



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112752575 A

(43) 申请公布日 2021.05.04

(21) 申请号 201980061582.5

(22) 申请日 2019.09.24

(30) 优先权数据

18197379.3 2018.09.27 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.03.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/075640 2019.09.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/064692 EN 2020.04.02

(71) 申请人 雀巢产品有限公司

地址 瑞士沃韦

(72) 发明人 F-P·马丁 J·哈格尔

J·品克内 J·霍斯金

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 宋卫霞 黄革生

(51) Int.Cl.

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/4172 (2006.01)

A23L 33/175 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

权利要求书2页 说明书23页

(54) 发明名称

组氨酸、甘氨酸和其它氨基酸用于预防胰岛素抗性和/或糖尿病的用途

(57) 摘要

本发明涉及使用至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种选自N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸或精氨酸的另外的活性剂的组合的组合物和方法。本发明的一个方面是促进处于发展胰岛素抗性和糖尿病风险的儿童的健康脂肪代谢和代谢健康,促进健康的脂解以及脂肪酸在代谢中的使用,促进青春期和青少年期间健康的脂肪和脂肪细胞代谢,治疗或预防氧化应激、与氧化应激相关的病症、降低的谷胱甘肽水平、或与降低的谷胱甘肽水平相关的病症的方法,所述方法通过施用有效量的至少一种甘氨酸或其衍生物与赖氨酸的组合来实现。

1. 组合物, 所述组合物包含至少一种组氨酸、至少一种甘氨酸和至少一种另外的活性剂的组合, 所述至少一种另外的活性剂选自N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸或精氨酸, 所述组合物用于预防胰岛素抗性的增加。

2. 组合物, 所述组合物包含至少一种组氨酸、至少一种甘氨酸和至少一种另外的活性剂的组合, 所述至少一种另外的活性剂选自N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸或精氨酸, 所述组合物用于 (i) 预防胰岛素抗性的增加和 (ii) 预防或治疗糖尿病。

3. 根据权利要求1和2所述的用于所述用途的组合物, 所述组合物包含至少一种组氨酸、至少一种甘氨酸、和赖氨酸的组合。

4. 根据权利要求1至3所述的用于所述用途的组合物, 其中所述用途是用于促进健康脂肪代谢。

5. 根据任一前述权利要求所述的用于所述用途的组合物, 其中所述用途是用于治疗或预防至少一种另外的身体状况。

6. 根据权利要求5所述的用于所述用途的组合物, 其中所述至少一种另外的身体状况选自皮下脂肪细胞脂解、低效脂解 (高基础/低刺激) 或与低效脂解相关的病症。

7. 根据权利要求5所述的用于所述用途的组合物, 其中所述至少一种另外的身体状况选自高HOMA-IR、高空腹葡萄糖和高胰岛素。

8. 根据权利要求5所述的用于所述用途的组合物, 其中所述至少一种另外的身体状况选自氧化应激、与氧化应激相关的病症、或与谷胱甘肽水平降低相关的病症。

9. 根据权利要求5所述的用于所述用途的组合物, 其中所述至少一种另外的身体状况选自生长和发育期间高体重增加和相关的葡萄糖代谢紊乱、生长和发育期间高体脂增加和相关的葡萄糖代谢紊乱、生长和发育期间高中心肥胖和相关的葡萄糖代谢紊乱。

10. 根据任一前述权利要求所述的用于所述用途的组合物, 其中所述用途是用于增强患有肥胖症或糖尿病中的至少一者的个体的反应性氧物质的代谢、改善葡萄糖控制和/或改善肌肉功能。

11. 根据任一前述权利要求所述的用于所述用途的组合物, 其中所述用途是用于改善患有肌肉减少症的个体的线粒体功能。

12. 根据任一前述权利要求所述的用于所述用途的组合物, 其中所述用途是通过口服施用给有需要的个体。

13. 包含组合物的食物产品, 其中所述组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种另外的活性剂的组合, 所述至少一种另外的活性剂选自N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸或精氨酸, 所述产品用于 (i) 预防胰岛素抗性和/或 (ii) 预防或治疗糖尿病。

