



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

(21) **PI0620451-1 A2**

(22) Data de Depósito: 22/12/2006
(43) Data da Publicação: 12/04/2011
(RPI 2101)



(51) *Int.Cl.:*
A23L 1/29

(54) Título: **USO DE UMA COMPOSIÇÃO
COMPREENDENDO UM LIPÍDEO, PROTEÍNA E
COMPONENTE DE CARBOIDRATO DIGERÍVEL**

(30) Prioridade Unionista: 23/12/2005 EP 05077972.7,
02/11/2006 NL PCT/NL2006/050274, 02/11/2006 NL
PCT/NL2006/050274, 23/12/2005 EP 05077972.7

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

(72) Inventor(es): Günther Boehm, Johannes Wilhelmus Christina
Sijben, Renate Maria Louise Zwijsen

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

(86) Pedido Internacional: PCT NL2006050328 de 22/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO WO2007/073192de
28/06/2007

(57) Resumo: USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO UM LIPÍDEO, PROTEÍNA E COMPONENTE DE CARBOIDRATO DIGERÍVEL. A presente invenção refere-se a um método para prevenir obesidade nos anos vindouros na vida por administração de uma determinada composição nutricional a um bebê com a idade entre 0 e 36 meses. A composição compreende ácido linoleico e ácido alfa-linolênico.

“USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO UM LIPÍDEO, PROTEÍNA E COMPONENTE DE CARBOIDRATO DIGERÍVEL”

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se à prevenção de obesidade em anos vindouros da vida por administração de uma composição nutricional particular a bebês não obesos com idade abaixo de 3 anos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

10 A amamentação é o método preferido de alimentar bebês. No entanto, existem circunstâncias que tornam a amamentação impossível ou menos desejável. Em tais casos, as fórmulas para bebês são uma boa alternativa. As composições de fórmulas modernas para bebês é adaptada em tal modo que ela atende a muitas das exigências nutricionais de bebês crescendo e se desenvolvendo rapidamente.

15 Ainda parece que melhoras podem ser obtidas para a constituição de fórmulas de leite para bebês. Por, pouco se sabe sobre os efeitos dos ingredientes nas fórmulas para bebês sobre a obesidade de ocorrência posterior na vida. A presente invenção refere-se a esta saúde no futuro.

20 WO 2005063050 descreve um método de aumentar a massa corporal magra e reduzir a massa corporal de gordura em bebês por administração a um bebê, normal ou prematuro, de uma fórmula nutricional compreendendo uma fonte de DHA e ARA. WO 2006057551 refere-se a uma nutrição para bebês compreendendo pelo menos um inibidor de protease, um processo para preparar esta uma nutrição para bebês e uso da nutrição de
25 bebês para o tratamento e/ou prevenção de obesidade infantil e distúrbios secundários resultante de obesidade infantil. WO 03005836 descreve produtos dietéticos para a nutrição de bebês, crianças e adultos que possuem níveis e relações adequados de ácidos graxos de cadeia média e ácidos graxos ômega-poliinsaturados. O consumo destes produtos dietéticos pode contribuir para a

prevenção de obesidade em indivíduos em desenvolvimento e pode contribuir para uma redução na massa corporal de gordura em indivíduos que estão tentando perder peso ou reduzir a massa corporal de gordura (por exemplo, indivíduos obesos). WO 2006069918 descreve um método de reduzir continuamente o nível circulante de fator 1 de crescimento de tipo de insulina (IGF-1) nos primeiros meses poucos da vida de um bebê por administração à bebê de uma composição nutricional compreendendo proteínas em uma quantidade de modo que a composição contém menos que 2,25 g de proteína por 100 kcal. Sabe-se que IGF-1 é um ponto de controle chave na regulação nutricional de crescimento, isto pode oferecer um método de reduzir o risco de desenvolver obesidade posteriormente na vida. Aillaud et al, 2006, Progress in Lipid research 45: 203 - 206, discutem o papel de ácidos graxos n-6 poliinsaturados no desempenho de tecido adiposo excessivo e relação com a obesidade.

15 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Durante a infância, gordura corporal, especialmente gordura subcutânea, tem a função importante para manter a temperatura corporal adequada e para armazenar energia. Assim, não é desejável geralmente reduzir a massa corporal de gordura em bebês, porque isto pode interferir com o bom crescimento e desenvolvimento. Assim, um objetivo principal da presente invenção é projetar que uma nutrição seja administrada a um bebê que assegure a manutenção da composição, crescimento e desenvolvimento do corpo normais durante a infância mas que reduza o acúmulo de massa corporal de gordura em excesso depois na vida (isto é, após a infância), preferivelmente durante a adolescência e/ou idade adulta.

Os inventores provaram, de modo experimental, que a administração no início da vida de nutrição em que o componente de lipídeo tem um teor relativamente baixo em ácido linoleico (LA) e em que a relação de ácido linoleico/ácido alfa-linolênico (LA/ALA) é baixa, resulta em um

diminuído acúmulo de massa de gordura, particularmente um acúmulo diminuído de massa de gordura visceral, posteriormente na vida. Nestas experiências, os camundongos receberam uma nutrição específica (de baixo teor de LA e baixo teor de LA/ALA) no início da vida, enquanto um grupo de controle não recebeu a nutrição específica. No estágio posterior na vida, os grupos de animais receberam a mesma dieta com elevado teor de gordura saturada. Surpreendentemente, nenhum efeito sobre o crescimento e massa corporal de gordura total foi observado durante o estágio da infância mas, comparado com um grupo de controle, uma massa corporal de gordura total diminuída, e especificamente uma massa de gordura visceral diminuída, foi observada em camundongos nos estágios de adolescência e vida adulta que tinham sido alimentados com esta nutrição experimental durante a infância. O resultado das experiências é indicativo para o efeito da presente composição nutricional para bebês no desempenho da obesidade posteriormente na vida, particularmente em uma idade acima 36 meses, isto é, durante infância (idade 3-12 anos), adolescência (idade 13-18 anos) e idade adulta (idade acima 18 anos).

A presente invenção assim refere-se a um método para evitar o desenvolvimento de obesidade de um bebê humano com uma idade acima 36 meses, em outras palavras para evitar o desenvolvimento de obesidade posteriormente na vida, o referido método compreendendo a administração a um bebê abaixo de 36 meses de idade de uma composição nutricional compreendendo um lipídeo, proteína e componente de carboidrato digerível em que o componente lipídeo compreende ácido linoleico (LA) e ácido alfa-linolênico (ALA) em uma relação em peso de LA/ALA entre 2 e 7; menos que 15% em peso de LA com base em ácidos graxos totais; e pelo menos 1% em peso de ALA com base em ácidos graxos totais.

Para algumas jurisdições, a invenção também é descrita com relação ao uso de uma composição compreendendo um lipídeo, proteína e

componente de carboidrato digerível em que o componente lipídeo compreende (i) ácido linoleico (LA) e ácido alfa-linolênico (ALA) em uma relação em peso de LA/ALA entre 2 e 7; (ii) menos que 15% em peso de LA com base nos ácidos graxos totais; e (iii) pelo menos 1% em peso de ALA com base nos ácidos graxos totais, para a fabricação de uma composição nutricional a ser administrada a um bebê (não obeso) com a idade abaixo de 36 meses para a prevenção de obesidade. A invenção é preferivelmente descrita como uma composição para ser administrada a um humano não obeso com a idade abaixo de 36 meses, a referida composição compreendendo um lipídeo, proteína e componente de carboidrato digerível, em que o componente lipídeo compreende ácido linoleico (LA) e ácido alfa-linolênico (ALA) em uma relação em peso de LA/ALA entre 2 e 7; menos que 15% em peso de LA com base nos ácidos graxos totais; e acima de 1% em peso de ALA com base nos ácidos graxos totais para evitar o desenvolvimento de um distúrbio, particularmente obesidade, quando o referido humano tem uma idade acima de 36 meses.

No entanto, a administração da presente fórmula de baixo teor de LA pode resultar em deficiências. A fim de reduzir ou remover a possível deficiência em gordura devido à administração reduzida de LA, os presentes inventores verificaram que era vantajoso incluir ácidos graxos de cadeia média (MCFA) na presente composição que é baixo teor de LA que é administrada a um bebê abaixo de 36 meses. LA é um ácido graxo essencial, significando que ele não pode ser sintetizado dentro do corpo. Como a presente composição compreende um teor de LA relativamente baixo, é importante que o LA incluído na presente composição não seja convertido em energia (por oxidação de gordura) e assim não disponível para propósitos anabólicos. Para reduzir a oxidação de LA na presente composição de baixo teor de LA, MCFA pode ser apropriadamente adicionado. MCFA são facilmente mobilizados na corrente sanguínea de modo a prover energia de

longa duração, em vez de serem armazenados como gordura e assim reduzem a oxidação de LA. Adicionalmente, verificou-se de modo surpreendente que uma composição rica em ácidos graxos de cadeia média (MCFA) também diminuiu a massa corporal de gordura total nos anos vindouros da vida, enquanto não teve efeito sobre a composição corporal e crescimento durante a infância. No entanto, MCFA não reduz especificamente o acúmulo de massa de gordura visceral, mas resultou em um teor de massa de gordura reduzida no topo nos anos vindouros da vida. A inclusão de MCFA evita, assim, a deficiência de LA e tem um efeito vantajoso sobre a obesidade nos anos vindouros da vida. MCFAs são, assim, incluídos na presente composição em uma quantidade limitada.

