípidos/100 kcal, más preferiblemente de 4,5 a 5,5 g de lípidos/100 kcal, de 1,25 a 5 g de proteínas/100 kcal, preferiblemente de 1,35 a 4 g de proteínas/100 kcal, más preferiblemente de 1,5 a 3 g de proteínas/100 kcal, más preferiblemente de 1,25 a 2,5 g de proteínas/100 kcal, más preferiblemente de 1,25 a 2,25 g/100 kcal, incluso más preferiblemente de 1,25 a 2,1 g de proteínas/100 kcal y de 6 a 18 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, preferiblemente de 8 a 16 g de carbohidratos digeribles/100 kcal, más preferiblemente de 10 a 15 g de carbohidratos digeribles/100 kcal. La composición nutricional que se va a administrar en el método o uso según la presente invención comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, donde preferiblemente los lípidos proporcionan del 30 al 60 % de las calorías totales, la proteína proporciona del 5 al 20 % de las calorías totales y los carbohidratos proporcionan del 25 al 75 % de las calorías totales. Preferiblemente, la composición nutricional comprende del 10 al 50 % en peso de lípidos con respecto al peso seco de la composición total.

Lípido

[0040] En el presente documento, LA se refiere a ácido linoleico y/o cadena de acilo (18:2 n6); ALA se refiere a ácido α -linolénico y/o cadena de acilo (18:3 n3); AGPI se refiere a ácidos grasos poliinsaturados y/o cadenas de acilo; AGMI se refiere a ácidos grasos monoinsaturados y/o cadenas de acilo; AGPI-CL se refiere a ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y/o cadenas de acilo que comprenden al menos 20 átomos de carbono en la cadena de acilo graso y con 2 o más enlaces insaturados; DHA se refiere a ácido docosahexaenoico y/o cadena de acilo (22:6, n3); EPA se refiere a ácido eicosapentaenoico y/o cadena de acilo (20:5 n3); ARA se refiere a ácido araquidónico y/o cadena de acilo (20:4 n6); DPA se refiere a ácido docosapentaenoico y/o cadena de acilo (22:5 n3). PA se refiere a ácido palmítico y/o cadenas de acilo (C16:0). Los ácidos grasos de cadena media (AGCM) se refieren a ácidos grasos y/o cadenas de acilo con una longitud de cadena de 6, 8 o 10 átomos de carbono.

[0041] El lípido en la composición nutricional que se va a administrar en el método o uso según la presente invención comprende preferiblemente lípidos vegetales. El lípido que está presente en la composición nutricional en el método o uso según la invención comprende preferiblemente AGPI, más preferiblemente AGPI-CL, ya que los AGPI-CL mejoran aun más los modelos de crecimiento y el desarrollo del IMC. La composición nutricional comprende preferiblemente del 5 al 35 % en peso de AGPI, más preferiblemente del 10 al 30 % en peso de AGPI, de la manera más preferible, del 15 al 20 % en peso de AGPI, con respecto a los lípidos totales. En una forma de realización, el lípido en la composición nutricional para el método o uso según la invención comprende al menos un 10 % en peso de ácido graso poliinsaturado con respecto a los lípidos totales. También se prefiere que la composición nutricional comprenda AGMI, preferiblemente del 10 al 80 % en peso de AGMI, más preferiblemente del 20 al 70 % en peso de AGMI, de la manera más preferible, del 35 al 55 % en peso de AGMI, con respecto a los lípidos totales.

[0042] Preferiblemente, el LA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y desarrollo saludables, pero en una cantidad lo más baja posible para evitar que se produzca un desequilibrio en el crecimiento o desarrollo corporal. Por lo tanto, la composición nutricional comprende preferiblemente menos del 20 % en peso de LA con respecto a los lípidos totales, preferiblemente menos del 15 % en peso de LA con respecto a los lípidos totales. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos un 5 % en peso de LA con respecto a los lípidos totales, preferiblemente la composición nutricional comprende del 5 al 15 % en peso de LA con respecto a los lípidos totales. Preferiblemente, ALA está presente en una cantidad suficiente para promover un crecimiento y desarrollo saludables del bebé. Por lo tanto, la composición nutricional comprende preferiblemente al menos un 1,0 % en peso de ALA con respecto a los lípidos totales. Preferiblemente la composición nutricional comprende al menos un 1,5 % en peso de ALA con respecto a los lípidos totales, más preferiblemente al menos un 2,0 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende menos del 12,5 % en peso de ALA, más preferiblemente menos del 10,0 % en peso, de la manera más preferible, menos del 5,0 % en peso de ALA con respecto a los lípidos totales. Preferiblemente, la

composición nutricional comprende del 1 al 5 % en peso de ALA con respecto a los lípidos totales. Preferiblemente, la composición nutricional comprende menos del 15 % en peso de ácido linoleico y más del 1 % en peso de ácido alfa-linolénico con respecto a los lípidos totales. La composición nutricional comprende una proporción en peso de LA/ALA de 2 a 20, más preferiblemente de 3 a 16, más preferiblemente de 4 a 14, más preferiblemente de 5 a 12.

[0043] Preferiblemente, la composición nutricional comprende menos del 10 % en peso de ácidos grasos de cadena corta con respecto a los lípidos totales, preferiblemente menos del 8 % en peso, preferiblemente menos del 6 % en peso, preferiblemente menos del 5 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos un 0,5 % en peso de ácidos grasos de cadena corta con respecto a los lípidos totales, preferiblemente al menos un 0,6 % en peso, menos del 8 % en peso, preferiblemente al menos un 0,9 % en peso, más preferiblemente al menos un 1,2 % en peso, más preferiblemente al menos un 2,0 % en peso. Los ácidos grasos de cadena corta son ácidos grasos con una cadena de acilo de 2 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, la composición nutricional comprende menos del 10 % en peso de ácido butírico (cadena de acilo de 4 átomos de carbono) con respecto a los lípidos totales, preferiblemente menos del 8 % en peso, preferiblemente menos del 6 % en peso, preferiblemente menos del 5 % en peso, preferiblemente menos del 4 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos un 0,5 % en peso de ácido butírico con respecto a los lípidos totales, preferiblemente al menos un 0,6 % en peso, preferiblemente al menos un 0,9 % en peso, más preferiblemente al menos un 1,2 % en peso. La composición nutricional comprende preferiblemente al menos un 3 % en peso de AGCM con respecto a los lípidos totales, más preferiblemente al menos un 10 % en peso, incluso más preferiblemente un 15 % en peso. La presente composición comprende ventajosamente menos del 50 % en peso de AGCM con respecto a los lípidos totales, más preferiblemente menos del 30 % en peso, incluso más preferiblemente menos del 20 % en peso.

