

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480006905.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/201 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 9 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 100415224C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[22] 申请日 2004.2.23

[21] 申请号 200480006905.4

[30] 优先权

[32] 2003.3.18 [33] US [31] 60/455,453

[86] 国际申请 PCT/EP2004/001763 2004.2.23

[87] 国际公布 WO2004/082402 英 2004.9.30

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.14

[73] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·P·特鲁普 M·比尔

[56] 参考文献

US6210700B1 2001.4.3

WO9832428A2 1998.7.30

WO8806035A1 1988.8.25

WO9316595A1 1993.9.2

Phytoconstituents of *Zizyphus spina-christi* L.

Fruits and their antimicrobial activity. . Nazif Na-

glaa M. . Food Chemistry, Vol. 76 No. 1. 2002

审查员 王大鹏

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 29 页

[54] 发明名称

包含脂肪酸和氨基酸的组合物

[57] 摘要

本发明涉及包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸、至少一种氨基酸以及任选的至少一种糖尿病药的组合，如分别是组合制剂或者药物或营养组合物，同时、分别或依次使用来预防、延缓发展或治疗疾病，尤其是代谢疾病，特别是 2 型糖尿病和与糖尿病有关的疾病和病症。

1. 组合产品, 该组合产品包含:

- (a) 亚麻酸、亚油酸、共轭亚油酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸或二十二碳六烯酸中的至少一种,
- (b) 游离和/或盐形式的苯丙氨酸、缬氨酸、精氨酸、亮氨酸或异亮氨酸中的至少一种, 和
- (c) 至少一种糖尿病药, 所述的糖尿病药选自那格列奈和 4-羟基-异亮氨酸源。

2. 权利要求 1 的组合产品, 其中(a)包含二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸。

3. 权利要求 1 的组合产品, 其还包含可溶性纤维和/或非葡萄糖类碳水化合物化合物。

4. 权利要求 3 的组合产品, 其中所述的可溶性纤维是瓜尔胶, 所述的非葡萄糖类碳水化合物化合物是半乳糖。

5. 权利要求 1 的组合产品, 其还包含果胶和 β -葡聚糖。

6. 前述权利要求中任一项的组合产品, 其中(c)是那格列奈。

7. 权利要求 1-5 中任一项的组合产品, 其中(c)是那格列奈和 4-羟基-异亮氨酸源的组合。

8. 权利要求 1 至 7 中任一项的组合产品在制备用于改善哺乳动物身体外观的口服药物中的用途。

9. 权利要求 1 至 7 中任一项的组合产品在制备用于预防、延缓发展或治疗代谢疾病的药物中的用途。

10. 权利要求 9 的用途, 其中所述的代谢疾病为糖尿病或与糖尿病有关的疾病或病症。

11. 权利要求 1 至 7 中任一项的组合产品在制备用于对哺乳动物进行美容处理以获得起美容作用的有益的体重减轻的产品中的用途。

12. 药物或营养组合物, 包含联合治疗有效对抗代谢疾病的量的权利

要求 1 至 7 中任一项的组合产品以及至少一种药学或营养学上可接受的载体。

13. 权利要求 12 的组合物, 包含 40% 能量至 70% 能量的脂肪和 20% 能量至 40% 能量的氨基氮源。

14. 权利要求 12 所述的组合物, 包含 15% 能量至 70% 能量的脂肪和 20% 能量至 60% 能量的氨基氮源。

15. 权利要求 12 的组合物在制备用于改善哺乳动物身体外观的口服药物中的用途。

16. 权利要求 12 的组合物在制备用于预防、延缓发展或治疗代谢疾病的药物中的用途。

17. 权利要求 16 的用途, 其中所述的代谢疾病为糖尿病或与糖尿病有关的疾病或病症。

18. 商业包装产品, 包含作为活性剂的(a)亚麻酸、亚油酸、共轭亚油酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸或二十二碳六烯酸中的至少一种、(b)游离和/或盐形式的苯丙氨酸、缬氨酸、精氨酸、亮氨酸或异亮氨酸中的至少一种和(c)至少一种糖尿病药和以及在哺乳动物中将其同时、分别或依次用于预防、延缓发展或治疗代谢疾病或用于改善身体外观的方法的说明书, 其中所述的糖尿病药选自那格列奈和 4-羟基-异亮氨酸源。

19. 固定组合产品, 该组合产品包含:

- (a) 选自亚麻酸、亚油酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸或二十二碳六烯酸中至少一种的顺式多元不饱和脂肪酸, 和
- (b) 选自苯丙氨酸、缬氨酸、精氨酸、亮氨酸或异亮氨酸中至少一种的氨基酸, 和用于共同施用的
- (c) 包含至少一种选自那格列奈或 4-羟基-异亮氨酸源中至少一种的糖尿病药的药物组合物。

包含脂肪酸和氨基酸的组合物

本发明涉及如下定义的组合，如组合制剂或者药物或营养组合物：该组合包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种游离或可药用盐形式的氨基酸、任选的可溶性纤维和非葡萄糖类碳水化合物和任选的至少一种糖尿病药，同时、分别或依次用于防止、延缓发展或治疗代谢疾病，特别是2型糖尿病和与糖尿病有关的疾病和病症；该组合在制备用于预防、延缓发展或治疗代谢疾病的药物中的用途；该组合在对哺乳动物进行美容处理以获得起美容作用的有益的体重减轻中的用途；预防、延缓发展或治疗温血动物的代谢疾病、特别是2型糖尿病和与糖尿病有关的疾病和病症的方法；改善温血动物身体外观的方法；包含该组合和药学或营养学上可接受的载体的药物或营养组合物；以及涉及制备该药物或营养组合物的方法。

对1型和2型糖尿病进行治疗的目标是消除与高血糖有关的症状，减少或消除长期的糖尿病微血管或大血管并发症，以及使患者尽可能地有正常的生活方式。2型糖尿病的特征为外周抗胰岛素性增加和胰岛素分泌异常。至少确认了两种胰岛素分泌异常：在第一阶段，尽管循环葡萄糖水平升高，但是胰岛素分泌被延缓和分泌不足，在第二阶段，丧失胰岛素分泌。已知某些代谢物、激素和药理学实体可刺激胰岛素分泌，其包括葡萄糖、氨基酸和胃肠肽类。

2型糖尿病是与预期寿命增加、肥胖增加和体力活动减少有关的流行病。特别需要临床策略来控制血浆葡萄糖水平和防止该疾病的并发症。与1型糖尿病相比，在2型糖尿病中，心血管风险因子如高血压、血脂障碍(dyslipidemia)和肥胖的流行性增加。大多数患有2型糖尿病的患者是肥胖的。正在进行旨在确定改变生活方式或在葡萄糖耐量降低(IGT)阶段进行治疗干预是否能防止糖尿病的发作或者严密控制代谢和治疗剂种类是否能减

少2型糖尿病中的大血管疾病的临床研究。在世界范围内，患有IGT的个体数目是庞大的，每年有约5%的IGT患者发展为糖尿病。能防止IGT转化为糖尿病的任何选择是人们十分渴求的。

令人吃惊地是，现在已经发现：包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种游离或可药用盐形式的氨基酸、任选的可溶性纤维和非葡萄糖类碳水化合物以及任选的至少一种糖尿病药的组合的作用高于用任一组合组分类型单独获得的作用，即，高于用组合组分中仅一种进行的营养疗法的作用，如本文所定义。

因此，本发明一方面涉及包含下述的组合，如组合制剂或者药物或营养组合物：

- (a) 至少一种顺式多元不饱和脂肪酸，例如亚麻酸、亚油酸、共轭亚油酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸或二十二碳六烯酸中的至少一种，和
- (b) 至少一种游离和/或药学或营养学上可接受的盐形式的氨基酸，例如苯丙氨酸、缬氨酸、精氨酸、亮氨酸或异亮氨酸中的至少一种，和任选的
- (c) 可溶性纤维和非葡萄糖类碳水化合物，和任选的
- (d) 至少一种糖尿病药，

