



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0914600-8 A2



(22) Data do Depósito: 02/07/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 26/05/2020

(54) **Título:** COMBINAÇÃO DE PROTEÍNA DE SORO DE LEITE, LEUCINA E PELO MENOS UM ÁCIDO GRAXO O-3 POLIINSATURADO, E, COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL

(51) **Int. Cl.:** A23L 1/305.

(30) **Prioridade Unionista:** 02/07/2008 NL PCT/NL2008/050447.

(71) **Depositante(es):** N.V. NUTRICIA.

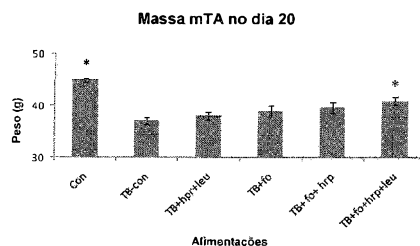
(72) **Inventor(es):** KLASKE VAN NORREN; ADRIANUS LAMBERTUS BERTHOLDUS VAN HELVOORT; JOYCE FABER; ROBERT JOHAN JOSEPH HAGEMAN; ARJAN PAUL VOS.

(86) **Pedido PCT:** PCT NL2009050395 de 02/07/2009

(87) **Publicação PCT:** WO 2010/002257 de 07/01/2010

(85) **Data da Fase Nacional:** 30/12/2010

(57) **Resumo:** COMBINAÇÃO, E, COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL A invenção diz respeito a uma composição nutricional que compreende (a) pelo menos 18 % em de matéria proteinácea, a dita matéria proteinácea compreendendo soro de leite; (b) pelo menos 12 % em peso de leucina, com base na matéria proteinácea total e (c) uma fração de lipídeo que compreende pelo menos um ácido graxo omega-3 poliinsaturado selecionado do grupo de ácido eicosapentaenóico, ácido docosaoxaenóico, ácido eicosatetraenóico e ácido docosapentaenóico para melhorar a função muscular em um mamífero, para a melhora da atividade diária, para a melhora do desempenho físico, que fornece um prognóstico melhor em termos de expectativa de vida estendida, para melhorar o consentimento com uma terapia anti-câncer ou para melhorar uma qualidade de vida.



“COMBINAÇÃO, E, COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL”

Descrição

A invenção diz respeito a uma composição que compreende matéria proteinácea que compreende leucina e um ácido graxo ω -3 poliinsaturado.

A invenção também diz respeito ao uso de uma composição adequada para melhorar a função muscular de um mamífero. A invenção também diz respeito ao uso de uma composição adequada para a melhora da atividade diária de um mamífero.

10 Fundamentos

A Composição corporal, funcionalidade muscular e atividade diária são parâmetros clínicos altamente relevantes, porque a função muscular e a atividade diária são contribuintes importantes para a qualidade de vida de um paciente com câncer. Além disso, uma condição física melhorada de um paciente, como refletido na composição corporal e desempenho físico, deve contribuir para sua complacência a uma terapia anti-câncer. Por exemplo, a dose de quimioterapia pode ser fornecida como planejada, em vez de ser ajustada a um peso corporal menor do paciente.

A caquexia é um dos aspectos mais debilitantes de câncer e foi associada com morbidez e mortalidade aumentadas, com uma qualidade de vida reduzida, uma resposta prejudicada a quimioterapia, uma suscetibilidade aumentada à toxicidade induzida por quimioterapia e incidência mais alta de complicações pós-operatórias. A caquexia do câncer pode ser definida como a perda de peso involuntária com uma depleção não apenas na massa gordurosa mas também da massa corporal magra devido à debilitação muscular. Os sintomas além da perda de massa são debilitação, fraqueza, edema, uma resposta imune prejudicada e declínio de função motora e mental. Os pacientes caquéticos mostraram ter gasto de energia em repouso mais alta que não é satisfeito por uma absorção de nutriente aumentada, em muitos casos, a

absorção de alimentos ainda é reduzida. Em consequência, aproximadamente 45 % de pacientes com câncer perdem mais do que 10 % de sua massa pré-diagnóstico. O tumor pode induzir mudanças metabólicas no metabolismo da proteína, que se parece com aquele encontrado na infecção ou dano. Estas mudanças são caracterizadas por quebra da proteína em rede e oxidação aumentada de aminoácidos de cadeia reta (BCAAs) no músculo para suportar o fornecimento de energia e a síntese de aminoácido gliconeogênicos. A quebra da proteína hospedeira é parcialmente estimulada por mediadores inflamatórios produzidos pelo hospedeiro (e.g. $\text{TNF}\alpha$, IL-6)(1), mas também pelo tumor, através da liberação de um fator de indução de proteólise (PIF)(4). Além disso, o tumor tem uma taxa de síntese de proteína intrínseca alta e tem a capacidade para o transporte intracelular e o catabolismo de BCAAs.

Uma demanda de energia aumentada e um estado catabólico inflamatório leva a uma redução importante no teor de gordura corporal e massa muscular menor. Portanto, é hipotetizado que o suporte nutricional em pacientes com câncer deve visar mais na contra-reação da quebra da proteína corporal em rede, do que meramente no aumento da absorção calórica por si. A fim de estabelecer um novo equilíbrio positivo na síntese e na quebra da proteína, a suplementação de proteína deve ser combinada com os componentes que modificam e mitigam o sinal catabólico. Um fornecimento de aminoácido alto foi descrito ser essencial para aumentar a síntese de proteína. Os BCAAs e especialmente leucina são conhecidos por controlar o metabolismo de proteína muscular pelo estímulo da síntese de proteína e inibição da quebra da proteína. Os ensaios controlados calóricos e nitrogenosos prospectivos de suplementação de BCAA por intermédio de TPN em pacientes sépticos, de fato, resultou em uma melhora de níveis de pré-albumina e mortalidade total diminuída em um grupo de pacientes com uma classificação Registro de Fisiologia Aguda Simplificada (LeGall-SAPS).

A suplementação de ratos que carregam o tumor com uma dieta suplementada com 3 % de leucina foi relatada reduzir a perda de massa corporal magra, massa muscular do gastrocnêmio e teor de miosina, quando comparado com uma dieta de controle isonitrogenosa e isocalórica. Estes dados são suportados pela observação que a leucina aumentou a síntese de proteína em ratos que carregam tumor prenhes, que, possivelmente, resulta de mudanças no sistema de ubiquitina-proteassoma. Dois ensaios clínicos estudaram a suplementação de BCAA oral após a remoção cirúrgica do tumor e relatou uma permanência em hospital mais curta, um estado de desempenho menor de 3 meses e uma massa corporal aumentada em 1 ano. Os BCAAs também foram complementados na presença do tumor: pacientes que passam por quimioterapia receberam suplementação de BCAA oral por até 1 ano, resultando em uma mordidez total inferior, melhorou o estado nutricional e melhor qualidade de vida. Outros nutrientes que podem ter efeitos anti-caquéticos são ácidos graxos ω -3 poliinsaturados (PUFAs). A vasta maioria de ensaios dos ensaios clínicos em que os ω -3 PUFAs foram testados relatou um aumento ou manutenção da massa corporal (BW); enquanto em dois ensaios clínicos nenhum efeito na perda de BW foi observada. No último, entretanto, o período de suplementação foi de apenas 2 semanas e/ou induziu apenas um número pequeno de pacientes. Outros efeitos de EPA ou suplementação de óleo de peixe em pacientes com câncer, foram um ganho de tecido magro em rede, um aumento no gasto de energia em repouso total e nível de atividade física, uma diminuição na necessidade quanto a TPN e uma qualidade de vida melhorada e ainda sugeriram sobrevivência melhorada.

O WO 2004/026294 divulga composições nutricionais que compreendem uma mistura de aminoácidos essenciais na forma livre e/ou na forma de sal, no lugar de uma proteína intacta, para a promoção da síntese de proteína muscular ou controlar a perda de peso induzida por tumor, tal como câncer caquexia. A proteína de impacto pode estar presente na adição.

Entretanto, a composição nutricional que compreende pelo menos 18 em % de matéria protéica, pelo menos parte do qual é proteína de soro de leite, pelo menos 12 % em peso de leucina e um ácido graxo ω -3 poliinsaturado selecionado do grupo de ácido eicosapentaenóico, ácido docosaoxaenóico, ácido eicosatetraenóico e ácido docosapentaenóico não é descrito em uma combinação simples. As composições nutricionais exemplificadas compreendem caseinato como fonte de proteína. No Exemplo 2 do WO 2004/026294, é concluído que a ingestão de aminoácidos essenciais livres é mais eficaz do a ingestão de uma quantidade comparável de proteína intacta na estimulação da síntese de proteína muscular em rede.

O EP 1 774 973 A1 divulga uma composição que compreende matéria protéica, a dita matéria protéica fornecendo pelo menos 24 em % e pelo menos 12 % em peso de leucina, com base na matéria protéica total, para o tratamento de resistência de insulina. Nenhuma composição foi exemplificada.

Descrição da invenção

É um objetivo da invenção fornecer uma composição adequada para melhorar a função muscular, preferivelmente que leva a uma melhora nas atividades diárias de um mamífero. Em particular, é um objetivo da presente invenção fornecer uma composição nutricional para tais propósitos.

Agora, foi observado que é possível tratar um paciente com uma função muscular reduzida ou estando em risco de desenvolver uma função muscular reduzida com uma composição específica que compreende matéria protéica.

Consequentemente, a presente invenção diz respeito a uma combinação de proteína de soro de leite, leucina e pelo menos um ácido graxo ω -3 poliinsaturado selecionado do grupo de ácido eicosapentaenóico, ácido docosaoxaenóico, ácido eicosatetraenóico e ácido docosapentaenóico para

melhorar a função muscular em um mamífero.

A invenção ainda diz respeito a uma combinação de proteína de soro de leite, leucina e pelo menos um ácido graxo ω -3 poliinsaturado selecionado do grupo de ácido eicosapentaenóico, ácido docosoexaenóico, ácido eicosatetraenóico e ácido docosapentaenóico para o uso selecionado do grupo de melhora da atividade diária, melhora do desempenho físico, que fornece um prognóstico melhor em termos de expectativa de vida estendida, que fornece consentimento com uma terapia anti-câncer e melhora da qualidade de vida. Este uso pode estar além da melhora da função muscular em um mamífero ou independente deste.

Uma tal combinação pode, em estar na forma de uma composição nutricional específica.

Consequentemente, a presente invenção, em particular diz respeito a uma composição nutricional, que compreende

(a) pelo menos 18 em % de matéria proteinácea, a dita matéria proteinácea compreendendo soro de leite;

(b) pelo menos 12 % em peso de leucina, com base na matéria proteinácea total e

(c) uma fração de lipídeo que compreende pelo menos a ácido graxo ω -3 poliinsaturado selecionado do grupo de ácido eicosapentaenóico, ácido docosoexaenóico, ácido eicosatetraenóico e ácido docosapentaenóico.

Em particular tal composição pode ser usada para melhorar a função muscular em um mamífero.

Alternativamente ou, além disso, a composição pode, em particular ser usada para o uso selecionado do grupo de melhora da atividade diária, melhora do desempenho físico, que fornece um prognóstico melhor em termos de expectativa de vida estendida, que fornece consentimento com uma terapia anti-câncer e melhora da qualidade de vida.

Quando refere-se a uma composição que compreende proteína

de soro de leite (ou em resumo: soro de leite), leucina e pelo menos um dos ditos ácidos graxos ω -3 poliinsaturados para um propósito específico – tal como para melhorar a função muscular em um mamífero – em particular, é entendido que estes ditos componentes são pretendidos serem usados para aquele propósito em combinação. Consequentemente, cada um dos ditos componentes é considerado desempenhar um papel na realização daquele propósito. O valor energético de um composto (em %) é fundamentado na energia fornecida pela parte digerível (em particular em um ser humano) do composto. Em particular, o valor energético é fundamentado na contribuição de matéria proteínica, lipídeos e carboidratos digeríveis, usando-se os seguintes fatores de cálculo: 4 kcal/g para carboidratos digeríveis e matéria proteínica e 9 kcal/g para lipídeos.

Preferivelmente, as propriedades organolépticas da composição são tais que o consumo é, em geral, apreciado como agradável.

Preferivelmente, a composição passa para o estômago facilmente.

Preferivelmente, os componentes digeríveis da composição tornam-se facilmente disponíveis na absorção do produto.

Uma composição de acordo com a invenção pode, em particular melhorar a função muscular esquelética em um mamífero. É entendido que a melhora da função muscular esquelética pode compreender a melhora de um ou ambos de perda dependente da massa muscular e independente da massa muscular de função muscular em um mamífero. Para a perda da função muscular dependente da massa muscular, isto pode compreender uma correção na força máxima, velocidade de contração máxima ou velocidade de relaxamento máximo de músculo esquelético. Para a perda independente da massa muscular de função muscular, esta pode compreender uma correção na força máxima corrigida para massa muscular, velocidade de contração máxima corrigida para massa muscular ou

velocidade de relaxamento máximo corrigida para massa muscular. Além disso, o tempo necessário para uma contração ou relaxamento deve ser melhorado.

Em uma modalidade, uma composição da invenção pode ser usada para evitar ou tratar uma redução de função muscular devido a ou resultante de envelhecimento, doença, distúrbio, drogas ou trauma, preferivelmente droga, doença ou distúrbio. A função muscular reduzida pode, em particular, manifestar-se por si só, como um sintoma devido a uma doença ou distúrbio, tal como câncer, Infecção por HIV, COPD, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e um estado de doença caracterizado por um nível de plasma e/ou de soro alto de citocinas pró-inflamatórias. Em consequência, a composição da invenção pode, em particular, ser usada para tratar um mamífero que sofre de uma doença ou distúrbio selecionado do grupo de câncer, infecção por HIV, COPD, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e um estado de doença caracterizado por um nível de plasma e/ou de soro alto de citocinas pró-inflamatórias.

Preferivelmente, a doença ou distúrbio é um câncer. Neste contexto, a função muscular reduzida pode ser uma perda de função dependente da massa muscular ou uma perda de função independente da massa muscular.

Além disso, o tratamento com drogas, tais como quimioterapia, deve levar à diminuição na função muscular. Portanto, a invenção também diz respeito a uma composição nutricional de acordo com a invenção, em que a droga é administrado na estrutura de uma quimioterapia.

Com base nos experimentos em que as composições de acordo com a invenção são alimentados a camundongos que carregam tumor, como ilustrado nos exemplos abaixo, é considerado pelos inventores que uma composição da invenção é eficaz no fornecimento de uma função muscular de um mamífero. Foi mostrado nos experimentos que pelo menos um dos

diversos parâmetros fisiológicos associados com uma função muscular reduzida foi positivamente afetado.

Ainda é considerado que uma composição da invenção pode ser usada para fornecer um prognóstico melhor em termos de expectativa de vida estendida e/ou uma qualidade melhor de vida. Os fatores que melhoram a qualidade de vida são, em particular, menos fadiga, atividade diária melhorada, mais estamina, contraste melhorado entre a atividade diurna e noturna (sono noturno), melhor condição geral e períodos menores de sentimento depressivo.

10 Matéria proteinácea

A matéria proteinácea é formada por porções formadas de aminoácido. O termo aminoácidos como usado neste inclui resíduos de aminoácido (por exemplo, em peptídeos). Em particular, o termo 'matéria proteinácea' inclui aminoácidos livres, sais de aminoácido, ésteres de aminoácido, os resíduos de aminoácido ligados à moléculas e peptídeos de conjugação, incluindo proteínas. Também, quando referência é feita a um aminoácido específico, por exemplo, leucina, isto é entendido incluir o aminoácido específico (resíduos) presentes como um sal em uma forma ligada, bem como o aminoácido específico livre.

20 Com um peptídeo é entendida uma combinação de dois ou mais aminoácidos, conectados por intermédio de uma ou mais ligações peptídicas. Quando incorporado em um peptídeo, os aminoácidos são denominados resíduos de aminoácido. Os peptídeos incluem oligopeptídeos e polipeptídeos, incluindo proteínas.

25 Com um polipeptídeo é entendida uma cadeia de peptídeo que compreende 14 ou mais resíduos de aminoácido. Com um oligopeptídeo é entendida uma cadeia de peptídeo que compreendem 2 a 13 resíduos de aminoácido.

Os aminoácidos quirais presentes em uma composição da

invenção pode estar na forma de L ou forma de D. Usualmente, os aminoácidos quirais presentes em uma composição da invenção estão na forma de L.

Em uma modalidade, uma composição líquida de acordo com a invenção compreende pelo menos 7 g/100 ml de matéria proteinácea, preferivelmente pelo menos 8 g/100 ml, mais, preferivelmente pelo menos 9 g/100 ml, mais, preferivelmente pelo menos 10 g/100 ml.

A matéria proteinácea em uma composição da invenção fornece pelo menos 18 em %, preferivelmente pelo menos 20 em %, mais, preferivelmente pelo menos 22 em % da composição total. A matéria proteinácea em uma composição da invenção usualmente fornece 60 em % ou menos, preferivelmente 40 em % ou menos ou, mais, preferivelmente 32 em % ou menos da composição total.

A matéria proteinácea compreende proteína de soro de leite. A proteína de soro de leite é *inter alia* considerada vantajosa, porque esta tem uma liberação pós-prandial rápida de aminoácidos no sangue, em comparação com, por exemplo, caseína. Desta maneira, os inventores constataram que a concentração inicial de aminoácidos necessária para a mudança no sinal anabólico da síntese de proteína muscular pode ser atingida mais rápido (por exemplo, em uma dosagem de matéria proteinácea menor ou mais cedo após a ingestão).

A matéria proteinácea ainda pode compreender matéria proteinácea de uma ou mais outras fontes proteináceas, em particular, uma ou mais fontes de matéria proteinácea selecionadas do grupo de caseína, caseinato, soja e trigo, preferivelmente caseína. A dita fonte de proteína ou parte desta pode ser modificada, em particular, por hidrólise (parcial).

Com soro de leite é entendida uma fonte de proteína globular que pode ser isolada a partir do soro de leite. Em particular, proteínas de soro de leite globulares podem ser selecionadas a partir de beta-lactoglobulina,

alfa-lactalbumina e albumina de soro, incluindo misturas dos mesmos. Os exemplos de misturas que contém proteínas de soro de leite são soro de leite isolado e soro de leite concentrado. Ambas as fontes contêm predominantemente proteínas de soro de leite intactas, que são preferidas no contexto deste pedido.

Em uma modalidade, a matéria proteinácea compreende pelo menos 10 % em peso, preferivelmente pelo menos 15 % em peso, mais, preferivelmente pelo menos 20 % em peso, mais, preferivelmente pelo menos 25 % em peso de soro de leite, com base na matéria proteinácea total.

Usualmente, a fração de soro de leite é de 50 % em peso ou menos com base na matéria proteinácea total, em particular 40 % em peso ou menos com base na matéria proteinácea total, embora – se desejado – mais do que 50 % em peso a 100 % de uma matéria proteinácea pode ser fornecido pelo soro de leite.

Em particular, no caso de uma composição líquida, a concentração de soro de leite desnaturado, preferivelmente, não excede 35 % em peso com base na matéria proteinácea total. Isto é vantajoso com respeito a evitar o risco de congelamento durante o armazenamento. Também, a escolha de soro de leite sobre os aminoácidos livres é preferida quando os aminoácidos tem sabor ruim.

A presença de soro de leite pode oferecer diversas vantagens. O soro de leite mostra um comportamento de liberação vantajoso tanto em termos de taxa de liberação dos aminoácidos e a tendência de tornar os aminoácidos disponíveis para a absorção pelo corpo, essencialmente ao mesmo tempo.

O comportamento de liberação de aminoácido vantajoso ainda pode ser intensificado hidrolisando-se (levemente) pelo menos parte da proteína de soro de leite, usualmente ao ponto que 20 % da proteína é hidrolisada aos aminoácidos livres, preferivelmente, até o ponto que até 10 %

da proteína são hidrolisados aos aminoácidos livres.

Para o dito efeito intensificado usualmente 50 % em peso da proteína de soro de leite ou menos é (levemente) hidrolisado, em particular 10 a 50 % em peso.

5 Se desejado, o aminoácido livre ou parte deste pode ser removido a partir do hidrolisado. As técnicas adequadas são conhecidas, por exemplo, filtração, cromatografia ou absorção.