[0044] Según la presente invención, la composición nutricional comprende preferiblemente AGPI-CL, más preferiblemente AGPI-CL n-3, ya que los AGPI-CL n-3 promueven una trayectoria de crecimiento ventajosa. Más preferiblemente, la composición nutricional comprende EPA, DPA y/o DHA, incluso más preferiblemente DHA. Dado que una concentración baja de DHA, DPA y/o EPA ya es eficaz y el crecimiento y desarrollo normales son importantes, el contenido de AGPI-CL n-3 en la composición nutricional, más preferiblemente DHA, preferiblemente no excede el 15 % en peso del contenido de los lípidos totales, preferiblemente no excede el 10 % en peso, incluso más preferiblemente no excede el 5 % en peso. Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos un 0,15 % en peso, preferiblemente al menos un 0,35 % en peso, más preferiblemente al menos un 0,75 % en peso, AGPI-CL n-3, más preferiblemente DHA, de los lípidos totales. En una forma de realización, la presente composición comprende al menos un 0,15 % en peso de AGPI-CL n-3 con respecto a los lípidos totales seleccionado del grupo que consta de DHA, EPA y DPA, más preferiblemente DHA.

[0045] Como el grupo de ácidos grasos n-6, especialmente el ácido araquidónico (ARA) y LA como su precursor, contrarresta el grupo de ácidos grasos n-3, especialmente DHA y EPA y ALA como su precursor, la composición nutricional comprende cantidades relativamente bajas de ARA. El contenido de AGPI-CL n-6, más preferiblemente ARA, preferiblemente no excede el 5 % en peso, más preferiblemente no excede el 2,0 % en peso, más preferiblemente no excede el 0,75 % en peso, incluso más preferiblemente no excede el 0,5 % en peso, con respecto a los lípidos totales. Como la presencia de ARA no es necesaria para promover una trayectoria de crecimiento o un desarrollo del IMC similar al de los bebés alimentados con leche humana, el ARA también puede estar ausente.

Ácido palmítico en la posición sn-2 de los triglicéridos

[0046] El lípido en la composición nutricional que se va a administrar en el método o uso según la presente invención comprende triglicéridos. Los triglicéridos comprenden una molécula de glicérido a la que, mediante enlaces éster, están unidos tres residuos de ácidos grasos, que pueden ser iguales o diferentes, y que generalmente se seleccionan de entre ácidos grasos saturados e insaturados que contienen de 6 a 26 átomos de carbono, incluidos, pero de forma no limitada, LA, ALA, ácido oleico (C18:1), PA y/o ácido esteárico (C18:0). Preferiblemente, la composición nutricional comprende al menos un 70 % en peso, más preferiblemente al menos un 80 % en peso, más preferiblemente al menos un 85 % en peso de triglicéridos, incluso más preferiblemente al menos un 90 % en peso de triglicéridos con respecto a los lípidos totales. Los triglicéridos de ácidos grasos pueden diferir en los residuos de ácidos grasos que están presentes y/o en la(s) posición(es) respectiva(s) de los residuos de ácidos grasos, por ejemplo, en la posición sn-1, -2 y/o -3. Los triglicéridos usados en la composición nutricional se seleccionan de manera que la cantidad de residuos de PA que están presentes en los triglicéridos sea del 10 % en peso o más con respecto al ácido graso total presente en los triglicéridos, preferiblemente más del 15 % en peso. La composición nutricional en el método o uso según la invención comprende lípido que comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales, y donde al menos un 15 % del ácido palmítico está presente en la posición sn-2 de los triglicéridos, preferiblemente al menos un 30 % del ácido palmítico está presente en la posición sn-2 de los triglicéridos. Preferiblemente, la cantidad de residuos de PA que están presentes en los triglicéridos es inferior al 30 % en peso, más preferiblemente está comprendida en el rango del 16 al 24 %. Preferiblemente, los triglicéridos usados en la composición nutricional se seleccionan de tal manera que, de los residuos de PA

totales presentes en el triglicérido, al menos un 20 %, más preferiblemente al menos un 30 %, incluso más preferiblemente al menos un 35 % y, de la manera más preferible, al menos un 40 % estén en la posición sn-2 o posición beta del triglicérido.

[0047] Los triglicéridos adecuados para la composición nutricional en el método o uso según la invención están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Loders Croklaan con el nombre Betapol™ y/o se pueden preparar de una manera conocida *per se*, por ejemplo, como se describe en los documentos EP 0 698 078 y/o EP 0 758 846. Otra fuente adecuada es InFat™ de Enzymotec. En el caso de que estos lípidos se obtengan mediante trans- o interesterificación de triglicéridos vegetales, estas fuentes se consideran en el contexto de la presente invención como lípidos vegetales. Preferiblemente, la cantidad del triglicérido con una cantidad aumentada de residuos de ácido palmítico sobre la posición sn-2 de una molécula de triglicérido que está comprendida en la fracción lipídica de la composición que se va a administrar según el presente método o uso, oscila entre el 10 y el 100 % en peso, preferiblemente entre el 20 y el 100 % en peso, más preferiblemente entre el 20 y el 80 % en peso, incluso más preferiblemente, entre el 50 y el 80 % en peso.

[0048] Una fuente preferida de triglicéridos que tienen ácido palmítico en la posición sn-2 o beta del triglicérido son los lípidos de animales no humanos, más preferiblemente los lípidos de la leche de mamíferos no humanos, incluso más preferiblemente los lípidos de la leche de vaca. Preferiblemente, los lípidos de la leche de mamíferos no humanos, en particular, los lípidos de la leche de vaca, se derivan preferiblemente del grupo que consta de mantequilla, grasa de mantequilla, aceite de mantequilla y grasa láctea anhidra, más preferiblemente grasa láctea anhidra y aceite de mantequilla. Preferiblemente, la fuente de lípidos de leche está en una fase grasa homogénea, como aceite de mantequilla o grasa láctea anhidra, y no en forma de emulsión de aceite en agua, como nata, ya que los glóbulos lipídicos de la presente composición nutricional se pueden preparar más fácilmente cuando se encuentran en una fase grasa homogénea. Preferiblemente, la cantidad de lípidos de la leche oscila entre el 10 y el 100 % en peso con respecto a los lípidos totales, preferiblemente entre el 10 y el 80 % en peso con respecto a los lípidos totales, más preferiblemente entre el 10 y el 70 % en peso, más preferiblemente entre el 20 y el 80 % en peso, más preferiblemente entre el 15 y el 60 % en peso, más preferiblemente entre el 20 y el 60 % en peso, incluso más preferiblemente entre el 25 y el 50 % en peso con respecto a los lípidos totales.

[0049] En una forma de realización alternativa, la presente invención se refiere a un método para mejorar la trayectoria de crecimiento posnatal o el desarrollo corporal en un bebé que hace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento la concepción (antes del embarazo) del bebé, donde dicho método comprende alimentar a dicho bebé con una composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos,

i) donde el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20, y
ii) el lípido comprende del 10 al 70 % en peso con respecto a los lípidos totales de lípidos de la leche de mamíferos no humanos derivados del grupo que consta de mantequilla, grasa de mantequilla, aceite de mantequilla y grasa láctea anhidra, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

a) un diámetro modal, con respecto al volumen, de al menos 1,0 µm y/o un diámetro de 2 a 12 µm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y

b) los glóbulos lipídicos están cubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales.

