

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00804124.5

[43] 公开日 2002 年 3 月 20 日

[11] 公开号 CN 1340996A

[22] 申请日 2000.2.22 [21] 申请号 00804124.5

[30] 优先权

[32] 1999.2.23 [33] US [31] 60/121,087

[32] 2000.2.18 [33] US [31] 09/507,066

[86] 国际申请 PCT/US00/04425 2000.2.22

[87] 国际公布 WO00/49891 英 2000.8.31

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.22

[71] 申请人 艾姆斯公司

地址 美国俄亥俄

[72] 发明人 M·G·海雅克 G·D·桑沃尔德

S·P·玛希米诺

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 郭建新

权利要求书 2 页 说明书 28 页 附图页数 19 页

[54] 发明名称 通过膳食淀粉控制陪伴动物的葡萄糖代
谢的组合物和方法

[57] 摘要

提供了用于控制陪伴动物(例如狗)的食后糖血和/或胰岛素血响应的组合物和方法。所述宠物食品组合物包含蛋白质源、脂肪源和来自除大米之外的谷物源的碳水化合物源。包括玉米和高粱的掺合物;玉米、高粱和大麦的掺合物;玉米,高粱和燕麦的掺合物;以及燕麦和大麦的掺合物的优选碳水化合物源的应用趋向于调制动物的食后糖血和胰岛素血响应。当对老龄陪伴动物(例如狗)喂食所述组合物时,这种效果甚至更显著。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权利要求书

1. 用于控制陪伴动物的食后糖血和胰岛素血响应的宠物食品组合物，它包含蛋白质源、脂肪源和来自除大米之外的谷物源的碳水化合物源。

2. 权利要求 1 的宠物食品组合物，其中，所述碳水化合物源选自下组物质：玉米和高粱的掺合物；玉米、高粱和大麦的掺合物；玉米、高粱和燕麦的掺合物；以及燕麦和大麦的掺合物。

3. 权利要求 2 的宠物食品组合物，其中，所述碳水化合物源是玉米和高粱的掺合物，而玉米和高粱的比是约 1:5 ~ 约 5:1。

4. 权利要求 2 的宠物食品组合物，其中，所述碳水化合物源是玉米、高粱和大麦的掺合物，而玉米、高粱和大麦的比是约 1:1:5 ~ 约 1:5:1 ~ 约 5:1:1。

5. 权利要求 2 的宠物食品组合物，其中，所述碳水化合物源是玉米、高粱和燕麦的掺合物，而玉米、高粱和燕麦的比是约 1:1:5 ~ 约 1:5:1 ~ 约 5:1:1。

6. 权利要求 2 的宠物食品组合物，其中，所述碳水化合物源是燕麦和大麦的掺合物，而燕麦和大麦的比是约 1:5 ~ 约 5:1。

7. 权利要求 1 的宠物食品组合物，它包含约 20 ~ 约 40% 粗蛋白，约 4 ~ 约 30% 脂肪，以及约 2 ~ 约 20% 总的膳食纤维。

8. 权利要求 1 的宠物食品组合物，它进一步包含三吡啶甲酸铬。

9. 权利要求 1 的宠物食品组合物，它进一步包含水溶性纤维素醚。

10. 权利要求 1 的宠物食品组合物，它进一步包含约 1 ~ 约 11wt% 补加的发酵性纤维的总膳食纤维，所述发酵性纤维在通过粪便细菌发酵 24 小时后，有机质消失 15 ~ 60 wt%。

11. 包含蛋白质源、脂肪源和来自除大米之外的谷物源的碳水化合物源的宠物食品组合物在生产用于控制陪伴动物的食后糖血和胰岛素血响应的宠物食品中的应用。

12. 权利要求 11 的应用，其中，所述碳水化合物源选自下组物质：

玉米和高粱的掺合物；玉米、高粱和大麦的掺合物；玉米、高粱和燕麦的掺合物；以及燕麦和大麦的掺合物。

13. 权利要求 11 的应用，其中，所述碳水化合物源是玉米和高粱的掺合物，而玉米和高粱的比是约 1:5 ~ 约 5:1。

14. 权利要求 11 的应用，其中，所述碳水化合物源是玉米、高粱和大麦的掺合物，而玉米、高粱和大麦的比是约 1:1:5 ~ 约 1:5:1 ~ 约 5:1:1。

15. 权利要求 11 的宠物食品组合物，其中，所述碳水化合物源是玉米、高粱和燕麦的掺合物，而玉米、高粱和燕麦的比是约 1:1:5 ~ 约 1:5:1 ~ 约 5:1:1。

16. 权利要求 11 的应用，其中，所述碳水化合物源是燕麦和大麦的掺合物，而燕麦和大麦的比是约 1:5 ~ 约 5:1。

17. 权利要求 11 的应用，它包含约 20 ~ 约 40% 粗蛋白，约 4 ~ 约 30% 脂肪，以及约 2 ~ 约 20% 总的膳食纤维。

18. 权利要求 11 的应用，其中，所述组合物进一步包含三吡啶甲酸铬。

19. 权利要求 11 的应用，其中，所述组合物进一步包含水溶性纤维素醚。

20. 权利要求 11 的应用，其中，所述组合物进一步包含约 1 ~ 约 11wt% 补加的发酵性纤维的总膳食纤维，所述发酵性纤维在通过粪便细菌发酵 24 小时后，有机质消失 15 ~ 60 wt%。

21. 权利要求 11 的应用，其中，所述陪伴动物是老龄狗。

说明书

通过膳食淀粉控制陪伴动物的葡萄糖代谢的组合物和方法

本发明涉及用于改变和改善陪伴动物(特别是老陪伴动物,例如狗)的葡萄糖代谢的组合物和方法。

有数个不同状况与陪伴动物(例如狗和猫)葡萄糖代谢功能的削弱有关。这些状况包括:糖尿病(包括胰岛素依赖性糖尿病和非胰岛素依赖性成熟期突发型),肥胖症,老年病和妊娠(怀孕)。与肥胖症和糖尿病相关的另一个代谢障碍是血胰岛素过多。血胰岛素过多是血液中存在异常高水平的胰岛素。通过降低血液中胰岛素的水平而抵消血胰岛素过多的效果能有助于减慢肥胖症和糖尿病的进展。

衰老不但与人体的、还与狗的糖血控制的丧失有关。据报导,更老的狗比更幼小的狗的糖血响应更弱。关于衰老群体中这种葡萄糖代谢功能不良报导的原因包括:受体失调和后受体(post-receptor)失调引起的胰岛素抗性增大,对葡萄糖的胰岛B细胞敏感性减小,以及外周围葡萄糖利用能力减弱。与年龄相关的体脂肪沉积增加也可能起作用。在狗和猫中,葡糖耐量因肥胖症而减少。

数份研究应用最小模型方法检测了年龄和葡萄糖代谢的效果。Bergman的最小模型[Bergman等,美国生理学杂志(Am. J. Physiol.), vol. 236(6), p. E-667 ~ 77(1979)和Bergman等,临床研究杂志(J. Clin. Invest.), vol. 68(6), p. 1456 ~ 67(1981)]量化了完整器官中的胰岛素敏感性和胰腺反应性。最小模型方法应用了计算机模拟试验来分析静脉内葡糖耐量试验中血浆葡萄糖和胰岛素动力学。应用该模型,启示了衰老与下列因素有关:更低的葡萄糖消失速度,胰岛素对葡萄糖敏感性的降低,以及第二相B细胞对葡萄糖刺激的响应的抑制。

认为淀粉是进食后引起血糖升高的最主要初级饮食组分[Milla等, JPEN, vol. 20, p. 182 ~ 86(1996)]。术语“糖血指数”被定义为基于它们的糖血响应将食品比较性地分类。应用碳水化合物的糖血

指数和膳食中的含量来解释葡萄糖和胰岛素对食物响应的差异大约 90 % 的原因。然而，这样的研究集中于改变膳食中的淀粉量。不过，在最近应用幼小的小猎兔犬进行的试验中，报导了膳食淀粉的来源影响对食物的食后响应 [Sunvold 等, 狗和猫的营养的最近进展 (Recent Advances in Canine and Feline Nutrition), p. 123 ~ 34 (1998)]。还参见 Sunvold, 美国专利 No. 5, 932, 258。

因此，本领域仍需要这样的膳食组合物：它能改变和改善陪伴动物的葡萄糖代谢、特别是老陪伴动物的葡萄糖代谢。

本发明通过提供组合物和应用该组合物来改变和改善陪伴动物 (例如狗) 的葡萄糖代谢而满足了这一需要。本发明一方面提供了一种宠物食品组合物，它包含蛋白质源、脂肪源和来自除大米之外的谷物源的碳水化合物源。发现了，应用下列掺合物作为碳水化合物源的宠物食品组合物倾向于调节动物进食后的糖血和胰岛素血响应：玉米和高粱的掺合物；玉米、高粱和大麦的掺合物；玉米、高粱和燕麦的掺合物；或者燕麦和大麦的掺合物。当将所述组合物喂给老龄陪伴动物 (例如狗) 时，这种作用甚至更显著。“老龄狗”指年龄为七岁或更老并且体重在 90 磅 (40 kg) 以下的任何狗，或者年龄为五岁或更老并且体重在 90 磅 (40 kg) 以上的任何狗 (大的或特大的种)。

如果碳水化合物源是玉米和高粱的掺合物，或者是燕麦和大麦的掺合物，优选的是组合物中存在的这些淀粉源重量比在约 1:5 ~ 约 5:1 的范围内，更优选为约 1:3 ~ 约 3:1，最优选约 1:1。如果碳水化合物源是玉米、高粱和大麦的掺合物，或者是玉米、高粱和燕麦的掺合物，优选的是组合物中存在的这些淀粉源重量比分别在约 1:1:5 ~ 约 1:5:1 ~ 约 5:1:1 的范围内，更优选为约 1:1:3 ~ 约 1:3:1 ~ 约 3:1:1，最优选约 1:1:1。

优选的是，所述组合物包含约 20 ~ 约 40 % 粗蛋白质，约 4 ~ 约 30 % 脂肪，约 2 ~ 约 20 % 总的膳食纤维，以及这样的淀粉源，即，它不包括大米但包括其它谷物源掺合物，例如玉米和高粱，玉米、高粱和大麦，玉米、高粱和燕麦，或者燕麦和大麦的掺合物。一般说来，

本发明组合物中的碳水化合物源将占组合物的约 35 ~ 约 60 wt%。

所述宠物食品组合物可任选包含三吡啶甲酸铬 (chromium tripicolinate) 和水溶性纤维素醚。此外,所述宠物食品组合物可进一步包含约 1 ~ 约 11 wt% 补充的发酵性纤维(它们在通过粪便细菌发酵 24 小时后,有机质消失 15 ~ 60 wt%)的总膳食纤维。

本发明还包括控制陪伴动物的食后糖血和胰岛素血响应的方法,它包括这一步骤,即,给陪伴动物喂食一种宠物食品组合物,该组合物包含蛋白质源、脂肪源和除大米之外的碳水化合物源。优选地,碳水化合物源包括谷物源,例如玉米和高粱的掺合物,玉米、高粱和大麦的掺合物,玉米、高粱和燕麦的掺合物,或者燕麦和大麦的掺合物。

所以,本发明的一个特征是提供一种组合物和应用它的方法,即,应用它通过控制陪伴动物、特别是老龄陪伴动物的食后糖血和/或胰岛素血响应而改善那些动物的葡萄糖和/或胰岛素代谢。从下文的详细描述、附图和附后的权利要求书将明白本发明的这个和其它特征和优点。

图 1 是阐释狗吃食后食物对血浆葡萄糖曲线的影响(A)和相应的统计差量(B)的图;

图 2 是狗吃食后食物对血浆胰岛素曲线的影响(A)和相应的统计差量(B)的图;

图 3 是狗吃食后年龄对血浆葡萄糖曲线的影响(A)和相应的统计差量(B)的图;

图 4 是狗吃食后年龄对血浆胰岛素曲线的影响(A)和相应的统计差量(B)的图;

图 5 是狗吃食后年龄*食物相互作用对血浆葡萄糖曲线的影响(A)和相应的统计差量(B)的图;

图 6 是狗吃食后年龄*食物相互作用对血浆胰岛素曲线的影响(A)和相应的统计差量(B)的图;

图 7 是狗吃食后年龄和食物(A)和年龄*食物相互作用(B)对部分葡萄糖转换率(k) (fractional rate of glucose turnover) 和半存留期($T^{1/2}$)的影响的图;

图 8 是狗的品种对狗吃食后血浆葡萄糖水平的影响(A)和相应的统计差量(B)的图;

图 9 是狗的品种对狗吃食后血浆胰岛素水平的影响(A)和相应的统计差量(B)的图;

图 10 是狗的年龄*品种对狗吃食后血浆葡萄糖水平的影响(A)和相应的统计差量(B)的图;

图 11 是狗的年龄*品种对狗吃食后血浆胰岛素的影响(A)和相应的统计差量(B)的图;

图 12 是猎狐梗(fox terriers)的年龄、品种和食物对食后葡萄糖的影响的图;

图 13 是猎狐梗的年龄、品种和食物对食后胰岛素的影响的图;

图 14 是拉布拉多猎狗(Labrador retrievers)的年龄、品种和食物对食后葡萄糖的影响的图;

图 15 是拉布拉多猎狗的年龄、品种和食物对食后胰岛素的影响的图;

图 16 是阐释食用含不同膳食淀粉的食物的狗的葡萄糖响应曲线的图;

图 17 是食用含不同膳食淀粉的食物的狗葡萄糖曲线下方递增的面积图;

图 18 是阐释食用含不同膳食淀粉的食物的狗的胰岛素响应曲线的图; 以及

图 19 是食用含不同膳食淀粉的食物的狗的胰岛素曲线下方递增的面积图。

本发明利用一种宠物食品组合物, 该组合物不含大米但包括有助于调节陪伴动物的糖血和/或胰岛素血响应的谷物源, 例如玉米和高粱的掺合物, 玉米、高粱和大麦的掺合物, 玉米、高粱和燕麦的掺合物, 或者燕麦和大麦的掺合物。在健康但衰老的(老龄的)陪伴动物中, 大米作为膳食淀粉源的存在加重了对食物的糖血和胰岛素血响应, 与身体结构、葡萄糖清除率或半存留期无关。健康的老龄动物将特别受益

于喂食本发明的组合物。例如，患高胰岛素血症的大品种老龄狗将特别受益于喂食本发明的组合物。

宠物食物组合物可以是任何合适的宠物食物配方，它还给动物提供合适的营养。例如，用于本发明的典型狗食可能含约 20 ~ 约 40 wt % 粗蛋白质(优选约 25 ~ 约 35 wt %)，约 4 ~ 约 30 wt % 脂肪(优选约 10 ~ 约 18 wt %)，以及约 2 ~ 约 20 wt % 总的膳食纤维与淀粉源。通常，本发明组合物中的碳水化合物源将占组合物的约 35 ~ 约 60 wt %、优选约 40 ~ 约 55 wt %。优选的玉米源是磨碎的玉米粉。

所述组合物还任选含其它组分，这些组分也具有将动物的食后糖血和/或胰岛素血响应减到最小的效果。所述组合物可包含三吡啶甲酸铬，含量为每天约 10 ~ 约 500 毫克铬。三吡啶甲酸铬是在啤酒酵母中产生的，所以可将该酵母加到宠物食品组合物中。也可将三吡啶甲酸铬以大致纯净的形式加到组合物中。

所述组合物还可包含水溶性纤维素醚，例如羧甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素醚(HPMC)。如果应用羧甲基纤维素，它优选是约 5,000 ~ 约 65,000 cps 的高粘度成分，并且以大约 1wt % 的量加到组合物中。如果应用 HPMC，也优选应用约 10,000 ~ 约 2,000,000 cps 的高粘度成分，并且以大约 1 ~ 2 wt % 的量加到组合物中。适当级别的 HPMC 可得自 The Dow Chemical Company，牌号为 METHOCEL™K-100M。发现了这样的水溶性纤维素醚具有延迟动物血液中食后葡萄糖水平升高的效果。

本发明的宠物食品组合物还可任选含发酵性纤维源，所述发酵性纤维表现一定的有机质消失百分数。可应用的发酵性纤维当通过粪便细菌体外发酵 24 小时后，有机质消失(OMD)约 15 ~ 60 %。也就是说，原来存在的总有机质的约 15 ~ 60 % 通过粪便细菌发酵和转化了。纤维的有机质消失优选是 20 ~ 50 %，最优选 30 ~ 40 %。

这样，体外 OMD 百分数可计算如下：

$$\{1 - [(OM_{\text{残余的}} - OM_{\text{空白}}) / OM_{\text{初始的}}]\} \times 100,$$

其中， $OM_{\text{残余的}}$ 是 24 小时发酵后回收的有机质， $OM_{\text{空白}}$ 是相应的空白管(即，

含介质和稀粪便但不含底物的管)中回收的有机质,而 OM_{初始}则是发酵前放入管内的有机质。该方法另外的细节见于 Sunvold 等, 动物科学杂志(J. Anim. Sci.), 1995, vol. 73:1099 ~ 1109。