14. 根据权利要求13所述的用于所述用途的包含组合物的食物产品, 其中所述组合物包含至少一种组氨酸、至少一种甘氨酸和至少一种另外的活性剂的组合, 所述至少一种另外的活性剂选自N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸或精氨酸。

15. 试剂盒, 所述试剂盒包含至少一种组氨酸、至少一种甘氨酸和至少一种另外的活性剂, 所述至少一种另外的活性剂选自赖氨酸、精氨酸或N-乙酰基-半胱氨酸, 其用于混合以形成根据权利要求1至12所述的用于所述用途的组合物。

16. 根据权利要求15所述的试剂盒, 其中所述混合在单独的容器中作为两种或更多种

液体溶液或干粉发生。

组氨酸、甘氨酸和其它氨基酸用于预防胰岛素抗性和/或糖尿病 病的用途

[0001] 引言

[0002] 2013年全球有18亿青少年(占世界人口的25%),并且有约0.42亿5岁以下超重或肥胖的儿童,儿童期和青少年期前驱糖尿病和2型糖尿病(T2D)的管理已变得至关重要。由于前驱糖尿病和T2D两者在很大程度上是可预防的并且与生活方式、膳食摄入和运动密切相关,因此营养在起关键作用。

[0003] 此外,儿童的(前驱)糖尿病与成人的不同之处在于许多生理和代谢方面,包括胰岛素、性成熟和生长、神经系统易患低血糖以及提供自我护理的能力。然而,与成人研究相比,存在较少的儿童的数据,其中胰岛素抗性(IR)经受显著的变化,尤其受青春期时间表以及改变的身体组成和体育活动两者的影响。在青年时期,青春期IR的重要性广为争议,而关联肥胖症和IR的基础机制的理解并不完全。虽然IR是指胰岛素敏感性组织中胰岛素介导的葡萄糖摄取的抗性,但是儿童期和青春期IR可很好地由多种代谢和生理需求引起,包括(直接和/或通过IGF-1的作用)增加生长激素分泌的影响(Pinkney,Streeter等人,2014年)。

[0004] 在代谢健康、儿童期和青少年期的背景下,肥胖对正常生长和青春期模式造成显著干扰(Sandhu等人,2006年;Marcovecchio和Chiarelli,2013年)。最近来自Earlybird研究的分析证明青春期的年龄和性别对IR有重要影响(Jeffery S等人,Pediatric Diabetes,2017),其在许多方面与成人表型不同(Jeffery等人,2012年)。研究举例说明了在青春期之前几年的儿童期中期,IR是如何开始升高的,青春期之前的IR变化中有超过60%仍然未被解释。此外,用于检测糖尿病、用于鉴定发展成糖尿病的高风险的个体以及用于成人代谢疾病风险诸如HbA1c的常规标志物对于儿科应用丧失敏感性和特异性,表明其它因素影响这些标志物在青少年中的差异(Hosking等人,2014年)。

[0005] 目前正在研究的一个潜在重要因素是儿童期超重的作用。这还可通过影响青春期发作的时间表和激素水平来影响青春期发育(Marcovecchio和Chiarelli,2013年)。肥胖与青春期的交互作用是复杂的和性别特异性的。此外,对于女孩,较高水平的IR限制了长期体内脂肪的进一步增加,这种观察可能与将IR作为是对体重增加的适应性响应的胰岛素脱敏机制的概念一致(Hosking等人,2011年)。最近,证实体重增长和葡萄糖代谢受损通过低效皮下脂肪细胞脂解进行预测(Arner,Andersson等人,2018年)。脂肪酸的脂肪细胞动员(脂解)有助于能量消耗。脂解显示出自发(基础)和激素刺激的活性两者。因此,低效脂解(高基础/低刺激)与未来体重增加和葡萄糖代谢受损相关,并且可构成治疗靶标。

