



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106456692 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580031732.X

(22)申请日 2015.04.12

(30)优先权数据

61/978,900 2014.04.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.12.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2015/052650 2015.04.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/159195 EN 2015.10.22

(71)申请人 马尔玛投资有限公司

地址 波兰华沙

(72)发明人 马雷克·奥尔洛夫斯基

马尔辛·克罗特奇夫斯基

卡塔日娜·比林-马尔恰克

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 胡秋玲 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 36/74(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61K 47/46(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61P 3/00(2006.01)

A23L 2/52(2006.01)

A23L 7/109(2016.01)

A23L 33/105(2016.01)

A23L 33/21(2016.01)

A23L 23/00(2016.01)

A61K 31/7004(2006.01)

A61K 31/733(2006.01)

A61K 31/736(2006.01)

权利要求书2页 说明书29页 附图29页

(54)发明名称

用于降低血糖水平及用于体重管理的膳食组合物

(57)摘要

本发明提供了膳食组合物,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物、豆类提取物、任选地膳食纤维及营养制品上可接受的载体(nutraceutically acceptable carrier)。本发明还提供了用于预防餐后高血糖症和低血糖症、高胰岛素血症的增加以及与其相关的疾病和紊乱包括内皮功能障碍、炎症状况、氧化应激、高脂血症和连续性病理如胰岛素耐受、糖尿病、内脏肥胖、高血压(hypertension)和心血管疾病的方法。

1. 一种膳食组合物,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物、豆类提取物作为营养制品活性组分及营养制品上可接受的载体。

2. 如权利要求1所述的膳食组合物,其中所述营养制品活性组分由咖啡提取物、豆类提取物和桑树提取物组成。

3. 如权利要求1所述的膳食组合物,其中所述咖啡提取物为绿咖啡豆的提取物。

4. 如权利要求1所述的膳食组合物,其中所述桑树提取物为白桑叶的提取物。

5. 如权利要求1所述的膳食组合物,所述膳食组合物还包含膳食纤维。

6. 如权利要求1所述的膳食组合物,所述膳食组合物呈口服剂型。

7. 如权利要求1所述的膳食组合物,所述膳食组合物还包含定时释放包衣。

8. 如权利要求1所述的膳食组合物,所述膳食组合物还包含阿拉伯糖。

9. 如权利要求1所述的膳食组合物用于维持葡萄糖稳态的用途。

10. 如权利要求1所述的膳食组合物用于维持胰岛素稳态的用途。

11. 一种用于降低需要其的受试者中的血糖水平的方法,所述方法包括将膳食组合物施用至所述受试者,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物和豆类提取物作为营养制品活性组分。

12. 如权利要求11所述的方法,其中所述受试者罹患选自以下组成的组的疾病或紊乱:糖尿病、肥胖、高胆固醇血症、高血糖症、餐后高血糖症和高脂血症。

13. 如权利要求11所述的方法,所述方法用于预防前驱糖尿病和糖尿病的进展。

14. 如权利要求11所述的方法,所述方法用于治疗前驱糖尿病和糖尿病。

15. 如权利要求11所述的方法,所述方法用于引起饱腹感。

16. 如权利要求11所述的方法,其中所述组合物经口服施用。

17. 如权利要求11所述的方法,其中在施用所述膳食组合物后,血糖水平的降低维持至少一小时。

18. 如权利要求11所述的方法,其中所述组合物在进餐之前被施用。

19. 如权利要求11所述的方法,其中所述营养制品活性组分由咖啡提取物、豆类提取物和桑树提取物组成。

20. 如权利要求11所述的方法,其中所述膳食组合物还包含膳食纤维。

21. 如权利要求11所述的方法,其中所述膳食组合物还包含阿拉伯糖。

22. 如权利要求11所述的方法,其中所述膳食组合物呈口服剂型。

23. 一种用于需要其的受试者中的体重管理的方法,所述方法包括将膳食组合物施用至所述受试者,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物、豆类提取物作为营养制品活性组分及营养制品上可接受的载体。

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述体重管理包括预防体重增加及诱导体重减轻。

25. 如权利要求23所述的方法,其中所述受试者罹患选自以下组成的组的至少一种疾病或紊乱:糖尿病、肥胖、高胆固醇血症和高脂血症及代谢综合征。

26. 如权利要求23所述的方法,所述方法用于预防肥胖的进展。

27. 如权利要求23所述的方法,所述方法用于治疗肥胖。

28. 如权利要求23所述的方法,其中所述组合物经口服施用。

29. 如权利要求23所述的方法,其中在施用所述膳食组合物后,血糖水平的降低维持至

少一小时。

30. 如权利要求23所述的方法,其中所述组合物在进餐之前被施用。

31. 如权利要求23所述的方法,其中所述营养制品活性组分由咖啡提取物、豆类提取物和桑树提取物组成。

32. 如权利要求23所述的方法,其中所述膳食组合物还包含膳食纤维。

33. 一种用于预防和/或治疗需要其的受试者中的低血糖症或与低血糖症相关的状况的方法,所述方法包括将膳食组合物施用至需要其的所述受试者,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物和豆类提取物作为营养制品活性组分。

34. 如权利要求33所述的方法,其中所述状况为前驱糖尿病或糖尿病。

35. 如权利要求34所述的方法,其中所述预防为阻止前驱糖尿病或糖尿病的进展。

36. 如权利要求33所述的方法,其中所述状况为胰岛素耐受。

37. 如权利要求36所述的方法,其中所述预防为阻止胰岛素耐受的进展。

38. 如权利要求33所述的方法,所述方法用于治疗前驱糖尿病和糖尿病。

39. 如权利要求33所述的方法,所述方法用于治疗胰岛素耐受。

40. 如权利要求33所述的方法,其中所述组合物经口服施用。

41. 如权利要求33所述的方法,其中在施用所述膳食组合物后,预防和/或治疗低血糖症维持至少一小时。

42. 如权利要求33所述的方法,其中需要其的所述受试者具有低于70mg/dl的血糖水平。

43. 如权利要求33所述的方法,其中所述组合物在进餐之前被施用。

44. 如权利要求43所述的方法,其中所述餐包含具有高血糖指数的至少一种食物制品。

45. 如权利要求33所述的方法,其中所述营养制品活性组分由咖啡提取物、豆类提取物和桑树提取物组成。

46. 如权利要求33所述的方法,其中所述膳食组合物还包含膳食纤维。

47. 如权利要求33所述的方法,其中所述膳食组合物还包含阿拉伯糖。

用于降低血糖水平及用于体重管理的膳食组合物

发明领域

[0001] 本发明提供了膳食组合物,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物、豆类提取物、任选地膳食纤维及营养制品上可接受的载体(nutraceutically acceptable carrier)。本发明还提供了用于预防餐后高血糖症和低血糖症、高胰岛素血症的增加以及与其相关的疾病和紊乱包括内皮功能障碍(dysfunction)、炎性状况、氧化应激、高脂血症和连续性病理如胰岛素耐受、糖尿病、内脏肥胖、高血压(hypertension)和心血管疾病的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 人类中代谢紊乱的高发生率及其对健康和死亡率的相关影响对公共健康构成重大威胁。这些代谢紊乱除了其他的以外包括肥胖和II型糖尿病。然而,由于宣称的令人满意的疗效伴有许多副作用且长期作用不足以令人信服,目前用作针对与异常血糖水平相关的紊乱诸如糖尿病、肥胖、高胆固醇血症、高血糖症、餐后高血糖症和高脂血症的措施的药物是患者的严重负担(Bray等,Obesity,23(1):2-3,2015)。

[0004] 高血糖症和餐后高血糖症与增加的炎症因子和自由基的产生相关,所述增加的炎症因子和自由基的产生导致线粒体功能障碍(malfunction)和内皮网(endothelial reticulum)的氧化应激,导致为糖尿病以及与内脏肥胖相关的代谢综合征的主要原因的胰岛素耐受。然而,用于治疗或预防以上提及的紊乱的药物表现出副作用并且在长期使用中倾向于诱导耐受性的形成,导致不能预防葡萄糖稳态的持续恶化。

[0005] 随着最近几十年来认识到补充疗法的重要性的趋势,营养制品组合物作为在某些紊乱中的有利疗法受到极大关注。US 7,125,573公开了一种包含生咖啡豆提取物(raw coffee bean extract)和任选地一种或更多种其他添加物(包括桑叶)的组合物,及其用于降低高血压的用途。

[0006] US 2011/0052754公开了一种组合物,所述组合物包含以下组分的一种或更多种:(1)用于支持健康甲状腺功能的组分;(2)用于增加饱腹感的组分;(3)用于抑制碳水化合物摄取和利用的组分,诸如绿咖啡豆提取物、白芸豆提取物和桑树粉末提取物;(4)用于增加热量消耗的组分;以及(5)用于增加脂肪酸氧化由此改进瘦体(lean body)成分的组分。

[0007] US 2008/0254153公开了一种仅为水果或蔬菜或植物来源的水可提取的、亲脂性和非亲脂性生物活性组分的组合物,其中生物活性组分的特征与对应的整个水果或蔬菜的特征相似或相同,且其中水果、蔬菜或植物材料包括桑树和/或咖啡。该组合物用于治疗心血管疾病、癌症或糖尿病。

[0008] US 2007/0166320公开了一种包含用于预防/改善糖尿病和用于抑制血糖水平增加的剂的功能性食物,该剂包含干燥的茶树菇和至少一种另外的组分诸如桑叶,且该功能性食物可呈咖啡的形式。

[0009] 对在与异常血糖水平相关的疾病和紊乱中表现出显著治疗作用的膳食补充剂的组合物仍存在未满足的需求。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供了膳食组合物及其以下用途：用于维持平衡的葡萄糖水平和胰岛素水平、用于治疗与血糖水平相关的疾病包括餐后高血糖症中降低血糖水平、用于降低食物的血糖指数以及用于改善葡萄糖稳态。

[0012] 在一些实施方案中，组合物可改善血脂异常、改善动脉粥样硬化指数及改善脂肪肝。因此，本发明的方法可预防诸如以下的病理状况的形成或减弱诸如以下的病理状况：糖尿病、内脏肥胖、内皮功能障碍、低度炎症、氧化应激和代谢综合征。本发明的膳食组合物包含多种营养制品补充剂，包括白桑提取物、绿咖啡提取物、白豆提取物以及任选地纤维。

[0013] 本发明部分地基于通过将当单独使用时不发挥期望效果的营养制品补充剂组合获得的预料不到的有益作用。具体地，本发明的发明人已发现，桑树提取物、绿咖啡提取物和白豆提取物中的每一种以随机、不一致的方式减轻饲喂葡萄糖、蔗糖或淀粉的大鼠中的血糖症 (glycemia) (例如，实施例1)。然而，施用所有三种补充剂的组合在饲喂蔗糖、淀粉或高脂肪饮食的大鼠和在肥胖大鼠 (例如实施例2和3) 以及在健康受试者 (例如实施例7) 中则导致血糖显著降低。此外，出人意料地发现，桑树提取物、绿咖啡提取物和白豆提取物的特定组合与仅包含两种植物提取物的组合相比以及与三种植物提取物的其他组合相比是有益的 (例如实施例5)。出人意料地，本发明的膳食组合还诱导脂肪质量的显著降低，瘦体质量的显著增加及脂肪-肌肉质量比的显著降低。另外，本发明的营养制品组合物在健康受试者中在摄入具有高血糖指数 (high glycemic index) 的食物制品后发挥预料不到的减少低血糖发作的作用。

[0014] 在一些实施方案中，提供了一种膳食组合物，所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物、豆类提取物作为营养制品活性组分及营养制品上可接受的载体。

[0015] 在一些实施方案中，营养制品活性组分由咖啡提取物、豆类提取物和桑树提取物组成。

[0016] 在一些实施方案中，咖啡提取物为绿咖啡豆的提取物。在一些实施方案中，桑树提取物为白桑叶的提取物。

[0017] 在一些实施方案中，组合物还包含膳食纤维。在一些实施方案中，膳食纤维选自由以下组成的组：葡甘露聚糖、菊粉、洋车前草 (psyllium)、燕麦胶 (β 葡聚糖 (beta glucan))、瓜尔胶、果胶、大豆纤维、燕麦麸、黄原胶、环糊精 (cyclodextran)、低聚果糖、壳多糖、其衍生物及其组合。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0018] 在一些实施方案中，营养制品上可接受的载体包括以下的一种或更多种：甜味剂、调味剂、稀释剂、脂质体、脂质体基质和粘合剂。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0019] 在一些实施方案中，组合物还包含一种或更多种调味剂，诸如，肉桂。

[0020] 在一些实施方案中，组合物还包含匙羹藤 (*gymnema sylvestre*)。

[0021] 在一些实施方案中，组合物呈口服剂型。在一些实施方案中，组合物为锭剂、片剂、胶囊、可咀嚼剂型 (chewable dosage form)、食物棒、悬液、粉末、颗粒、糖浆或饮料。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0022] 在一些实施方案中，组合物为在溶解于饮品诸如水中之后即可使用的粉末形式或颗粒。

[0023] 在一些实施方案中，组合物还包含定时释放包衣 (time release coating)。在一

些实施方案中,定时释放包衣包含卵磷脂。

[0024] 在一些实施方案中,组合物还包含阿拉伯糖。

[0025] 在一些实施方案中,提供了一种用于维持需要其的受试者中的葡萄糖稳态的方法,所述方法包括将膳食组合物施用至受试者,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物和豆类提取物作为营养制品活性组分。

[0026] 在一些实施方案中,提供了一种用于维持需要其的受试者中的胰岛素稳态的方法,所述方法包括将膳食组合物施用至受试者,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物和豆类提取物作为营养制品活性组分。

[0027] 在一些实施方案中,提供了膳食组合物用于维持葡萄糖稳态的用途,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物和豆类提取物作为营养制品活性组分。

[0028] 在一些实施方案中,提供了膳食组合物用于维持胰岛素稳态的用途,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物和豆类提取物作为营养制品活性组分。

[0029] 在一些实施方案中,提供了一种用于降低需要其的受试者中的血糖水平的方法,所述方法包括将膳食组合物施用至受试者,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物和豆类提取物作为营养制品活性组分。

[0030] 在一些实施方案中,受试者罹患选自以下组成的组的疾病或紊乱:糖尿病、肥胖、高胆固醇血症、高血糖症、餐后高血糖症和高脂血症。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0031] 在一些实施方案中,降低血糖水平包括治疗前驱糖尿病和糖尿病、预防前驱糖尿病和糖尿病、治疗肥胖、治疗高胆固醇血症、治疗高脂血症以及治疗代谢综合征。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0032] 在一些实施方案中,降低血糖水平包括治疗前驱糖尿病。在一些实施方案中,降低血糖水平包括治疗糖尿病。在一些实施方案中,降低血糖水平包括预防糖尿病。在一些实施方案中,降低血糖水平包括预防前驱糖尿病。在一些实施方案中,降低血糖水平包括治疗肥胖。在一些实施方案中,降低血糖水平包括治疗高胆固醇血症。在一些实施方案中,降低血糖水平包括治疗高脂血症。在一些实施方案中,降低血糖水平包括治疗代谢综合征。

[0033] 在一些实施方案中,方法用于预防前驱糖尿病和糖尿病的进展。在一些实施方案中,方法用于治疗前驱糖尿病和糖尿病。

[0034] 在一些实施方案中,方法用于引起饱腹感。

[0035] 在一些实施方案中,组合物经口服施用。

[0036] 在一些实施方案中,在施用膳食组合物后,血糖水平的降低维持至少一小时。在一些实施方案中,在施用膳食组合物后,血糖水平的降低维持至少两小时。

[0037] 在一些实施方案中,组合物在进餐(intake of a meal)之前被施用。

[0038] 在一些实施方案中,提供了一种用于需要其的受试者中的体重管理的方法,所述方法包括将膳食组合物施用至受试者,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物、豆类提取物作为营养制品活性组分及营养制品上可接受的载体。

[0039] 在一些实施方案中,体重管理包括预防体重增加及诱导体重减轻。

[0040] 在一些实施方案中,受试者罹患选自以下组成的组的至少一种疾病或紊乱:糖尿病、肥胖、高胆固醇血症和高脂血症以及代谢综合征。每种可能性代表了本发明的单独的

实施方案。

[0041] 在一些实施方案中,方法用于预防肥胖的进展。在一些实施方案中,方法用于治疗肥胖。

[0042] 在一些实施方案中,组合物在进餐之前被施用。

[0043] 在一些实施方案中,提供了一种用于预防和/或治疗需要其的受试者中的低血糖症或与低血糖症相关的状况的方法,所述方法包括将膳食组合物施用至受试者,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物和豆类提取物作为营养制品活性组分。

[0044] 在一些实施方案中,状况为前驱糖尿病或糖尿病。在一些实施方案中,预防低血糖症包括阻止前驱糖尿病或糖尿病的进展。

[0045] 在一些实施方案中,所述低血糖症为反应性低血糖症。在一些实施方案中,所述方法用于预防反应性低血糖症。

[0046] 在一些实施方案中,状况为胰岛素耐受。在一些实施方案中,预防低血糖症包括阻止胰岛素耐受的进展。

[0047] 在一些实施方案中,方法还包括治疗前驱糖尿病或糖尿病。

[0048] 在一些实施方案中,方法还包括治疗胰岛素耐受。

[0049] 在一些实施方案中,在施用膳食组合物后,预防和/或治疗低血糖症维持至少一小时。在一些实施方案中,在施用膳食组合物后,预防和/或治疗低血糖症维持至少两小时。

[0050] 在一些实施方案中,需要其的受试者具有低于70mg/dl的血糖水平。在一些实施方案中,需要其的受试者具有低于65mg/dl的血糖水平。在一些实施方案中,需要其的受试者具有低于60mg/dl的血糖水平。

[0051] 在一些实施方案中,组合物在进餐之前被施用。在一些实施方案中,所述餐包含具有高血糖指数的至少一种食物制品。

[0052] 本发明的另外的实施方案、特征、优势和适用性的全部范围将从下文提供的详述和附图变得明显。然而,应该理解,尽管指出了本发明的优选实施方案,详述仅通过示例的方式提供,因为根据该详述,在本发明的精神和范围内的多种改变和修改将对本领域技术人员变得明显。

[0053] 附图简述

[0054] 图1描绘了在接受了以下的大鼠中在施用50%葡萄糖溶液后的葡萄糖耐受性测试:选自柚子(实心圆形)、苦瓜(空心三角形)、白桑(星号)、白豆(X)、绿咖啡(实心三角形)的植物提取物,阿拉伯糖(空心圆形),作为阳性对照的阿卡波糖(实心方形)以及作为阴性对照的水(菱形)。

[0055] 图2描绘了在接受了以下的大鼠中在施用50%蔗糖溶液后的葡萄糖耐受性测试:选自柚子、苦瓜、白桑、白豆、绿咖啡的植物提取物,阿拉伯糖,作为阳性对照的阿卡波糖以及作为阴性对照的水。

[0056] 图3描绘了在接受了以下的大鼠中在施用40%淀粉溶液后的葡萄糖耐受性测试:选自柚子、白桑、白豆、绿咖啡、苦瓜的植物提取物,以及作为阴性对照的水。

[0057] 图4描绘了在接受了以下的大鼠中在施用50%葡萄糖溶液后的葡萄糖耐受性测试:高剂量(1,000mg/kg体重)、中等剂量(500mg/kg体重;三角形)和低剂量(250mg/kg体重)的菠菜(类囊体)以及作为阴性对照的水。

[0058] 图5展示出在接受了以下的大鼠中在施用50%蔗糖溶液(A)或40%淀粉溶液(B)后的葡萄糖耐受性测试:植物提取物组合I、组合II、组合III,作为阳性对照的阿卡波糖以及作为阴性对照的水。

[0059] 图6示出了在饲喂50%蔗糖的大鼠中相对于阴性对照(水;100%)由阿卡波糖(阳性对照),绿咖啡、白豆和白桑的提取物以及植物提取物组合号I、II和III施加的血糖水平(AUC)。

[0060] 图7示出了在饲喂40%淀粉的大鼠中相对于阴性对照(水;100%)由阿卡波糖(阳性对照),绿咖啡、白豆和白桑的提取物以及植物提取物组合号I、II和III施加的血糖水平(AUC)。

[0061] 图8展示出在饲喂补充有类囊体(T)、植物提取物组合号1(P)以及类囊体与植物提取物组合号1的组合(TP)的高脂肪饮食(HF)的10周期间,具有饮食诱导的肥胖的大鼠中的体质量。

[0062] 图9展示出在饲喂补充有类囊体(T)、植物提取物组合号1(P)以及类囊体与植物提取物组合号1的组合(TP)的高脂肪饮食(HF)的10周期间,具有饮食诱导的肥胖的大鼠中的膳食摄入量。

[0063] 图10示出了相对于饲喂不含补充剂的高脂肪饮食的大鼠,饲喂补充有类囊体(T)、植物提取物组合号1(P)以及类囊体与植物提取物组合号1的组合(TP)的高脂肪饮食的大鼠中的血糖水平的降低。

[0064] 图11呈现了在饲喂高脂肪饮食(HF)、补充有纤维的高脂肪饮食(G)、以及补充有纤维和植物提取物组合号1的高脂肪饮食(GP)的组中期间的大鼠体质量。

[0065] 图12呈现了相对于饲喂不含补充剂的高脂肪饮食的大鼠,饲喂补充有纤维(G)、或纤维和植物提取物组合号1的组合(GP)的高脂肪饮食的大鼠中的血糖水平的降低。

[0066] 图13展示出在接受了以下的大鼠中在施用50%蔗糖溶液(A)或40%淀粉溶液(B)后的葡萄糖耐受性测试:植物提取物组合I、组合IV、组合V、组合VI、组合VII,以及作为阴性对照的水。

[0067] 图14示出了在饲喂50%蔗糖(A)或淀粉(B)的大鼠中相对于阴性对照(水;100%),由植物提取物组合号I和IV-VII施加的血糖水平(AUC)。

[0068] 图15A-15D示出了餐前摄入以下个体提取物的健康受试者在餐后的血糖浓度:白桑提取物(600mg)、白芸豆提取物(2,000mg)、绿咖啡提取物(800mg)及安慰剂(15A);白桑提取物(400mg)、白芸豆提取物(1,200mg)、绿咖啡提取物(400mg)及安慰剂(15B);白桑提取物(200mg)、白芸豆提取物(800mg)、绿咖啡提取物(200mg)及安慰剂(15C);以及菊粉+葡甘露聚糖(2+3g)、菊粉(5g)、类囊体(200mg)及安慰剂(15D)。

[0069] 图16A和16B示出了餐前摄入白桑提取物(600mg)、绿咖啡提取物(400mg)和白芸豆提取物(1,200mg)的组合(菱形)或安慰剂(方形)健康受试者在餐后的血糖浓度(16A)和胰岛素水平(16B)。

[0070] 图16C和16D示出了餐前摄入白桑提取物(600mg)、绿咖啡提取物(400mg)、白芸豆提取物(1,200mg)和葡甘露聚糖(3000mg)的组合(菱形)或安慰剂(方形)的健康受试者在餐后的血糖浓度(16C)和胰岛素水平(16D)。

[0071] 图17示出了在摄入安慰剂与150g面包(虚线,菱形)或100g面包(实线,方形)后的

健康受试者中的血糖浓度 (mg/dL)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0072] 图18示出了对应于图17的血糖的相对浓度。

[0073] 图19A和19B示出了在摄入以下后健康受试者中的血糖浓度 (mg/dL; 19A) 和相对浓度 (%) ; 19B) : 白桑提取物与100g面包 (方形, 实线), 白桑、绿咖啡和白芸豆提取物的组合与150g面包 (空心菱形, 实线), 安慰剂与100g面包 (实心圆形, 虚线) 及安慰剂与150g面包 (空心圆形, 虚线)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0074] 图20A和20B示出了在摄入以下后健康受试者中的血糖浓度 (mg/dL; 20A) 和相对浓度 (%) ; 20B) : 白桑提取物与100g面包 (方形, 实线), 白桑、绿咖啡和白芸豆提取物的组合与150g面包 (空心菱形, 实线), 安慰剂与100g面包 (实心圆形, 虚线) 及安慰剂与150g面包 (空心圆形, 虚线)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0075] 图21A和21B示出了在摄入150g面包和: 白芸豆提取物 (方形, 实线) 或白芸豆、白桑和绿咖啡提取物的组合 (空心菱形, 实线) 后健康受试者中的血糖浓度 (mg/dL; 21A) 和相对浓度 (%) ; 21B)。

[0076] 图22A和22B示出了在摄入150g面包和: 白芸豆提取物 (方形, 实线) 或白芸豆、白桑和绿咖啡提取物、菊粉及葡甘露聚糖的组合 (空心菱形, 实线) 后健康受试者中的血糖浓度 (mg/dL; 22A) 和相对浓度 (%) ; 22B)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0077] 图23A和23B示出了在摄入150g面包和: 绿咖啡提取物 (方形, 实线) 或白芸豆、白桑和绿咖啡提取物的组合 (空心菱形, 实线) 后健康受试者中的血糖浓度 (mg/dL; 23A) 和相对浓度 (%) ; 23B)。

[0078] 图24A和24B示出了在摄入150g面包和: 绿咖啡提取物 (方形, 实线) 或白芸豆、白桑和绿咖啡提取物、菊粉及葡甘露聚糖的组合 (空心菱形, 实线) 后健康受试者中的血糖浓度 (mg/dL; 24A) 和相对浓度 (%) ; 24B)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0079] 图25A和25B示出了在摄入150g面包和: 菊粉和葡甘露聚糖 (方形, 实线) 或白芸豆、白桑和绿咖啡提取物、菊粉及葡甘露聚糖的组合 (空心菱形, 实线) 后健康受试者中的血糖浓度 (mg/dL; 25A) 和相对浓度 (%) ; 25B)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0080] 图26A和26B示出了在摄入白芸豆、白桑和绿咖啡提取物的组合 (菱形) 或安慰剂 (方形) 然后摄入早餐薄片 (flakes) 与香草乳 (vanilla milk) 餐后健康受试者中的血糖浓度 (mg/dL; 26A) 和相对于在 $t=0$ 时空腹的浓度 (%) ; 26B)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0081] 图27A和27B示出了在摄入白芸豆、白桑和绿咖啡提取物的组合 (菱形) 或安慰剂 (方形) 然后摄入早餐薄片与香草乳餐后健康受试者中的胰岛素浓度 (IU/ml; 27A) 和相对于在 $t=0$ 时空腹的浓度 (%) ; 27B)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0082] 图28A和28B示出了在摄入白芸豆、白桑和绿咖啡提取物的组合 (菱形) 或安慰剂 (方形) 然后摄入蓝莓松饼和蓝莓酸奶餐后健康受试者中的血糖浓度 (mg/dL; 28A) 和相对于在 $t=0$ 时空腹的浓度 (%) ; 28B)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0083] 图29A和29B示出了在摄入白芸豆、白桑和绿咖啡提取物的组合 (菱形) 或安慰剂 (方形) 然后摄入蓝莓松饼和蓝莓酸奶餐后健康受试者中的胰岛素浓度 (IU/ml; 29A) 和相对于在 $t=0$ 时空腹的浓度 (%) ; 29B)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0084] 图30A和30B示出了在摄入白芸豆、白桑和绿咖啡提取物的组合 (菱形) 或安慰剂 (方形) 然后摄入面食 (pasta) 和乳酪餐后健康受试者中的血糖浓度 (mg/dL; 30A) 和相对于

在 $t=0$ 时空腹的浓度(%;30B)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0085] 图31A和31B示出了在摄入白芸豆、白桑和绿咖啡提取物的组合(菱形)或安慰剂(方形)然后摄入面食和乳酪餐后健康受试者中的胰岛素浓度(IU/ml;31A)和相对于在 $t=0$ 时空腹的浓度(%;31B)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0086] 图32A和32B示出了在摄入白芸豆、白桑和绿咖啡提取物的组合(菱形)或安慰剂(方形)然后摄入CocaCola®与Puffcorn™餐后健康受试者中的血糖浓度(mg/dL;32A)和相对于在 $t=0$ 时空腹的浓度(%;32B)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0087] 图33A和33B示出了在摄入白芸豆、白桑和绿咖啡提取物的组合(菱形)或安慰剂(方形)然后摄入可口可乐与Puffcorn™餐后健康受试者中的胰岛素浓度(IU/ml;33A)和相对于在 $t=0$ 时空腹的浓度(%;33B)。 $*p<0.05$; $**p<0.01$ 。

[0088] 详述

[0089] 本发明提供了一种膳食组合物,所述膳食组合物包含桑树提取物、绿咖啡提取物、白豆提取物及营养制品上可接受的载体。

[0090] 在一些实施方案中,本发明的膳食组合物不含人工添加的甜味剂或糖。在一些实施方案中,本发明的膳食组合物包含人工糖替代物。

[0091] 如本文使用的术语“糖替代物”、“甜味剂”、“人工甜味剂”和“人工糖替代物”指为组合物增加甜味的人工添加的剂,包括,但不限于,甜叶菊(stevia)、三氯蔗糖、糖精等。

[0092] 如本文使用的术语‘桑树提取物(mulberry extract)’包括但不限于白桑(white mulberry)(还称为白桑(Morus alba))提取物和来源于白桑的叶、果实、茎、枝或芽的提取物,其中桑树提取物富含1-脱氧野尻霉素(DNJ)。

[0093] 如本文使用的术语‘咖啡提取物’包括但不限于生的、任选地绿的咖啡豆提取物。在一些实施方案中,咖啡提取物为具有30%-70%绿原酸浓度的绿咖啡提取物。在一些实施方案中,咖啡提取物从阿拉比卡咖啡(C.Arabica)豆、罗布斯塔咖啡(C.robusta)豆、利比里亚咖啡(C.liberica)豆、阿拉布斯塔咖啡(C.arabusta)豆及其组合获得。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0094] 在一些实施方案中,生咖啡豆提取物通过溶剂提取咖啡豆来产生。在一些实施方案中,生咖啡豆提取物通过超临界流体(supercritical fluid)提取咖啡豆来产生。在一些实施方案中,生咖啡豆提取物通过用水和乙醇的混合物提取生咖啡豆来获得。

[0095] 如本文使用的术语‘豆类提取物(bean extract)’指包含非索那明(Phaseolamin)的白芸豆提取物。在一些实施方案中,将包含非索那明的白芸豆提取物的量针对淀粉酶抑制的活性单位进行标准化。

[0096] 术语‘膳食组合物(dietary composition)’指营养制品作为活性成分的组合物。营养制品指植物的提取物,所述植物包括本草植物、水果和蔬菜。

[0097] 如下文详述的,特别评价了与已知降低血糖的疗法例如阿卡波糖的作用相比,由本发明的膳食组合物发挥的有益作用。

[0098] 如本文使用的术语‘阿拉伯糖(arabinose)’指阿拉伯糖且主要地L-阿拉伯糖(自然界中阿拉伯糖的最常见形式),所述L-阿拉伯糖为先前由于选择性抑制肠的蔗糖酶活性被描述的天然的、吸收差的戊糖(5-碳单糖)。阿拉伯糖显著预防了如由膳食蔗糖诱导的肝中的脂肪生成酶活性和甘油三酯浓度的显著增加。阿拉伯糖饲喂显示降低附睾脂肪组织的

重量、血浆胰岛素和甘油三酯浓度,表明L-阿拉伯糖通常经由抑制调节肠的能够降低蔗糖和淀粉利用的酶活性并因此减弱脂肪生成。

[0099] 阿卡波糖,也称为**Glucobay®**、**Precose®**和**Prandase®**,是一种市售的抗糖尿病处方药物,用于治疗2型糖尿病,且在一些国家用于预防糖尿病。阿卡波糖的使用与主要为腹泻和肠胃气胀的副作用高度相关。