Além disso, os inventores reconheceram ao projetar uma nutrição infantil que tem um baixo teor de LA e com uma relação baixa de LA/ALA a fim de evitar a obesidade nos anos vindouros da vida pode afetar a biodisponibilidade e a incorporação de LA e dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa n-6 (LC-PUFA) que são biossintetizados a partir de LA, particularmente ácido araquidônico (AA), em membranas de tecidos neurológicos como cérebro e retina. Tal incorporação é de extrema importância em bebês, particularmente para o desenvolvimento do sistema visual e do cérebro, e está relacionada com inteligência aumentada e habilidades cognitivas nos anos vindouros da vida. Assim em um modo alternativo para evitar os efeitos laterais da presente composição de baixo teor de LA, verificou-se que era vantajoso incorporar n-6 LC-PUFA, especialmente AA na presente composição que é administrada a um bebê abaixo de 36 meses. Também verificou-se que uma nutrição rica em n-3 LC-PUFA como ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA) também resultou em uma massa corporal de gordura total diminuída, sem mostrar diferença na massa corporal de gordura total e crescimento durante o estágio da infância. Assim, n-3 LC-PUFAs também são

vantajosamente incorporados nas composições para reduzir a obesidade nos anos vindouros da vida. É um outro objetivo da presente invenção prover uma composição de baixo teor de LA que dá uma resposta baixa de insulina.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE FORMAS DE REALIZAÇÃO

5 PREFERIDAS

A presente invenção provê o uso de uma composição compreendendo um lipídeo, proteína e componente carboidrato digerível em que o componente lipídeo compreende:

10 (i) ácido linoleico (LA) e ácido alfa-linolênico (ALA) em uma relação em peso de LA/ALA entre 2 e 7;

(ii) menos que 15% em peso de LA com base em ácidos graxos totais; e

(iii) pelo menos 1% em peso de ALA com base em ácidos graxos totais,

15 e em que a composição ainda compreende pelo menos um selecionado dentre o grupo consistindo de:

(a) 3-50% em peso de ácidos graxos de cadeia média (MCFA) com base em ácidos graxos totais e

20 (b) ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa n-6 (LC-PUFA) e n-3 LC-PUFA em uma relação em peso abaixo 1,5, de 0,02 a 0,8% em peso de n-6 LC-PUFA com base em ácidos graxos totais e pelo menos 0,2% em peso de n-3 LC-PUFA com base em ácidos graxos totais,

25 para a fabricação de uma composição nutricional a ser administrada a um bebê (não obeso) com uma idade abaixo de 36 meses para a prevenção de obesidade.

Obesidade

A presente composição é administrada a um bebê humano não obeso com a idade abaixo de 36 meses, preferivelmente abaixo de 18 meses, mais preferivelmente abaixo de 12 meses, ainda mais preferivelmente abaixo

de 6 meses. Preferivelmente, a presente composição é administrada a um humano sem sobrepeso com a idade abaixo de 36 meses, preferivelmente abaixo de 18 meses, mais preferivelmente abaixo de 12 meses, ainda mais preferivelmente abaixo de 6 meses de idade. A ausência ou presença de

5 obesidade e/ou sobrepeso em um bebê pode ser determinada apropriadamente por um médico. Tipicamente, um bebê obeso abaixo de 36 meses de idade tem um peso relacionado com a altura específico do sexo abaixo do 95º percentil, mais preferivelmente abaixo de 85º percentil. Os percentis de peso-para-comprimento específicos do sexo foram publicados por Center for

10 Disease Control and Prevention (CDC) em 2000. Do mesmo modo, a presença ou ausência de obesidade e/ou sobrepeso em um indivíduo humano acima de 36 meses de idade pode ser facilmente determinada por um médico e/ou com os percentis de peso-para-comprimento específicos do sexo foram publicados por CDC.

15 Problemas relacionados com a saúde são especialmente associados com uma forma especial de obesidade, ou seja obesidade central. Preferivelmente a composição é usada para evitar a obesidade central nos anos vindouros da vida. O termo 'obesidade central' refere-se a uma condição com aumentada massa de gordura visceral. Uma circunferência da cintura

20 acima de 102 cm no homem adulto ou acima de 88 cm em mulheres adultas indica obesidade central. Para crianças de 3-19 anos de idade, os cortes apropriados para circunferências da cintura dependentes da idade e sexo podem ser encontrados em Taylor et al, 2000 Am J Clin Nutr 72: 490 - 495.

Composição de baixo teor de LA

25 ¶Aqui LA refere-se a ácido linoleico (18:2 n6); ALA refere-se a ácido α -linolênico (18:3 n3); LC-PUFA refere-se a ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa e/ou cadeias de acila compreendendo pelo menos 20 átomos de carbono na cadeia acila graxa e com 2 ou mais ligações insaturadas; DHA refere-se ao ácido docosahexaenóico (22:6, n3); EPA

refere-se ao ácido eicosapentaenóico (20:5 n3); ARA refere-se ao ácido araquidônico (20:4 n6); DPA refere-se ao ácido docosapentaenóico (22:5 n3), e DHGLA refere-se ao ácido dihomogamalinolênico (20:3 n6). Ácidos graxos de cadeia média (MCFAs) referem-se aos ácidos graxos e/ou cadeias acila com um comprimento de cadeia de 6, 8 ou 10 átomos de carbono. MCFAs também pode ser referido como triglicerídeos de cadeia média (MCT).

Os presentes inventores verificaram que as composições específicas que tem uma baixa relação de LA/ALA e que tem um baixo teor de LA evitam a ocorrência de obesidade, especialmente obesidade central. Particularmente a administração de uma composição nutricional compreendendo (i) uma relação em peso de LA/ALA entre 2 e 7 e (ii) um teor de baixo teor de LA (<15% em peso com base em ácidos graxos totais), resultou em uma diminuição da obesidade nos anos vindouros da vida.

A presente composição compreende lipídeo. LA deve estar presente em uma quantidade suficiente a fim de promover um crescimento e desenvolvimento saudáveis, ainda em uma quantidade tão baixa como possível para evitar ocorrência de obesidade nos anos vindouros da vida. A composição assim compreende menos que 15% em peso de LA com base em ácidos graxos totais, preferivelmente entre 5 e 14,5% em peso, mais preferivelmente entre 6 e 12% em peso. Com base no peso seco total da composição, a presente composição preferivelmente compreende de 1,5 a 5% em peso de LA. Quando na forma líquida, por exemplo, por exemplo em uma fórmula pronta para beber, o teor de LA está preferivelmente entre 0,2 e 0,55 g de LA por 100 ml da composição líquida. O LA preferivelmente provê entre 4 a 8% de calorias totais na presente composição.

ALA deve estar presente em uma quantidade suficiente para promover um crescimento e desenvolvimento saudáveis do bebê. A presente composição assim compreende pelo menos 1,0% em peso com base em ácidos graxos totais. Preferivelmente a composição compreende pelo menos

1,6% em peso de ALA com base em ácidos graxos totais, mais preferivelmente pelo menos 2,0% em peso. Preferivelmente a composição compreende menos que 10% em peso de ALA, mais preferivelmente menos que 5,0% em peso com base em ácidos graxos totais. Com base em peso seco total da composição, a presente composição preferivelmente compreende pelo menos 0,10% em peso de ALA, preferivelmente entre 0,10 e 0,8% em peso de ALA. Quando na forma líquida, por exemplo, como uma fórmula pronta para beber, o teor de ALA é preferivelmente de pelo menos 30 mg de ALA por 100 ml da composição líquida, preferivelmente entre 50 e 150 mg de ALA por 100 ml.

A relação em peso de LA/ALA deve ser bem equilibrada a fim de evitar obesidade, especialmente obesidade central, enquanto ao mesmo tempo assegurando um crescimento e desenvolvimento normais. A relação apropriada foi encontrada pelos presentes inventores. A presente composição compreende uma relação em peso de LA/ALA entre 2 e 7, mais preferivelmente entre 3 e 6, ainda mais preferivelmente entre 4 e 5,5, ainda mais preferivelmente entre 4 e 5. O componente lipídico compreende menos que 15% em peso de LA com base em ácidos graxos totais e uma relação de LA/ALA de 2 a 7.