发酵性纤维可以是这样的任何纤维源, 即, 动物中存在的肠细菌能将它发酵而产生显著量的 SCFAs。对本发明来说, SCFAs 的“显著量”是 24 小时中超过 0.5 mmol 总的 SCFAs/克底物的量。优选的纤维包括: 甜菜粕, 阿拉伯胶(包括 gum talha), 车前草, 米糠, 角豆胶, 柑桔渣, 果胶, 寡果糖和菊粉, 寡甘露糖(mannan oligosaccharides)和这些纤维的混合物。

发酵性纤维以下列量用于宠物食品组合物: 1 ~ 11wt% 补加的总膳食纤维, 优选 2 ~ 9 wt%, 更优选 3 ~ 7 wt%, 最优选 4 ~ 7 wt%。

关于“补加的总膳食纤维”的定义首先需要解释“总膳食纤维”。定义“总膳食纤维”为抗动物消化酶的水解的植物性食品残渣。总膳食纤维的主要组分是纤维素、半纤维素、果胶、木质素和树胶(与“粗纤维”不同, 它只含某些形式的纤维素和木质素)。“补加的总膳食纤维”是加到上述食品中的膳食纤维, 而食品的其他组分中天然存在的任何膳食纤维除外。还有, “纤维源”应认为是它主要由纤维构成。

为了使本发明更容易被理解, 参照如下实施例, 这些实施例旨在阐述本发明但不限制其范围。

实施例 1

按年龄和品种将十八只幼小的(0.7 ± 0.2 年)和老龄的(9.6 ± 0.2 年)拉布拉多猎狗(LR)和猎狐獾(FT)等量地分组, 然后随机分配给两种营养完全食物之一($n = 18/\text{食物}$)达 90 天。第一种食物含 18.2% (w/w) 磨碎的玉米、18.2% (w/w) 啤酒大米和 18.2% (w/w) 高粱(CRS 食物)作为淀粉源; 第二种食物含 28.5% (w/w) 磨碎的玉米和 28.5% (w/w) 高粱(CS 食物)作为淀粉源。见下表 1 和 2。两种食物都是等能的, CS 食物和 CRS 食物分别提供大约 19.3 和 19.4 kJ/g, 总的淀粉含量没有差别。

表 1-食物的组成成分

	CS ¹ 食物 (g/kg)	CRS ¹ 食物 (g/kg)
磨碎的玉米	285	182
高粱	285	182
啤酒大米	0	182
家禽副产品粉	251	277
家禽脂肪	61	60
甜菜废粕	40	40
鸡消化液(chicken digest)	20	20
磷酸二钙	12	8
酿酒干酵母	10	10
全蛋粉	10	10
碳酸钙	8	8
磷酸一钠	4	5
氯化钾	3	5
矿物质预混合物 ²	3	3
维生素预混合物 ³	2	2
氯化胆碱	2	2
氯化钠	2	1
DL-甲硫氨酸	2	2

¹ CS = 玉米/高粱, CRS = 玉米/大米/高粱。

² 每 kg 食物中矿物质预混合物提供了如下物质: 41 mg 锰, 217 mg 锌, 168 mg 铁, 47 mg 铜, 4 mg 碘, 80 μg 镁, 4.8 mg 硫, 620 μg 硒

³ 每 kg 食物中维生素预混合物提供了如下物质: 25 KIU 维生素 A, 124 IU 维生素 E, 1561 IU 维生素 D3, 14 mg 硫胺素, 59 mg 核黄素, 90 mg 烟酸, 32 mg d-泛酸, 10 mg 吡哆醇(pyridoxine), 600 μg 生物素, 1.9 mg 叶酸, 2 067 mg 胆碱, 23 mg 肌醇, 0.31 IU 维生素 B₁₂。

表 2-食物的营养成分¹

	CS ² 食物 %	CRS ² 食物 %
膳食淀粉	43.1	43.2
蛋白质	25.5	27.0
脂肪	12.8	13.2
灰分	6.5	6.5
水分	7.0	6.8
钙	1.3	1.3
磷	1.1	1.1
总能量(kJ/g)	19.3	19.4

¹除水分之外的所有值都以干物质基准表示。

²CS = 玉米/高粱, CRS = 玉米/大米/高粱。

消费 CRS 食物(将它作为基本食物喂食)60 天后,全部动物经受糖血响应(GR)试验,接着经受葡萄糖耐量试验(GTT;下文描述了)。消费试验食物 90 天后,动物经受同样的试验,包括整体双能量 X 射线吸光测定法(DEXA)扫描测定体脂肪、瘦体质和矿物质。每天将动物称重,记录摄食量,调节到将研究期间的重量波动减到最小。一只动物因健康原因退出试验。研究方案得到 the Institutional Animal Care and Use Committee 的许可。

对 90 天喂食期之前和之后的全部动物进行了 GR 试验。试验前将动物禁食 24 小时。在试验的早晨,喂给动物每天规定食物量的一半。所有食物都在给出的 10 分钟内被消耗。应用 3-0 Dexon(Butler, Columbus, OH)将一条内置导管(14 号(gauge)14 cm 于 LR 中, 22 号 3.2 cm 于 FT 中)缝入左侧或右侧颈静脉的适当位置,用肝素化盐水冲洗。在-10、0、10、20、30、45、60、120、180 和 240

分钟采集血样用于葡萄糖和胰岛素分析。对-10 和 0 min 时间点求平均值而得一个基线时间点。将数据描点并分析通过梯形法测定的曲线下方递增的面积 (IAUC)。“IAUC”被定义为响应曲线下方、基线上方的面积。

GR 一周后还进行了 GTT。在 GTT 之前将动物禁食 24 小时。投食前，将一条 14 号 14 cm 内置导管置于 LR 中左侧或右侧的颈静脉内，而将一条更小的 22 号 3.2 cm 导管用于 FT 中。用肝素化盐水冲洗通过导管，用 3-0 Dexon (Butler, Columbus, OH) 将导管缝入适当位置。在-20、-10、0、2、4、6、8、10、12、14、16、19、22、25、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160 和 180 分钟采集血样用于葡萄糖和胰岛素分析。在 0 时刻按 Bergman 等 (1981) 和 Duysinx 等，糖尿病与代谢 (Diabete Metab), vol. 20, p. 425 ~ 32 (1994) 描述的方法灌注葡萄糖 (50% 溶液; Butler, Columbus, OH) (0.3 g 葡萄糖/kg 体重)。在 20 分钟灌注胰岛素 (Human Insulin Novolin R, Novo Nordisk, Denmark)。将用于葡萄糖和胰岛素分析的血样采集到肝素化 Vacutainer™ 管 (Becton Dickinson, Sunnyvale, CA) 中，而将用于血液学分析的样品采集入 SST Vacutainer™ 管 (Becton-Dickinson, Sunnyvale, CA)。在室温下将血液离心 ($1850 \times g$) 8 分钟而获得用于葡萄糖和胰岛素测定的血浆。

通过葡糖氧化酶和 Cobas Mira 分析仪 (Roche Diagnostics Systems, Somerville NJ) 立即分析葡萄糖，而将胰岛素贮存在 -20°C 并送到印第安纳兽医诊断学实验室 (Evansville, IN)，在那里应用 DPC 胰岛素涂布的管 -RIA (Indiana Veterinary Diagnostics Labs, Evansville, IN) 进行分析。将数据描点，通过 Bergman 最小模型方案 (3.0 版, Los Angeles, CA) 分析而测定胰岛素敏感性 (S_i)、葡萄糖效应 (S_g)、对葡萄糖的急性胰岛素响应 (AIRg) 和通过将葡萄糖动力学模型的预测值外推到注射时刻而估测的 $t = 0$ 时的葡萄糖浓度 (于是不包括心血管混合; $G(0)$)。通过对 4 分钟和 30 分钟之间的葡萄糖浓度的 \log_{10} 线性回归处理而计算葡萄糖的部分转换率 (k) 和葡萄糖的

半存留期($T^{1/2}$)。

在用 7 mg/kg 丙泊酚 (Rapinivet, Mallinckrodt Veterinary, Inc.) 以 10 mg/ml 的浓度静脉内镇静后进行双能量 X 射线吸光测定。通过异氟烷将动物保持在一块合适的麻醉板上, 由 Matrix 麻醉仪 (Butler, Columbus, OH) 输送氧。如果需要的话, 以 3.3 mg/kg 给予补加的丙泊酚剂量而促进麻醉的诱导。对下列状态的动物扫描, 即, 使动物胸骨斜卧, 它们的前腿与侧面平行, 而它们的后腿则与身体的其余部分在一条直线上。

扫描完毕, 使动物苏醒。应用 Hologic QDR 4500 X 射线骨密度计 (Waltham, MA) 进行整体结构扫描。应用 Hologic 软件 (9.03 版, Waltham, MA) 分析扫描图。

所有统计分析都是应用统计分析系统 (SAS) 统计数据包 (6.12 版, SAS Institute, Cary, NC) 进行的。应用 proc GLM 分析关于 GTT 和 DEXA 产生的全部数据, 并且通过单向 ANOVA 确定有效差量。模型包括食物、年龄和品种和全部相互作用效果。应用最小二乘方方法测定葡萄糖和胰岛素曲线的各时间点中的差量。应用 Pearson 校正系数分析身体结构和 k 和 $T^{1/2}$ 之间的相关系数。全部数据都以平均值 \pm SEM 表示 (相关系数除外)。当 $p < 0.05$ 时确定有效差量。

结果:

在研究期间, 各个动物重量未变 (未示出数据), 即, 不因食物 (CS 和 CRS 分别为 19.5 ± 0.9 kg 和 20.8 ± 0.9 kg, $p = 0.31$) 或年龄 (幼小和老龄动物分别为 20.3 ± 0.9 kg 和 20.1 ± 0.9 kg, $p = 0.86$) 而变。但是, 在不同的品种之间未出现重量的有效差量 (LR 和 FT 分别为 31.9 ± 0.9 kg 和 8.5 ± 0.9 kg, $p < 0.0001$)。当以 g/kg 体重表示摄食量时, 未看出食物之间的有效差量 (CS 和 CRS 分别为 19.3 ± 0.7 g/kg 体重和 20.2 ± 0.7 g/kg 体重, $p = \text{NS}$)。正如预计的那样, 年龄和品种都影响每天的摄食量 (幼小和老龄动物分别为 22.2 ± 0.7 g/kg 体重和 17.3 ± 0.7 g/kg 体重, $p < 0.001$; LR 和 FT 分别为 15.6 ± 0.7 g/kg 体重和 23.9 ± 0.7 g/kg 体重, $p < 0.001$)。

糖血响应试验:

分析了食物对葡萄糖响应(图 1)和胰岛素响应(图 2)的效果。关于血浆葡萄糖未见食物单独引起的有效差量,至于胰岛素响应的差异则注意到 CRS 食物导致弱的倾向($p = 0.21$),得知 CRS 食物比 CS 食物激起更高的胰岛素响应。

但是,年龄确实影响葡萄糖响应(图 3; $p < 0.001$)和胰岛素响应(图 4; $p = 0.05$)。除了显著升高的禁食血浆葡萄糖浓度(老龄和幼小动物分别为 $4.9 \pm 0.1 \text{ mmol/L}$ 和 $5.3 \pm 0.1 \text{ mmol/L}$; $p < 0.05$; 图 3)之外,与更老的动物相比,更小的动物对食物影响表现出更快的血浆葡萄糖浓度升高,紧接着是显著的下降,更老的动物表现为 240 分钟之后血浆葡萄糖浓度持续升高。食后,更老的动物表现为 30 分钟之后胰岛素分泌过多。图 5 示出了年龄*食物相互作用对葡萄糖的影响,而图 6 则阐释了胰岛素响应。幼小动物对 CS 和 CRS 食物的血浆葡萄糖响应相似;但是,CS-老龄动物在 60 分钟时比 CRS-老龄动物具有显然更低的峰血浆葡萄糖浓度(CS-老龄动物和 CRS-老龄动物分别为 $5.3 \pm 0.2 \text{ mmol/L}$ 和 $5.8 \pm 0.2 \text{ mmol/L}$; $p < 0.05$)。同样,CS-老龄动物比 CRS-老龄动物具有显然更低的胰岛素响应($p < 0.001$)。

品种关于糖血响应和胰岛素血响应起重要作用。FT 倾向于表现更迅速的血浆葡萄糖升高,接着是显著降低,而 LR 则表现出血浆葡萄糖浓度的逐渐、持续升高,在 120、180 和 240 min 时出现明显更高的值($p < 0.05$; 图 8)。与 LR 相比,FT 显示更迅速的血浆胰岛素含量升高,在 30 和 45 min 时出现明显更高的值($p < 0.05$; 图 9)。240 分钟后,FT 和 LR 的值都未达到基线值。

当记录年龄*品种相互作用影响时,在 FT 之间看到大的差异,老 FT 在 0、10、20、30 和 45 分钟时比幼小 FT 具有更高的血浆葡萄糖浓度($p < 0.05$; 图 10)。与幼小 FT 相比,老 FT 的血浆葡萄糖浓度升高更迅速,峰值更高而且下降更显著,幼小 FT 的血浆葡萄糖浓度表现持续而逐渐的升高(图 10)。LR 的幼小和老龄动物之间表现为相似的糖血响应。二者的血糖浓度都表现为逐渐的升高,在任何时间点都没有显

著差异(图 10)。

在老龄和幼小 LR 之间, 胰岛素响应的年龄相关的差异最大(图 11)。虽然幼小和老龄 LR 的血浆胰岛素都表现随时间的持续升高, 但老龄 LR 在 45、60、120、180 和 240 分钟时比幼小 LR 具有显著更高的胰岛素含量($p < 0.05$; 图 11)。幼小和老龄 FT 的血浆胰岛素表现为类似的逐渐增大; 在任何时间点都未见显著的差异。

图 12 ~ 15 中示出的结果阐明了年龄和品种的影响。图 12 只示出了猎狐狼的葡萄糖响应曲线, 分为年龄和食物的影响。数据显示很小的影响。但是, 图 13 示出同样的狗的胰岛素响应。如图所示, 吃 CS 食物(空方形)或 CRS 食物(实三角)的老龄狗, 阐明了不存在大米的食物(CS)在这些老龄猎狐狼中产生明显更低的胰岛素响应(与 CRS 食物相比)。

图 14 和 15 阐明了只是在拉布拉多猎狗中出现的相同数据。又一次地, 葡萄糖响应曲线中存在很小的差异(图 14)。但是, 胰岛素响应曲线(图 15)显示显著的效果。消费 CRS(大米)食物(实三角)的老拉布拉多猎狗比消费 CS 食物(空方形)的老拉布拉多猎狗具有显著升高的胰岛素响应。图 15 还阐明了, 不论吃什么食物, 与幼小拉布拉多猎狗(实方形和空三角)相比, 老拉布拉多猎狗(空方形和实三角)都具有升高的胰岛素含量。

从图 12 ~ 15 归纳出, 食物中存在大米对老龄(衰老的)狗食后胰岛素响应不利。数据表明, 大米对更大的品种(拉布拉多猎狗)甚至更不利。从食物中除去作为淀粉源的大米, 这些高胰岛素血响应减小了。虽然没有示出, 但老龄狗中长期高胰岛素血可能导致葡萄糖代谢的进一步恶化, 即, 通过产生最后的胰岛素抗性, 它能导致高血糖。所以, 在这样的狗食中长期存在大米可能是不利的。

曲线下方的递增面积(IUAC):

IAUC 被分成三部分: 急剧阶段(0 ~ 30 分钟), 第二阶段(30 ~ 240 分钟), 以及总的 IAUC(急剧阶段和第二阶段之和)。下表 3 中给出了 IAUC 的值。

表 3-狗的血浆葡萄糖和胰岛素曲线下方的递增面积¹

	0-30 min 葡萄糖 mmol ² h/L	30-240 min 葡萄糖 mmol ² h/L	总的 葡萄糖 mmol ² h/L	0-30 min 胰岛素 pmol ² h/L	30-240 min 胰岛素 pmol ² h/L	总的 胰岛素 pmol ² h/L
CS ² 食物	45±12	940±280	990±290	538±108	19781±2683	0320±2676
CRS食物	48±12	850±290	890±300	653±115	23584±2805	4266±2791
老龄狗	30±12 ^{a3}	1530±290 ^a	1560±300 ^a	596±115	23699±2805	24287±2791
幼小狗	63±12 ^b	250±280 ^b	310±290 ^b	596±108	9667±2683	20291±2676
老龄-CS	18±17 ^b	1440±400 ^{ab}	1450±410 ^{ab}	438±158	19057±3796	19487±3781
老龄-CRS	42±18 ^{ab}	1630±43 ^a	1670±440 ^a	753±172	28334±4133	29087±4118
幼小-CS	73±17 ^a	440±40 ^{bc}	520±410 ^{ab}	639±158	20506±3796	21145±3781
幼小-CRS	53±17 ^{ab}	64±40 ^c	110±410 ^b	552±158	18834±3796	19444±3781