[0100] 用于从水果或植物材料中提取和收集生物活性成分的任何方法可用于获得要求保护的提取物,例如,在US 2008/0254153中公开的方法。

[0101] 在一些实施方案中,本发明的膳食组合物还包含膳食纤维。在一些实施方案中,膳食纤维为以下的任一种或更多种:葡甘露聚糖、菊粉、洋车前草、燕麦胶(β 葡聚糖)、瓜尔胶、果胶、大豆纤维、聚右旋糖酐(polydextran)、环糊精(cyclodextran)、低聚果糖、壳多糖及其衍生物和燕麦麸。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0102] 在一些实施方案中,本发明的膳食组合物呈控制释放剂型。在一些实施方案中,本发明的膳食组合物呈选自以下组成的组的控制释放剂型:延迟释放剂型、延长释放剂型、持续释放剂型、缓慢释放剂型及其组合。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0103] 在一些实施方案中,本发明的膳食组合物包含定时释放包衣。

[0104] 在一些实施方案中,本发明的膳食组合物还包含以下的一种或更多种:卵磷脂和聚烷基酰亚胺聚合物、脂质体和脂质体基质以及其他。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0105] 在一些实施方案中,本发明的膳食组合物呈适合于口服施用的口服剂型。在一些实施方案中,本发明的膳食组合物呈选自以下的口服形式:具有约0.1%至100%剂量的膳食补充剂(即主要成分)的胶囊、明胶胶囊、软胶囊、片剂、糖衣片剂、丸剂、糊剂或锭剂、胶剂、粉末、颗粒或可饮用的溶液或乳剂,诸如汤剂(soup)和喷射剂(shot),营养棒、糖浆或凝胶,其然后可用水直接服用或通过任何其他已知方法服用。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0106] 在一些实施方案中,膳食组合物以适合作为饮料制品和食物制品的补充剂的粉末形式提供,所述饮料制品和食物制品诸如乳状物、橙汁、矿泉水、酸奶、布丁、沙拉、汤以及其他。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0107] 在一些实施方案中,本发明的膳食组合物以适合于在水性溶液(包括适合的饮料)中重构的粉末形式提供,其中所述粉末形式包括脱水桑树提取物、脱水咖啡提取物、脱水豆类提取物及任选地脱水阿拉伯糖。粉末可容易地溶解于饮料制品或食物制品中,并且可以向其添加或不向其添加调味品。

[0108] 在一些实施方案中,营养制品组合物以颗粒形式提供。颗粒可用作饮料制品和食物制品的补充剂,所述饮料制品和食物制品诸如,乳状物、橙汁、矿泉水、酸奶、布丁、沙拉、汤以及其他。颗粒可容易地溶解于饮料制品或食物制品中,并且可以向其添加或不向其添加另外的调味品。

[0109] 膳食组合物还可包含甜味剂、稳定剂、抗氧化剂、添加剂、调味剂或着色剂。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0110] 在一些实施方案中,组合物还包含调味剂,包括但不限于甜味剂(例如阿斯巴甜(Aspartame))、肉桂、精油提取物、不含醇的调味提取物、非人工的水果调味品、人工提取物

及其组合和/或其提取物。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0111] 用于制备口服形式的方法是常识。如果需要,片剂可以是包衣或未包衣的。适合的制片(tableting)程序包括在Perry's Chemical Engineer's Handbook(第4版1963)和在Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets,卷1和2(Marcel Dekker 1980)中一般描述的那些程序以及其他。组合物还可以以胶囊形式被施用。每个剂量的大小和向患者给药的间隔有效地确定了片剂或胶囊的尺寸和形状。本发明偏向于每个片剂或胶囊包含预定量的活性成分以简化受试者的治疗。

[0112] 在一些实施方案中,提供了一种用于降低需要其的受试者中的血糖水平的方法,所述方法包括将膳食组合物施用至需要其的受试者,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物、豆类提取物作为营养制品活性组分及营养制品上可接受的载体。

[0113] 在一些实施方案中,本发明的方法用于改善高血糖症。在一些实施方案中,本发明的方法用于改善餐后高血糖症。在一些实施方案中,本发明的方法用于维持葡萄糖稳态。

[0114] 在一些实施方案中,本发明的方法用于治疗或预防与高血糖症相关的病理状况,诸如,氧化应激和炎性状况,包括具有病状的炎症,诸如,糖尿病(胰岛素耐受)、内皮功能障碍、高脂血症、脂肪肝、心血管疾病、内脏肥胖、异位脂肪沉积(例如在骨骼肌、肝、心外膜组织、心包组织中)和脂肪细胞的功能障碍。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0115] 如本文使用的术语‘糖尿病’包括I型糖尿病和2型糖尿病并且与I型糖尿病和2型糖尿病是可互换的。糖尿病为一种代谢紊乱,其以高血糖水平或低葡萄糖耐受性为特征,并且估计其影响8%的美国人口。糖尿病还与由于以下的较高死亡风险显著相关:血管疾病、癌症、肾脏疾病、传染病、外部原因、故意自伤害、神经系统紊乱及慢性肺部疾病。估计其中受试者表现出中心性肥胖和至少两种其他代谢性紊乱(诸如高胆固醇、高血压(high blood pressure)或糖尿病)的代谢综合征影响25%的美国人口。肥胖增加了II型糖尿病、高血压(hypertension)、心血管疾病、癌症、胆结石、肾功能障碍、关节和关节骨架紊乱和神经退行性疾病(诸如,痴呆、年龄依赖性认知减退)以及其他疾病的可能性。

[0116] 如本文使用的术语‘肥胖’包括所有形式的异常体重和体重增加,区别在于超重指BMI 25-30kg/m²;肥胖指BMI在30kg/m²至35kg/m²的范围内,且病态肥胖指BMI高于35kg/m²。估计肥胖和超重影响约65%的美国成年人口。

[0117] 在一些实施方案中,方法用于引起饱腹感。

[0118] 术语‘饱腹感(satiety)’指可由某些食物诸如富含脂肪的食物引起的食欲控制。饱腹感与饥饿的缺乏和/或感觉饱的感觉相关。如本文使用的引起饱腹感主要指在正常分量的餐(normal-sized meal)后为饱的感觉。

[0119] 在一些实施方案中,方法用于降低餐后胰岛素水平。

[0120] 在一些实施方案中,提供了一种用于预防和/或治疗需要其的受试者中的低血糖症或与低血糖症相关的状况的方法,所述方法包括将膳食组合物施用至受试者,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物和豆类提取物作为营养制品活性组分。

[0121] 在一些实施方案中,本发明的方法用于改善低血糖症。在一些实施方案中,本发明的方法用于改善餐后低血糖症。在一些实施方案中,本发明的方法用于治疗或预防与低血糖症相关的病理状况,诸如,胰岛素耐受、糖尿病、前驱糖尿病、高胰岛素血症及焦虑。每种可能性代表了本发明的单独的实施方案。

[0122] 在一些实施方案中,改善低血糖症包括维持胰岛素稳态。在一些实施方案中,改善低血糖症包括降低胰岛素水平。

[0123] 应理解的是,通常,胰岛素水平不仅仅与糖水平相关,并因此,血糖的降低可能不必然引起胰岛素水平的降低。糖降低可通过额外的胰岛素分泌来施加,这并不是在下文描述的大部分实施例中的情况。因此,除了降低血糖水平以外,膳食组合物还引起胰岛素水平的降低。该作用在临床上高度期望的,因为已知高水平的胰岛素引起严重的病理。

[0124] 如本文使用的术语“低血糖症”、“反应性低血糖症”或“餐后低血糖症”是可互换的,并且指在非糖尿病受试者中的高碳水化合物餐之后发生的由症状性低血糖的反复发作代表的医学状况。不受任何理论或机制的束缚,低血糖症可能是由食物引发的过量胰岛素释放的结果,其继续在来源于餐的葡萄糖的消化之后还在继续。低血糖症的其他原因可能是体内产生的过量胰岛素(高胰岛素血症)、先天性代谢缺陷、药物和毒物、醇、激素缺乏、长期饥饿、与感染和器官衰竭相关的代谢改变。

[0125] 界定低血糖症的血糖水平可对于不同的人、在不同的情况下以及出于不同的目的而不同。然而,大部分健康成人维持高于约72mg/dl的空腹血糖水平,并且当葡萄糖降至低于该水平时发展低血糖症的症状。在一些实施方案中,低血糖症指血糖水平低于75mg/dl。在一些实施方案中,低血糖症指血糖水平低于70mg/dl。在一些实施方案中,低血糖症指血糖水平低于65mg/dl。在一些实施方案中,低血糖症指血糖水平低于60mg/dl。在一些实施方案中,低血糖症指血糖水平低于55mg/dl。在一些实施方案中,低血糖症指血糖水平低于50mg/dl。

[0126] 在一些实施方案中,与低血糖症相关的状况包括糖尿病、前驱糖尿病和胰岛素耐受。

[0127] 在一些实施方案中,预防低血糖症可包括阻止前驱糖尿病或糖尿病的进展。

[0128] 在一些实施方案中,预防低血糖症可包括阻止胰岛素耐受的进展。

[0129] 在一些实施方案中,方法还可包括治疗前驱糖尿病或糖尿病。

[0130] 在一些实施方案中,方法还可包括治疗胰岛素耐受。

[0131] 在一些实施方案中,在施用膳食组合物后,预防和/或治疗低血糖症可维持至少一小时。在一些实施方案中,在施用膳食组合物后,预防和/或治疗低血糖症维持至少两小时。

[0132] 在一些实施方案中,用于治疗或预防低血糖症的组合物在进餐之前被施用。在一些实施方案中,所述餐包含具有高血糖指数的至少一种食物制品。

[0133] 在一些实施方案中,提供了膳食组合物用于降低血糖水平的用途,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物、豆类提取物作为营养制品活性组分及营养制品上可接受的载体。

[0134] 在一些实施方案中,提供了膳食组合物用于管理体重增加从而减轻体重和/或维持可接受的体重的用途,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物、豆类提取物作为营养制品活性组分及营养制品上可接受的载体。

[0135] 在一些实施方案中,提供了膳食组合物用于治疗低血糖症及与其相关的疾病或紊乱的用途,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物和豆类提取物作为营养制品活性组分及营养制品上可接受的载体。

[0136] 在一些实施方案中,提供了膳食组合物用于维持血糖稳态的用途,所述膳食组合

物包含桑树提取物、咖啡提取物、豆类提取物作为营养制品活性组分及营养制品上可接受的载体。

[0137] 在一些实施方案中,提供了膳食组合物用于维持胰岛素稳态的用途,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物、豆类提取物作为营养制品活性组分及营养制品上可接受的载体。

[0138] 如本文使用的术语‘葡萄糖稳态’主要指餐后葡萄糖稳态,换言之,为平衡的且不会达到分别与高血糖症或低血糖症相关的极高或极低葡萄糖水平的血糖水平。通常,人中的葡萄糖稳态指在餐前在70mg/dL至130mg/dL范围内的且在餐后不超过180mg/dL的血糖水平。在非糖尿病中,餐后葡萄糖通常不超过140mg/dL,且通常维持在约100mg/dL。

[0139] 如本文使用的术语‘胰岛素稳态’主要指为平衡的且不会达到与病理相关的极高或极低水平的胰岛素水平。通常,平衡的胰岛素水平在55pmol/L至80pmol/L的范围内并且不超过100IU/ml。

[0140] 在一些实施方案中,提供了一种用于在需要其的受试者中管理体重增加、预防过度体重增加和/或引起体重减轻的方法,所述方法包括将膳食组合物施用至需要其的受试者,所述膳食组合物包含桑树提取物、咖啡提取物、豆类提取物作为营养制品活性组分以及营养制品上可接受的载体。

[0141] 如本文使用的术语‘体重增加’指哺乳动物在营养不良、异常代谢、绝经后、使用抗精神病药、阉割、雄性睾酮下降、卵巢切除术和卵巢子宫切除术以及其他之后通常发生的体重增加。

[0142] 术语‘过重(excess weight)’可指超过期望的BMI的体质量。

[0143] 本发明的膳食组合物适合于定期地施用,包括但不限于,每日、每周及每两周施用。

[0144] 以下实施例为了更充分地说明本发明的一些实施方案而呈现。然而,它们不应以任何方式被解释为限制本发明的宽泛的范围。

实施例

[0145] 实施例1:单一植物提取物对体内餐后血糖水平的作用

[0146] 对96只雄性Wistar大鼠进行实验,所述大鼠具有 381.2 ± 16.6 g的平均体重,被饲养在Olsztyn的IARFR PAS处。每个研究组由12只大鼠组成。将动物保持在约22℃的恒温、约60%的受控制的相对湿度及适当的光照(日/夜,12/12小时)的通风房间中的单独笼中。在实验时期期间,用标准实验室啮齿动物混合物饲喂动物。在第一次测量血糖水平之前,将大鼠剥夺食物12小时,同时维持恒定的水汲取。在实验当天,将大鼠称重,并经由在尾端处的解剖刀切口进行空腹血糖测量。然后,动物经由胃管接受预定量的植物提取物的水性溶液、用作阳性对照(PC)的阿卡波糖或用作阴性对照(NC)的水。所有植物提取物由MarMar Investment以溶液形式提供,并且根据以下剂量被施用:

[0147] -白桑提取物(桑树(mulberry)):每1kg体重120mg

[0148] -豆类提取物:每1kg体重100mg

[0149] -绿咖啡提取物(咖啡):每1kg体重20mg

[0150] -苦瓜提取物(瓜):每1kg体重150mg

[0151] -柚子提取物:每1kg体重100mg

[0152] -阿卡波糖制品:每1kg体重35mg

[0153] -阿拉伯糖制品:每1kg体重25mg。

[0154] 制备提取物溶液,使得施用至称重为350g的样品动物的液体的量为1mL。以相同方式/体积将水施用至对照组。在施用提取物5分钟之后,每只大鼠经由胃管以2g/kg体重的量接受50%蔗糖水性溶液。使用Accu-Chek Go (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) 血糖仪 (glucometer) 和测试条在15分钟、30分钟、60分钟、90分钟、120分钟和180分钟 (从施用葡萄糖溶液起计数) 之后进行随后的血糖水平测量。

[0155] 为了适当解释结果,进行使用学生t检验 (Student's t-test) 的统计分析。将对于特定制品获得的每个结果与在阴性对照 (水) 组中获得的类似结果进行比较。结果示于下文表1中。

[0156] 表1. 单独的植物提取物对葡萄糖耐受性测试的作用

[0157]

葡萄糖							
时间 (分钟)	0	15	30	60	90	120	180
水	94.1±7.33	176.4±26.62	161.6±16.54	157.1±8.24	149.9±9.87	142.7±15.63	111.0±13.00
阿卡波糖	95.6±6.37	168.9±16.33	163.3±22.35	158.0±12.91	157.6±10.20	137.7±10.07	106.8±8.59
咖啡	95.0±6.71	155.8±15.08	140.9±16.25	140.2±11.58	142.5±10.44	135.6±9.63	110.0±8.68
豆类	91.9±5.66	150.8±15.59	144.5±17.21	146.6±9.16	148.7±9.51	136.0±7.68	107.5±9.71
桑树	93.2±4.91	157.0±26.39	139.2±12.98	148.0±12.37	143.2±14.09	131.7±11.69	110.7±11.50
柚子	93.2±6.90	151.2±16.56	150.5±18.67	155.5±7.34	151.6±8.17	141.9±7.49	107.6±6.65
瓜	95.7±6.37	190.3±17.80	150.7±20.75	157.8±10.16	143.6±10.52	135.9±14.56	111.8±13.67
阿拉伯糖	96.0±3.62	170.9±19.55	157.1±20.27	148.2±18.33	152.2±11.19	137.0±8.96	111.6±14.42
蔗糖							
时间 (分钟)	0	15	30	60	90	120	180
水	94.1±6.19	157.6±21.74	141.2±15.27	136.5±7.49	130.1±8.83	121.5±9.06	112.2±6.81
阿卡波糖	94.2±7.43	120.0±15.80	114.9±14.48	100.1±7.28	95.5±6.17	94.6±6.02	90.0±6.21
咖啡	93.7±5.82	138.9±11.29	123.6±5.93	124.4±5.93	125.9±7.50	121.1±7.06	115.2±8.13
豆类	93.5±6.52	135.2±15.21	129.8±11.20	126.5±7.42	121.0±7.16	118.8±7.41	107.6±4.50
桑树	96.2±6.57	128.8±16.08	133.8±12.69	121.3±4.19	116.5±5.13	113.7±5.85	108.5±5.28
柚子	92.7±3.94	143.7±15.18	131.5±11.12	128.2±12.04	123.7±9.49	119.2±6.26	106.7±5.19
瓜	95.8±3.94	140.9±15.83	132.8±6.85	129.7±8.96	127.3±8.60	120.0±7.19	115.8±6.73
阿拉伯糖	94.7±7.31	135.4±14.68	132.9±15.65	132.9±9.06	131.7±7.55	125.4±6.52	123.0±7.25
淀粉							
时间 (分钟)	0	15	30	60	90	120	180
水	91.2±2.82	128.7±7.64	130.6±6.67	124.5±9.22	118.5±7.68	114.0±6.74	105.2±7.27
阿卡波糖	93.5±6.36	120.0±14.97	114.9±14.48	100.1±7.28	95.5±6.17	94.6±6.02	90.0±7.03
咖啡	93.4±4.74	125.1±11.16	123.7±9.84	118.8±8.96	111.5±7.33	113.2±5.12	105.5±4.78
豆类	90.9±5.92	141.2±18.84	130.4±9.14	123.0±9.05	119.3±6.91	115.6±5.74	105.1±6.37
桑树	91.1±5.20	119.2±8.75	120.5±7.66	116.7±10.36	111.4±5.40	108.1±5.68	98.5±4.12
柚子	92.0±5.51	120.8±10.04	124.7±8.57	117.7±7.44	115.8±6.06	110.7±5.67	103.8±7.31
瓜	92.9±5.84	124.8±8.97	130.7±10.91	117.9±8.59	113.8±9.68	107.5±8.09	106.4±6.64
阿拉伯糖	90.9±5.92	116.3±8.88	123.5±12.49	110.9±7.28	111.5±4.19	106.3±6.54	100.1±6.33

[0158] 图1至3展示出所有葡萄糖耐受性测试,表示在施用50%葡萄糖溶液 (图1)、50%蔗

糖溶液(图2)和40%淀粉溶液(图3)之后的不同时间点的血糖水平,如在饲喂补充有单独的植物提取物:柚子、苦瓜、白桑、绿咖啡,阿拉伯糖,阿卡波糖(阳性对照)的饮食的大鼠中所测量的。没有任何补充剂的水用作阴性对照。经历耐受性测试的所有大鼠组中的空腹血糖水平的范围在90.9mg/dL和96.2mg/dL之间。

[0159] 图4展示出葡萄糖耐受性测试,表示在接受高剂量、中等剂量和低剂量(分别为1000mg/kg体重、500mg/kg体重和250mg/kg体重)的菠菜类囊体的大鼠中在施用50%葡萄糖溶液之后的不同时间点的血糖水平。没有任何补充剂的水用作阴性对照。经历耐受性测试的所有大鼠组中的空腹血糖水平范围为约90mg/dL至95mg/dL。

[0160] 总之,结果表明,当单独地施用,每种植物提取物对葡萄糖水平施加不一致的且在一定程度上随机的作用。至多,测试的植物提取物仅在早期时间点(与阿卡波糖相比)降低血糖水平。然而,在施用单独的植物提取物后的血糖水平远高于接受阿卡波糖的大鼠中的血糖水平。

[0161] 实施例2:植物提取物组合降低体内血糖水平

[0162] 在用50只雄性Wistar大鼠进行的实验中测试植物提取物组合的作用,所述大鼠具有 294.9 ± 21.0 g的平均体重,被饲养在Olsztyn的IARFR PAS处。每个研究组由10只大鼠组成。将大鼠保持在约22℃的恒温、约60%的受控制的相对湿度及适当的光照(日/夜,12/12小时)下通风的单独笼中。在实验时期期间,用标准实验室啮齿动物混合物饲喂大鼠。在第一次测量血糖水平之前,将大鼠剥夺食物12小时,同时维持恒定的水汲取。在实验当天,将大鼠称重,并经由在尾端处的解剖刀切口进行空腹血糖测量。然后,向大鼠施用水(阴性对照)、如下的阿卡波糖(阳性对照)或预定的植物提取物组合的水性溶液:

[0163] -阿卡波糖制品:每1kg体重35mg。

[0164] -组合I:白桑提取物(每1kg体重120mg)+豆类提取物(每1kg体重100mg)+绿咖啡提取物(每1kg体重20mg)。

[0165] -组合II:白桑提取物(每1kg体重120mg)+绿咖啡提取物(每1kg体重20mg)+阿拉伯糖制品(每1kg体重25mg)。

[0166] -组合III:白桑提取物(每1kg体重120mg)+豆类提取物(每1kg体重100mg)+绿咖啡提取物(每1kg体重20mg)+阿拉伯糖制品(每1kg体重25mg)。

[0167] 制备提取物的溶液,使得施用至称重为350g的动物的液体的体积为1mL。以类似的方式将水施用至对照组。在施用提取物5分钟之后,每只大鼠以2g/kg体重的量接受50%蔗糖水性溶液(A)或以2g/kg体重的量接受40%淀粉水性溶液(B)。使用Accu-Chek Go (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)血糖仪和测试条在15分钟、30分钟、60分钟、90分钟、120分钟和180分钟(从施用蔗糖溶液起计数)之后进行随后的血糖水平测量。

[0168] 为了适当解释结果,进行使用学生t检验的统计分析。将对于特定制品获得的每个结果与在阴性对照(水)组中获得的类似结果进行比较。结果示于下文表2和图5A-5B中。

[0169] 表2.植物提取物组合对大鼠中的血糖的作用

[0170]

蔗糖							
时间(分钟)	0	15	30	60	90	120	180
水	82.7±4.32	155.6±10.4	152.1±12.1	151.4±6.46	142.2±5.18	128.0±7.71	113.1±6.08
阿卡波糖	84.7±4.81	112.2±8.58	121.1±8.93	116.0±6.87	110.2±6.51	109.0±4.66	101.1±5.34
组合I	87.4±9.55	113.0±9.70	130.8±6.40	123.7±7.07	121.0±7.51	116.6±7.91	113.5±6.70
组合II	89.3±9.29	123.8±7.59	128.3±8.06	122.4±5.62	120.2±6.49	115.5±6.68	110.6±6.11
组合III	83.9±6.72	121.4±9.65	132.0±8.89	127.5±5.89	122.0±5.45	119.9±6.83	111.6±9.13

淀粉							
时间(分钟)	0	15	30	60	90	120	180
水	89.2±7.68	118.5±7.96	125.5±8.26	121.7±4.85	120.3±6.46	118.3±6.11	109.8±7.71
阿卡波糖	89.7±6.09	105.5±9.74	104.6±4.24	97.3±7.18	98.3±6.09	94.8±6.01	88.7±4.87
组合I	89.0±5.33	113.2±8.29	117.9±6.47	113.8±4.59	110.7±5.49	106.2±7.14	94.1±6.24
组合II	92.2±4.31	115.5±6.94	117.0±6.46	112.4±6.16	110.9±9.20	108.3±8.60	96.5±5.56
组合III	87.8±3.70	112.1±8.18	115.2±7.72	113.7±10.5	107.1±6.41	107.3±7.76	92.5±11.3

[0171] 经历蔗糖耐受性测试的所有大鼠组中的空腹血糖水平的范围在82.7mg/dL至89.3mg/dL之间。

[0172] 如图5A和5B中示出的,出人意料地发现,在施用每种植物提取物组合后,观察到血糖水平的显著较温和的波动,其在施用50%蔗糖(图5A)或40%淀粉(图5B)的溶液之后持续超过两小时。事实上,接受植物提取物组合的大鼠中的血糖水平与接受抗糖尿病药物阿卡波糖的大鼠中的血糖水平是可比的。此外,接受植物提取物组合的大鼠中的血糖水平显著低于对照组(水)中的血糖水平。

[0173] 出乎意料地,包含白桑提取物(每1kg体重120mg)、豆类提取物(每1kg体重100mg)和绿咖啡提取物(每1kg体重20mg)的组合I(三角形)抑制了在测试开始后15分钟测量的血糖的初始爆发至与阿卡波糖相同的水平,而除了组合I的组分以外包含每1kg体重25mg阿拉伯糖的组合III(星号)具有稍微降低的初始作用。

[0174] 此外,与绿咖啡和白桑的单一提取物相比,当将植物提取物的组合施用至饲喂50%蔗糖(图6)或40%淀粉(图7)的大鼠时,由与对照(水)相比的%-曲线下面积(AUC)中的降低表示的整个测试期间的血糖水平的总体降低显著被改进,并类似于在阿卡波糖施用后获得的AUC。

[0175] 实施例3:植物提取物组合降低肥胖大鼠中的血糖水平

[0176] 为了评价作为膳食补充剂的植物提取物的施用是否能够积极地影响饲喂高脂肪饮食的动物中的血糖水平,在两个阶段进行体内实验:初始阶段和测试阶段,每个阶段持续10周。在初始阶段期间,对源于IARFR动物屋的单一群体(a single pack)的约35天龄的40只Wistar大鼠的组饲喂由以下组成的商业高脂肪饮食C 1090-45(Altromin GmbH,Lage, Germany):21%粗蛋白、22%粗脂肪、3.95%粗纤维和5.1%粗灰分。对来自相同群体(pack)且具有相同鼠龄的10只大鼠的第二组饲喂由以下组成的商业低脂肪饮食C 1090-10(Altromin GmbH,Lage,Germany):21%粗蛋白、3.9%粗脂肪、4.0%粗纤维和4.7%粗灰分。以上饮食在从单独组分获得的代谢能(ME)方面显著不同。在本实验中使用的饮食的详细信息示于下文表3中。

[0177] 表3.膳食组成(%)

	成分/饮食	[0178]				
		K	HF	T	P	TP
	酪蛋白	22.5	22.5	22.5	22.5	22.5
	纤维素	5	5	5	5	5
	油	5	-	-	-	-
	猪油	-	24	24	24	24
	维生素混合物 ¹	1	1	1	1	1
	矿物质混合物 ¹	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
	氯化胆碱	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	DL-甲硫氨酸	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	玉蜀黍淀粉	62.6	43.6	41.95	42.808	41.158
	类囊体	-	-	1.65	-	1.65
	白桑提取物	-	-	-	0.396	0.396
	豆类提取物	-	-	-	0.330	0.330
	绿咖啡提取物	-	-	-	0.066	0.066
[0179]						
			膳食能量(%)			
	蛋白	23	19	19	19	19
	碳水化合物	65	36	36	36	36
	脂肪	12	45	45	45	45

[0180] ¹AIN-93MX和AIN-93VM,组成符合美国营养学会(the American Institute of Nutrition)的推荐(Reeves,1997)

[0181] 在10周初始营养时期(第一时期)后,将饲喂低脂肪饮食的大鼠用作对照组(K;n=10),而将饲喂高脂肪饮食的动物分成4个研究组(每组10只大鼠)。HF组继续接受高脂肪饮食,T组接受补充有类囊体(500mg/kg体重)的高脂肪饮食,P组接受补充有植物提取物组合I(白桑120mg/kg体重、豆类100mg/kg体重、绿咖啡20mg/kg体重)的高脂肪饮食,且TP组接受补充有类囊体和植物提取物组合I两者的高脂肪饮食。在10周试验阶段(第二时期)期间,对动物饲喂由DBFoF团队制备的饮食。

[0182] 在结束实验之前,将大鼠剥夺食物10-12小时。在实验结束当天,根据DBFoF的规定程序和关于实验室动物的适当推荐,通过腹腔内注射赛拉嗪和氯胺酮的混合物来处死动物。将血液样品从尾部的腔静脉收集到肝素化的管中。离心肝素化的血液(350×g,10min,4℃),并且分离血浆并储存在-20℃直到分析。使用比色法确定葡萄糖(GL)的水平。

[0183] 在第二时期期间评价体质量和膳食摄入量,并将结果总结在下文表4和图8-9中。统计分析使用STATISTICA v.8.0包(StatSoft Corp.,Kraków)进行。使用单因素ANOVA分析来评价膳食组合物对分析的参数的作用。由于测量的变化性,将结果表示为平均值与总体平均值标准误差(standard error of means,SEM)。总体SEM通过以下来计算:将所有组中的平均值的标准偏差(standard deviation)除以参与实验的动物总数的平方根。采用P≤0.05的显著性水平用于统计学显著性分析。

[0184] 表4.在第二时期期间的体质量(BM)和膳食摄入量(D.I.)

饮食/参数	K	HF	T	P	TP	SEM	P
第1周							
BM (g)	360.9 ^b	391.6 ^a	390.3 ^a	386.3 ^{ab}	385.4 ^{ab}	4.074	0.029
D.I.(g/大鼠/天)	125.8	116.7	117.1	123.5	126.4	1.674	0.100
第2周							
BM (g)	371.3 ^b	402.3 ^a	404.2 ^a	399.6 ^a	398.8 ^a	4.216	0.022
D.I.(g/大鼠/天)	129.9 ^a	104.7 ^b	106.0 ^b	108.1 ^b	104.7 ^b	1.990	0.000
第3周							
BM (g)	381.0 ^b	414.6 ^a	415.4 ^a	410.5 ^a	412.5 ^a	4.333	0.019
D.I.(g/大鼠/天)	136.2 ^a	111.7 ^b	107.3 ^b	108.7 ^b	106.5 ^b	1.931	0.000
第4周							
BM (g)	392.9 ^b	426.4 ^a	427.3 ^a	420.4 ^a	425.0 ^a	4.445	0.023
D.I.(g/大鼠/天)	128.9 ^a	112.1 ^b	106.7 ^b	104.6 ^b	105.9 ^b	1.672	0.000
第5周							
BM (g)	395.2 ^b	436.3 ^a	435.0 ^a	426.9 ^a	435.5 ^a	4.793	0.008
D.I.(g/大鼠/天)	122.0 ^a	108.8 ^b	101.3 ^{bc}	100.4 ^c	104.7 ^{bc}	1.590	0.000
第6周							
BM (g)	396.9 ^b	439.9 ^a	440.0 ^a	430.2 ^a	441.2 ^a	4.851	0.004
D.I.(g/大鼠/天)	123.1 ^a	104.4 ^b	99.4 ^c	97.2 ^b	102.6 ^b	1.711	0.000
第7周							
BM (g)	403.6 ^b	449.5 ^a	447.9 ^a	437.9 ^a	449.2 ^a	4.754	0.002
D.I.(g/大鼠/天)	127.6 ^a	106.4 ^b	100.2 ^b	99.9 ^b	102.7 ^b	1.797	0.000
第8周							
BM (g)	411.3 ^b	456.0 ^a	456.5 ^a	447.2 ^a	460.0 ^a	4.919	0.002
D.I.(g/大鼠/天)	129.3 ^a	108.9 ^b	105.5 ^b	105.4 ^b	105.4 ^b	1.692	0.000
第9周							
BM (g)	419.9 ^b	473.1 ^a	467.8 ^a	458.8 ^a	468.0 ^a	5.131	0.001
D.I.(g/大鼠/天)	128.3 ^a	115.9 ^b	101.5 ^c	105.1 ^c	98.6 ^c	1.877	0.000
第10周							
BM (g)	426.9 ^b	484.4 ^a	476.2 ^a	468.9 ^a	475.4 ^a	5.220	0.002
D.I.(g/大鼠/天)	119.1 ^a	101.7 ^b	94.4 ^b	96.2 ^b	93.9 ^b	2.182	0.000
第1-10周的摄入量	1270 ^a	1091 ^b	1039 ^b	1050 ^b	1051 ^b	15.71	0.000

[0186] ^aSEM: 平均值标准误差, 所有大鼠的SD除以大鼠总数n=50的平方根。

[0187] ^b在同一行内具有不同上标索引字母的平均值在P≤0.05时有差异。

[0188] 如在表4以及对应的图8和9中示出的数据所表明的, 在高脂肪组间, 在HF组, 即, 具有不含植物提取物补充剂的饮食的组中观察到最高的最终体质量(484.4g)。此外, 在接受补充有植物提取物组合号I的高脂肪饮食的P组中观察到最低的最终体质量(468.9g)。此外, 与未补充的高脂肪饮食(HF)相比, 补充有植物提取物(P、T和TP)的所有饮食中的膳食摄入量显著更低, 表明用本发明的植物提取物组合补充饮食引起饱腹感。

[0189] 此外, 在接受补充有组合号I的植物提取物(P)的高脂肪饮食的大鼠中, 观察到血糖水平的17%的降低(图10)。类似地, 接受补充有类囊体(T)的高脂肪饮食的大鼠显示血糖水平的13%的降低(图10)。出人意料地, 补充有类囊体和植物提取物两者(TP)的高脂肪饮食导致血糖水平的显著的20%的降低(图10)。

[0190] 实施例4: 植物提取物组合和/或膳食纤维对饮食诱导的肥胖大鼠中的血糖水平、体质量和膳食摄入量的作用

[0191] 为了评价植物提取物和/或膳食纤维的施用是否能够积极地影响饲喂高脂肪饮食的大鼠中的血糖水平, 基本上如实施例3中描述的进行体内测定。饮食的组成示于下文表5中。

[0192] 表5. 饮食组成(%)

成分/饮食	K	HF	G	GP
酪蛋白	22.5	22.5	22.5	22.5
纤维素	5	5	5	5
油	5	-	-	-
猪油	-	24	24	24
维生素混合物	1	1	1	1
矿物质混合物	3.5	3.5	3.5	3.5
氯化胆碱	0.2	0.2	0.2	0.2
DL-甲硫氨酸	0.2	0.2	0.2	0.2
[0193] 玉蜀黍淀粉	62.6	43.6	42.01	41.268
葡甘露聚糖	-	-	0.954	0.954
菊粉	-	-	0.636	0.636
白桑提取物	-	-	-	0.371
豆类提取物	-	-	-	0.309
绿咖啡提取物	-	-	-	0.062
膳食能量(%)				
蛋白	23	19	19	19
碳水化合物	65	36	36	36
脂肪	12	45	45	45

[0194] 在10周初始营养时期(第一时期)后,将饲喂低脂肪饮食的大鼠用作对照组(K;n=10),而将饲喂高脂肪饮食的动物分成3个研究组(每组10只大鼠)。HF组继续接受高脂肪饮食,G组接受补充有膳食纤维(60%w/w葡甘露聚糖、40%w/w菊粉,514mg/kg体质量)的高脂肪饮食,且GP组接受补充有植物提取物组合I(白桑120mg/kg体质量、豆类100mg/kg体质量、绿咖啡20mg/kg体质量)和膳食纤维的高脂肪饮食(第二时期)。在第二时期期间评价体质量和膳食摄入量,并将结果总结在下文表6中。

[0195] 表6.在第二时期期间的体质量(BM)和膳食摄入量(D.I.)