其中所述的顺式多元不饱和脂肪酸可以以游离形式或者油或脂肪的形式存在，游离或者药学或营养学上可接受的盐形式的氨基酸可以单独存在或者与完整蛋白(intact protein)形式组合存在，该组合还任选包含一种或多种药学或营养学上可接受的载体，用于同时、分别或依次使用来预防、延缓发展或治疗代谢疾病、特别是2型糖尿病和与糖尿病有关的疾病和病症。该组合优选是组合制剂或者药物或营养组合物。

包含顺式多元不饱和脂肪酸和氨基酸、任选的可溶性纤维和非葡萄糖类碳水化合物以及任选的至少一种糖尿病药以及任选的一种或多种药学或营养学上可接受的载体的组合在下文称为本发明的组合，其中顺式多元不饱和脂肪酸以游离形式或者油或脂肪形式存在，氨基酸以游离形式或者药学或营养学上可接受的盐单独存在或者与完整蛋白组合存在。

如本文所用的术语“组合制剂”尤其是定义具有下述含义的“成套药盒”：如上定义的组合组分被独立地、即单独地施用，或者通过使用不同的固定组合、例如含有不同量组合组分的固定组合来施用。治疗有效量的各组合组分或组合有效量、优选协同有效量的组合组分可以被同时施用或者在不同时间点以任何次序依次施用。在组合制剂中所欲施用的组合组分总量的比例可以变化，例如为了满足所治疗患者亚人群的需求或因年龄、性别或体重等而有不同需求的患者的需求而改变。优选至少有一种有益作用，例如组合组分的作用的相互增强，特别是协同作用，例如高于累加作用的作用。更优选还有其它有利作用，例如副作用减少、效力增强(即一种或多种非有效剂量的组合组分的组合治疗作用，尤其是组合组分强的协同作用)。

本发明一方面提供了如下定义的药物或营养组合物：该组合物包含一定量的本发明的组合，所述的量是联合有效地预防、延缓发展或治疗代谢疾病、特别是2型糖尿病和与糖尿病有关的疾病和病症的量。在该组合物中，如上定义的组合组分可以在一个组合单位剂型或两个单独的单位剂型中一起、依次或分别施用。所述的单位剂型还可以是固定组合。

具体而言，本发明涉及治疗代谢疾病、更尤其是糖尿病和特别是2型糖尿病或与糖尿病有关的疾病或病症的方法，该方法包括给需要其的温血动物施用联合治疗有效量的组合制剂，该制剂包含顺式多元不饱和脂肪酸和氨基酸(例如苯丙氨酸、缬氨酸、精氨酸、亮氨酸或异亮氨酸中的至少一种)、任选的可溶性纤维和非葡萄糖类碳水化合物以及任选的糖尿病药，其中顺式多元不饱和脂肪酸以游离形式或者油或脂肪形式存在，氨基酸以游离形式或者药学或营养学上可接受的盐形式单独或与完整蛋白组合存在。

如本文所用的术语“代谢疾病”包括糖尿病、2型糖尿病和与糖尿病有关的疾病或病症。

在本申请中所定义的“与糖尿病有关的疾病或病症”包括但不限于高血糖、高胰岛素血症、高脂血症、抗胰岛素性、葡萄糖代谢受损、肥胖、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、白内障、糖尿病性肾病、肾小球硬化症、

糖尿病性神经病变、勃起机能障碍、月经前期综合征、血管再狭窄和/或溃疡性结肠炎。此外，“与糖尿病有关的疾病或病症”包括但不限于冠心病、高血压、心绞痛、心肌梗死、中风、皮肤和/或结缔组织病症、足溃疡、代谢性酸中毒、关节炎、骨质疏松且特别是葡萄糖耐量降低的病症。

术语“预防”指对健康受试者预防性地施用组合、例如组合制剂或者药物或营养组合物，以防止发生本文所提及的疾病和病症。此外，术语“预防”还指对处于所治疗疾病、尤其是糖尿病的前期的患者预防性地施用该组合。本文所用的术语“延缓发展”指对处于所治疗疾病、尤其是糖尿病的前期的患者施用该组合，例如组合制剂或者药物或营养组合物，在所述患者中被诊断出预先形成相应的疾病。如本文所用的术语“治疗方法”包括预防疾病的方法，即对健康受试者预防性地施用该组合，例如组合制剂或者药物或营养组合物，以防止发生本文所提及的疾病和病症。

如本文所用的术语“活性剂”、“活性成分”、“活性化合物”或者在某些情形中的“化合物”的含义应当被理解为是等同的。

如本文所用的术语“顺式多元不饱和脂肪酸”(顺式-PUFA)指游离形式或者油或脂肪形式的包含 n-3 脂肪酸和 n-6 脂肪酸的羧酸家族，其中，所述的 n-3 脂肪酸例如是 α -亚麻酸(18:3) (LNA)、十八碳四烯酸、二十碳五烯酸(EPA) (20:5)、二十二碳五烯酸(22:5)和二十二碳六烯酸(DHA) (22:6)，所述的 n-6 脂肪酸例如是亚油酸(18:2) (LA)、 γ -亚麻酸(18:3)、花生四烯酸(20:4)、共轭亚油酸(CLA)。该顺式多元不饱和脂肪酸通常是已知的，并且易于通过商业途径获得。它们存在于例如植物油(如低芥酸菜籽油(canola oil))或鱼油(如浓缩鱼油)中。优选使用二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的组合。更优选使用低芥酸菜籽油。

如本文所用的术语“氨基酸”指游离形式或者药学或营养学上可接受的盐形式的氨基酸，例如选自异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸或组氨酸中至少一种的必需氨基酸，或者是例如选自酪氨酸、半胱氨酸、精氨酸或谷氨酰胺中至少一种的游离形式或者药学或营养学上可接受的盐形式的条件必需氨基酸，单独或者与完整

蛋白组合。所述氨基酸优选选自苯丙氨酸、缬氨酸、精氨酸、亮氨酸和异亮氨酸中的至少一种。该氨基酸通常是已知的，并且易于通过商业途径获得。当完整蛋白用于与游离形式或盐形式的氨基酸组合时，该完整蛋白可选自酪蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、胶原或小麦蛋白中的至少一种。

在本发明的一个优选实施方案中，本发明的组合包含 EPA 和/或 DHA 以及选自苯丙氨酸、缬氨酸、精氨酸、亮氨酸和异亮氨酸中至少一种的氨基酸，最优选使用精氨酸、亮氨酸和苯丙氨酸的组合。在本发明的另一个实施方案中，本发明的组合包含 EPA 和/或 DHA 以及任选具有完整蛋白的精氨酸。在本发明的另一个实施方案中，本发明的组合包含油(如低芥酸菜籽油或鱼油)以及任选具有完整蛋白的精氨酸。

如本文所用的术语“可溶性纤维”指如琼脂、海藻酸盐、卡知宾(carubin)、果胶(例如得自水果和蔬菜如柑橘属水果和苹果的果胶)及其衍生物、 β -葡聚糖(如燕麦 β -葡聚糖)、角叉菜胶(特别是 κ 、 λ 和 ι 角叉菜胶)、红藻胶、菊粉、阿拉伯半乳聚糖、纤维素及其衍生物、菌核葡聚糖、欧车前(如欧车前子壳)、胶浆和树胶(例如通常可以获得的植物树胶，更特别是魔芋胶、黄原胶、瓜尔胶、槐豆胶、卡拉豆胶(tara bean gum)、西黄蓍胶、阿拉伯胶、刺梧桐树胶、印度胶、结冷胶及其它相关苹婆胶、苜蓿、三叶草、葫芦巴、罗望子粉。可以使用天然和改性(例如水解)的可溶性纤维。根据本发明，优选的是瓜尔胶，例如部分水解的瓜尔胶，例如得自 Novartis 营养公司的 Benefiber[®]。这种可溶性纤维可以与非葡萄糖类碳水化合物组合施用，所述非葡萄糖类碳水化合物例如选自半乳糖、木糖、果糖或甘露糖中的至少一种，优选半乳糖和/或果糖。