¹数值都以 $x \pm SEM$ 表示; $n = 18$ /处理(幼小的狗, CS)和 $n = 17$ /处理(老龄狗, CRS), 但相互作用除外, 其中 $n = 9$ /处理(老龄-CRS 处理组的 $n = 8$)。

² CS = 玉米/高粱食物, CRS = 玉米/大米/高粱。

³变量*处理栏中的不同上标的值是显著 ($p < 0.05$) 不同的。

单独的食物不影响血浆葡萄糖的总 IAUC (CS 和 CRS 分别为 99 ± 29 mmol^{*}h/L 和 89 ± 30 mmol^{*}h/L; $p = \text{NS}$)。与幼小动物相比, 老龄动物具有显著升高的血浆葡萄糖的总 IAUC (幼小动物和老龄动物分别为 31 ± 29 mmol^{*}h/L 和 156 ± 30 mmol^{*}h/L; $p < 0.01$), 而幼小动物则具有血浆葡萄糖的显著更大的急剧阶段 IAUC (幼小动物和老龄动物分别为 6.3 ± 1.2 mmol^{*}h/L 和 3.0 ± 1.2 mmol^{*}h/L; $p < 0.05$)。CRS-老的具有最高的葡萄糖 IAUC; 然而, CS-老的具有并非显著不同于 CS-幼小的总葡萄糖 IAUC ($p < 0.05$)。虽然不显著, 但 CRS-老的倾向于 ($p = 0.09$) 比其它组具有更高的总胰岛素 IAUC。

部分葡萄糖转换率和半存留期:

正如预计, 更老的动物具有明显更低的部分葡萄糖转换率 (k) (幼小动物和老龄动物分别为 $5.9 \pm 0. \%$ /分钟和 $4.4 \pm 0.3 \%$ /分钟; $p < 0.01$), 它转换成显著更长的葡萄糖的 $T^{1/2}$ (幼小动物和老龄动物分别为 12.9 ± 1.1 分钟和 17.0 ± 1.1 分钟; $p < 0.01$)。食物不影响葡萄糖 k 或 $T^{1/2}$ ($p = \text{NS}$)。CS-老的和 CRS-老的在 k (CS-老的和 CRS-老的分别为 $4.3 \pm 0.5 \%$ /分钟和 $4.5 \pm 0.5 \%$ /分钟; $p = \text{NS}$, 图 7) 或 $T^{1/2}$ (CS-老的和 CRS-老的分别为 16.9 ± 1.6 分钟和 17.2 ± 1.6 分钟; $p = \text{NS}$, 图 7) 方面都没有显著差别。

身体组成:

年龄是显著影响体脂肪百分数的唯一变量 (幼小动物和老龄动物分别为 $16.8 \pm 1.1 \%$ 和 $30.4 \pm 1.2 \%$; $p < 0.0001$)。食物和品种没有显著影响 ($p = \text{NS}$)。体脂肪显然与 FT, LR 和 CS-喂食的动物中的 k 反相关, 并且显然与 CS-和 CRS-喂食的动物以及 FT 中的 $T^{1/2}$ 有关, 还关于 LR 看到强烈的正关联。见下表 4。

表 4-年龄、食物和品种对身体组成的影响以及与狗的体脂肪的关系

	%体脂肪 ¹	与 k 的关系 ²	p 值	与 T ^{1/2} 的关系	p 值
幼小的狗	16.8±1.1 ^a	-0.04	p=NS	-0.10	p=NS
老龄狗	30.4±1.2 ^b	-0.16	p=NS	0.16	p=NS
CS	23.9±1.1	-0.48	p < 0.05	0.34	p < 0.2
CRS	23.2±1.1	-0.45	p < 0.1	0.40	p < 0.1
FT	23.6±1.1	-0.48	p < 0.05	0.53	p < 0.05
LR	23.6±1.1	-0.53	p < 0.05	0.42	p < 0.1

¹%体脂肪的值都以 $x \pm \text{SEM}$ 表示; $n = 18/\text{处理}$ (幼小的狗, CS, FT) 和 $n = 17/\text{处理}$ (老龄狗, CRS, LR)。

²相关数据以 Pearson 相关系数表示。不同上标的值是处理中的显著不同的 ($p < 0.05$)。

$k = \text{部分葡萄糖转换率}$, $T^{1/2} = \text{葡萄糖的半存留期}$, CS = 玉米/高粱, CRS = 玉米/大米/高粱, FT = 猎狐梗, LR = 拉布拉多猎狗, NS = 不是显著的。

报导了食物改良以延长寿命, 改善胰岛素敏感性和葡糖耐量, 于是启示: 食物可能至少部分地与更老的动物的葡糖耐量相关, 而且可能在衰老过程中起作用。已证实高碳水化合物食物可改善胰岛素对葡萄糖的敏感性, 增大葡萄糖消失速度, 从而增强第二相 β 细胞对葡萄糖刺激的响应。虽然迄今大多数研究集中于改变食物中碳水化合物的量, 但试验结果启示, (特别是淀粉的)来源可能是同样重要的。淀粉源调节更老的狗的糖血响应, 这与体脂肪百分数和葡萄糖动力学无关。虽然食物不影响葡糖耐量, 但食物中不存在作为淀粉源的大米减少了食后胰岛素的分泌。所以, 从食物中除去大米(高糖血淀粉)提供了有益的预防性营养策略。

淀粉源可能对衰老更重要, 因为试验中的 CRS-老龄狗与 CS-老龄狗相比具有升高的(虽然是不显著的)血浆葡萄糖的 IAUC 和明显更高

的胰岛素 IAUC。这些响应必定是由于尚未验明的作用，它与身体成分和葡萄糖动力学无关。葡萄糖动力学数据的重要性是双重的。首先，它证实了这些狗是健康的，没有疾病(例如糖尿病)的混杂影响。其次，它证实了食品对更老动物中的葡萄糖和胰岛素的影响是独立的效果。试验结果表明，CRS-幼小狗比CS-幼小狗更低的葡萄糖 IAUC。但是，CRS-幼小组有高数值的负 IAUCs。当从分析中排除全部负值时，葡萄糖 IAUC 值明显变成更具代表性的，即，代表基于以前的文献对幼小狗预期的值，(CS-幼小狗和 CRS-幼小狗分别为 $732 \pm 394 \text{ mmol}^*\text{h/L}$ 和 $1099 \pm 607 \text{ mmol}^*\text{h/L}$; $p = \text{NS}$)。

当考虑关于不同生活阶段和生理状态的营养疗法时，必须考虑营养吸收和利用。但是，关于幼小狗和老龄狗之间营养物消化和/或吸收的改变了的潜能不能解释观察到的糖血响应中年龄相关的差异。以前对狗研究了年龄对肠道吸收营养物的影响；对幼小的和老龄的小猎兔犬的营养物平衡试验发现了，在蛋白质、脂肪、淀粉、维生素和矿物质吸收中没有发现可观察到的年龄相关的差异，启示胃肠道能补偿吸收能力小的降低。确实，以前在其它病况(例如小肠综合征)方面阐述了胃肠适应作用。

由于还没有证实吸收作用是衰老过程中葡糖耐量的主要因素，所以，选择了应用每只动物日允许食物量的一半的 GR 方案。一些研究应用了标准葡萄糖负荷，而另一些则提供一顿食物。但由于目的在于评价对总的食物基质的糖血响应而不是淀粉源的独立影响作用，所以选择了食物方案。在膳食处理组中基于 g 饲料/kg 体重对动物喂食等量食物。虽然在个体基础上改变总量，但以 g 饲料/kg 体重表示时，全部动物接受相似的量。

还可能以基线葡萄糖值出现年龄相关的品种变化。更小的动物比更老的表现更高的基线葡萄糖值，以前关于这个特别群体的狗注意到了这一点。虽然这些数据与已有文献不符，但其他研究人员报导了幼小的和老龄受试验者和基线葡萄糖之间没有差异。确实，当涉及老龄群体时，难于避免混淆的因素(例如病况，诸如糖尿病)。

已知葡萄糖代谢作用随着衰老而减弱，最终表现为高血糖和高胰

胰岛素血症。高胰岛素血症能随时间而导致胰岛素抗性，最后导致葡萄糖代谢功能障碍。高血糖将两个衰老理论(自由基理论和糖基化理论)相互联系在一起，它们都能调制导致发生衰老的表型变化的基因表达变化。这两个基于细胞的理论涉及衰老的“磨损和撕裂”概念，其中，衰老是连续使用和活动后的体细胞磨损的结果。其它的理论有些基于群体(生命速度；即，发育和成熟，决定寿命)或者基于器官(身体中某些器官的损伤；即，内分泌器官和免疫器官，影响衰老)。衰老的糖基化理论和自由基理论是特别贴切的。

衰老状态的糖基化理论陈述了，高血糖可能通过增大与蛋白质结合的葡萄糖的量而加速衰老过程。葡萄糖加合到赖氨酸残基上，接着通过美拉反应，导致蛋白质重要的翻译后修饰，高级糖化终产物(AGE)的形成。蛋白质糖基化的结果包括：蛋白质可消化性和转换的减小，导致增大组织刚性的交联，酶活性(例如 Na^+K^+ 腺苷三磷酸酶)的降低，蛋白质抗原性的改变和受体-配体相互作用的改变。高血糖继发的蛋白质糖基化关联很多并发症，包括加速患糖尿病、皮肤/关节变化和视网膜病的人动脉粥样化的形成。AGE 积累涉及神经传导速度的变化和多种细胞因子(肿瘤坏死因子- β 和白细胞介素 1- α)分泌的增多。与糖基化相关的组织损伤的另一个可能机制是自由基的形成。在 CuSO_4 存在下，葡萄糖经历自身氧化，于是在体外产生自由基。同样，蛋白质糖基化自身导致产生自由基和蛋白质的部分降解。

衰老的自由基理论意味着衰老过程中的发病机制以及与衰老相关的人慢性病中的自由基，包括炎症、内障、糖尿病和心血管病。某些自由基攻击活细胞组分，损伤细胞膜，使酶失活并破坏细胞核中的遗传物质。抗氧化剂消除自由基，有报导认为用抗氧化剂处理延长了小鼠的寿命，不过其它研究人员不能证实这一点并启示该研究因热量限制而混淆。

正态化糖血控制是目前用来预防蛋白质糖基化和高血糖诱导的自由基生产的方法。淀粉源的合适的选择有助于通过降低老龄群体中的食后葡萄糖和胰岛素分泌使糖血控制正态化。因此，当试图在增大危险的组(例如老龄群体)中通过营养调制食后高血糖和高胰岛素血症时，

淀粉源的合适的选择是所需的。

实施例 2

应用了与实施例 1 中描述的相同的动物和食物；见表 1 和 2。试验方法如实施例 1 中报导的那样。在该试验中，研究了年龄对葡萄糖代谢的影响。

如实施例 1 中所述，对动物喂食以保持理想的体重。各个动物体重没有显著波动。动物重量不因食物 (CS 和 CRS 分别为 19.5 ± 0.9 kg 和 20.8 ± 0.9 kg, $p = \text{NS}$) 或年龄 (幼小和老龄动物分别为 20.1 ± 0.9 kg 和 20.3 ± 0.9 kg, $p = \text{NS}$) 而变。但是，品种确实显著影响重量 (LR 和 FT 分别为 31.9 ± 0.9 kg 和 8.5 ± 0.9 kg, $p < 0.0001$)。

当以 g 饲料/kg 体重表示摄食量时，未看出饲料的影响 (CS 和 CSR 分别为 19.3 ± 0.7 g/kg 体重和 20.2 ± 0.7 g/kg 体重, $p = \text{NS}$)。正如预计的那样，年龄 (幼小和老龄动物分别为 22.2 ± 0.7 g/kg 体重和 17.3 ± 0.7 g/kg 体重, $p < 0.001$) 和品种 (LR 和 FT 分别为 15.6 ± 0.7 g/kg 体重和 23.9 ± 0.7 g/kg 体重, $p < 0.001$) 都显著影响摄食量。

年龄是显著影响 % 体脂肪的唯一变量 (幼小和老龄动物分别为 $30.4 \pm 1.2\%$ 和 $16.8 \pm 1.2\%$, $p < 0.0001$, 见表 5)。在食物和品种内不存在显著差异 ($p = \text{NS}$)。全部体脂肪 (%; 表 5) 与胰岛素敏感性 (-0.21 , $p = \text{NS}$)、葡糖效应 (-0.39 , $p < 0.05$) 和零胰岛素时的葡糖效应 (-0.39 , $p < 0.05$) 负相关，但与对葡萄糖的急性胰岛素响应正相关 (0.37 , $p < 0.05$)。还见到显著的年龄*食物和年龄*品种相互作用效果 (如表 5 所示)。

应用 Bergman 最小模型方法，通过数学模拟测定了胰岛素敏感性 (S_i)、葡糖效应 (S_g)、对葡萄糖的急性胰岛素响应 (AIR_g) 和葡萄糖消失速度 ($G(0)$)。 S_g 被定义为葡萄糖能不依赖于任何动态胰岛素响应而恢复它自身的浓度的效能。葡萄糖恢复的这些胰岛素依赖性机制包括葡萄糖对外周利用的质量作用效果。该参数表示基本的胰岛素时的部分葡萄糖转换。或者，由于血浆葡萄糖浓度的增大引起的葡萄糖消失量的增大。 $G(0)$ 被定义为通过将葡萄糖动力学模型的预测值外推到注

射时刻估测的 $t = 0$ 时的葡萄糖浓度。AIRg 被定义为对葡萄糖的急性胰岛素响应。Si 被定义为部分葡萄糖消失的增加/单位胰岛素浓度增大。在健康的个体中，在胰岛素分泌和敏感性之间存在平衡，这样，分泌 \times 敏感性 = 常数。

至于经口葡萄糖耐量试验(OGTT)，消费食物后，在-10、0、10、20、30、45、60、120、180 和 240 分钟测定血浆葡萄糖和胰岛素。至于静脉内葡萄糖耐量试验(IVGTT)，在动物的颈静脉插管，在上述时间点移取 2 ml 血样。IVGTT 与 OGTT 相比的优点在于，IVGTT 不因肠葡萄糖吸收的速度不同而复杂化。在 0 时间，灌注葡萄糖(0.5g/kg 体重，30% 溶液)。在 20 分钟，灌注人胰岛素(0.02 单位/kg 体重)。在所有时间点测定血浆葡萄糖和胰岛素浓度，再通过 Bergman 关于 Sg、G(0)、AIRg 和 Si 的数学模型分析数据。

食物或品种不显著影响任何最小模型参数；见表 6。但是，喂食 CSR 的动物具有 G(0) 升高的趋势(CS 和 CSR 食物分别为 324 ± 25 mg/dL 和 391 ± 25 mg/dL, $p = 0.09$)。FT 倾向于比 LR 具有更高的 Sg(FT 和 LR 食物分别为 $0.09 \pm 0.01\text{min}^{-1}$ 和 $0.07 \pm 0.01\text{min}^{-1}$, $p = 0.10$)。年龄确实显著影响 Sg。老狗的 Sg 大大低于幼小狗(老狗和幼小狗分别为 $0.07 \pm 0.01 \text{min}^{-1}$ 和 $0.09 \pm 0.01\text{min}^{-1}$, $p < 0.05$)，老狗趋向于具有更高的 AIRg(老狗和幼小狗分别为 $253 \pm 25 \mu\text{IU/ml}$ 和 $198 \pm 23 \mu\text{IU/ml}$, $p = 0.10$) 和更低的 G(0)(老狗和幼小狗分别为 326 ± 26 mg/dL 和 389 ± 24 mg/dL, $p = 0.09$)。幼小的喂食 CSR 的狗比喂食 CS 的老狗表现显著更高的 Sg(CSR-幼小狗和 CS-老狗分别为 $0.11 \pm 0.01\text{min}^{-1}$ 和 $0.06 \pm 0.01\text{min}^{-1}$, $p < 0.05$) 和 G(0)(CS 和 CSR 食物分别为 431 ± 34 mg/dL 和 301 ± 37 mg/dL, $p < 0.05$)。喂食 CSR 的 FT 比喂食 CS 的 LR 具有显著提高的 Sg(CSR-FT 和 CS-LR 狗分别为 $0.10 \pm 0.01\text{min}^{-1}$ 和 $0.06 \pm 0.01\text{min}^{-1}$, $p < 0.05$)。幼小的 LR 比老 LR 表现出更高的 Si(幼小的 LR 和老 LR 狗分别为 $11.5 \pm 2.3 \times 10^{-4}\text{min} / \mu\text{IU/ml}$ 和 $3.9 \pm 2.3 \times 10^{-4}\text{min} / \mu\text{IU/ml}$, $p < 0.05$) 并具有更高的 G(0)(幼小的 LR 和老 LR 分别为 408 ± 34 mg/dL 和 304 ± 37 mg/dL, $p < 0.05$)。幼小的 FT 比老 LR 具有显著更高的 Sg(幼小的 FT 和老 LR 狗分别为 $0.10 \pm$