[0050] En otras palabras, en una forma de realización alternativa, la presente invención se refiere a una composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, donde

i) el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
ii) el lípido comprende del 10 al 70 % en peso con respecto a los lípidos totales de lípidos de la leche de mamíferos no humanos derivados del grupo que consta de mantequilla, grasa de mantequilla, aceite de mantequilla y grasa láctea anhidra, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

a) un diámetro modal, con respecto al volumen de al menos 1,0 µm y/o un diámetro de 2 a 12 µm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y

b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales,

para su uso en la mejora de la trayectoria de crecimiento posnatal o el desarrollo corporal en un bebé que nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé.

[0051] La invención en una forma de realización alternativa también se puede redactar como el uso de glóbulos lipídicos en la fabricación de una composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación para su uso en la mejora de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal en un bebé que nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé, donde la composición nutricional comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, donde,

i) el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
 ii) el lípido comprende del 10 al 70 % en peso con respecto a los lípidos totales de lípidos de leche de mamíferos no humanos derivados del grupo que consta de mantequilla, grasa de mantequilla, aceite de mantequilla y grasa láctea anhidra, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

a) un diámetro modal, con respecto al volumen de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y
 b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales.

[0052] La presente invención se refiere en una forma de realización alternativa a un método para prevenir o reducir el riesgo de una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados en un bebé con riesgo de tener una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados, donde dicho bebé nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé, donde dicho método comprende alimentar a dicho bebé con una composición nutricional seleccionada de una fórmula infantil y una fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos,

i) donde el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
 ii) el lípido comprende del 10 a 70 % en peso con respecto a los lípidos totales de lípidos de la leche de mamíferos no humanos derivados del grupo que consta de mantequilla, grasa de mantequilla, aceite de mantequilla y grasa láctea anhidra, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

a) un diámetro modal, con respecto al volumen, de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y
 b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales.

[0053] La invención en una forma de realización alternativa también se refiere a una composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, donde

i) el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
 ii) el lípido comprende del 10 al 70 % en peso con respecto a los lípidos totales de lípidos de la leche de mamíferos no humanos derivados del grupo que consta de mantequilla, grasa de mantequilla, aceite de mantequilla y grasa láctea anhidra, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

a) un diámetro modal, con respecto al volumen, de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y
 b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales,

para su uso en la prevención o reducción del riesgo de una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados en un bebé con riesgo de tener una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados, donde dicho bebé nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé.

[0054] La invención en una forma de realización alternativa también se puede redactar como el uso de glóbulos lipídicos en la fabricación de una composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación para su uso en la prevención o reducción del riesgo de una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados en un bebé con riesgo de tener una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados, donde dicho bebé nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé, donde la composición nutricional comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, donde,

i) el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
 ii) el lípido comprende del 10 al 70 % en peso con respecto a los lípidos totales de lípidos de la leche de mamíferos no humanos derivados del grupo que consta de mantequilla, grasa de mantequilla, aceite de mantequilla y grasa láctea anhidra, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen

a) un diámetro modal, con respecto al volumen, de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y

b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales.

[0055] Los lípidos de la leche de mamíferos no humanos en la presente invención se refieren a todos los componentes lipídicos de la leche, producidos por los mamíferos, tales como la vaca, y se encuentran en la leche comercial y en los productos derivados de la leche.

[0056] La mantequilla en la presente invención es una emulsión de agua en aceite compuesta por más del 80 % en peso de lípidos de la leche.

[0057] La grasa láctea en la presente invención se refiere a todos los componentes lipídicos de la leche que se pueden separar mediante batido, en otras palabras, presentes en la mantequilla.

[0058] La grasa láctea anhidra (GLA) es un término conocido en la técnica y se refiere a los lípidos de la leche extraídos. Normalmente, GLA comprende más del 99 % en peso de lípidos con respecto al peso total. Se puede preparar extrayendo los lípidos de la leche de la nata o la mantequilla. El aceite de mantequilla anhidra en la presente invención es sinónimo de GLA.

[0059] El aceite de mantequilla también es un término conocido en la técnica. Normalmente, se refiere a un extracto de lípidos de leche con más del 98 % en peso de lípidos y normalmente es un precursor en el proceso de preparación de grasa láctea anhidra o aceite de mantequilla anhidra.

[0060] Preferiblemente, la leche de mamíferos no humanos comprende al menos un 70 % en peso de triglicéridos, más preferiblemente al menos un 90 % en peso, más preferiblemente al menos un 97 % en peso.

[0061] Preferiblemente, el lípido de la leche de mamíferos no humanos es grasa láctea anhidra o aceite de mantequilla. Dichas fuentes de lípidos grasos de la leche tienen altos niveles de triglicéridos. Además, estas fuentes de lípidos están en forma de una fase grasa continua o de una emulsión de agua en aceite y no en forma de una emulsión de aceite en agua, como nata, ya que los glóbulos lipídicos de la presente composición nutricional se pueden preparar más fácilmente cuando se encuentran en una fase grasa homogénea.

[0062] Preferiblemente, la cantidad de lípidos de la leche de mamíferos no humanos oscila entre el 10 y el 70 % en peso con respecto a los lípidos totales, oscila preferiblemente entre el 20 y el 70 % en peso, más preferiblemente entre el 15 y el 60 % en peso, más preferiblemente entre el 20 y el 60 % en peso, incluso más preferiblemente entre el 25 y el 50 % en peso con respecto a los lípidos totales.

Proteína

[0063] La composición nutricional comprende proteínas, preferiblemente en las cantidades especificadas anteriormente. Preferiblemente, la proteína proporciona del 5 al 9 % de las calorías totales de la composición nutricional. La fuente de la proteína debería seleccionarse de tal manera que se cumplan los requisitos mínimos de contenido de aminoácidos esenciales y se asegure un crecimiento satisfactorio. Por lo tanto, se prefieren las fuentes de proteínas en base a proteínas de la leche de vaca, como suero de leche, caseína y mezclas de las mismas y proteínas basadas en soja, patata o guisantes. En el caso de que se utilicen proteínas de suero de leche, la fuente de proteínas se basa preferiblemente en suero de leche de ácido o suero de leche dulce, aislado de proteína de suero o mezclas de los mismos y puede incluir α -lactoalbúmina y β -lactoglobulina. Más preferiblemente, la fuente de proteínas se basa en suero de leche de ácido o suero de leche dulce del cual se ha eliminado el glicomacropéptido de caseína (CGMP). Preferiblemente, la composición comprende al menos un 3 % de caseína en peso con respecto al peso seco. Preferiblemente, la caseína está intacta y/o no hidrolizada. Para la presente invención, la proteína incluye péptidos y aminoácidos libres.