饮食/参数	K	HF	G	GP	SEM	P
第1周						
BM (g)	385.9 ^b	412.9 ^a	412.8 ^a	411.4 ^a	3.901	0.015
D.I.(g/大鼠/天)	113.1	102.5	105.5	107.9	2.808	0.238
第2周						
BM (g)	391.7 ^b	416.7 ^a	419.8 ^a	416.4 ^a	4.004	0.017
D.I.(g/大鼠/天)	117.8 ^a	94.9 ^b	96.8 ^b	96.2 ^b	2.087	0.000
第3周						
BM	400.2 ^b	425.0 ^a	429.5 ^a	424.6 ^a	4.160	0.018
D.I.(g/大鼠/天)	122.6 ^a	96.6 ^b	100.1 ^b	98.6 ^b	2.183	0.000
第4周						
BM (g)	408.6 ^b	437.7 ^a	438.2 ^a	434.1 ^a	4.463	0.024
D.I.(g/大鼠/天)	125.9 ^a	104.0 ^b	97.3 ^b	98.2 ^b	2.392	0.000
第5周						
BM (g)	413.1 ^b	444.9 ^a	445.4 ^a	440.1 ^a	4.738	0.019
D.I.(g/大鼠/天)	130.3 ^a	105.1 ^b	101.5 ^b	101.6 ^b	2.377	0.000
第6周						
BM (g)	418.4 ^b	454.2 ^a	453.1 ^a	447.6 ^a	4.924	0.013
D.I.(g/大鼠/天)	121.1 ^a	100.7 ^b	97.8 ^b	97.1 ^b	2.180	0.000
第7周						
BM (g)	420.2 ^b	458.8 ^a	457.2 ^a	451.7 ^a	4.974	0.007
D.I.(g/大鼠/天)	118.4 ^a	99.8 ^b	95.6 ^b	98.3 ^b	1.862	0.000
第8周						
BM (g)	423.7 ^b	466.8 ^a	461.6 ^a	457.0 ^a	5.037	0.002
D.I.(g/大鼠/天)	118.9 ^a	100.3 ^b	94.0 ^b	95.6 ^b	1.993	0.000
第9周						
BM (g)	429.6 ^b	474.8 ^a	469.7 ^a	464.6 ^a	5.172	0.001
D.I.(g/大鼠/天)	123.6 ^a	101.1 ^b	97.8 ^b	100.7 ^b	2.278	0.000
第64-66天的膳食摄入量	53.9 ^a	44.3 ^b	41.2 ^b	42.7 ^b	1.031	0.000
第1-66天的摄入量	1146 ^a	949 ^b	927 ^b	937 ^b	17.801	0.000

[0197] ^aSEM: 平均值标准误差, 所有大鼠的SD除以大鼠总数 $n=40$ 的平方根。

[0198] ^b在同一行内具有不同上标索引字母的平均值在 $P \leq 0.05$ 时有差异。

[0199] 在实验结束之前, 将动物剥夺食物10-12小时。在实验结束当天, 根据DBFoF的规定程序和关于实验室动物的适当推荐, 通过腹腔内注射赛拉嗪和氯胺酮的混合物来处死动物。将血液样品从尾部的腔静脉收集到肝素化的管中。离心肝素化的血液 ($350 \times g$, 10min, 4°C), 并且分离血浆并储存在 -20°C 直到分析。使用比色法确定葡萄糖 (GL) 的水平。统计分析如在实施例3中描述的来进行。

[0200] 如在表6以及图11中示出的数据所表明的, 在高脂肪组间, 在HF组, 即, 具有不含植物提取物或纤维补充剂的饮食的组中观察到最高的最终体质量 (464.6g)。

[0201] 此外, 如图12中示出的, 接受补充有膳食纤维的高脂肪饮食的大鼠具有血糖水平的3.5%的降低。出人意料地, 通过用膳食纤维和植物提取物两者补充高脂肪饮食, 血糖水平的降低达到6.5%。

[0202] 实施例5: 不降低血糖水平的植物提取物组合

[0203] 对120只雄性Wistar大鼠进行比较实验, 测试不同植物提取物组合的相对作用, 所述大鼠具有 $329.7 \pm 26.5\text{g}$ 的平均体重, 被饲养在Olsztyn的IRZiBZ PAN处。每个研究组由10只大鼠组成。将大鼠保持在约 22°C 的恒温、约60%的受控制的相对湿度及适当的光照 (日/夜, 12/12小时) 下通风的单独笼中。在实验时期期间, 用标准实验室啮齿动物混合物饲喂大鼠。在第一次测量血糖水平之前, 将大鼠剥夺食物12小时, 同时维持恒定的水汲取。在实验当天, 将大鼠称重, 并经由在尾端处的解剖刀切口进行空腹血糖测量。然后, 向大鼠施用水 (阴性对照) 或如下的预定的植物提取物组合的水性溶液:

[0204] -组合I: 白桑提取物 (每1kg体重120mg) + 豆类提取物 (每1kg体重100mg) + 绿咖啡提取物 (每1kg体重20mg)。

[0205] -组合IV: 白桑提取物 (每1kg体重120mg) + 绿咖啡提取物 (每1kg体重20mg)。

[0206] -组合V: 绿咖啡提取物 (每1kg体重20mg) + 苦瓜提取物 (每1kg体重150mg)。

[0207] -组合VI: 绿咖啡提取物 (每1kg体重20mg) + 苦瓜提取物 (每1kg体重150mg) + 豆类提取物 (每1kg体重100mg)。

[0208] -组合VII: 绿咖啡提取物 (每1kg体重20mg) + 苦瓜提取物 (每1kg体重150mg) + 柚子提取物 (每1kg体重100mg)。

[0209] 制备提取物的溶液, 使得施用至称重为350g的动物的液体的量为1mL。以类似的方式将水施用至对照组。在施用提取物5分钟之后, 每只大鼠经灌胃接受2g/kg体重的量的50%蔗糖水性溶液 (A) 或2g/kg体重的量的40%淀粉溶液 (B)。使用Accu-Chek Go (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) 血糖仪和测试条在15分钟、30分钟、60分钟、90分钟、120分钟和180分钟 (从施用蔗糖/淀粉溶液起计数) 之后进行随后的血糖水平测量。

[0210] 为了适当解释结果, 进行使用学生t检验的统计分析。将对于特定制品获得的每个结果与在阴性对照 (水) 组中获得的类似结果进行比较。结果示于下文表7和图13A-13B中。

[0211] 表7. 植物提取物组合对大鼠中的血糖的作用

[0212]

蔗糖							
时间(分钟)	0	15	30	60	90	120	180
水	90.1±3.41	155.7±8.19	142.0±9.12	133.6±6.72	128.0±4.76	121.3±3.83	110.3±3.8
组合I	90.9±1.66	125.4±6.47	128.1±3.7	117.3±5.93	117.2±4.78	114.2±6.44	109.8±5.2
组合IV	89.0±3.65	138.9±7.29	129.4±3.37	128.9±8.67	123.6±6.59	117.2±4.57	110.4±3.3
组合V	89.3±4.76	142.5±10.0	131.7±6.82	130.3±2.45	126.6±5.23	122.8±5.71	111.4±3.0
组合VI	89.5±2.84	132.8±15.2	127.5±5.87	127.8±5.51	123.6±3.86	117.1±6.44	108.1±4.4
组合VII	90.1±3.28	145.5±8.11	137.3±11.5	130.0±8.16	125.3±7.21	122.1±4.12	111.4±4.2

淀粉							
时间(分钟)	0	15	30	60	90	120	180
水	90.5±4.20	122.3±3.92	123.4±4.35	117.9±2.81	115.6±3.53	111.1±4.51	102.5±4.4
组合I	90.4±3.75	119.6±3.06	118.4±4.97	110.4±5.78	107.4±3.69	102.0±4.94	93.1±3.96
组合IV	88.8±4.64	118.5±6.67	123.7±6.09	112.8±5.79	110.4±7.65	102.2±6.65	96.2±4.92
组合V	89.2±2.82	118.7±5.85	119.6±6.96	114.7±7.01	109.6±9.08	105.9±8.52	100.5±8.7
组合VI	88.9±5.59	118.5±18.9	122.6±13.1	114.0±9.50	107.5±7.92	101.4±5.42	96.3±7.15
组合VII	91.1±2.73	121.7±10.3	121.5±9.22	115.1±7.98	108.7±6.80	106.5±8.59	96.0±6.62

[0213] 经历测试的所有大鼠组中的空腹血糖水平的范围在89.0mg/dL至90.9mg/dL之间。

[0214] 如图13A和13B中示出的,植物提取物组合I(三角形)的施用导致血糖水平的显著较温和的波动,还如在实施例2中示出的。尽管组合IV-VII也降低了血糖水平的波动,但与组合I相比,降低没有那么明显。这清楚地显示了,包含白桑提取物、豆类提取物和绿咖啡提取物的组合I比仅包含两种植物提取物的组合(诸如包含白桑提取物和绿咖啡提取物的组合IV(方形)和包含绿咖啡提取物和苦瓜提取物的组合V(十字))在降低血糖方面更有效。此外,结果清楚地显示,并非三种植物提取物的所有组合都提供最佳结果。事实上,当与可选的三种植物提取物的组合(诸如包含白桑提取物、绿咖啡提取物和苦瓜的组合VI(星号)和包含绿咖啡提取物、苦瓜提取物和柚子提取物的组合VII(圆形))相比时,组合I引起测量的血糖水平的显著有利地降低。

[0215] 此外,与组合IV-VII相比,当将组合I施用至饲喂50%蔗糖(图14A)或40%淀粉(图14B)的大鼠时,由与对照(水)相比的%-曲线下面积(AUC)中的降低表示的整个测试期间的血糖水平的总体降低显著更好。

[0216] 实施例6:单独的提取物/纤维对血糖的作用-临床研究

[0217] 在通过64名志愿者进行的实验中测试了不同量的白桑提取物、白芸豆提取物、绿咖啡提取物、菊粉、葡甘露聚糖及类囊体对人血糖水平的作用,所述志愿者具有22.99-29.99kg/m²的BMI。每个研究组由16名健康受试者组成。在实验时期期间,如下文详述的,根据每个子研究中提及的组成和剂量向受试者施用研究测试制品,并且15分钟后,受试者接受由100g(子研究1)或150g(子研究2-4)小麦面包组成的餐。在子研究1中,在研究餐开始15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、75分钟、90分钟和120分钟之后静脉抽取血液,而在子研究2-4中,将面包摄入时间延长了5分钟,并在研究餐开始20分钟、35分钟、50分钟、65分钟、80分钟、95分钟和125分钟之后抽取血液,并测量葡萄糖水平。

[0218] 子研究1-3测试了高剂量、中等剂量和低剂量(分别地)的白桑提取物、白芸豆提取物和绿咖啡提取物单独地对餐后血糖水平和胰岛素水平的作用。子研究4测试了菊粉+葡甘

露聚糖、单独的菊粉和类囊体单独地对餐后血糖水平和胰岛素水平的作用。

[0219] 子研究1-高剂量的提取物

[0220] 制品：I-白桑提取物 (600mg)，II-白芸豆提取物 (2,000mg)，III-绿咖啡提取物 (800mg)，IV-安慰剂。

[0221] 为了检测接受特定制品 (I-IV) 的患者的组之间的葡萄糖水平和胰岛素水平中的显著差异，应用了以下方法：通过对每组制作线性模型来调整方差分析模型 (方法P1) 和 Kruskal-Wallis 非参数检验 (方法P2)。选择哪种方法取决于对以下条件的满足：(1) 两个分析组中变量分布与正态分布的一致性 (Shapiro-Wilk 检验)，(2) 同方差性 (Levene 检验)。如果条件中的至少一个不被满足，则选择方法P2。在其他情况下，选择方法P1。除了描述从测试开始起在特定分钟的水平的变量以外，还测量水平的百分比变化 (与空腹状态相比) 和曲线下面积 (AUC)。使用梯形法则确定 AUC。如果进行的测试是显著的 (p 值 < 0.05)，则进行事后分析 (post-hoc analysis)。类似于第一阶段的分析，如果满足条件 (1) 和 (2)，则进行 t -检验以比较两组，且如果这些条件中的至少一个不被满足，则进行非参数 Wilcoxon 秩和检验 (Wilcoxon's rank sum test)。统计显著性设置为 $\alpha = 0.05$ 。为了比较两个选择的子研究之间在特定分钟的水平，在以上描述的预设条件下使用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验。所有计算都使用 R 编程环境进行。

[0222] 在测试的第30分钟，观察到在服用桑树制品I之后，与对照IV相比朝向较低的葡萄糖水平的趋势 ($p = 0.07$) (分别为 $100.9 \pm 2.5 \text{ mg/dL}$ 对比 $109.0 \pm 3.3 \text{ mg/dL}$)。在测试的第75分钟，观察到相反的趋势 ($p = 0.09$) (对于I和IV制品分别为 $97.6 \pm 4.3 \text{ mg/dL}$ 对比 $88.4 \pm 5.1 \text{ mg/dL}$)，其在测试的第90分钟达到统计学显著性 ($p = 0.04$ ，对于I和IV分别为 $92.6 \pm 2.8 \text{ mg/dL}$ 对比 $85.8 \pm 4.6 \text{ mg/dL}$)。血糖水平的百分比变化的分析显示在服用产品制品I对比安慰剂IV之后朝向葡萄糖水平的较小增加的趋势，在第15分钟： $104.5 \pm 1.7 \text{ mg/dL}$ (制品I) 对比 $107.6 \pm 1.8 \text{ mg/dL}$ (安慰剂IV)， $p = 0.12$ ；且在第30分钟： $120.2 \pm 2.8 \text{ mg/dL}$ (制品I) 对比 $128.6 \pm 3.4 \text{ mg/dL}$ (安慰剂IV)， $p = 0.07$ 。在测试的后期阶段，在服用制品I对比对照IV之后，葡萄糖水平的百分比增加是较高的：分别为 $116.1 \pm 4.5 \text{ mg/dL}$ 对比 $104.3 \pm 5.8 \text{ mg/dL}$ ($p = 0.06$ ，第80分钟) 以及分别为 $110.3 \pm 3.0 \text{ mg/dL}$ 对比 $101.2 \pm 5.2 \text{ mg/dL}$ ($p = 0.03$ ，第95分钟)。这证明实现了延迟的碳水化合物吸收的预期作用。在服用制品II和III对比安慰剂IV之后，在葡萄糖水平、葡萄糖水平的变化或葡萄糖水平的AUC中未发现显著差异。在该子研究中，在胰岛素水平中未发现统计学显著差异 (图15A)。

[0223] 子研究2-中等剂量的提取物

[0224] 制品：V-白桑提取物 (400mg)，VI-白芸豆提取物 (1,200mg)，VII-绿咖啡提取物 (400mg)，VIII-安慰剂。

[0225] 在服用桑树V对比对照VIII之后在第20分钟观察到朝向葡萄糖水平的较少增加的趋势 ($p = 0.10$) - 分别为 $109.1 \pm 2.2 \text{ mg/dL}$ 对比 $116.1 \pm 2.8 \text{ mg/dL}$ 。与对照相比，在服用制品VII (绿咖啡提取物) 后，观察到血糖水平的显著降低：在测试的第80分钟，葡萄糖水平为 $77.6 \pm 3.2 \text{ mg/dL}$ (制品VII) 对比 $94.0 \pm 4.3 \text{ mg/dL}$ (安慰剂VIII)， $p = 0.007$ ，且在测试的第95分钟，葡萄糖水平为 $81.2 \pm 3.2 \text{ mg/dL}$ (制品VII) 对比 $91.8 \pm 3.8 \text{ mg/dL}$ (安慰剂VIII)， $p = 0.04$ 。

[0226] 水平的百分比变化的分析显示，与对照相比，在服用制品VII之后，葡萄糖水平的

增加显著较低。在服用咖啡提取物VII对比对照之后朝向葡萄糖水平的较少增加的趋势早在测试的第50分钟就观察到： $116.7 \pm 4.1\%$ (制品VII) 对比 $126.4 \pm 4.8\%$ (安慰剂VIII)，($p=0.12$)。在第65分钟、第80分钟和第95分钟之后，差异是统计学显著的，且等于： $98.1 \pm 4.6\%$ (VII) 对比 $113.8 \pm 5.9\%$ (VIII) ($p=0.03$, 第65分钟)； $92.7 \pm 4.0\%$ (VII) 对比 $114.2 \pm 5.0\%$ (VIII) ($p=0.002$, 第80分钟)；以及 $96.8 \pm 3.6\%$ (VII) 对比 $111.2 \pm 3.8\%$ (VIII) ($p=0.01$, 第95分钟)。该趋势 ($p=0.095$) 在测试的第125分钟也保持不变 (对于VII和VIII分别为 $100.6 \pm 3.3\%$ 对比 $109.1 \pm 3.3\%$)。此外，观察到朝向葡萄糖水平的较小AUC的趋势 ($p=0.08$)：对于咖啡提取物VII和安慰剂VIII分别为 $11089 \pm 325 \text{mg}^* \text{min/dL}$ 对比 $11956 \pm 365 \text{mg}^* \text{min/dL}$ 。此外，在服用制品VII对比安慰剂VIII之后，观察到葡萄糖水平的百分比变化的显著较小 ($p=0.01$) 的AUC (分别为 11091 ± 303 对比 12355 ± 370) (图15B)。

[0227] 此外，在服用豆类提取物VI对比对照之后，观察到葡萄糖水平的百分比变化朝向较小的AUC的趋势 ($p=0.15$)，其分别等于 11726 ± 447 对比 12355 ± 370 。尽管在特定时间点无显著差异，这代表了在葡萄糖水平或葡萄糖水平的AUC中的百分比变化。对于包括胰岛素水平的其他分析参数未观察到显著差异或趋势。

[0228] 子研究3-低剂量的提取物

[0229] 制品：IX-白桑提取物 (200mg)，X-白芸豆提取物 (800mg)，XI-绿咖啡提取物 (200mg)，XII-安慰剂。

[0230] 在与血糖水平相关的分析参数之间未观察到显著的差异 (图15C)。然而，子研究3是其中观察到朝向较低胰岛素水平的趋势 ($p=0.15$) 的唯一一个研究，如在服用制品XI对比安慰剂XII之后在第125分钟例示的 (分别为 $31.0 \pm 3.3 \text{IU/ml}$ 对比 $39.7 \pm 4.2 \text{IU/ml}$)。水平的百分比变化的分析也显示在服用制品XI对比安慰剂XII之后朝向胰岛素水平的较少增加的趋势 ($P=0.09$) (分别为 $279.8 \pm 22.7\%$ 对比 $358.6 \pm 33.3\%$)。此外，在服用制品XI对比安慰剂XII之后，观察到朝向胰岛素水平的较低的AUC值的趋势 ($p=0.14$)。

[0231] 子研究4-制品：XIII-菊粉+葡甘露聚糖 (2+3g)，XIV-菊粉 (5g)，XV-类囊体 (200mg)，XVI-安慰剂。

[0232] 在测试的第20分钟观察到，在服用制品XIII (菊粉+葡甘露聚糖) 对比XVI (安慰剂) 之后朝向较低的葡萄糖水平的趋势 ($p=0.06$) (分别为 $92.2 \pm 2.8 \text{mg/dL}$ 对比 $98.6 \pm 2.5 \text{mg/dL}$)。还观察到在服用制品XV (类囊体) 之后在测试的第65分钟，对比安慰剂朝向较低的葡萄糖水平的趋势 ($p=0.12$) (分别为 $87.9 \pm 3.4 \text{mg/dL}$ 对比 $96.7 \pm 3.7 \text{mg/dL}$) (图15D)。对于包括胰岛素水平的其他分析参数未观察到显著差异或趋势。

[0233] 在子研究1-4中呈现的所进行的测试及其分析表明，所研究的测试制品影响健康受试者的血清中的餐后葡萄糖水平。600mg剂量的白桑提取物 (子研究1, 制品I) 与在食物摄取之后的前15-30分钟期间较低的葡萄糖水平和较少的葡萄糖水平增加相关。碳水化合物吸收似乎被延迟，因此导致在进餐之后的75-90分钟内葡萄糖水平的显著增加。因此，在整个120分钟长的餐后时期期间，仅使用白桑提取物可能不显示对降低食物的血糖指数的任何作用。

[0234] 在施用单独的白芸豆提取物 (非索那明 (phaseolamin)) 之后在多个时间点未观察到显著差异。然而，当以1,200mg的剂量施用 (子研究2, 制品VI)，观察到朝向葡萄糖水平的较低的AUC的趋势。

[0235] 以上提及的单独提取物的最低剂量(在子研究3中应用)似乎对健康人中的餐后葡萄糖水平不施加任何作用。

[0236] 在子研究4中获得的的结果的分析显示,在服用菊粉+葡甘露聚糖制剂(XIII)之后在第20分钟和在服用应用的剂量的类囊体(XV)之后在第65分钟的朝向较低的葡萄糖水平的趋势。

[0237] 以上测试展示出在整个餐后时期(2小时)内葡萄糖水平的AUC值未足够降低。

[0238] 实施例7:提取物/膳食纤维对人血糖水平的作用

[0239] 基于上文实施例6,子研究2-4中描述的方案,测试膳食纤维和/或提取物的两种组合(子研究5和6)对餐后血糖水平和胰岛素水平的作用。在子研究5中,组合包含白桑提取物、白芸豆提取物和绿咖啡提取物,且在子研究6中,组合包含与在子研究5中相同的提取物结合菊粉和葡甘露聚糖。

[0240] 子研究5-制品:XVII-白桑提取物(600mg)+绿咖啡提取物(400mg)+白芸豆提取物(1,200mg),XVIII-安慰剂。

[0241] 在整个研究中的葡萄糖水平示于图16A中(菱形:组合制品XVII;方形-安慰剂制品XVIII)。在摄取测试制品XVII之后在餐后第20分钟和第35分钟的葡萄糖水平如下:92.8±1.8mg/dL(制品XVII)对比96.6±2.1mg/dL(安慰剂XVIII)(p=0.07,第20分钟);以及108.8±3.6mg/dL(XVII)对比114.3±3.3mg/dL(XVIII)(p=0.039,第35分钟),表明在这些时间点的较低的葡萄糖水平。此外,在服用测试制品XVII对比对照XVIII之后,在研究的20分钟之后(对于制品XVII和XVIII分别为108.4±1.6%对比114.6±2.0%,p=0.005)以及在研究的35分钟之后(对于制品XVII和XVIII分别为126.9±3.7%对比135.7±4.0%,p=0.005),葡萄糖水平的百分比变化较不明显。

[0242] 在服用测试制品XVII之后20分钟,对应的胰岛素水平(图16B)显著较低,并且在餐后35分钟还观察到朝向较低的胰岛素水平的趋势。在20分钟之后,摄取测试制品XVII后的平均胰岛素水平为16.9±15IU/mL,且摄取安慰剂XVIII后的平均胰岛素水平为24.9±3.1IU/mL。在35分钟之后,在服用测试制品XVII对比对照XVIII之后,胰岛素水平较低,且分别等于45.1±5.7IU/mL对比56.1±6.8IU/mL(p=0.07)。此外,在研究的20分钟之后,在服用组合XVII对比对照XVIII之后,胰岛素水平的百分比变化较不明显(214.1±22.7%对比318.1±39.8%p=0.006)。在研究的35分钟之后趋势保持不变(对于组合XVII和安慰剂XVIII分别为582.9±95.9%对比726.1±95.4%,p=0.10)。剩余的实验时间点的平均胰岛素水平和胰岛素水平的百分比变化没有显著差异。胰岛素水平的曲线下面积(AUC)也没有显著差异。

[0243] 子研究6-制品:XIX-白桑提取物(600mg)+绿咖啡提取物(400mg)+白芸豆提取物(1,200mg)+菊粉(2000mg)+葡甘露聚糖(3000mg),XX-安慰剂。

[0244] 整个研究中的葡萄糖水平示于图16C中(菱形:组合制品XIX;方形-安慰剂制品XX)。如图16C中示出的,在摄入组合制品的受试者中的总体葡萄糖水平和最大葡萄糖血液水平较低。具体地,在20分钟之后,在摄取测试制品XIX后的平均血糖水平为86.3±1.3mg/dL,且在摄取安慰剂XX后的平均血糖水平为100.6±2.3mg/dL(p=0.000005)。在第35分钟,对于制品XIX和安慰剂XX,平均葡萄糖水平分别等于99.8±3.6mg/dL对比113.2±3.3mg/dL(p=0.01)。此外,在服用组合XIX对比对照(XX)之后,在研究的20分钟之后(对于制品XIX和

安慰剂XX分别为 $102.9 \pm 1.4\%$ 对比 $117.3 \pm 2.0\%$, $p=0.00001$) 以及在研究的30之后 (对于XIX和XX分别为 $119.2 \pm 3.5\%$ 对比 $131.5 \pm 5.1\%$, $p=0.037$) , 葡萄糖水平的百分比变化较不明显。

[0245] 对于对应的胰岛素水平显示了类似的趋势 (图16D) 。例如, 在20分钟之后, 在摄取测试制品XIX ($14.9 \pm 1.2\text{IU/mL}$) 对比安慰剂XX ($34.1 \pm 3.7\text{IU/mL}$) 后, 显著降低平均胰岛素水平 ($p=0.00001$) 。在服用测试制品XIX对比对照XX之后, 在35分钟之后, 平均胰岛素水平同样显著较低: 分别为 $35.1 \pm 4.2\text{IU/mL}$ 对比 $67.2 \pm 8.7\text{IU/mL}$ ($p=0.0003$) 。在服用制品XIX对比对照XX之后, 在研究的第50分钟, 观察到朝向较低的胰岛素水平的进一步强烈的趋势: 分别为 $55.3 \pm 6.7\text{IU/mL}$ 对比 $73.2 \pm 9.9\text{IU/mL}$ ($p=0.05$) 。对应的百分比变化如下: 在20分钟之后-对于XIX对比对照XX分别为 $143.8 \pm 6.2\%$ 对比 $315.6 \pm 28.4\%$, ($p=0.00001$) 且在35分钟之后-对于XIX对比对照XX分别为 $348.1 \pm 44.2\%$ 对比 $623.7 \pm 76.7\%$, ($p=0.00003$) 。还观察到在服用制品XVII对比XX之后胰岛素水平的显著降低的平均曲线下面积 (AUC) : 分别为 $5,213.4 \pm 575.6$ 对比 $6,258.7 \pm 747.8$ ($p=0.02$) 。

[0246] 对子研究5和6进行交叉检查, 以在实验的不同时期检查测试制品XVII和XIX对血糖水平的影响。观察到, 当服用测试制品XIX (提取物+纤维) 时, 与服用制品XVII (仅提取物) 之后的水平相比, 在餐后20分钟, 平均葡萄糖水平较低: 分别为 $86.1 \pm 1.5\text{mg/dL}$ 对比 $92.7 \pm 2.1\text{mg/dL}$ ($p=0.0057$) 。在研究的35分钟之后, 测试制品XIX的平均葡萄糖水平与测试制品XVII相比同样较低: 分别为 $98.2 \pm 2.7\text{mg/dL}$ 对比 $109.3 \pm 4.4\text{mg/dL}$, ($p=0.0088$) 。测试制品XIX对比测试制品XVII的对应百分比如下: 在20分钟之后: 分别为 $102.6 \pm 1.7\%$ 对比 $109.1 \pm 1.8\%$, ($p=0.008$) ; 在35分钟之后: 分别为 $117.3 \pm 3.7\%$ 对比 $128.5 \pm 4.4\%$, ($p=0.013$) 。

[0247] 还进行统计分析以比较在子研究5和6中的制品XVII和XIX以及相匹配的安慰剂。

[0248] 在研究的20分钟之后, 观察到在服用制品XIX之后与空腹值相关且与安慰剂相比的葡萄糖水平, 当与在服用制品XVII之后与安慰剂相关的葡萄糖水平的百分比增加的减少相比时, 显著较少的百分比增加 (分别为 -13.7 ± 2.5 对比 -4.5 ± 1.9 , $p=0.03$) 。

[0249] 在95分钟之后, 观察到相反的趋势 ($p=0.06$) : 记录测试制品XVII相对于空腹值 ($t=0$) 且与安慰剂相比的葡萄糖水平的相对变化的较少增加 (%) (-3.1 ± 4.2) , 而测试产物XIX则导致更大的增加 (5.7 ± 5.6) 。此类现象可归因于碳水化合物吸收的延迟。

[0250] 总之, 子研究5和6显示, 组合XVII和XIX表现出抑制健康受试者中的餐后特别是在高血糖指数餐后20-35分钟内葡萄糖水平增加的潜力。

[0251] 对子研究5和6进行进一步交叉检查, 以在实验的不同时期检查测试组合XVII和XIX对胰岛素水平的影响。发现, XVII和XIX两者都表现出抑制健康受试者中特别是在高血糖指数餐后20-35分钟内胰岛素水平的餐后增加的潜力。在服用测试制品XIX之后, 特别地在餐后50分钟, 观察到更有利的结果。此外, 与对照值相比, 测试制品XIX的摄取与餐后时期降低的AUC相关。