20 MCFA e LC-PUFA

Também n-3 LC PUFA foi verificado como reduzindo tanto a obesidade como a obesidade central nos anos vindouros da vida e MCFA foi verificado como reduzindo somente a obesidade geral nos anos vindouros da vida apenas. Esta descoberta ainda permite o desenvolvimento de uma composição ótima, que preferivelmente compreende MCFA, mas não em quantidades excessivas, isto é, entre 3 e 50% em peso com base em peso total de ácidos graxos e/ou LC-PUFA incluindo n-6 LC PUFA mas com uma relação baixa de n-6 LC-PUFA/n-3 LC-PUFA.

Ácidos graxos de cadeia média (MCFA) são ácidos graxos

e/ou cadeias de acila com um comprimento de cadeia de 6, 8 ou 10 átomos de carbono. Os presentes inventores também verificaram que MCFA contribui para uma massa de gordura reduzida nos anos vindouros da vida. LA é um ácido graxo essencial, significado que ele não pode ser sintetizado dentro do corpo. Como a presente composição compreende um teor de LA relativamente baixo, é importante que o LA incluído na presente composição não seja convertido em energia (por oxidação de gordura) e assim não fique disponível para fins anabólicos. Para reduzir a oxidação de LA na presente composição de baixo teor de LA, MCFA pode ser apropriadamente adicionado. MCFAs são facilmente mobilizados na corrente sanguínea para prover energia, em vez de serem armazenados como gordura e assim reduzir a oxidação de LA. Assim, a presente composição preferivelmente compreende pelo menos 3% em peso de MCFA com base em ácidos graxos totais, mais preferivelmente pelo menos 10% em peso, ainda mais preferivelmente 15% em peso.

Os presentes inventores verificaram que MCFA reduz a deposição de gordura corporal sem preferência para a massa de gordura central. Assim, a presente composição de baixo teor de LA baixo e de baixo teor de LA/ALA vantajosamente compreende menos que 50% em peso de MCFA com base em ácidos graxos totais, mais preferivelmente menos que 40% em peso, ainda mais preferivelmente menos que 25% em peso.

Preferivelmente, a presente composição compreende LC-PUFA. Os presentes inventores verificaram que LC-PUFA reduz a obesidade em anos vindouros da vida, mais preferivelmente obesidade central. Mais preferivelmente, a presente composição compreende n-3 LC-PUFA, ainda mais preferivelmente EPA, DPA e/ou DHA, ainda mais preferivelmente DHA. Verificou-se que este n3 LC-PUFA diminui a obesidade.

Porque uma concentração baixa de DHA, DPA e/ou EPA já é efetiva e crescimento e desenvolvimento normais são importantes, o teor de n-

3 LC-PUFA na presente composição, preferivelmente não excede 15% em peso do teor de ácido graxo total, preferivelmente não excede 10% em peso, ainda mais preferivelmente não excede 5% em peso. Preferivelmente, a presente composição compreende pelo menos 0,2% em peso, preferivelmente 5 pelo menos 0,5% em peso, mais preferivelmente pelo menos 0,75% em peso de n-3 LC-PUFA do teor de ácido graxo total. Pela mesma razão, o teor de EPA preferivelmente não excede 5% em peso do ácido graxo total, mais preferivelmente não excede 1% em peso, mas é preferivelmente pelo menos 0,025% em peso, mais preferivelmente pelo menos 0,05% em peso do ácido 10 graxo total. O teor de DHA preferivelmente não excede 5% em peso, mais preferivelmente não excede 1% em peso, mas é preferivelmente pelo menos 0,1% em peso do ácido graxo total. O teor de DPA preferivelmente não excede 1% em peso, mais preferivelmente não excede 0,5% em peso do teor de ácido graxo total, mas é preferivelmente pelo menos 0,01% em peso do 15 ácido graxo total. Preferivelmente como uma fonte de óleo de célula única de n-3 LC-PUFA, preferivelmente óleo de algas, óleo de fungos e/ou óleo microbiano é usado, porque estas fontes de óleo tem uma relação de EPA/DHA baixa, que resulta em um efeito anti-obesidade aumentado. Mais preferivelmente, a presente composição compreende óleo de peixe (mais 20 preferivelmente óleo de atum). Óleo de peixe tem uma concentração de EPA maior, o que é vantajosa porque EPA é o precursor de eicosanóides que tem um efeito anti-obesidade adicional.

Como o grupo de ácidos graxos n-6, especialmente ácido araquidônico (AA) e LA como seu precursor, contra-atua o grupo de ácidos 25 graxos n-3, especialmente DHA e EPA e ALA como seu precursor, a presente composição compreende quantidades relativamente baixas de AA. O teor de n-6 LC-PUFA preferivelmente não excede 5% em peso, mais preferivelmente não excede 0,8% em peso, mais preferivelmente não excede 0,75% em peso, ainda mais preferivelmente não excede 0,5% em peso com base em ácidos

graxos totais. Porque AA é importante nas bebês visando membranas funcionais ótimas, especialmente membranas de tecidos neurológicos, a quantidade de n-6 LC-PUFA é preferivelmente pelo menos 0,02% em peso, mais preferivelmente pelo menos 0,05% em peso, ainda mais preferivelmente 5 pelo menos 0,1% em peso com base em ácidos graxos totais, mais preferivelmente pelo menos 0,25% em peso. A presente composição preferivelmente contém menos que 1% em peso de AA com base em ácidos graxos totais. A presença de AA é vantajosa em uma composição de baixo teor de LA porque ela remedia a deficiência de LA. A 10 presença de, quantidades preferivelmente baixas, de AA é benéfica em nutrição a ser administrada às bebês abaixo da idade de 6 meses, porque, para estas bebês, as fórmulas par bebê é geralmente a única fonte de nutrição.

A relação em peso de n-6 LC-PUFA / n-3 LC-PUFA na 15 presente nutrição de bebê é preferivelmente baixa a fim de evitar obesidade nos anos vindouros da vida. Preferivelmente a composição compreende uma relação em peso de n-6 LC-PUFA / n-3 LC-PUFA abaixo de 1,5, mais preferivelmente abaixo de 1,0, ainda mais preferivelmente abaixo de 0,6.

LA, ALA, MCFA e/ou LC-PUFA são preferivelmente 20 providos como ácidos graxos livres, na forma de triglicerídeos, na forma de diglicerídeos, na forma de monoglicerídeos, na forma de fosfolipídeos ou como uma mistura de um de mais dos acima. Preferivelmente, a presente composição contém LC-PUFA na forma de triglicerídeos e/ou fosfolipídeos, ainda mais preferivelmente forma de fosfolipídeos porque LC-PUFAs na 25 forma de fosfolipídeos são melhor incorporados em membranas. Preferivelmente, a presente composição contém MCFA na forma de triglicerídeos.

Tabela 1 apresenta características preferidas do componente lipídeo da presente composição

TABELA 1

	Preferido	Mais preferido	O mais preferido
LA (% em peso com base em ácidos graxos totais)	<15	5-14,5	6-12
ALA (% em peso com base em ácidos graxos totais)	>1	1,6-10	2,0-5,0
Relação em peso de LA/ALA	2-7	3-6	4-5,5
MCFA (% em peso com base em ácidos graxos totais)	3-50	10-40	15-25
n-6 LC-PUFA (% em peso com base em ácidos graxos totais, soma de AA + DHGLA)	0,02-0,8	0,05-0,75	0,25-0,5
n-3 LC-PUFA (% em peso com base em ácidos graxos totais, soma de EPA, DPA e DHA)	>0,2	0,25-15	0,75-5
Relação n-6 LC-PUFA/n-3 LC-PUFA	<1,5	<1,0	<0,6

Preferivelmente, a presente composição compreende pelo menos uma, preferivelmente pelo menos duas fontes de lipídeo selecionadas dentre o grupo consistindo de óleo de linhaça (óleo de semente de linho), óleo de semente de colza (incluindo óleo de colza, óleo de semente de colza de baixo teor de ácido erúico e óleo de canola), óleo de sálvia, óleo de perila, óleo de beldroega, óleo de lingonberry, óleo de espinheiro cervo do mar, óleo de cânhamo, óleo de girassol de elevado teor de oléico, óleo de cártamo de elevado teor de oléico, azeite de oliva, óleos marinhos, óleos microbianos, óleo de semente de passa preta, óleo da planta *Echium*, gordura de manteiga, óleo de coco, e óleo de coração de palma. Preferivelmente, a presente composição compreende pelo menos uma, preferivelmente pelo menos duas fontes de lipídeos selecionadas dentre o grupo consistindo de óleo de linhaça, óleo de semente de colza, óleo de coco, óleo de girassol de elevado teor de oleico, óleo de manteiga e óleo marinho.