Carbohidratos digeribles

[0064] La composición nutricional comprende carbohidratos digeribles, preferiblemente en las cantidades especificadas anteriormente. Las fuentes de carbohidratos digeribles preferidas son lactosa, glucosa, sacarosa, fructosa, galactosa, maltosa, almidón y maltodextrina. La lactosa es el principal carbohidrato digerible presente

en la leche humana. La lactosa tiene ventajosamente un índice glucémico bajo. La composición nutricional comprende preferiblemente lactosa. La composición nutricional comprende preferiblemente carbohidratos digeribles, donde al menos un 35 % en peso, más preferiblemente al menos un 50 % en peso, más preferiblemente al menos un 75 % en peso, incluso más preferiblemente al menos un 90 % en peso, de la manera más preferible, al menos un 95 % en peso del carbohidrato digerible es lactosa. Con respecto al peso seco, la presente composición comprende preferiblemente al menos un 25 % en peso de lactosa, preferiblemente al menos un 40 % en peso.

Carbohidratos no digeribles

[0065] En una forma de realización, la composición nutricional comprende oligosacáridos no digeribles. Preferiblemente, la composición nutricional comprende oligosacáridos no digeribles con un grado de polimerización (GP) entre 2 y 250, más preferiblemente entre 3 y 60.

[0066] Preferiblemente, la presente composición comprende fructooligosacáridos, inulina y/o coligosacáridos, más preferiblemente galactooligosacáridos, de la manera más preferible, transgalactooligosacáridos. En una forma de realización preferida, la composición comprende una mezcla de transgalactooligosacáridos y fructooligosacáridos o inulina. Los oligosacáridos no digeribles adecuados son, por ejemplo, Vivinal®GOS (FrieslandCampina DOMO), RaftilinHP® o Raftilose® (Orafti).

[0067] Preferiblemente, la composición nutricional comprende de 80 mg a 2 g de oligosacáridos no digeribles por 100 ml, más preferiblemente de 150 mg a 1,50 g, incluso más preferiblemente, de 300 mg a 1 g por 100 ml. Con respecto al peso seco, la composición nutricional comprende preferiblemente del 0,25 % en peso a 20 % en peso, más preferiblemente del 0,5 % en peso al 10 % en peso, incluso más preferiblemente del 1,5 % en peso al 7,5 % en peso.

Aplicación

[0068] En el método o uso según la presente invención, una composición nutricional se administra a un bebé o se usa en un bebé. En el contexto de la presente invención, un bebé tiene una edad de hasta 12 meses. Preferiblemente, la composición nutricional se administra o se usa en un bebé nacido a término. Un bebé nacido a término significa un bebé nacido con una edad gestacional de 37 a 42 semanas. Preferiblemente, la composición nutricional se administra o se usa en un bebé sano. Preferiblemente, la composición nutricional se usa al menos durante los primeros 2 meses de vida, preferiblemente al menos durante los primeros 3 meses de vida del bebé, más preferiblemente al menos durante los primeros 4 meses de vida del bebé. Preferiblemente, la composición nutricional se administra a un bebé con una edad inferior a 6 meses, más preferiblemente inferior a 4 meses de edad.

[0069] Según la presente invención, se mejora la trayectoria de crecimiento posnatal o el desarrollo corporal en un bebé que hace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé. Preferiblemente, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal es la trayectoria o el desarrollo del índice de masa corporal (IMC), preferiblemente la trayectoria o el desarrollo del índice de masa corporal (IMC) en los primeros 4 meses de vida del bebé, preferiblemente la trayectoria o el desarrollo del índice de masa corporal (IMC) en los primeros 12 meses de vida del bebé. En una forma de realización, mejorar la trayectoria de crecimiento posnatal o el desarrollo corporal del bebé es reducir el aumento del IMC del bebé. Preferiblemente, la mejora se compara con la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal en un bebé nacido de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé alimentado con fórmula infantil o fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, y que comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales; sin embargo, menos del 15 % de los residuos de ácido palmítico están en la posición sn-2 de triglicéridos y no comprenden fosfolípidos y tienen glóbulos lipídicos con un diámetro modal, con respecto al volumen, de aproximadamente 0,5 µm. Por lo tanto, en una fórmula infantil o de continuación, el % en volumen de glóbulos lipídicos con una moda entre 2 y 12 µm se encuentra por debajo del 10 % en volumen. Preferiblemente, para una comparación apropiada, la edad del bebé y el período de tiempo durante el cual se administra la composición nutricional corresponden.

[0070] Según la presente invención, una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados en un bebé con riesgo de tener una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados, donde dicho bebé nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé, se evita o su riesgo se reduce. Preferiblemente, la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal es la trayectoria o el desarrollo del índice de masa corporal (IMC), preferiblemente la trayectoria o el desarrollo del índice de masa corporal (IMC) en los primeros 4 meses de vida del bebé, preferiblemente la trayectoria o el desarrollo del índice de masa corporal (IMC) en los primeros 12 meses de vida del bebé. Preferiblemente, la prevención o reducción del riesgo se compara con la trayectoria de crecimiento posnatal o el desarrollo corporal en un bebé nacido de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé alimentado con fórmula infantil o fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, y que comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos

totales; sin embargo, menos del 15 % de los residuos de ácido palmítico están en la posición sn-2 de los triglicéridos y no comprenden fosfolípidos y tienen glóbulos lipídicos con un diámetro modal, con respecto al volumen, de aproximadamente 0,5 μm . Por lo tanto, en dicha fórmula infantil o de continuación, el % en volumen de glóbulos lipídicos con una moda entre 2 y 12 μm se encuentra por debajo del 10 % en volumen. Preferiblemente, para una comparación adecuada, la edad del bebé y el período de tiempo durante el cual se administra la composición nutricional corresponden.

[0071] Preferiblemente, la fórmula infantil o la fórmula de continuación, cuando está lista para beber, tiene una densidad energética de 60 kcal a 75 kcal/100 ml, más preferiblemente de 60 a 70 kcal/100 ml. Esta densidad asegura un equilibrio óptimo entre hidratación y aporte calórico.

[0072] En una forma de realización, la fórmula infantil o la fórmula de continuación es un polvo. De manera adecuada, la fórmula infantil o la fórmula de continuación se encuentra en forma de polvo, que puede reconstituirse con agua u otro líquido acuoso de calidad alimentaria, para formar un líquido listo para beber, o se encuentra en una forma de concentrado líquido que debería diluirse con agua a un líquido listo para beber. Se ha descubierto que los glóbulos lipídicos mantenían su tamaño y recubrimiento cuando se reconstituían.

[0073] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para significar que se incluyen los elementos que siguen la palabra, pero no se excluyen los elementos que no se mencionan específicamente. Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que más de uno de los elementos esté presente, a menos que el contexto requiera claramente que haya solo uno de los elementos. Por lo tanto, el artículo indefinido "un" o "una" significa normalmente "al menos un/a".