[0252] 实施例8: 组合和单独组分之间的比较

[0253] 进行了呈现以上实施例6和7中公开的结果之间的比较的以下子研究, 以确定单独的制品 (实施例6) 和组合 (实施例7) 对血糖浓度和胰岛素水平的影响。由于测试受试者是健康的 (即没有碳水化合物代谢紊乱) 并且为了突出所观察到的血糖水平的变化, 将碳水化合

物的量从100g提高至150g小麦面包。

[0254] 子研究7-制品:IV-安慰剂,XVIII-安慰剂。

[0255] 将安慰剂制品(IV和XVIII)分别与100g小麦面包或150g面包一起摄入(图17)。如预期的,在研究的20分钟之后,在摄取150g面包(+安慰剂XVIII)之后当与100g面包(+安慰剂IV)相比时观察到显著更高的葡萄糖水平(分别为 $96.6 \pm 2.1 \text{ mg/dL}$ 和 $91.0 \pm 1.5 \text{ mg/dL}$, $p=0.04$)。葡萄糖水平的百分比变化的分析(图18)显示,在服用150g面包餐(+安慰剂XVIII)之后20分钟的对应的葡萄糖水平当与100g面包(+安慰剂IV)相比时的增加(分别为 $114.6 \pm 2.0\%$ 对比 $107.6 \pm 1.8\%$, $p=0.01$)。

[0256] 子研究8-制品:IV-安慰剂,XX-安慰剂。

[0257] 将安慰剂制品(IV和XX)分别与100g小麦面包或150g面包一起摄入(图17)。如预期的,在研究的20分钟之后,在摄取150g面包(+安慰剂XX)之后当与100g面包(+安慰剂IV)相比时观察到显著更高的葡萄糖水平(分别为 $100.6 \pm 2.3 \text{ mg/dL}$ 和 $91.0 \pm 1.5 \text{ mg/dL}$, $p=0.002$)。葡萄糖水平的百分比变化的分析(图18)显示,在服用150g面包餐(+安慰剂XX)之后20分钟的对应的葡萄糖水平当与100g面包(+安慰剂IV)相比时的增加(分别为 $117.3 \pm 2.0\%$ 对比 $107.6 \pm 1.8\%$, $p=0.001$)。

[0258] 子研究9-制品:I-白桑提取物(600mg),XVII-白桑提取物(600mg)+绿咖啡提取物(400mg)+白芸豆提取物(1,200mg)。

[0259] 在摄入面包和制品I(与100g面包)、XVII(与150g面包)或安慰剂后随时间推移的葡萄糖水平如下示于图19A中:白桑提取物(图19A;实线上的方形)且该提取物与绿咖啡和白芸豆提取物的组合(图19A;实线上的空心菱形)分别与100g小麦面包和150g面包一起摄入。对照受试者摄入安慰剂与100g小麦面包或150g面包(图19A;分别为虚线上的实心圆形或空心圆形)。与在服用单独的白桑制品(I)之后的那些水平相比,在服用组合的制品(XVII)之后的平均葡萄糖水平较低。在实验的第65分钟,在施用XVII和I之后的血糖水平分别为 $92.6 \pm 5.4 \text{ mg/dL}$ 和 $104.7 \pm 4.9 \text{ mg/dL}$ ($p=0.057$)。在研究的80分钟之后,对应的值为 $85.2 \pm 5.0 \text{ mg/dL}$ 对比 $97.6 \pm 4.9 \text{ mg/dL}$ ($p=0.04$),且在研究的95分钟之后,桑树提取物I和组合XVII的血糖值分别为 $82.2 \pm 3.6 \text{ mg/dL}$ 和 $92.6 \pm 2.8 \text{ mg/dL}$ ($p=0.03$)。葡萄糖水平的相对变化(图19B)表明,在50分钟之后,组合XVII的葡萄糖水平的增加与白桑提取物相比较不明显,如下:分别为 $120.7 \pm 4.4\%$ 对比 $128.6 \pm 3.4\%$ ($p=0.08$,第50分钟); $108.0 \pm 5.8\%$ 对比 $124.8 \pm 5.5\%$ ($p=0.045$,第65分钟); $99.5 \pm 5.5\%$ 对比 $116.1 \pm 4.5\%$ ($p=0.03$,第80分钟);以及 $96.1 \pm 4.0\%$ 对比 $110.3 \pm 3.0\%$, ($p=0.008$,第95分钟)。

[0260] 在20和35分钟的时间点,在服用组合XVII对比桑树提取物I之后,血糖水平似乎更高(分别为 $92.8 \pm 1.8 \text{ mg/dL}$ 对比 $87.7 \pm 1.8 \text{ mg/dL}$, $p=0.055$;以及分别为 $108.8 \pm 3.6 \text{ mg/dL}$ 对比 $100.9 \pm 2.5 \text{ mg/dL}$, $p=0.09$)。认为这种增加是餐中提供的较高量的碳水化合物的结果(150g对比100g面包)。然而,尽管是较高量的碳水化合物,在实验的50至95分钟期间,与在服用单独提取物之后的对应水平相比,在组合组中观察到较低的葡萄糖水平,突出了组合相比于单独桑树提取物的优势。

[0261] 子研究10-制品:I-白桑提取物(600mg),XIX-白桑提取物(600mg)+绿咖啡提取物(400mg)+白芸豆提取物(1,200mg)+菊粉(2000mg)+葡甘露聚糖(3000mg)。

[0262] 在摄入面包和制品I(与100g面包)、XIX(与150g面包)或安慰剂后随时间推移的葡

葡萄糖水平如下示于图20A中：白桑提取物(图20A；方形，实线)且该提取物与绿咖啡和白芸豆提取物、菊粉和葡甘露聚糖的组合(图20A；空心菱形，实线)分别与100g小麦面包和150g面包一起摄入。对照受试者摄入安慰剂与100g小麦面包或150g面包(图20A；虚线，分别为实心圆形或空心圆形)。在服用白桑制品或具有纤维的组合制品之后，平均血糖水平未显示实质性差异。然而，如关于先前的子研究所指出的，对比150g小麦面包与组合制品一起摄入，白桑提取物(制品I)连同较低量的碳水化合物-100g面包一起摄入。因此，结果事实上表明了组合制品XIX优于单一提取物制品，因为存在另外的50g面包，其产生相似的葡萄糖水平。该结论由研究的80和95分钟之后观察到的趋势进一步支持，其中组合XIX与单独的提取物相比产生较低的葡萄糖水平，如下：第80分钟- $89.6 \pm 2.6 \text{ mg/dL}$ (制品I, 100g面包) 对比 $97.6 \pm 4.3 \text{ mg/dL}$ (制品XIX, 150g面包) ($p=0.12$)；第95分钟- 87.3 ± 1.8 (制品I, 100g面包) 对比 $92.6 \pm 2.8 \text{ mg/dL}$ (制品XIX, 150g面包) ($p=0.13$)。

[0263] 对应的葡萄糖水平的相对变化(图20B)显示，摄入组合XIX对比桑树提取物之间的平均葡萄糖水平的朝向较小的百分比增加的类似趋势： $107.0 \pm 3.6\%$ (XIX和150g面包，第80分钟) 对比 $116.1 \pm 4.5\%$ (I和100g面包，第80分钟) ($p=0.12$) 以及 $104.2 \pm 2.7\%$ (XIX和150g面包，第95分钟) 对比 $110.3 \pm 3.0\%$ (I和100g面包，第95分钟) ($p=0.14$)。

[0264] 子研究11-制品：VI-白芸豆提取物(1,200mg)，XVII-白桑提取物(600mg)+绿咖啡提取物(400mg)+白芸豆提取物(1,200mg)。

[0265] 在摄入150g面包和制品VI或XVII后随时间推移的葡萄糖水平如下示于图21A中：白芸豆提取物(图21A；方形，实线)且该提取物与绿咖啡和白桑提取物的组合(图21A；空心菱形，实线)。在服用组合XVII之后与豆类提取物VI相比，在20分钟之后观察到朝向较低葡萄糖水平的趋势($p=0.16$)-分别为 $92.8 \pm 1.8 \text{ mg/dL}$ 对比 $97.9 \pm 3.0 \text{ mg/dL}$ 。对应的相对变化(图21B)显示，在摄入组合制品XVII之后与单一提取物(白芸豆提取物，制品VI)相比，在研究的20分钟之后(分别为 $108.4 \pm 1.6\%$ 对比 $116.7 \pm 4.0\%$ ， $p=0.13$)以及在研究的95分钟之后(分别为 $96.1 \pm 4.0\%$ 对比 $105.6 \pm 4.6\%$ ， $p=0.13$)朝向葡萄糖水平增加的趋势。

[0266] 子研究12-制品：制品：VI-白芸豆提取物(1,200mg)，XIX-白桑提取物(600mg)+绿咖啡提取物(400mg)+白芸豆提取物(1,200mg)+菊粉(2000mg)+葡甘露聚糖(3000mg)。

[0267] 在摄入150g面包和制品VI或XIX后随时间推移的葡萄糖水平如下示于图22A中：白芸豆提取物(图22A；方形，实线)且该提取物与绿咖啡和白桑提取物、菊粉和葡甘露聚糖的组合(图22A；空心菱形，实线)。在摄入制品与纤维的组合(制品XIX)之后与单独的豆类提取物(制品VI)相比，在研究的20分钟之后(分别为 $86.3 \pm 3.6 \text{ mg/dL}$ 对比 $97.9 \pm 3.0 \text{ mg/dL}$ ， $p=0.002$)以及在研究的35分钟之后(分别为 $99.8 \pm 2.6 \text{ mg/dL}$ 对比 $109.3 \pm 3.6 \text{ mg/dL}$ ， $p=0.04$)，平均葡萄糖水平实质上较低。在摄入制品XIX之后与提取物VI相比，在研究的20分钟之后，对应的葡萄糖水平的相对增加(图22B)实质上较小(分别为 $102.9 \pm 1.4\%$ 对比 $116.7 \pm 4.0\%$ ， $p=0.002$)。

[0268] 子研究13-制品：VII-绿咖啡提取物(400mg)，XVII-白桑提取物(600mg)+绿咖啡提取物(400mg)+白芸豆提取物(1,200mg)。

[0269] 在摄入150g面包和制品VII或XVII后随时间推移的葡萄糖绝对水平和相对水平分别如下示于图23A和23B中：绿咖啡提取物(图23A；方形，实线)且该提取物与绿咖啡和白芸豆提取物的组合(图23A；空心菱形，实线)。与组合(制品XVII)相比，在摄入单一提取物(制

品VII)后未观察到显著差异。

[0270] 子研究14-制品:制品:VII-绿咖啡提取物(400mg),XIX-白桑提取物(600mg)+绿咖啡提取物(400mg)+白芸豆提取物(1,200mg)+菊粉(2,000mg)+葡甘露聚糖(3,000mg)。

[0271] 在摄入150g面包和制品VII或XIX后随时间推移的葡萄糖绝对水平和相对水平分别如下示于图24A和24B中:绿咖啡提取物(图24A;方形,实线)且该提取物与绿咖啡和白芸豆提取物、菊粉和葡甘露聚糖的组合(图24A;空心菱形,实线)。如图23A中示出的,在血糖恢复至正常值之前的最初餐后阶段期间(即,在最初35分钟期间),组合制品XIX比提取物VII更有效预防血糖增加。在分别摄入组合XIX和单一提取物VII之后的20和35分钟后,血液中葡萄糖的值如下:葡萄糖水平且如下:分别为 $86.3 \pm 1.3 \text{ mg/dL}$ 对比 $93.5 \pm 2.8 \text{ mg/dL}$ ($p=0.052$,第20分钟)以及分别为 $99.8 \pm 2.6 \text{ mg/dL}$ 对比 $109.8 \pm 3.6 \text{ mg/dL}$ ($p=0.03$,第35分钟)。在后期餐后阶段,单一制品组中的血糖水平较低。这种现象可归因于与单一制品组中的最初餐后阶段期间的葡萄糖水平爆发对应的过量胰岛素爆发。对应的相对变化(图24B)还显示,与咖啡提取物相比,在研究的20分钟和35分钟期间,在摄入组合制品XIX后,葡萄糖水平的显著较小的增加,如下:在20分钟之后为 $102.9 \pm 1.4\%$ (提取物VII)对比 $111.4 \pm 2.6\%$ (组合XIX) ($p=0.02$),且在35分钟之后为 $119.2 \pm 3.5\%$ (提取物VII)对比 $130.4 \pm 2.9\%$ (组合XIX) ($p=0.02$)。

[0272] 子研究15-制品:制品:XIII-菊粉+葡甘露聚糖(2+3g),XIX-白桑提取物(600mg)+绿咖啡提取物(400mg)+白芸豆提取物(1,200mg)+菊粉(2,000mg)+葡甘露聚糖(3,000mg)。

[0273] 在摄入150g面包和制品XIII或XIX后随时间推移的葡萄糖绝对水平和相对水平分别如下示于图25A和25B中:菊粉和葡甘露聚糖(图25A;方形,实线)且菊粉和葡甘露聚糖与白芸豆、白桑和绿咖啡提取物的组合(图25A;空心菱形,实线)。在摄入提取物与纤维的组合(制品XIX)后,与单独的纤维(制品XIII)相比,在研究的20分钟之后:分别为 $86.3 \pm 1.3 \text{ mg/dL}$ 对比 $92.2 \pm 2.8 \text{ mg/dL}$ ($p=0.04951$)以及在研究的35分钟之后:分别为 $99.8 \pm 2.6 \text{ mg/dL}$ 对比 $108.3 \pm 3.2 \text{ mg/dL}$ ($p=0.049$),平均葡萄糖水平较低。对应的相对增加(图25B)显示类似的趋势:在20分钟-分别为 $102.9 \pm 1.4\%$ 对比 $111.6 \pm 2.6\%$ ($p=0.007$);在35分钟-分别为 $119.2 \pm 3.5\%$ 对比 $131.4 \pm 3.9\%$ ($p=0.03$)。这种趋势还在研究的95分钟后: $104.2 \pm 2.7\%$ (组合XIX)对比 $111.8 \pm 3.9\%$ (纤维XIII) ($p=0.12$)以及在研究的125分钟之后: $101.2 \pm 2.8\%$ (组合XIX)对比 $108.7 \pm 3.5\%$ (纤维XIII) ($p=0.10$)被观察到。

[0274] 实施例9:在摄入选择餐之后优化的组合的作用-临床研究

[0275] 在通过志愿者进行的实验中测试了白桑提取物、白芸豆提取物和绿咖啡的组合(实施例7,子研究5中的制品XVII)对人血糖水平的作用,所述志愿者具有范围从 22.99 kg/m^2 至 29.99 kg/m^2 的BMI。每个研究组由30名健康受试者组成。在实验时期期间,向受试者施用研究测试制品XVII:白桑提取物(600mg)+绿咖啡提取物(400mg)+白芸豆提取物(1,200mg)或安慰剂。此后,参与者根据下文提及的描述接受餐,对于每个子研究:子研究16-早餐薄片餐与香草乳;子研究17-蓝莓松饼与蓝莓饮用酸奶;子研究18-面食与乳酪酱;以及子研究19-可口可乐型饮料(400ml,Coca-Cola®)与Puffcorn™。

[0276] 子研究16-早餐薄片(50g,Cheerios,Nestle®)与香草乳(400ml)

[0277] 图26A和26B分别示出了在摄入测试组合(制品XVII;菱形)或安慰剂(方形)后的葡萄糖浓度(mg/dL)和相对于空腹($t=0$;%)的葡萄糖量。在摄入提取物组合XVII后,相对于

安慰剂,在食物摄取20分钟之后观察到显著 ($p=0.0002$) 较低的葡萄糖水平:分别为 $110.2 \pm 2.0\text{mg/dl}$ 对比 $112.5 \pm 3.1\text{mg/dl}$ 。

[0278] 在相对于空腹的葡萄糖量中观察到类似的趋势(图26B):对于测试制品和安慰剂,分别为 $118.2 \pm 2.1\%$ 对比 $130.8 \pm 2.8\%$ ($p=0.00002$,第20分钟)。因此,在餐后20分钟,相对于安慰剂,测试制品显著抑制葡萄糖波动。在35分钟时维持这种趋势。

[0279] 施用组合XVII后,与安慰剂相比胰岛素水平较低(图27A),在第20分钟:分别为 $45.9 \pm 4.0\text{IU/mL}$ 对比 $68.2 \pm 5.5\text{IU/mL}$, $p=0.0002$,且在第35分钟:分别为 $79.9 \pm 9.4\text{IU/mL}$ 对比 $92.7 \pm 9.3\text{IU/mL}$, $p=0.037$ 。在摄取测试制品对比安慰剂之后,也观察到胰岛素浓度的显著较低的曲线下面积值:分别为 5836.5 ± 585.4 对比 6578.4 ± 454.8 ($p=0.04$)。

[0280] 对于胰岛素的相对(于空腹; $t=0$)水平观察到类似的趋势(图27B):对于制品XVII和安慰剂分别为 $506.8 \pm 62.1\%$ 对比 $689.6 \pm 54.2\%$ ($p=0.005$,第20分钟)以及 $848.9 \pm 108.5\%$ 对比 $958.7 \pm 89.3\%$ ($p=0.099$,第35分钟)。

[0281] 子研究17-蓝莓松饼(Starbucks,Poland)与蓝莓饮用酸奶(300g,Activia,Poland)

[0282] 图28A和28B分别示出了摄入测试组合(制品XVII;菱形)或安慰剂(方形)然后摄入蓝莓松饼和蓝莓酸奶餐后的葡萄糖浓度(mg/dL)和相对于空腹($t=0$;%)的葡萄糖量。在该子研究的第20分钟,与在摄入安慰剂之后的对应水平 $107.5 \pm 2.2\text{mg/dl}$ 相比,观察到在摄入制品XVII之后显著 ($p=0.005$) 较低的葡萄糖水平: $102.2 \pm 1.9\text{mg/dl}$ (图28A)。此外,在摄取测试制品之后,与对照相比葡萄糖浓度的百分比增加显著较小:分别为 $117.4 \pm 2.3\%$ 对比 $123.3 \pm 2.6\%$ ($p=0.003$,第20分钟) (图28B)。

[0283] 在施用组合XVII对比对照后,胰岛素水平也较低-在第20分钟:分别为 $47.3 \pm 4.7\text{IU/mL}$ 对比 $59.9 \pm 5.3\text{IU/mL}$, $p=0.01$,且在第35分钟:分别为 $75.5 \pm 7.3\text{IU/mL}$ 对比 $92.1 \pm 7.5\text{IU/mL}$, $p=0.069$ (图29A)。在服用制品XVII之后,与安慰剂相比,比较中的胰岛素浓度的百分比增加显著较小:分别为 $401.4 \pm 38.3\%$ 对比 $532.7 \pm 39.6\%$ ($p=0.0002$,第20分钟)以及分别为 $627.2 \pm 48.4\%$ 对比 $815.0 \pm 57.8\%$ ($p=0.01$,第35分钟) (图29B)。

[0284] 子研究18-面食与乳酪酱(58g,Macaroni&Cheese Dinner,**KRAFT®**)

[0285] 图30A和30B分别示出了在摄入测试组合(制品XVII;菱形)或安慰剂(方形)然后摄入面食和乳酪餐之后的葡萄糖浓度(mg/dL)和相对于空腹($t=0$;%)的葡萄糖量。在该子研究中,在施用提取物组合XVII后,与对照相比,在摄入餐之后,确定了显著 ($p=0.0005$) 较低的葡萄糖水平,在第20分钟:分别为 $102.5 \pm 2.0\text{mg/dl}$ 对比 $110.3 \pm 2.4\text{mg/dl}$ 且在第35分钟:分别为 $110.4 \pm 3.1\text{mg/dl}$ 对比 $116.2 \pm 3.0\text{mg/dl}$ (图30A)。此外,与对照相比,在摄取测试制品之后葡萄糖浓度的百分比增加显著较小:分别为 $117.0 \pm 1.6\%$ (制品XVII) 对比 $126.4 \pm 2.0\%$ (安慰剂), ($p=0.00007$,第20分钟)以及 126.0 ± 3.0 (制品XVII) 对比 $133.8 \pm 3.1\%$ (安慰剂), ($p=0.03$,第35分钟), (图30B)。

[0286] 在施用组合XVII对比对照后,胰岛素水平也较低-在第20分钟:分别为 $41.8 \pm 3.9\text{IU/mL}$ 对比 $60.5 \pm 7.0\text{IU/mL}$ ($p=0.008$), 且在第35分钟:分别为 $58.2 \pm 4.8\text{IU/mL}$ 对比 $79.4 \pm 7.4\text{IU/mL}$, $p=0.001$ (图31A)。在摄取测试制品对比安慰剂之后,还观察到胰岛素浓度的显著较低的曲线下面积值:分别为 3938.1 ± 285.1 对比 4802.8 ± 380.0 ($p=0.005$,图31A)。在服用制品XVII之后,与安慰剂相比,比较中的胰岛素浓度的百分比增加显著较小:

分别为 $339.9 \pm 21.5\%$ 对比 $472.1 \pm 41.4\%$ ($p=0.005$, 第20分钟) 以及分别为 $497.7 \pm 41.3\%$ 对比 $629.5 \pm 50.8\%$ ($p=0.002$, 第35分钟) (图31B)。

[0287] 子研究19-可口可乐型饮料(400ml, Coca-Cola®) 与Puffcorn™(50g, Flips™)

[0288] 图32A和32B分别示出了在摄入测试组合(制品XVII; 菱形) 或安慰剂(方形) 然后摄入可口可乐与Puffcorn™之后的葡萄糖浓度(mg/dL) 和相对于空腹($t=0$; %) 的葡萄糖量。在该子研究中, 在摄取本研究制品20分钟之后, 与安慰剂相比, 观察到显著较低的葡萄糖浓度($p=0.04$) (分别为 $110.6 \pm 2.7\text{mg/dl}$ 对比 $115.6 \pm 3.0\text{mg/dl}$)。在服用安慰剂对比研究的制品后, 注意到在第65分钟(分别为 $88.6 \pm 4.3\text{mg/dl}$ 对比 $95.4 \pm 5.1\text{mg/dl}$, $p=0.09$) 和第95分钟(分别为 $85.6 \pm 3.6\text{mg/dl}$ 对比 $79.0 \pm 2.5\text{mg/dl}$, $p=0.06$) 朝向较低的葡萄糖浓度的相反趋势。与安慰剂患者的血液中的葡萄糖的峰和谷相比, 接受制品的受试者中的葡萄糖的总体线形(profile) 是平滑的。不受任何理论或机制的束缚, 在安慰剂组的第65分钟的低血糖症发作(异常低的血糖) 最有可能与在高血糖指数餐之后的高胰岛素分泌相关。例如, 通过以下极端葡萄糖浓度事件: 49.5mg/dl (安慰剂) 对比 62.5mg/dl (制品XVII, 第65分钟); 以及 33.0mg/dl (安慰剂) 对比 51.0mg/dl (制品XVII, 第80分钟), 显示了制品对低血糖症的预防作用。

[0289] 在摄取研究制品之后, 与安慰剂相比, 葡萄糖浓度相对于空腹值的波动和下降(%) 同样显著较小: 分别为 $129.0 \pm 2.7\%$ 对比 $136.0 \pm 3.3\%$ ($p=0.009$)。因此, 相对值还反映了制品对过度葡萄糖波动和葡萄糖下降的预防作用, 这使得其适合于治疗或预防高血糖症和低血糖症和/或维持平衡的血糖浓度。

[0290] 在服用制品XVII对比安慰剂之后, 胰岛素浓度(图33A) 也显著较低, 分别为 $35.2 \pm 4.7\text{IU/ml}$ 对比 $45.3 \pm 4.7\text{IU/ml}$ (第20分钟, $p=0.002$)。类似地, 在摄取研究制品对比安慰剂之后, 与空腹值相比, 胰岛素浓度的增加速率(%) (图33B) 显著较小: $342.2 \pm 40.2\%$ 对比 $447.7 \pm 40.0\%$, (第20分钟, $p=0.003$), 提供制品对低血糖症发挥预防作用的进一步征象。

[0291] 实施例10: 优化的组合对低血糖症的作用-临床研究

[0292] 在通过志愿者进行的实验中测试了白桑提取物、白芸豆提取物和绿咖啡的组合(实施例7, 子研究5中的制品XVII) 对低血糖症的作用, 所述志愿者具有范围从 22.99kg/m^2 至 29.99kg/m^2 的BMI。每个研究组由30名健康受试者组成。在实验时期期间, 向受试者施用研究测试制品XVII: 白桑提取物(600mg) + 绿咖啡提取物(400mg) + 白芸豆提取物(1, 200mg), 或安慰剂。此后, 参与者根据下文提及的描述接受餐, 对于每个子研究: 子研究20-可口可乐与Puffcorn™; 以及子研究21-面食与乳酪酱。

[0293] 子研究20-可口可乐型饮料(400ml, Coca-Cola®) 与Puffcorn™(50g, Flips™)

[0294] 在该子研究中, 在摄取制品XVII后, 与安慰剂相比, 总体低血糖症事件减少了近一半($<70\text{mg/dl}$) (分别为20次对比39次, $p=0.011$)。在低血糖症参考点设置在 $<65\text{mg/dl}$ 的情况下, 与在安慰剂之后的26次相比, 发生11次低血糖症发作($p=0.015$), 且在参考点设置在 $<60\text{mg/dl}$ 的情况下, 低血糖症发作次数与安慰剂相比减少三倍(分别为5次对比15次, $p=0.037$)。

[0295] 在研究的第50分钟, 对比在服用安慰剂之后的5次低血糖症发作($<70\text{mg/dl}$, $p=0.052$), 在服用制品XVII后未观察到血糖症 $<70\text{mg/dl}$ 。这种趋势在第65分钟时还在维持, 届时与在安慰剂中的9次发作相比, 对于XVII观察到仅3次低血糖症发作($<70\text{mg/dl}$, $p=$

0.10)。对于<65mg/dl血糖事件,观察到类似的趋势,例如,在第65分钟,与在安慰剂之后的8次发作相比,在摄入研究制品之后观察到仅1次低血糖症发作($p=0.026$)。在低血糖症参考点设置在<60mg/dl时,对比在安慰剂之后的5次发作,在摄取本研究制品之后在第65分钟未观察到低血糖症发作($p=0.052$)。

[0296] 子研究21-面食与乳酪酱(58g,Macaroni&Cheese Dinner, **KRAFT®**)

[0297] 在该子研究中,在摄取制品XVII对比安慰剂后,总的观察到的低血糖症事件同样大大降低(分别为2次对比7次事件,<70mg/dl, $p=0.145$)。另外,在服用研究制品65分钟之后,对比在安慰剂之后的8次发作,观察到血糖症<60mg/dl的2次发作($p=0.105$)。

[0298] 前述具体实施方案的描述将如此完全地揭示本发明的一般性质,使得其他人可以通过应用现有的知识,容易地为各种应用来修改和/或调整此类具体实施方案而不需要过度实验且不背离一般概念,并因此,此类调整和修改应当并且预期被包含在本公开的实施方案的等价物的含义和范围内。应理解的是,本文采用的措辞或术语是为了描述而非限制的目的。用于进行各种公开的功能的手段、材料和步骤可采取多种替代形式而不背离本发明。