0.01min⁻¹和 0.05 ± 0.01min⁻¹, p < 0.05)。

表 5-各种处理和狗的全部体脂肪(%)之间的相关分析

参数	% 体脂肪	与 % 体脂肪的相关性			
		Si	Sg	AIRg	G(0)
全部	23.6±1.4	-0.21	-0.39*	0.37*	-0.39*
CS	23.9±1.1	-0.39	-0.42	0.33	-0.39
CSR	23.2±1.1	-0.04	-0.40	0.42	-0.43
幼小犬	16.8±1.1 ^b	0.13	-0.46	0.23	-0.33
老龄犬	30.4±1.2 ^a	-0.11	-0.03	0.18	-0.30
FT	23.6±1.1	0.15	-0.28	0.23	-0.28
LR	23.6±1.1	-0.49	-0.52	0.54	-0.47
幼小-CS	16.6±1.5 ^b	0.06	0.01	0.30	-0.07
幼小-CSR	16.9±1.5 ^b	-0.03	-0.58	0.30	-0.39
老龄-CS	31.2±1.7 ^a	-0.58	-0.18	0.40	-0.15
老龄-CSR	29.5±1.7 ^a	0.16	-0.86*	-0.02	-0.58
幼小-FT	15.9±1.5 ^b	0.27	0.16	0.21	0.06
幼小-LR	17.6±1.5 ^b	-0.38	-0.79*	0.71	-0.68*
老龄-FT	31.2±1.7 ^a	0.10	-0.57	0.06	-0.71*
老龄-LR	29.6±1.7 ^a	-0.72*	-0.69*	0.51	-0.57
CS-FT	23.5±1.7	0.20	0.27	-0.04	0.05
CS-LR	24.4±1.5	-0.92**	-0.67*	0.59	-0.64*
CSR-FT	23.7±1.5	0.18	-0.51	-0.08	0.04
CSR-LR	22.8±1.7	-0.13	-0.73*	0.45	-0.65

关于体脂肪的数据以平均值 ± SEM(n = 36 总的, n = 18/单独的

处理组和 $n = 9$ /相互作用处理组；但是从研究中排除老龄 CSR-LR，所以，各处理组的 $n = 35/17/8$ 表示，而相关性的数据则以 Pearson 相关系数表示。在给出的体脂肪数据中，没有共享类似上标的值是显著不同的 ($p < 0.05$)。至于列出的相关性数据，“*”表示 ($p < 0.05$)，而“**”则表示 ($p < 0.01$)。Si = 胰岛素敏感性，Sg = 葡糖效应，AIRg = 对葡萄糖的急性胰岛素响应，G(0) = 通过将葡萄糖动力学模型的预测值外推到注射时刻 (于是不包括心血管混合) 而估测的 $t = 0$ 时的葡萄糖浓度，CS = 玉米/高粱食物，CSR = 玉米/高粱/大米食物，FT = 猎狐梗，LR = 拉布拉多猎狗。

表 6- Bergman 对于狗的最小模型数据

变量	Si $10^{-4} \text{ min}/\mu\text{IU}/\text{ml}$	Sg min^{-1}	AIRg $\mu\text{IU}/\text{ml}$	G(0) mg/dl
CS	7.8±1.7	0.07±0.01	224±24	324±25*
CSR	8.1±1.7	0.09±0.01	227±24	391±25
FT	8.1±1.7	0.09±0.01*	210±24	360±25
LR	7.7±1.7	0.07±0.01	241±24	356±25
老的	6.2±1.8	0.07±0.01 ^a	253±25*	326±26*
幼小的	9.6±1.6	0.09±0.01 ^b	198±23	389±24
CS-老的	5.0±2.5	0.06±0.01 ^b	247±35	301±37 ^b
CS-幼小的	10.5±2.3	0.08±0.01 ^{ab}	202±32	347±34 ^{ab}
CSR-老的	7.4±2.5	0.07±0.01 ^{ab}	260±35	351±37 ^{ab}
CSR-幼小的	8.8±2.3	0.11±0.01 ^a	194±32	431±34 ^a
CS-FT	7.8±2.5	0.08±0.01 ^{ab}	205±35	321±37
CS-LR	7.7±2.3	0.06±0.01 ^b	243±32	328±34
CSR-FT	8.5±2.3	0.10±0.01 ^a	214±32	399±34
CSR-LR	7.7±2.5	0.08±0.01 ^{ab}	240±35	384±37
老的FT	8.5±2.5 ^{ab}	0.09±0.01 ^{ab}	230±35	349±37 ^{ab}
老的LR	3.9±2.5 ^b	0.05±0.01 ^b	277±35	304±37 ^b
幼小的-FT	7.8±2.3 ^{ab}	0.10±0.01 ^a	190±32	371±34 ^{ab}
幼小的-LR	11.5±2.3 ^a	0.09±0.01 ^{ab}	206±32	408±34 ^a

数值以平均值 \pm SEM 表示 ($n = 18$ /单独的处理组和 $n = 9$ /相互作用处理组; 但是从研究中排除老龄 CSR-LR, 所以, 各处理组的 $n = 35/17/8$), 具有不同上标的值在一个处理中是显著不同的 ($p < 0.05$)。带有 “*” 的值指示一个处理中的倾向 ($p \leq 0.1$)。Si = 胰岛素敏感性, Sg = 葡糖效应, AIRg = 对葡萄糖的急性胰岛素响应, G(0) = 通过将葡萄糖动力学模型的预测值外推到注射时刻 (于是不包括心血管混合) 而估测的 $t = 0$ 时的葡萄糖浓度, CS = 玉米/高粱食物, CSR = 玉米/高粱/大米食物, FT = 猎狐梗, LR = 拉布拉多猎狗。

与人群相似, 更老的陪伴动物的部分基本上如最近美国和英国进行的人口普查阐述的那样。与对人的研究一致, 衰老的宠物需要减小总的日能量需要量。不活动性单独可引起宠物总的日能量需要量减少多达 20%。这种减少作用与基础代谢速度的自然降低结合, 可导致能量需要量总计减少多达 30 ~ 40%。

虽然有很多因素使葡糖耐量减小, 但认为两个因素起主要作用: 胰腺响应性和胰岛素敏感性。前者涉及胰腺 β 细胞响应葡萄糖刺激分泌胰岛素的能力, 而后者依赖于胰岛素增大肌、肝脏和脂肪组织中摄取葡萄糖的能力。这些因素的任一个或二者的缺乏都能导致葡糖耐量减小, 或者如果足够严重的话, 导致明显的糖尿病。所以, 维持和/或改善这些因素是改善葡糖耐量和预防糖尿病的基本目标 (尤其在危险性大的那些组中)。

衰老与葡糖耐量的恶化相关, 已报导衰老仅次于肥胖和身体活性的降低。这些年龄差异已通过喂食高碳水化合物食物而消除了。但是, 在兽医领域, 对陪伴动物喂食高碳水化合物是行不通的。为了使动物保持重量, 能量和营养需要必须来自蛋白质、碳水化合物和脂肪。如果一种组分增加了, 就必须减少另两种组分来补偿, 于是, 减少了来自这些膳食源的必需营养物。

该试验阐明了年龄和品种对葡糖耐量的影响效果。因为食物和品种之间的体脂肪保持未变, 所以报导了碳水化合物吸收不随年龄的增大而改变, 未验明的肥胖独立作用效果必定是该试验中见到的葡糖耐量变化的原因。在糖血响应试验过程中观察到关于葡萄糖响应和胰岛

素响应的品种之间的差异。在该试验中，发现了关于 Sg 的品种之间的差异。

实施例 3

研究了二十一只老的小猎兔犬以评估对三种不同食物的糖血响应。该研究包括四个阶段(基础阶段和三个试验阶段)。狗在基础阶段接受标准食物。在基础阶段之后，将狗随机分成三组，每组 7 只。这些组在试验期间保持一致。在试验期间，按组与组之间的互换设计评估了三种试验食物。每种食物都包含：玉米，高粱(还称为“grain sorghum”(高粱)和“milo”(西非高粱))和下列淀粉之一：大麦、燕麦或大米。所有动物接受三种试验食物中的每一种。

每个阶段包括两个弱稳定化期，其间提供基本食物或者试验食物之一。在第三周进行了糖血响应试验(描述对食物的葡萄糖和胰岛素响应的普通术语)。分析产生的样品的胰岛素和葡萄糖。还在每个阶段获得了粪便特征。

每周将狗称重并在每个阶段末测试糖血响应。在基础阶段和在食后 10、20、30、45、60、120、180 和 240 分钟测定葡萄糖和胰岛素含量。在每个阶段的第二周获得一周的粪便特征。

动物，饲养：在该试验中应用了二十一只健康的衰老小猎兔犬(Covance, Cumberland, VA)，其中 19 只雌性和 2 只雄性。在整个研究过程中，人道地、合乎伦理地处理这些狗。所有动物当时都处于它们的接种疫苗和预防寄生虫方案。将狗单只地关在尺寸过大的圈中，通过独特的耳朵上刺花纹鉴别。在整个研究期间随意提供淡水。研究开始时狗的平均体重是 12.83 kg(范围：9.93 ~ 18.85 kg)，平均年龄是 9.44 年(范围：6.86 ~ 13.10 年)。在试验期间的每天对狗不限量喂食 30 分钟，狗似乎很好地适应受限制的喂食时间。一只狗因颈盘问题而被执行安乐死。另一只狗病了，所以在研究的最后两个阶段没有收集到数据。还有一只狗被诊断患了糖尿病，所以废弃了来自这只狗的数据。在研究期间其它的狗都未生病或需要医疗护理。

试验包括一个基础阶段和按互换设计评估三种食物处理的三个重复的处理阶段。在三周的基础阶段，所有 21 只衰老的狗都接受标准食

物,在大约 30 分钟内逐渐训练狗消费它们的食物,在基础阶段结束时,基于体重将狗随机分成每组 7 只狗的三个食物处理组。每个重复持续三周,而且在每个重复中都对狗组分配不同的食物处理,这样,每只狗在试验期间接受三种食物处理的每一种。在每个重复结束时和基础阶段结束时都进行糖血响应试验。在研究期间每周对动物称重。在基础阶段的一周(第二周)和每个重复的第二周收集粪便得分记录。

在整个研究期间每天监测摄食量,记录提供的食物和余下的食物之间的差异(以克计)作为每只狗一天消费的量。在基础阶段,对狗喂食以维持体重并逐渐训练它们在 30 分钟的时间内随意消费它们的食物以备糖血挑战。在试验期间,保持相同的喂食规则,每天在大致相同的时间对狗喂食。

每周在早晨喂食前测定狗的体重。应用电动称量方式的秤(Mettler Toledo KB60s 秤台,具有 1D1s 多量程指示器[60,000g × 1g]或 Mettler Toledo SM34-K 标度[32,000g × 1.0g], Toledo Ohio)来测量体重。在基础阶段和试验期间每个重复的第二周接连 7 天观察狗的粪便特征。按表 7 对粪便打分。

表 7- 粪便记分系统的定义

粪便记分	大便描述
0	没有大便
1	含有或没有粒状物质的液体
2	柔软的,无形状
3	柔软的,具有形状
4	硬的,具有良好的形状
5	特别干

在基础阶段结束时和每个重复结束时进行糖血响应试验。在开始糖血响应试验前将狗禁食至少 12 小时。在离颈静脉大约 10 分钟将两个基本样品直接采集入钠肝素化真空管(Vacutainer™, Becton Dickinson, Sunnyvale, CA)。就在采集了最后的基本样品后,对每只狗个别地喂食预先计算量的食物(即,在基础挑战前 4 天日平均量的一半)并使狗最多花 30 分钟吃试验食物。从那天的糖血试验排除不能在 30 分钟内消费试验食物的狗并且在次日再测试。时刻 0 相当于摄食结

束时。一旦食物消费结束，就对脑静脉无菌插管。在消费食物后 10、20、30、45、60、120、180 和 240 分钟采集另外的血样。将血样采集入注射器并转移入钠肝素化真空管。在大约 $3000 \times g$ 下将血样离心 20 分钟，将每个时间点的两个血浆等份样冷冻。通过己糖激酶法 (Cobas Mira, Roche Diagnostic System, Somerville, NJ) 测定血浆葡萄糖浓度 (mg/dl) 并通过标准放射免疫测定法应用 RIA 盒 (DPC Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA) 测定胰岛素浓度 ($\mu\text{IU}/\text{ml}$)。

试验食物的配料成分列出于表 8 中，营养成分则列出于表 9 中。在研究期间，评估了三种试验食品。

表 8- 试验食物的配料成分

	大米食物	大麦食物	燕麦食物
	g/kg		
甜菜废粕	4.0	4.0	4.0
酿酒干酵母	1.0	1.0	1.0
维生素混合物 ¹	0.2	0.2	0.2
全蛋粉	1.0	1.0	1.0
家禽脂肪	4.4	5.4	4.4
氯化钠	0.1	0.1	0.1
DL-甲硫氨酸	0.2	0.2	0.2
家禽副产品粉	33.2	25.4	27.3
磷酸二钙	0.5	0.7	0.6
碳酸钙	0.7	1.0	1.0
氯化钾	0.4	0.6	0.5
氯化胆碱 (60%)	0.2	0.3	0.2
磷酸一钠	0.4	0.6	0.5
油鲱油 (Menhaden oil)	0.5	0.5	0.5
磨碎的亚麻	1.0	1.0	1.0
矿物质混合物 ²	0.3	0.3	0.3
Biodigest	2.0	2.0	2.0
寡果糖	0.3	0.3	0.3
磨碎的玉米	16.5	18.4	18.3
高粱	16.5	18.4	18.3
酿造啤酒用大米	16.5
大麦	...	18.4	...
燕麦	18.3

¹提供了下列基于 92.5% 干物质基准的物质: 15.6 KIU/kg 维生素 A, 937 IU/kg 维生素 D, 75.4 IU/kg 维生素 E, 128.7 mg/kg 抗坏血酸, 11 mg/kg 硫氨酸, 34.3 mg/kg 核黄素, 21.5 mg/kg 泛酸, 58.5 mg/kg 烟酸, 7.4 mg/kg 吡哆醇 (pyridoxine), 1.2 mg/kg 叶酸, 0.4 mg/kg 生物素, 0.15 mg/kg 维生素 B₁₂。

²提供了下列基于 92.5% 干物质基准的物质: 213 mg/kg 镁, 412 mg/kg 铁, 34.5 mg/kg 铜, 61.6 mg/kg 锰, 227.8 mg/kg 锌, 3.48 mg/kg 碘, 0.27 mg/kg 硒。

表 9- 试验食物的营养成分

	大米食物	大麦食物	燕麦食物
	g/kg		
灰分	6.23	7.11	6.76
水分	9.07	9.05	8.79
脂肪	14.06	13.65	13.82
蛋白质	29.41	27.11	26.77
淀粉	36.91	36.37	38.36
钙	1.26	1.30	1.18
磷	1.02	1.09	1.03
	kcal/g		
总能量	4.53	4.52	4.47

这样分析数据: 在如图 16 和 18 中所示的 9 个时间点测定葡萄糖和胰岛素。将时间点“0”看作基础, 它包括两个基本样品的平均值。关于胰岛素和葡萄糖计算曲线下方的面积(图 17 和 19)、基线上方的面积, 峰的时间和峰值振幅。应用关于随机区组设计的方差分析[SAS 用户指南: 统计学 (SAS User's Guide: Statistics), Cary, NC; SAS Institute Inc., 1989]来分析这些变量。分类包括下列因素的来源: 处理, 重复和误差。全部 F 检验应用了 $\alpha = 0.10$, 而 LSD 则应用了 $\alpha = 0.05$ 。

应用方差的重复测定分析和每个时间点葡萄糖或胰岛素观察结果研究了时间依赖性响应。分类包括下列因素的来源：时间，处理 × 时间，处理-时间结合中的重复和误差。应用关于误差项的重复、处理、重复 × 处理检验了处理效果。全部 F 检验和 LSD 都应用了 $\alpha = 0.05$ 。

结果：在相对于体重的食物之间或每周食物消费量之间没有差异（没有示出数据）。在各个时间点之间和评估的其它变量之间没有可检测到的差异 ($P > 0.05$)。如图 16 所示，与大麦食物和燕麦食物相比，大米食物导致稍微更高的葡萄糖峰和稍微升高的葡萄糖响应。几只狗在糖血响应试验结束时没有回到基础葡萄糖水平，说明衰老的狗响应葡萄糖升高的能力降低了。与消费大麦食物的狗相比，关于那些消费大米食物的狗的葡萄糖曲线（图 17）下方的递增面积倾向于更高 ($P < 0.12$)，但与消费燕麦食物的狗相比只高出少许。