Fosfolipídeos, colesterol e esfingolipídeos

Porque LA é um ácido graxo essencial e n-6 LC-PUFA são componentes de membrana importantes (incluindo membranas de tecido neurológico), a quantidade pequena de LA e opcionalmente n-6 LC-PUFA presentes na composição da invenção são preferivelmente incorporados em membranas de células neurológicas tão eficientemente como possível. Isto

pode ser obtido provendo-se componentes de membranas lipídicas, incluindo colesterol, fosfolipídeos e/ou esfingolipídeos na composição de baixo teor de LA presente. A presença destes componentes aumenta a incorporação de PUFA, incluindo LA e n-6 LC-PUFA em membranas, assim prevenindo a
5 oxidação.

O termo fosfolipídeos como usado na presente invenção particularmente refere-se a glicerofosfolipídeos. Os glicerofosfolipídeos são uma classe de lipídeos formados a partir de ácidos graxos esterificados nos grupos hidroxila em carbono-1 e carbono-2 da porção de estrutura dorsal de
10 glicerol e de um grupo fosfato negativamente carregado fixado ao carbono-3 do glicerol via uma ligação éster, e opcionalmente um grupo colina (no caso de fosfatidilcolina), um grupo serina (no caso de fosfatidilserina), um grupo etanolamina (no caso de fosfatidiletanolamina), um grupo inositol (no caso de fosfatidilinositol) ou um grupo glicerol (no caso de fosfatidilglicerol) fixado
15 ao grupo fosfato. Preferivelmente, a presente composição contém fosfatidilcolina (PC), fosfatidilserina, fosfatidilinositol e/ou fosfatidiletanolamina, mais preferivelmente pelo menos fosfatidilcolina.

Uma fonte preferida para fosfolipídeos, particularmente PC, é lecitina de soja, lipídeo de ovo, e/ou gordura de leiteiro. Assim a presente
20 composição preferivelmente compreende lecitina de soja, lipídeo de ovo e/ou gordura de leiteiro, mais preferivelmente lecitina de soja e/ou gordura de leiteiro.

Preferivelmente, a presente composição compreende de 0,5 a 20% em peso de fosfolipídeos com base em lipídeo total, mais preferivelmente de 1 a 10% em peso, ainda mais preferivelmente de 4 a 8%
25 em peso. Como também verificado pelos inventores, a administração oral de uma composição compreendendo fosfolipídeos e/ou esfingolipídeos e/ou colesterol tem a outra vantagem de que ela diminui a resposta de insulina pós-prandial (ver exemplo 2). Níveis de insulina elevados estimulam a absorção

de glicose em tecido adiposo, resultando em uma massa de tecido adiposo aumentada. Em bebês, os níveis de insulina elevados também contribuem para uma aumentada proliferação de adipócitos viscerais, pelo menos parcialmente devido à aumentada absorção de glicose. Assim, a presente composição para
5 bebês visando uma diminuída obesidade nos anos vindouros da vida preferivelmente compreende fosfolipídeos, esfingolipídeos e/ou colesterol, mais preferivelmente fosfolipídeos.

Preferivelmente, a presente composição compreende de 0,5 a 20% em peso de esfingolipídeos com base em lipídeo total, mais
10 preferivelmente de 1 a 10% em peso, ainda mais preferivelmente de 4 a 8% em peso. O termo esfingolipídeos como na presente invenção refere-se particularmente a glicolipídeos com um amino álcool esfingosina. A estrutura dorsal de esfingosina é O-ligada a um grupo de cabeça (geralmente) carregado, como estrutura dorsal de etanolamina, serina ou colina. Uma
15 estrutura dorsal é também amida ligada a um grupo acila graxo. Esfingolipídeos incluem esfingomiéline, ceramidas, e glicoesfingolipídeos. Preferivelmente, a presente composição contém esfingomiéline e/ou glicoesfingolipídeos. Glicoesfingolipídeos são ceramidas com um ou mais resíduos de açúcar unidos em uma ligação β -glicosídica na posição 1-
20 hidroxila. Glicoesfingolipídeos podem ser ainda subdivididos em cerebrosídeos, globosídeos e gangliosídeos. Cerebrosídeos tem uma glicose única ou galactose na posição 1-hidróxi, enquanto gangliosídeos tem pelo menos três açúcares, um dos quais deve ser ácido siálico. Esfingomiéline tem uma molécula de fosforilcolina ou fosfoetanolamina esterificada no grupo
25 1-hidróxi de uma ceramida. Preferivelmente, a presente composição contém gangliosídeos.

Preferivelmente a composição compreende esfingolipídeos, mais preferivelmente esfingomiéline e/ou gangliosídeos. Preferivelmente, a presente composição compreende pelo menos um gangliosídeo selecionado

dentre o grupo consistindo de GM3 e GD3.

Preferivelmente, a presente composição compreende de 0,5 a 20% em peso (esfingolipídeos mais fosfolipídeos) com base no lipídeo total, mais preferivelmente de 1 a 10% em peso, ainda mais preferivelmente de 4 a 8% em peso.

O colesterol na dieta modula o metabolismo de lipídeos pelo estímulo de alongamento de cadeia de cadeias de acila graxa (fosfolipídeos, ácidos graxos livres; diglicerídeos e triglicerídeos). Ao afetar a conversão de ácidos graxos essenciais para seus sucessores de LC-PUFA, a produção de bloco de construção de membrana essencial é aumentada e assim a síntese e a função de membranas neuronais no cérebro. Conseqüentemente, o uso de lipídeos essenciais para o metabolismo de energia é reduzido. Além disso, colesterol é um bloco de construção essencial de membranas, e é necessário para aumentar a síntese de membrana. Colesterol é assim vantajosamente incluído na presente composição de baixo teor de LA para evitar os efeitos laterais do baixo teor de LA na presente fórmula.

Além disso, colesterol na dieta durante a infância inibe a síntese de colesterol endógeno e programa a síntese de colesterol endógeno para níveis inferiores. Conseqüentemente, níveis de colesterol reduzidos no sangue nos anos vindouros da vida serão obtidos. Isto resulta em uma queda do índice de LDL- colesterol no sangue e um aumento de índice de HDL- colesterol no sangue durante a adolescência e vida adulta. Assim, a presente invenção também provê o uso de uma composição compreendendo um lipídeo, proteína, carboidrato digerível e colesterol para a fabricação de uma composição nutricional a ser administrada a um bebê com a idade abaixo de 36 meses para a prevenção de doença cardiovascular, aterosclerose e/ou níveis de colesterol no sangue elevados nos anos vindouros da vida. Esta composição nutricional preferivelmente tem pelo menos parte das exigências de nutrientes descritas no presente pedido, por exemplo, vantajosamente

inclui o oligossacarídeo não digerível, lactose e/ou componente lipídeo como descrito aqui.

As fontes preferidas de colesterol são gordura de leite, gordura de leiteiro, gordura do soro da manteiga e lipídeos de ovo. Assim a presente
5 composição preferivelmente compreende gordura de leiteiro, gordura de soro de manteiga e/ou lipídeos de ovo. A presente composição preferivelmente compreende pelo menos 0,005% em peso de colesterol com base na gordura total, mais preferivelmente pelo menos 0,01% em peso, mais preferivelmente pelo menos 0,05% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 0,1% em
10 peso. Preferivelmente a quantidade de colesterol não excede 10% em peso com base no lipídeo total, mais preferivelmente não excede 5% em peso, ainda mais preferivelmente não excede 1% em peso de lipídeo total. O mais preferivelmente a quantidade de colesterol é de 0,5 a 0,7% em peso com base no lipídeo total.

15 Preferivelmente a quantidade de colesterol não excede 1% em peso com base na gordura total, mais preferivelmente não excede 0,5% em peso.

Uridina e colina

Alternativamente, a presente composição de baixo teor de LA
20 compreende uma fonte de uridina e colina. Em humanos recebendo a presente composição de baixo teor de LA, síntese de membrana melhorada é preferivelmente obtida ao prover os dois precursores principais para colina de fosfatidila ou outros fosfolipídeos de membrana maior no cérebro, ou seja uma fonte de uridina e colina. Uridina é metabolizada em citidina e
25 subseqüentemente fosforilada em CTP; colina é metabolizada em fosfocolina. Subseqüentemente, CTP e fosfocolina resultam na formação de CDP-colina, uma etapa chave na biossíntese da via de fosfolipídeos. Assim, a combinação de uma fonte de uridina e colina estimula a biossíntese de fosfolipídeos. O aumento de síntese de fosfolipídeo causado por suplementação de uridina e

colina também melhora a incorporação de ácidos araquidônicos e outro LC-PUFA nos fosfolipídeos principais no cérebro, o que os tornam particularmente apropriados para contra-atacar os efeitos laterais da presente composição de baixo teor de LA.