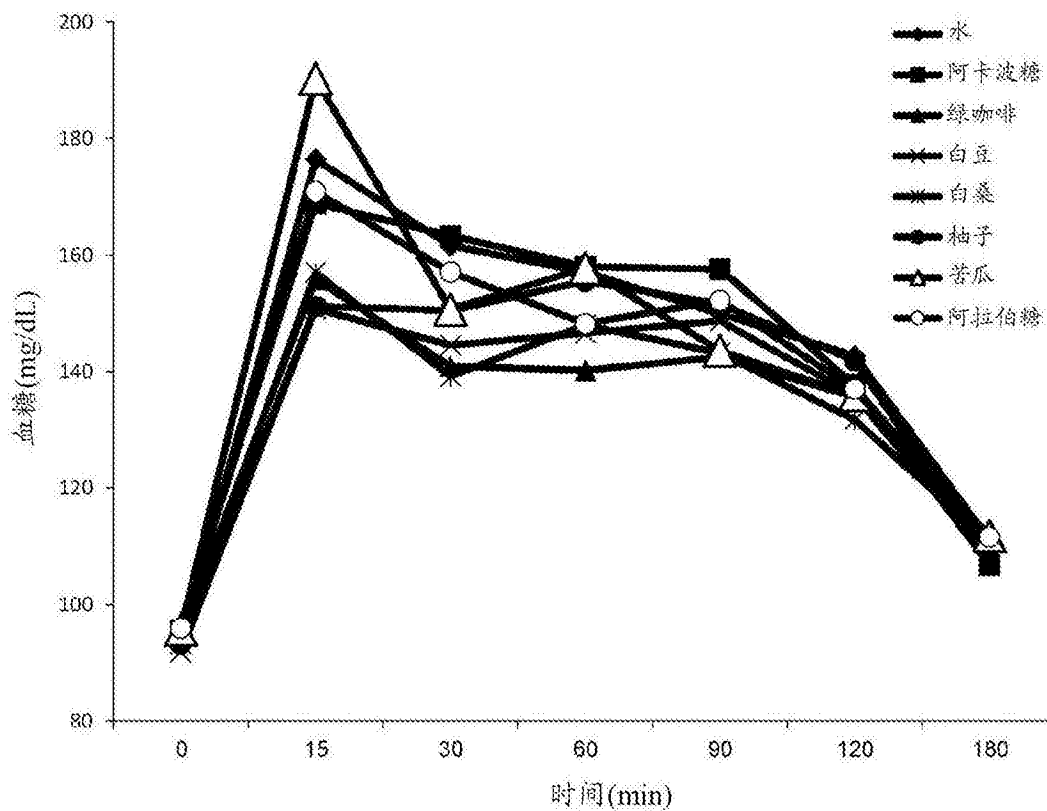


图1

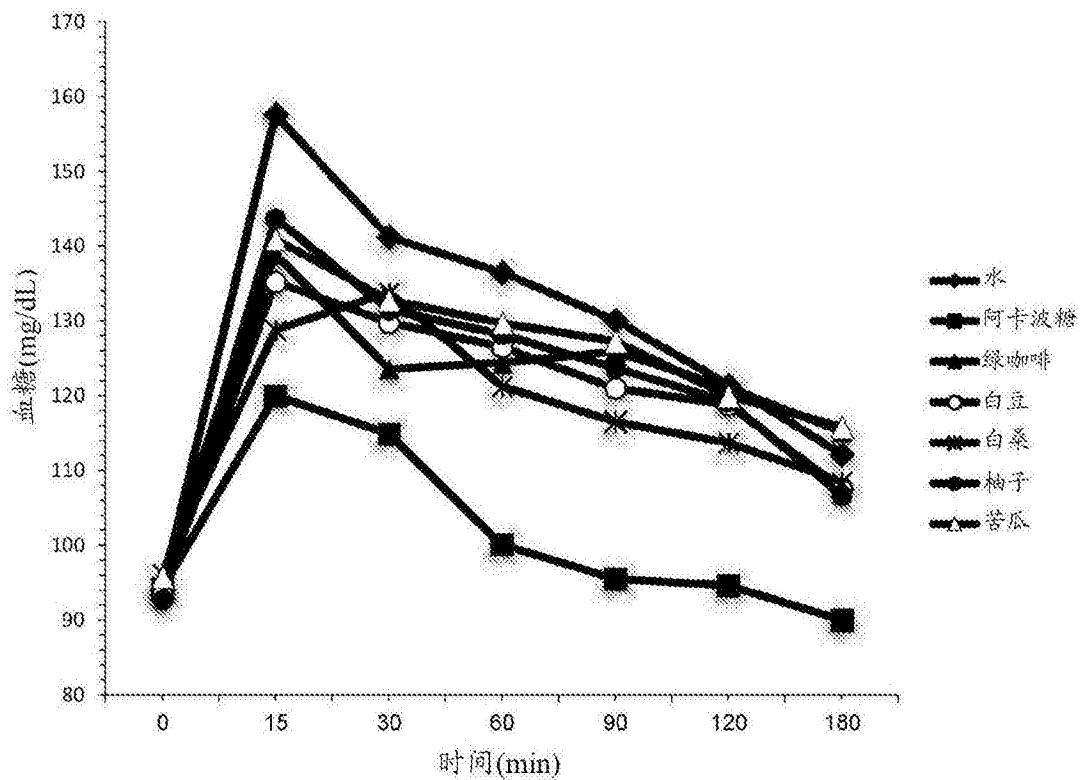


图2

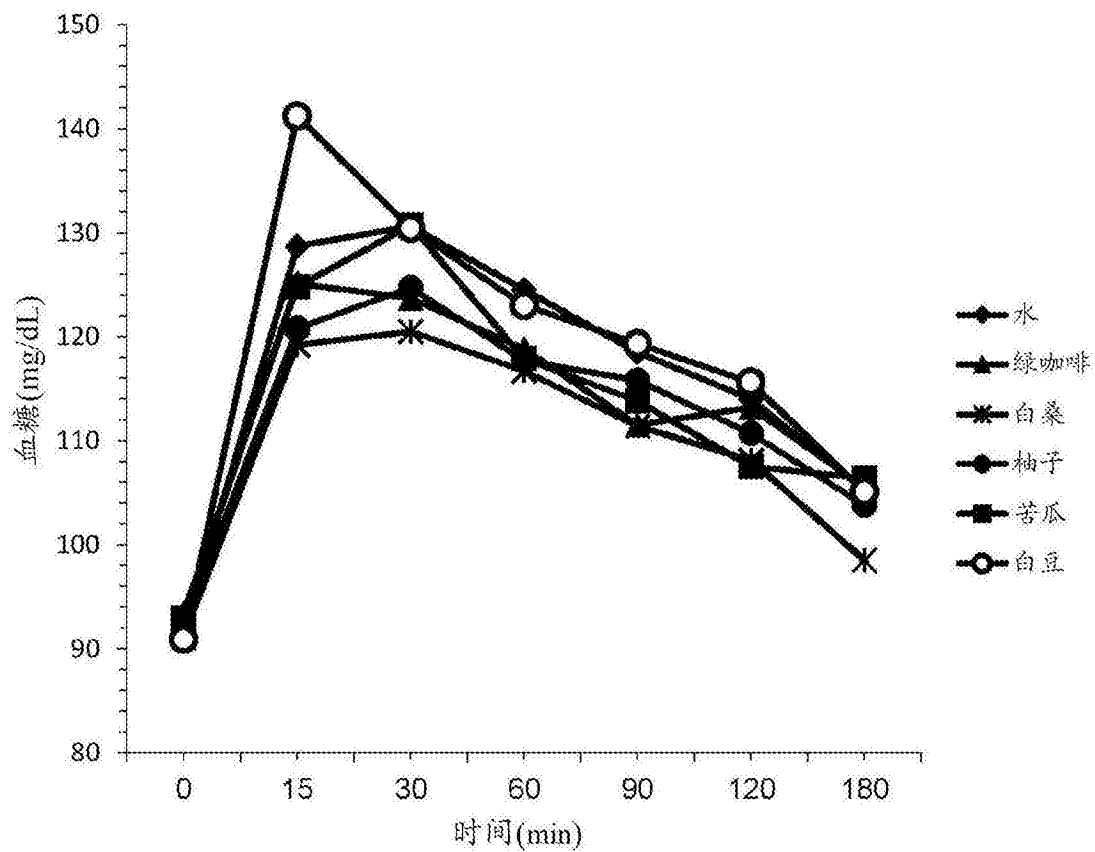


图3

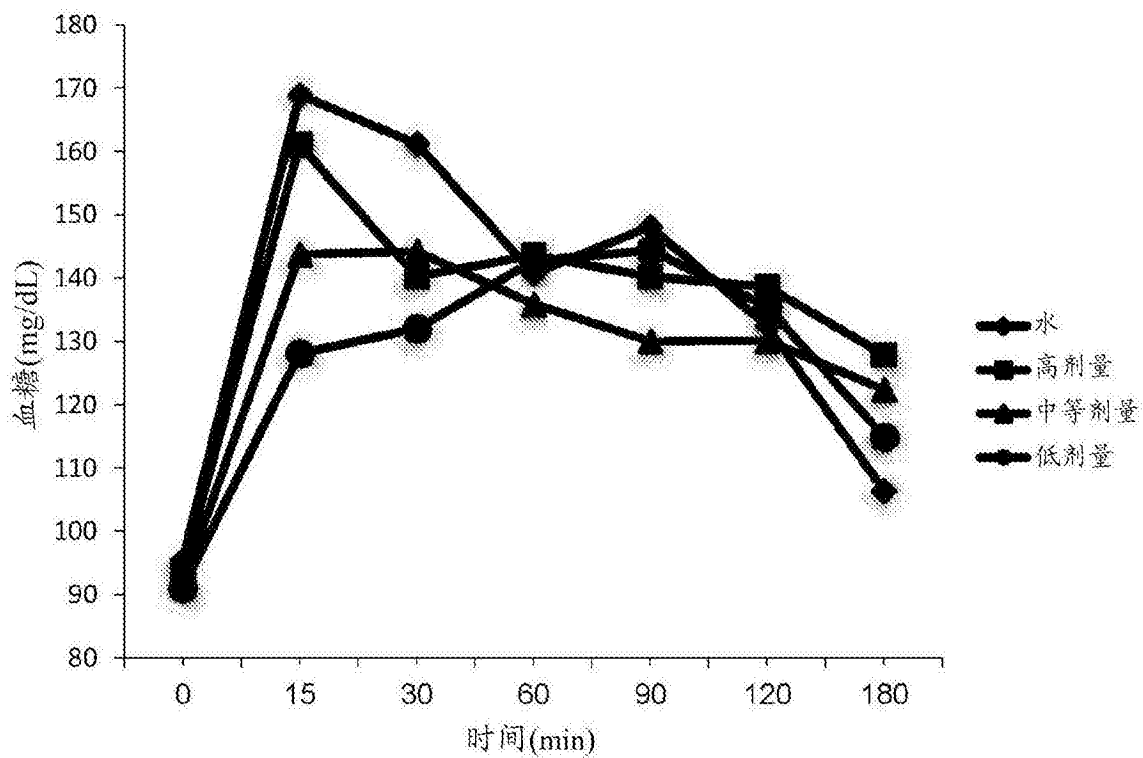


图4

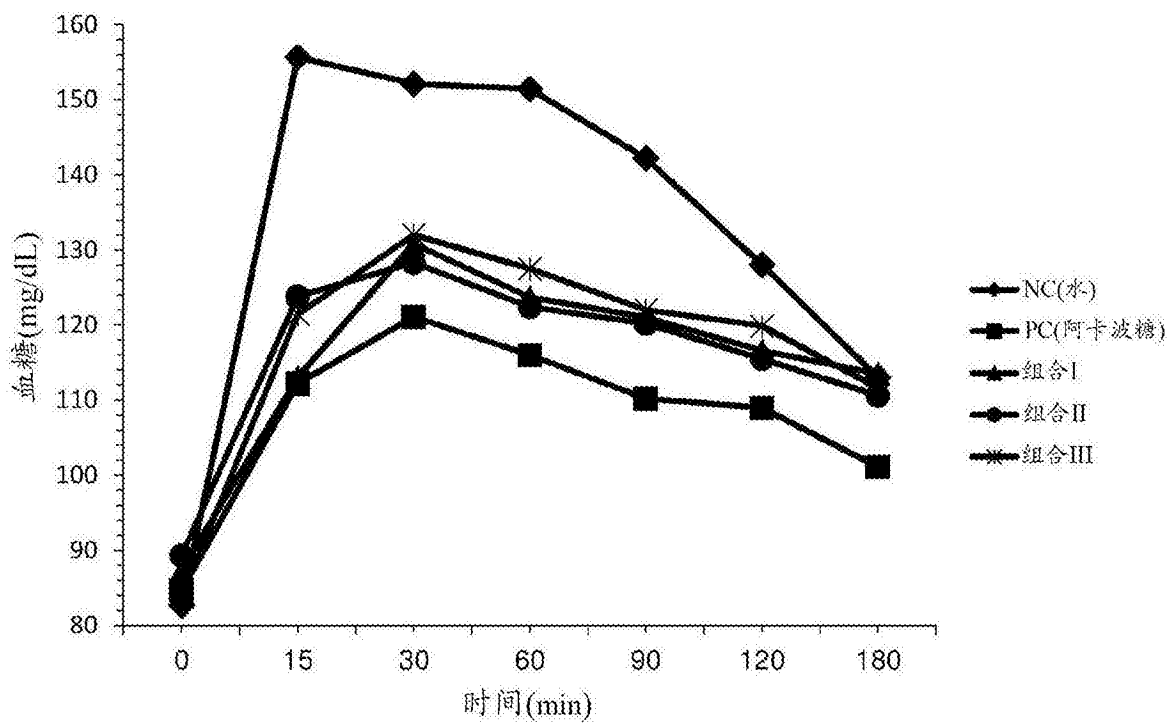


图5A

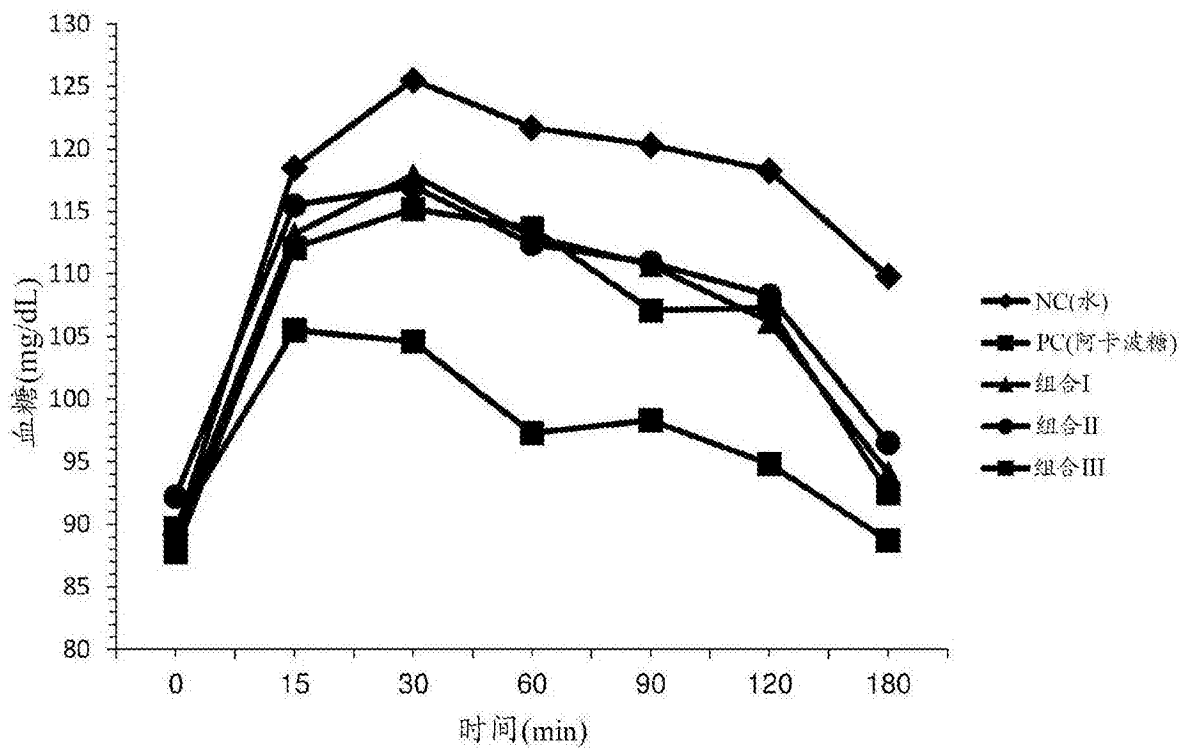


图5B

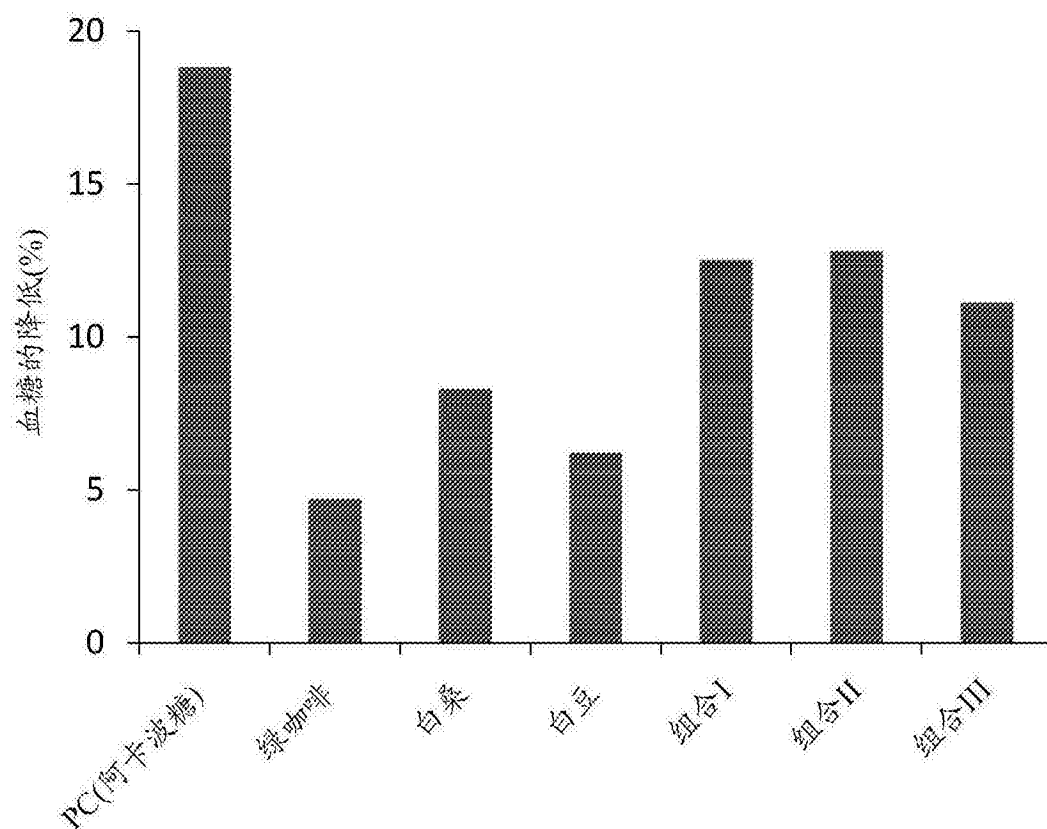


图6

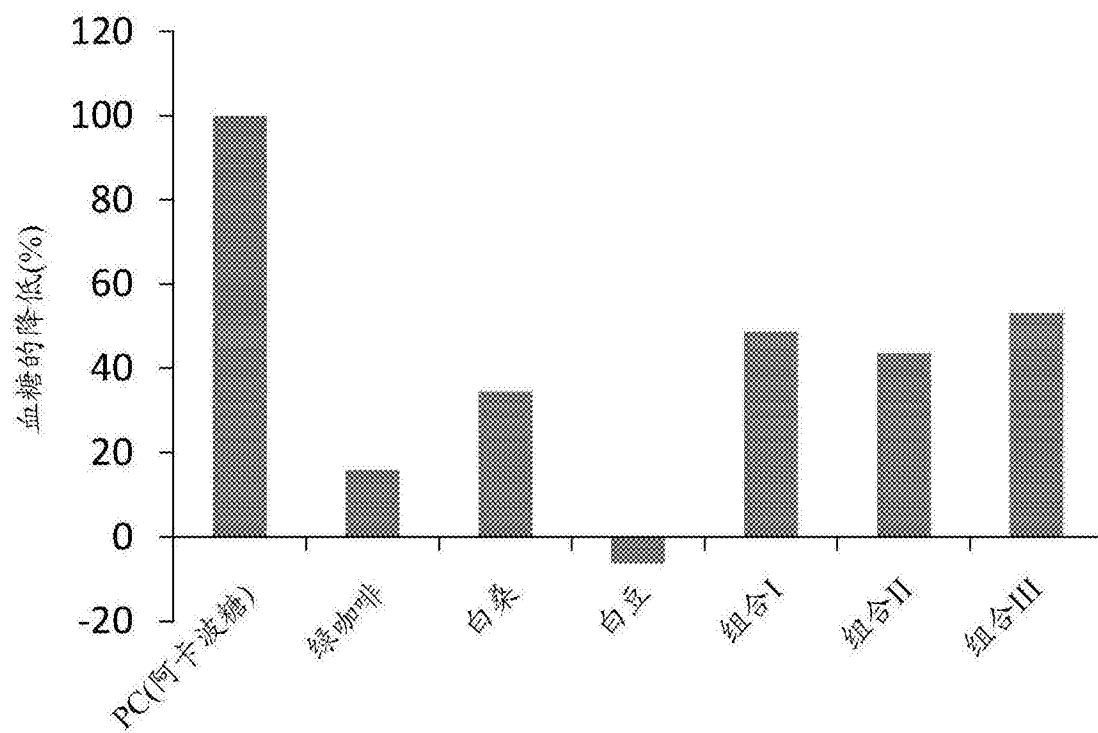


图7

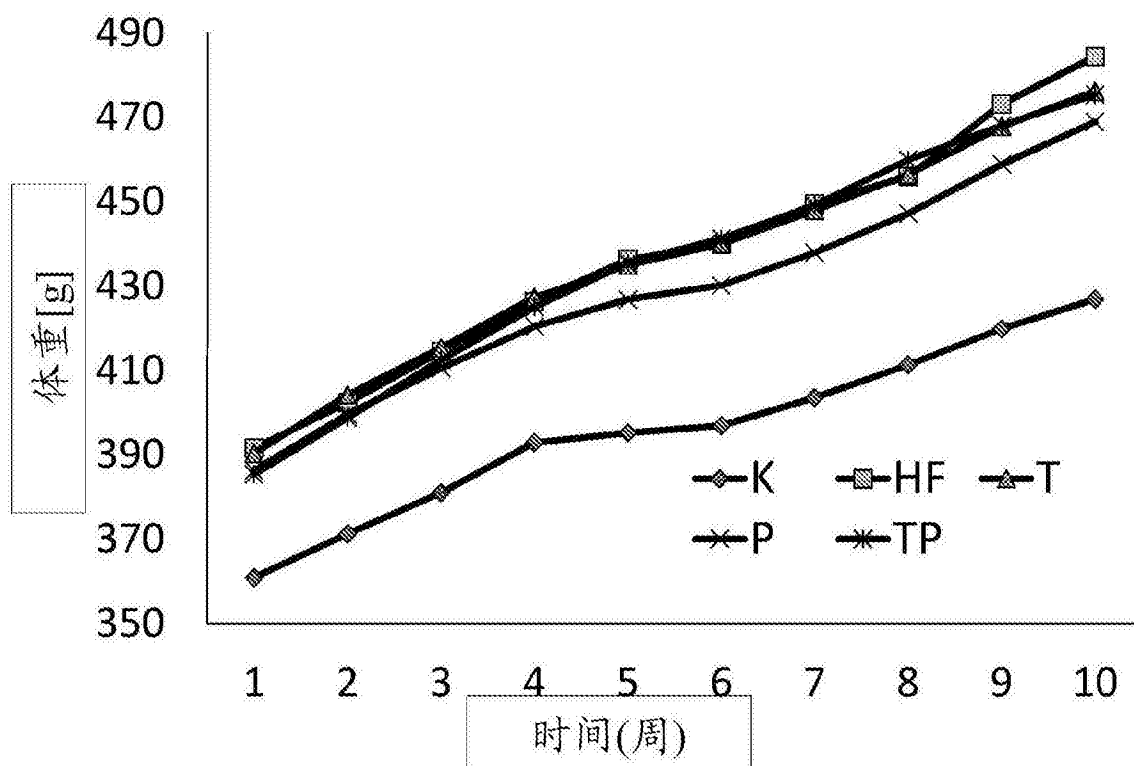


图8

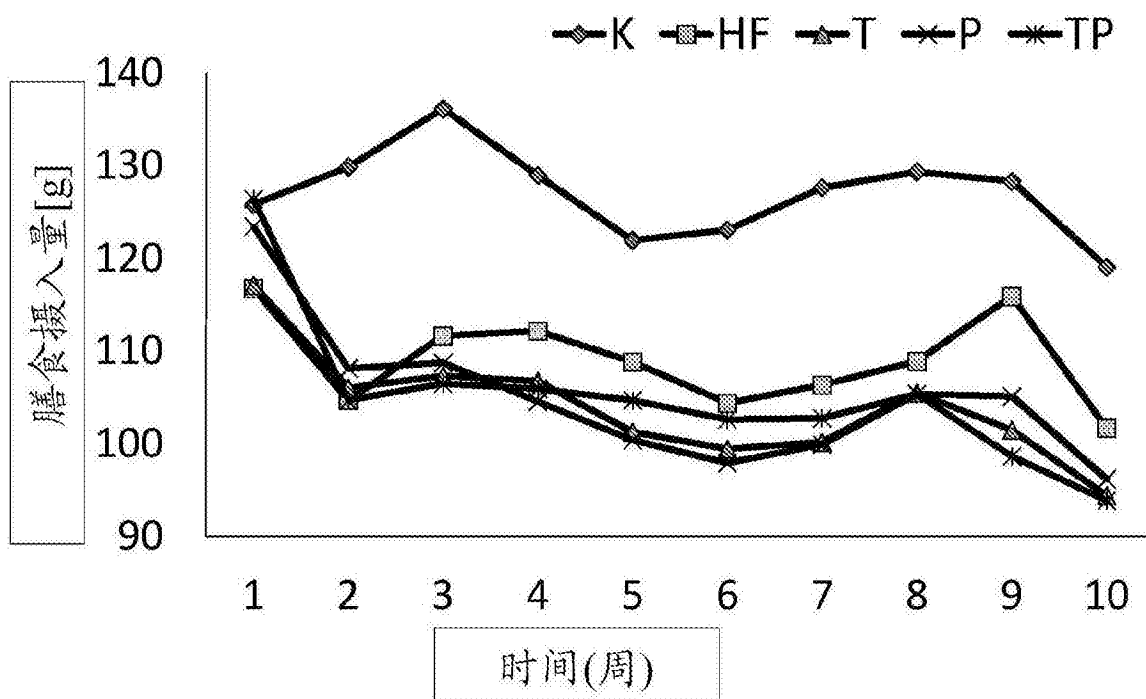


图9

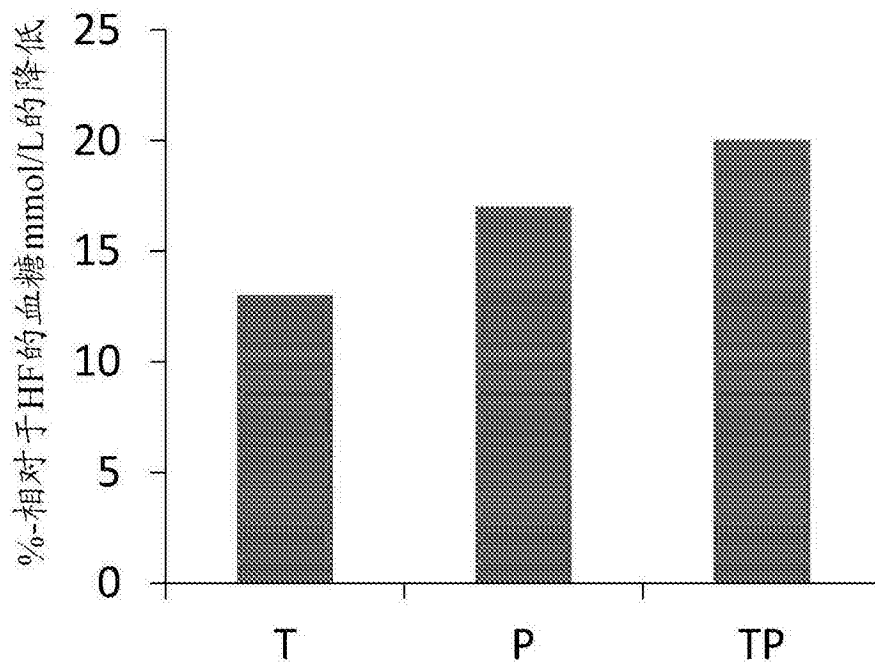


图10

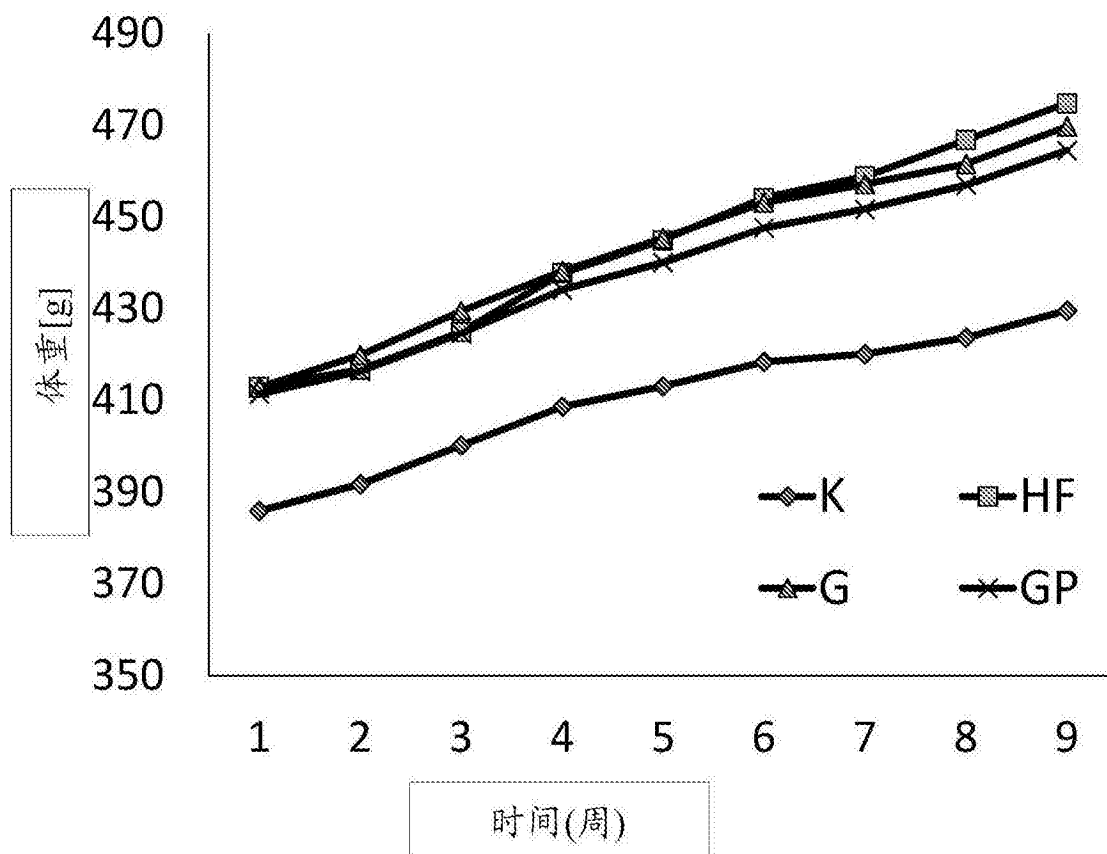


图11

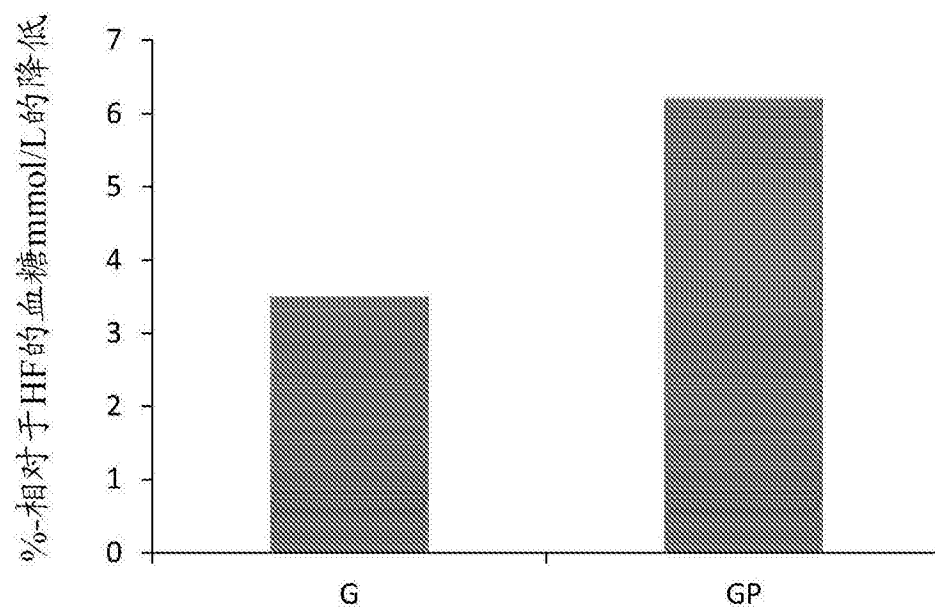


图12

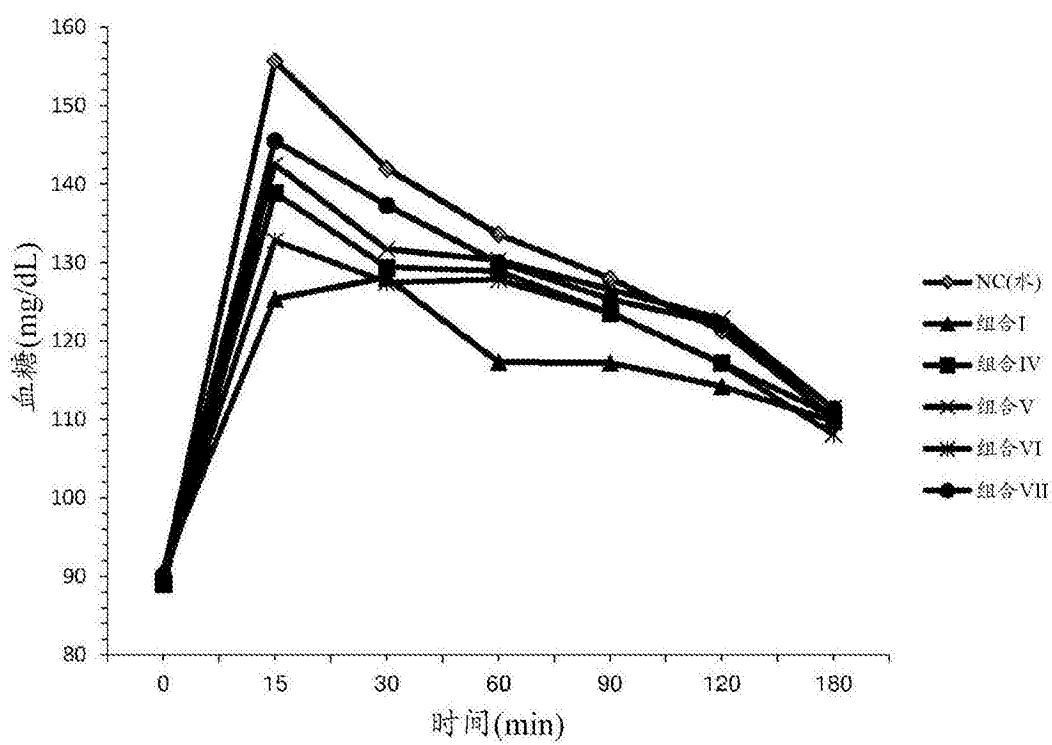


图13A

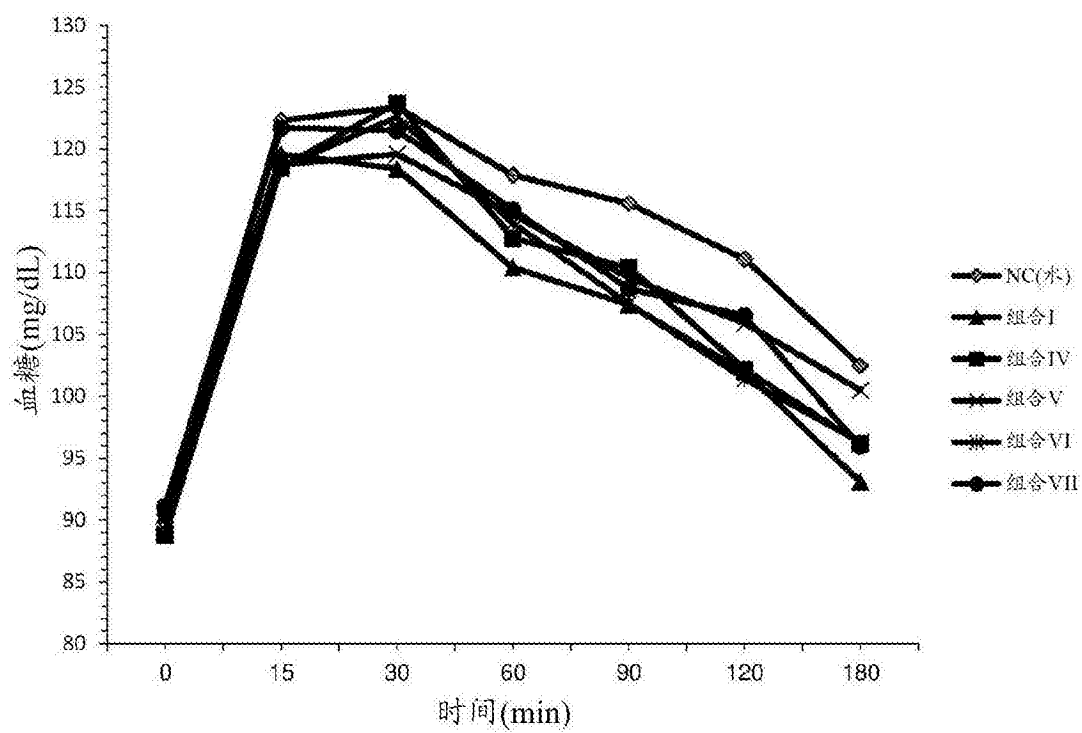