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Fórmula de prueba y control

Dieta 1: Fórmula infantil de control: (fórmula de control)

[0074] La fórmula de control comprendía por 100 ml de fórmula lista para beber 66 kcal, 1,3 g de proteínas (proteína de suero de leche y caseína en una proporción de 6/4 p/p), 7,3 g de carbohidratos digeribles (principalmente lactosa), 3,4 g de lípidos y 0,8 g de galactooligosacáridos de cadena corta (fuente Vivina®GOS) y fructooligosacáridos de cadena larga (fuente RaftilinHP®) en una proporción de 9/1 p/p, y minerales, vitaminas, oligoelementos y otros micronutrientes según las normas para fórmulas infantiles. La fórmula se proporciona como polvo con instrucciones para reconstituirse con agua, se deben reconstituir aproximadamente 13,6 g de polvo para obtener un 100 ml de fórmula infantil lista para beber.

[0075] El componente lipídico comprendía principalmente lípidos vegetales (mezcla de aceite de palma, aceite de semilla de colza con bajo contenido de ácido erúico, aceite de coco, aceite de girasol alto oleico, aceite de girasol, una pequeña cantidad de lecitina de soja (0,13 % en peso) y aproximadamente 1,5 % en peso de una premezcla de AGPI-CL (aceite de pescado y aceite microbiano).

[0076] El componente lipídico estaba presente en forma de glóbulos lipídicos y los glóbulos lipídicos tenían un diámetro modal, con respecto al volumen, de aproximadamente 0,5 μm , y el % en volumen de los glóbulos lipídicos con una moda entre 2 y 12 μm estaba por debajo del 10 % en volumen.

Dieta 2: Fórmula infantil de prueba: (fórmula de prueba)

[0077] La fórmula de prueba era una fórmula infantil similar a la dieta 1, excepto por las siguientes diferencias: Los glóbulos lipídicos en la fórmula de prueba tenían un diámetro modal, con respecto al volumen, de aproximadamente 5,6 μm , y el % en volumen de los glóbulos lipídicos con una moda entre 2 y 12 μm se encontraba por encima del 45 % en volumen.

[0078] El componente lipídico constaba de aproximadamente 51 % en peso de lípidos vegetales (mezcla de aceite de semilla de colza con bajo contenido de ácido erucico, aceite de coco, aceite de girasol alto oleico, aceite de girasol), aproximadamente 44 % en peso de grasa láctea anhidra bovina, 1,5 % en peso de aceite que contiene AGPI-CL (aceite de pescado y aceite microbiano), 0,13 % en peso de lecitina de soja, aproximadamente 3,6 % en peso de lípidos de la leche derivados de suero de leche rico en fosfolípidos de la leche o membranas de glóbulos grasos de la leche (los fosfolípidos de la leche eran aproximadamente 1,5 % en peso con respecto a los lípidos totales).

[0079] La composición de ácidos grasos era muy similar entre las dietas 1 y 2, en ácidos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, y en el contenido de AGPI n3 y n6. La cantidad de ácido palmítico era del 18,4 % en peso y del 17,7 % en peso (con respecto a los lípidos totales) para las dietas 1 y 2, respectivamente. Para la dieta 2, aproximadamente el 36 % en peso de los residuos de ácido palmítico estaban en la posición sn-

2, mientras que para la dieta 1, esto era aproximadamente el 13 % en peso. La cantidad de C4:0 (ácido butírico) era del 0,10 % en peso en la dieta 1 y del 1,39 % en peso en la dieta 2, C6:0 (ácido caproico) era del 0,24 % en peso en la dieta 1 y del 0,98 % en peso en la dieta 2. El % en peso se basa en los lípidos totales en la fórmula infantil, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 2: Protocolo de estudio y población de estudio

[0080] Después de que el/la/los padre/madre/padres o el/la/los tutor(a)/(es) legal(es) firmara(n) el consentimiento informado, los bebés alimentados exclusivamente con fórmula, elegibles para participar, fueron asignados al azar para recibir la fórmula de prueba (dieta 2) o la fórmula de control (dieta 1) durante un periodo doble ciego de un máximo de 17 semanas (dependiendo de su edad al entrar en el estudio). Los bebés amamantados exclusivamente participaron en el grupo de referencia y tuvieron el mismo programa de visita y las valoraciones de estudio que los bebés asignados al azar.

[0081] En la primera visita, se recopilaron datos iniciales y de nacimiento, así como el peso, la raza racial y la altura de la madre antes del embarazo para obtener el IMC (kg/m^2), y se proporcionó el producto de estudio y los diarios al/a la madre/padre/padres. Se realizaron más visitas de estudio a las 5, 8, 13, 17 y 52 semanas de edad. Durante las visitas se recogieron información y medidas antropométricas. Durante la visita a las 52 semanas, se recogieron mediciones antropométricas.

[0082] En total participaron 4 países con 17 sitios y en total se inscribieron 313 sujetos; 6 sitios en los Países Bajos (121 sujetos), 3 sitios en Francia (13 sujetos), 7 sitios en Bélgica (158 sujetos) y 1 sitio en Singapur (21 sujetos). Del total de 313 sujetos inscritos, 223 fueron asignados al azar y 88 fueron incluidos en el grupo de referencia amamantado, 2 sujetos fracasaron en la prueba de detección y, en consecuencia, no fueron asignados al azar.

[0083] El conjunto de datos de todos los sujetos tratados (AST, por sus siglas en inglés) estaba formado por todos los sujetos asignados al azar (ASR, por sus siglas en inglés, $n = 223$) que recibieron al menos algún producto de estudio. Los sujetos ($n=8$), con evidencia suficiente de que no consumieron ningún producto de estudio, se consideraron no tratados y no se incluyeron en el grupo de AST ($n = 215$).

[0084] El conjunto de datos de ITT constaba de todos los sujetos del grupo de ASR (ITT = ASR). Los resultados del análisis de ITT reflejan los efectos sobre la población objetivo en una situación clínica real/estiman el efecto (efectividad) de la política de tratamiento. Los datos de los sujetos se analizaron "como asignados al azar" ($n=223$).

[0085] Un análisis por protocolo (PP) restringe el análisis a los sujetos que cumplen el protocolo en los términos de elegibilidad, intervenciones, instrucciones/restricciones y resultados de evaluación. El conjunto de datos de PP consistió en todos los sujetos y/o todas las visitas de los sujetos del conjunto de datos de ITT sin desviaciones importantes del protocolo. Por lo tanto, el conjunto de datos de PP no se limitó a los sujetos que completaron el estudio, y el número de sujetos por visita varía. Los resultados del análisis PP estiman el efecto (la eficacia) del tratamiento. Los datos de los sujetos se analizaron "como tratados".