5 Preferivelmente a composição compreende uma fonte de uridina e colina. Colina é preferivelmente adicionada como cloreto de colina. A presente composição preferivelmente compreende cloreto de colina. A presente composição preferivelmente compreende pelo menos 0,035% em peso de colina com base no peso seco da composição, mais preferivelmente 10 pelo menos 0,045% em peso. Preferivelmente, a presente composição compreende não mais que 1% em peso de colina com base no peso seco total da presente composição, mais preferivelmente abaixo de 0,5% em peso, ainda mais preferivelmente abaixo de 0,1% em peso. A presença de colina tem a outra vantagem de que ela oxida gordura, resulta em um aumento de massa 15 corporal magra e melhora a depuração de gordura no sangue em células. Colina tem a outra vantagem que é um excelente doador de metila. Em estágios de rápido crescimento como na infância, uma quantidade suficiente de doador de metila é importante para sustentar a diferenciação e regulamento e assim resulta em uma impressão metabólica apropriada via metilação de 20 DNA. Um impressão metabólica apropriada é importante para prevenir a obesidade nos anos vindouros da vida. Assim a composição da presente invenção preferivelmente compreende colina.

Em uma forma de realização preferida, a presente composição compreende uridina na forma de um nucleotídeo, nucleosídeo e/ou base. 25 Preferivelmente, a composição compreende de 0,001 a 0,1% em peso de uridina com base em peso seco da presente composição, mais preferivelmente de 0,002 a 0,05% em peso, o mais preferivelmente de 0,002 a 0,025% em peso. Mais preferivelmente a composição compreende uridina na forma de nucleotídeo. A uridina está preferivelmente na forma de monofosfato,

difosfato ou trifosfato de nucleotídeo, mais preferivelmente na forma de monofosfato de nucleotídeo. Os nucleotídeos de uridina podem ser monoméricos, diméricos ou poliméricos (incluindo RNA). Os nucleotídeos preferivelmente estão presentes como um ácido livre ou na forma de um sal, mais preferivelmente sal monossódico. Preferivelmente, a presente composição compreende 5'-monofosfato de uridina e/ou sais dos mesmos (coletivamente abreviado a UMP), em particular sais monossódicos do mesmo. Preferivelmente a composição compreende de 0,001 a 0,1% em peso de UMP com base no peso seco da presente composição, mais preferivelmente de 0,002 a 0,05% em peso, o mais preferivelmente de 0,002 a 0,025% em peso. UMP é preferivelmente adicionado na composição em uma mistura de nucleotídeos.

Preferivelmente, a presente composição contém RNA de levedura como uma fonte de UMP. Preferivelmente a composição compreende UMP e colina. Preferivelmente a composição compreende uma fonte de uridina, colina e fosfolipídeos. Preferivelmente a composição compreende UMP, colina e fosfolipídeos. Esta combinação ainda estimula a formação de membrana, sendo assim particularmente apropriada para inclusão na presente composição de baixo teor de LA.

20 Oligossacarídeos não digeríveis

Como já descrito acima, níveis elevados de insulina no sangue estimulam a absorção de glicose em tecido adiposo, resultando em uma massa de tecido adiposo aumentada. Em bebês, os níveis elevados de insulina contribuem para aumentar a proliferação de adipócitos, pelo menos parcialmente devido à absorção elevada de glicose e, assim, em uma possibilidade aumentada de obesidade nos anos vindouros da vida.

A presente composição assim preferivelmente mantém níveis baixos de insulina. Verificou-se que oligossacarídeos não digeríveis (NDO) que podem ser fermentados (particularmente galacto-oligossacarídeos) tem

um efeito de ajuste de insulina no sangue, e conseqüentemente contribui para uma possibilidade reduzida de obesidade em anos vindouros da vida.

Adicionalmente, reconheceu-se que bebês ingerem mais calorias quando alimentados com mamadeira comparado a uma situação onde ocorre a amamentação. Além dos aspectos composicionais do componente de lipídeo, como sugerido na presente invenção, a eficácia pode ser ainda melhorada por redução da ingestão calórica. Limitar a dosagem de composição nutricional não é no entanto uma opção possível para bebês. Os presentes inventores verificaram que, para este fim, vantajosamente a presente composição compreende oligossacarídeos não digeríveis.

A fermentação destes oligossacarídeos não digeríveis, preferivelmente galacto-oligossacarídeos, ainda resulta na formação de acetato intestinal que é absorvido e irá entrar na circulação e no fígado, assim servindo, com vantagem, como um precursor de alongamento de lipídeos e/ou estimulando vantajosamente a conversão de LA em AA.

Assim, a presente composição preferivelmente compreende o presente componente de lipídeo em um oligossacarídeo não digerível que pode ser fermentado. A combinação do componente de líquido presente e os oligossacarídeos não digeríveis sinergisticamente reduz a obesidade nos anos vindouros da vida. Preferivelmente, a presente composição compreende oligossacarídeos não digeríveis com um grau de polimerização (DP) entre 2 e 60. A composição preferivelmente evita o início da resistência e insulina. O oligossacarídeo não digerível é preferivelmente selecionado dentre o grupo consistindo de fruto-oligossacarídeos (incluindo inulina), galacto-oligossacarídeos (incluindo transgalacto-oligossacarídeos), gluco-oligossacarídeos (incluindo gentio-, nigero- e ciclodextrina-oligossacarídeos), arabino-oligossacarídeos, manano-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, fuco-oligossacarídeos, arabinogalacto-oligossacarídeos, glucomano-oligossacarídeos, galactomano-oligossacarídeos, ácido siálico compreendendo

oligossacarídeos e oligossacarídeos de ácido urônico. Preferivelmente, a presente composição compreende fruto-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos e/ou oligossacarídeos de ácido galacturônico, mais preferivelmente galacto-oligossacarídeos, o mais preferivelmente transgalacto-oligossacarídeos. Em uma forma de realização preferida a composição compreende uma mistura de transgalacto-oligossacarídeos e fruto-oligossacarídeos. Preferivelmente, a presente composição compreende galacto-oligossacarídeos com um DP de 2-10 e/ou fruto-oligossacarídeos com um DP de 2-60. O galacto-oligossacarídeo é preferivelmente selecionado dentre o grupo consistindo de transgalacto-oligossacarídeos, lacto-N-tetraose (LNT), lacto-N-neotetraose (neo-LNT), fucosil-lactose, LNT fucosilado e neo-LNT fucosilado. Em uma forma de realização particularmente preferida, o presente método compreende a administração de transgalacto-oligossacarídeos ($[\text{galactose}]_n\text{-glicose}$; em que n é um número inteiro entre 1 e 60, isto é, 2, 3, 4, 5, 6, ..., 59, 60; preferivelmente n é selecionado dentre 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10). Transgalacto-oligossacarídeos (TOS) são por exemplo, vendidos sob a marca registrada Vivinal™ (Borculo Domo Ingredients, Holanda). Preferivelmente os sacarídeos dos transgalacto-oligossacarídeos são β -ligados. Fruto-oligossacarídeo é um NDO compreendendo uma cadeia de unidades de frutose β ligada com um DP ou DP médio de 2 a 250, mais preferivelmente de 10 a 100. Fruto-oligossacarídeo inclui inulina, levano e/ou um tipo misto de polifrutano. Um fruto-oligossacarídeo especialmente preferido é inulina. Fruto-oligossacarídeo apropriado para uso nas composições também já é comercialmente disponível, por exemplo, Raftiline®HP (Orafti). Os oligossacarídeos de ácido urônico são preferivelmente obtidos a partir da degradação de pectina. Assim, a presente composição preferivelmente compreende um produto de degradação de pectina com um DP entre 2 e 100. Preferivelmente o produto de degradação de pectina é preparado a partir de pectina de maçã, pectina de beterraba e/ou

pectina cítrica. Preferivelmente a composição compreende transgalacto-oligossacarídeo, fruto-oligossacarídeo e um produto de degradação de pectina. A relação em peso de transgalacto-oligossacarídeo: fruto-oligossacarídeo: produto de degradação de pectina é preferivelmente de 20 a 2: 1: 1 a 3, mais preferivelmente de 12 a 7: 1: 1 a 2.

Lactose

A manutenção de sensibilidade de insulina pode ser ainda melhorada por inclusão de um carboidrato de baixo teor glicêmico na presente composição, preferivelmente lactose. Assim, a presente composição preferivelmente compreende, além do componente de lipídeo presente, oligossacarídeos não digeríveis e/ou lactose. A presente composição preferivelmente compreende um componente de carboidrato digerível, em que pelo menos 35% em peso, mais preferivelmente pelo menos 50% em peso, mais preferivelmente pelo menos 75% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 90% em peso, mais preferivelmente pelo menos 95% em peso é lactose. A presente composição preferivelmente compreende pelo menos 25 gramas de lactose por 100 gramas de peso seco da presente composição, preferivelmente pelo menos 40 gramas de lactose/100 gramas.