10 Como a fonte para proteínas de soro de leite preferivelmente uma fração de soro de leite é escolhida compreendendo menos do que 20 % em peso caseína glicomacropeptídeo (GMP), mais, preferivelmente menos do que 10 % em peso.

O teor de beta-lactoglobulina preferivelmente é maior do que 40 % em peso, mais, preferivelmente de 46 a 80 % em peso.

15 Quando usado como proteína intacta, a caseína preferivelmente compreende uma concentração alta de beta caseína, em particular mais do que 36 g/100 g de caseína, mais em particular 38 a 70 g/100 g de caseína.

20 Em uma modalidade, pelo menos parte da matéria proteinácea está presente na forma de aminoácidos livres, um sal do mesmo ou como um conjugado com uma outra molécula de conjugação que não uma proteína ou peptídeo, cujo conjugado é capaz de ser dividido no aminoácido livre (ou sal do mesmo) e o composto de conjugação sob a influência de uma constituinte de bile e/ou excreções do pâncreas no duodeno e/ou no íleo. Em uma modalidade, a quantidade de aminoácido em tal forma, em particular, na
25 forma de um sal ou a forma livre é de até, é de até 15 % em peso com base na matéria proteinácea total, preferivelmente 0,5 a 14 % em peso.

O teor de peptídeo (oligopeptídeo, polipeptídeo, proteína) com base na matéria proteinácea total é, usualmente, pelo menos 50 % em peso, pelo menos 60 % em peso ou pelo menos 75 % em peso. A % em peso de

peptídeo com base na matéria proteinácea total é usualmente de até 99 % em peso, preferivelmente até 94 % em peso, mais, preferivelmente 89 % em peso.

Uma vantagem da composição em que o teor de peptídeo é alto (≥ 50 % em peso) é que o sabor ou outra propriedade organoléptica da composição, usualmente é estimada melhor quando consumida (oralmente). Além disso, a absorção de aminoácidos pelo corpo pode ser mais gradual.

Em uma modalidade particular, a composição compreende leucina na forma de um ácido livre, um sal, um dipeptídeo ou um conjugado com um outro composto de conjugação que não um aminoácido, uma proteína ou um peptídeo, cujo conjugado é capaz de ser dividido no aminoácido livre (ou sal do mesmo), preferivelmente no intestino ou estômago ou após a absorção nos enterócitos ou fígado.

A leucina é preferivelmente para pelo menos 35 % em peso, mais, preferivelmente para pelo menos 40 % em peso, com base na leucina proteinácea total, presente na forma de um peptídeo (oligopeptídeo, polipeptídeo, proteína), preferivelmente na forma de polipeptídeos e/ou proteínas (intactas).

A leucina é para até 100 % em peso, preferivelmente para até 80 % em peso, com base na leucina proteinácea total, presente na forma de um peptídeo (oligopeptídeo, polipeptídeo, proteína), mais, preferivelmente na forma de um ou mais polipeptídeos e/ou uma ou mais proteínas (intactas).

O teor de leucina em uma composição da invenção é pelo menos 12 % em peso, pelo menos 13 % em peso, pelo menos 16 % em peso ou pelo menos 19 % em peso, com base na matéria proteinácea total. Usualmente o teor de leucina é 50 % em peso ou menos. Em particular, este pode ser 30 % em peso ou menos, 25 % em peso ou menos ou 23 % em peso ou menos, com base na matéria proteinácea total. Em uma modalidade, o teor de leucina é 12 a 23 % em peso, com base na matéria proteinácea total.

Vantajosamente, a composição pode compreender glutamina

e/ou ácido glutâmico.

Se presente, o teor de glutamina (determinado como glutamina e ácido glutâmico total) é pelo menos 15 % em peso, com base na matéria proteínácea total. Em uma modalidade, o teor de glutamina é de 16 a 28 % em peso, preferivelmente de 17 a 26 % em peso, com base na matéria proteínácea total.

Vantajosamente, a composição pode compreender um ou mais do grupo de cistina, cisteína e equivalentes de cisteína tais como N-acetil cisteína. Preferivelmente em uma quantidade de pelo menos 0,8 % em peso, com base na matéria proteínácea total. Usualmente, o teor de cistina, cisteína e equivalentes de cisteína é 11 % em peso ou menos, em particular, este é de 8 % em peso ou menos, com base na matéria proteínácea total. Em uma modalidade, o teor de cistina, cisteína e equivalentes de cisteína é de 0,8 a 8 % em peso, com base na matéria proteínácea total.

A homeostase de glutathione desempenha um papel na manutenção da resistência do corpo total à tensão oxidativa. A tensão oxidativa grave no músculo deve levar à função muscular diminuída. Em experimentos com camundongos que carregam tumor, os inventores observaram que os níveis de glutathione do fígado foram significativamente diminuídos. O fígado é o distribuidor principal de glutathione e, portanto, a glutathione do fígado é uma boa reflexão da glutathione de corpo total. Surpreendentemente, experimentos adicionais pelos inventores revelaram que a normalização pelo menos parcial do nível de glutathione nas células do fígado ocorreram sob a influência de glutamina e/ou cisteína em uma composição da invenção. Particularmente, bons resultados foram obtidos quando ambos os aminoácidos estiveram presentes na composição. Com base nestes experimentos, é considerado pelos inventores que uma composição da invenção que compreende glutamina ou cisteína, preferivelmente em uma concentração como indicado acima, é particularmente eficaz na melhora da

função muscular de um mamífero. Ainda é considerado que a presença tanto de glutamina quanto cisteína em uma composição da invenção ainda é mais eficaz na melhora da função muscular de um mamífero.

Em uma modalidade, um efeito vantajoso de glutamina e/ou cisteína em uma função muscular de um mamífero é obtido como uma composição da invenção que compreende proteína de soro de leite e caseína.

Em uma composição de acordo com a invenção, a razão de peso leucina/ (valina + isoleucina) é, em geral de 1,0 ou mais, preferivelmente de 1,05 ou mais.

No produto total o teor de aminoácidos essenciais usualmente é pelo menos de 49 % em peso, preferivelmente de 49 a 80 % em peso, mais, preferivelmente de 52 a 70 % em peso da matéria proteinácea total é formada por aminoácidos essenciais.

O teor de lisina usualmente é de 7 a 15 g/100g de matéria proteinácea, preferivelmente de 7,5 a 14 g/100 g de matéria proteinácea.

A diminuição da quebra de proteína muscular com a composição da invenção também pode ajudar a reduzir a perda de carnitina e/ou lisina de músculo catabólico e ajudar a manter os níveis de carnitina e lisina musculares. Desta maneira, a composição da invenção que compreende carnitina deve ajudar na função muscular esquelética. L-carnitina (beta-acetóxi-gama-N, N, N-trimetilaminobutirato) é sintetizado a partir dos aminoácidos essenciais lisina e metionina no fígado e no rim. A carnitina é requerida para o transporte de ácidos graxos de cadeia média/longa através das membranas mitocondriais, que então podem entrar na beta-oxidação. Além disso, isto facilita a remoção de ácidos orgânicos de cadeia curta de mitocôndria, desse modo, liberando a coenzima-A intramitocondrial para participar na beta-oxidação e Krebscycle. Por causa destas funções chave, a carnitina é concentrada em tecidos que usam ácidos como o combustível dietético primário, tal como músculo esquelético e cardíaco.

A deficiência de carnitina foi relatada em diversas formas de câncer e foi associada com fadiga aumentada. Três estudos de rótulo aberto, de fato, sugerem que o tratamento com carnitina reduziu a fadiga, medido com um registro de fadiga. Especialmente, um derivado de carnitina, acil-
5 carnitina solúvel em ácido parece ser diminuída em pacientes com câncer em comparação com os controle saudáveis. Para carnitina total, uma diminuição significativa foi relatada após três meses de terapia e parece sugerir que a deficiência de carnitina é induzida na quimioterapia. Uma outra explicação para o início de uma deficiência de carnitina pode ser que a diminuição nos
10 níveis de carnitina está associada com a presença de caquexia. Em conclusão, a deficiência de carnitina parece estar incluída tanto por quimioterapia quanto pela progressão da doença (caquexia). Estas descobertas sugerem que a suplementação com uma composição da invenção que compreendem carnitina podem começar melhor imediatamente após o diagnóstico a fim de prevenir a
15 deficiência.

Se presente, o teor de carnitina em uma composição da invenção é usualmente de pelo menos 5 mg por 100 kcal, preferivelmente pelo menos 10 mg por 100 kcal, pelo menos 25 mg por 100 kcal ou pelo menos 100 mg por 100 kcal. Usualmente, o teor de carnitina é de 2,5 g ou
20 menos por 100 kcal, em particular 1,25 g ou menos por 100 kcal. No caso de um produto líquido, o teor de carnitina é, preferivelmente pelo menos 10 mg/100 ml, pelo menos 50 mg/100 ml ou pelo menos 200 mg/100 ml. Usualmente o teor de carnitina é de 5 g ou menos por 100 ml, em particular 2,5 g ou menos por 100 ml.

25 A Taurina é o aminoácido livre mais abundante no músculo cardíaco e esquelético e com a diminuição da massa muscular este é excretado do músculo. A Taurina é pensada desempenhar um papel importante no movimento iônico e o manuseio de cálcio do músculo e deve, portanto, influenciar o desempenho do músculo. A depleção da taurina causa atrofia de

cardiomiócito, dano mitocondrial e da miofibrila e disfunção cardíaca, os efeitos provavelmente relacionados com as ações de taurina. A diminuição da quebra da proteína muscular usando-se uma composição da invenção também pode ajudar a reduzir a perda de taurina do músculo catabólico e ajuda a
5 manter os níveis de taurina musculares e, desta maneira manter a função muscular.

Se presente, o teor de taurina em uma composição da invenção é de usualmente pelo menos 5 mg por 100 kcal, preferivelmente pelo menos 10 mg por 100 kcal, pelo menos 25 mg por 100 kcal ou pelo menos 100 mg
10 por 100 kcal. Usualmente, o teor de taurina é de 2,5 g ou menos por 100 kcal, em particular 1,25 g ou menos por 100 kcal. No caso de um produto líquido, o teor de taurina é, preferivelmente pelo menos 10 mg/100 ml, pelo menos 50 mg/100 ml ou pelo menos 200 mg/100 ml. Usualmente o teor de taurina é de 5 g ou menos por 100 ml, em particular 2,5 g ou menos por 100 ml.

15 Fração de lipídeo

Em uma composição da invenção, a fração de lipídeo usualmente fornece pelo menos 10 en %, preferivelmente pelo menos 20 en % ou mais, preferivelmente pelo menos 25 en % da composição total. A fração de lipídeo em uma composição da invenção usualmente fornece 50 en % ou
20 menos, preferivelmente 40 en % ou menos ou, mais, preferivelmente 35 en % ou menos da composição total.

Com o termo 'fração de lipídeo' é entendida uma fração que compreende um ou mais lipídeos, que incluem ácidos graxos, derivados de ácido graxo (incluindo tri-, di- e monoglicerídeos e fosfolipídeos) e
25 metabólitos contendo esterol, tais como colesterol.

Como indicado acima, uma composição da invenção compreende pelo menos um ácido graxo ω -3 poliinsaturado selecionado do grupo de ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosaoxaenóico (DHA), ácido eicosatetraenóico (ETA) e ácido docosapentaenóico (DPA).

Uma composição da invenção ainda pode compreender ácidos graxos poliinsaturados ω -3 e/ou ω -6, em particular aqueles contendo 18 a 26 átomos de carbono, por exemplo, ácido linolênico (LA), ácido alfa linolênico (ALA), ácido gama linolênico (GLA), ácido diomo gama-linolênico (DGLA) e ácido araquidônico (AA).

Para obter um efeito vantajoso na função muscular, o teor de ácido graxo poliinsaturado ω -3 é usualmente pelo menos 10 % em peso, preferivelmente pelo menos 15 % em peso, com base no teor de lipídeo.

Em uma outra modalidade, a composição da invenção compreende ácido estearidônico (SDA). Os óleos nutricionais contendo SDA são relatados ser de uma fonte dietética de ácidos graxos ω -3 que devem mais eficazes no aumento de concentrações de EPA e DPA no tecido que são óleos contendo ALA correntes. Preferivelmente, a fração de lipídeo em uma composição compreende mais do que 0,5 % em peso de SDA, mais preferível mais do que 0,6 % em peso de SDA, ainda mais, preferivelmente mais do que 1,2 % em peso de SDA, com base no lipídeo total. A quantidade máxima é mais ou menos limitada pela fonte particular usada (tipo de óleo marinho), mas os óleos marinhos com uma quantidade de SDA de 2 % em peso a cerca de 5 % em peso (com base no lipídeo total no último óleo) são comercialmente disponíveis. Preferivelmente, a quantidade de SDA em uma fração de lipídeo varia entre 0,5 e 5 % em peso, com base no lipídeo total. É preferido que a quantidade de SDA é relativamente alta em comparação com aquela do de ácido docosoexaenóico (DHA) e/ou ácido linoléico (LA). Isto permite uma eficácia alta e fabricação de produtos saborosos que compreendem quantidades baixas de produtos oxidados. Nas modalidades eficazes do produto de acordo com a invenção a razão em peso de SDA a DHA é, portanto, pelo menos 0,22, preferivelmente pelo menos 0,25, mais, preferivelmente pelo menos 0,30.

Uma composição da invenção pode ser, em particular, uma

composição em que pelo menos 55 % em peso da fração de lipídeo, preferivelmente óleos de triglicerídeo, compreende pelo menos 4 % em peso de um ou mais de ácido eicosapentaenóico e ácido docosoexaenóico.

5 Em uma composição da invenção, a fração de lipídeo compreende menos do que 30 % em peso de um ácido graxo saturado, preferivelmente menos do que 22 % em peso, com base no teor de lipídeo.

A razão de ácidos graxos poliinsaturados de ω -3 para ω -6 pode ser escolhida dentro de limites amplos, por exemplo, de 0,2 a 10 ou de 0,4 a 3,0. Em particular, a razão de ácidos graxos poliinsaturados de ω -3 para ω -6 é 10 menor do que 1,0, preferivelmente 0,97 ou menos, mais, preferivelmente 0,95 ou menos. A razão é, preferivelmente maior do que 0,5 ou mais, mais preferivelmente 0,6 ou mais. Em particular, preferivelmente a razão é de 0,5 a 0,97, mais preferivelmente de 0,6 a 0,95.

Fração de carboidrato

15 Em uma modalidade, uma composição da invenção compreende uma fração de carboidrato digerível, que fornece pelo menos 20 en %, preferivelmente pelo menos 30 en % ou mais, preferivelmente pelo menos 38 en % da composição total.

20 A fração de carboidrato digerível em uma composição da invenção usualmente fornece 70 en % ou menos, preferivelmente 60 en % ou menos, mais, preferivelmente 48 en % da composição total.

Com o termo fração de 'carboidrato digerível' é entendida uma fração que compreende um ou mais carboidratos digeríveis.

25 Os carboidratos digeríveis incluem maltodextrose, maltose e glicose. Em particular, um carboidrato é considerado digerível, no caso, mais do que 90 % de carboidratos são digeridos rapidamente dentro de 20 minutos de acordo com o método de Enquist.

Especialmente, a fração da composição da fração de carboidrato pode ser escolhida para atingir uma absorção de carboidrato

favorável e, conseqüentemente, uma absorção de insulina desejável após a absorção. Conseqüentemente, em particular, uma composição que satisfaz um ou mais dos seguintes critérios com respeito ao teor de carboidrato é considerada vantajosa.

5 Em uma modalidade menos do que 75 % em peso dos carboidratos é formada pela soma do teor de sacarose e de maltodextrina.

 Em uma modalidade pelo menos 40 % em peso com base no peso total dos carboidratos são formados lentamente por carboidratos digeríveis, isto é, em particular, carboidratos que são digeridos menos
10 rapidamente do que maltodextrose, maltose e glicose

 Em uma modalidade a composição de acordo com a invenção compreende menos do que 60 % em peso, preferivelmente 20 a 50 % em peso com base no peso total dos carboidratos de carboidratos rapidamente digeríveis, em particular de maltodextrose, maltose, glicose e outros
15 carboidratos que são digeridos pelo menos rápido.

 Em uma modalidade mais do que 20 % em peso com base no peso total dos carboidratos é formada por pelo menos um dissacarídeo, preferivelmente 22 a 60 % em peso. Em particular, em uma tal modalidade, o dissacarídeo é, preferivelmente selecionado do grupo que consiste de
20 sacarose, trealose, palatinose, lactose e outros dissacarídeos glicêmicos, mais, preferivelmente de trealose e palatinose.

 Em uma modalidade pelo menos um outro monossacarídeo que não glicose está presente. Preferivelmente, o dito monossacarídeo é selecionado do grupo que consiste de galactose, manose e ribose.
25 Preferivelmente a quantidade total dos ditos monossacarídeo é de 0,5 a 30 % em peso, mais, preferivelmente de 5 a 25 % em peso com base no peso total dos carboidratos.

 Em particular, a presença de ribose é vantajosa, preferivelmente em combinação com ácido fólico (endógeno), para aumentar

a síntese de proteína. É considerado que a combinação dos mesmos dois compostos permitem um aumento na produção de trifosfato de guanosina no mamífero, resultando em um aumento da síntese de proteína por intermédio do estímulo do fator de iniciação eucariótico 2B, especialmente em pacientes subnutridos. O ácido fólico pode ser fornecido em uma ou mais das seguintes formas: ácido fólico livre, ácido folínico, ácido fólico formilado, ácido fólico metilado, preferivelmente em uma forma reduzida ou como um derivado conjugado de mono- ou poliglutamato. Quando presente, o teor de ácido fólico é, usualmente, pelo menos 95 µg por 100 kcal de carboidratos, preferivelmente 110 a 400 µg por 100 kcal de carboidratos, mais, preferivelmente de 125 a 300 µg por 100 kcal de carboidratos.

É considerado que, é vantajoso, com respeito ao fornecimento da função muscular em um mamífero, melhora da atividade diária, melhora do desempenho físico, que fornece um prognóstico melhor em termos de expectativa de vida estendida, que fornece consentimento com uma terapia anti-câncer ou com respeito ao fornecimento de uma qualidade de vida, que a composição têm um índice glicêmico relativamente baixo. Sem estar ligado por teoria, é considerado que uma combinação ou composição de acordo com a invenção ter um índice glicêmico baixo é vantajoso com respeito à síntese de proteína muscular e/ou força muscular, porque este contribui com uma sensibilidade de insulina alta do músculo. Uma sensibilidade a insulina alta é considerada ser benéfica em que esta melhora o efeito estimulador de insulina na síntese muscular (o estímulo de insulina sendo um gatilho para a mudança no sinal anabólico do músculo).

Consequentemente, em uma modalidade específica, a composição é uma composição nutricional com um índice glicêmico baixo. Em particular, é considerado vantajoso que o índice glicêmico da composição está abaixo de 55, preferivelmente abaixo de 45. Na prática, o índice glicêmico estará acima de zero e usualmente será pelo menos 1, em particular

pelo menos 5. Detalhes de como determinar o índice glicêmico da composição são fornecidos nos Exemplos, seguintes.

5 A pessoa habilitada na técnica será capaz de formular uma composição com um índice glicêmico relativamente baixo com base na informação divulgada neste e conhecimento geral comum. Em particular, pelo aumento da porcentagem de carboidrato que é digerido mais lentamente do que a glicose ou pelo aumento de carboidratos que fornecem menos porções de glicose em peso do que a glicose, o índice glicêmico de uma composição (sob, de outra maneira, a mesma condição) é diminuído. Os exemplos
10 preferidos de carboidratos que são digeridos mais lentamente do que a glicose são isomaltulose, frutose, galactose, lactose, trealose. Seguindo aquela adição de gordura e fibra pode-se diminuir o esvaziamento gástrico. Além disso, as fibras podem formar uma barreira física no intestino, reduzindo a taxa de absorção. Os aminoácidos da proteína podem aumentar a liberação de insulina
15 (especialmente leucina) e, desse modo, aumentar a absorção de glicose pelas células. Todos estes mecanismos podem contribuir com uma redução no índice glicêmico.

Fração de carboidrato indigerível

20 Em uma modalidade, uma composição da invenção compreende uma fração de carboidrato indigerível.

Em uma composição preferida, o carboidrato indigerível é selecionado do grupo de galacto-oligossacarídeos e fructo-oligossacarídeos.