如本文所用的术语“糖尿病药”指药物如磺脲类、双胍类如二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、氯茴苯酸类如 naglitinide、二肽基肽酶 IV (DPP IV) 抑制剂、4-羟基异亮氨酸(4-HI)源或 D-苯丙氨酸。当存在于本发明的组合、例如组合制剂、如营养或药物组合物中时，所述的糖尿病药优选是那格列奈和/或二甲双胍和/或 4-HI。优选将顺式多元不饱和脂肪酸与游离或可药用盐形式的氨基酸的组合用于使用包含那格列奈和/或 4-HI

的共同疗法中。

本发明一方面提供了游离或可药用盐形式的氨基酸和 4-HI 的组合以及该组合在制备用于预防、延缓发展或治疗代谢疾病的药物中的用途或者该组合在用于对哺乳动物进行美容处理以获得起美容作用的有益的体重减轻中的用途。

本发明另一方面提供了包含联合治疗有效对抗代谢疾病的量的如下定义的组合以及至少一种药学或营养学上可接受的载体的药物或营养组合物，所述的组合包含：

- (a) 亚麻酸、亚油酸、共轭亚油酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸或二十二碳六烯酸中的至少一种，
- (b) 游离和/或盐形式的苯丙氨酸、缬氨酸、精氨酸、亮氨酸或异亮氨酸中的至少一种，和任选的
- (c) 至少一种选自那格列奈、二甲双胍或 4-羟基-异亮氨酸源中至少一种的糖尿病药，和任选的
- (d) 至少一种可溶性纤维和/或至少一种非葡萄糖类碳水化合物。

本发明另一方面提供包含下述的药物或营养组合物：

- (a) 亚麻酸、亚油酸、共轭亚油酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸或二十二碳六烯酸中的至少一种，特别是鱼油、低芥酸菜籽油和/或向日葵油的形式，和
- (b) 游离和/或盐形式的苯丙氨酸、缬氨酸、精氨酸、亮氨酸或异亮氨酸中的至少一种，优选游离和/或盐形式的苯丙氨酸、精氨酸或亮氨酸中的至少一种。

本发明还涉及该组合在用于对哺乳动物进行美容处理以获得起美容作用的有益的体重减轻中的用途，和/或该组合用于预防、延缓发展或治疗代谢疾病、更尤其是糖尿病或与糖尿病有关的疾病或病症中的用途。

已经令人吃惊地发现，包含高%能量的脂肪和高%能量的蛋白质的营养组合物对抗代谢疾病如肥胖的作用高于包含高%能量的碳水化合物的营养组合物所获得的作用。

因此,本发明另一方面提供了包含高%能量、例如约 5%能量至约 70%能量、如约 10%能量至约 60%能量或者约 40%能量至约 70%能量、例如约 15%能量、约 20%能量、约 50%能量、约 60%能量或约 65%能量的脂肪以及高%能量、例如约 10%能量至约 70%能量、如约 20%能量至约 60%能量或者例如约 20%能量至约 40%能量、例如约 30%能量、约 35%能量或约 55%能量的氨基氮源以及组合有糖尿病药的组合物,以及提供了该组合物在制备用于预防、延缓发展或治疗代谢疾病的药物中的用途或该组合物在用于对哺乳动物进行美容处理以获得起美容作用的有益的体重减轻中的用途。

如本文所用的术语“脂肪”指游离和/或油或脂肪形式的顺式多元不饱和脂肪酸,例如可以为甘油单-、二-或三-酯的形式,例如植物油的形式,例如富油酸油如低芥酸菜籽油、向日葵油或富油酸向日葵油,或者鱼油或浓缩鱼油,例如含有约 70% EPA 和约 30% DHA 的鱼油。

如本文所用的术语“蛋白质或氨基氮源”指游离形式或者药学或营养学上可接受的盐形式的氨基酸,例如必需氨基酸,例如异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸或组氨酸;条件必需氨基酸,例如酪氨酸、半胱氨酸、精氨酸或谷氨酰胺;或者非必需氨基酸,例如甘氨酸、丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、谷氨酸、天门冬氨酸、天门冬酰胺、牛磺酸或卡尼汀;单独或者与完整蛋白如酪蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、胶原或小麦蛋白组合。

如本文所用的术语“蛋白质”或“氨基氮源”的含义被理解为等同。

在 EP 196222、EP 526171、US 5,463,116 和 US 5,488,150 中,特别是在其各自的化合物权利要求和实施例的终产品中,概括和具体地公开了那格列奈,这些文献的终产品、药物制剂和权利要求的主题在此通过参考这些文献被引入本申请。同样包括在内的是在这些文献中所公开的相应的立体异构体以及相应的晶体变体,例如溶剂化物和多晶型物。如本文所用的术语“那格列奈”包括晶体变体(多晶型物),例如分别在 EP 0526171 B1 或 US 5,488,510 中公开的那些,所述文献的主题、尤其是权利要求 8 至 10

的主题以及相应的有关 B-型晶体变体的参考资料引入本申请作为参考。在本发明中优选使用 B-或 H-型，更优选使用 H-型。

如本文所用的术语“4-HI 源”指至少一种葫芦巴如 *Trigonella foenum graecum* L. 的种子；葫芦巴提取物，例如葫芦巴乙醇提取物，例如已知的并且可通过商业途径以商品名 FenuPure[®] 得自 Adumin 或以商品名 Limitrol[®] 得自 Nutricept 的提取物；葫芦巴浓缩提取物；或 4-HI 本身；例如如 EP0587476、US5470879、WO01/15689、WO01/72688、US 20010048952 中所述，其内容在此通过参考这些文献被引入本申请。优选使用葫芦巴提取物，例如以该提取物的总重量计包含约 30% 至约 90%、例如约 35%、40% 或 45% 至约 85% 或者约 50% 至约 80%、例如约 55%、60% 或 65% 至约 70% 或 75% 的 4-HI 的提取物。

这些化合物和其它相似化合物或片断中的任一种或它们的组合在下文被称为“糖尿病药”或“抗糖尿病药”。

本发明的组合可以是组合制剂或者药物或营养组合物。

在本发明的一个方面，本发明的组合，例如是营养组合物的形式，可包含可溶性纤维，特别是果胶和/或 β -葡聚糖。特别是提供了包含顺式多元不饱和脂肪酸以及苯丙氨酸、缬氨酸、精氨酸、亮氨酸或异亮氨酸、果胶和 β -葡聚糖中至少一种的组合。

本发明的组合的活性成分的相对比例当然将随着有关组合物的具体类型而有相当大的变化，例如该组合物是液体还是固体形式，或者该组合物以药物还是营养物形式被提供。因此，本文所述的所有指定比例和相对重量范围应被理解为仅仅是表示优选或者本发明的个别教导，而不能看成是对本发明的最宽范围的限制。

以存在于本发明的组合中的脂肪总重量为基础，顺式多元不饱和脂肪酸的用量可以为约 10%、15%、30%、35%、40% 或 45% 至约 55% 或 60%，例如约 10%、约 15% 或约 50% 重量。

在本发明的组合中，就顺式多元不饱和脂肪酸而言，可以使用 EPA：DHA，例如约 0.1 : 10 至约 10 : 0.1 的比例，例如约 1 : 10 至约 10 : 1 的比

例, 优选约 1.2 至约 0.8 的比例。另一方面, 本发明的组合可以包含基于本发明的组合中脂肪总重量计的约 20%或 25%至约 35%或 40%、例如约 30%重量的 EPA 和约 10%或 15%至约 25%或 30%、例如约 20%重量的 DHA。