[0086] Se han aplicado las siguientes reglas para la exclusión de sujetos del conjunto de datos de PP: edad al inicio (= visita 1) > 35 días, falta de peso al nacer o es $<$ percentil 9,96 o $>$ percentil 90,04 (según las referencias estándar de crecimiento infantil de la OMS), la circunferencia de la cabeza en el momento de la inclusión se encuentra fuera del percentil $\pm 2,04$ DE (según las referencias estándar de crecimiento infantil de la OMS), y no tiene al menos una visita inicial válida. El consumo del producto de estudio comenzó ≥ 6 días después del inicio, después de haber recibido un producto de estudio diferente al de su hermano gemelo, no se consumió ningún producto de estudio, historial médico relevante, es decir, enfermedades/afecciones identificadas por el monitor para uso médico. Se han aplicado las siguientes reglas para la exclusión de visitas diferentes del conjunto de datos de PP: cualquier visita > 3 días después de la interrupción de la ingesta del producto de estudio con excepción de la visita a las 52 semanas, independientemente de si la interrupción fue temporal o no, cualquier visita > 3 días después del inicio de otra alimentación con fórmula, cualquier visita > 3 después del inicio de la alimentación sólida. Se excluyeron 49 sujetos asignados al azar y determinadas visitas.

[0087] Para el grupo de referencia no asignado al azar, también se han definido conjuntos de datos correspondientes a las poblaciones ITT y PP de los bebés asignados al azar. De acuerdo con el conjunto de datos de ITT, se ha definido un grupo de lactancia materna completa (LMC), no se excluyó a ningún sujeto amamantado. De acuerdo con el conjunto de datos de PP, se ha creado un conjunto de datos de referencia de lactancia materna que cumple con el protocolo (RLMCP), que aplica las reglas pertinentes definidas para el conjunto de datos de PP. Se han aplicado las siguientes reglas para la exclusión de sujetos del conjunto de datos de RLMCP: edad inicial > 35 días, falta de peso al nacer o es $<$ percentil 9,96 o $>$ percentil 90,04 (según las referencias estándar de crecimiento infantil de la OMS), la circunferencia de la cabeza en el momento de la inclusión se encuentra fuera del percentil $\pm 2,04$ DE (según las referencias estándar de crecimiento infantil de la OMS), no tiene al menos una visita inicial válida o antecedentes médicos relevantes, es decir,

enfermedades/afecciones identificadas por el monitor para uso médico. Se han aplicado las siguientes reglas para la exclusión de visitas diferentes del conjunto de datos de RLMCP: cualquier visita > 3 después de la interrupción de la lactancia materna, en caso de que la interrupción de la lactancia materna se haya producido antes de las 13 semanas de edad, cualquier visita > 3 después del inicio de otra alimentación con fórmula, en caso de que el inicio de otra alimentación con fórmula se haya producido antes de las 13 semanas de edad, cualquier visita > 3 días después del inicio de la alimentación sólida, en caso de que el inicio de otra alimentación sólida se produjera antes de la visita 4. Se excluyeron 11 sujetos amamantados y determinadas visitas.

[0088] Los sujetos (ya sea asignados al azar o amamantados) que se incluyeron en el conjunto de datos de PP/RLMCP e incluyeron la visita a las 17 semanas de edad y participaron en la extensión opcional se incluyeron en el conjunto de datos de PP en la visita a las 52 semanas.

[0089] No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención dentro de los diferentes conjuntos de datos (PP, ITT) en los factores de estratificación sexo, edad al inicio del estudio (≤ 14 días/> 14 días) y regiones (Europa frente a Asia). No hubo ninguna diferencia en la duración del estudio entre los grupos de intervención.

[0090] Las categorías de peso materno antes del embarazo se definen según los criterios de la OMS (*Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.) de la siguiente manera: bajo peso con un IMC inferior a 18,5 kg/m², normal para un IMC entre 18,5 kg/m² y 25 kg/m², sobrepeso u obesidad para un IMC igual o superior a 25 kg/m². La OMS adaptó la recomendación para las categorías de peso materno para madres de origen asiático (WHO/IOTF/IASO 2000, *WHO Expert consultation 2004, Lancet* 363: 157-163) de la siguiente manera: bajo peso con un IMC inferior a 18,5, peso normal con un IMC entre 18,5 y 23 y sobrepeso u obesidad con un IMC igual o superior a 23.

[0091] La tabla 1 proporciona una descripción general tabular de la población PP, que muestra el número y porcentaje de sujetos por categoría de peso materno antes del embarazo, para la fórmula de prueba, la fórmula de control y el grupo amamantado.

Tabla 1. Estadísticas de la población del estudio (n (%)) para las diferentes categorías de peso materno antes del embarazo de la población PP

IMC materno antes del embarazo	Control (N=83)	Prueba (N=91)	Amamantado (N=77)
Bajo peso	2 (2,44 %)	7 (7,69 %)	2 (2,6 %)
Normal	58 (70,73 %)	45 (49,45 %)	42 (54,55 %)
Sobrepeso/obesidad	22 (26,83 %)	39 (42,86 %)	33 (42,86 %)

[0092] La tabla 2 proporciona una descripción general tabular de la población ITT, que muestra el número y porcentaje de sujetos por categoría de peso materno antes del embarazo, para la fórmula de prueba, la fórmula de control y el grupo amamantado.

Tabla 2. Estadística de la población del estudio (n (%)) para las diferentes categorías de peso materno antes del embarazo de la población ITT

IMC materno antes del embarazo	Control (n=108)	Prueba (n=115)	Amamantado (n=88)
Bajo peso	3 (2,80 %)	10 (8,77 %)	3 (3,41 %)
Normal	74 (69,16 %)	60 (52,63 %)	44 (50,00 %)
Sobrepeso/obesidad	30 (28,04 %)	44 (38,60 %)	41 (46,69 %)

[0093] La tabla 3 proporciona una descripción general tabular de la población PP, que muestra al inicio, a los 4 meses y al año de edad, el número de sujetos y su IMC medio (DE) por categoría de peso materno antes del embarazo, para la fórmula de prueba, la fórmula de control y el grupo amamantado. La tabla 4 proporciona la misma información para la población ITT.