胰岛素响应数据（图 18 和 19）显示，在 45 分钟时间点，燕麦食物比大麦食物具有显著更低的 ($P < 0.05$) 胰岛素水平，但比起大米食物来没有差异 ($P > 0.05$)。关于大米食物和大麦食物的胰岛素血响应在大约 45 ~ 60 min 和 180 min 具有两个明显的胰岛素峰，大米食物在两个时间点都得出更高的峰。燕麦食物导致一个峰的更平坦的响应。数只狗的胰岛素响应到 240 min 时间点还没有回到基础葡萄糖水平。该延迟可能表明更老的狗响应葡萄糖升高的能力降低了。事实上，从研究中排除了一只衰老的狗，因为它具有特别高的基础值和难以补偿的葡萄糖峰（它与糖尿病相符）。在这些衰老的狗中观察到的特别易变的糖血响应结合重复之间大的变动掩盖了食物效果，阐明了衰老的狗具有无规律的糖血响应。与喂食燕麦食物的狗相比，消费大米食物的狗倾向于具有升高的胰岛素曲线下方递增面积 ($P < 0.08$)，但与喂食大麦食物的狗相比，只具有少许更高的胰岛素曲线下方递增面积。

在整个研究过程中，所有的狗粪便记分保持正常，在处理组之间没有差异 ($P > 0.05$)（未示出数据）。

与喂食大麦和燕麦食物的狗相比，大米食物响应糖血耐性试验在狗中产生扩大的葡萄糖曲线和胰岛素曲线。该效果可在整个 240 min

试验中以曲线下方递增的面积来量化。虽然这些效果在 95% 置信界限没有显著差异，但这些随时间扩大的响应可能是发展成胰岛素抗性和葡萄糖不耐性的第一步。现在，市场上大部分狗食物含有作为淀粉源的大米。从长远观点来看这有可能对动物不利，或者通过引起并保持对食物更高的葡萄糖响应和胰岛素响应而对表现出葡萄糖耐量减小迹象的动物不利。在该试验中，燕麦食物在降低对食物的胰岛素响应方面最有效，而大麦食物在降低对食物的葡萄糖响应方面最有效。将这两种淀粉源掺和应当有助于控制表现出葡萄糖耐量减小迹象的狗的葡萄糖响应或者作为长期喂食的预防措施(通过降低对食物的葡萄糖响应和胰岛素响应)。

虽然为了阐述本发明而给出了一些代表性的实施方案和细节，但本领域技术人员应懂得，可对于本文公开的方法和装置作出各种改变而不会偏离附后的权利要求书中定义的本发明的范围。

说明书附图

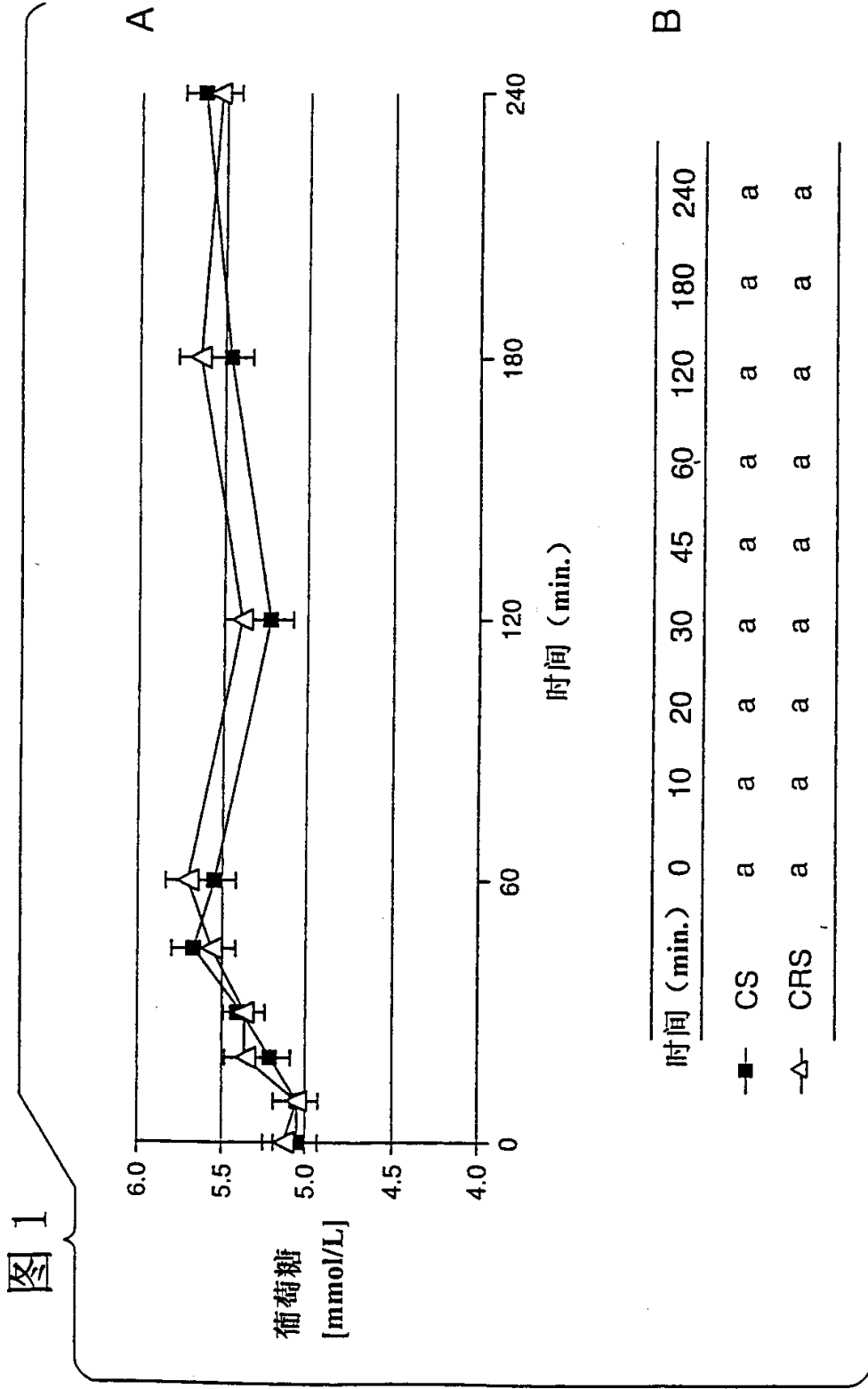
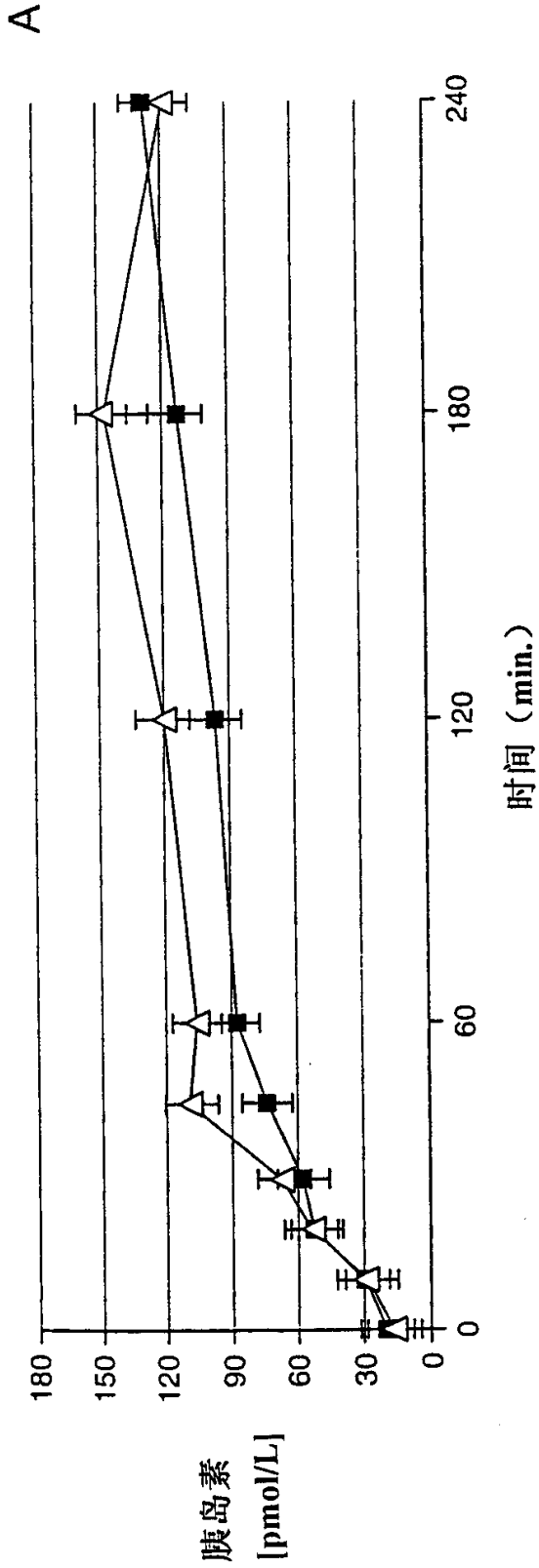


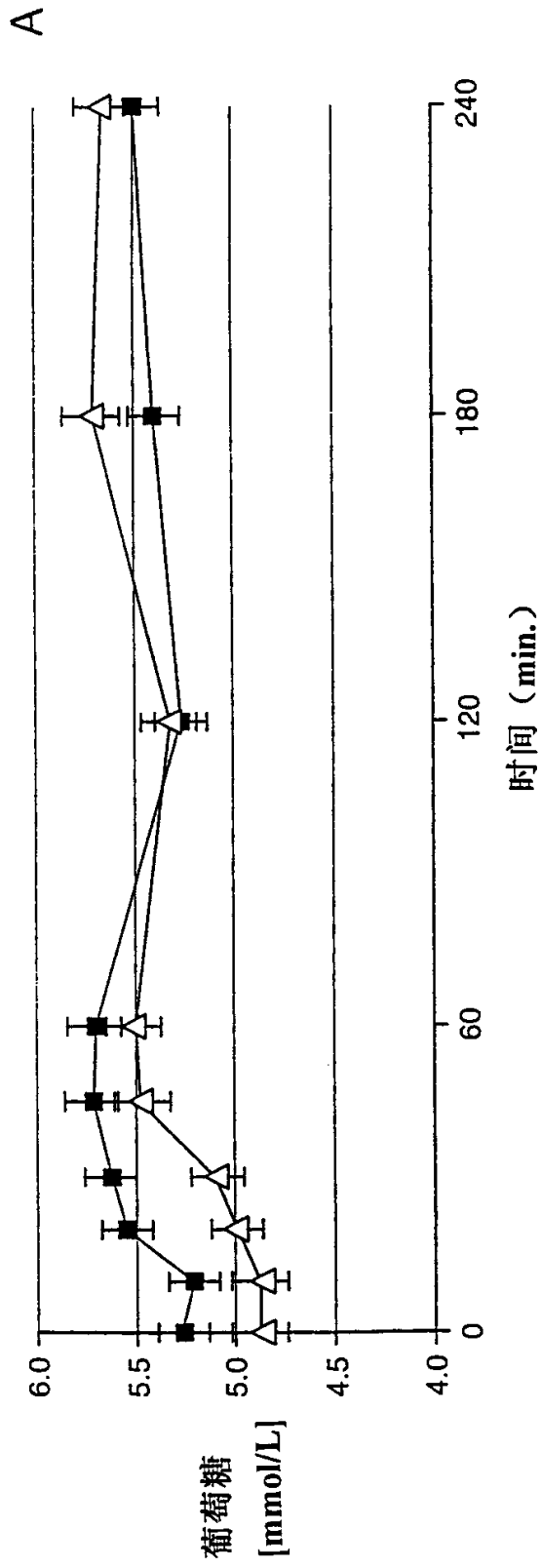
图 2



B

Time (min.)	0	10	20	30	45	60	120	180	240
CS	a	a	a	a	a	a	a	a	a
CRS	a	a	a	a	a	a	a	a	a

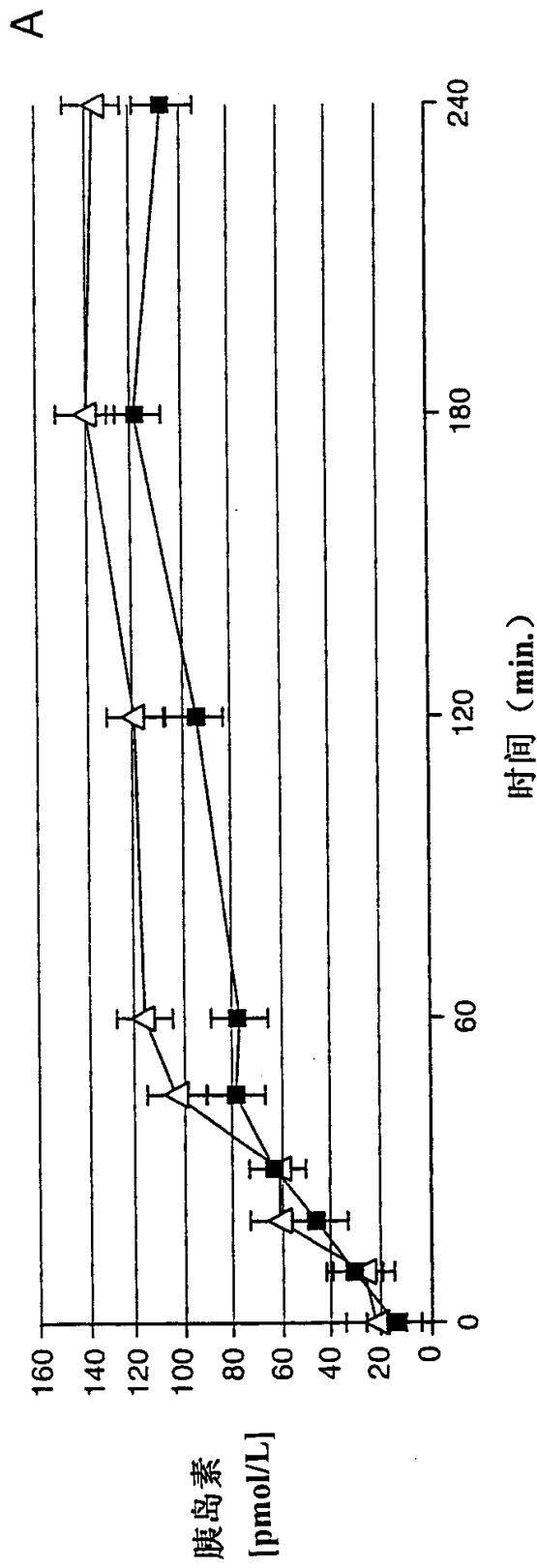
图 3



B

时间 (min.)	0	10	20	30	45	60	120	180	240
—■— 年幼的狗	a	a	a	a	a	a	a	a	a
—△— 年老的狗	b	b	b	b	b	a	a	b	a

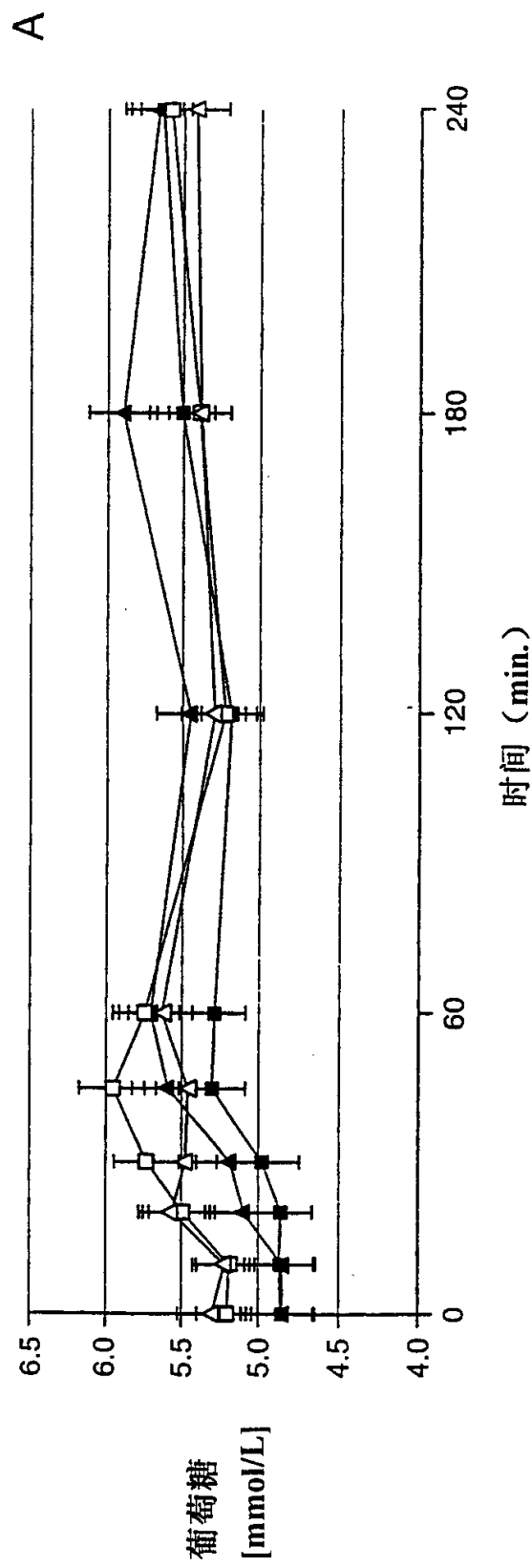
图 4



B

时间 (min.)	0	10	20	30	45	60	120	180	240
—■— 年幼的狗	a	a	a	a	a	a	a	a	a
—△— 年老的狗	a	a	a	a	a	b	a	a	a