具体而言, EPA 可以以每单位剂量约 200mg、300mg、400mg 或 500mg 至约 600mg、700mg、800mg、900mg 或 1000mg、例如约 300mg 的量施用。DHA 可以以每单位剂量约 100mg、200mg、300mg 或 400mg 至约 500mg、600mg、700mg、800mg 或 900mg、例如约 200mg 的量施用。每天可以施用一至五个、例如两至三个单位剂量。

本发明的组合, 例如营养组合物的形式, 可以包含约 5%能量、10%能量、15%能量、30%能量、40%能量、45%能量或 50%能量至约 55%能量、60%能量、65%能量或 70%能量、例如约 15%能量或约 20%能量或约 65%能量的脂肪。

本发明的组合, 例如营养组合物的形式, 可以包含约 0.1%能量至约 10%能量、优选约 0.5%能量至约 5%能量、更优选约 1%能量至约 2%能量、甚至更优选约 1.5%能量至约 1.8%能量的顺式-PUFA。

另一方面, 本发明的组合, 例如营养组合物的形式, 可以包含约 10%能量、20%能量、25%能量或 30%能量至约 35%能量、40%能量、50%能量、55%能量或 60%能量、例如约 32%能量或约 35%能量或约 55%能量的氨基酸源。

本发明的组合, 例如营养组合物的形式, 可以包含约 0.1%能量至约 10%能量、优选约 0.5%能量至约 5%能量、更优选约 1%能量至约 2%能量、甚至更优选约 1.3%能量至约 1.8%能量、最优选约 1.5%能量的氨基酸。

本发明的组合如营养组合物形式的组合中, 脂肪与蛋白质的比例(重量/重量)可以为约 5:1 至约 1:10, 或者约 2:1 至约 1:2。

被施用的游离形式或可药用盐形式的氨基酸的量可以是约 1%、2%、2.5%、3%、5%、10%、15%或 20%至约 25%、30%、35%或 40%, 例如约 2%至约 30%, 或者约 20%至约 25%重量, 基于本发明的组合中蛋白

质总重量计。

在本发明的组合中，顺式-PUFA 与氨基酸的比例(重量/重量)可以为约 10:1 至约 1:10，或者约 3:1 至约 1:5，或者约 2:1 至约 1:3，或者约 1:1 至约 1:1.6，或者约 1:1 或约 1:2。

符合各患者的需要并且在医师以独立组合物形式施用该组合、例如营养和药物组合物的前提下，可能以上市形式施用抗糖尿病药，例如以商标 Starlix™上市的那格列奈。如果药物二甲双胍以独立药物组合物的形式施用，则它可以以上市形式如商标 DIABETOSAN™的形式施用。如果药物二甲双胍以其盐酸盐的形式作为独立的药物组合物施用，则盐酸二甲双胍可以以上市形式如商标 DIABETASE 500™、DIABETASE 850™或 GLUCOPHAGE S™的形式施用。

具体而言，治疗有效量的本发明的组合(例如还包含至少一种糖尿病药)的各组合组分可以同时或以任何次序依次施用，并且这些组分可以单独或者作为固定组合施用。例如，本发明的方法可以包括：以联合治疗有效量、优选以协同有效量、例如以与本文所述量相一致的日或周剂量同时或以任何次序依次(i)施用游离或者油或脂肪形式的顺式多元不饱和脂肪酸和(ii)施用游离或者可药用盐形式或完整蛋白形式的氨基酸，以及任选的(iii)至少一种糖尿病药，例如那格列奈和/或 4-HI 源。上文所述的组合的各组合组分可以以分开或单一组合的形式在治疗期间的不同时间点分别施用或者同时施用。因此，本发明可以被理解为包括所有的同时或交替治疗的方案，并且术语“施用”也相应地被解释。

在如上所述的组合中所用的各组合组分的有效量可根据所用的具体化合物或者药物或营养组合物、施用方式、所治疗的病症、所治疗病症的严重程度而变化。因此，根据包括施用途径和患者的肝肾功能在内的多种因素来选择该组合的剂量方案。医师、临床医师或兽医或者普通营养学家可以容易地确定并开出用于预防、抵销或阻止所述病症发展所需的单一活性成分的有效量。

根据本发明，所包含的氨基酸如精氨酸的剂量可以为约 5mg 至约

150mg/kg 体重/天, 优选约 10mg 至约 100mg/kg 体重/天, 更优选约 20mg 至约 80mg/kg 体重/天, 更优选约 30mg 至约 60mg/kg 体重/天。

根据本发明, 顺式多元不饱和脂肪酸的剂量可以为约 1mg 至约 100mg/kg 体重/天, 优选约 5mg 至约 50mg/kg 体重/天, 更优选约 10mg 至约 40mg/kg 体重/天, 更优选约 15mg 至约 30mg/kg 体重/天。

所包含的氨基酸加顺式多元不饱和脂肪酸的组合物剂量可以为约 10mg 至约 150mg/kg 体重/天, 优选约 20mg 至约 120mg/kg 体重/天, 更优选约 30mg 至约 100mg/kg 体重/天。

糖尿病以及相关疾病或病症的性质是多因素的。在某些情况下, 不同作用机制的药物可以组合使用。但是, 仅考虑将具有不同作用方式但在相似领域起作用的药物任意组合并不一定产生具有有益作用的组合。

所有更令人吃惊的是: 实验发现, 将至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸以及任选的至少一种糖尿病药组合施用不仅产生有益的、尤其是协同的治疗作用, 而且还由该组合治疗产生其它的益处, 例如效力令人吃惊的延长、更宽范围的治疗性处理以及对与糖尿病有关的疾病和病症的令人吃惊的有益作用, 例如响应胰岛素的葡萄糖清除率改善、甘油三酯清除率增加、饱餐作用改善、体重增加减少。

通过所建立的试验模型, 尤其是本文所述的这些试验模型, 可以证明: 至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸以及任选的至少一种糖尿病药的组合可更有效地预防或者优选治疗疾病, 尤其是代谢疾病, 特别是 2 型糖尿病和与糖尿病有关的疾病或病症。具体而言, 通过所建立的试验模型, 尤其是本文所述的这些试验模型, 可以证明: 至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸的组合更有效地预防或者优选治疗疾病, 尤其是代谢疾病, 更尤其是糖尿病, 特别是 2 型糖尿病和与糖尿病有关的疾病和病症。

本发明一方面提供了如上所述的治疗代谢疾病、更尤其是糖尿病且特别是 2 型糖尿病或与糖尿病有关的疾病或病症的方法, 与仅使用一种组合组分的单一疗法相比, 表现出有益作用和其它益处。

相关领域的技术人员完全能够选择相关的动物试验模型来证明上下文中所指出的治疗适应症和有益作用。例如，药理活性可以基本按照如下文实施例中所述在小鼠或临床研究中的体内试验方法来证明。

适宜的临床研究特别是用 2 型糖尿病患者进行的随机双盲平行组临床研究，所述患者例如不恰当地控制饮食或者仅使用单一疗法。

这些研究特别证明了所要求的组合的协同作用，所述组合例如分别是组合制剂或者药物或营养组合物。如本申请中所定义的对与糖尿病有关的疾病或病症的有益作用可直接通过这些研究的结果或者通过本身对本领域技术人员而言是已知的研究方案的改变来确定。