Em particular, o galacto-oligossacarídeo é selecionado do grupo de galacto-oligossacarídeos de cadeia curta, de galacto-oligossacarídeos de cadeia longa ou quaisquer combinações dos mesmos.
25

Em particular, o fructo-oligossacarídeo é selecionado do grupo de fructo-oligossacarídeos de cadeia curta, fructo-oligossacarídeos de cadeia longa ou qualquer combinação dos mesmos.

Uma composição preferida compreende um galacto-

oligossacarídeo e um fructo-oligossacarídeo.

Preferivelmente, a razão molar de galacto-oligossacarídeo para fructo-oligossacarídeo varia de 1:1 a 20:1, preferivelmente de 5:1 a 12:1 e é mais, preferivelmente igual a cerca de 9:1.

5 Com um oligossacarídeo é entendida uma cadeia que compreende de 2 a 25 resíduos de sacarídeo.

Com um oligossacarídeo de cadeia longa é entendida uma cadeia de oligossacarídeo que compreende de 10 a 25 resíduos de sacarídeo. Com um oligossacarídeo de cadeia curta é entendido uma cadeia de
10 oligossacarídeo que compreende de 2 a 9 resíduos de sacarídeo, por exemplo, de 2 a 5 resíduos ou 6 a 9 resíduos.

Os carboidratos indigeríveis são carboidratos que permanecem, em essência indigeríveis nos intestinos humanos. Em particular, um carboidrato é considerado indigerível no caso de menos do que 10 % dos
15 açúcares serem liberados dentro de 20 a 120 minutos em um ajuste de análise usando-se enzimas digeríveis padrão, como determinado pelo método de Enquist.

Em uma modalidade particular, o carboidrato indigerível é selecionado do grupo de galactomananos tendo um grau de polimerização
20 (DP) entre 2 e 50, xilanos com um DP de 2 a 60, oligômeros tendo mais do que 30 % em peso de porções de ácido galacturônico ou ácido glucurônico tendo um peso molecular de 520 a 2200 Dalton e qualquer combinação dos mesmos.

Em uma modalidade, o teor de carboidrato indigerível é pelo
25 menos 1 % em peso, pelo menos 2 % em peso ou pelo menos 3 % em peso, com base na matéria seca total. Em uma modalidade, o teor de carboidrato indigerível aumenta de 1 a 15 % em peso, preferivelmente 2 a 12 % em peso, mais, preferivelmente 3 a 10 % em peso, com base na matéria seca total.

Em uma modalidade específica da presente invenção, a

composição de acordo com a invenção pode compreender uma mistura de oligossacarídeos ácidos e neutros como divulgado em WO 2005/039597 (N.V. Nutricia), que é incorporado neste por referência em sua totalidade. Mais em particular, o oligossacarídeo ácido tem um grau de polimerização (DP) entre 2 e 5000, preferivelmente entre 2 e 1000, mais, preferivelmente entre 2 e 250, ainda mais, preferivelmente entre 2 e 50, mais, preferivelmente entre 2 e 10. Se uma mistura de oligossacarídeos ácidos com os graus diferentes de polimerização é usado, o DP médio da mistura de oligossacarídeo ácido é, preferivelmente entre 2 e 1000, mais, preferivelmente entre 3 e 250, ainda mais, preferivelmente entre 3 e 50. O oligossacarídeo ácido pode ser um carboidrato homogêneo ou heterogêneo. Os oligossacarídeos ácidos podem ser preparados de pectina, pectato, alginato, condroitina, ácidos hialurônicos, heparina, heparano, carboidratos bacterianos, sialoglicanos, fucoidano, fuco-oligossacarídeos ou carragenina, e são preferivelmente preparados de pectina ou alginato. Os oligossacarídeos ácidos podem ser preparados pelos métodos divulgados em WO 01/60378, que é portanto incorporado por referência. O oligossacarídeo ácido é, preferivelmente preparado de pectina metoxilada alta, que é caracterizada por um grau de metoxilação acima de 50 %. Como usado neste, "grau de metoxilação" (também referido como DE ou "grau de esterificação") é pretendido significar a extensão do qual os grupos do ácido carboxílico contidos na cadeia do ácido poligalacturônico foram esterificados (por exemplo pela metilação). Os oligossacarídeos ácidos são preferivelmente caracterizados por um grau de metoxilação acima 20 %, preferivelmente acima de 50 % ainda mais, preferivelmente acima de 70 %. Preferivelmente os oligossacarídeos ácidos tem um grau de metilação acima de 20 %, preferivelmente acima de 50 % ainda mais, preferivelmente acima de 70 %. O oligossacarídeo ácido é, preferivelmente administrado em uma quantidade de entre 10 mg e 100 grama por dia, preferivelmente entre 100 mg e 50 gramas

por dia, ainda mais entre 0,5 e 20 grama por dia.

O termo oligossacarídeos neutros como usados em uma presente invenção refere-se aos sacarídeos que tem um grau de polimerização de unidades de manose que excedem 2 unidades, mais, preferivelmente que excedem 3, ainda mais, preferivelmente que excedem 4, mais, preferivelmente que excedem 10, que não são apenas parcialmente digeridos no intestino pela ação dos ácidos ou enzimas digestivas presentes no trato digestivo superior humano (intestino delgado e estômago) mas que são fermentados pela flora intestinal humana e preferivelmente perde os grupos ácidos. O oligossacarídeo neutro é usualmente (quimicamente) diferente a partir do oligossacarídeo ácido. O termo oligossacarídeos neutros como usado na presente invenção preferivelmente refere-se aos sacarídeos que tem um grau de polimerização do oligossacarídeo abaixo 60 das unidades de manose, preferivelmente abaixo de 40, ainda mais, preferivelmente abaixo de 20, mais, preferivelmente abaixo de 10. O termo unidades de manose refere-se a unidades tendo uma estrutura de anel aberto, preferivelmente hexose, por exemplo as formas piranose ou furanose. O oligossacarídeo neutro preferivelmente compreende pelo menos 90 %, mais, preferivelmente pelo menos 95 % unidades de monose selecionado do grupo que consiste de manose, arabinose, frutose, fucose, ramnose, galactose, α -D-galactopiranose, ribose, glicose, xilose e derivados dos mesmos, calculados no número total de unidades de monose contidos neste. Os oligossacarídeos neutros adequados são preferivelmente fermentados pela flora intestinal. Preferivelmente o oligossacarídeo é selecionado do grupo que consiste de: celobiose (4-O- β -D-glucopiranosil-D-glicose), celodextrinas ((4-O- β -D-glucopiranosil)_n-D-glicose), B-ciclodextrinas (moléculas cíclicas de α -1-4-ligadas por D-glicose; α -ciclodextrina-hexâmero, β -ciclodextrin-heptâmero e γ -ciclodextrin-octâmero), dextrina indigerível, gentio-oligossacarídeos (mistura de resíduos de glicose ligado β -1-6, algumas ligações 1-4), gluco-oligossacarídeos

(mistura de α -D-glicose), isomalto-oligossacarídeos (resíduos de glicose ligadas por α -1-6 linear com algumas ligações 1-4), isomaltose (6-O- α -D-glucopiranosil-D-glicose); isomaltrose (6-O- α -D-glucopiranosil-(1-6)- α -D-glucopiranosil-D-glicose), panose (6-O- α -D-glucopiranosil-(1-6)- α -D-glucopiranosil-(1-4)-D-glicose), leucrose (5-O- α -D-glucopiranosil-D-frutopiranosídeo), palatinose ou isomaltulose (6-O- α -D-glucopiranosil-D-frutose), teanderose (O- α -D-glucopiranosil-(1-6)-O- α -D-glucopiranosil-(1-2)-B-D-frutofuranosídeo), D-agatose, D-lixo-hexulose, lactosacarose (O- β -D-galactopiranosil-(1-4)-O- α -D-glucopiranosil-(1-2)- β -D-frutofuranosídeo), α -galacto-oligossacarídeos incluindo rafinose, estaquiase e outros oligossacarídeos de soja (O- α -D-galactopiranosil-(1-6)- α -D-glucopiranosil- β -D-frutofuranosídeo), β -galacto-oligossacarídeos ou transgalacto-oligossacarídeos (β -D-galactopiranosil-(1-6)-[β -D-glucopiranosil]_n-(1-4) α -D-glicose), lactulose (4-O- β -D-galactopiranosil-D-frutose), 4'-galatosilactose (O-D-galactopiranosil-(1-4)-O- β -D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranose), galacto-oligossacarídeo sintético (neogalactobiose, isogalactobiose, galsacarose, isolactose I, II e III), fructanos - Levan-tipo (β -D-(2 $\rightarrow$ 6)-frutofuranosil)_n α -D-glucopiranosídeo), fructanos - Inulina-tipo (β -D-((2 $\rightarrow$ 1)-frutofuranosil)_n α -D-glucopiranosídeo), 1 f- β -frutofuranosilnistose (β -D-((2 $\rightarrow$ 1)-frutofuranosil)_n B-D-frutofuranosídeo), xilo-oligossacarídeos (B-D-((1 $\rightarrow$ 4)-xilose)_n, lafinose, lactosacarose e arabino-oligossacarídeos.

De acordo com uma modalidade preferida adicional o oligossacarídeo neutro é selecionado do grupo que consiste de fructanos, fruto-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos dextrinas indigeríveis (incluindo transgalacto-oligossacarídeos), xilo-oligossacarídeos, arabino-oligossacarídeos, gluco-oligossacarídeos, mano-oligossacarídeos, fuco-oligossacarídeos e misturas dos mesmos. Mais, preferivelmente, o oligossacarídeo neutro é selecionado do grupo que consiste de fruto-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos e transgalacto-oligossacarídeos.

Os oligossacarídeos adequados e seus métodos de produção ainda são descritos em Laere K.J.M. (Laere, K.J.M., Degradation of structurally different non-digestible oligosaccharides by intestinal bacteria: glycosylhydrolases of *Bi. adolescentis*. PhD-thesis (2000), Wageningen Agricultural University, Wageningen, The Netherlands), o conteúdo total de que é hereby incorporado neste por referência. Os transgalacto-oligossacarídeos (TOS) são por exemplo vendidos sob o nome comercial VivinalTM (Borculo Domo Ingredients, Netherlands). A dextrina indigerível, que podem ser produzidos pela pirólise do amido de milho, compreende $\alpha(1\rightarrow4)$ e $\alpha(1\rightarrow6)$ ligações glucosídicas, como estão presentes no amido natural e contém $1\rightarrow2$ e $1\rightarrow3$ ligações e levoglucosano. Devido a estas características estruturais, a dextrina indigerível contém as partículas ramificadas bem desenvolvidas que são parcialmente hidrolisadas pelas enzimas digestivas humanas. Outras fontes comerciais numerosas dos oligossacarídeos indigeríveis são prontamente disponíveis e conhecidas pela pessoa habilitada. Por exemplo, o transgalacto-oligossacarídeo é disponível de Yakult Honsha Co., Tokyo, Japan. O oligossacarídeo de soja é disponível de Calpis Corporation distribuído por Ajinomoto U.S.A. Inc., Teaneck, N.J.

Ainda em uma modalidade preferida, a composição de acordo com a invenção compreende um oligossacarídeo ácido com um DP entre 2 e 250, preparado de pectina, alginato, e misturas dos mesmos e um oligossacarídeo neutro, selecionado do grupo de frutanos, fruto-oligossacarídeos, dextrinas indigeríveis, galacto-oligossacarídeos incluindo transgalacto-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, arabino-oligossacarídeos, gluco-oligossacarídeos, mano-oligossacarídeos, fuco-oligossacarídeos, e misturas dos mesmos.

Ainda em uma modalidade preferida a composição de acordo com a invenção compreende dois oligossacarídeo neutro quimicamente distintos. Foi observado que a administração dos oligossacarídeos ácidos

combinados com dois oligossacarídeos neutros quimicamente distintos fornecem um efeito estimulador imune sinérgico ótimo.

Preferivelmente a composição de acordo com a invenção compreende:

5 Um oligossacarídeo ácido como definido acima;

Um oligossacarídeo neutro com base em galactose (de que mais do que 50 % das unidades de monose são unidades de galactose), preferivelmente selecionado do grupo que consiste de galacto-oligossacarídeo e transgalacto-oligossacarídeo e

10 Uma frutose e/ou glicose com base em oligossacarídeo neutro (de que mais do que 50 % das unidades de monose são frutose e/ou glicose, preferivelmente unidades de frutose), preferivelmente inulina, frutano e/ou fruto-oligossacarídeo, mais, preferivelmente fruto-oligossacarídeo de cadeia longa (com uma média de DP de 10 a 60).

15 Uma mistura de oligossacarídeo neutro e ácido é, preferivelmente administrado em uma quantidade entre 10 mg e 100 gramas por dia, preferivelmente entre 100 mg e 25 gramas por dia, ainda mais, preferivelmente entre 0,5 e 20 gramas por dia.

Composição nutricional

20 Com uma composição nutricional é significado uma composição que compreende componentes de ocorrência natural, preferivelmente observado do fornecimento de alimento, que pode ser vendido no balcão, como suplementos, alimentos funcionais ou ingredientes dos alimentos isto é sem uma prescrição médica ou veterinária. A composição
25 nutricional também pode ser um alimento médico, pretendido para a administração dietética de uma doença ou condição para os mamíferos sob a supervisão de um médico ou veterinário.

Uma composição de acordo com a invenção pode ser na forma de um líquido, por exemplo uma bebida, na forma de um semi-líquido, por

exemplo um iogurte ou um pudim, na forma de um gel, por exemplo gelatina ou na forma de um sólido, por exemplo uma barra de doce ou um sorvete.

Em uma modalidade, uma composição líquida é preparada de um concentrado, por exemplo a partir de um líquido (por exemplo com uma viscosidade de menos do que cerca de 80 mPa.s), um semi-líquido (por exemplo com uma viscosidade de mais do que cerca de 80 mPa.s e menos do que cerca de 400 mPa.s), um gel ou um sólido. Para tal preparação, a água pode ser usada para diluir o concentrado. Em particular, tal preparação ocorre justo antes da administração de uma composição, por exemplo de uma maneira rápida.

Uma modalidade particular da invenção é uma composição nutricional que compreende matéria proteínácea, um lipídeo e um carboidrato digerível, em que

a) um teor de matéria proteínácea fornece 18 a 60 en %, em particular 18 a 50 en %, preferivelmente 20 a 40 en %, mais, preferivelmente 22 a 32 en % da composição total, a dita matéria proteínácea que compreende soro de leite;

b) o teor de lipídeo fornece 10 a 50 en %, preferivelmente 20 a 40 en %, mais, preferivelmente 25 a 35 en % da composição total;

c) o teor de carboidrato digerível fornece 20 a 70 en %, preferivelmente 30 a 60 en %, mais, preferivelmente 38 a 48 en % da composição total.

O valor energético total de uma composição líquida de acordo com a invenção pode ser escolhido dentro dos limites amplos, por exemplo de 0,2 a 4 kcal/ml. Usualmente é pelo menos 0,3 kcal/ml, em particular pelo menos 0,8 kcal/ml, mais em particular pelo menos 1,2 kcal/ml. Usualmente, é 3,0 kcal/ml ou menos, em particular 2,6 kcal/ml ou menos, mais em particular 2,4 kcal/ml ou menos. Em uma modalidade específica, a composição líquida de acordo com a invenção tem um valor energético na faixa de 0,3 a 3,0

kcal/ml, preferivelmente 0,8 a 2,6 kcal/ml, mais, preferivelmente 1,2 a 2,4 kcal/ml. Em outra modalidade específica, a composição líquida de acordo com a invenção tem um valor energético na faixa de 0,2 a 1,0 kcal/ml, preferivelmente 0,4 a 0,9 kcal/ml.

- 5 Os fatores que desempenham um papel na determinação de um valor energético desejável incluem o caso de atingir uma matéria protéica em % mais alta de outra maneira em esvaziamento rápido do estômago (aumento da resposta anabólica) de outra maneira.

- 10 O valor energético total de uma composição semi-líquida, gel ou sólida de acordo com a invenção pode ser escolhido dentro dos amplos limites, por exemplo de 1 a 15 kcal/g. Usualmente, é pelo menos 2,0 kcal/g, preferivelmente pelo menos 2,8 kcal/g, ainda mais, preferivelmente pelo menos 3,2 kcal/g. Usualmente, é 12 kcal/g ou menos, preferivelmente 10 kcal/g ou menos, ainda mais, preferivelmente 8,0 kcal/g ou menos. Em uma
15 modalidade específica, a composição semi-líquida, gel ou sólida de acordo com a invenção tem um valor energético na faixa de 3,2 a 8,0 kcal/g.

Componentes adicionais

- Em uma modalidade, a composição pode compreender um ou mais outros componentes adicionais tal como pelo menos um componente
20 selecionado do grupo que consiste de minerais, elementos traços e vitaminas, preferivelmente selecionado do grupo que consiste de sódio, potássio, cloreto, fluoreto, iodeto, cálcio, fósforo, magnésio, vitamina A, vitamina D3, vitamina E, vitamina K, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B6, ácido fólico, vitamina B12, biotina, vitamina C, ácido lipóico, zinco,
25 ferro, cobre, manganês, molibdênio, selênio e cromo.

Tais componentes podem estar presentes em uma concentração da dosagem recomendada diária pela porção diária.

O zinco é preferivelmente presente em uma concentração de pelo menos 2,8 mg por 100 kcal de carboidratos, mais preferivelmente de 5,6

a 20 mg por 100 kcal de carboidratos, ainda mais preferivelmente de 6 a 15 mg por 100 kcal de carboidratos.

Preparação de liberação sustentada

Em uma modalidade preferida, a composição de acordo com a invenção ainda compreende uma preparação de liberação sustentada efetivo para liberar um aminoácido no duodeno e/ou o íleo, a dita preparação compreende pelo menos um componente selecionado do grupo que consiste de aminoácidos na forma de um ácido livre, aminoácidos na forma de um sal e aminoácidos na forma de um conjugado com um composto conjugado outro do que uma proteína no qual o conjugado é capaz de ser unido no aminoácido livre (ou sal do mesmo) e o composto conjugado sob a influência de um constituinte de biliar e/ou excremento de pâncreas em duodeno e/ou íleo.

O aminoácido na forma de liberação sustentada é preferivelmente recolocada em suspensão em um produto, líquido, semi-líquido ou sólido.

A preparação de liberação sustentada pode ser feita com base nas técnicas convencionais. Os aminoácidos podem ser revestidos com um material sensível ao pH que dissolve no pH existente no duodeno/íleo (cerca de pH 7) mas não no estômago (fortemente ácido). Tais revestimentos são geralmente conhecidos na técnica. Exemplos das moléculas conjugadas são os peptídeos específicos que formam as moléculas com o aminoácido que não são unidos pela pepsina, ou pelo menos não eficientemente unido sob condições fisiológicas. Exemplos são colina, betaína, dimetilglicina e sarcosina. Outras moléculas conjugadas adequadas incluem fosfolipídeos, liso-fosfolipídeos e glicerol.

Os aminoácidos que são preferivelmente presentes na preparação de liberação sustentada são preferivelmente selecionados de leucina e outros aminoácidos essenciais, em particular metionina, arginina, triptofano, fenilalanina e lisina, de que leucina é especialmente preferido.

Em uma modalidade vantajosa, uma composição de acordo com a invenção é administrada em um regime de droga. Em particular, a composição pode ser usada como adjuvante de uma droga, tal como uma droga selecionada do grupo que consiste de drogas anti-câncer, drogas anti-retrovirais, anti-hipertensivos, anti-trombóticos, anti-depressivos e drogas anti-diabéticos. Em particular, é vantajoso usar o produto com metformina ou outra droga anti-diabético. Estas drogas em particular são consideradas serem estáveis em uma composição de acordo com a invenção e serem muito eficazes. A dita droga pode estar presente em uma composição de acordo com a invenção ou ser administrada separadamente.

A invenção ainda diz respeito a um método para o melhoramento da função muscular de um mamífero, que compreende administrar uma composição nutricional que compreende pelo menos 18 em % da substância proteínica tendo um teor de leucina de pelo menos 9,5 % em peso com base na substância proteínica total, uma fração de lipídeo que compreende pelo menos um ácido graxo ω -3-poliinsaturado selecionado do grupo do ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosaexaenóico (DHA), ácido eicosatetraenóico (ETA) e ácido docosapentaenóico (DPA).