Tabla 3. Estadística de la población del estudio para el número de sujetos (n) y el IMC medio (DE) en diferentes momentos para las categorías de peso materno antes del embarazo de la población PP

Inicio	Categoría de peso materno		Prueba (n=91)	Control (n=83)	Amamantado (n=77)
	Bajo peso	n	7	2	2
		Medio (DE)	12,7 (1,28)	12,9 (0,23)	12.5 (1,82)
	Normal	n	45	58	42
		Medio (DE)	13,2 (0,96)	13,1 (1,06)	14.0 (1,49)

	Sobrepeso/obesidad	n	39	22	33
		Medio (DE)	13,1 (1,25)	13,1 (1,24)	14,0 (1,31)
4 meses	Bajo peso	n	4	1	2
		Medio (DE)	17,0 (0,59)	16,8	16,3 (0,17)
	Normal	n	35	42	39
		Medio (DE)	16,6 (1,12)	16,7 (1,26)	16,6 (1,63)
	Sobrepeso/obesidad	n	31	15	24
		Medio (SD)	16,3 (1,32)	17,2 (0,78)	16,8 (1,64)
1 año	Bajo peso	n	3	-	2
		Medio (DE)	16,9 (1,16)		16,5 (0,96)
	Normal	n	25	26	31
		Medio (SD)	16,4 (1,33)	17,4 (1,37)	16,7 (0,92)
	Sobrepeso/obesidad	n	25	13	19
		Medio (SD)	16,7 (1,09)	17,6 (1,25)	16,6 (1,37)

Tabla 4. Estadística de la población del estudio para el número de sujetos (n) y el IMC medio (DE) en diferentes momentos para las categorías de peso materno antes del embarazo de la población ITT

Inicio	Categoría de peso materno		Prueba (n=115)	Control (n=108)	Amamantado (n=88)
	Bajo peso	n	10	3	3
		Medio (DE)	12,7 (1,14)	12,8 (0,26)	13,4 (1,99)
	Normal	n	60	74	44
		Medio (SD)	13,2 (1,10)	13,0 (1,04)	14,0 (1,50)
	Sobrepeso/obesidad	n	44	29	41
		Medio (DE)	13,2 (1,20)	13,1 (1,28)	13,8 (1,39)
4 meses	Bajo peso	n	5	2	2
		Medio (DE)	16,7 (0,78)	16,7 (0,10)	16,3 (0,17)
	Normal	n	45	57	40
		Medio (DE)	16,8 (1,26)	16,6 (1,17)	16,6 (1,61)
	Sobrepeso/obesidad	n	36	22	27
		Medio (DE)	16,3 (1,35)	17,0 (1,00)	16,7 (1,56)
1 año	Bajo peso	n	4	1	2
		Medio (DE)	16,5 (1,33)	16,7	16,5 (0,96)
	Normal	n	30	38	32
		Medio (DE)	16,7 (1,50)	17,4 (1,32)	16,7 (0,90)
	Sobrepeso/obesidad	n	29	19	21
		Medio (DE)	16,7 (1,13)	17,5 (1,13)	16,7 (1,37)

5 [0094] Al inicio, el IMC (kg/m^2) de los bebés nacidos de madres que tienen un peso normal o de madres que tenían sobrepeso/obesidad antes del embarazo eran comparables. El IMC de los bebés asignados al azar también fue comparable al del grupo de referencia amamantado en la población PP e ITT. Al año de edad, el IMC de los bebés nacidos de madres que tienen un peso normal o que tenían sobrepeso/obesidad antes del embarazo y que recibieron la fórmula de prueba está más cerca del IMC del grupo de referencia amamantado, en comparación con los bebés que recibieron la fórmula de control en la población PP e ITT. En general, es evidente que el desarrollo del IMC en los bebés que reciben la fórmula de prueba es más comparable al desarrollo del IMC de los bebés que son amamantados.

15 [0095] Desde el inicio hasta los 4 meses y al año de edad, la diferencia en el aumento del IMC (prueba menos control) para el grupo de bebés nacidos de madres con peso normal y el grupo de bebés nacidos de madres con sobrepeso/obesidad se calculó usando un análisis de curva de crecimiento paramétrico CCP, considerando el período general del estudio (inicio hasta 1 año) y corrigiendo los factores de estratificación, como se describió anteriormente en este documento. Todos los análisis estadísticos fueron realizados por Nutricia Research

Utrecht utilizando SAS® (SAS Enterprise Guide 4.3 o superior) para Windows, SAS Institute Inc., Cary, NC. Este enfoque supone una función paramétrica del tiempo (es decir, la edad del sujeto) y, por lo tanto, describe el desarrollo de los parámetros de crecimiento (es decir, el IMC) a lo largo del tiempo mediante una función polinómica de segundo orden. No requiere que los sujetos del estudio sean medidos en los mismos momentos. Los parámetros resultantes se comparan para evaluar las diferencias entre las curvas.

Tabla 5: Diferencias en el aumento del IMC (kg/m²) entre el grupo de prueba y el grupo de control para las categorías maternas antes del embarazo, para la población de estudio PP.

	Intervalo de edad	Peso materno antes del embarazo	Media de MC (DE)	Valor de p
Prueba menos control	Inicio hasta los 4 meses	Normal	-0,272 (0,294)	0,356
		Sobrepeso/obesidad	-0,980 (0,394)	0,014
	Inicio hasta 1 año	Normal	-0,935 (0,358)	0,010
		Sobrepeso/obesidad	-1,200 (0,455)	0,009

Tabla 6: Diferencias en el aumento del IMC (kg/m²) entre el grupo de prueba y el grupo de control para las categorías maternas antes del embarazo, para la población de estudio ITT.

	Intervalo de edad	Peso materno antes del embarazo	Media de MC (DE)	Valor de p
Prueba menos control	Inicio hasta los 4 meses	Normal	-0,088 (0,257)	0,733
		Sobrepeso/obesidad	-0,717 (0,346)	0,040
	Inicio hasta 1 año	Normal	-0,909 (0,304)	0,003
		Sobrepeso/obesidad	-0,842 (0,386)	0,031

[0096] Las tablas 5 y 6 (población ITT y PP) muestran la estimación media de MC para la diferencia entre grupos (prueba menos control) en el aumento del IMC por intervalo de edad y categoría materna antes del embarazo. Los bebés que recibieron la fórmula de control tienen un mayor aumento en el IMC en comparación con los bebés que recibieron la fórmula de prueba, que también fue, de manera estadística, significativamente mayor en todos los intervalos de edad y categorías de peso, excepto en el intervalo desde el inicio hasta los 4 meses en los bebés nacidos de una madre con peso normal. Los bebés nacidos de una madre con sobrepeso/obesidad que recibieron la fórmula de control tuvieron, de manera estadística, un aumento del IMC significativamente mayor que los bebés que recibieron la fórmula de prueba; sorprendentemente, esta diferencia en el aumento del IMC era 3 veces mayor en el periodo desde el inicio hasta los 4 meses en la población PP e incluso 8 veces mayor en la población ITT.