与例如仅应用一种在本文所公开的组合中所用的药物活性化合物的单一疗法比较，至少一种顺式多元不饱和脂肪酸、至少一种氨基酸、任选的可溶性纤维和非葡萄糖类碳水化合物以及任选的至少一种选自那格列奈、二甲双胍或 4-HI 中至少一种的糖尿病药的组合施用产生了尤其对 2 型糖尿病而言是有益的、尤其是协同的治疗作用，并且还产生了其它益处，例如与糖尿病有关的死亡率降低、药效令人吃惊的延长如延缓对胰岛素的最后需求、更宽广的治疗性处理、在 2 型糖尿病患者中维持目标血糖水平、为 2 型糖尿病患者提供良好的初始血糖控制、空腹血糖水平仅适度变化，以及其它令人吃惊的有益作用，包括例如体重降低或没有增加、胃肠副作用减少或安全性改善。特别是在治疗除 2 型糖尿病之外的代谢疾病的期间和在治疗与 2 型糖尿病有关的疾病和病症的期间还可以观察到其它令人吃惊的有益作用。其它益处是可以使用根据本发明而组合的各药物的较低剂量来减少剂量，例如剂量通常不仅需要更低，而且还需要以更低的频率被应用，或者可以用来减少副作用如贫血、水肿或头痛的发生率。

此外，在本文所公开的多种组合中，在应用该组合时，使用组分之一所观察到的副作用在使用该组合时令人吃惊地不会累积。

特别是在使用至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸和那格列奈和/或 4-HI 的组合时观察到有益的治疗作用、其它的益处且尤其是令人吃惊的有益作用。用那格列奈与二甲双胍或盐酸二甲双胍的组合或者

那格列奈与 4-HI 源的组合已经获得十分良好的结果。

尤其是在患有更严重形式的 2 型糖尿病的人类受试者、即在用本文所述的组合进行治疗前具有升高的高于 8% 的基线 HbA_{1c} (糖基化血红蛋白) 值的人类受试者、更特别是在基线 HbA_{1c} 值高于 9.5% 的人类受试者中, 观察到有益的治疗作用、其它的益处和令人吃惊的有益作用。如果将那格列奈施用于该人类患者, 则优选给该人类患者每餐施用的剂量是 90 至 200mg、更优选 100 至 150mg、例如 120mg 的那格列奈, 作为组合的一部分给予患者。

在本发明的一个优选实施方案中, 每餐将 45 至 85mg、更优选 60mg 的那格列奈作为组合的一部分施用于基线 HbA_{1c} 值为 6.8% 至 8%、特别是 6.8% 至 7% 的人类受试者。这提供了以后增加那格列奈的量的选择, 这种选择在开始对人类受试者治疗后或同时或者尽责医师确定出于其它原因治疗方案应当变化为更高量的那格列奈的情形下是有利的。在这种实施方案中一种优选的组合组分是二甲双胍或 4-HI 源。

用于组合治疗的在药用载体中包含那格列奈和二甲双胍的药物组合物优选为片剂、胶囊、混悬剂或液体形式, 每单位剂量最优选包含约 100mg 至约 130mg 的那格列奈和约 320mg 至约 1500mg、更优选 330mg 至 350mg 的二甲双胍。

用于组合治疗的包含 4-HI 源(例如基本纯的 4-HI)的药物或营养组合物包含约 10 至约 100mg/kg 体重, 例如约 500mg 至约 1g/日剂量。

此外, 在体重指数(BMI)为 20 至 35kg/m²、特别是 BMI 为 27 至 35kg/m² 的人类受试者中, 观察到有益的治疗作用、其它的益处以及其它的有益作用, 在 BMI 为 30 至 35kg/m² 的人类受试者中甚至更高。临床上将 BMI 高于 30kg/m² 的人类个体定义为肥胖。

另外, 尤其在通过采用本文公开的组合的组分之一的单一疗法进行不充分控制的患者中, 观察到有益的治疗作用、其它的益处以及令人吃惊的有益作用。

在本发明的一个方面, 提供了药物或营养组合物形式的本发明的组合。

优选可以使用营养组合物。可以以任何适宜的方式例如经肠内、如口服施用本发明的组合物，例如以液体形式或固体形式，优选以液体形式施用。任选组合物以管饲溶液的形式施用。

用于口服施用的药物组合物例如是单剂量单位形式的那些，如糖錠剂、片剂如包衣片、胶囊如软凝胶胶囊或小药囊。药物组合物还可以以常规剂量形式的糖浆剂、液体混悬剂、乳剂和溶液的形式被提供。它们按照本身已知的方式制备，例如通过常规的混合、制粒、包糖衣、成型、溶解或冷冻干燥方法来制备。可以理解的是，因为必需有效量可以通过施用多个剂量单位来达到，所以各剂量形式的单个剂量中所含的组合组分的单位含量不需要本身构成有效量。

适于制备口服剂型的生理学上可接受的载体尤其可以是填充剂，例如糖如乳糖、甘露醇或山梨醇、纤维素制品和/或磷酸钙如磷酸三钙或磷酸氢钙；并且还有粘合剂，例如采用例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉或马铃薯淀粉制备的淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素和/或聚乙烯吡咯烷酮；以及如果需要的话还有崩解剂，例如上述提及的淀粉，并且还可以是羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或者海藻酸或其盐，如海藻酸钠。其它赋形剂尤其可以是流动调节剂和润滑剂，例如硅酸、滑石粉、硬脂酸或其盐如硬脂酸镁或硬脂酸钙，和/或聚乙二醇。为糖錠剂芯提供适宜的包衣，尤其是可以使用包含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛的浓糖溶液，或者在适宜有机溶剂或溶剂混合物中的包衣溶液。可以向片剂或糖錠剂的包衣中加入染料或色素，例如为鉴别目的或者为表明活性化合物的不同剂量而加入染料或色素。

其它可口服施用的组合物可以是硬明胶胶囊或由明胶和增塑剂如甘油或山梨醇组成的密封软胶囊的形式。该硬明胶胶囊可以包含颗粒形式的本发明的组合物，例如与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或助流剂如滑石粉或硬脂酸镁混合，以及酌情与稳定剂混合。在软胶囊中，本发明的组合物优选溶于或混悬于适宜的液体如脂肪油、石蜡油或液体聚乙二醇中，同样可能加入稳定剂。

本发明的药物组合物可以仅包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸以及任选的至少一种糖尿病药。它们还可包含至少一种可药用载体。

或者，本发明的组合可以以营养组合物如食品补充剂、医学食品如完全餐、部分餐或食品添加剂或饮料如用于溶解的粉末的形式提供。可以将该粉末与液体如水或其它液体如奶或果汁组合，从而得到即可食用的组合物，例如即可饮用的组合物或即时饮料。或者，该饮料可以是软饮料、果汁、奶昔、酸乳饮料、smoothie 饮料或基于大豆的饮料。营养组合物可以是棒状形式，或者分散在任何种类的食品中，如烘焙产品、谷类棒、乳酪棒、快餐食品、汤、早餐谷类、穆兹利、糖果、小片(tabs)、甜酥饼、克力架如稻米克力架以及乳制品。

饮食方式如补充剂形式的本发明的营养组合物可以仅仅包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸以及任选的至少一种糖尿病药。它们还可包含至少一种营养学上可接受的载体。

适于本发明的产品形式包括溶液、即可食用的组合物如即可饮用的组合物、即时饮料、可食用液体，像软饮料、果汁、运动饮料、乳饮料、奶昔、酸乳饮料或汤。在本发明的另一个实施方案中，可以制造浓缩物、粉末或颗粒形式的本发明的组合物，例如可以用水或其它液体如奶或果汁稀释产生即可食用的组合物如即可饮用的组合物或即时饮料的泡腾颗粒。

本发明的组合物任选是全营养的，即，包括维生素、矿物质、微量元素以及另外的氮、碳水化合物和另外的脂肪酸源，从而使它们可以用作基本供应维生素、矿物质、碳水化合物、脂肪酸和蛋白质等的所有日需求量的唯一营养源。因此，本发明的组合物可以以营养平衡完全餐的形式提供，例如适于口服或管饲的完全餐。本发明的组合物优选经口施用。

根据个体的医学需求和个体耐受性，用于1型和2型糖尿病个体的推荐营养为约10至约20能量%蛋白质、少于约10能量%饱和脂肪酸、约5至约10能量%多元不饱和脂肪酸，剩余的卡路里在碳水化合物如约40至约50能量%碳水化合物和单不饱和脂肪酸如约10至约30能量%单不饱和