Proteína hidrolisada

Preferivelmente a composição compreende caseína hidrolisada e/ou proteína de soro de leite hidrolisada. Verificou-se que a administração de uma composição em que a proteína compreende caseína hidrolisada e soro de leite hidrolisado resulta em níveis pós-prandiais reduzidos de ambos insulina e glicose comparado com a administração de uma composição compreendendo caseína intacta e proteína intacta de soro de leite. Os níveis aumentados tanto de insulina como de glicose indica uma forma de resistência a insulina em bebês alimentadas com fórmulas, que se acredita contribuem para o desenvolvimento de obesidade nos anos vindouros da vida. A presente composição preferivelmente compreende pelo menos 25% em peso de

peptídeos com um comprimento de cadeia de 2 a 30 aminoácidos com base em peso seco de proteína. A quantidade de peptídeos com um comprimento de cadeia entre 2 e 30 aminoácidos pode, por exemplo, ser determinada como descrito por Freitas et al, 1993, J. Agric. Food Chem. 41: 1432 - 1438. A presente composição preferivelmente compreende hidrolisado de caseína e/ou hidrolisado de proteína de soro de leite, mais preferivelmente hidrolisado de caseína e hidrolisado de proteína de soro de leite porque a composição de aminoácido de caseína bovina é mais similar à composição de aminoácido encontrada na proteína de leite humano e a proteína de soro de leite é mais fácil de digerir e encontrada em maiores relações no leite humano. A composição preferivelmente compreende pelo menos 50% em peso, preferivelmente pelo menos 80% em peso, o mais preferivelmente cerca de 100% em peso de um hidrolisado de proteína, com base no peso total da proteína. A presente composição preferivelmente compreende uma proteína com um grau de hidrólise da proteína entre 5 e 25%, mais preferivelmente entre 7,5 e 21%, o mais preferivelmente entre 10 e 20%. O grau de hidrólise é definido como a percentagem de ligações de peptídeo que foram quebradas por hidrólise enzimática, com 100% sendo as ligações de peptídeo potenciais totais presentes.

20 Caseína

Caseína está vantajosamente presente porque ela aumenta os tempos de esvaziamento gástrico ao formar um coelho no estômago, assim aumentando a saciedade. Como a indução de saciedade é altamente desejável, ver acima, a presente composição preferivelmente compreende caseína. Quando a composição está na forma líquida, por exemplo, como um líquido pronto para beber, a composição preferivelmente compreende pelo menos 0,5 g de caseína por 100 ml, preferivelmente entre 0,5 e 5 gramas de caseína por 100 ml. Preferivelmente a composição compreende pelo menos 4% em peso de caseína com base no peso seco. Preferivelmente a caseína é intacta e/ou

não hidrolisada.

Cálcio

Preferivelmente a composição compreende cálcio. O cálcio aumentado na dieta diminui a concentração de cálcio intracelular em adipócitos e isto pode diminuir os adipócitos, em uma diferenciação em estágio posterior e enchimento de lipídeos. Preferivelmente o cálcio é adicionado como um contra-ânion carbonato, hidróxido, cloreto, fosfato, lactato, gluconato, e/ou citrato. Preferivelmente a composição compreende pelo menos 0,1% em peso de cálcio com base em peso seco da composição, preferivelmente pelo menos 0,25% em peso, o mais preferivelmente pelo menos 0,4% em peso. Preferivelmente a composição compreende menos que 5% em peso de cálcio com base em peso seco da composição, preferivelmente menos que 2% em peso, mais preferivelmente menos que 1% em peso.

Composição nutricional

A presente composição é particularmente apropriada para prover as exigências nutricionais diárias de um bebê com a idade abaixo de 36 meses, particularmente um bebê com a idade abaixo de 24 meses, ainda mais preferivelmente um bebê com a idade abaixo de 18 meses, o mais preferivelmente abaixo de 12 meses de idade. Assim, a presente composição compreende um componente de lipídeo, proteína e carboidrato digerível em que o componente de lipídeo provê preferivelmente de 35 a 55% das calorias totais, o componente de proteína preferivelmente provê de 5 a 15% das calorias totais e o componente de carboidrato digerível preferivelmente provê de 30 a 60% das calorias totais. Preferivelmente, a presente composição compreende um componente de lipídeo provendo de 40 a 50% das calorias totais, um componente de proteína provendo de 6 a 12% das calorias totais e um componente de carboidrato digerível provendo de 40 a 50% das calorias totais. Quando na forma líquida, por exemplo, um líquido pronto para consumo, a composição preferivelmente compreende de 2,1 a 6,5 g de lipídeo

por 100 ml, mais preferivelmente de 3,0 a 4,0 g por 100 ml. Com base no peso seco a presente composição preferivelmente compreende de 12,5 a 40% em peso de lipídeo, mais preferivelmente de 19 a 30% em peso.

5 A quantidade de ácidos graxos saturados está preferivelmente abaixo de 58% em peso com base nos ácidos graxos totais, mais preferivelmente abaixo de 45% em peso. A concentração de ácidos graxos monoinsaturados está preferivelmente na faixa de 17 a 60% com base no peso de ácidos graxos totais. A presente composição não é leite materno humano. A presente composição preferivelmente compreende (i) lipídeo vegetal e/ou
10 gordura animal (não humana); e/ou (ii) proteína vegetal e/ou proteína de leite animal (não humano). Exemplos de proteína de leite animal são proteínas de soro de leite de vaca e proteína de leite de cabra. A presente composição preferivelmente não compreende um inibidor de proteinase, preferivelmente não compreende um inibidor de tripsina, inibidor de
15 quimotripsina ou inibidor de elastase. A presente composição não é leite humano.

A presente composição preferivelmente compreende pelo menos 50% em peso de proteína derivada de leite não humano com base na proteína total, mais preferivelmente pelo menos 90% em peso.
20 Preferivelmente, a presente composição compreende pelo menos 50% em peso de proteína derivada de leite de vaca com base na proteína total, mais preferivelmente pelo menos 90% em peso. Preferivelmente, a presente composição compreende soro de leite ácido e/ou soro de leite doce com uma concentração reduzida de glicomacropéptido. Preferivelmente, a presente
25 composição compreende proteína derivada de β -caseína e/ou α -lactalbumina. A presente composição preferivelmente compreende proteínas de caseína e de soro de leite em uma relação em peso caseína:soro de leite de 10:90 a 90:10, mais preferivelmente 20:80 a 80:20. O termo proteína como usado na presente invenção refere-se à soma de proteínas, peptídeos e aminoácidos livres. A

presente composição preferivelmente contém de 1,5 a 3,0 g de proteína/100 kcal, preferivelmente entre e 1,8 e 2,25 g/100 kcal, ainda mais preferivelmente entre e 1,8 e 2,0 g/100 kcal.

5 A presente composição é preferivelmente administrada na forma líquida. A fim de atender às exigências calóricas do bebê, a composição preferivelmente compreende de 50 a 200 kcal/100 ml de líquido, mais preferivelmente de 60 a 90 kcal/100 ml de líquido, ainda mais preferivelmente de 60 a 75 kcal/100 ml de líquido. Esta densidade calórica assegura uma relação ótima entre água e o consumo de calorias. A osmolaridade da presente
10 composição está preferivelmente entre 150 e 420 mOsmol/l, mais preferivelmente de 260 a 320 mOsmol/l. A osmolaridade baixa visa reduzir a tensão gastrointestinal. A tensão pode induzir a obesidade.

Preferivelmente a composição está em uma forma líquida, com uma viscosidade abaixo de 35 cps como medido em um viscosímetro de
15 Brookfield a 20°C em uma taxa de cisalhamento de 100 s⁻¹. Apropriadamente, a composição está em forma de pó, que pode ser reconstituído com água para formar um líquido, ou em uma forma concentrada líquida, que deve ser diluída com água.

Quando a composição é uma forma líquida, o volume
20 administrado preferido em uma base diária está na faixa de cerca de 80 a 2500 ml, mais preferivelmente a cerca de 450 a 1000 ml por dia.

Bebês

Adipócitos, incluindo adipócitos viscerais, proliferam durante os primeiros 36 meses de vida assim como (mais limitado) na puberdade. A
25 quantidade de adipócitos é um determinante importante no grau de obesidade nos anos vindouros da vida. Assim, a presente composição é administrada à bebê durante os primeiros 3 anos de vida. Verificou-se que há uma predominância de proliferação de adipócitos (visceral) nos primeiros 12 meses de vida (com um ótimo em proliferação de adipócito perinatal). Assim,

é particularmente preferido que a presente composição seja administrada à bebê neste período de vida. A presente composição é assim vantajosamente administrada a um humano de 0-24 meses, mais preferivelmente a um humano de 0-18 meses, o mais preferivelmente a um humano de 0-12 meses.