As composições da invenção podem ser administradas sob a supervisão de um especialista médico, ou podem ser auto-administradas.

A composição pode ser administrada entericamente ou oralmente.

O mamífero preferivelmente é um humano.

A invenção agora será ilustrada na base dos seguintes exemplos.

Descrição das figuras.

Figura 1: Diferenças em A) massa Tibialis anterior muscular e B) Massa gordural epididimal após intervenções diferentes

Con = camundongos que recebem o controle de dieta A

(AIN93), TB-con = camundongos que carregam o tumor que recebem o controle de dieta A (AIN93), hpr = proteína alta, leu = leucina, fo = óleo de peixe. Os dados são significados $\pm$ SEM: * sign. diferente de TB-con ($p < 0,02$) ($k=5$, $\alpha=10\%$) (Para mais detalhes cerca de estatísticas, ver Materiais e Métodos).

Figura 2. Função muscular esquelética: curva da frequência de força (ex-vivo).

CON = camundongos que recebem o controle da dieta B, TB-CON = camundongos que carregam o tumor que recebem o controle da dieta B, TB-SNC = camundongos que carregam o tumor que recebem a combinação nutricional específica. Os dados são significados $\pm$ SEM; os dados foram significativamente diferentes de TB-CON quando $p < 0,05$ ($k=2$, $\alpha=10\%$).

A: Força de contração máxima (curvas completas significativamente diferentes de cada outro $p < 0,01$).

B. Velocidade de contração máxima (curvas completas significativamente diferentes de cada outro $p < 0,01$). C. Velocidade de relaxamento máximo (curvas completas significativamente diferentes de cada outro $p < 0,01$).

D. CT90: período necessário para a contração de 10 a 90 % da força máxima (CON significativamente diferente de TB-CON pela faixa 83 a 176 Hz; TB-SNC significativamente diferente de TB-CON pela faixa 83 a 100 Hz).

Figura 3. Função muscular esquelética durante exercício (ex-vivo).

CON = camundongos que recebem o controle da dieta B, TB-CON = camundongos que carregam o tumor que recebem o controle da dieta B, TB-SNC = que carregam o tumor que recebem a combinação nutricional específica. Dados como significam $\pm$ SEM, Os dados foram significativamente diferentes de TB-CON quando $p < 0,05$, $k=2$, $\alpha=10\%$

A: Força de contração máxima (ambas curvas significantes diferentes de TB-CON até repetição 70).

B: Força de contração máxima corrigida pela massa muscular (CON significante diferente de TB-CON para as repetições 30-50; TB-SNC não significante diferente de TB-CON).

C: Velocidade de contração máxima (ambas curvas significantes diferentes de TB-CON até repetição 70).

D: Velocidade de contração máxima corrigida pela massa muscular (CON significantemente diferente de TB-CON para as primeiras 30 repetições (exceto para a repetição 5 ($p=0,06$)); TB-SNC significantemente diferente de TB-CON para as 10 primeiras repetições).

Figura 4. Atividade diária total.

A: Atividade diária total como % da atividade diária no dia 2 para todos os grupos. Um período significativo x interação do grupo foi observado ($P<0,01$).

B: Atividade total no escuro como % da atividade diária no dia 2 para todos os grupos.

C: Atividade total na claro como % da atividade diária no dia 2 para todos os grupos.

A-C: * $P<0,05$ vs TB-CON

D: Actogram, representado as porcentagens da atividade diária durante o período de luz de 7 a 19 horas (áreas sombreadas brancas) e durante o período do escuro de 19 a 7 horas (áreas sombreadas cinza) nos dias 1 a 19 (vertical) para todos os grupos separadamente.

Figura 5. Síntese da proteína muscular nos pacientes com câncer colorretal.

A síntese é expressada como a taxa sintética fracional no estágio IV de pacientes de câncer colorretal que recebem uma combinação nutricional específica (SNC) ou um suplemento nutricional de controle. A taxa sintética fracional foi medida na linha de base (basal) e após

suplementação.

Figura 6. Níveis de glicose de plasma de pacientes que recebem a combinação nutricional específica (SNC) ou produto de controle.

Exemplos

5 EXEMPLO 1

Materiais e métodos

Animais. Camundongos CD2F1 machos a 6-7 semanas de idade, (BALB/c x DBA/2, Harlan / Charles River the Netherlands) foram individualmente alojados em um ambiente controlado pelo clima (12:12 ciclo claro-escuro com uma temperatura constante de $21 \pm 1^\circ \text{C}$). Após aclimatização os camundongos por uma semana foram divididos em grupos pesados-pontuados: (1) controle que recebe comida de controle, (2) controle de comida receptor que carrega tumor e (3) dietas experimentais receptoras que carregam tumor. Os dados mostrados são derivados de uma combinação de diversas realizações experimentais com características animais idênticas e procedimentos experimentais (a não ser de outra maneira estado) e diferem-se apenas nas dietas experimentais usadas. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados por Animal Ethical Committee (DEC consult, Bilthoven, The Netherlands) e sujeito aos princípios dos bons cuidados com animal de laboratório.

Dietas experimentais (categorias A e experimentos B). Os experimentos são divididos em: (A) experimentos projetados para testar o efeito das combinações simples ou de componentes múltiplos (adição de proteína alta (hpr), leucina (leu), óleo de peixe (fo)), adicionada a dieta fundamental (AIN93-M) e fornecido como grânulos; (B) experimentos projetados para testar o efeito de uma combinação nutricional de complexo que assemelha-se a composição da Tabela 3 e compreende todos os componentes individuais testados em (A) e diferenciar na composição de macronutriente de AIN-93 para atingir uma dieta de tipo Western mais

humanizada, fornecida como uma pasta para as razões técnicas do produto.

A dieta de controle AIN93-M nos experimentos da categoria A contidos por kg de alimentação: 126 g de proteína (100 % de caseína), 727 g de carboidratos e 40 g de gordura (100 % de óleo de soja) (Research Diet Services, Wijk bij Duurstede, the Netherlands). As dietas experimentais nesta categoria foram ajustadas para controlar as dietas pela substituição parcial de carboidratos e/ou óleo de soja pela proteína e leucina (151 g de caseína/kg e 16 g de leucina/kg por alimentação; TB+hpr+leu), proteína alta e óleo de peixe (151 g de caseína/kg e 22 g óleo de peixe/kg por alimentação; TB+hpr+fo), ou proteína alta e leucina e óleo de peixe (151 g de caseína/kg, 15 g leucina/kg e 22 g óleo de peixe/kg por alimento; TB+hpr+leu+fo). 22 g de óleo de peixe contido 6,9 g EPA e 3,1 g de DHA resultando em uma razão de 2.2:1.

O experimento na categoria B, a dieta de controle foi iso-calórica e iso-nitrogenosa a uma dieta de controle na categoria A de experimentos e contidos por kg de alimentação 126 g de proteína (caseína), 53 g de gordura (óleo de milho) e 699 g de carboidratos. A dieta experimental iso-calórica (ainda referida como composição nutricional específica; SNC) contidos por kg de alimentação: 210 g de proteína (189 g de proteína intacta no qual, 68 % de caseína e 32 % de soro de leite e 21 g de leucina livre), 53 g de gordura (20,1 g de óleo de milho, 10,2 g de óleo de canola e 22,2 g de óleo de peixe), 561 g de carboidratos, 18 g de galacto-oligossacarídeos e 2 g fructo-oligossacarídeos.

Modelo de tumor. As células de adenocarcinoma C-26 de murino foram cultivadas in vitro com RPMI 1640 suplementadas com 5 % de soro de bezerro fetal e 1 % de penicilina-estreptomicina. As células de tumor fora tripsinizadas em um estado sub-confluyente e, após a lavagem, recolocadas em suspensão em solução salina balanceada de Hank (HBSS) em uma concentração de $2,5 \times 10^6$ células·mL⁻¹. Sob anestesia geral

(isoflurano/N₂O/O₂), células de tumor (5×10^5 células em 0,2 mL) foram inoculadas subcutaneamente em um flanco inguinal direito dos camundongos. Os animais (C) de controle recebem uma injeção *sham* com 0,2 mL de HBSS.

Protocolo experimental. Seguindo a inoculação das células de tumor ou HBSS, massa corporal, tamanho de tumor e absorção de alimentação (comprimento e largura) foram medidos três vezes na semana. Apenas o experimento na categoria B, atividade diária na gaiola doméstica foi monitorada. Em todos os experimentos, os animais foram anestesiados e pesados no dia 20 após inoculação de tumor. Os músculos esqueléticos (por exemplo m. Tibialis Anterior (mTA), m. Gastrocnemius (mG), m. Extensor Digitorum Longus (mEDL) e M. Soleus (mS)), o tumor, baço, rim, fígado, gordura epididimal, timo, pulmão e coração foram dissecados e pesados. A massa da carcassa foi calculada pela subtração da massa de tumor a partir da massa corporal. Além disso, a função muscular foi testada *ex vivo* o experimento na categoria B.

Avaliação da atividade diária. Atividade física foi monitorada continuamente (24 horas) durante a partida do período de estudo do dia 20 no dia 2, usando os sensores de atividade (detetor de tecnologia dupla DUO 240, Visonic; adaptado por R. Visser, NIN, Amsterdam, The Netherlands) que traduz as mudanças individuais no modelo infravermelho causada pelos movimentos dos animais nas contagens da atividade arbitrária. Os sensores foram montados acima das gaiolas domésticas e foram conectados por intermédio das portas de entrada e interface a um computador equipado com software MED-PC IV para a coleção de dados (MED associates, St. Albans, VT). A atividade foi expressada nas contagens por hora (ambos pelo período de 24 horas totais, o período escuro (período ativo) e o período claro (período inativo)). A atividade foi calculada para cada camundongo separadamente e foi expressada relativo a sua atividade total no dia 2, para corrigir as diferenças na sensibilidade individual dos sensores. As atividades de dois dias

subseqüentes foram pesados, para umedecer a variabilidade do dia a dia. A fim de determinar as mudanças no modelo de atividade em todo o experimento, de hora em hora e atividade escuro-claro foram expressados como porcentagens da atividade diária total e traduzida em um actograma.

5 Avaliação da funcionalidade muscular. As características contráteis do músculo EDL direito foram avaliadas ex vivo, como previamente descrito (Gorselink, M., Vaessen, S. F., van der Flier, L. G., Leenders, I., Kegler, D., Caldenhoven, E., van der Beek, E. e van Helvoort, A. Mass-dependent decline of Esqueletal muscular function in cancer
10 caquexia. *Muscle Nerve*, 33: 691-693, 2006). Brevemente, os músculos foram deixados estabilizar no banho de órgãos por 30 minutos, após qualquer estímulo ótimo corrente e força foram determinados. Então as características de frequência-força (10 a 167 Hz, 250 ms) foram determinadas e após o suprimento do tampão de órgãos e um período restante de 5 minutos, os
15 músculos foram submetidos a um protocolo de exercício (83 Hz, 250 ms a cada 1000 ms). Este protocolo representa uma carga moderada, comparável com a atividade diária normal. Na frequência usada, o tétano completo do músculo é atingido. Os sinais de forças isométricas da curva de frequência-força foram analisadas para a força total e máxima e para a velocidade de
20 relaxamento e contração máxima.

 Estatísticas. Todos os dados foram expressados como significam $\pm$ SEM. As análises estatísticas foram realizadas usando SPSS 15.0 (SPSS Benelux, Gorinchem, the Netherlands). No experimento A, grupos diferentes de animais foram usados, portanto, para todos os parâmetros foi
25 definido que a combinação de dados foi deixada sem nenhuma interação entre os grupos e experimentos que estão presentes. Os dados de composição corporal, massa de tumor e órgãos no dia 20 foram comparados entre os grupos com análise de diferença (ANOVA) e LSD pós-hoc. As diferenças foram consideradas significantes em um valor p abaixo α/k ; em que $\alpha=10\%$

e k= quantidade das comparações. Para o experimento A o valor p tem abaixo 0,02; para o experimento B o valor p tem abaixo 0,05. Os dados na absorção de alimentação, peso corporal, atividade diária e função muscular que foram monitorados durante os dias 20 após a inoculação foram analisados pelas medições ANOVA repetidas. Ainda para distinguir as diferenças entre os grupos, as diferenças ou deltas a partir da primeira medição na faixa foram calculadas. Estes deltas foram comparados entre os grupos usando ANOVA, com LSD pós-hoc para a comparação em forma de pares entre os grupos. Para a função muscular esquelética, os dados da primeira medição no dia 20 não foram similares entre os grupos, portanto ainda a distinção foi realizada em uma análise por ponto ANOVA. As diferenças foram consideradas significantes em dois finalizados $p < 0,05$.

Resultados

Efeitos dos componentes nutricionais combinados ou simples em parâmetros de caquexia. Comparado com os camundongos de controle (Con), carcassa e peso corporal foram significativamente inferiores nos camundongos de controle que carregam tumor (TB-con) no dia 20 após inoculação do tumor (Tabela 1A). Para todos os parâmetros medidos não houve interação de experimento no grupo *. A perda de peso corporal nos camundongos TB-con foi derivada tanto da perda quanto da massa de gordura (por exemplo gordura epididimal) e massa muscular (Figura 1A e B). Nenhuma diferença na absorção do alimento é presente entre os grupos pelas curvas completas. Quando analisado separadamente por dia, no dia 20, Con foi significativamente diferente de TB-con. Nenhum dos grupos que carregam o tumor foram significativamente diferentes de cada outro (Tabela 1B). Adição de proteína extra e leucina (TB+hpr+leu) ou óleo de peixe (TB+fo) não mudam o peso corporal comparado ao TB-con (Tabela 1). Entretanto, adição de óleo de peixe à proteína extra (TB+hpr+fo) ou óleo de peixe à proteína extra e leucina (TB+hpr+leu+fo), resultou em uma massa de gordura

maior significante comparado a TB-con (Figura 1B). a suplementação da dieta com todos em combinação de proteína alta, leucina e óleo de peixe (TB+hpr+leu+fo) resultou em um melhoramento significativo do corpo e peso da carcassa (Tabela 1A) e do músculo (mTA) e massa de gordura (epididimal), comparado aos camundongos TB-con (Figura 1). Os efeitos aditivos da combinação de leucina e proteína alta foram observados para a massa muscular de mTA na presença de óleo de peixe. Adição de cada componente gradualmente da massa muscular aumentada (Figura 1A).

Tabela 1: Efeito dos componentes nutricionais combinados ou simples na composição corporal e absorção do alimento.

A pesos de carcassa, tumor e corporal							
tratamento	N	CW	p	BW	p	TW	p
Con	40	24,4 ± 0,3	0,0000 *	24,4 ± 0,3	0,001 *	0,0 ± 0,0	0,0000 *
TB-con	40	20,7 ± 0,4	-	22,8 ± 0,4	-	2,2 ± 0,1	-
TB+hpr+leu	10	20,0 ± 0,6	0,8073	21,8 ± 0,6	0,992	1,8 ± 0,1	0,1472
TB+fo	10	20,9 ± 0,8	0,2264	23,0 ± 0,8	0,238	2,1 ± 0,1	0,6854
TB+ fo+ hpr	10	22,2 ± 0,8	0,0337	24,2 ± 0,7	0,038	2,0 ± 0,1	0,5053
TB+fo+hpr+leu	22	22,7 ± 0,6	0,0099 *	24,4 ± 0,5	0,019 *	1,7 ± 0,1	0,0659
B absorção do alimento (por dia)							
tratamento	N	1	7	14	17	19	20
Con	40	4,5	3,8	4,0	3,8	3,7	3,6 *
TB-con	40	4,2	3,9	3,8	3,8	3,5	2,9
TB+hpr+leu	10	4,7	3,8	4,0	3,1	3,7	2,9
TB+fo	10	5,4	3,9	4,1	4,0	3,1	2,3
TB+ fo+ hpr	10	4,4	3,9	3,9	3,7	3,3	2,6
TB+fo+hpr+leu	22	4,4	3,5	4,1	3,5	3,4	3,0

Con = camundongos que recebem o controle de dieta A (AIN93), TB-con = camundongos que carregam o tumor que recebem o controle de dieta A (AIN93), hpr = proteína alta, leu= leucina, fo = óleo de peixe, CW = peso da carcassa, BW = peso corporal e TW = peso do tumor.

Os dados como significam ± SEM: * = significativamente diferente de TB-con ($p < 0,02$, $k=5$, $\alpha=10\%$), para mais detalhes cerca de estatísticas, ver os materiais e métodos.

O efeito de uma combinação nutricional específica nos parâmetros da caquexia. Peso da carcassa e corporal foram significativamente inferiores nos camundongos que carregam o tumor (TB-CON) comparados aos camundongos de controle (CON) no dia 20 (Tabela 2A). A diferença na mudança do peso corporal já sendo significante no dia 15 após inoculação do

tumor (Tabela 2C). Novamente, uma massa de gordura inferior significativa (gordura epididimal) e massa muscular foi observada nos camundongos TB-CON (Tabela 2B). A absorção do alimento diferente entre os grupos (Tabela 2D). Os camundongos que carregam o tumor que recebem a combinação nutricional específica (grupo TB-SNC) tem um peso corporal mais alto e o peso corporal delta comparado aos camundongos TB-CON. A atenuação da perda de peso corporal nos camundongos TB-SNC coincidem com uma redução da perda de gordura e uma redução na debilitação muscular (mTA, mG e mS) (Tabela 2B). A massa de órgão (umidade) de rim, fígado, timo e coração diminuída com caquexia aumentada ou não mostrou mudança. A suplementação nutricional resultante no peso da carcassa aumentada parcialmente compensada a perda de peso. Para o experimento B, os dados para a massa de órgão (na porcentagem de controle (CON) $\pm$ SEM) foram: rim: TB-CON: 81 $\% \pm 2$; TB-SNC: 91 $\% \pm 2$, fígado TB-CON: 88 $\% \pm 2$; TB-SNC: 92 $\% \pm 3$, timo TB-CON: 46 $\% \pm 4$; TB-SNC: 55 $\% \pm 4$, coração TB-CON: 86 $\% \pm 2$; TB-SNC: 88 $\% \pm 2$ e pulmão: TB-CON: 98 $\% \pm 2$; TB-SNC: 103 $\% \pm 3$. A massa de tumor não foi aumentada por qualquer uma das suplementações nutricionais (Tabelas 1 e 2).

Tabela 2: Parâmetros de caquexia como um resultado de uma intervenção com a combinação nutricional específica.

A peso de carcassa, tumor e corporal na seção (g no dia 20)						
	N	BW	delta BW	TW	CW	delta CW
CON	10	28,0 ± 0,7 *	5,3 ± 0,5 *	0,0 ± 0,0 *	28,0 ± 0,7 *	5,3 ± 0,5 *
TB-CON	17	20,8 ± 0,5	-0,7 ± 0,4	2,1 ± 0,1	18,7 ± 0,4	-2,8 ± 0,4
TB-SNC	18	23,1 ± 0,6 *	0,9 ± 0,6 *	1,7 ± 0,1 *	21,4 ± 0,6 *	-0,7 ± 0,7 *
B pesos de órgãos na seção (mg no dia 20)						
tratamento	N	gordura epididimal	mTA	mG	mEDL	mS
CON	10	443 ± 37 *	44,5 ± 1,3 *	141 ± 4 *	9,2 ± 1,1	6,7 ± 0,5 *
TB-CON	17	87 ± 18	33,4 ± 0,9	108 ± 2	7,8 ± 0,2	5,3 ± 0,2
TB-SNC	18	189 ± 20 *	38,1 ± 0,9 *	118 ± 3 *	8,3 ± 0,5	5,7 ± 0,2 *
C mudança em BW no período						
mudança em BW (mudança em g: dia 0-20 quando comparado ao dia -1)						
tratamento	N	0	6	10	15	20
CON	10	1,0 ± 0,3	3,6 ± 0,4	4,3 ± 0,7	5,5 ± 1,0 *	6,3 ± 1,4 #
TB-CON	17	0,6 ± 0,3	2,7 ± 0,3	3,3 ± 0,3	3,7 ± 0,4	-0,1 ± 0,5
TB-SNC	18	0,9 ± 0,2	3,4 ± 0,3	4,4 ± 0,4	4,8 ± 0,4	1,8 ± 0,6 #
D absorção do alimento no período						
absorção do alimento por dia (g)						
tratamento	N		8	13	17	19
CON	10		4,4 ± 0,2	4,3 ± 0,2	4,4 ± 0,3	3,5 ± 0,6
TB-CON	17		4,0 ± 0,2	4,1 ± 0,1	3,7 ± 0,3	3,5 ± 0,5
TB-SNC	18		4,2 ± 0,1	4,5 ± 0,2	4,8 ± 0,3	4,4 ± 0,4

CON = camundongos que recebem o controle da dieta B, TB-CON = camundongos que carregam o tumor que recebem o controle da dieta B, TB-SNC = camundongos que carregam o tumor que recebem a combinação nutricional específica. BW = peso corporal; delta BW = BW dia 20 menos BW dia 0, delta CW = CW dia 20 menos CW dia 0, TW = peso do tumor, mTA = músculo Tibialis Anterior, mG = músculo Gastrocnemius, mEDL = músculo Extensor Digitorum Longus, mS = músculo Soleus.