脂肪酸之间进行分配。

根据本发明，可以使用包含约 5%能量、10%能量、15%能量、30%能量、40%能量、45%能量或 50%能量至约 55%能量、60%能量、65%能量或 70%能量、例如约 15%能量或约 20%或约 65%能量的脂肪和约 10%能量、20%能量、25%能量或 30%能量至约 35%能量、40%能量、50%能量、55%能量、60%能量、例如约 32%能量或约 35%能量或约 55%能量的氨基氮源的营养组合物。

就碳水化合物而言，可以优选将如上定义的可溶性纤维、优选瓜尔胶、例如部分水解的瓜尔胶与如上定义的非葡萄糖类碳水化合物、优选半乳糖和/或果糖组合。非葡萄糖类碳水化合物(优选半乳糖和/或果糖)和可溶性纤维(优选瓜尔胶)的使用比例为约 100 至约 0.1，例如约 100 至约 1。

在本发明的一个方面，本发明的组合可以包含基于组合物总重量的约 0.1 至约 10%重量的含有例如 β -葡聚糖和果胶的可溶性纤维混合物。果胶和 β -葡聚糖的使用比例可以为约 20 至约 0.05，适宜地为约 10 至约 0.1，最适宜地为约 5 至约 0.5，例如约 2 至约 1。

在本发明的另一方面，本发明的营养组合物包含低%能量的碳水化合物，例如约 2.5%能量或约 5%能量至约 7.5%能量或 10%能量，例如约 5%能量。

本发明的一个方面还涉及包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸、至少一种氨基酸、可溶性纤维如瓜尔胶和非葡萄糖类碳水化合物如半乳糖的组合。

希望以低卡路里餐替代物或其它营养产品的形式提供本发明的营养组合物。一份低卡路里餐替代物适宜地具有低于约 1000 千卡(4.2 MJ)的热值，优选具有约 200 千卡(0.8 MJ)至约 500 千卡(2.1 MJ)的热值。适宜的低卡路里营养产品可包括上述所述的任何营养产品。

在本发明的药物或营养组合物中可以包括常规添加剂，它们包括选自防腐剂、螯合剂、渗透剂(osmotic agent)、缓冲剂或 pH 调节剂、泡腾剂、甜味剂如人工甜味剂、矫味剂、着色剂、掩味剂、酸化剂、乳化剂、稳定

剂、增稠剂、悬浮剂、分散剂或润湿剂、抗氧化剂、酸化剂、组织形成剂和止泡剂等中的任何物质。例如，本发明的药物或营养组合物可以包含姜黄素、绿原酸或桂皮。

根据本发明，本发明的药物或营养组合物可以包含天然植物材料，如 Phaseolamin (bean) Lupin 提取物、钒和/或葫芦巴。

除上面所述的之外，本发明还提供了制备如上所定义的组合、如营养或药物制剂的方法，该方法包括将单独的组分制成直接接触混合物 (intimate admixture)，并且，当需要时将所得的组合物混入食品或饮品如已制好的饮料中，或者混入单位剂型中，例如将所述组合物填充入小药囊中。

根据本发明的药物或营养组合物的应用形式，即作为完全餐、部分餐、食品添加剂、饮料、小药囊、片剂或胶囊形式应用，本发明的组合物可以每天服用一次至例如每天五次。优选该单位剂量分五或三次服用，例如与主餐一起服用，例如不受时间的限制服用。优选该单位剂量与主餐一起服用或者在主餐前不久如在主餐前 15 分钟服用，例如在早、中和晚服用。

可以自己施用包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸的本发明的组合，例如组合制剂，例如药物或营养组合物。

可以在医学专家的监督下施用包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸和至少一种糖尿病药的本发明的组合，例如组合制剂，例如药物或营养组合物。

对于在临床监督下预防、延缓发展或治疗代谢疾病、特别是 2 型糖尿病和与糖尿病有关的疾病和病症而言，可能进一步将如上文所述的组合与控制体重的药物组合。例如，该组合可以以用于与控制体重的药物分别、依次或同时施用的药盒的形式被提供，所述的用于控制体重的药物例如是苯丙胺、氟苯丙胺、苯丙醇胺或吗咧啉。所述的控制体重的药物可以方便地与如上文所述的组合在一个合并的单位剂型(也可以是固定组合)中一起配制，所述组合例如是包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸和任选的至少一种糖尿病药的组合。

在本发明的一个方面，包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸并且还任选包含可溶性纤维如瓜尔胶和非葡萄糖类碳水化合物如半乳糖的本发明的组合可以与那格列奈和/或二甲双胍一起共同施用。在本发明的另一方面，可以将包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸并且还任选包含可溶性纤维如瓜尔胶和非葡萄糖类碳水化合物如半乳糖的本发明的组合与那格列奈和/或 4-HI 一起共同施用。

在另一个方面，本发明提供了包含作为活性成分的本发明的组合以及将其同时、分别或依次用于预防、延缓发展或治疗代谢疾病、特别是 2 型糖尿病和与糖尿病有关的疾病和病症的说明的商业包装，其中，所述的本发明的组合包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸以及任选的至少一种选自那格列奈、二甲双胍或 4-HI 源中至少一种的糖尿病药。

最佳的是，按照常规基础每天至少食用一次本发明的组合，直至重新获得例如正常体重或餐后 2 小时的血糖水平为 180mg/dL 或更低，其中所述的本发明的组合包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸以及还任选包含糖尿病药。当补充剂以食品或饮料的形式被提供时，一份适宜量的食物可以为 20 至 500g，优选 50 至 250g。如果以饮食或药物形式提供时，可以在 24 小时的时期内施用一个或数个剂量的本发明的组合，所述组合包含至少一种顺式多元不饱和脂肪酸和至少一种氨基酸以及还任选包含糖尿病药。因为这些制剂可以被安全地食用，所以肥胖或体重过重的糖尿病患者可以按照需要长期连续服用这些补充剂，优选直至重新获得正常体重或餐后 2 小时的血糖水平为 180mg/dL 或更低。

察觉有患代谢疾病、特别是 2 型糖尿病和与糖尿病有关的疾病和病症的危险的任何人或者已经患有这些或相关紊乱的任何人可以受益于服用本发明的组合，例如组合物。通过引发胰岛素分泌并由此引发葡萄糖和/或甘油三酯清除和/或促进饱足感，本发明的组合物还具有抵销与糖尿病有关的疾病或病症的长期并发症的后遗症的作用。

根据本发明，用这些化合物可能有效改善与代谢疾病、特别是 2 型糖尿病和与糖尿病有关的疾病和病症的症状和情形，而不表现出任何严重的

副作用。例如，本发明的方法可以被良好耐受并且可以简单地进行应用。本发明的方法改善生活质量。

本发明的组合如组合物的效用可以在例如已知适应症的标准临床试验和标准动物模型中观察到，例如采用下文实施例中所描述的营养组合物，例如采用在营养组合物中具有上文所述范围如1%能量至70%能量或40%能量至70%能量、例如1.5%能量或50%能量的顺式-PUFA和具有上述范围如1%能量至60%能量、例如1.5%能量或30%能量的蛋白质的组合物，例如用于与包含100mg至130mg/单位剂量的那格列奈和/或包含320mg至1500mg/单位剂量的二甲双胍和/或体重10mg至100mg/kg哺乳动物、例如成人的4-HI的药物组合物共同施用。通过组合提供的胰岛素分泌/葡萄糖和/或甘油三酯清除率增加/饱足感促进可以在例如如下实施例中所描述的标准动物模型和临床试验中来观察。