图13B

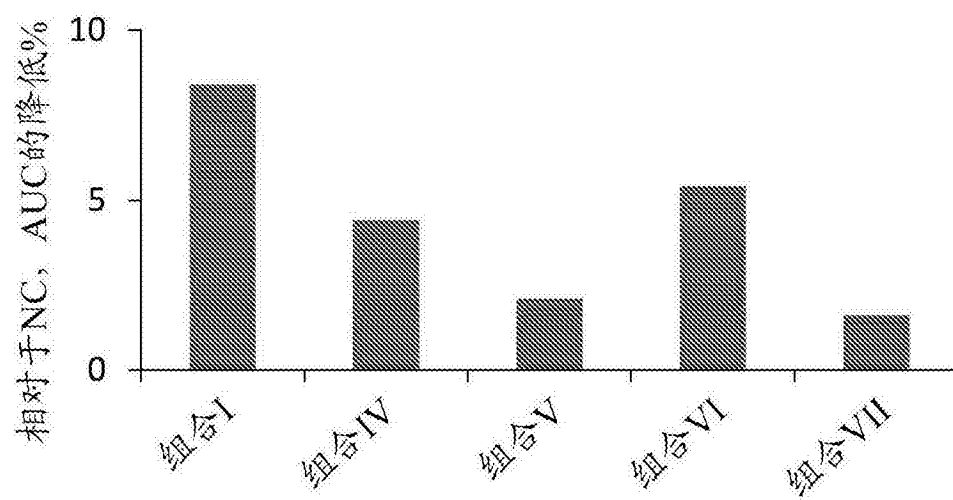


图14A

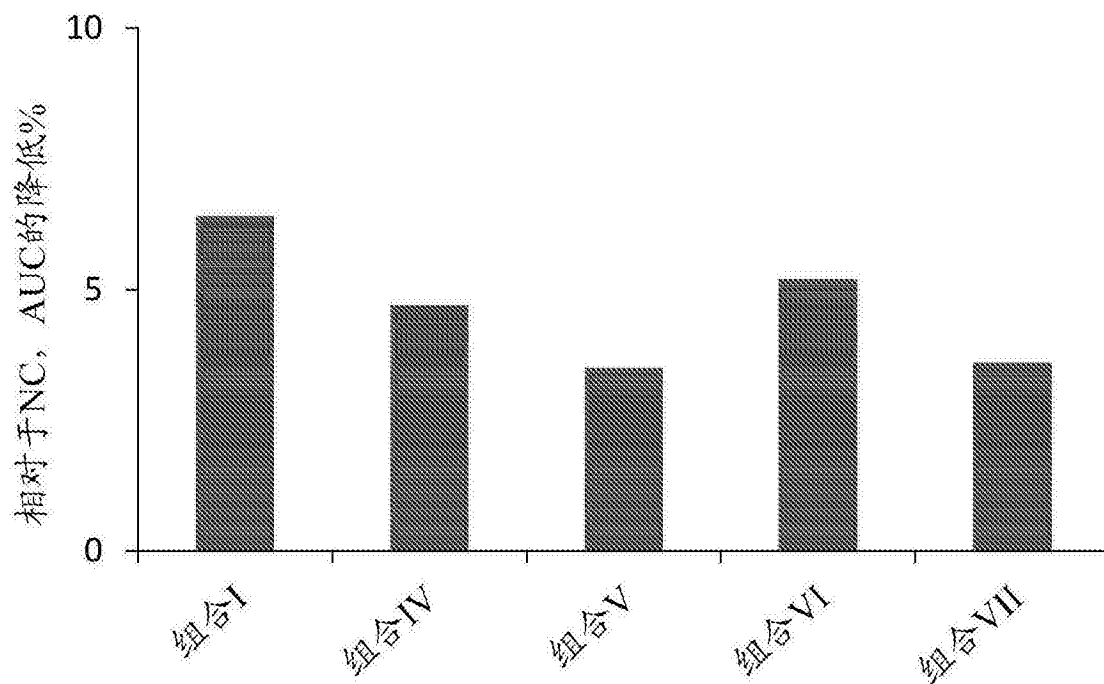


图14B

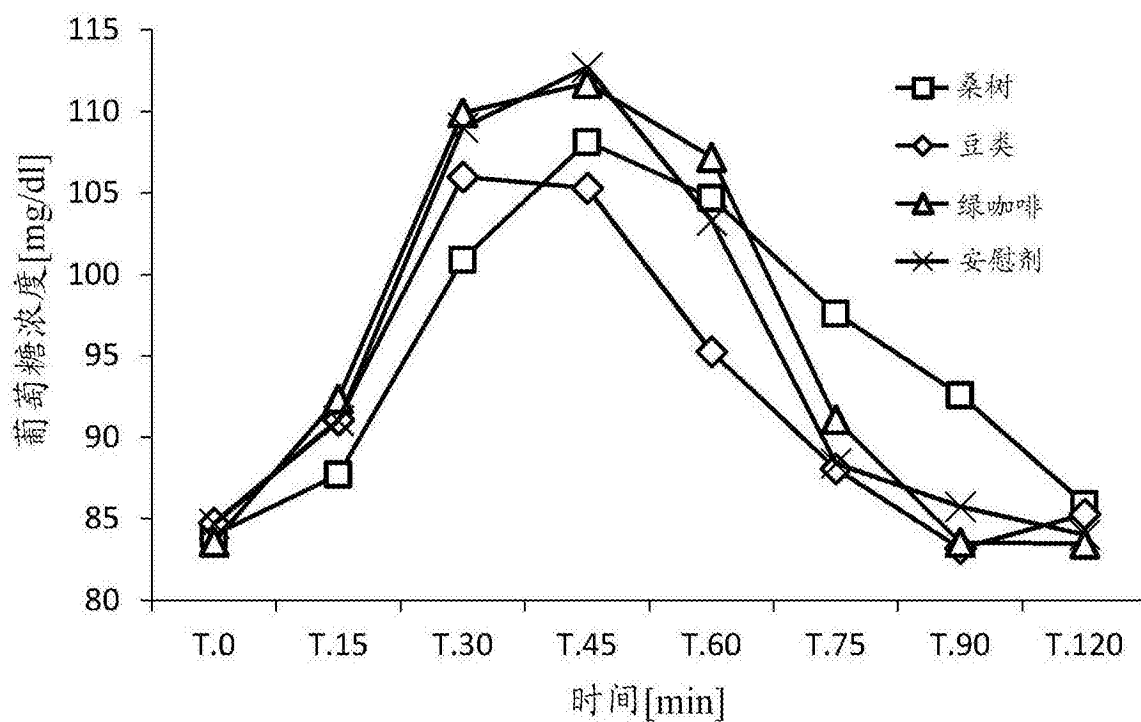


图15A

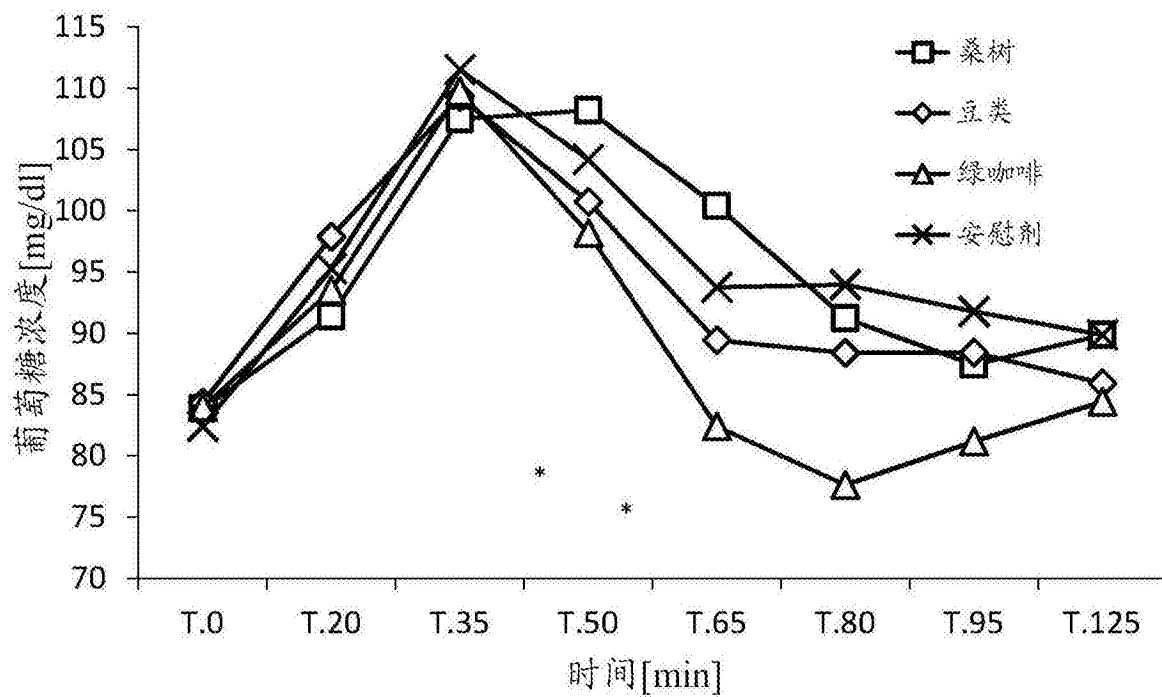


图15B

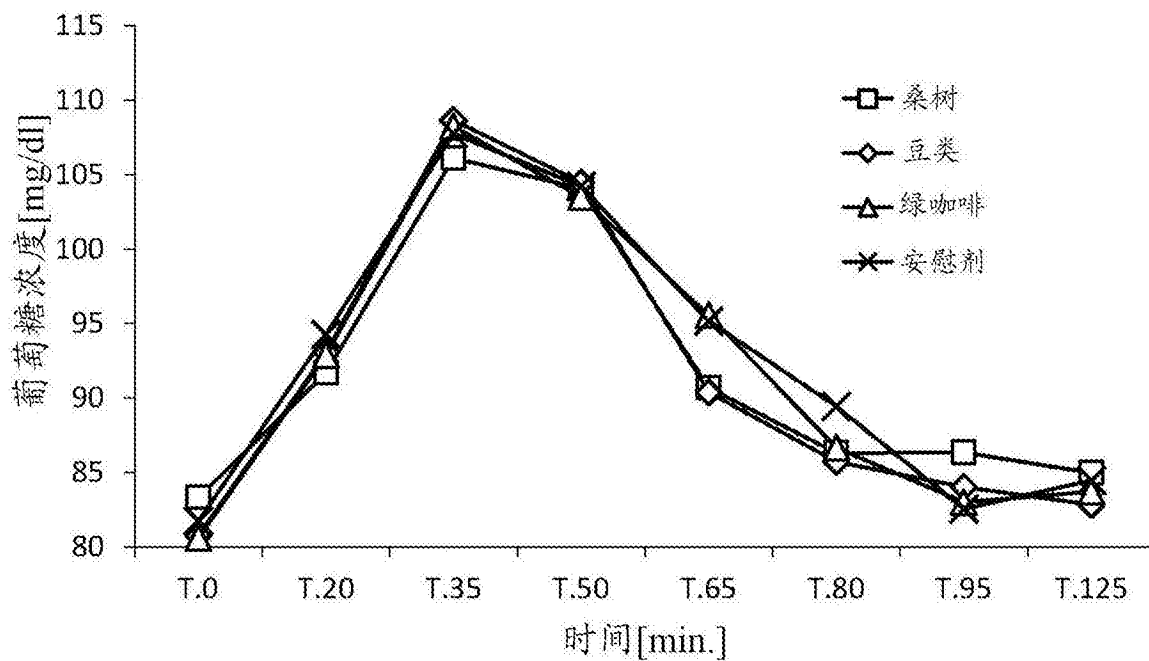


图15C

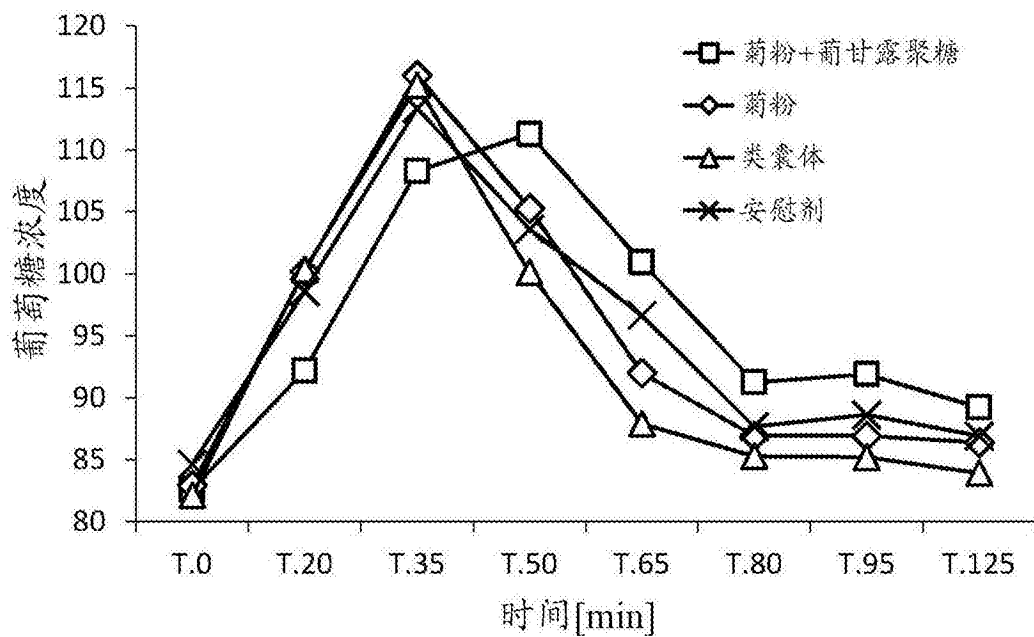


图15D

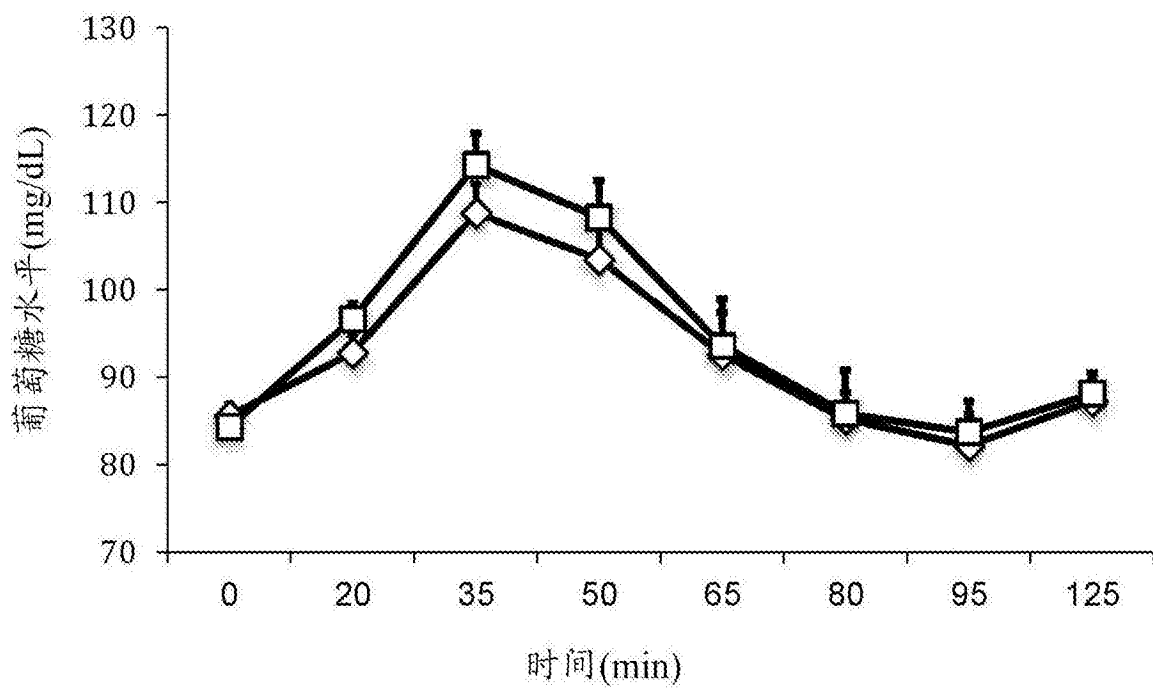


图16A

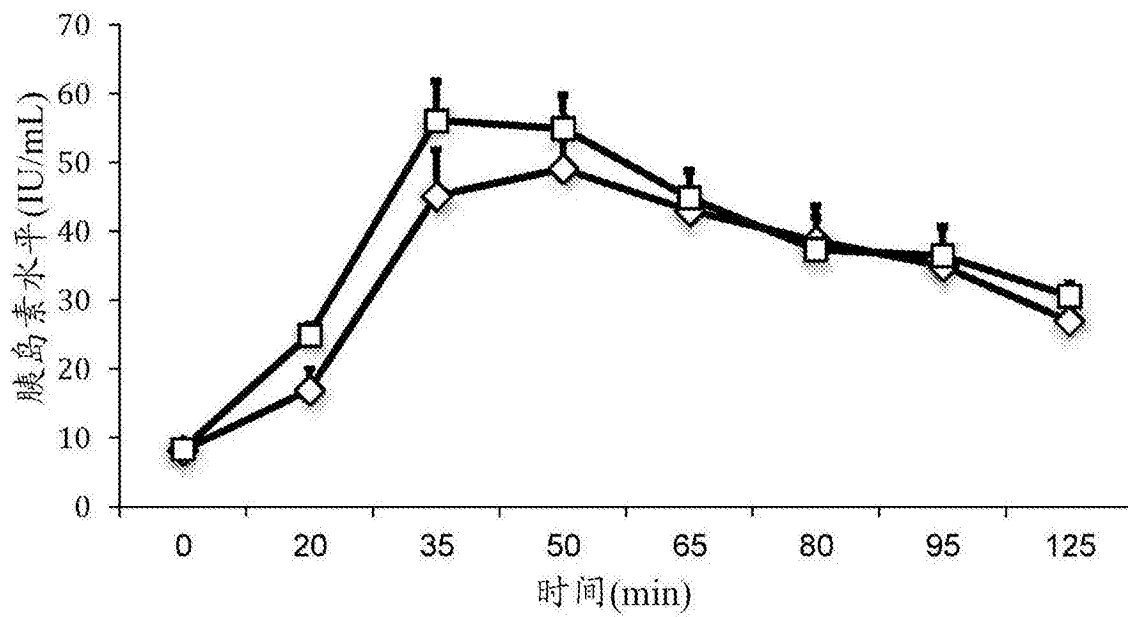


图16B

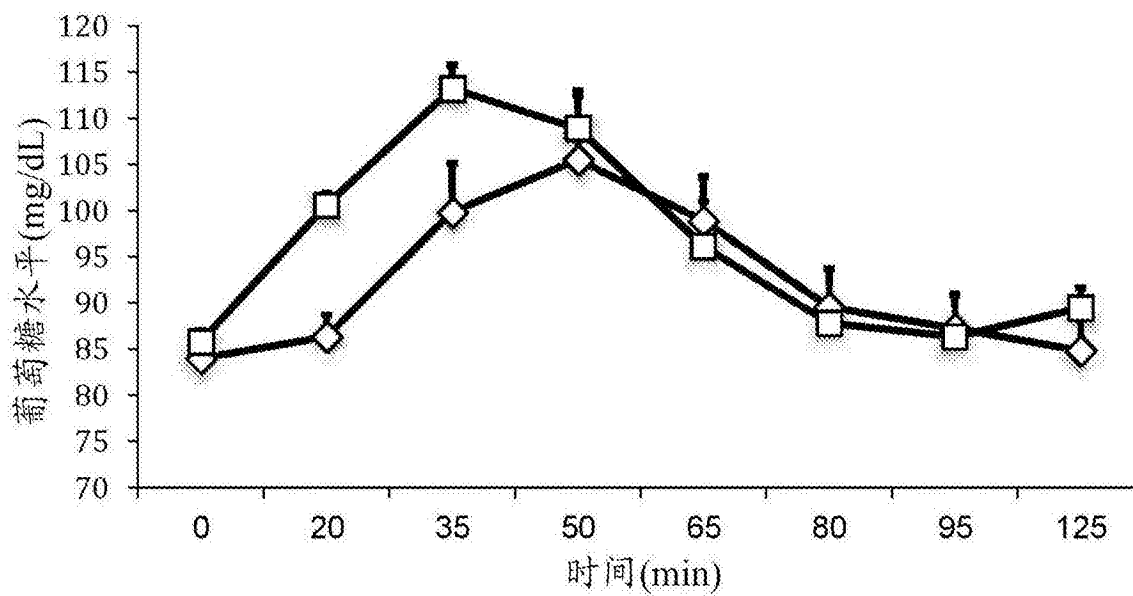


图16C

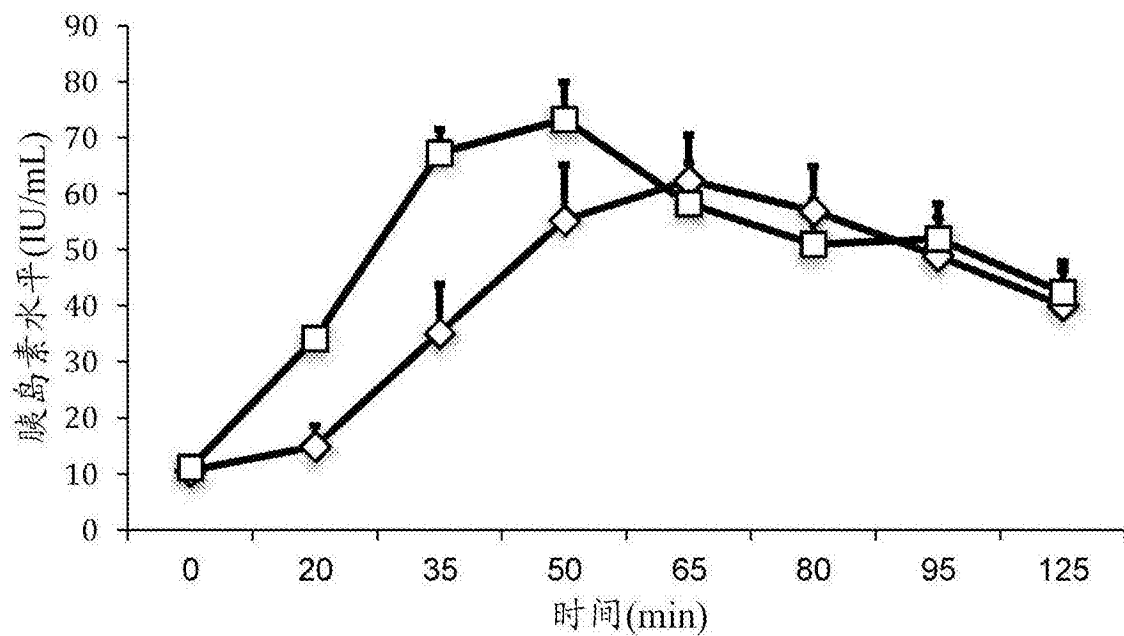


图16D

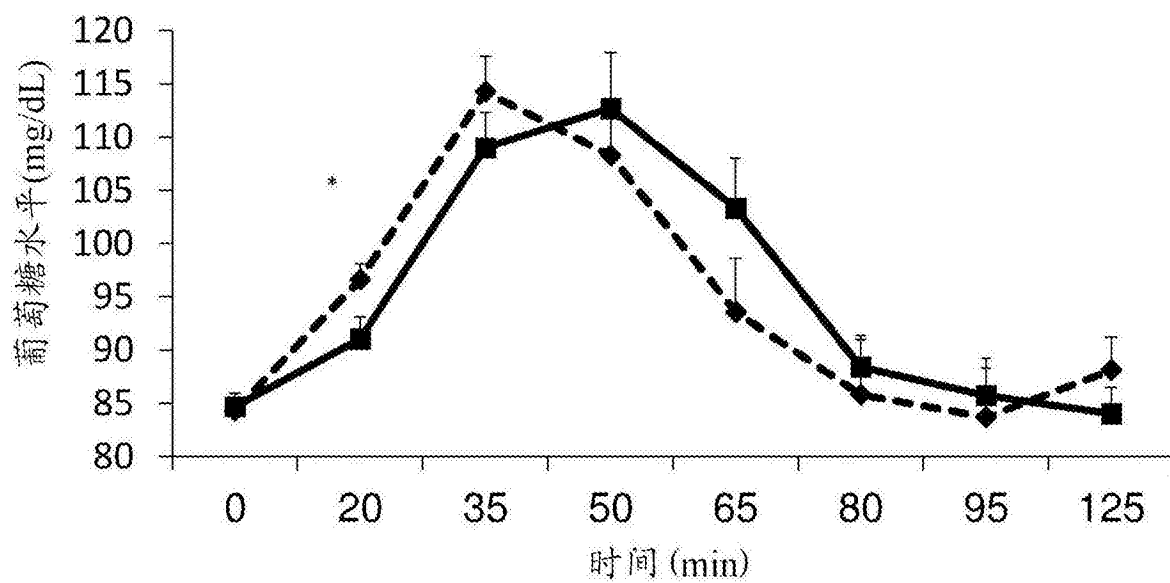


图17

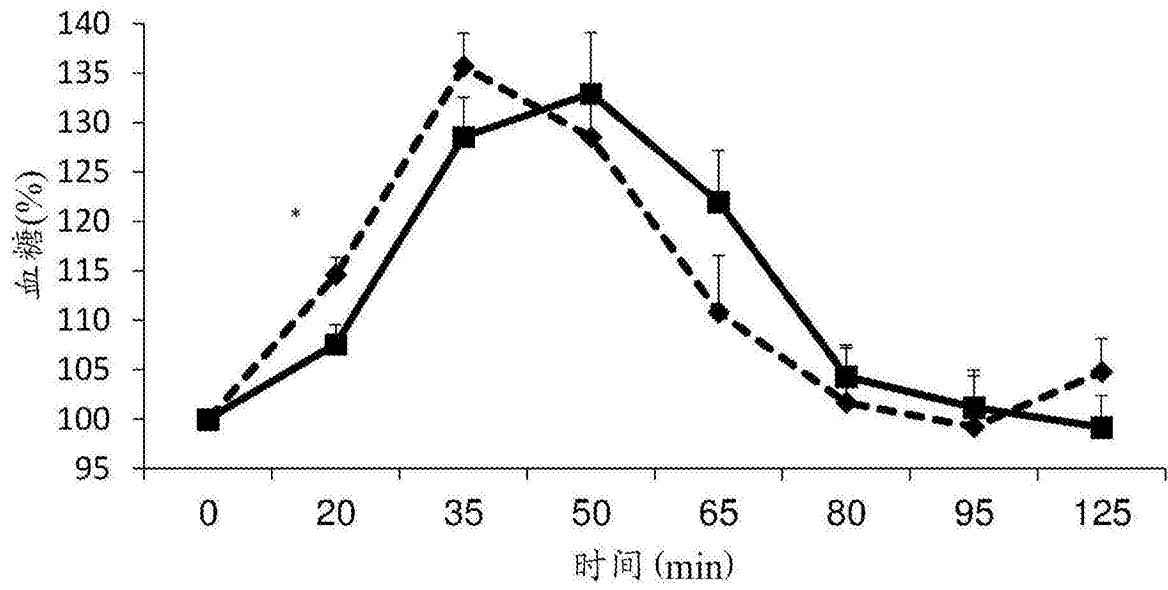


图18

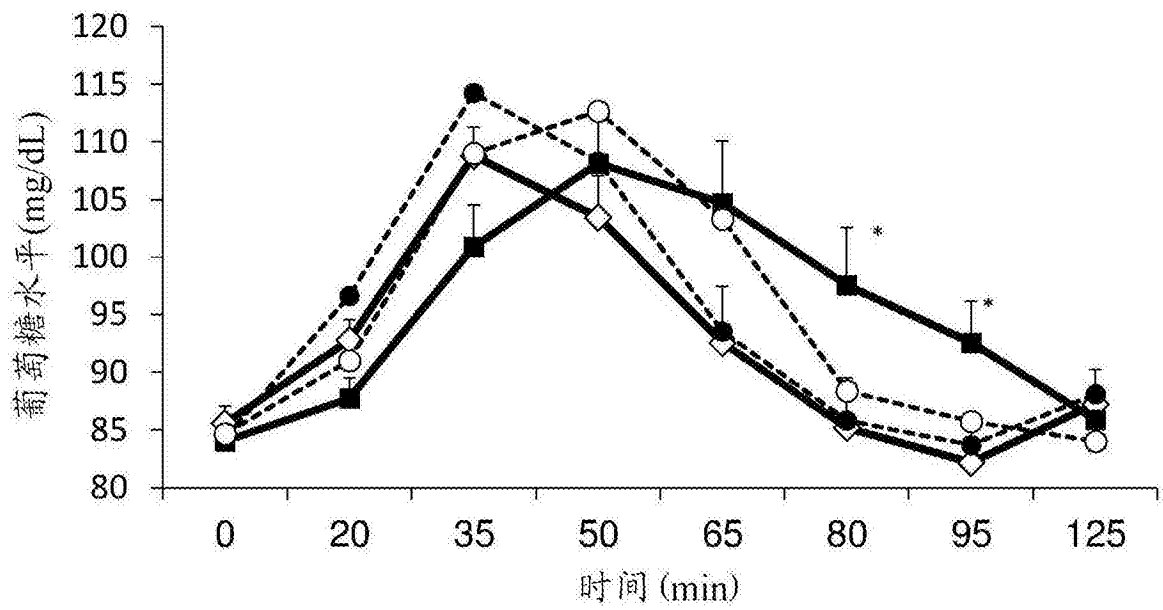


图19A

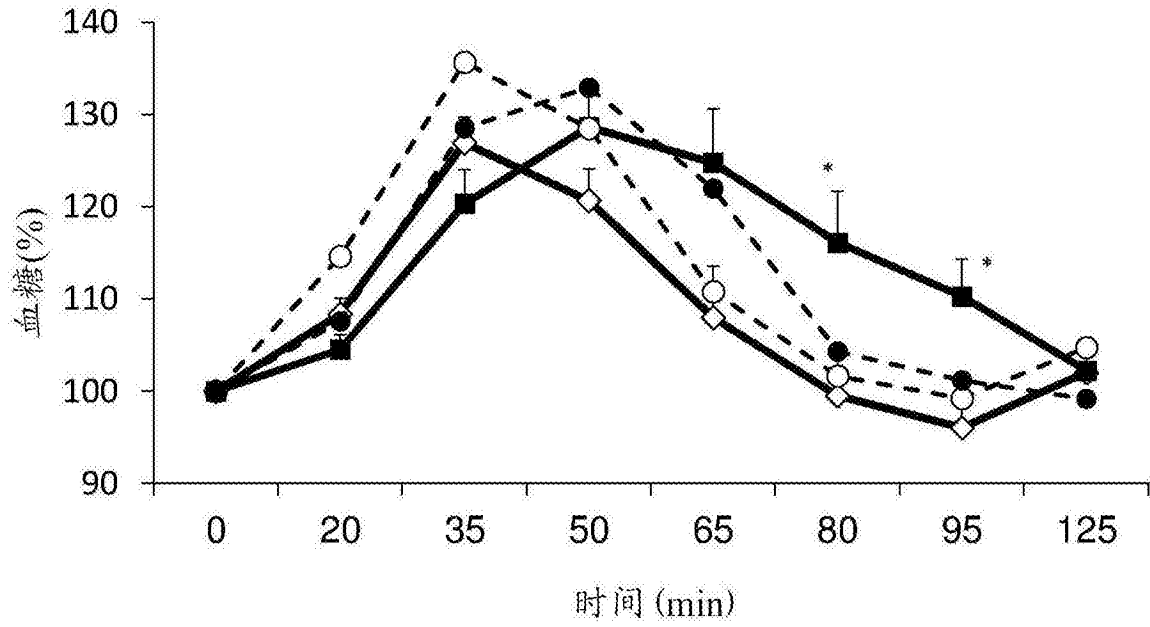