Dados como significam ± SEM: * = significativamente diferente de TB-CON ($p < 0,05$, $k=2$, $\alpha=10\%$); # = significativamente diferente de TB-CON para a curva total ($p < 0,05$, $k=2$, $\alpha=10\%$). (Para mais detalhes cerca de estatísticas, ver os Materiais e métodos).

Função muscular ex-vivo (experimento de categoria B). Características de frequência-força (10 a 167 Hz, 250 ms) foram determinadas ex vivo em mEDL. Força máxima, velocidade de contração máxima e velocidade de relaxamento máximo foram significativamente diferentes em TB-CON quando comparado ao CON e TB-SNC (Figura 2 A, B e C). Quando estes parâmetros foram corrigidos pela massa muscular, todas as posições da curva total mantida. As diferenças significantes, entretanto, apenas permanecem entre CON e TB-CON. Ainda para investigar as mudanças independentes da massa muscular na função muscular do período necessário

para a contração (CT90) seja determinada. CT90 foi definido como período necessário de 10 a 90 % da força de contração máxima, nas frequências em que o tétano foi obtido. CT90 foi significativamente diferente entre TB-SNC e TB-CON nas frequências inferiores em que o tétano total deve ser obtido (83 e 100 Hz). Estes dados sugerem que as frequências (83-100 Hz) relevantes para o desempenho físico eficiente (tétano presente), além das mudanças dependentes da massa muscular, também mudanças independentes da massa muscular tem ocorrido que foram corrigidos pela intervenção nutricional específica. Portanto, um protocolo de exercício de 100 pulsos repetidos foi aplicado a 83 Hz. Novamente, CON e TB-SNC foram significativamente diferentes de TB-CON durante o protocolo de exercício total para a força de contração máxima (Figura 3A) e velocidade de contração máxima (Figura 3C). Quando força de contração máxima foi corrigida pelas posições da curva de massa muscular (Figura 3B) permanecem, com apenas as diferenças entre CON e TB-CON. Velocidade de contração máxima do grupo TB-SNC, entretanto, ainda foi significativamente diferente de TB-CON quando corrigido pela massa muscular nas primeiras repetições do exercício (<10 repetições) (Figura 3D).

Atividade física (experimento da categoria B). Atividade diária total mostrou uma interação significativa entre o período e grupo ($P < 0,01$; RM-ANOVA) no período total (2-19 dias). Os níveis de atividade em camundongos TB-CON foram significativamente inferiores do que nos camundongos de controle nos dias 10-11 ($P < 0,05$) e do dia 16 em diante ($P < 0,01$). Os animais TB-SNC não diferem significativamente dos animais de controle em sua atividade total em toda parte do experimento, enquanto sua atividade foi significativamente maior nos dias 18-19 comparada com os camundongos TB-CON ($P < 0,05$) (Figura 4A). Estas diferenças na atividade total resultaram as mudanças significantes durante seu período ativo (isto é período escuro) (Figura 4B). Por toda parte do período escuro, os

camundongos TB-CON foram significativamente menos ativos do que os controles nos dias 16-17 e 18-19 ($P<0,01$), resultando em uma diminuição drástica na atividade total nos camundongos TB-CON. Os camundongos TB-SNC foram menos ativos do que os camundongos controle durante o escuro nos dias 18-19 ($P<0,05$), mas mais ativos do que os camundongos TB-CON naqueles dias ($P<0,05$).

Embora uma redução no nível de atividade diária dos camundongos TB-CON, uma mudança clara no modelo da atividade diária foi observado, isto é do escuro ao claro, ambos os controles que carregam os tumores e nos animais TB-SNC nos dias 18-19 (Figura 4C). O foco nas mudanças possíveis no modelo de atividade diária, modelo de atividade de hora em hora durante o dia foi expressado como uma porcentagem do total (100 %) atividade diária no dia específico (Figura 4D) (isto é não referido ao dia 2 e não corrigido para o declínio graduado na atividade para os grupos que carregam o tumor). Na linha de base (dias 2-3) todos os grupos mostraram ritmo dia/noite comparável. Os animais foram ativos durante o escuro e tem um período inativo durante o claro. Uma mudança relativa em direção a atividade aumentada durante o período claro é observado no grupo TB-CON do dia 16, que ocorre menos ou atraso no grupo TB-SNC.

Debate. O presente estudo compara a intervenção nutricional com os componentes múltiplos e simples claramente suportam o valor adicionado de um método do alvo múltiplo com nutrientes específicos na composição corporal no modelo de carcinoma C26 de murino. Além disso, a combinação nutricional específica também a função muscular melhorada. Além disso, os modelos da atividade bem como a atividade diária total melhorada provavelmente como uma consequência da composição corporal melhorada e função muscular. Estas descobertas são altamente relevantes a situação clínica, por causa da função muscular e atividade diária são contribuintes importantes a qualidade da vida do paciente com câncer.

Portanto, estes dados fortemente apoiam o uso do suporte nutricional específico para os pacientes com câncer com uma combinação de ingredientes múltiplos.

O foco nos dados das necessidades nutricionais específicas do paciente com câncer melhoram ou evitam as características da caquexia e mostram os efeitos das intervenções nutricionais isocalóricas diferentes com os ingredientes simples ou componentes nutricionais combinados no modelo C26 de murino de caquexia induzida por câncer. Não existem diferenças significantes na absorção do alimento entre os grupos nas curvas completas ou na análise por dia até 19. Estes dados confirmam as descobertas precoces que o modelo de camundongo de adenocarcinoma C26 é um modelo não anorético caquético. A observação, entretanto, que no experimento A, absorção do alimento de Con é significativamente maior do que dos camundongos TB no dia 20 especificamente indicam que se o desenvolvimento do tumor deve continuar para pouco dias a mais, os animais que carregam o tumor devem igualmente tornar-se anoréxicos. As diferenças nos parâmetros caquéticos entre o controle e os camundongos que carregam o tumor 20 dias após inoculação do tumor, foram comparados na magnitude daqueles descritos em outros estudos também usando o modelo de camundongo de adenocarcinoma C26.

A partir dos componentes simples apenas o óleo de peixe aumenta a massa de gordura. A massa de gordura foi sugerida a ser importante na sobrevivência do paciente enquanto a massa muscular foi implicada para contribuir especificamente a qualidade da vida do paciente. Os dados na massa muscular mTA mostraram que na concentração testada a combinação de todos os componentes, isto é óleo de peixe, proteína alta e leucina foram necessários para um efeito significativo na massa muscular (Figura 1). Estes resultados são em linha com a hipótese que próximo a um aumento nas respostas anabólicas, catabolismo de proteína foi diminuído por

intermédio da redução da inflamação para atingir um efeito positivo na massa da proteína muscular em um estado caquético de câncer. Existe o suporte do desenvolvimento que a resposta inflamatória a um tumor que atribui consideravelmente a progressão em direção a caquexia. Também foi sugerido

5 que o aumento nos processos anabólicos vs. catabólicos contribuem para a deficiência no acúmulo da massa corporal magra ainda quando a absorção nutricional é normal. Os dados clínicos a partir dos grupos de pacientes caquéticos diferentes na literatura sugerem que o óleo de peixe pode reduzir o catabolismo e perda de peso. O óleo de peixe provavelmente apenas atenua a

10 resposta inflamatória induzida por tumor, mas também normaliza a resistência da insulina presente no estado caquético. O prolongamento da sobrevivência foi relacionado em um grupo misturado de pacientes com câncer avançado suplementadas com ácidos ω -3 graxos e vitaminas E (Gogos, C. A., Ginopoulos, P., Salsa, B., Apostolidou, E., Zoumbos, N. C. e Kalfarentzos, F.

15 Cancer, 82: 395-402., 1998) que também podem resultar da modulação imune. A sugestão que nos pacientes caquéticos de óleo de peixe podem contribuir para manutenção da composição corporal por intermédio da redução das respostas inflamatórias, é suportada por seus dados. A proteína alta com leucina (hpr+leu), não resulta nas mudanças significantes na massa

20 mTA. Entretanto, quando óleo de peixe foi adicionado, a combinação de proteína alta e leucina (hpr+leu+fo) contribuído a um ganho de peso significativo de mTA. Portanto, é hipotetizado que a redução do estado inflamatório pelo óleo de peixe melhorado na sensibilidade de animais ao estímulo anabólico semelhante a leucina e proteína alta, resultando na

25 manutenção melhorada da massa de proteína muscular.

Os resultados a partir dos estudos *in vivo* sugerem que BCAAs e especialmente leucina regulam o metabolismo de proteína muscular esquelética (Ro-oyackers, O. E. and Nair, K. S. Annu Rev Nutr., 17: 457-485., 1997). Este sinal é relacionado a ativação do caminho mTOR. Nos

voluntários saudáveis, a leucina foi relacionada para fornecer um sinal para o estímulo da síntese da proteína muscular e possivelmente diminui a quebra da proteína muscular (Rennie, M. J., Bohe, J., Smith, K., Wackerhage, H. e Greenhaff, P. J Nutr., 136: 264S-268S., 2006). Nos indivíduos saudáveis este

5 sinal, provavelmente, deve ser de vida curta devido ao ‘fenômeno total muscular’ induzido pela absorção nutricional normal e mecanismos de controle homeostático. Em contraste, os efeitos duráveis longos da suplementação BCAA foram relacionados em pacientes com uma deficiência nutricional ou metabólica semelhante nos pacientes de câncer ou séptico.

10 Nesta suplementação dos grupos de pacientes BCAA foi relacionado os efeitos positivos no estado de albumina, qualidade da vida e sobrevivência total. Além disso, foi relacionado que a síntese de proteína apenas pode ser estimulado na presença de um fornecimento alto das quantidades balanceadas dos aminoácidos essenciais (Rooyackers, O. E. and Nair, K. S. Annu Rev

15 Nutr., 17: 457-485., 1997). Embora, estes estudos sugerem que uma combinação de proteína alta e suplementação BCAA podem resultar no metabolismo de proteína melhorada, resultando no ganho de massa muscular, que devem contribuir a uma morbidez inferior e uma qualidade de vida mais alta de vida. Seus dados de fato sugerem que tanto a suplementação de leucina

20 quanto proteína alta contribui ao efeito acumulativo na manutenção da massa muscular, atingiu pela combinação nutricional total (Figura 1 e Tabela 1).

Para a surpresa, a combinação da suplementação da proteína alta, leucina e óleo de peixe resultou em um valor excedente com relação a um amplo espectro de parâmetros que caracterizam caquexia. O grupo em que

25 todos os componentes nutricionais foram combinados (camundongos TB+hpr+leu+fo) foi apenas o grupo que mostrou as diferenças significantes versus TB em todos os parâmetros de leitura da caquexia (por exemplo pesos do corpo, carcassa, músculos e gordura (ver Tabela 1). Os efeitos aditivos sugeridos dos componentes nutricionais simples a combinação total são

melhores ilustrados pelos dados na massa muscular tibialis (mTA Figura 1). Estes dados claramente indicam um valor excedente de um método de componente nutricional múltiplo. Sugere que os efeitos aditivos observados originam das diferenças presumidas nos alvos mecanísticos dos mesmos componentes, isto é 1) estímulo dos sinais anabólicos pela suplementação dos blocos de construção (aminoácidos essenciais) e pelo estímulo de mTOR (leucina), 2) redução do catabolismo de proteína pela redução das respostas hormonais e inflamatórias (óleo de peixe) e sub regulação do caminho de sinalização que leva a quebra da proteína (leucina) e as interações possíveis entre estes mecanismos. O segundo experimento confirmou a eficácia da combinação nutricional na manutenção da composição corporal. Além disso, neste experimento a combinação de ingredientes também os parâmetros melhorados refletem o desempenho físico semelhante a função muscular e modelos de atividade diária.

A massa do órgão (úmido) de rim, fígado, intestino, timo e coração não foram afetados ou diminuídos com a caquexia aumentada. A suplementação nutricional resultou no peso da carcassa aumentada que não tem efeito ou é parcialmente normalizada na perda da massa do órgão. Além disso, nenhum dos ingredientes selecionados aumento o tamanho do tumor. A combinação nutricional completa mostrou uma redução no tamanho do tumor no experimento B.

A inoculação do tumor C26 induziu uma perda da função muscular. Uma ampla parte da redução da função muscular foi explicada por uma redução na massa muscular. Estas descobertas estão de acordo com os dados clínicos. Gogos et al relatou um estado de desempenho Karnofsky significativamente mais alto nos pacientes subnutridos suplementados com 40 dias com 18 g de ω -3 PUFA comparado com placebo (Gogos, C. A., Ginopoulos, P., Salsa, B., Apostolidou, E., Zoumbos, N. C. e Kal-farentzos, F. Cancer, 82: 395-402., 1998.). Estes dados sugerem que o melhoramento da

atividade física pode ocorrer ainda antes de um ganho de peso significativo é atingido. Este pode indicar que para a manutenção das atividades da vida normal, o tratamento preventivo para reduzir o debilitante muscular ser recomendado. Em sua apresentação experimental, toda a massa muscular dependente induzida por tumor diminuída na função muscular deve ser significativamente restaurada pela suplementação com a combinação nutricional específica. Estes dados são suportados pelo teste de ensaio clínico de Barber et al. relatando um desempenho funcional melhorado após 3 e 7 semanas da suplementação com 2,2 g EPA + 0,96 g DHA nos pacientes com câncer pancreático não toleráveis. O desempenho físico melhorado coincide com o BW aumentado e apetite (Barber, M. D., Fearon, K. C., Tisdale, M. J., McMillan, D. C. e Ross, J. A. *Nutr Cancer*, 40: 118-124, 2001.). Próximo as mudanças dependentes da massa muscular na função muscular, também a perde independente da massa muscular da função é sugerida pelos dados apresentados (Figura 2D e 3D). Independente da massa muscular relacionada ao tumor diminui na função muscular não foi descrito antes. Esta função muscular compromissada tornar-se especialmente manifestado na velocidade de contração máxima após o exercício da força moderada (Figura 3C). A diminuição independente da massa muscular na função muscular também deve ser parcialmente restaurada pela suplementação com a combinação nutricional específica (TB-SNC). Estes resultados indicam que a combinação nutricional restaura tanto a diminuição dependente da massa muscular quanto independente da massa muscular na função muscular.

Astenia, resultando da caquexia de câncer, leva a uma atividade diária reduzida. De fato, na presença de um tumor, níveis de atividade diária dos camundongos diminuem no período de tempo que está em linha com os relatórios clínicos dos pacientes com cânceres. Não é claro que o mecanismo induz a redução na atividade dos pacientes com câncer caquético. A massa muscular reduzida e força muscular diminuída pode

contribuir para a deterioração na atividade. Além disso, a resposta inflamatória induzida por tumor ainda pode reduzir a atividade diária. A atividade física é um maior determinante da qualidade de vida (Moses, A. W., Slater, C., Preston, T., Barber, M. D. e Fearon, K. C. Br J Cancer, 90: 996-1002, 2004). A combinação nutricional completa testada na atividade mantida comparado aos camundongos TB-CON. Este efeito pode ser direcionado relacionado ao desempenho físico mantido melhor (função e massa muscular melhorada). A influência da combinação nutricional nos outros fatores envolvidos no desempenho físico, entretanto, ainda necessitaria o exame.

Chevalier et al. relaciona os pacientes com o câncer colorretal avançado mostrou menos contraste entre o período do dia e atividade de tempo da noite (sono noturno) (Chevalier, V., Mormont, M. C., Cure, H. e Chollet, P. Oncol Rep, 10: 733-737, 2003.). Os modelos da atividade individual foram sugeridos ser preditivos a sobrevivência dos pacientes, resposta de tumor e qualidade de vida. A possibilidade de uma perturbação induzida por tumor nos modelos de atividade diurna é suportado por seus dados, indicando uma mudança relacionada ao tumor na atividade do escuro ao período claro. A combinação nutricional específica testada mostrou uma direção clara para reduzir este efeito. Os modelos de sono normal são criticamente dependentes da liberação aproximada de melatonina a partir da glândula pineal. As fórmulas enriquecidas por DHA foram relacionadas para normalizar a secreção de melatonina em ratos (ω -3)-deficientes (Zaouali-Ajina, M., Gharib, A., Durand, G., Gazzah, N., Claustrat, B., Gharib, C. e Sarda, N. J Nutr, 129: 2074-2080, 1999.); este também deve ser explicado para os resultados obtidos em seu experimento.

Com base nos resultados a partir deste estudo, está claro que mais atenção deve ser prestada na prevenção da caquexia a fim de manter a qualidade de vida do paciente.

Em conclusão, uma combinação nutricional de proteína alta,

leucina e óleo de peixe melhora o resultado caquética dos camundongos inoculados com a linha celular de adenocarcinoma C26. não apenas a carcassa, gordura, e massa muscular aumenta também a função muscular e atividade diária melhorada quando comparado aos camundongos que carregam o tumor na dieta de controle. Estes dados mostram que a intervenção dos ingredientes simples tem limitado o valor e suportam a necessidade para uma combinação balanceada de ingredientes diferentes capazes de uma intervenção alvejada múltipla para atingir os efeitos nas condições complexas da caquexia de câncer.

10 EXEMPLO 2: Exemplos da formulação

Uma alimentação em pequenas porções pode em particular compreender os macronutrientes nas faixas especificadas na Tabela 3. Um exemplo específico é dado na Tabela 4. Além disso, um ou mais micronutrientes (tal como minerais, vitaminas, *etc.*) e/ou um ou mais outros aditivos do grau de alimentação (por exemplo aromatizantes; preservantes; aminoácidos não proteinogênicos, tal como carnitina) podem estar presentes.

Tabela 3: Composição nutricional de uma alimentação em pequenas porções (por 100 ml)

Substância protéica (equivalente) (g)	9 – 12
- contendo proteína de soro de leite total	1 – 9
- contendo leucina total (g)	1,5 – 2,5
- do qual Leucina como aminoácido livre (g)	0,9 – 1,5
Carboidrato (g)	10 – 25
Gordura (g)	2 – 6
- do qual insaturado	2 – 6
- do qual poli ômega 3 insaturado	0,8 – 2
- do qual EPA,DHA, ETA, DPA	0,2 – 2
Fibra solúvel, dietética g	1 – 4

Tabela 4: Composição nutricional de uma alimentação em pequenas porções (por 100 ml)

Substância protéica (equivalente) (g)	10,1
- contendo proteína de soro de leite total	2,9
- contendo leucina total (g)	2,0
- do qual Leucina como aminoácido livre (g)	1,1
Carboidrato (g)	17,4
Gordura (g)	5,3
- do qual insaturado	4,2
- do qual poli ômega 3 insaturado	1,1
- do qual EPA,DHA, ETA, DPA	1,1
Fibra solúvel, dietética g	2,0

5 Um tubo de alimentação pode em particular compreender macronutrientes nas faixas especificadas na Tabela 5. Um exemplo específico é dado na Tabela 6. Além disso, um ou mais micronutrientes (tal como minerais, vitaminas, *etc.*) e/ou um ou mais outros aditivos de grau de alimentação (por exemplo aromatizantes, preservantes) podem estar

10 presentes.