[0006] 儿童静息能量消耗和体重增加的作用受到争议,尤其关注于研究青春期对长期身体组成的影响。当能量摄入大于能量消耗时发生肥胖,过量的能量主要作为脂肪贮存在脂肪组织中。可通过降低能量摄入或生物利用率、增加能量消耗和/或减少作为脂肪贮存,来实现体重减轻以及预防体重增加。然而,超重受试者或处于超重风险的受试者常常需要营养辅助来更好地管理他们的体重,例如通过增加饱腹感和/或减少体重增加来管理。

[0007] 为了解决这些特定证据缺陷,设计了EarlyBird研究作为健康儿童的纵向同期群研究,其明确意图是研究人体测量、临床和代谢过程对儿童期和青少年期的葡萄糖和胰岛

素代谢的影响。EarlyBird同期群是一项针对300名健康英国儿童的非介入性前瞻研究,该研究在整个儿童期每年进行跟进。调查人员解决了整合并关联从5岁至20岁的EarlyBird儿童同期群中的这些不同数据类型的时间变化这一挑战性任务,包括人体测量、临床和血清生物标志物(代谢组学)数据。

[0008] 本发明人观察到,在健康儿童的这个同期群中,仅少数特定的氨基酸和脂质衍生物与整个儿童期和青少年期的IR发展相关。5岁时的儿童群体超重或肥胖,在青春期和青少年期进一步发展为脂肪量过度增加和体重过度增加,并且具有比其它儿童高的HOMA-IR。在Earlybird同期群中,5岁时的超重儿童在整个儿童期保持超重,并且将在青春期发育和额外脂肪量的发育期间从10岁获得高IR状态。本发明人鉴定了与肌酸、甘氨酸、组氨酸、赖氨酸和精氨酸状态的负相关,这可指示在生长和发育期间氧化应激和脂肪细胞脂解的潜在失调,伴随着IR发展或有助于IR发展。

[0009] 不受理论的约束,本发明人注意到,谷胱甘肽二硫化物(GSSG)被还原为谷胱甘肽(GSH),其在细胞还原-氧化(氧化还原)反应中起作用,并且因此与传统抗氧化剂补充相比,GSH具有以生理方式防止由反应性氧物质(ROS)介导的损伤的潜力。然而,在ROS应激条件下保持细胞中GSH减少对于提供健康益处是至关重要的。本发明人相信,与仅增加总谷胱甘肽相比,组氨酸和甘氨酸与赖氨酸或精氨酸或N-乙酰半胱氨酸(NAC)的组合可提供GSH挽救机制和优异的氧化还原潜力。此外,就这一点而言,这些化合物的组合可具有在生长和发育期间促进健康脂肪和瘦体质代谢的另外的效果。

[0010] 定义

[0011] 在本说明书全文中使用的各种术语如下文所述进行定义。

[0012] 在本说明书全文中使用以下术语来描述本发明的个体尤其是人类个体的不同早期生命阶段:

[0013] -新生儿:出生后第一个月内的人类个体;

[0014] -婴儿:年龄在1个月至23个月之间(包括端值在内)的人类个体;

[0015] -学前儿童:年龄在2岁和5岁之间(包括端值在内)的人类个体,即,从个体的第2个生日最高到第6个生日之前一天(包括其前一天);

[0016] -儿童:年龄在6岁至12岁之间(包括端值在内)的人类个体;

[0017] -青春前期:6岁或7岁的人类个体;

[0018] -儿童期中期:7或8岁的人类个体;并且

[0019] -青少年(或青少年期):年龄在13岁至18岁(包括端值在内)之间的人类个体(其它个体的相应早期生命阶段,例如对于犬而言,将是介于6个月至18个月之间(包括端值在内))