5 A presente invenção particularmente visa evitar a obesidade nos anos vindouros da vida e não é preferivelmente um tratamento para obesidade. Assim, a presente composição é preferivelmente administrada a um bebê não sofrendo de obesidade ou de obesidade na infância, particularmente um bebê obeso, mais preferivelmente um bebê que não sofre de sobrepeso. A presente
10 composição é preferivelmente administrada oralmente à bebê.

Aplicação

A presente invenção também visa evitar a ocorrência de obesidade na idade acima de 36 meses, particularmente para evitar a obesidade na idade acima de 8 anos, particularmente acima de 15 anos, mais
15 particularmente acima de 18 anos.

Preferivelmente, a composição é usada para evitar a obesidade, mais preferivelmente a obesidade central (isto é, obesidade), porque especialmente a obesidade central está relacionada com os distúrbios de saúde, como doenças cardiovasculares, hipertensão e diabete.

20 Neste documento e em suas reivindicações, o verbo “compreender” e suas conjugações é usado em seu sentido não limitativo para significar que itens após a palavra são incluídos, mas itens especificamente não mencionados não são excluídos. Além disso, a referência em um elemento pelo artigo indefinido “um” ou “uma” não exclui a possibilidade de
25 que mais de um do elemento está presente, salvo se o contexto claramente requerer que seja um e somente um dos elementos. O artigo indefinido “um” ou “uma” assim geralmente significa “pelo menos um”.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Efeito de programação de lipídeos na dieta em tecido gorduroso

do adulto

A ninhada de fêmeas com crias C57/BL6 foi padronizada no dia 2 pós-natal a ninhadas de 6 filhotes (4M e 2F) por fêmea. As fêmeas com crias foram alimentadas com a dieta experimental do dia 2 em diante até o desmame. A composição de lipídeos do leite de camundongo reflete a composição de gordura da dieta. Após o desmame, os camundongos machos foram alojados em pares e a dieta experimental foi continuada até o dia 42 quando todos os filhotes foram alimentados com a mesma dieta contendo toicinho e colesterol extra (1%).

As dietas experimentais que foram usadas foram: 1) dieta de LC-PUFA (óleo de peixe de atum); 2) dieta de baixo teor de LA, baixo teor de LA/ALA (óleo de manteiga; baixo teor de óleo de canola, teor elevado de Trisun 80, sem óleo de palma); 3) dieta MCFA; 4) dieta de controle (quantidades similares de óleo de canola, óleo de coco e óleo de palma). A composição de ácido graxo das dietas é apresentada na tabela 2. No dia 42, todos os camundongos mudaram para uma "dieta de cafeteria" compreendendo 10% em peso de lipídeo (3% em peso de gordura de toicinho e 1% em peso de colesterol) até dia 98. Os camundongos foram pesados duas vezes uma semana. A ingestão de ração foi determinada uma vez uma semana durante o experimento completo. Para determinar a composição corporal (isto é, massa de gordura (FM) e massa sem gordura (FFM)), varreduras DEXA (absorbiometria de raios-dias de energia dupla) foram realizadas sob anestesia geral a 6, 10 e 14 semanas de idade, 42, 70 e 98 dias após o nascimento, respectivamente, por densitometria usando uma imagem PIXImus (GE Lunar, Madison, WI, USA). Na idade de 14 semanas, os camundongos machos foram sacrificados e plasma, gordura epididimal, gordura renal, pâncreas, fígado e rins foram dissecados e pesados.

Resultados: Não foram observados efeitos sobre o crescimento e ingestão de alimentos durante o período experimental entre os grupos

(dados não mostrados). No entanto, o desenvolvimento de massa de gordura (determinado com DEXA) não foi diferente no dia 42 (final do período de intervenção de dieta). No entanto, um tratamento subsequente com uma dieta de cafeteria (com elevado teor em ácidos graxos saturados) entre 42 dias e 98 dias de todos grupos resultou em claras diferenças na composição corporal no fim do experimento (98 dias), ver tabela 3. A massa de gordura foi reduzida quando os filhotes receberam uma dieta de LC-PUFA, MCFA ou baixo teor de LA, baixo teor de LA/ALA no início da vida, comparado com a dieta de controle. Além disso, as dietas no início da vida tinham um efeito marcante sobre a distribuição de gordura no corpo. Demonstrou-se que a relação da gordura subcutânea: visceral (medida por gordura epididimal e renal, respectivamente) em camundongos adultos no dia 98 foi aumentada em 14% no grupo LC-PUFA e 32% no grupo de baixo teor de LA, mas não foi aumentado no grupo MCFA comparado ao grupo de controle, ver tabela 3. Isto demonstrou que a massa de gordura visceral nos anos vindouros da vida claramente é diminuída por um início de vida com uma dieta com elevado teor de LC-PUFA e/ou baixo teor de LA e/ou baixo teor de LA/ALA. Assim, conclui-se que estas composições de gordura programa e/ou imprimem o corpo para alcançar uma composição de gordura corporal mais saudável nos anos vindouros da vida. Assim, conclui-se que estas composições de gordura programa e/ou imprimem o corpo para evitar obesidade nos anos vindouros da vida.

Tabela 2: Composição de ácido graxo das dietas

	Controle	MCFA	LC-PUFA	LA baixo	Cafeteria
	g/100 g gordura	g/100 g de gordura	g/100 g gordura	g/100 g gordura	g/100 g gordura
C-4:0	0,00	0,00	0,00	1,05	0,00
C-6:0	0,11	0,15	0,07	0,81	0,06
C-8:0	1,70	11,42	1,07	2,09	0,85
C-10:0	1,36	8,77	0,86	2,17	0,68
C-12:0	10,53	1,34	6,69	11,42	5,27
C-14:0	4,38	0,75	3,62	7,24	2,69
C-14:1w5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
C-15:0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
C-16:0	17,14	13,35	19,38	12,40	23,07

C-16:1w7		0,13	0,12	1,20	0,78	1,56
C-17:0		0,00	0,00	0,37	0,00	0,00
C-18:0		3,07	2,39	3,70	5,12	9,03
C-18:1w9		37,94	38,52	35,27	40,79	40,47
C-18:2w6	LA	14,80	14,31	11,89	6,38	11,90
C-18:3w3	ALA	2,61	2,61	1,07	1,57	1,30
C-18:3w6		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
C-18:4w3		0,00	0,00	0,19	0,00	0,00
C-20:0		0,34	0,34	0,26	0,20	0,17
C-20:1w9		0,41	0,41	0,15	0,22	0,21
C-20:2w6		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
C-20:3w6		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
C-20:4w3		0,00	0,00	0,07	0,00	0,00
C-20:4w6	AA	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00
C-20:5w3	EPA	0,00	0,00	1,20	0,00	0,00
C-22:0		0,23	0,28	0,24	0,33	0,11
C-22:1w9		0,14	0,14	0,05	0,08	0,07
C-22:4w6		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
C-22:5w3	DPA	0,00	0,00	0,37	0,00	0,00
C-22:6w3	DHA	0,00	0,00	5,00	0,00	0,00
C-24:0		0,02	0,02	0,02	0,00	0,01
C-24:1w9		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
colesterol						1,00
total		94,91	94,92	93,02	92,66	98,46

Tabela 3: Desenvolvimento% de gordura de massa corporal total em tempo e relações de gordura subcutânea (epididimal) e central (renal)

	Dia	Dieta controle	Dieta MCFA	Dieta LC-PUFA	Dieta baixo teor LA
Massa de gordura (%)	42	19,6	17,1	16,6	17,1
Massa de gordura (%)	70	22,1	22,8	21,5	24,2
Massa de gordura (%)	98	26,9	22,8	20,9	24,2
Rel. gordura subc./ gordura visceral	98	7,54	7,2	8,59	9,92
Relação aumento (%)			-4%	+14%	+32%

Exemplo 2: Fosfolipídeos afetam benéficamente a sensibilidade a insulina

5 Composições nutricionais: Uma fórmula para bebês completa com fosfolipídeos adicionados extras (0,2 g/100 ml) foi fabricada usando um concentrado de leite /soro de manteiga comercialmente disponíveis de Lactalis como fonte. Uma fórmula para bebês com uma composição comparável, mas sem fosfolipídeos adicionados foi usada como controle. A concentração de fosfolipídeos adicionados foi de cerca de 6,3% em peso com base nos lipídeos totais na fórmula experimental e a cerca de 0,75% em peso com base nos lipídeos totais na fórmula de controle. A composição experimental compreendia cerca de 10 1,4% em peso esfingomielina com base nos lipídeos totais e a cerca de 4% em

peso de colesterol com base nos lipídeos totais. A quantidade de esfingomielina e colesterol foi negligenciável na fórmula de controle.