Tabela 5: Composição nutricional de um tubo de alimentação

Substância protéica (equivalente) (g)	6 – 10
- contendo proteína de soro de leite total	1 – 8
- contendo leucina total (g)	1 – 2
- do qual Leucina como aminoácido livre (g)	0,4 – 0,9
Carboidrato (g)	10 – 25
Gordura (g)	2 – 6
- do qual insaturado	2 – 6
- do qual poli ômega 3 insaturado	0,4 – 1
- do qual EPA,DHA, ETA, DPA	0,1 – 1
Fibra solúvel, dietética g	1 – 4

Tabela 6: Composição nutricional de um tubo de alimentação

Substância protéica (equivalente) (g)	7,8
- contendo proteína de soro de leite total	2,9
- contendo leucina total (g)	1,5
- do qual Leucina como aminoácido livre (g)	0,8
Carboidrato (g)	17,2
Gordura (g)	5,4
- do qual insaturado	4,5
- do qual poli ômega 3 insaturado	0,8
- do qual EPA,DHA, ETA, DPA	0,7
Fibra solúvel, dietética g	1,5

A seguinte composição (Tabela 7) foi feita de acordo com os procedimentos padrões e é adequada para o uso de acordo com a invenção, preferivelmente como uma alimentação em pequenas porções.

5

Tabela 7: Ingredientes principais de uma composição

específica de acordo com a invenção

INGREDIENTES	QUANTIDADE
Teor de energia	160 kcal/100 ml
Proteína (27 en %)	10,1 g/100 ml do qual: - soro de leite: 2,9 g/100 ml - caseína: 6,1 g/100 ml - leucina adicionada: 1,1 g/100 ml em que os seguintes aminoácidos estão presentes (com base no peso de proteína total): L-Leucina: 19,4 % em peso L-Glutamina/ácido glutâmico: 17,8 % em peso L- Cisteína: 0,9 % em peso Lisina: 7,5 % em peso leu/ (val+ile)-razão = 1,83
Carboidratos (43 en %)	17,4 g/100 ml do qual: - mistura de açúcar que compreende glicose, galactose, lactose, maltose, sacarose e trealose (12,7 g/100 ml) - amido (4,3 g/100 ml)

Lipídeos (30 en %)	5,3 g/100 ml do qual: ω -3 - ALA (1,8 g/100 g de lipídeo total) - EPA (11,9 g/100 g de lipídeo total) - DHA (5,8 g/100 g de lipídeo total) - DPA (1,4 g/100 g de lipídeo total) - SDA (1,8 g/100 g de lipídeo total) ω -6 - LA (26,0 g/100 g de lipídeo total) - AA (0,7 g/100 g de lipídeo total) ω -3/ ω -6 = 0,87
Outros: Fibra dietética L-carnitina Taurina	2 g/100 ml de galacto-oligossacarídeos 10,9 mg/100 ml 13,2 mg/100 ml
Viscosidade	41 mPa.s

EXEMPLO 3: Síntese da proteína muscular após suplementação nutricional nos pacientes com câncer colorctal.

Uma alimentação em pequenas porções contendo a combinação nutricional específica como descrito na Tabela 4 a partir das composições possíveis foi testada em sua capacidade para influenciar a taxa da síntese da proteína muscular e comparado a um produto de controle como descrito na Tabela 8.

Tabela 8. Composição de suplementos

Combinação nutricional específica (SNC) (100 ML)			CONTROLE (100 ML)		
Energia	Kcal	160	Energia	Kcal	160
Proteína*	g	10,1g	Proteína*	g	6,0
Gordura	g	5,3	Gordura	g	5,8
Carboidratos	g	17,4	Carboidratos	g	21,0

* SNC: 2,9 g de proteína de soro de leite, 1,1 g de leucina livre, caseína balanceada; caseína apenas de controle

Projeto e métodos de busca

Pacientes de estudo. Os pacientes foram registrados com base no critério de inclusão/exclusão descrito abaixo. Todos os pacientes foram capazes de andar, sentar e ficar em pé. Os procedimentos de avaliação já não

realizados no contexto de seu cuidado contra o câncer foi realizado antes do estudo. Um total de 24 pacientes (12 cada grupo) completou o protocolo. O critério de inclusão foi como seguem: (1) evidência radiográfica de câncer, (2) idade > 40 anos (tanto macho quanto fêmea), (3) capacidade de assinar a permissão informada.

Resumo do projeto de estudo. Um grupo paralelo duplamente cego, controlado, aleatorizado projetado em 24 pacientes com câncer colorretal metastático recentemente diagnosticado foi utilizado. Os pacientes foram inicialmente entrevistados e os procedimentos experimentais foram explicados em detalhes e assinados, permissão informada obtida. Após a aceitação do estudo, os pacientes receberam todos as suas refeições por 3 dias antes da fase experimental do estudo padronizar a absorção de alimento. As refeições foram preparadas a serem levadas para casa para serem comidas. À noite, antes do estudo, os pacientes privados de qualquer absorção de alimento ou bebida (exceto água) de 22:00 horas em diante. A fase experimental do estudo iniciou na manhã seguinte e mais tarde por aproximadamente 10 horas. Vinte pacientes ingeriram a alimentação em pequenas porções contendo a combinação nutricional específica (SNC) e os outros 12 pacientes ingerem um suplemento de controle (CS). Cada paciente ingere 400 ml dos suplementos em duas dosagens. A absorção da segunda dosagem iniciou vinte minutos após a primeira pequena porção da primeira dosagem. Cada dosagem foi consumida dentro de 10 minutos. Os pacientes foram aleatoriamente apontados com relação ao suplemento a ser ingerido, estratificados por sexo.

Procedimentos experimentais. Na manhã do estudo dois cateteres de medida 18-22 foram colocados pela enfermeira do estudo nas veias do antebraço direito e esquerdo e um usado para a amostragem de sangue e o outro para a infusão de traçador. Após obter uma amostra de sangue para o enriquecimento do aminoácido fundamental e jejum de glicose

sanguínea, uma iniciação ou “carregamento” ($2 \mu\text{mol/kg}$) da infusão de U-13C6-fenilalanina foi dado. Este foi imediatamente seguido por uma infusão contínua ($0,07 \mu\text{mol/kg/min}$) de U-13C6-fenilalanina e mantido em toda parte do experimento. Uma biopsia muscular foi realizada há 2 horas após o início da infusão de isótopo e novamente em 5 horas. O sangue também foi retirado a partir do cateter de amostra do antebraço periodicamente para a determinação dos enriquecimentos de aminoácidos (traçador de plasma/razão de traçador). Imediatamente seguindo a segunda biopsia muscular, uma dosagem do suplemento (200 ml) foi dada, seguido por uma segunda dosagem (200 ml) 20 minutos após a primeira pequena porção da primeira dosagem. Cada dosagem foi consumida dentro de 10 minutos. A terceira biopsia muscular foi tirada 300 minutos após a primeira pequena porção do suplemento. Os pacientes foram conduzidos ao leito em toda parte do estudo a não ser que estes tenham necessidade de usar o banheiro. As biopsias musculares foram usadas para calcular a proteína muscular da taxa sintética fracional (FSR). As amostras de plasma foram analisadas pelos enriquecimentos de aminoácidos (traçador de plasma/razão de traçador) glicose e concentrações de aminoácidos.

Resultados. Síntese da proteína muscular foi similar na linha de base para SNC e grupo controle (cada $n=12$ pacientes) (ver Figura 5). A ingestão de 400 ml da pequena porção de controle resulta em uma taxa de síntese fracional similar a taxa da síntese da linha de base, enquanto a suplementação com a combinação nutricional específica de acordo com a invenção (SNC), resulta em um aumento na taxa de síntese fracional de 1,4 vezes na taxa de síntese fracional na linha de base.

As concentrações de glicose foram reduzidas nos pacientes que recebem uma composição de acordo com a invenção (SNC) quando comparado aos pacientes que recebem o suplemento de controle (Figura 6). Este é vantajoso por causa dos níveis de glicose pós-prandial inferior e podem

(em termo) resultar na sensibilidade melhorada do músculo para um gatilho anabólico (insulina).

EXEMPLO 4: Determinação do índice glicêmico

Definição. O índice glicêmico (GI) de um carboidrato fornece uma medida de sua capacidade para aumentar as concentrações de glicose pós-prandial. Os alimentos GI altos dão os níveis de glicose sanguínea pós-prandial maiores do que aqueles com um GI inferior. O GI de um carboidrato também prediz a resposta de insulina aquele alimento.

O GI de um carboidrato é calculado pela avaliação de uma resposta glicêmica 25 g de duas horas com aquele de uma glicose padrão de carboidrato 25 g subsequente:

GI igual 'área incremental sob curva de resposta de glicose sanguínea para um alimento testado contendo 25g de carboidrato' dividido pela 'área correspondente após a porção de carboidrato equivalente de glicose'

Metodologia de índice glicêmico. Carboidrato disponível é definido para os propósitos do testes GI como: carboidrato total menos os carboidratos indigeríveis (solúvel e insolúvel) que são a partir das fibras dietéticas de ponto fisiológico (por exemplo inulina, FOS, amido resistente tipo 3).

As amostras fornecidas devem ser representativas do produto como disponível ao consumidor no mercado.

Todos os alimentos submetidos para o teste são testados in vivo, isto é, nas 10 quantidades de consumo dos pacientes humanos contendo o equivalente de 25 g de carboidratos disponíveis. Estes são os pacientes saudáveis com nenhuma doença crônica, diabete ou dano de glicose. Os pacientes tem um BMI entre 18,5 a 27kg/m².

Alimento de referência: o alimento de referência é 25 g de pó de glicose dissolvido em 250 ml de água. Cada pessoa testa o alimento de

referência pelo menos duas vezes.

Alimentos testados: Os alimentos testados são preparados de acordo com as instruções do fabricante, representando o alimento como normalmente consumido. Os alimentos testados são consumidos uma vez apenas nas ocasiões separadas como uma porção que fornece 25 g do carboidrato disponível, definido como acima.

Protocolo dos pacientes: Os pacientes são testados na manhã após uma noite de 10 a 12 horas de jejum. Duas amostras de sangue em jejum são tiradas (-5 & 0) 5 minutos a parte após aqueles pacientes consumirem a refeição testada ou alimento de referência ainda em uma taxa de 15 minutos. Ainda as amostras sanguíneas são tiradas em 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após o início da refeição. A refeição de teste e alimento de referência deve ser consumido com uma bebida de 250 ml de água. Este permanece constante para cada um dos testes nas séries.

24 horas antes do teste GI: O dia antes de cada sessão, os pacientes detém a bebida alcoólica e evita níveis incomuns de exercícios e absorção de alimentos. Os pacientes devem ter uma refeição à noite com base no alimento rico em carboidrato, tal como arroz, massa, pão, batata e não muito mais gordura. Esta refeição não deve incluir feijão, grãos de leguminos ou legumes (para evitar um segundo efeito da refeição na próxima manhã). É importante que estes comam o jantar e não mais do que as 18 horas de jejum. Os pacientes são questionados quanto a estarem em um estado similar cada vez que entram em uma sessão. Após estes terem comido sua refeição vespertina, os pacientes em jejum por pelo menos 10 horas durante a noite antes do início de sua sessão de teste da próxima manhã. Estes podem beber apenas água durante o período de jejum.

Amostragem de sangue: O sangue será obtido pela picada no dedo.

O sangue é coletado sem os inibidores de coagulação

(heparina, EDTA).

Ensaio de glicose: O sangue de capilar total ou é medido por um analisador de glicose automático. Neste caso, os analisadores de glicose Hemocue são usados.

5 Análise de dados: A área incremental sob a curva de resposta de glicose sanguínea (iAUC), desconsiderando inferior a área da linha de base, é calculado geometricamente como seguem:

Para os tempos $t_0, t_1, \dots, t_n$ as concentrações de glicose sanguíneas são $G_0, G_1, \dots, G_n$, respectivamente:

$$10 \quad \quad \quad x=1$$

$$iAUC = \sum_{n} A_x$$

em que A_x = o AUC para o intervalo de tempo x th (isto é entre t_{x-1} e t_x).

15 Para o primeiro intervalo de tempo (isto é $x=1$): se $G_1 > G_0$, $A_1 = (G_1 - G_0) (t_1 - t_0)/2$

De outra maneira, $A_1 = 0$

Para outros intervalos de tempo (isto é $x > 1$)

Se $G_x \geq G_0$ e $G_{x-1} \geq G_0$, $A_x = \{[(G_x - G_0)/2] + (G_{x-1} - G_0)/2\} (t_x - t_{x-1})$

20 Se $G_x > G_0$ e $G_{x-1} < G_0$, $A_x = [(G_x - G_0)^2 / (G_x - G_{x-1})] (t_x - t_{x-1})/2$

Se $G_x < G_0$ e $G_{x-1} > G_0$, $A_x = [(G_{x-1} - G_0)^2 / (G_{x-1} - G_x)] (t_x - t_{x-1})/2$

Se $G_x \leq G_0$ e $G_{x-1} \leq G_0$, $A_x = 0$

25 Cálculo GI: Nos pacientes individuais, o valor GI é o iAUC para cada alimento expressado como uma porcentagem do iAUC médio de dois alimentos de referência (glicose). O GI do alimento testado é o GI médio $\pm$ SEM dos 10 pacientes.

Até dois estranhos (um estranho é um indivíduo cujo GI difere-se da média por mais do que dois SD) podem ser excluídos a partir da série de dados. SEM deve estar dentro de 20 % da média.

Ajuste do ensaio clínico 1: voluntários saudáveis.

Dez pacientes saudáveis tendo um BMI entre 18,5 a 27 kg/m², foram testados após 10 a 12 horas de jejum. Cada paciente foi testado em um projeto de passagem, que recebe 25 g de carboidratos a partir de uma bebida de glicose de referência padrão (2 vezes), uma pequena porção padrão (16 EN % de proteína, 50 EN % de carboidratos e 34 EN % de gordura) ou uma bebida de teste de acordo com a invenção (“valor SNCGI foi calculado como a área incremental sob a curva da resposta de glicose sanguínea para cada alimento (iAUC) como uma porcentagem do iAUC média da bebida de glicose de referência.

Resultados. O GI para a pequena porção padrão foi 67±10 considerando o GI para a bebida de teste de 40±4. Portanto o GI de Forticare foi classificado como inferior (<55) e a pequena porção padrão como média (55 a 70).

Ajuste de teste clínico 2: pacientes com câncer:

Como descrito no Exemplo 3 as concentrações de glicose foram reduzidas em pacientes que recebem a combinação nutricional específica SNC quando comparados aos pacientes que recebem o suplemento de controle (Exemplo 3, Figura 5).

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação de proteína de soro de leite, leucina e pelo menos um ácido graxo ω -3 poliinsaturado selecionado do grupo de ácido eicosapentaenóico, ácido docosaoxaenóico, ácido eicosatetraenóico e ácido docosapentaenóico, para uso na melhora da função muscular em um mamífero, caracterizada pelo fato de ser que a combinação é compreendida em uma composição nutricional tendo um índice glicêmico menor do que 55.

2. Composição nutricional, caracterizada pelo fato de que compreende uma combinação como definida na reivindicação 1, a dita combinação compreendendo

(a) pelo menos 18 % em de matéria proteinácea, a dita matéria proteinácea compreendendo soro de leite;

(b) pelo menos 12 % em peso de leucina, com base na matéria proteinácea total e

(c) uma fração de lipídeo que compreende pelo menos a ácido graxo ω -3 poliinsaturado selecionado do grupo de ácido eicosapentaenóico, ácido docosaoxaenóico, ácido eicosatetraenóico e ácido docosapentaenóico, para uso na melhorara da função muscular de um mamífero.

3. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a função muscular é a função muscular esquelatal.

4. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a função muscular é a função muscular esquelatal.

5. Combinação de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a melhora da função muscular esquelatal compreende melhorar perda dependente da massa muscular de função muscular, em particular a perda dependente da massa muscular de função muscular que compreende uma correção na força máxima, velocidade de contração máxima ou velocidade de relaxamento máximo de músculo esquelatal.

6. Combinação de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a melhora da função muscular esquelética compreende melhorar perda independente da massa muscular de função muscular, em particular a perda independente da massa muscular de função muscular que
5 compreende uma correção na força máxima corrigida para massa muscular, velocidade de contração máxima corrigida para massa muscular ou velocidade de relaxamento máximo corrigida para massa muscular.

7. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que a melhora da função muscular esquelética
10 compreende melhorar perda independente da massa muscular de função muscular, em particular a perda independente da massa muscular de função muscular que compreende uma correção na força máxima corrigida para massa muscular, velocidade de contração máxima corrigida para massa muscular ou velocidade de relaxamento máximo corrigida para massa
15 muscular.

8. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 5 e 6, caracterizada pelo fato de que a melhora da função muscular é direcionada na prevenção ou tratamento de uma redução de função muscular devido a ou resultante de envelhecimento, doença, distúrbio, drogas
20 ou trauma, preferivelmente droga, doença ou distúrbio.

9. Composição nutricional de acordo com qualquer uma das reivindicações de 2, 4 e 7 caracterizada pelo fato de que a melhora da função muscular é direcionada na prevenção ou tratamento de uma redução de função muscular devido a ou resultante de envelhecimento, doença, distúrbio, drogas
25 ou trauma, preferivelmente droga, doença ou distúrbio.

10. Combinação de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que a doença ou distúrbio são selecionados do grupo de câncer, infecção por HIV, COPD, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e um estado de doença distinguido por um nível de plasma e/ou de

soro alto de citocinas pró-inflamatórias, preferivelmente câncer.

11. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a doença ou distúrbio são selecionados do grupo de câncer, infecção por HIV, COPD, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e um estado de doença distinguido por um nível de plasma e/ou de soro alto de citocinas pró-inflamatórias, preferivelmente câncer.

12. Combinação de acordo com a reivindicação 8 ou 10, caracterizada pelo fato de que a droga é administrada na estrutura de uma quimioterapia.

13. Composição nutricional de acordo com a reivindicação 9 ou 11, caracterizada pelo fato de que a droga é administrada na estrutura de uma quimioterapia.

14. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 5, 6, 8, 10 e 12, caracterizada pelo fato de que a combinação ou composição nutricional é um líquido, que compreende pelo menos 7 g/100 ml de matéria proteínica, preferivelmente pelo menos 8 g/100 ml, mais preferivelmente pelo menos 9 g/100 ml, mais preferivelmente pelo menos 10 g/100 ml.

15. Composição nutricional de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, 7, 9, 11 e 13, caracterizada pelo fato de que a combinação ou composição nutricional é um líquido, que compreende pelo menos 7 g/100 ml de matéria proteínica, preferivelmente pelo menos 8 g/100 ml, mais preferivelmente pelo menos 9 g/100 ml, mais preferivelmente pelo menos 10 g/100 ml.

16. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12 e 14, caracterizada pelo fato de que compreendem de 16 a 28 % em peso de glutamina, preferivelmente de 17 a 26 % em peso, com base na matéria proteínica total.

17. Composição nutricional de acordo com qualquer uma das

reivindicações 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15, caracterizada pelo fato de que compreendem de 16 a 28 % em peso de glutamina, preferivelmente de 17 a 26 % em peso, com base na matéria protéica total.

18. Combinação de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 e 16, caracterizada pelo fato de que compreendem pelo menos 0,7 % em peso de um ou mais do grupo de cistina, cisteína e equivalentes de cisteína, preferivelmente de 0,8 a 8 % em peso, com base na matéria protéica total.

19. Composição nutricional de acordo com qualquer uma das
10 reivindicações 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15 e 17, caracterizada pelo fato de que compreendem pelo menos 0,7 % em peso de um ou mais do grupo de cistina, cisteína e equivalentes de cisteína, preferivelmente de 0,8 a 8 % em peso, com base na matéria protéica total.

20. Combinação de acordo com qualquer uma das
15 reivindicações 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16 e 18, caracterizada pelo fato de que compreendem pelo menos um composto selecionado de um grupo de carnitina e taurina.

21. Composição nutricional de acordo com qualquer uma das
20 reivindicações 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15, 17 e 19, caracterizada pelo fato de que compreendem pelo menos um composto selecionado de um grupo de carnitina e taurina.

22. Combinação de acordo com qualquer uma das
25 reivindicações 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 e 20, caracterizada pelo fato de que compreendem pelo menos 15 % em peso de um ácido graxo ω -3 poliinsaturado, com base no teor de lipídeo.

23. Composição nutricional de acordo com qualquer uma das
reivindicações 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 e 21, caracterizada pelo fato de que compreendem pelo menos 15 % em peso de um ácido graxo ω -3 poliinsaturado, com base no teor de lipídeo.

24. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 e 22, caracterizada pelo fato de que ainda compreendem um carboidrato indigerível, selecionado do grupo de galacto-oligossacarídeos e fructo-oligossacarídeos, preferivelmente ambos um galacto-oligossacarídeos e um fructo-oligossacarídeos em uma razão molar de galacto-oligossacarídeos e fructo-oligossacarídeos em razão de 1:1 para 20:1, mais preferivelmente de 5:1 para 12:1 e mais preferivelmente igual a cerca de 9:1.

25. Composição nutricional de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 e 23, caracterizada pelo fato de que ainda compreendem um carboidrato indigerível, selecionado do grupo de galacto-oligossacarídeos e fructo-oligossacarídeos, preferivelmente ambos um galacto-oligossacarídeos e um fructo-oligossacarídeos em uma razão molar de galacto-oligossacarídeos e fructo-oligossacarídeos em razão de 1:1 para 20:1, mais preferivelmente de 5:1 para 12:1 e mais preferivelmente igual a cerca de 9:1.

26. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 e 24, caracterizada pelo fato de que compreendem matéria protéica, um lipídeo e um carboidrato digerível, em que

- a) um teor de matéria protéica fornece de 18 a 60 % en, preferivelmente de 20 a 40 % en, mais preferivelmente de 22 a 32 % en da composição total, a dita matéria protéica que compreende soro de leite;
- b) o teor de lipídeo fornece de 10 a 50 % en, preferivelmente de 20 a 40 % en, mais preferivelmente de 25 a 35 % en da composição total;
- c) o teor de carboidrato digerível fornece de 20 a 70 % en, preferivelmente de 30 a 60 % en, mais preferivelmente de 38 a 48 % en da composição total.

27. Composição nutricional de acordo com qualquer uma das

reivindicações 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 e 25, caracterizada pelo fato de que compreendem matéria proteinácea, um lipídeo e um carboidrato digerível, em que

5 a) um teor de matéria proteinácea fornece de 18 a 60 % en, preferivelmente de 20 a 40 % en, mais preferivelmente de 22 a 32 % en da composição total, a dita matéria proteinácea que compreende soro de leite;

b) o teor de lipídeo fornece de 10 a 50 % en, preferivelmente de 20 a 40 % en, mais preferivelmente de 25 a 35 % en da composição total;

10 c) o teor de carboidrato digerível fornece de 20 a 70 % en, preferivelmente de 30 a 60 % en, mais preferivelmente de 38 a 48 % en da composição total.