如下所述进行人临床试验：

采用本发明的组合在90名受试者中进行单盲安慰剂对照平行研究，所述组合例如包含上述范围、例如1%能量至70%能量或40%能量至70%能量、例如1.5%能量或50%能量的顺式-PUFA和上述范围、例如1%能量至60%能量、例如1.5%能量或30%能量的蛋白质，例如与包含100mg至130mg/单位剂量的那格列奈和/或320mg至1500mg/单位剂量的二甲双胍和/或10mg至100mg/kg体重的4-HI的药物组合物共同施用，以研究对降低体重、降低体重后体重的维持以及代谢综合征特征的作用。在基态和在治疗后3个月评估下述参数：体重、体重恢复及体重恢复的组成、对进食的态度、食欲性质、OGT、葡萄糖、胰岛素、C-肽、TG、甘油、FFA和饱足感(所有受试者)。

如下所述进行另一种人临床试验：

为了评价本发明的组合 vs. 对照对葡萄糖控制和胰岛素响应的作用，将本发明的组合施用于2型糖尿病患者3周，例如包含约1%能量至70%能量、例如40%能量至70%能量、例如1.5%能量、2%能量、5%能量、10%能量、20%能量、40%能量、50%能量、60%能量或65%能量的顺式

-PUFA 和 1%能量、10%能量或 20%能量至 40%能量或 60%能量、例如约 1.5%能量或约 30%能量的蛋白质的本发明的组合，例如与包含 100mg 至 130mg/单位剂量的那格列奈和/或 320mg 至 1500mg/单位剂量的二甲双胍和/或 10mg 至 100mg/kg 体重的 4-HI 的药物组合物共同施用的本发明的组合。在第 1 天和治疗后第 21 天测量对 75g 碳水化合物负荷的血糖和胰岛素响应。

现在通过下述实施例来进一步解释本发明。

实施例 1

在 II 型糖尿病动物模型、即 *Lepr* ^{db/db} 小鼠中，研究特定的多元不饱和脂肪酸(PUFA)——n-6 vs. n-3 PUFA——对影响抗胰岛素性的胰岛素敏感性和脂质风险因子的作用。

方法——动物、饮食和方案：

C57BLKS/J-*Lepr*^{db/db} 雄性小鼠(4 周龄)得自 Jackson 实验室, Bar Harbor, ME。开始，给小鼠喂予 2 周市售食物，然后，另外食用 2 周纯的提供 40%能量的脂肪和 2%能量的亚油酸(LA, 18:2n-6)的稳定饮食。在 8 周龄时，进行基准口服葡萄糖耐量试验。以其 OGTT 性质为基础，将小鼠平均分成 6 组(各组 n=6)，喂予 6 种指定的实验饮食之一，以确定特定的脂肪酸补充剂对改善抗胰岛素性的相对重要性。

表 1 给出了 6 种实验饮食的预测脂肪酸性质(%能量)。基于黄油和棕榈油混合物的对照饮食提供 40%能量的脂肪和 2%能量的 LA。除了具有 18:2 形式的 2%能量基准水平的饱和脂肪对照外，5 种测试饮食各自另外提供了 2%能量的具体 PUFA，即 LA (LA 组)、亚麻酸(LNA 组)、二十二碳六烯酸(DHA 组)、二十碳五烯酸 + 二十二碳六烯酸(EPA+DHA 组，1.2%能量的 EPA 和 0.8%的 DHA)以及 DHA + 花生四烯酸(DHA+AA 组，1%能量的 DHA 和 1%能量的 AA)。给这些 *Lepr* ^{db/db} 小鼠喂予 6 周上述 6 种饮食之一。

表 1. 实验饮食的预期脂肪酸含量(%能量)

	对照	LA	LNA	DHA	EPA+DHA	DHA+AA
脂肪酸 (饮食中%能量)						
12:0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.5	0.7
14:0	2.6	2.8	2.8	2.5	2.3	2.5
16:0	13.7	12.1	12.0	13.2	14.1	13.5
18:0	3.5	3.6	3.7	2.9	3.2	3.2
SFA	20.5	19.3	19.2	19.2	20.1	19.9
18:1	13.4	12.3	12.5	13.3	13.5	13.4
MUFA	13.4	12.3	12.5	13.3	13.5	13.4
18:2n-6	2.1	2.2	2.2	2.1	2.2	2.1
18:3n-3	0.2	2.0	2.0	0.1	0.2	0.2
20:4n-6	痕量	痕量	痕量	痕量	痕量	痕量
20:5n-3	痕量	痕量	痕量	痕量	1.2	痕量
22:6n-3	痕量	痕量	痕量	2.1	0.8	1.0
PUFA	2.3	4.3	4.3	4.3	4.4	3.3
SFA:PUFA	9.0	4.5	4.5	4.4	4.6	6.0

每周记录动物体重。在使用饮食干预 6 周后进行抗胰岛素性试验。给小鼠(未禁食)腹膜内注射 1.5U/kg 人胰岛素, 在注射胰岛素后 0、15、30 和 60 分钟通过尾血用血糖测定仪测定血糖水平。1 周后, 在 CO₂/O₂ 麻醉下通过心脏穿刺收集禁食血样, 用于分析血浆胰岛素、甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)。分别用 Sigma 试剂盒 #362 和 #336 (Sigma Diagnostics Co, St. Louis, MO)通过酶试验测定血浆 TC 和 TG。用 RIA 试剂盒(Linco research Inc, MO)测定血浆胰岛素。

结果

表 2 表明在研究开始时和饮食干预 6 周后小鼠的体重以及在干预期间的体重增加。体重增加没有显著的组间差异。

表 2. 喂予不同脂肪酸的 Lepr db/db 小鼠的体重和体重增加

	对照 (n=5)	LA (n=6)	LNA (n=4)	DHA (n=6)	EPA+DHA (n=6)	DHA+AA (n=6)
初始体重(g)	43.0±2.6	41.5±2.1	42.2±3.1	42.8±2.5	42.9±2.8	42.8±2.7
6 周时体重(g)	45.7±1.4	43.9±5.4 ^a	50.5±2.4 ^b	48.9±3.8	50.6±4.1	47.5±3.3
6 周时的体重 增加(g)	2.7±3.6	2.5±4.3	8.3±4	6.1±5.2	7.7±4.2	4.7±6.2

^{a,b} 采用单侧 ANOVA 和 Fisher's PLSD 检验, 在一行中具有不同上标字母的均值具有显著差异($p<0.05$)。

表 3 表明 6 周后喂予这些不同饮食的 Lepr db/db 小鼠的抗胰岛素性数据。正如施用胰岛素后血糖清除率增加所证明的, EPA+DHA 改善 Lepr db/db 小鼠的胰岛素敏感性。在注射胰岛素 30 分钟后, EPA+DHA 使初始血糖浓度降低 10%。这种降低显著低于没有使用 PUFA 补充剂的对照的降低。60 分钟后, 对于所有 PUFA 饮食而言, 血糖低于初始值。EPA+DHA 降低 26%。

表 3-在 Lepr db/db 小鼠中施用胰岛素后的血糖均值(初始值的%)

	0	15 分钟	30 分钟	60 分钟
对照	100	179	148	116
LA	100	135	115	85
LNA	100	138	127	100
DHA	100	131	120	99
EPA+DHA (鱼油)	100	113	90	74
DHA+AA	100	129	115	95

表 4 表明 Lepr db/db 小鼠的禁食血浆 TC 和 TG。同样，与所有其它 PUFA 相比，EPA+DHA 产生最低的禁食血浆 TG。在饮食组之间禁食血浆 TC 没有差异。

表 4 – 喂予不同脂肪酸的 Lepr db/db 小鼠的禁食血浆脂质

	对照	LA	LNA	DHA	EPA+DHA	DHA+AA
TG (mg/dl)	106±33 ^{a,c}	120±24 ^{a,b}	142±27 ^b	101±14 ^{a,c}	79±8 ^c	101±21 ^{a,c}
TC (mg/dl)	284±25	313±28	326±13	288±39	294±21	289±37