图 5

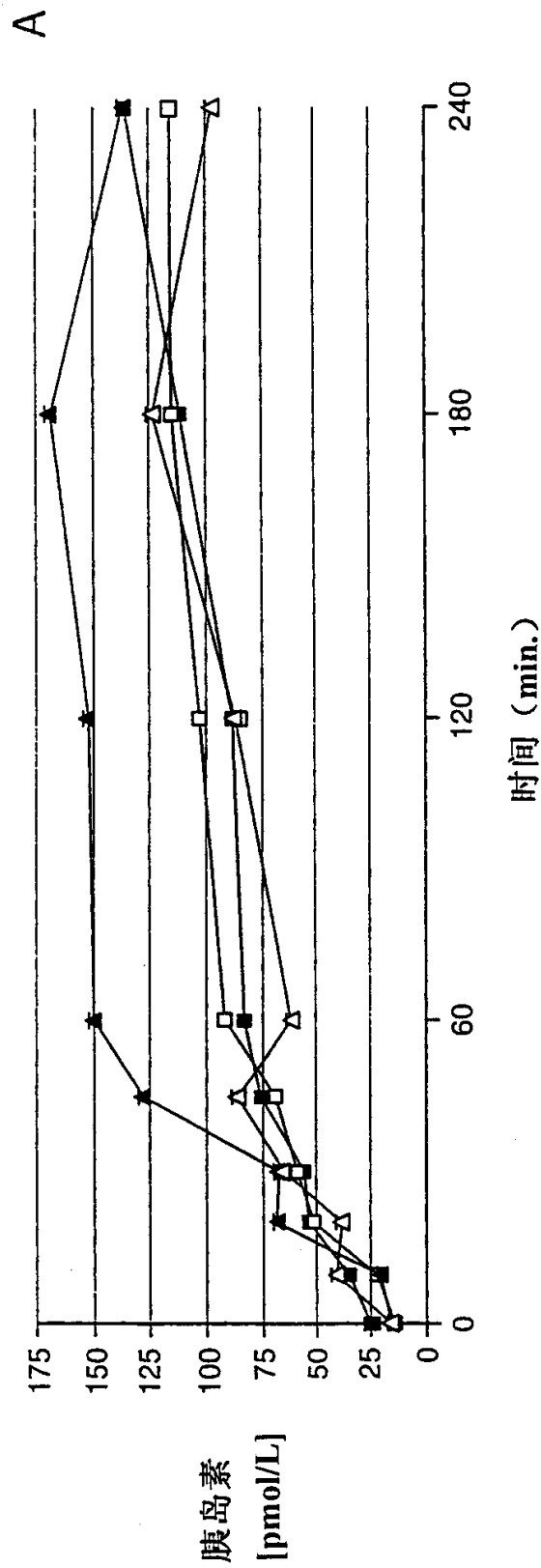


B

时间 (min.)	0	10	20	30	45	60	120	180	240
CS-幼的	ab	ab	ab	a	a	a	a	b	a
CS-年老的	b	b	c	c	b	b	a	ab	a
CRS-幼的	a	a	a	ab	ab	a	a	b	a
CRS-年老的	ab	ab	bc	bc	ab	a	a	a	a



图 6



B

时间 (min.)	0	10	20	30	45	60	120	180	240
CS-年幼的	a	a	a	a	b	b	b	b	a
CS-年老的	a	a	a	a	b	b	b	b	a
CRS-年幼的	a	a	a	a	ab	b	b	b	a
CRS-年老的	a	a	a	a	a	a	a	a	a

图 7

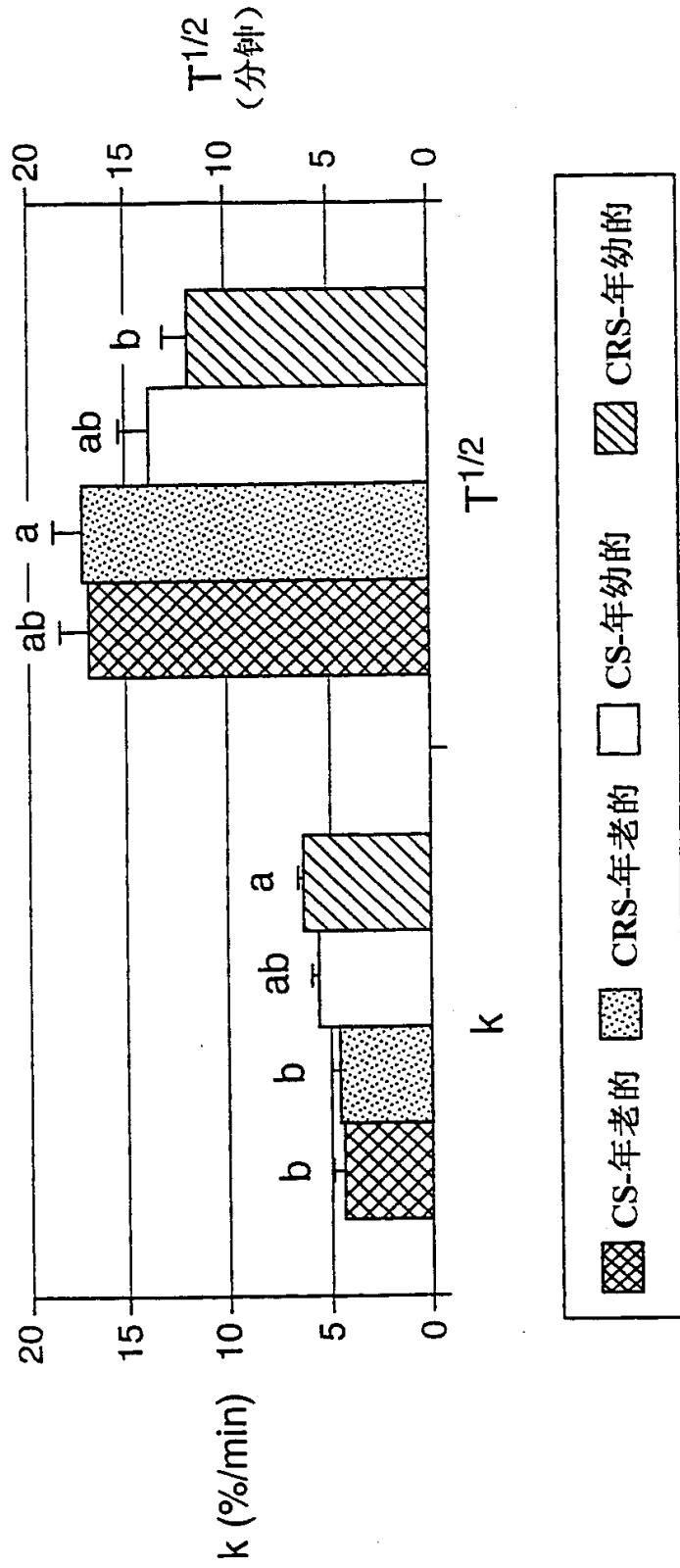
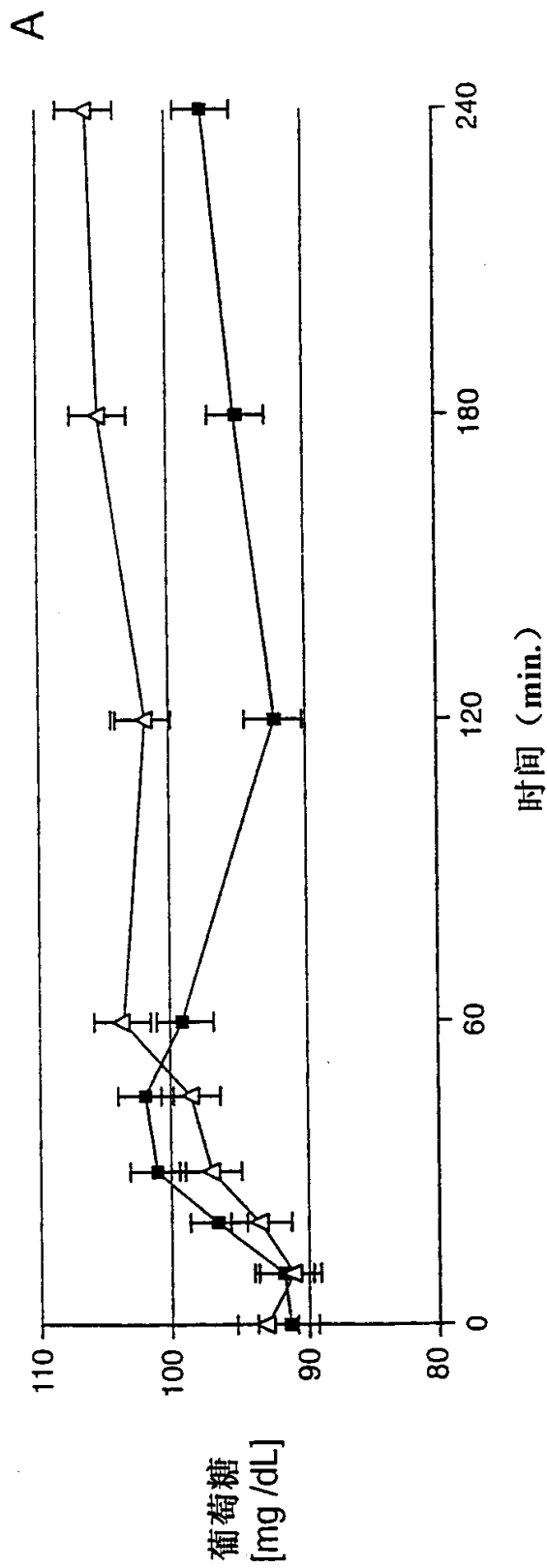


图 8



B

时间 (min.)	0	10	20	30	45	60	120	180	240
猎狐梗	a	a	a	a	a	a	a	a	a
拉布拉多	a	a	a	a	a	a	b	b	b