[0020] -成年期:19岁及以上

[0021] 本说明书全文中提及的各种代谢物也以其它名称已知。

[0022] 代谢物“组氨酸”也称为(S)-4-(2-氨基-2-羧基乙基)咪唑;(S)- α -氨基-1H-咪唑-4-丙酸;(S)- α -氨基-1H-咪唑-4-丙酸;(S)-1H-咪唑-4-丙氨酸;(S)-2-氨基-3-(4-咪唑基)丙酸;(S)-组氨酸;(S)-1H-咪唑-4-丙氨酸;3-(1H-咪唑-4-基)-L-丙氨酸;氨基-1H-咪唑-4-丙酸酯;氨基-1H-咪唑-4-丙酸;氨基-4-咪唑丙酸酯;氨基-4-咪唑丙酸;咪唑-5-丙氨酸。

[0023] 代谢物“甘氨酸”也称为氨基乙酸;氨基乙酸;氨基乙酸;Glycocol1;Glykokol1;

Glyzin;Leimzucker;2-氨基乙酸酯;氨基-乙酸;Glicoamin;Glycolixir;Glycosthene;Gyn-hydralin;Padil。

[0024] 代谢物“赖氨酸”也被称为(S)-2,6-二氨基己酸;(S)- α,ϵ -二氨基己酸;(S)-赖氨酸;6-氨基-L-正亮氨酸;L-2,6-二氨基己酸;L-赖氨酸;赖氨酸;赖氨酸;赖氨酸;(S)-2,6-二氨基己酸酯;(+) -S-赖氨酸;(S)-2,6-二氨基己酸酯;(S)-2,6-二氨基己酸;(S)- α,ϵ -二氨基己酸酯;(S)- α,ϵ -二氨基己酸;2,6-二氨基己酸酯;2,6-二氨基己酸;6-氨基-左旋赖氨酸;6-氨基-L-正亮氨酸; α -赖氨酸; α -赖氨酸;左旋赖氨酸;L-2,6-二氨基己酸酯;L-2,6-二氨基己酸;Enisyl MeSH。

[0025] 代谢物“精氨酸”也称为(2S)-2-氨基-5-(氨基甲酰亚氨基)戊酸;(2S)-2-氨基-5-胍基戊酸;(S)-2-氨基-5-胍基戊酸;(S)-2-氨基-5-胍基戊酸;L-(+)-精氨酸;(S)-2-氨基-5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]戊酸酯;(S)-2-氨基-5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]戊酸;(S)-2-氨基-5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]戊酸酯;(S)-2-氨基-5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]戊酸;2-氨基-5-胍基戊酸酯;2-氨基-5-胍基戊酸;5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-L-正缬氨酸;L- α -氨基-D-胍基戊酸酯;L- α -氨基-D-胍基戊酸;L- α -氨基- δ -胍基戊酸酯;L- α -氨基- δ -胍基戊酸;N5-(氨基亚氨基甲基)-L-鸟氨酸。

[0026] 术语胰岛素抗性(IR)是其中细胞不能正常响应激素胰岛素的病理状况。当葡萄糖开始从饮食中(主要是)碳水化合物的消化释放到血流中时,身体产生胰岛素。在胰岛素反应性的正常条件下,该胰岛素响应触发葡萄糖被摄入到体细胞中以用于能量,并且抑制身体使用脂肪用于能量,从而导致血液中葡萄糖的浓度因此降低,即使在大量碳水化合物被消耗时也保持在正常范围内。然而,在胰岛素抗性期间,即使在存在胰岛素的情况下,过量的葡萄糖也不能被细胞充分吸收,从而导致血糖水平升高。IR是涉及2型糖尿病和前驱糖尿病的因素之一。

[0027] IR可通过不同的手段诊断:

[0028] ●空腹胰岛素水平:大于25mIU/L或174pmol/L的空腹血清胰岛素水平被认为是胰岛素抗性

[0029] ●葡萄糖耐量测试和Matsuda指数

[0030] ●稳态模型评估(HOMA),HOMA-IR的正常参考范围根据种族和性别而不同,并且必须为每个群体进行定义。

[0031] ●定量胰岛素敏感性检查指数(QUICKI)