Métodos: 20 ratos Wistar machos, adultos, (com idade de 20 semanas no início da experiência) foram alojados individualmente. Após um período de jejum de 4 h, 10 animais foram alimentados 2 ml de uma composição. Três composições diferentes foram testadas em um projeto cruzado (experiências separadas por uma semana). I) fórmula para bebês padrão, ii) fórmula compreendendo fosfolipídeos. Subseqüentemente, amostras de sangue (200 µl) foram coletadas em tubos resfriados heparinizados a t=0, 5, 10, 15, 30, 60 após a alimentação. Subseqüentemente, plasma foi separado após centrifugação (10 min, 5000 rpm) e armazenado a -20 °C até análise. Insulina no plasma foi medida por radioimunoteste (RIA, de Linco Research) de acordo com as instruções dos fabricantes com a seguinte configuração: todos os volumes de teste foram reduzidos quatro vezes.

Resultados: A área sob a curva (AUC) de insulina foi menor em ratos alimentados com fórmula contendo fosfolipídeo do que em ratos alimentados com a fórmula padrão. (Tabela 4). Administração de uma fórmula compreendendo fosfolipídeo, esfingolipídeo e/ou colesterol resultou em níveis de insulina pós-prandiais e cinética mais similares com as previamente observadas com leite humano. Os níveis diminuídos de insulina indicam aumentada sensibilidade de insulina, que se acredita contribui para a prevenção de obesidade, especialmente obesidade central, nos anos vindouros da vida.

Tabela 4: Efeitos de fosfolipídeos em área pós-prandial sob a curva de insulina.

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

Exemplo 3: Glicose/insulina e oligossacarídeos não digeríveis no sangue

Animais e tratamento: Ratos Wistar machos adultos ($n = 7$) receberam uma carga de fibras GOS, carga de celulose ou água via uma cânula gástrica no dia 1. Uma carga de bolo de 6 ml foi administrada de modo igual a 50% de sua ingestão de fibras diária; a fibra GOS usada foi transgalacto-oligossacarídeos obtidos de Elix' ou (Borculo Domo). Fibra foi dissolvida em água. Cerca de 24 h depois (no dia 2), um teste de tolerância a glicose oral foi realizado e a glicose pós-prandial e curso de insulina foram monitorados durante 120 min quando da injeção intragástrica de uma carga de carboidratos (2 g/kg de peso corporal). Para esta finalidade, as amostras de sangue foram retiradas repetidas vezes via uma cânula na veia jugular. A injeção intragástrica de água ou uma solução de celulose em água no dia 1 serviu como controle. Como a preparação de fibras GOS consistia de 50% de carboidratos digeríveis (principalmente lactose), as duas injeções de controle foram co-administradas com carboidratos para corrigir este fato.

Resultados: pré-tratamento com fibras de GOS diminuiu claramente a quantidade de insulina secretada, resultando em valores de AUC incrementais menores significantes ($p < 0,05$). Os níveis de glicose no sangue não foram afetados significativamente. Pré-tratamento com celulose ou água não modulam a secreção de insulina, ver tabela 5.

Tabela 5: Níveis de insulina e glicose em ratos.

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

Exemplo 4: Nutrição de bebês

Nutrição de bebês compreendendo um componente de lipídeo provendo 48% das calorias totais, um componente de proteína provendo 8% de calorias totais e um componente de carboidrato digerível provendo 44% das calorias totais; (i) o componente de lipídeo compreendendo com base nos

ácidos graxos totais: 14% em peso de LA; 2,6% em peso de ALA, 3,7% em peso MCFA; 0,2% em peso DHA, 0,05% em peso EPA; 0,02% em peso DPA, 0,35% AA, 0,03% em peso DHGLA. Com base na gordura total, a composição compreende cerca de 0,75% em peso de fosfolipídeos de soja e > 5 0,005% em peso de colesterol. (ii) o componente de carboidrato compreendendo 50,9 gramas de lactose/100 gramas em pó; 5,22 g de galactooligossacarídeos com DP 2-6 e 0,58 g de fruto-oligossacarídeos com DP 7-60; (ii) o componente de proteína compreendendo proteína de leite de vaca, incluindo caseína. Além disso, a composição compreende 73 mg de colina e 10 5,6 mg UMP por 100 g de peso seco. A composição compreende 364 mg de cálcio por 100 g de peso seco. A composição compreende vitaminas e minerais de acordo com diretrizes EU. O rótulo da embalagem desta nutrição para bebês indica que a nutrição evita o desenvolvimento de obesidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição compreendendo um lipídeo, proteína e componente de carboidrato digerível, em que o componente lipídeo compreende:

5 (i) ácido linoleico (LA) e ácido alfa-linolênico (ALA) em uma relação em peso de LA/ALA entre 2 e 7;

(ii) menos que 15% em peso de LA com base nos ácidos graxos totais, e

10 (iii) pelo menos 1% em peso ALA, com base nos ácidos graxos totais,

e em que a composição ainda compreende pelo menos um selecionado dentre o grupo consistindo de:

(a) 3-50% em peso de ácidos graxos de cadeia média (MCFA) com base nos ácidos graxos totais, e

15 (b) ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa n-6 (LC-PUFA) e LC-PUFA n-3, em uma relação em peso abaixo de 1,5, de 0,02 a 0,8% em peso LC-PUFA n-6, com base nos ácidos graxos totais e pelo menos 0,2% em peso de LC-PUFA n-3 com base nos ácidos graxos totais,

20 caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de uma composição nutricional a ser administrada a um bebê não obeso com uma idade abaixo de 36 meses para a prevenção de obesidade.

2. Uso de uma composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição compreende

25 (i) 3-50% em peso de ácidos graxos de cadeia média (MCFA) com base nos ácidos graxos totais,

(ii) ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa n-6 (LC-PUFA) e LC-PUFA n-3, em uma relação em peso abaixo de 1,5;

(iii) de 0,02 a 0,8% em peso de LC-PUFA n-6, com base nos ácidos graxos totais e

(iv) pelo menos 0,2% em peso de LC-PUFA n-3 com base nos ácidos graxos totais.

3. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ser para prevenir o desenvolvimento de obesidade nos anos vindouros na vida e/ou para prevenir o desenvolvimento de obesidade quando a referido bebê tem uma idade acima de 36 meses.

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a composição ainda compreende:

10 (a) 0,5 a 20% em peso de fosfolipídeos com base em gordura total,

(b) 0,5 a 20% em peso de esfingolipídeos com base em gordura total,

15 (c) 0,005 a 10% em peso de colesterol com base em gordura total, e/ou

(d) 0,035 a 1% em peso de colina com base no peso seco da composição e 0,001 a 0,1% em peso de uridina com base no peso seco da composição.

20 5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o componente lipídeo provê 35 a 55% das calorias totais, o componente proteína provê 5 a 15% das calorias totais e o componente de carboidrato digerível provê 30 a 60% das calorias totais.

25 6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a composição provê 60-90 kcal/100 ml.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ser para a prevenção do desenvolvimento de obesidade quando referido humano tem uma idade acima

de 12 anos.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a composição nutricional é administrada a um bebê com a idade abaixo de 12 meses.

5 9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a composição ainda compreende pelo menos 0,5% em peso de pelo menos um oligossacarídeo solúvel, não digerível, com base no peso seco da composição.

10 10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a composição compreende pelo menos 0,5% em peso de pelo menos um oligossacarídeo solúvel, não digerível, selecionado dentre o grupo consistindo de fruto-oligossacarídeos (incluindo inulina), galacto-oligossacarídeos (incluindo transgalato-oligossacarídeos), gluco-oligossacarídeos (incluindo gentio-, nigero- e
15 ciclodextrina-oligossacarídeos), arabino-oligossacarídeos, manano-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, fuco-oligossacarídeos, arabinogalacto-oligossacarídeos, glucamano-oligossacarídeos, galactomano-oligossacarídeos, ácido siálico compreendendo oligossacarídeos e oligossacarídeos de ácido urônico.

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

25 12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a composição ainda compreende fruto-oligossacarídeos.

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a composição compreende pelo menos 0,3% em peso de cálcio com base no peso seco da composição.

RESUMO

“USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO UM LIPÍDEO, PROTEÍNA E COMPONENTE DE CARBOIDRATO DIGERÍVEL”

5 A presente invenção refere-se a um método para prevenir obesidade nos anos vindouros na vida por administração de uma determinada composição nutricional a um bebê com a idade entre 0 e 36 meses. A composição compreende ácido linoleico e ácido alfa-linolênico.