^{a,b,c} 采用单侧 ANOVA 和 Fisher's PLSD 检验，在一行中具有不同上标字母的均值有显著差异($p < 0.05$)。

讨论

EPA+DHA 在 II 型糖尿病小鼠模型 Lepr db/db 中改善响应于胰岛素的葡萄糖清除率。葡萄糖处理增加表明 EPA + DHA 改善胰岛素敏感性，即使当这种模型中的 II 型糖尿病极其明显时亦如此。此外，喂予 EPA+DHA 的小鼠的低血浆 TG 提供了 TG 清除率增加的证据。总之，DHA+EPA 的组合表现出对抗胰岛素性很大的益处。

实施例2

研究营养配方 Starlix®和 4-HI 对 2 型糖尿病动物模型(Lepr db 小鼠)中血糖控制的急性作用。动物进行 OGT (1g 葡萄糖/kg)，同时口服施用活性成分。对下述组进行试验：(A)安慰剂(2%吐温 80, 20ml/kg)，(B) 4-HI (100mg/kg)，(C)瓜尔胶(150mg/kg)，(D) Starlix® (65mg/kg)，(E) Starlix® + 4-HI 和(F) Starlix®+瓜尔胶。在第 0、30、60 和 90 分钟对餐后葡萄糖和胰岛素进行研究。

结果：

表 5 -对血清葡萄糖水平的作用。在 T90 时 Starlix®表现出显著的降血糖作用。与 4-HI 组合时，在所有时间点均出现显著的降血糖作用。

表 5

	0	30	60	90
安慰剂	212.7	463.7	564.7	727.7
4HI	227.7	473.7	494.7	584
瓜尔胶	212.7	487.3	615.7	711.7
Starlix	210	456.7	497.3	599
4HI & Starlix	208	379.7	398	448.7
瓜尔胶 & Starlix	205.3	499	588.3	660.3

表 6 – 对血清胰岛素水平的作用。Starlix、瓜尔胶以及二者的组合可有效降低血清胰岛素。

	0	30	60	90
安慰剂	8.38	11.91	6.39	4.82
4HI	8.17	11.27	6.41	4.63
瓜尔胶	8.38	9.66	6	3.69
Starlix	9.8	11.18	5.38	3.75
4HI & Starlix	8.49	11.76	5.8	4.13
瓜尔胶 & Starlix	8.63	9.67	7.63	4.99

表 7 – 与安慰剂相比显著变化的概述

	葡萄糖	胰岛素
4-HI		
瓜尔胶		↓T30
Starlix	↓T90	↓T60
4-HI + Starlix	↓T30, T60, T90	
Starlix + 瓜尔胶		↓T30

↓= 降低。

Starlix和Starlix + 4-HI表现出显著的降血糖作用，这表明其改善胰岛素敏感性。

实施例3

材料和方法

动物、饮食和基本方案：在该研究中使用得自 Charles River Breeding Labs (威尔明顿, MA)的雄性金黄仓鼠(初始体重为 120-130g)。将动物随机分入四组(n=7-9)之一，喂予包含美国脂肪混合物(AFB)或 Smart 平衡脂肪(见表 7 和 8)的纯的 Atkins 或 Ornish 饮食。在喂予含有这两种不同脂肪(没有脂肪作用)的饮食的最初 8 周后，继续喂予这两种饮食进行另外 4 周的比较，同时所有小鼠在它们的指定饮食类型中喂予相同(AFB)的脂肪。动物每笼圈养 2-3 只，在 12-小时明/暗循环的控制温度的环境中喂养。所有仓鼠自由进水，并且每天提供新鲜饮食。每周对体重进行监测，并每天监测摄食情形。Brandeis 大学动物护理和使用协会(Brandeis University Animal Care and Use Committee)批准了所有方案和操作。在各饮食期结束时，仓鼠禁食过夜(15 小时)，并在 CO₂/O₂ 麻醉下通过心脏穿刺收集血液，用于分析血浆脂质和脂蛋白。

血浆脂质分析：用酶试验(Sigma 诊断试剂盒，用于胆固醇的操作#352 和用于甘油三酯的操作#336, Sigma 化学公司, St Louis 和 MO)对总血浆胆固醇和甘油三酯进行测定。

表 8-Atkins vs. Ornish, 不含胆固醇，美国脂肪混合物 vs. Smart 平衡脂肪，饮食 g/kg。

成分	Ornish AFB	Ornish Smt Bal	Atkins AFB	Atkins Smt Bal
酪蛋白	180	150	425	425
右旋糖	297	295	-	-
玉米淀粉	270+50	270+50	50	50
纤维素	100	100	100	100

脂肪:

牛脂	30	-	210	-
黄油	12	-	88	-
猪油	10	-	70	-
Smt Bal (69%脂肪)	-	72.5	-	507
矿物质混合物	41	41	58	58
维生素混合物	10	10	14	14
氯化胆碱	2.1	2.1	3	3

每 kg 饮食用 50g 玉米淀粉和 800ml 水使之成胶状。

表 9 – Atkins vs. Ornish, 不含胆固醇, AFB, 饮食 g/kg.

成分	Ornish	Atkins
酪蛋白	180	425
右旋糖	297	-
玉米淀粉	270+50	50
纤维素	100	100
脂肪:		
牛脂	30	210
黄油	12	88
猪油	10	70
Smt Bal (69%脂肪)		
矿物质混合物	41	58
维生素混合物	10	14
氯化胆碱	2.1	3

每 kg 用 50g 玉米淀粉加 800ml 水使之成胶状。

结果

富含脂肪和蛋白质的 Atkins 饮食比低脂肪且富含碳水化合物的

Ornish 饮食产生的体重更低, 在第 12 周时这种差异是显著的(表 9)。食用 Atkins 饮食的仓鼠的血浆胆固醇(TC)总是低于食用 Ornish 饮食的仓鼠, 在第 5 周时是显著的(表 9)。

表 10 – 喂予 5 至 12 周 Atkins 或 Ornish 饮食的仓鼠的体重和血浆脂质。

	Atkins	Ornishes
体重		
初始(g)	125±9	129±10
第 5 周时(g)	153±17	162±15
第 12 周时(g)	157±18 ^a	171±18 ^a
摄取量, g/天(千卡/天)	9.8±0.6 (49.5±3.0)	13.2±1.2 (47.8±4.3)

实施例 4

有效对抗代谢疾病的用于营养补充剂的脂肪、蛋白质和碳水化合物的混合物。

	能量百分比
低芥酸菜籽油	10
MCT 油	4
EPAX® 4510 (海产油)	30
DHA Gold® (藻类油)	20
酪蛋白酸钙	20
精氨酸	3.1
亮氨酸	2.5
缬氨酸	1.9
苯丙氨酸	2.0
异亮氨酸	2.5
玉米糖浆 (25DE)	4
共计	100

实施例 5

用于与实施例 4 的混合物共同施用的包含那格列奈(120mg)的药物组合物

那格列奈	120mg
乳糖单水合物	283mg
微晶纤维素	142mg
聚维酮	24mg
交联羧甲基纤维素钠	36.8mg
硬脂酸镁	11.4mg
黄色欧巴代	18.0mg
胶体二氧化硅	12.8mg

实施例 5

营养制剂，每份包含：

酪蛋白/乳清	21.4g
精氨酸	0.6g
亮氨酸	1.51g
苯丙氨酸	0.81g
抗性淀粉	7.0g
果糖	4.0g
水解瓜尔胶 ⁽¹⁾	3.0g
低芥酸菜籽油	3.0g
维生素混合物 ⁽²⁾	
矿物质混合物 ⁽³⁾	
卡尼汀	
牛磺酸	
肌醇	
硫辛酸	

甜菜碱/胆碱
葫芦巴提取物

每份制剂的能量：160 千卡。

- (1) **Benefiber®**，得自 Novartis 营养公司
- (2) 包含维生素 C、维生素 E、维生素 B12、维生素 B、维生素 B1、维生素 B2 和叶酸。
- (3) 包含铬、镁和钾。