图 9

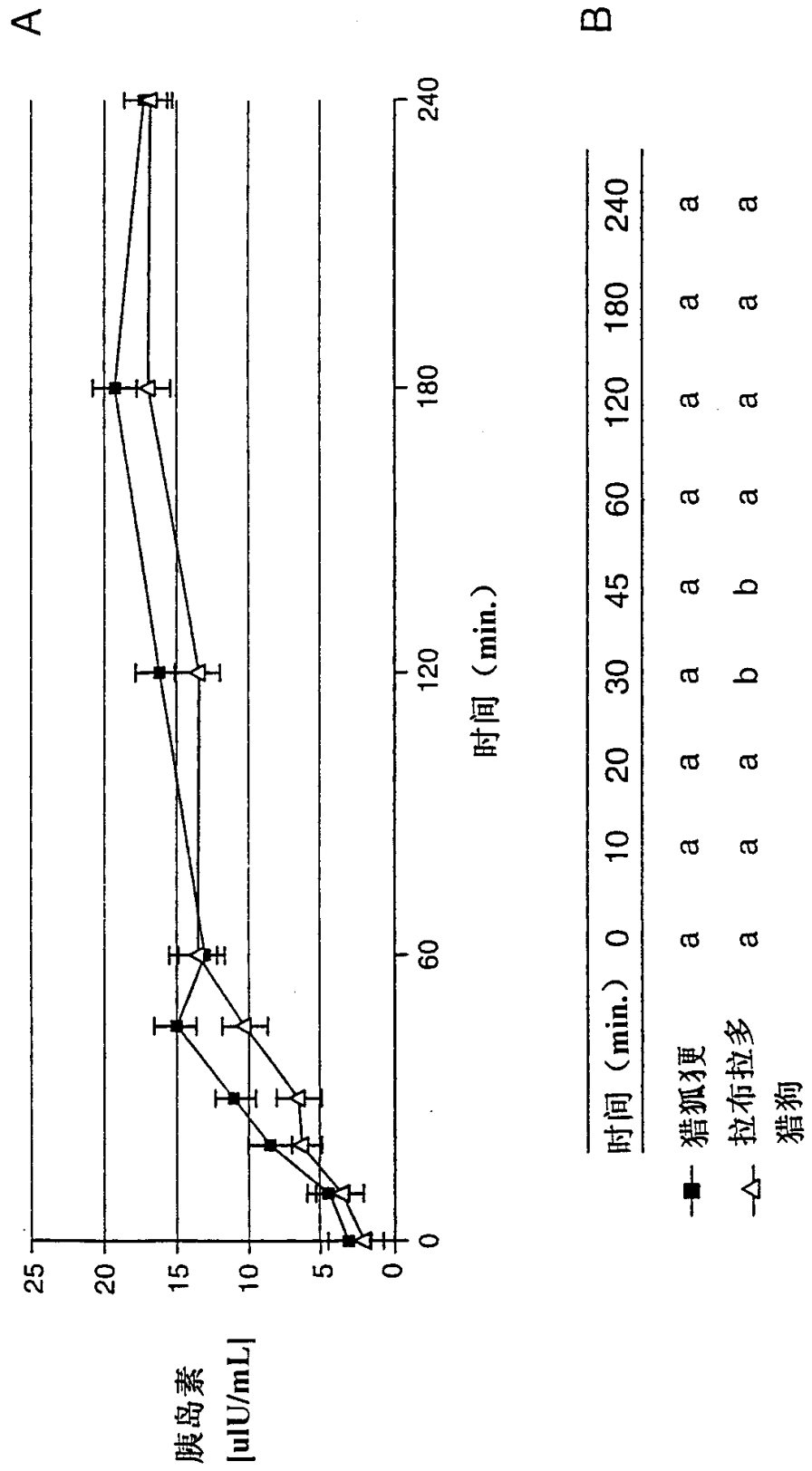


图 10

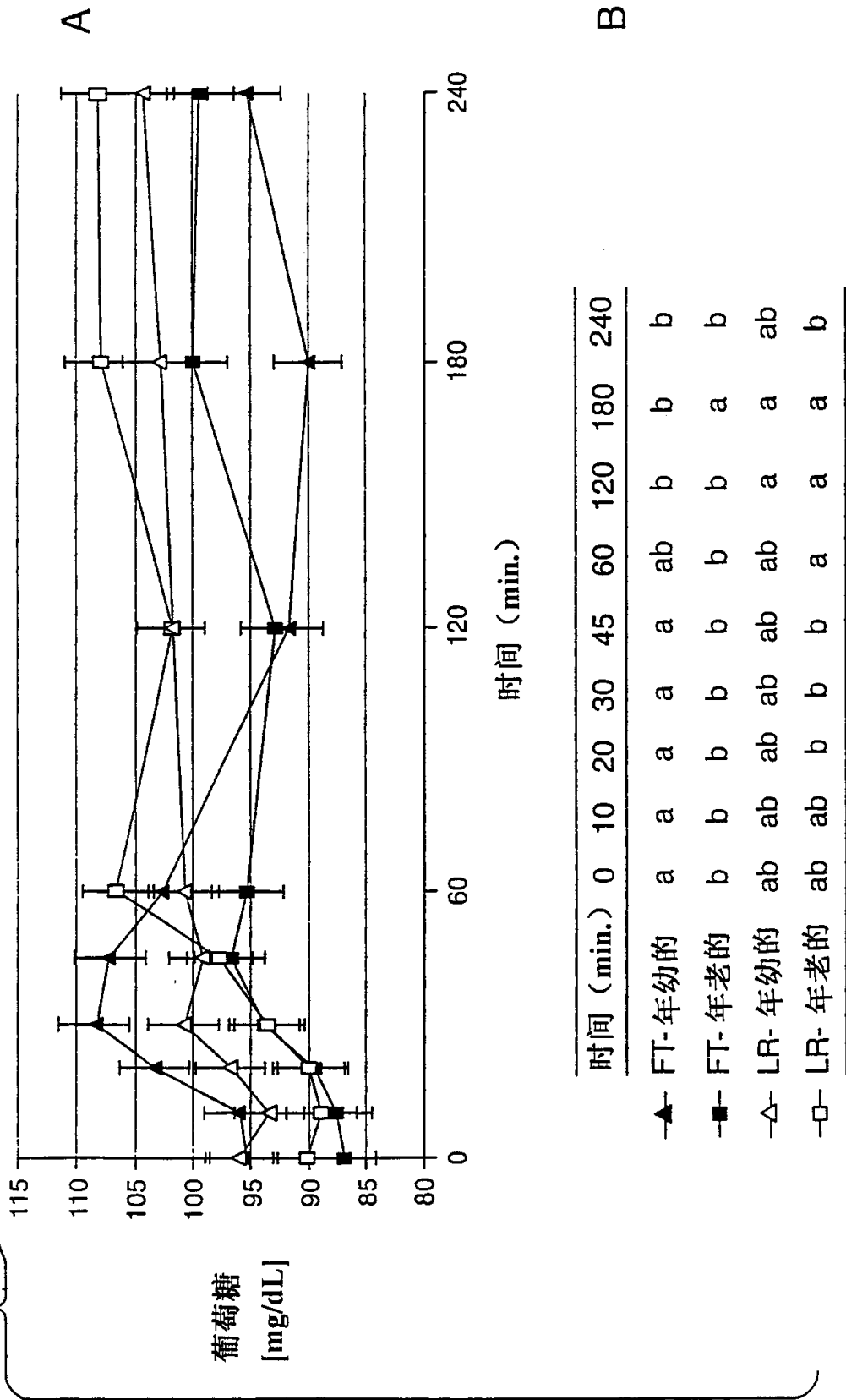


图 11

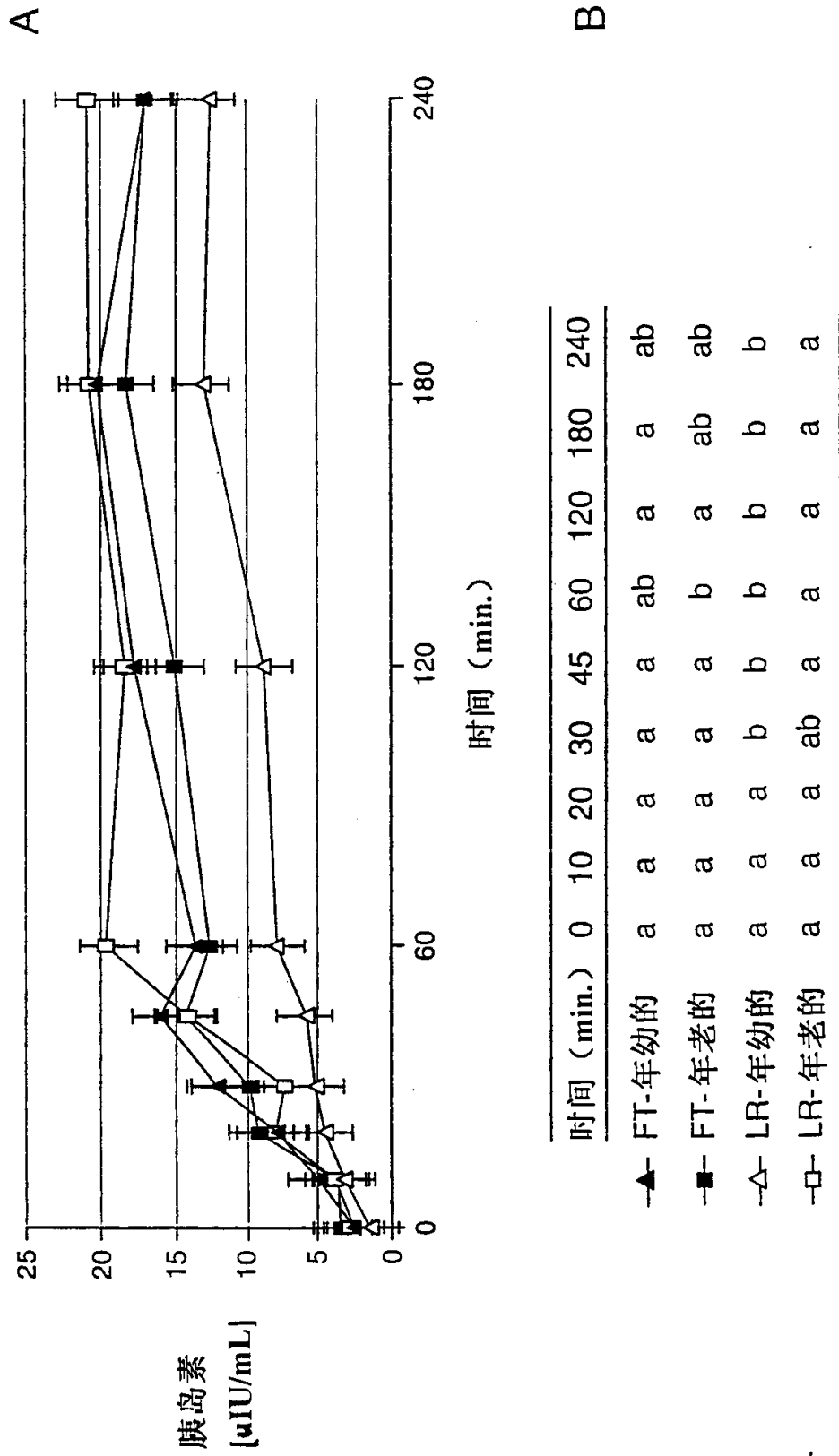


图 12

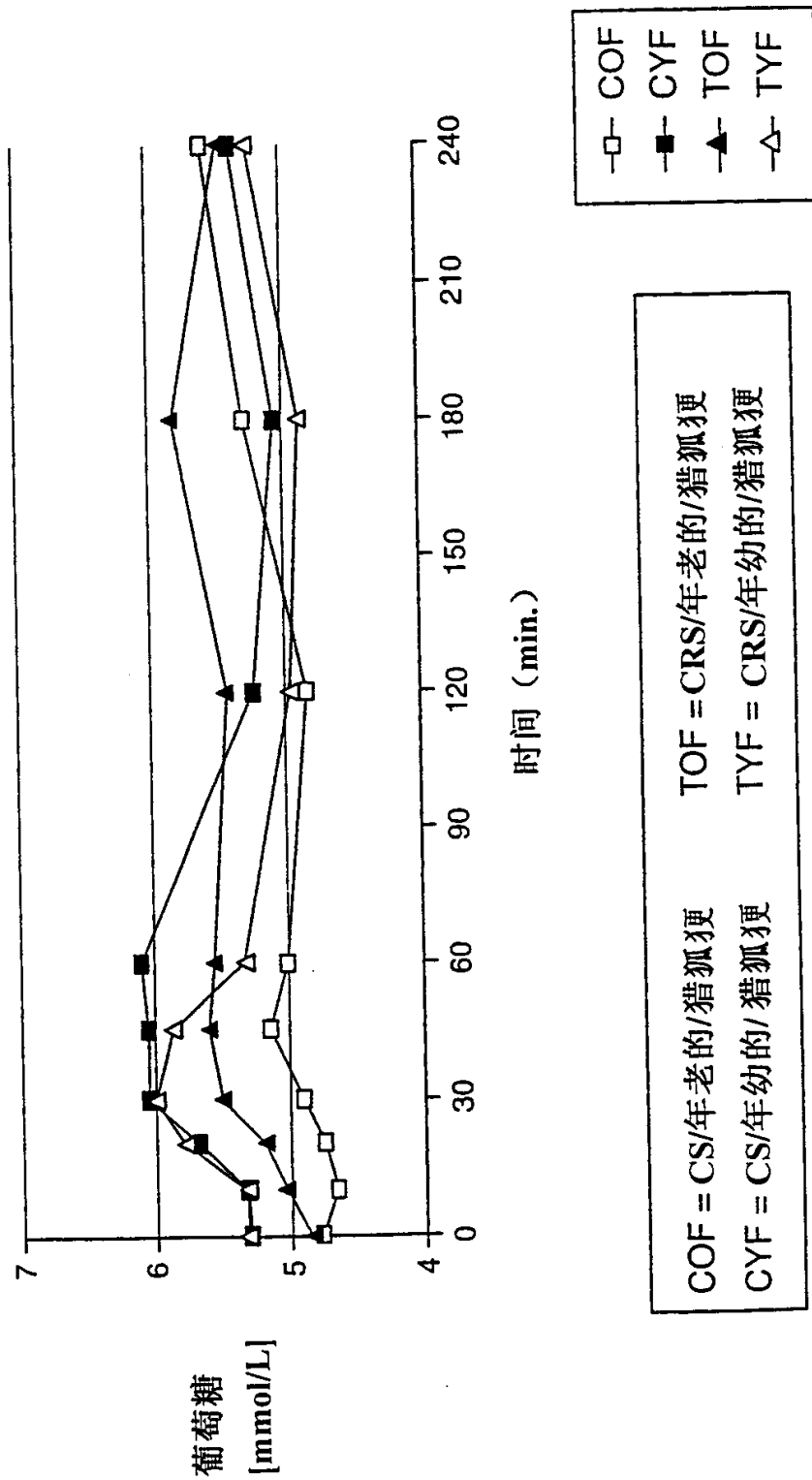


图 13

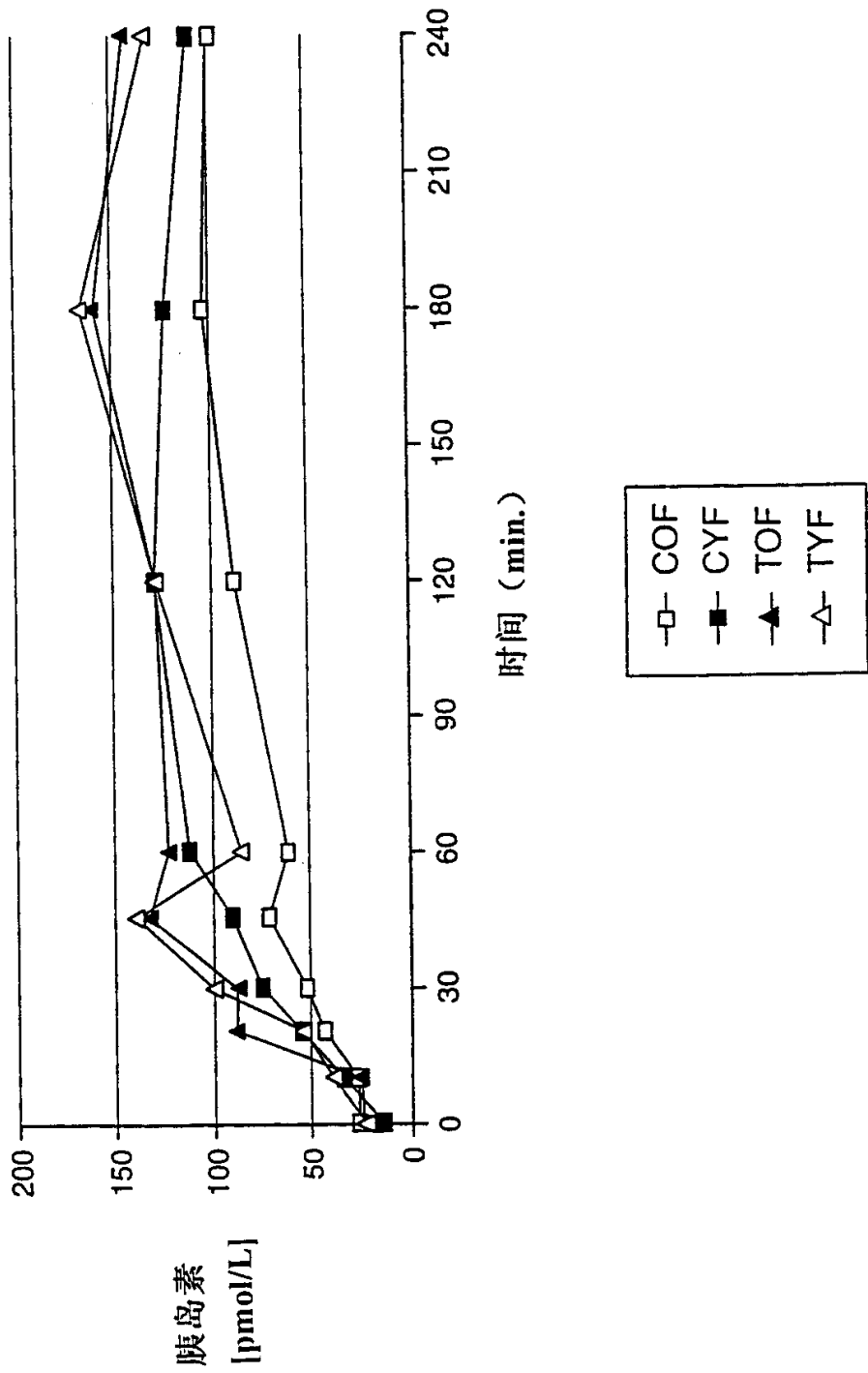
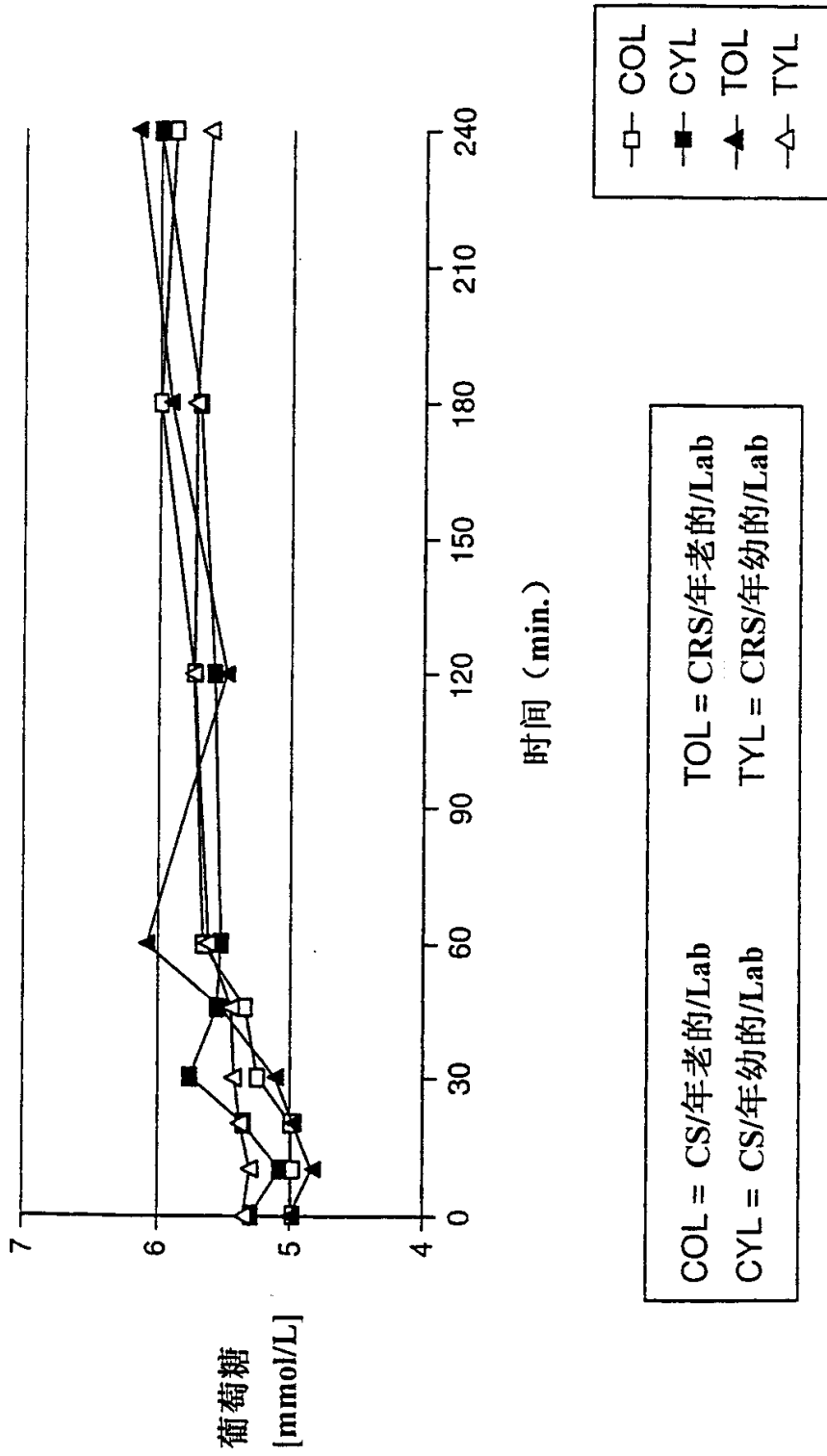