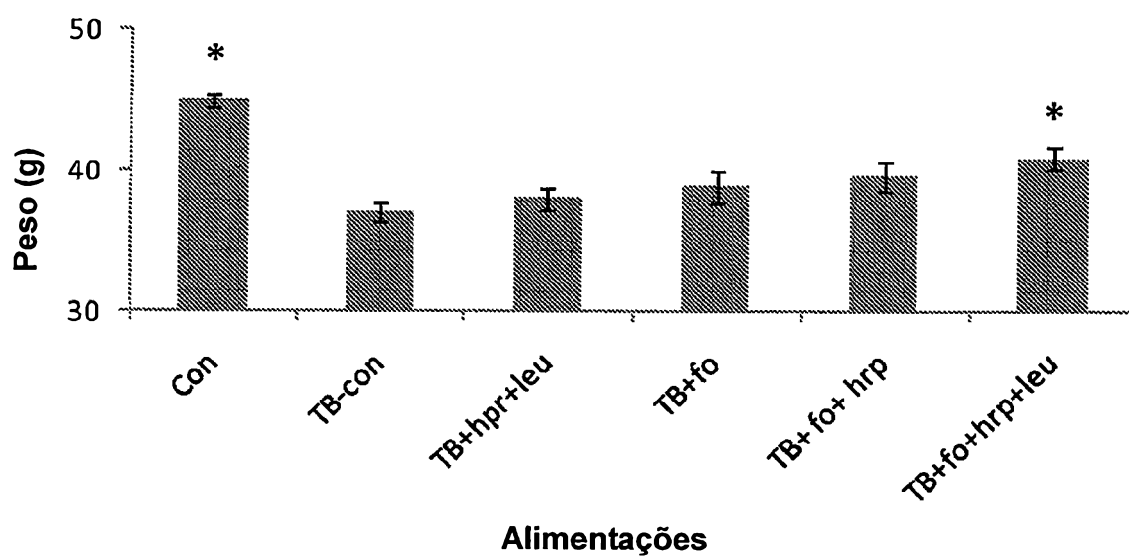
Massa mTA no dia 20

Fig. 1A

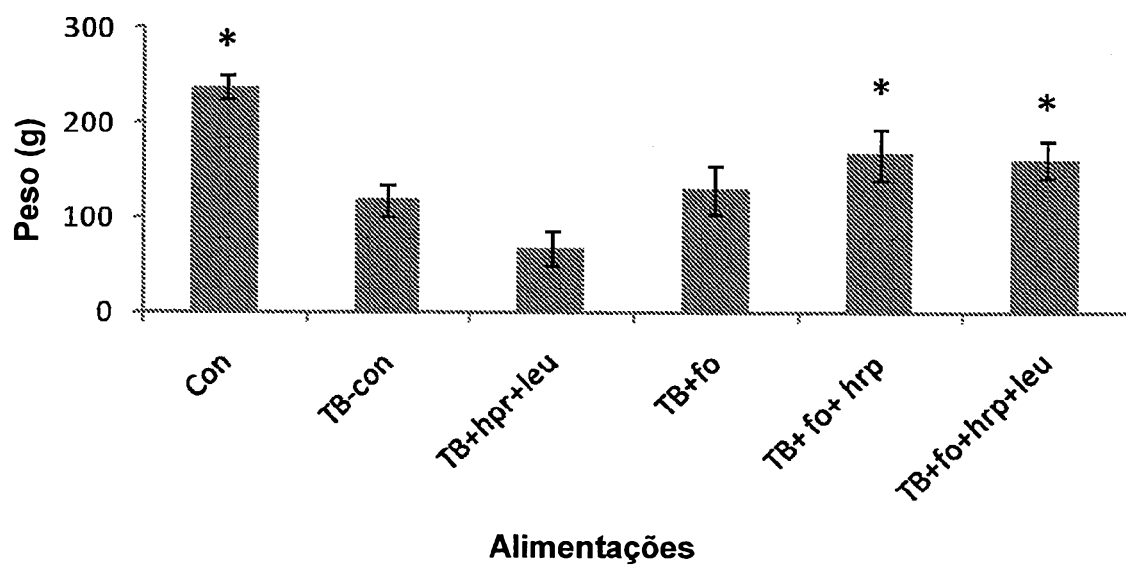
Massa de gordura epididimal no dia 20

Fig. 1B

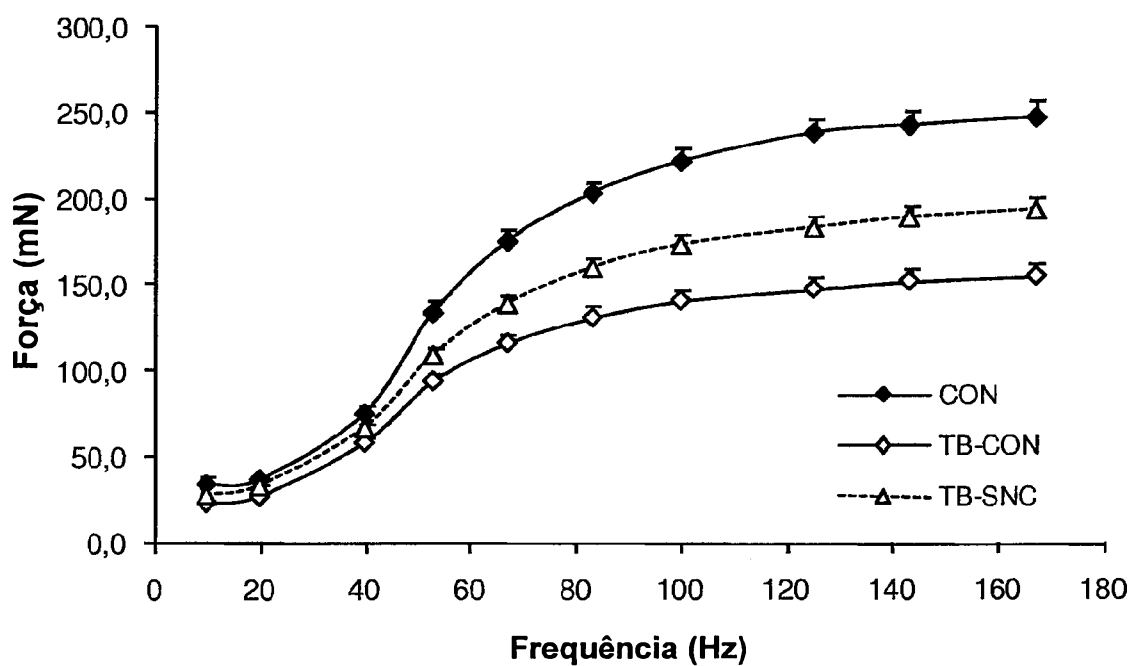


Fig. 2A

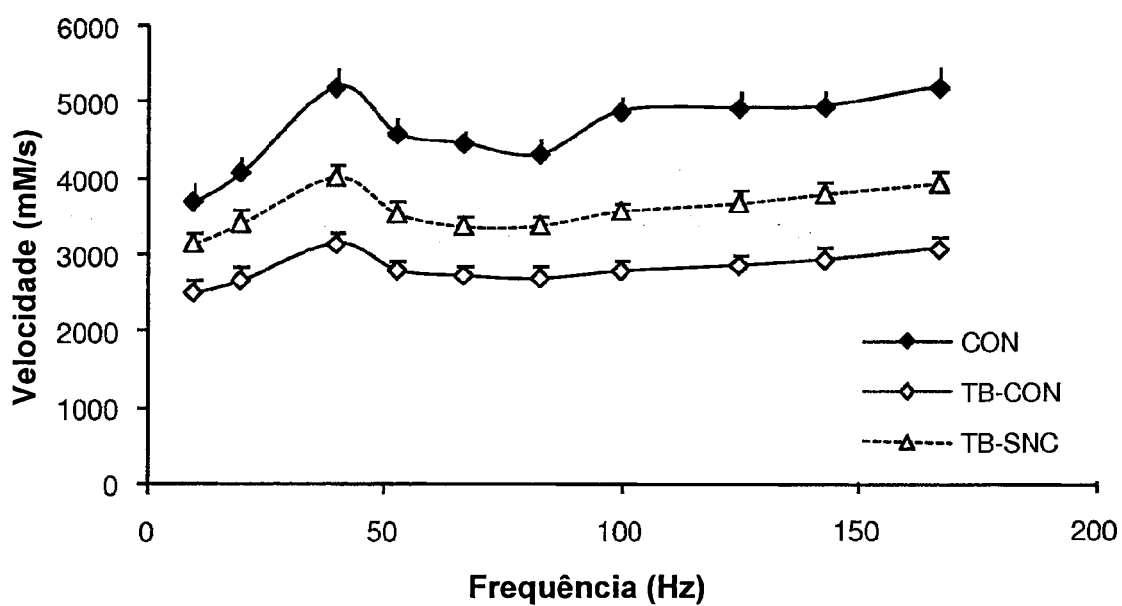


Fig. 2B

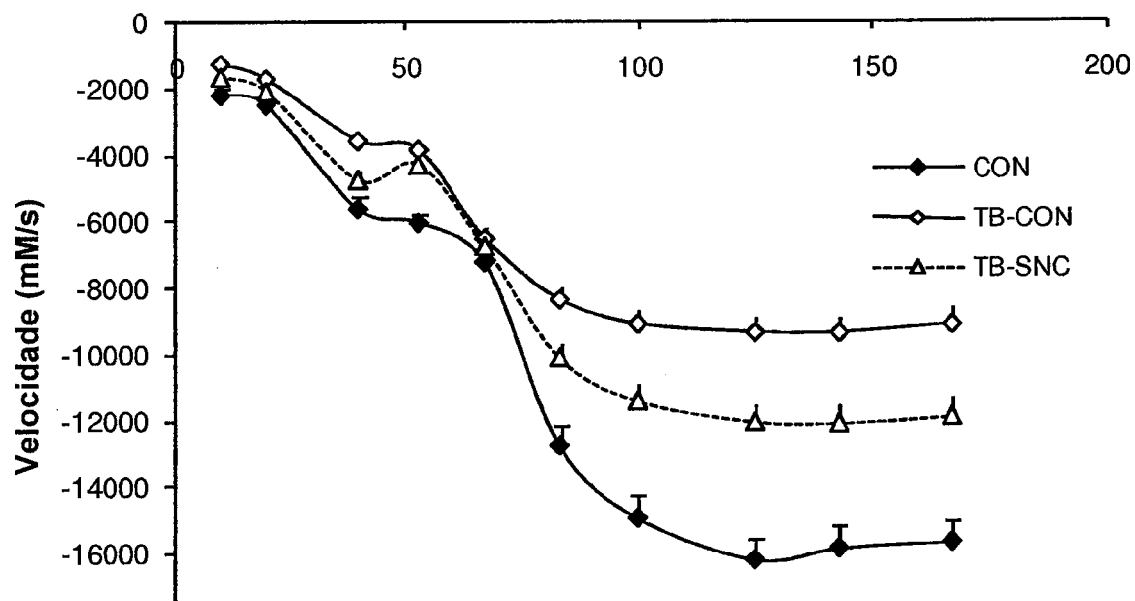


Fig. 2C

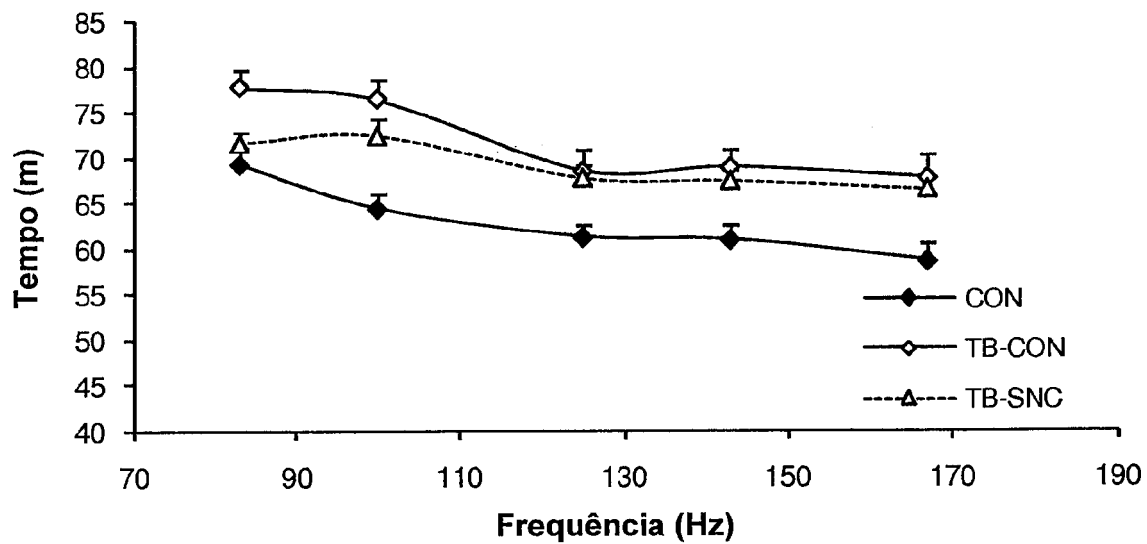


Fig. 2D

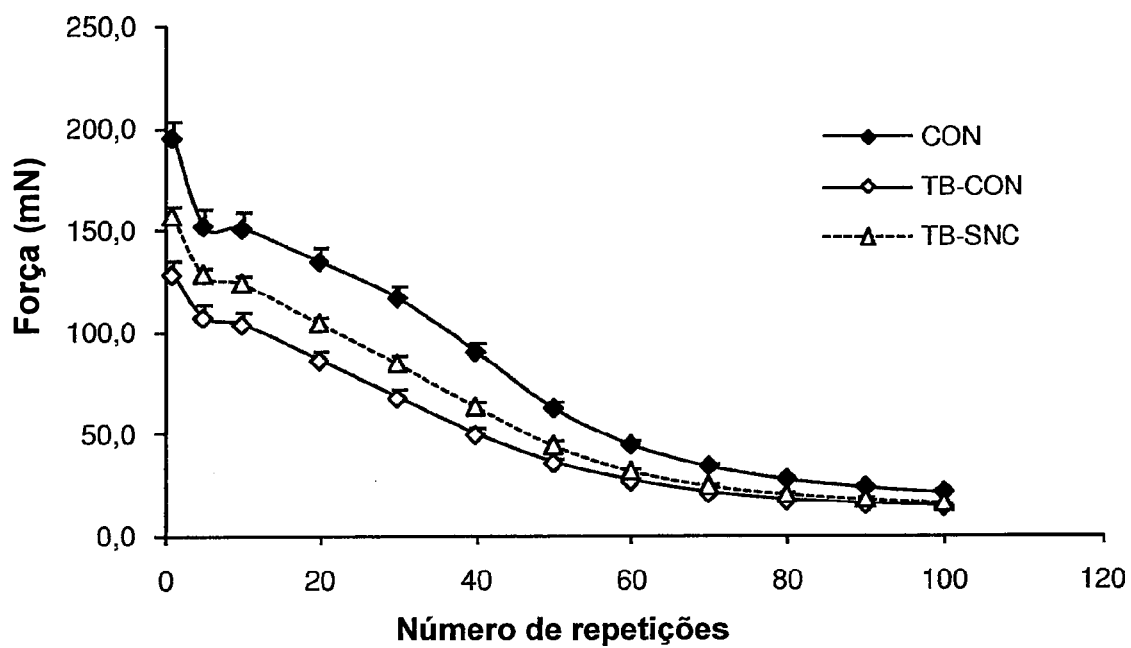


Fig. 3A

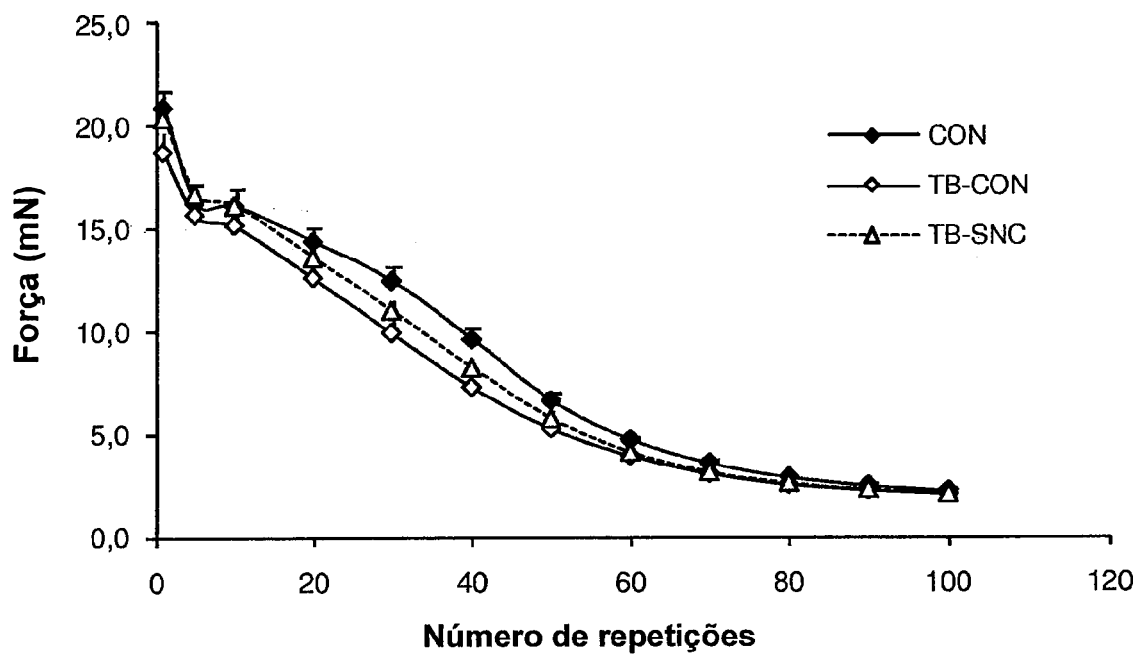


Fig. 3B

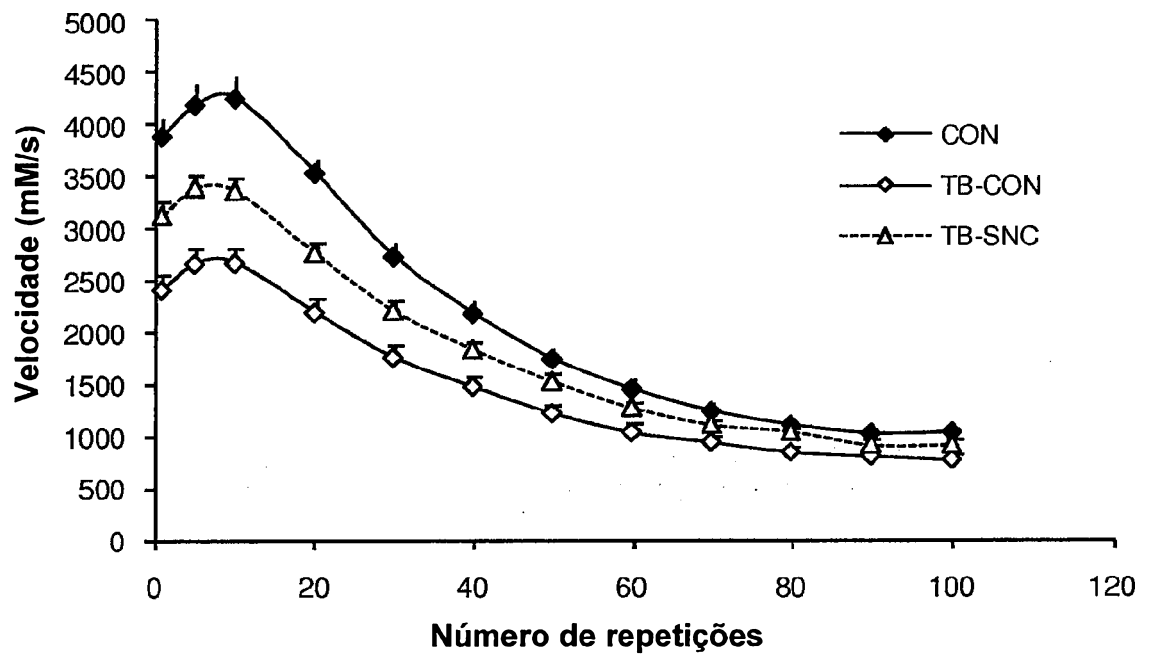


Fig. 3C

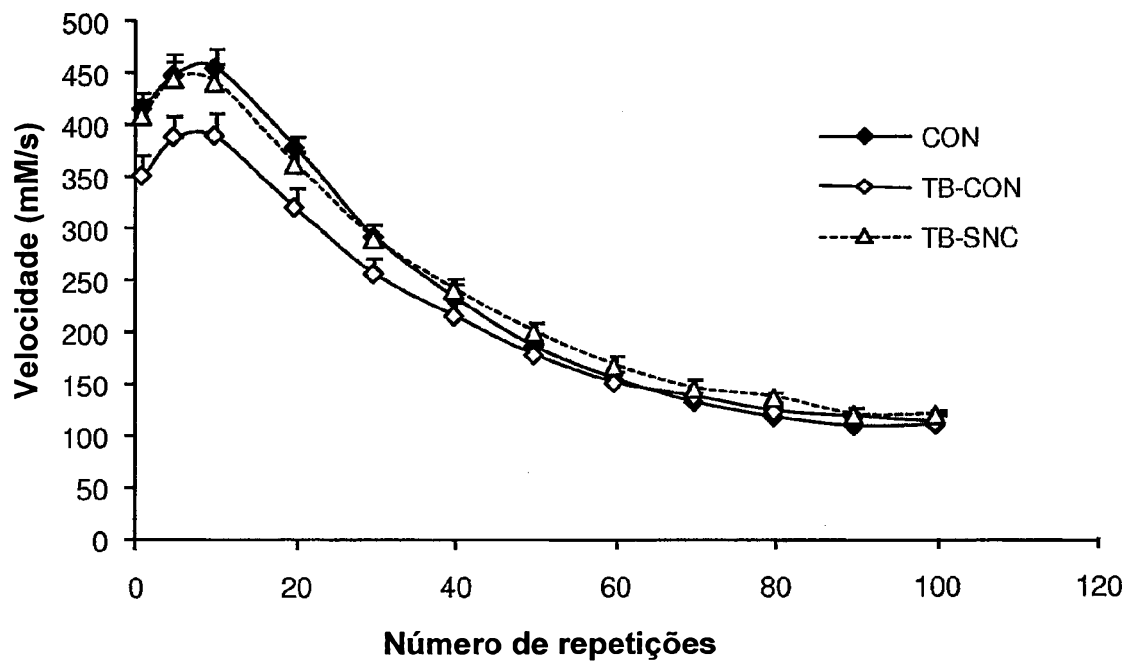


Fig. 3D

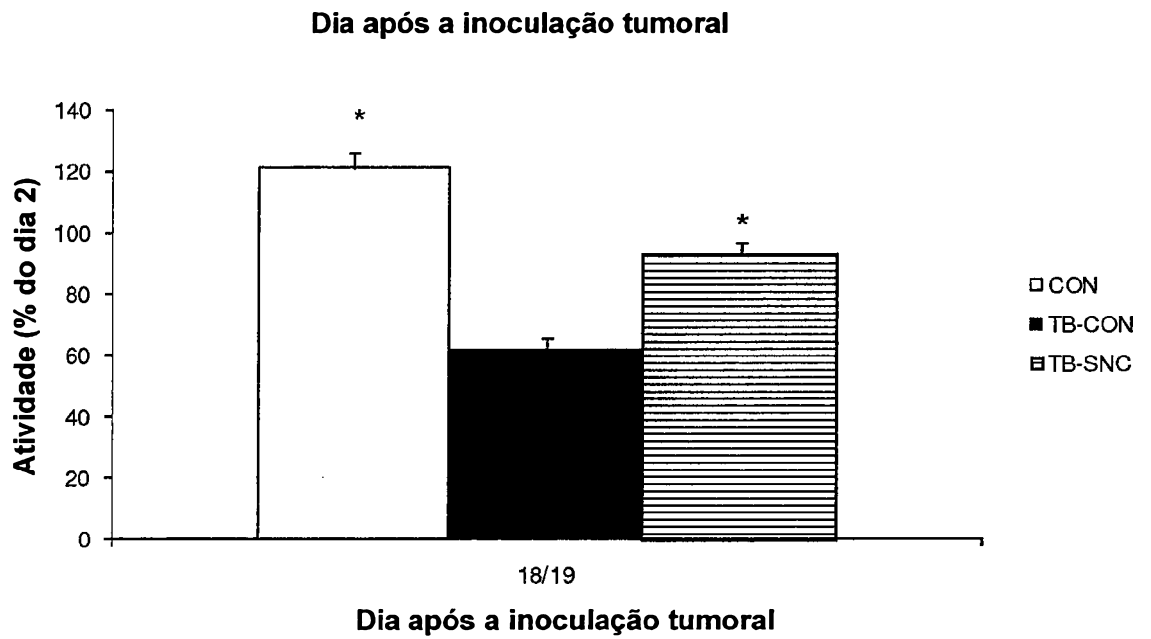


Fig. 4A

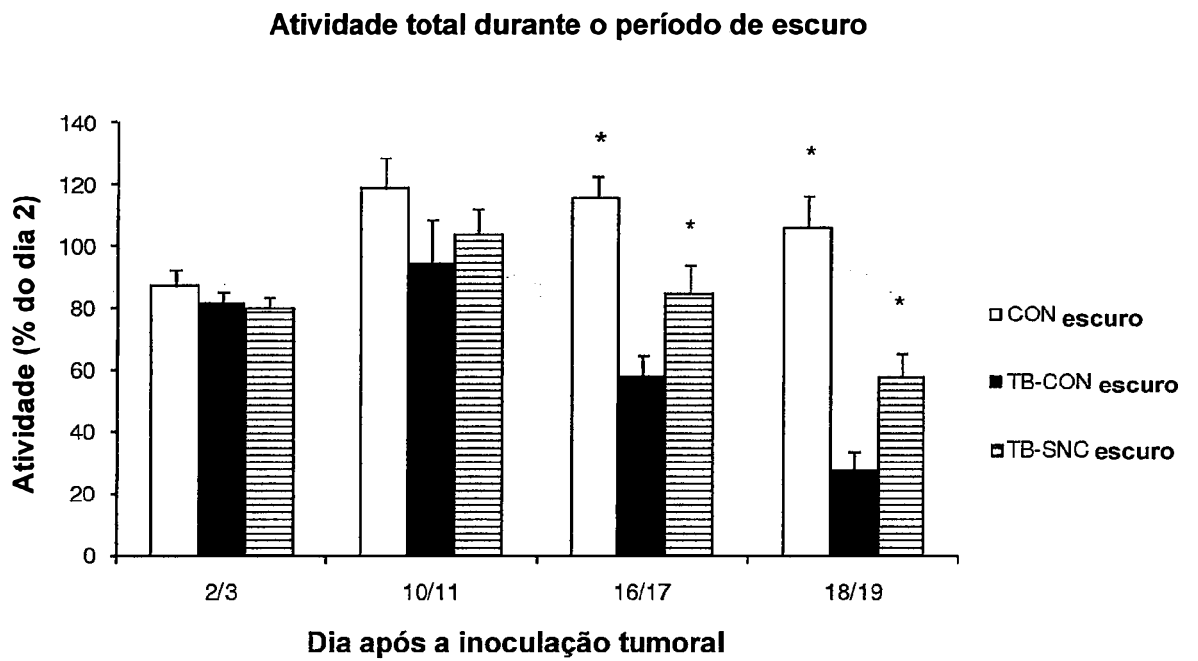


Fig. 4B

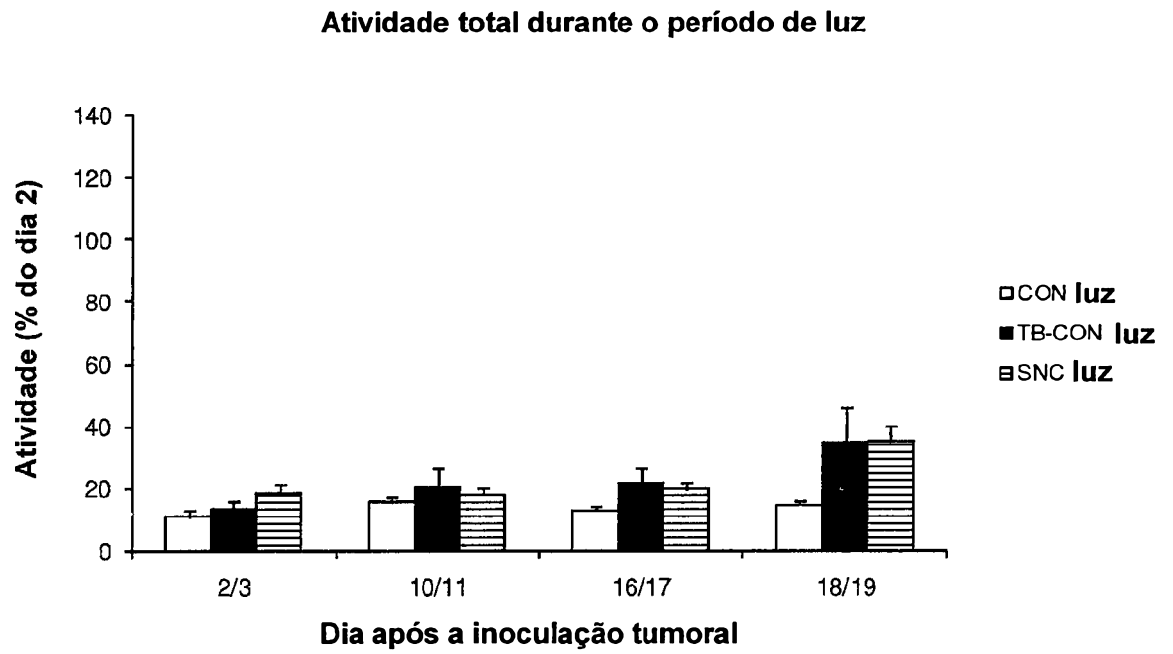


Fig. 4C

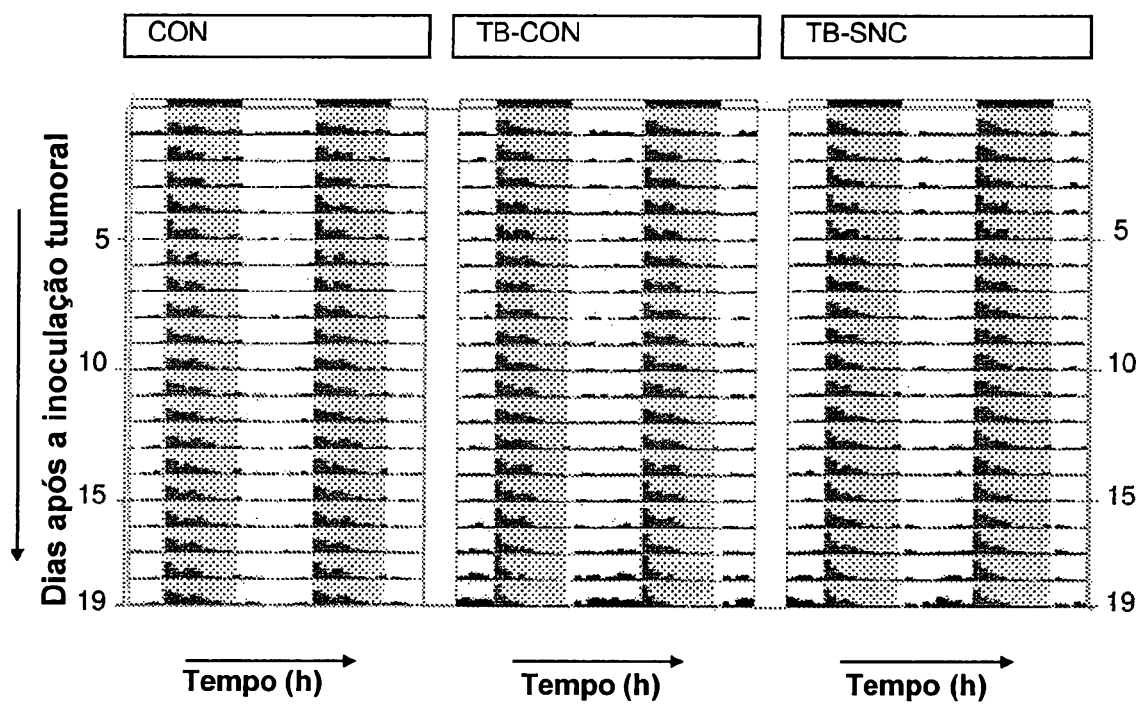


Fig. 4D

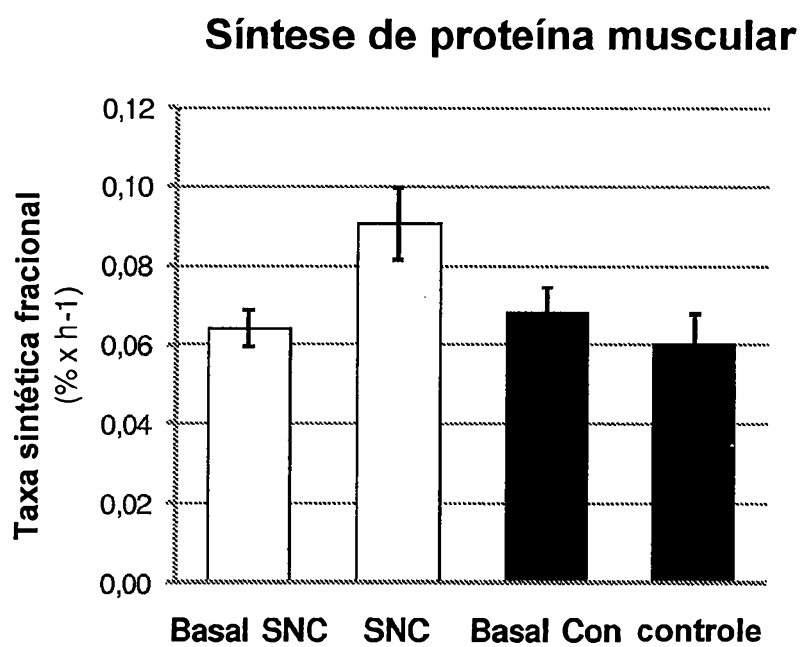


Fig. 5

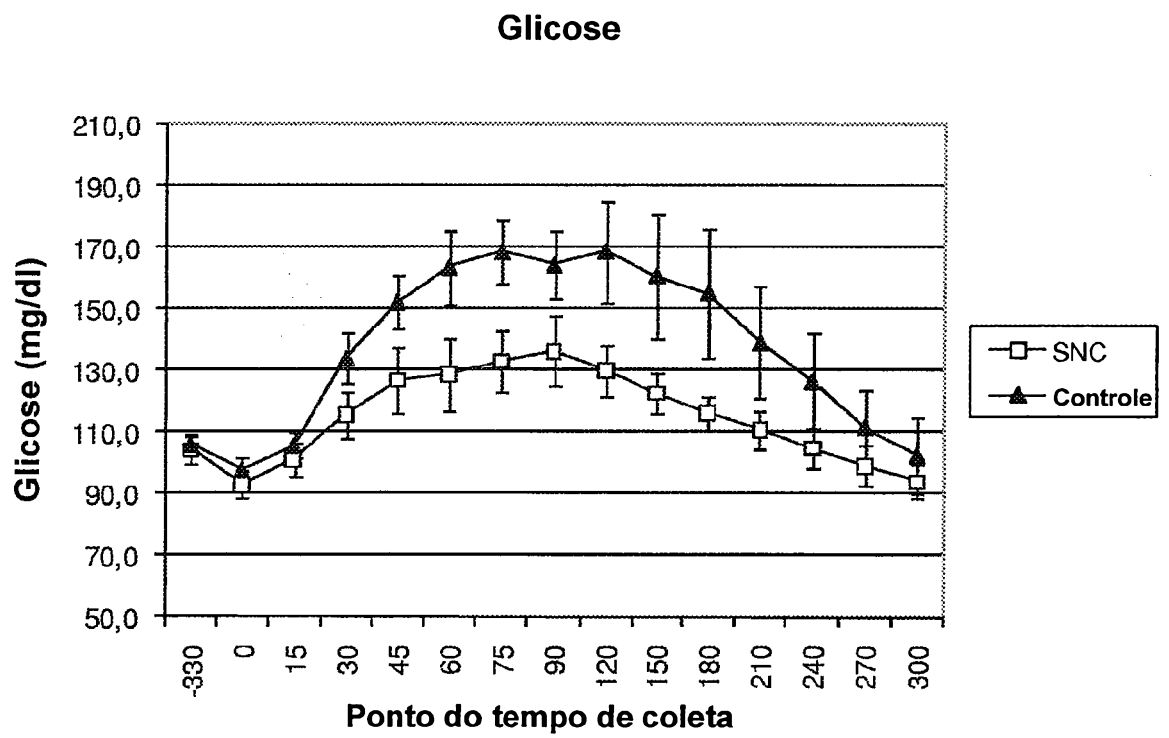


Fig. 6

RESUMO“COMBINAÇÃO, E, COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL”

A invenção diz respeito a uma composição nutricional que compreende (a) pelo menos 18 % em de matéria proteinácea, a dita matéria
5 proteinácea compreendendo soro de leite; (b) pelo menos 12 % em peso de leucina, com base na matéria proteinácea total e (c) uma fração de lipídeo que compreende pelo menos um ácido graxo ω -3 poliinsaturado selecionado do grupo de ácido eicosapentaenóico, ácido docosoexaenóico, ácido
eicosatetraenóico e ácido docosapentaenóico para melhorar a função muscular
10 em um mamífero, para a melhora da atividade diária, para a melhora do desempenho físico, que fornece um prognóstico melhor em termos de expectativa de vida estendida, para melhorar o consentimento com uma terapia anti-câncer ou para melhorar uma qualidade de vida.