[0032] ●高血胰岛素正常血糖钳

[0033] ●改进的胰岛素抑制测试

[0034] 术语“前驱糖尿病”描述空腹血液葡萄糖水平等于或高于5.6mmol/L血浆的状况,尽管还不足以被诊断为2型糖尿病。前驱糖尿病无病征或症状。患有前驱糖尿病的人患2型糖尿病和心血管(心脏和循环系统)疾病的风险更高。如果没有持续的生活方式改变,包括健康饮食、增加活动和体重减轻,约三分之一的前驱糖尿病患者将继续发展成2型糖尿病。存在两种前驱糖尿病症状:

[0035] ●葡萄糖耐量降低(IGT)是血液葡萄糖水平等于或高于5.6mmol/L血浆但不足以被分类为糖尿病的症状。葡萄糖耐量降低被定义为在75g口服葡萄糖耐量测试中140mg/dL至199mg/dL(7.8mmol至11.0mmol)的两小时葡萄糖水平,因此在ogtt中糖尿病的水平高于

11mmol。

[0036] ●空腹血糖异常 (IFG) 是血液葡萄糖水平在空腹状态下升高但不足以被分类为糖尿病的症状。空腹血糖异常定义为空腹患者的葡萄糖水平为100mg/dL至125mg/dL (5.6mmol/L至6.9mmol/L)。因此糖尿病高于6.9mmol。

[0037] ●有可能同时具有空腹血糖异常 (IFG) 和葡萄糖耐量降低 (IGT)。

[0038] 如本文所用,术语“参考值”可定义为在基本上健康的正常血糖群体的生物流体样品中测量的平均值。所述群体可具有小于5.6mmol/L的平均空腹葡萄糖水平。所述群体的平均年龄优选地与个体的平均年龄基本上相同。所述群体的平均BMI sds优选地与个体的平均BMI sds基本上相同。所述群体的平均体育活动水平优选地与个体的平均体育活动水平基本上相同。所述群体可具有与人类个体基本上相同的种族。所述群体可具有至少2个、5个、10个、100个、200个、500个或1000个个体。当个体是宠物时,所述群体可为基本上相同的品种。

[0039] 如在个体的生物流体样品中所测量的,术语“高水平的葡萄糖”或“高葡萄糖水平”被定义为等于或高于5.6mmol/L。

[0040] 术语“生物流体”可为例如人类血液 (尤其是人类血清、人类血浆)、尿液或间质液。

[0041] “超重”被定义为成人的BMI介于25和30之间。“体重指数”或“BMI”是指体重(千克)除以身高(米)的平方所得的比值。“肥胖”是指储存在动物 (尤其是人类和其它哺乳动物) 脂肪组织中的天然能量储备增至与某些健康症状或死亡率上升有关的程度的病症。“肥胖”被定义为成人的BMI大于30。成人的“正常体重”被定义为BMI为18.5至25,而“体重不足”可被定义为BMI小于18.5。体重指数 (BMI) 是用于确定儿童和青少年的儿童期超重和肥胖症的量度。儿童和青少年的超重被定义为达到或高于相同年龄和性别儿童和青少年的第85百分位并低于第95百分位的BMI。肥胖被定义为达到或高于相同年龄和性别儿童和青少年的第95百分位的BMI。儿童和青少年的正常体重被定义为达到或高于相同年龄和性别儿童和青少年的第5百分位并低于第85百分位的BMI。儿童和青少年的体重不足被定义为低于相同年龄和性别儿童和青少年的第5百分位的BMI。BMI是用人的体重(千克)除以身高(米)的平方计算得出的。对于儿童和青少年,BMI是特定于年龄和性别的并且通常被称为年龄的BMI。儿童的体重状况使用BMI的特定于年龄和性别的百分位数而不是用于成人的BMI类别来确定。这是因为儿童的身体成分随着年龄而有所不同,并且男孩和女孩之间也不同。因此,儿童和青少年的BMI水平需要相对于相同年龄和性别的其它儿童来表达。