图19B

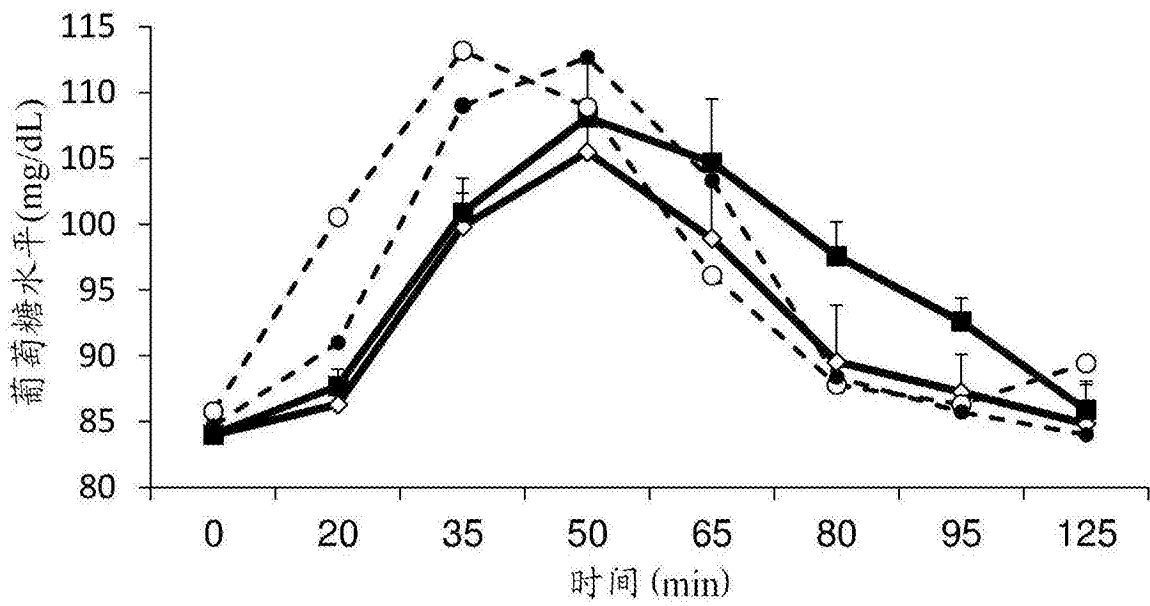


图20A

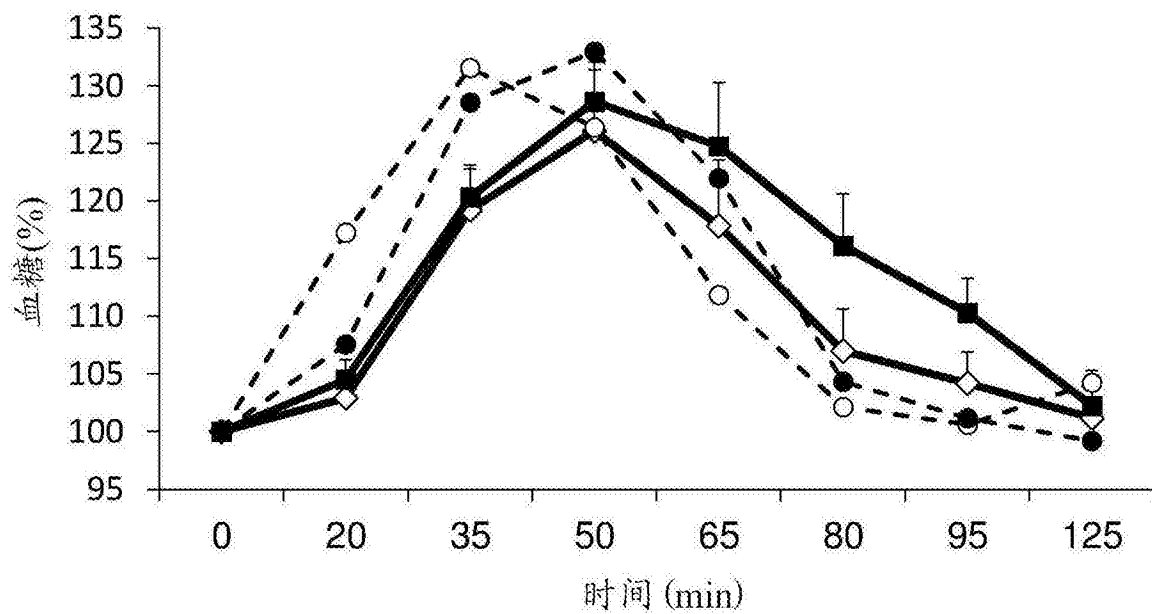


图20B

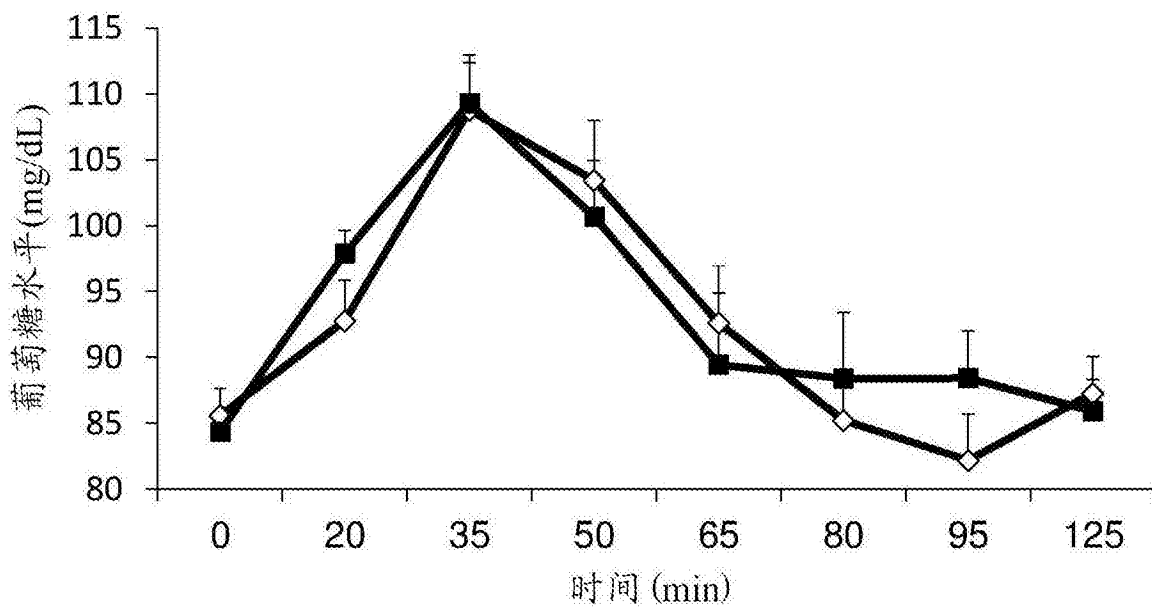


图21A

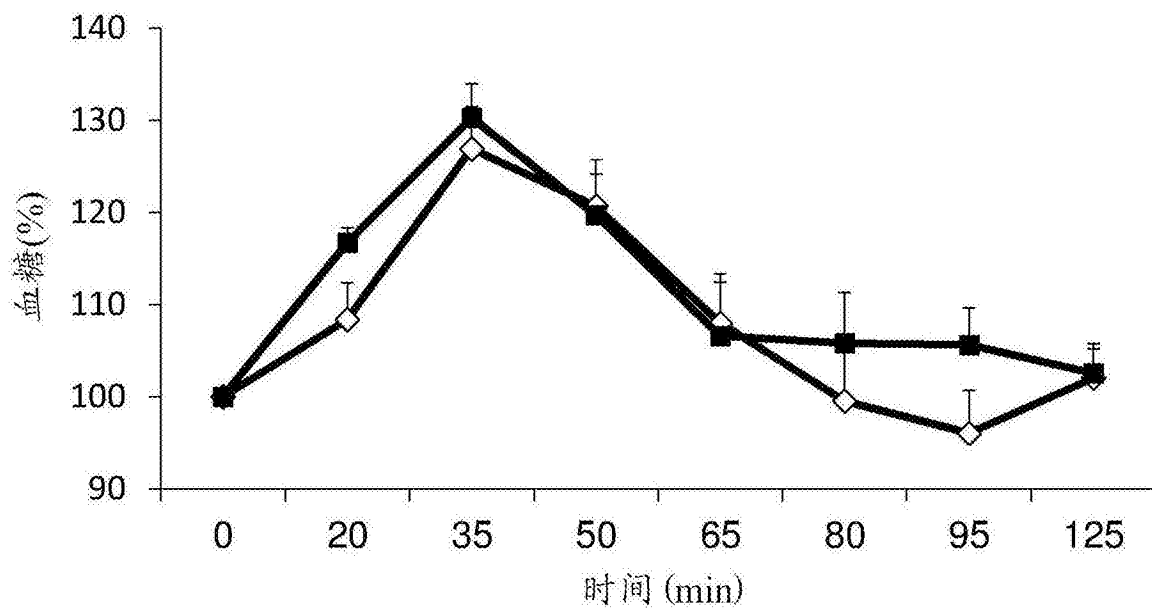


图21B

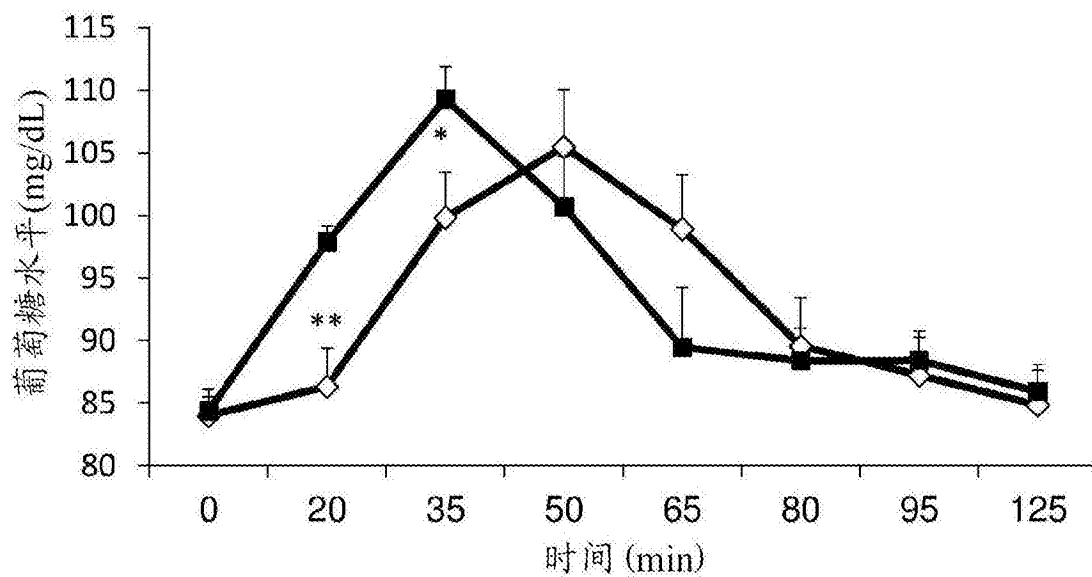


图22A

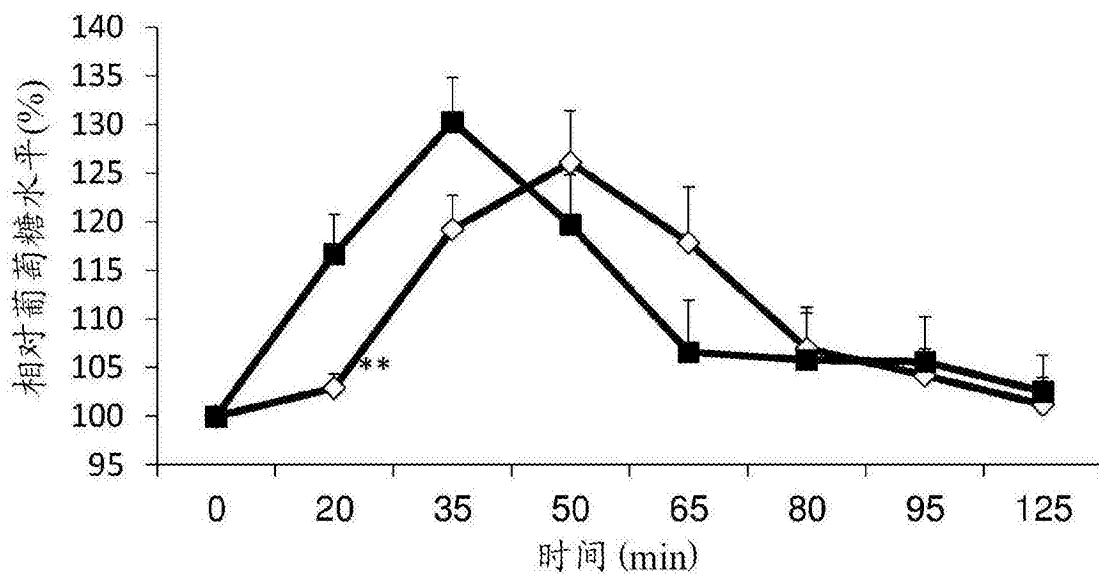


图22B

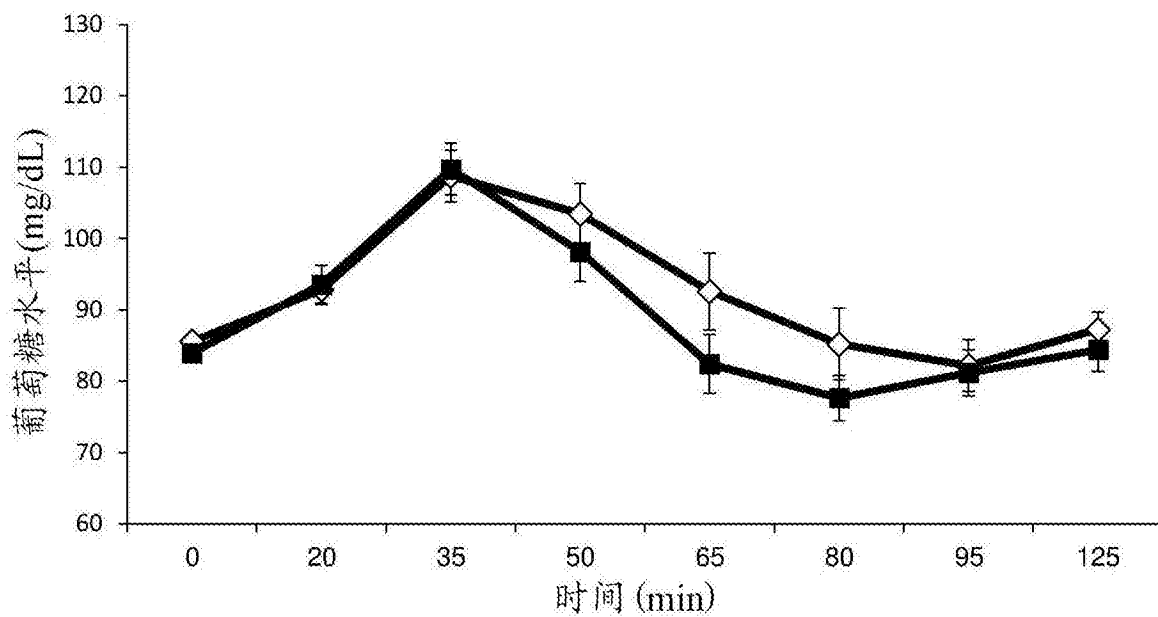


图23A

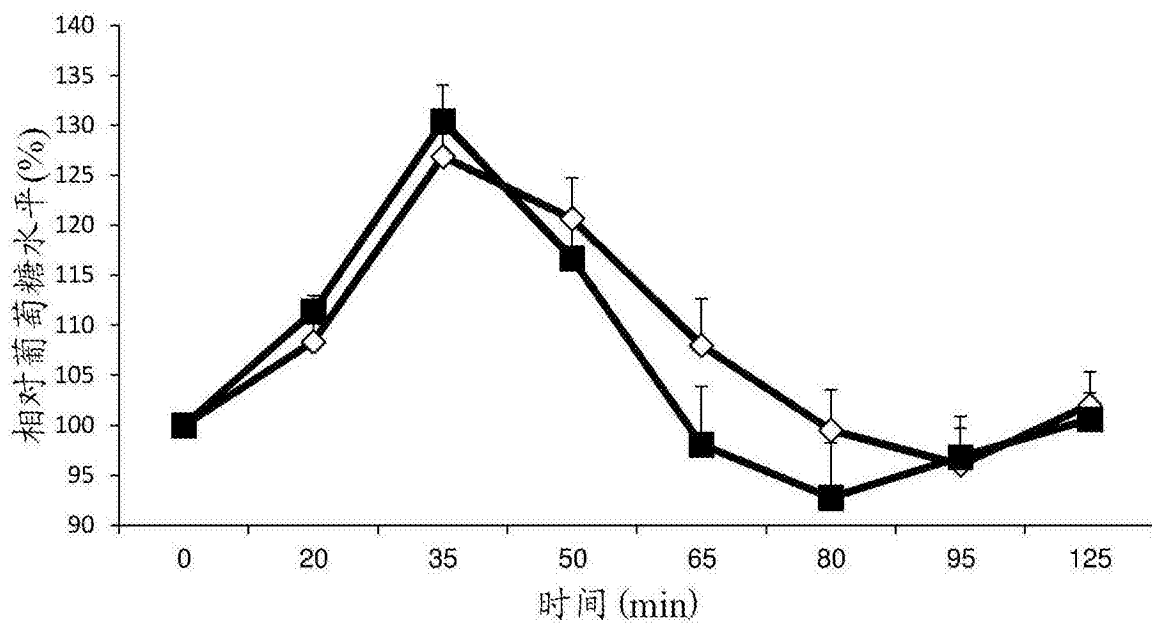


图23B

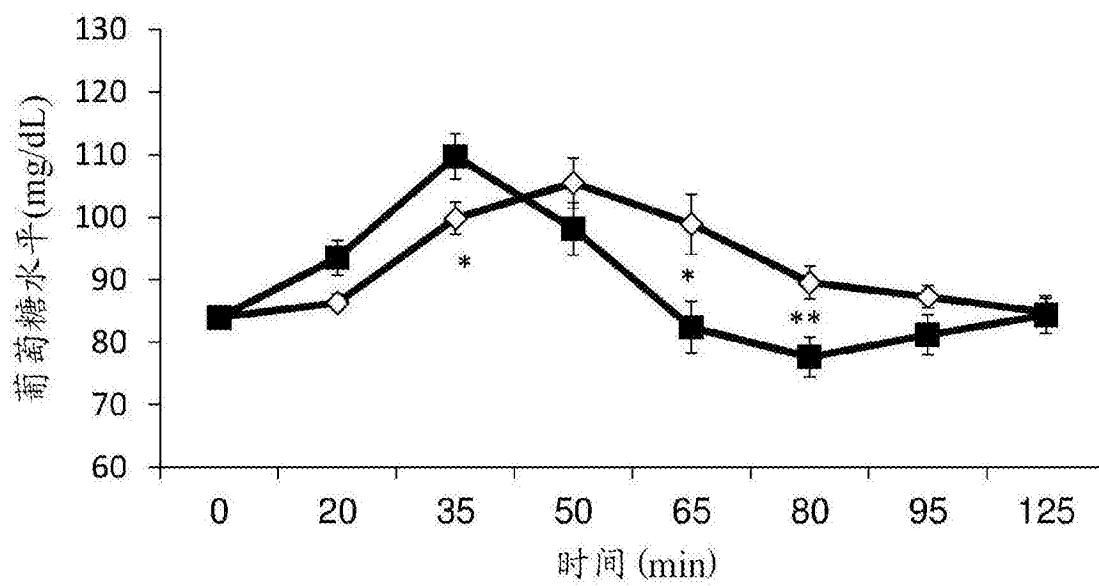


图24A

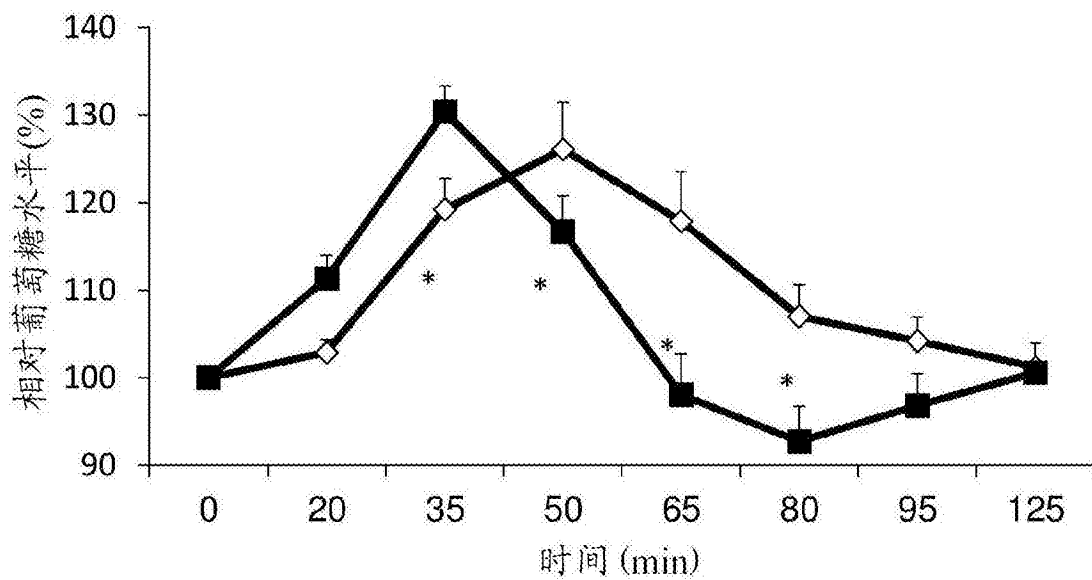


图24B

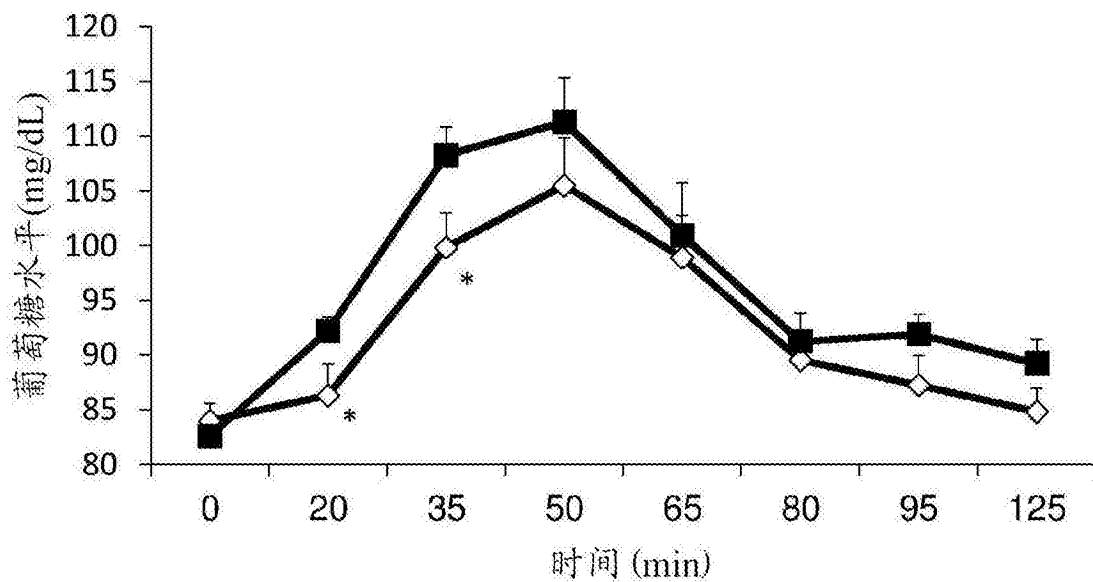


图25A

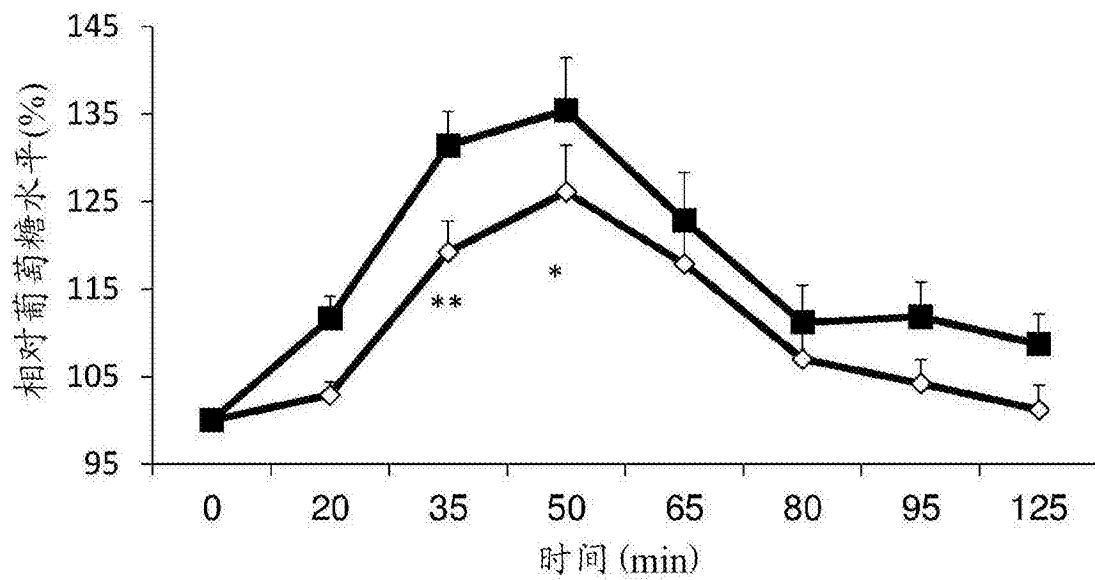


图25B

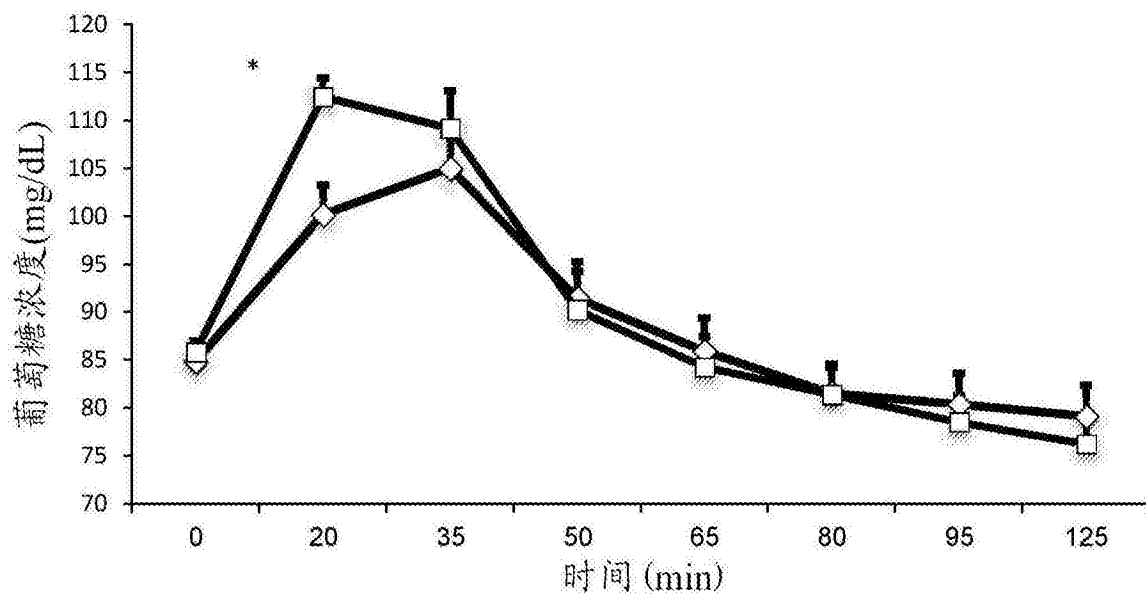


图26A

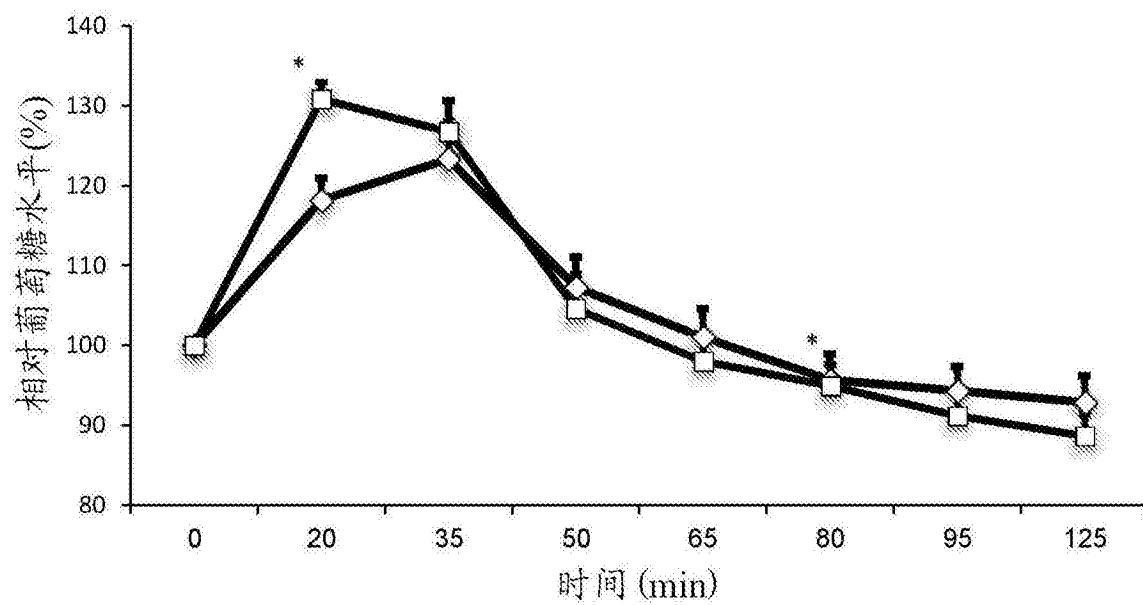