图 14



COL = CS/年老的/Lab TOL = CRS/年老的/Lab
 CYL = CS/年幼的/Lab TYL = CRS/年幼的/Lab

图 15

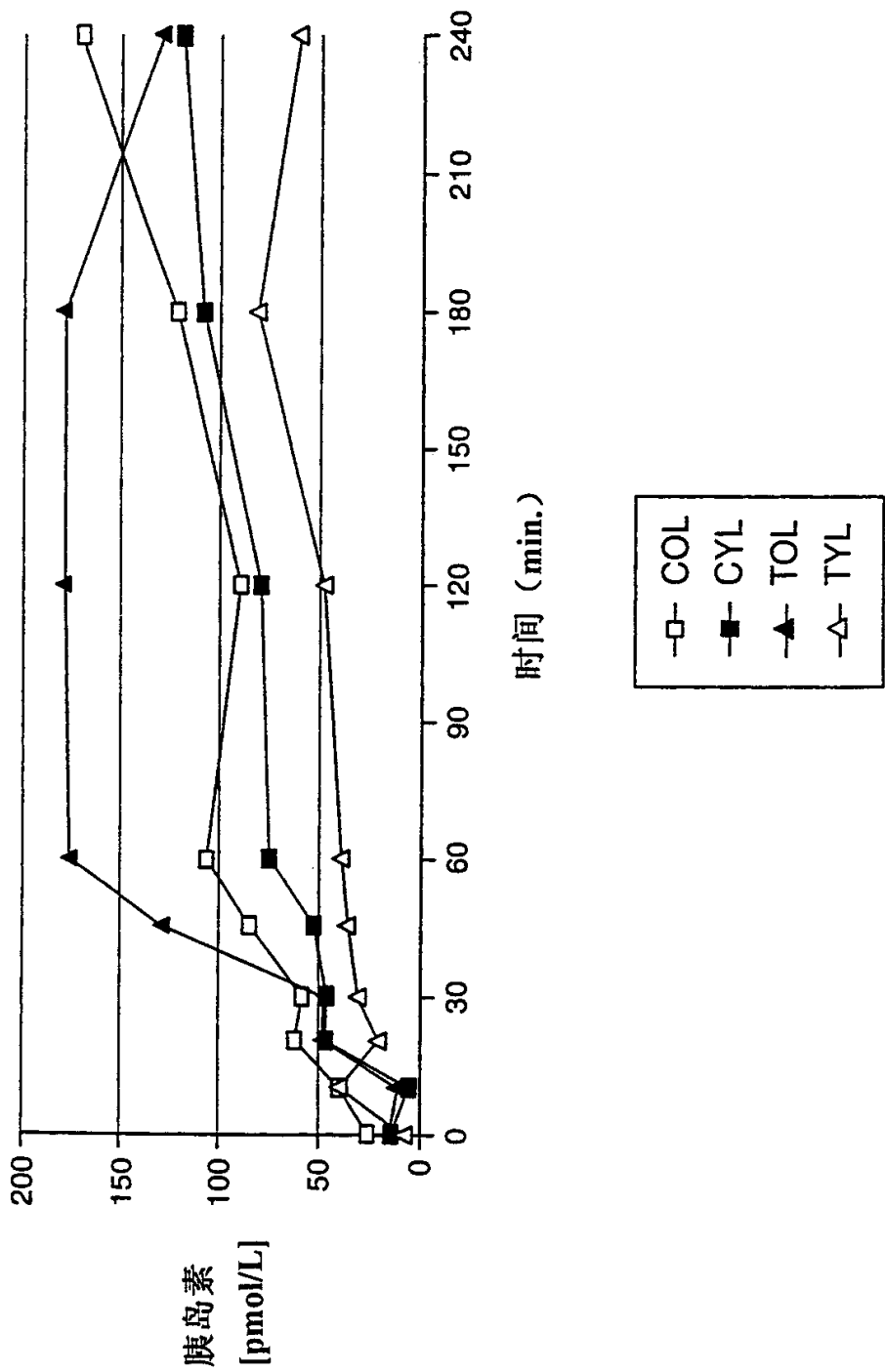


图 16

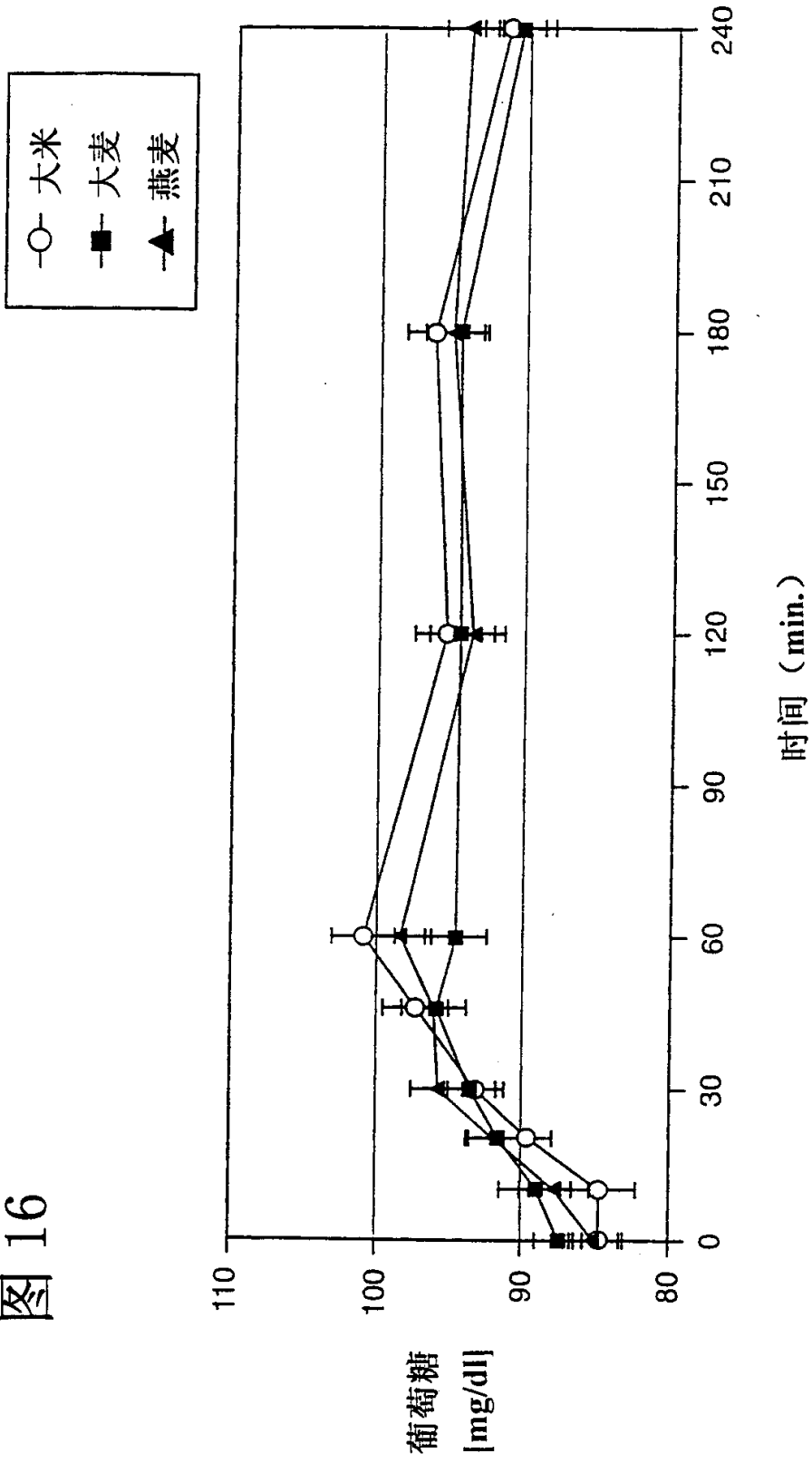
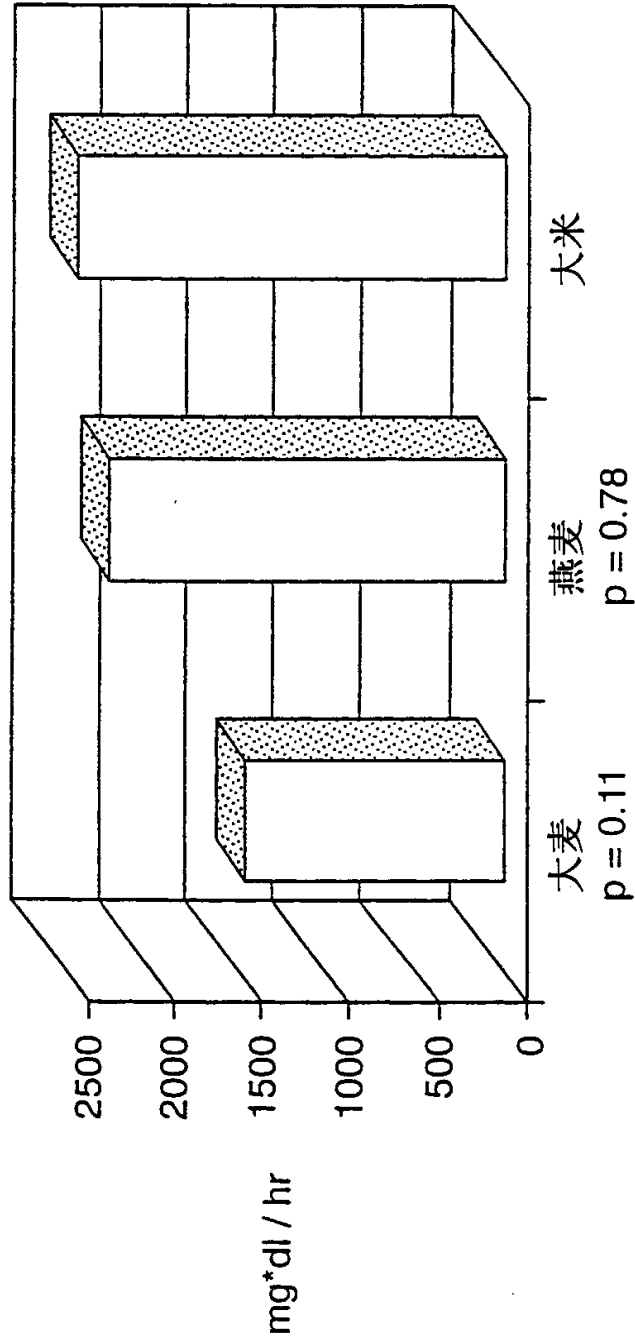


图 17



*p 值指示所研究的食物和大米食物之间的差异

图 18

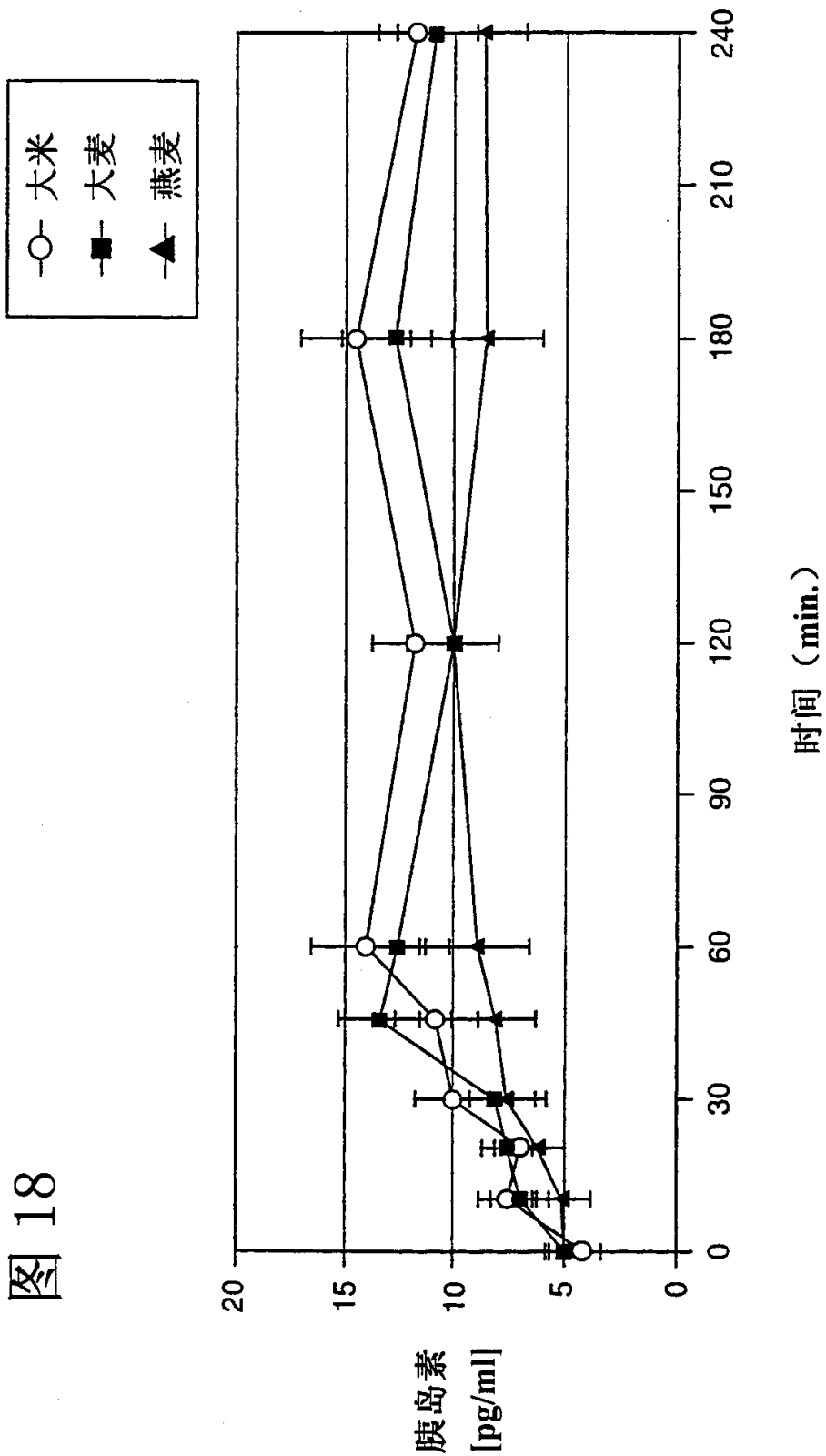
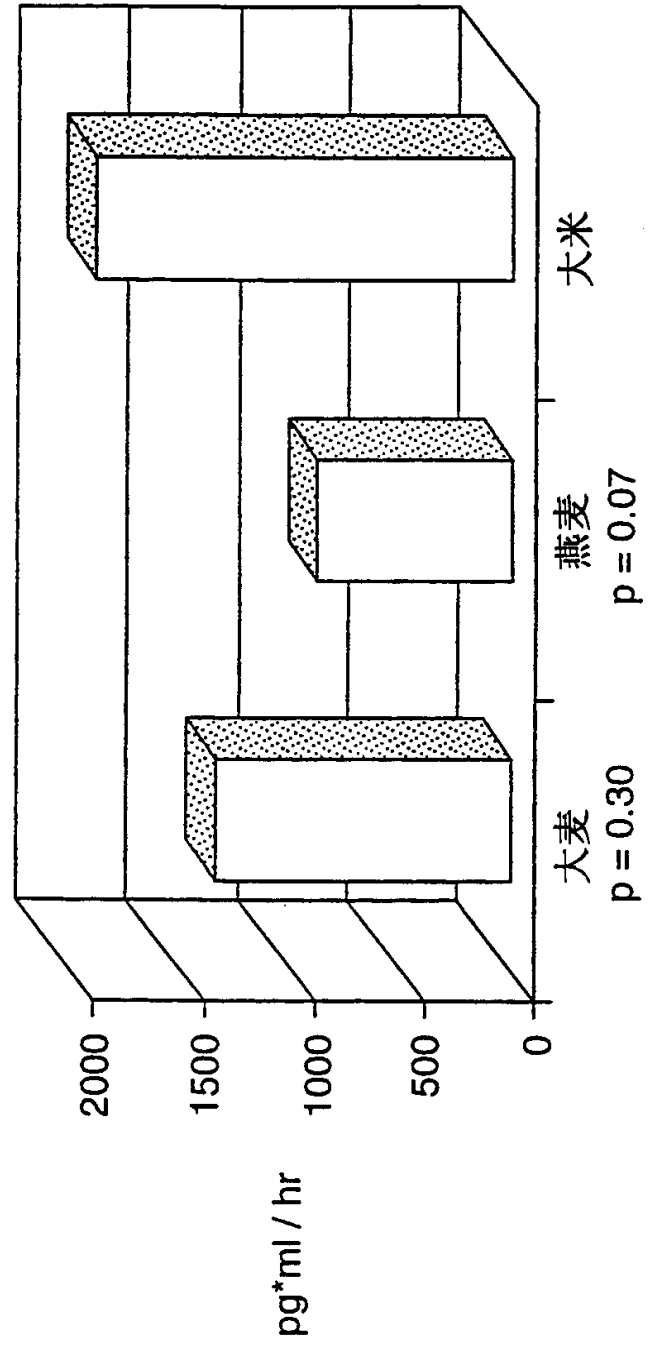


图 19



*p 值指示所研究的食物和大米食物之间的差异