[0097] En el grupo de bebés nacidos de una madre con sobrepeso u obesidad, es evidente una diferencia significativa en el aumento del IMC entre los bebés alimentados con fórmula de prueba y de control desde el inicio hasta los 4 meses y desde el inicio hasta 1 año de edad. Entre el inicio y los 4 meses de edad, los bebés nacidos de una madre con sobrepeso u obesidad alimentados con la fórmula de prueba tuvieron un aumento del IMC significativamente menor que los bebés nacidos de una madre con sobrepeso u obesidad alimentados con la fórmula de control ($p=0,014$ en la población PP, $p = 0,040$ en el estudio de ITT). En los bebés nacidos de madres con peso normal, la diferencia en el aumento del IMC entre la fórmula de prueba y la fórmula de control no es evidente entre el inicio y los 4 meses de edad; sin embargo, entre el inicio y 1 año de edad, el grupo de bebés nacidos de madres con peso normal y alimentados con la fórmula de prueba tienen un IMC significativamente menor que los bebés alimentados con la dieta de control ($p=0,010$ en la población PP, $p=0,003$ en la población ITT). Por lo tanto, el efecto de la dieta de prueba sobre el aumento del IMC es más fuerte y más temprano (a los 4 meses) evidente en los bebés nacidos de madres con sobrepeso u obesidad.

[0098] Estos resultados son indicativos de un efecto más fuerte de la fórmula de prueba, cuando se administra a bebés nacidos de madres con sobrepeso u obesidad, en la promoción de una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal en un bebé hacia una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal más beneficiosos, que se asemeja más a la trayectoria de crecimiento o al desarrollo corporal observados en los bebés que son amamantados en comparación con el efecto que tiene en los bebés nacidos de madres con peso normal. Los bebés nacidos de madres con sobrepeso u obesidad se benefician en mayor medida de la intervención nutricional en comparación con los bebés nacidos de madres con un peso normal para desarrollar una trayectoria de crecimiento o un desarrollo corporal deseados. Por lo tanto, se logra una mejora de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal en bebés nacidos de una madre con sobrepeso u obesidad. Además, estos resultados son indicativos de un efecto de la fórmula de prueba para bebés, cuando se administra a bebés nacidos de madres con sobrepeso u obesidad, para prevenir o reducir el riesgo de una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados en dicho bebé que corre el riesgo de tener una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados. En particular, se descubre la mejora de la trayectoria de crecimiento posnatal o el desarrollo corporal o la prevención o reducción de la

- 5 trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal desequilibrados en comparación con la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal en bebés alimentados con una fórmula infantil o una fórmula de continuación que comprende glóbulos lipídicos de aproximadamente 0,5 μm y que no tienen un recubrimiento de fosfolípidos y que comprenden al menos 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales, y menos del 15 % en peso del ácido palmítico está esterificado en la posición sn-2 de un triglicérido con respecto al ácido palmítico total.

REIVINDICACIONES

1. Método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal en un bebé que nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé mediante la administración de una composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, donde
 - i) el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
 - ii) el lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales, y al menos un 15 % en peso de este ácido palmítico está esterificado en la posición sn-2 de un triglicérido con respecto al ácido palmítico total, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen
 - a) un diámetro modal, con respecto al volumen, de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y
 - b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 al 20 % en peso de los fosfolípidos con respecto a los lípidos totales.
2. Composición nutricional seleccionada de entre una fórmula infantil y una fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, donde
 - i) el lípido comprende ácido linoleico y ácido alfa-linolénico en una proporción en peso de 2 a 20,
 - ii) el lípido comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto al lípido total, y al menos un 15 % en peso de este ácido palmítico está esterificado en la posición sn-2 de un triglicérido con respecto al ácido palmítico total, y donde la composición nutricional comprende glóbulos lipídicos que tienen
 - a) un diámetro modal, con respecto al volumen de al menos 1,0 μm y/o un diámetro de 2 a 12 μm en una cantidad de al menos un 45 % en volumen con respecto a los lípidos totales y
 - b) los glóbulos lipídicos están recubiertos al menos parcialmente sobre la superficie con fosfolípidos, donde la cantidad de fosfolípidos presentes en la composición nutricional es del 0,5 a 20 % en peso de fosfolípidos con respecto a los lípidos totales,
 para su uso en la prevención o reducción del riesgo de una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados en un bebé con riesgo de tener una trayectoria de crecimiento posnatal o un desarrollo corporal desequilibrados, donde dicho bebé nace de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé.
3. Método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal según la reivindicación 1, donde la mejora se comparara con la trayectoria de crecimiento posnatal o el desarrollo corporal en un bebe nacido de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé alimentado con fórmula infantil o fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, y que comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales; sin embargo, menos del 15 % de los residuos de ácido palmítico están en la posición sn-2 de los triglicéridos y no comprenden fosfolípidos y tienen glóbulos lipídicos con un diámetro modal, con respecto al volumen, de aproximadamente 0,5 μm .
4. Composición nutricional para su uso según la reivindicación 2, donde la prevención o reducción del riesgo se compara con la trayectoria de crecimiento posnatal o el desarrollo corporal en un bebe nacido de una madre que tiene sobrepeso u obesidad en el momento de la concepción del bebé alimentado con fórmula infantil o fórmula de continuación que comprende carbohidratos, proteínas y lípidos, y que comprende al menos un 10 % en peso de ácido palmítico con respecto a los lípidos totales; sin embargo, menos del 15 % de los residuos de ácido palmítico están en la posición sn-2 de los triglicéridos y no comprenden fosfolípidos y tienen glóbulos lipídicos con un diámetro modal, con respecto al volumen, de aproximadamente 0,5 μm .
5. Composición nutricional para su uso o método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición nutricional comprende menos del 15 % en peso de ácido linoleico y más del 1 % en peso de ácido alfa-linolénico con respecto a los lípidos totales.
6. Composición nutricional para su uso o método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal es la trayectoria o el desarrollo del índice de masa corporal (IMC).
7. Composición nutricional para su uso o método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde su uso tiene como objetivo reducir el aumento del IMC del bebé.

- 5 8. Composición nutricional para su uso o método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la trayectoria de crecimiento o el desarrollo corporal es la trayectoria o el desarrollo del índice de masa corporal (IMC) en los primeros 12 meses de vida del bebé.
- 10 9. Composición nutricional para su uso o método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el bebé es un bebé nacido a término.
- 15 10. Composición nutricional para su uso o método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los fosfolípidos comprenden al menos un 15 % en peso de esfingomielina con respecto a los fosfolípidos totales.
- 20 11. Composición nutricional para su uso o método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición nutricional comprende fosfolípidos que se derivan o forman parte de la membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM), o se proporcionan como MFGM, preferiblemente MFGM de la leche de vaca.
- 25 12. Composición nutricional para su uso o método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición nutricional comprende del 0,5 al 20 % en peso de fosfolípidos derivados de la leche de mamíferos con respecto a los lípidos totales.
- 30 13. Composición nutricional para su uso o método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos un 30 % en peso del ácido palmítico está esterificado en la posición sn-2 de un triglicérido con respecto al ácido palmítico total.
- 35 14. Composición nutricional para su uso o método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los glóbulos lipídicos comprenden al menos un 40 % en peso de triglicéridos de origen vegetal.
15. Composición nutricional para su uso o método para la mejora no terapéutica de la trayectoria de crecimiento posnatal o del desarrollo corporal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición nutricional es un polvo adecuado para reconstituirse con agua para formar una fórmula lista para beber.