图26B

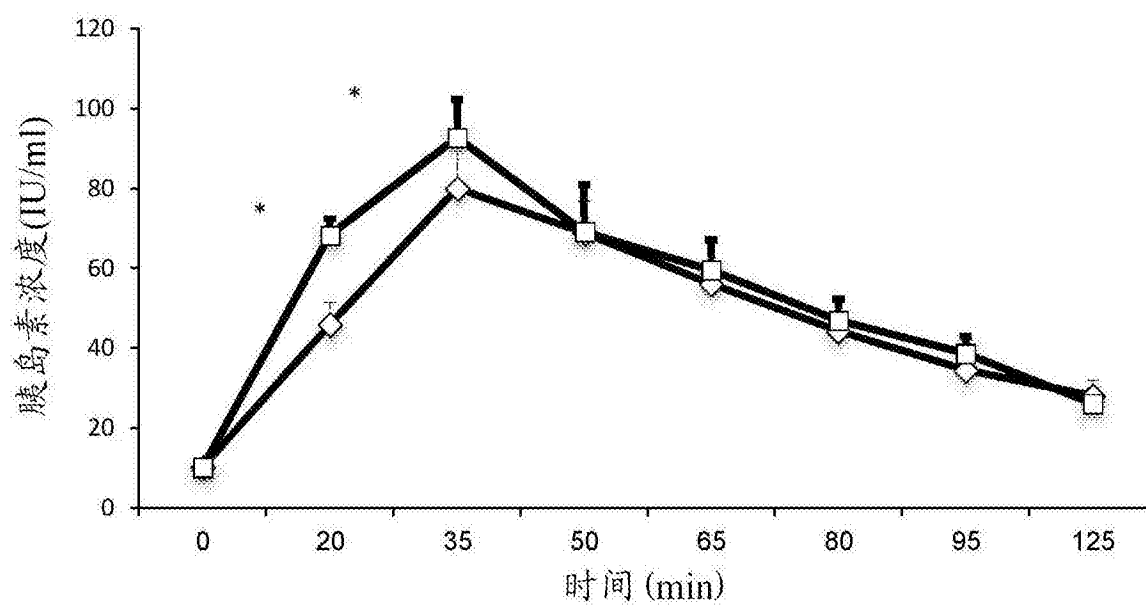


图27A

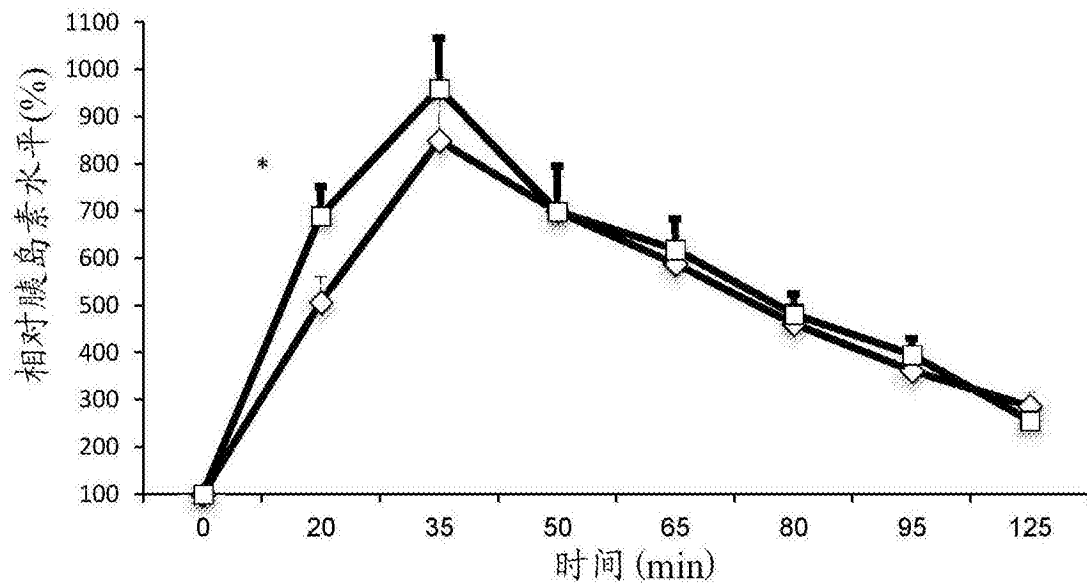


图27B

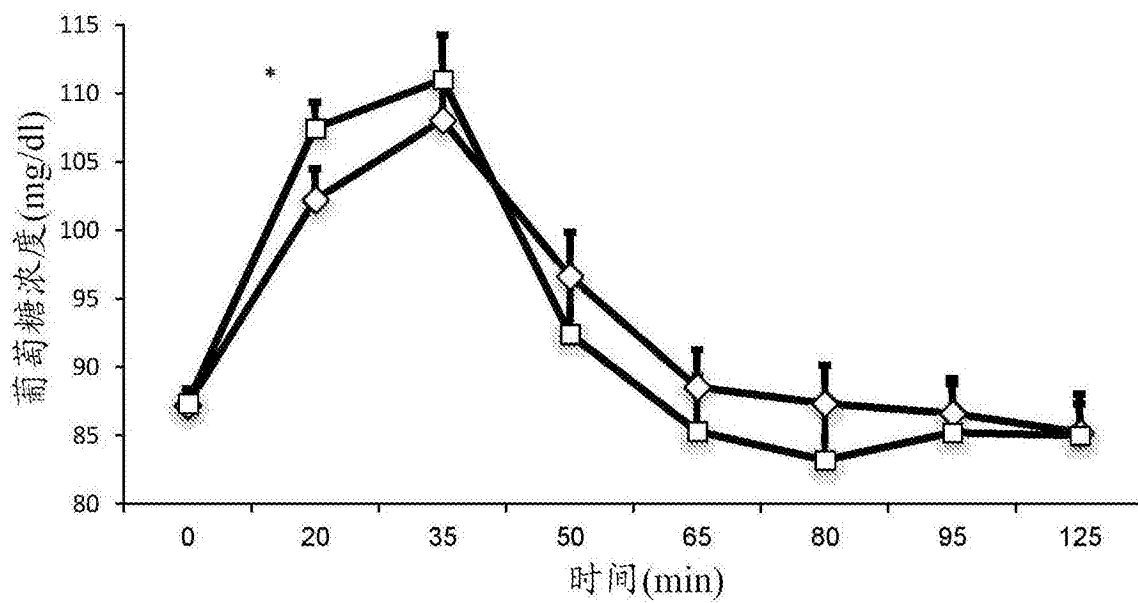


图28A

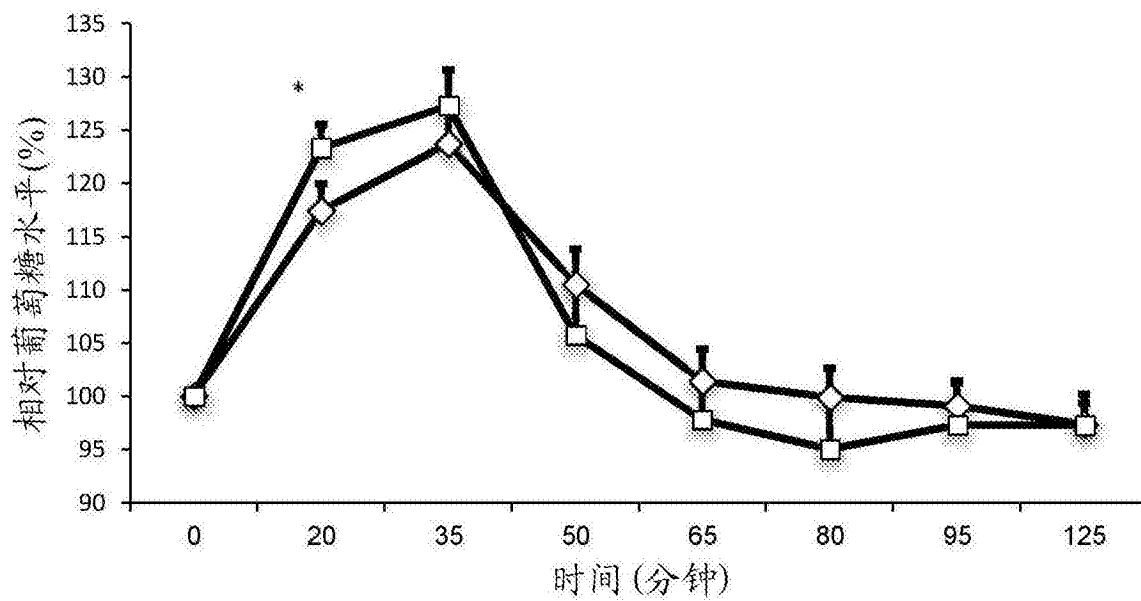


图28B

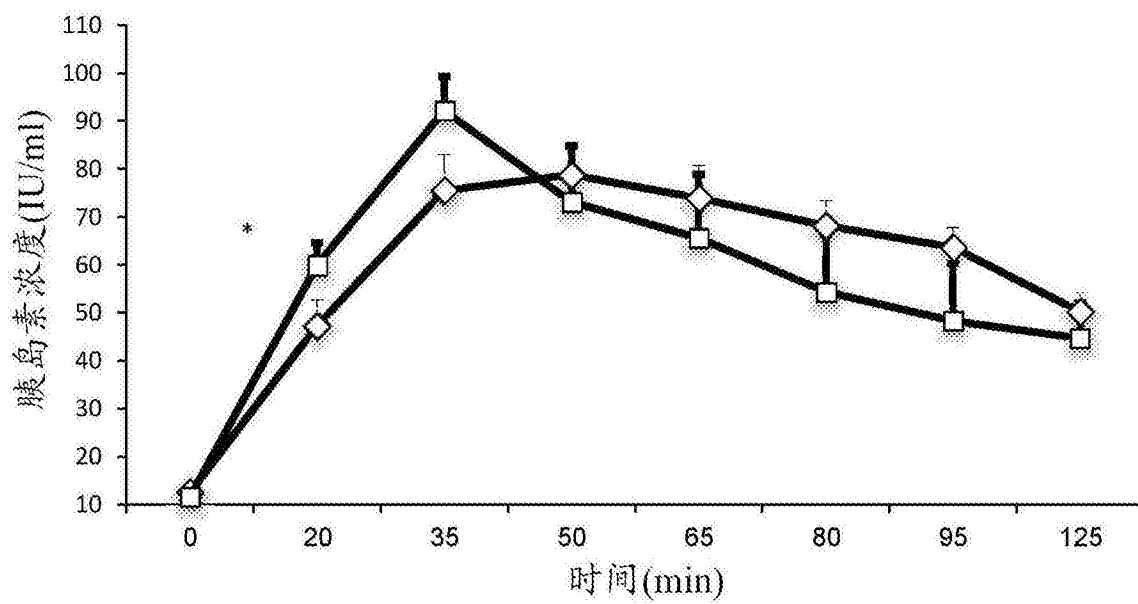


图29A

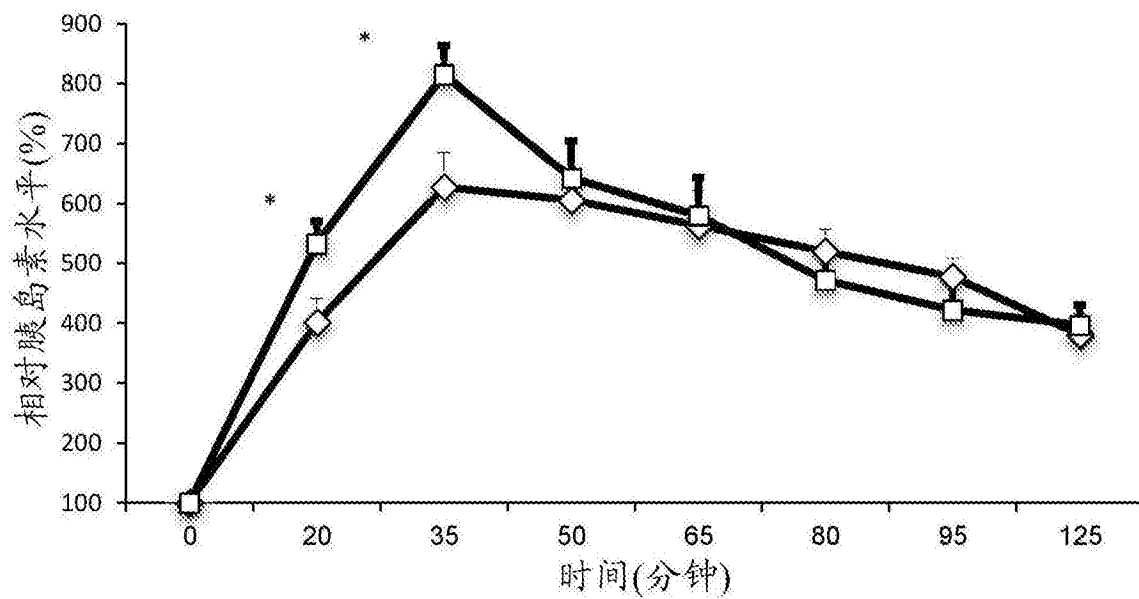


图29B

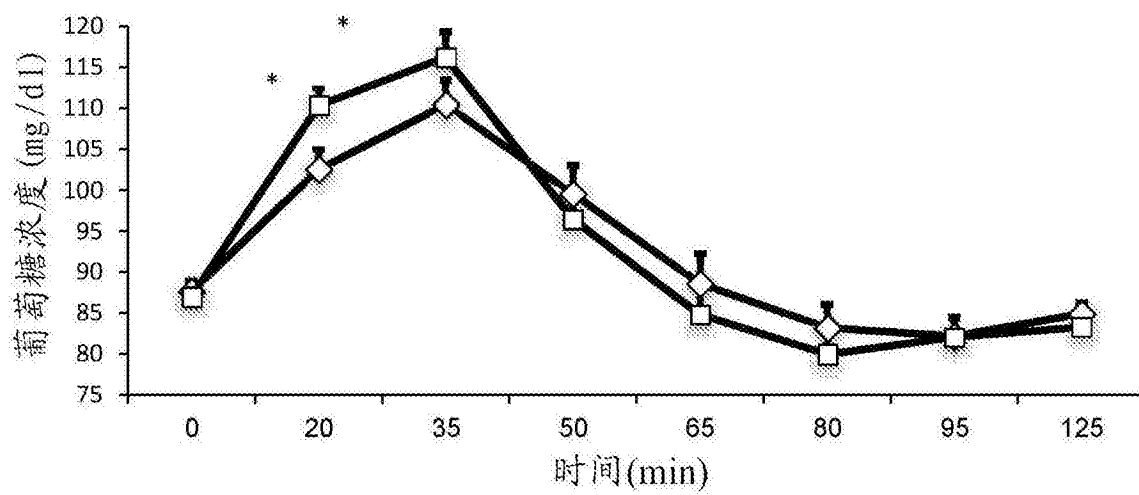


图30A

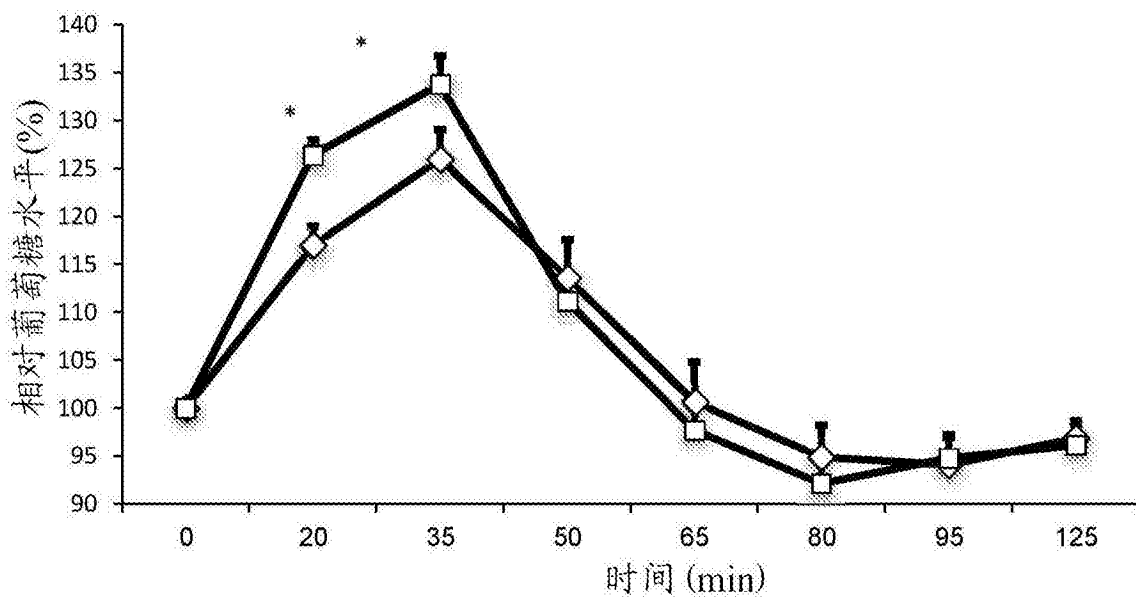


图30B

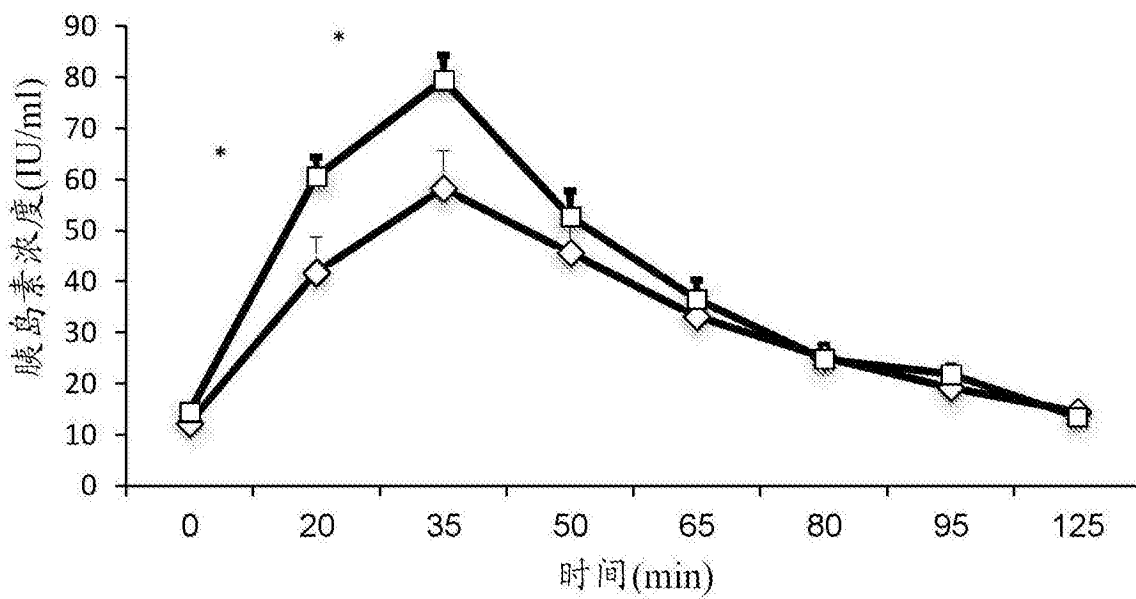


图31A

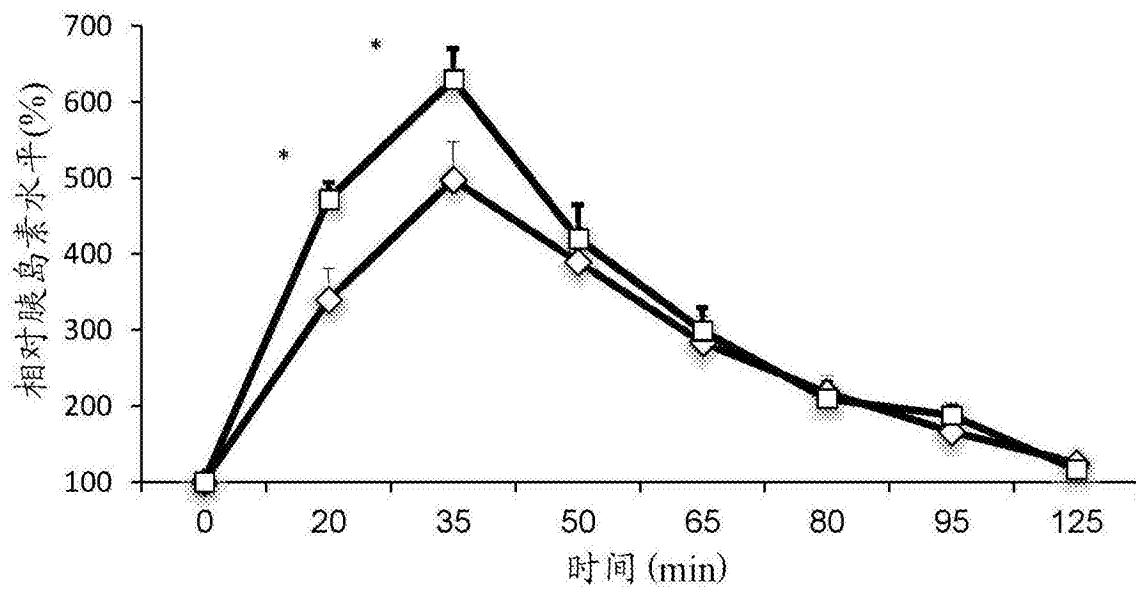


图31B

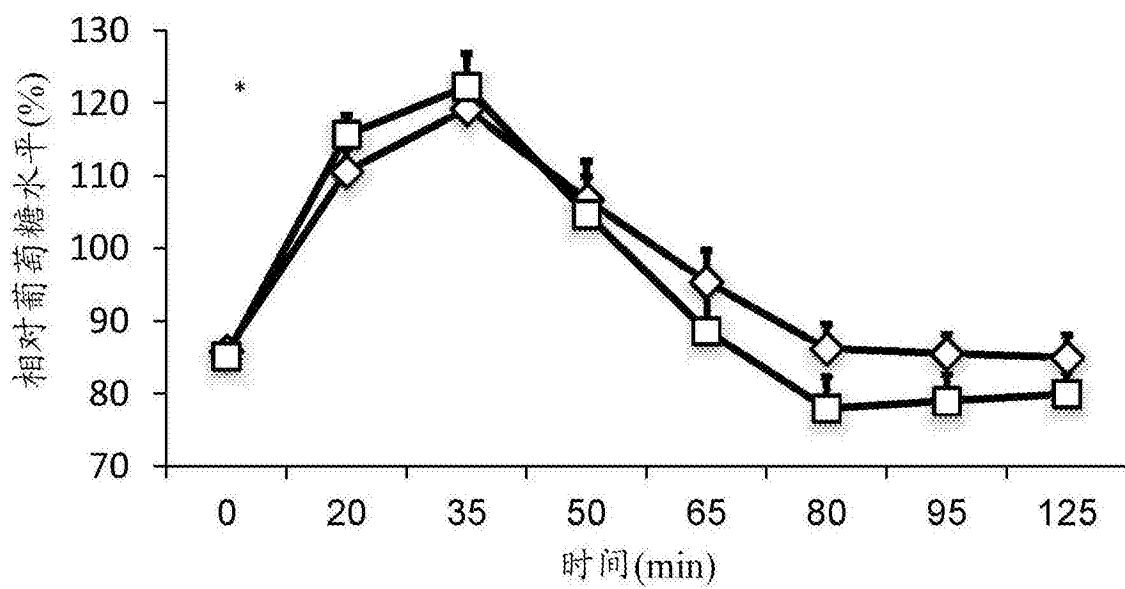


图32A

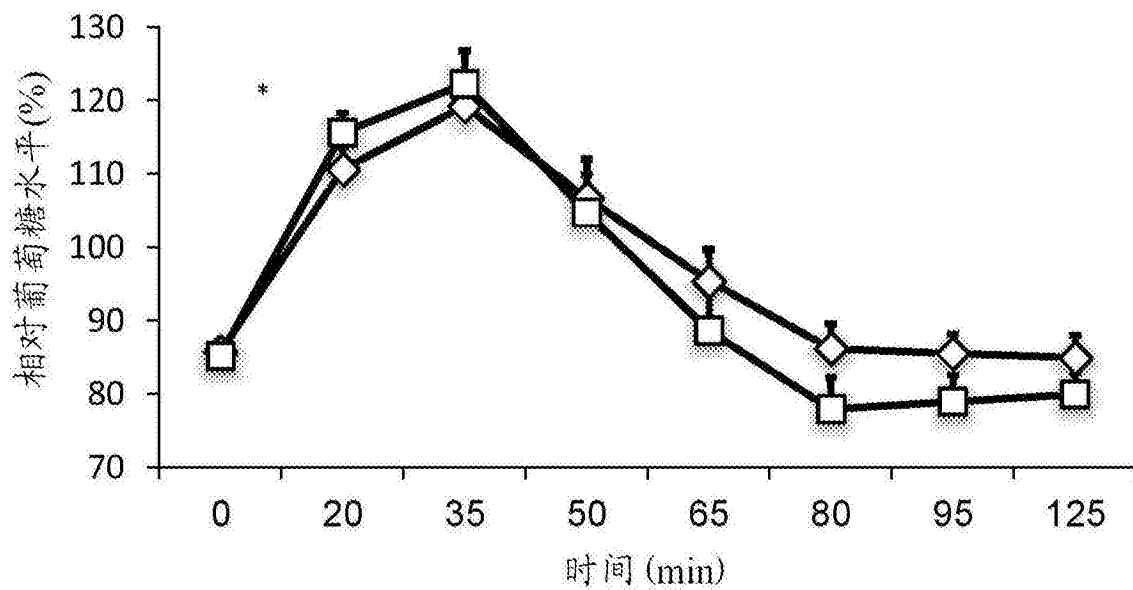


图32B

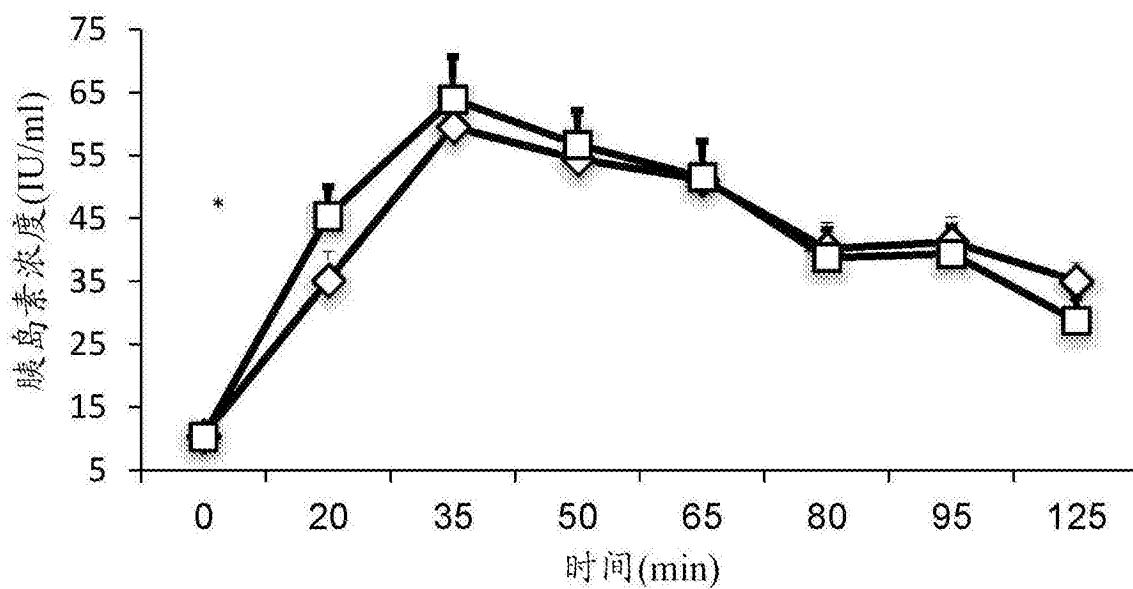


图33A

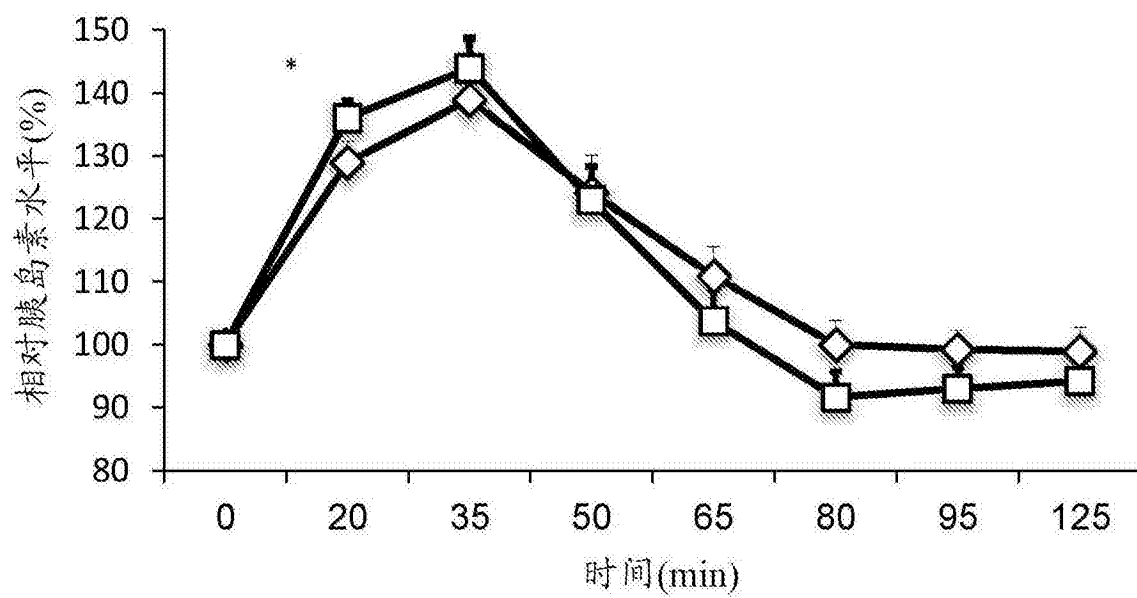


图33B