[0042] 术语“个体”优选地为人类个体或可为宠物个体,例如猫、狗。在一个实施方案中,个体是男性个体。在一个实施方案中,个体是女性个体。

[0043] 术语“基本上”被认为是指50%或更大,更优选地为75%或更大,或更优选地为90%或更大。当涉及值或量或百分比时,术语“约”或“大约”是指涵盖与指定值、量或百分比之间的变化,在一些实施方案中涵盖±20%的变化,在一些实施方案中涵盖±10%的变化,在一些实施方案中涵盖±5%的变化,在一些实施方案中涵盖±1%的变化,在一些实施方案中涵盖±0.5%的变化,并且在一些实施方案中涵盖±0.1%的变化。

具体实施方式

[0044] 本发明还涉及用于促进处于发展胰岛素抗性风险的个体的代谢健康的组合物。

- [0045] 本发明还涉及用于促进处于发展糖尿病风险的个体的代谢健康的组合物。
- [0046] 本发明还涉及用于促进处于发展胰岛素抗性和糖尿病风险的个体的代谢健康的组合物。
- [0047] 本发明也涉及用于预防个体的胰岛素抗性的组合物。
- [0048] 本发明也涉及用于预防个体的胰岛素抗性的增加的组合物。
- [0049] 本发明也涉及用于预防或治疗个体的糖尿病的组合物。
- [0050] 本发明也涉及一种组合物,该组合物用于(i)预防或预防个体的胰岛素抗性的增加;以及(ii)预防或治疗个体的糖尿病。
- [0051] 在一个实施方案中,个体是人类个体。在一个实施方案中,人类个体是儿童。在一个实施方案中,人类个体是青少年。在一个实施方案中,人类个体是成年人。
- [0052] 该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物。
- [0053] 该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物、以及任选地至少一种另外的活性剂,该至少一种另外的活性剂选自N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸、或精氨酸、或所述另外的活性剂的衍生物。
- [0054] 在一些实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸、至少一种甘氨酸和至少一种选自N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸或精氨酸的另外的活性剂。
- [0055] 在一些实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸、至少一种甘氨酸和至少两种选自N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸或精氨酸的另外的活性剂。
- [0056] 在一个实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸、至少一种甘氨酸和另外的活性剂N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸和精氨酸。
- [0057] 在一些实施方案中,该组合物用于治疗或预防如本文所述的至少一种另外的身体状况。
- [0058] 在一些实施方案中,该组合物用于治疗或预防至少一种另外的身体状况,其中所述身体状况是炎性疾病。在一个实施方案中,所述炎性疾病在青少年期男性中被治疗或预防。在一个实施方案中,所述青少年期男性为13岁或14岁。在一个实施方案中,所述组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或衍生物、以及任选地至少一种赖氨酸。
- [0059] 在一些实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物、以及至少一种赖氨酸或其衍生物的组合,该组合物用于治疗或预防至少一种选自如下的身体状况:低效脂解,诸如高基础脂解、低刺激脂解或与低效脂解相关的病症。
- [0060] 在一些实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和赖氨酸的组合,该组合物用于促进和维持有效的皮下脂肪细胞脂解和脂肪酸代谢。
- [0061] 在一些实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和赖氨酸的组合,该组合物用于治疗或预防至少一种选自高HOMA-IR、高空腹葡萄糖和高胰岛素的身体状况。
- [0062] 在一些实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和赖氨酸的组合,该组合物用于治疗或预防至少一种身体状况,所述至少一种身体状况选自氧化应激、与氧化应激相关的病症、或与谷胱甘肽水平降低相关的病症。
- [0063] 在一些实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸

或其衍生物和赖氨酸的组合,该组合物用于治疗或预防至少一种身体状况,所述至少一种身体状况选自生长和发育期间高体重增加和相关的葡萄糖代谢紊乱、生长和发育期间高体脂增加和相关的葡萄糖代谢紊乱、生长和发育期间高中心肥胖和相关的葡萄糖代谢紊乱。

[0064] 在另一个实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种赖氨酸或其衍生物的组合,该组合物用于在患有肥胖症或糖尿病中的至少一者的个体中增强反应性氧物质的代谢、改善葡萄糖控制和/或改善肌肉功能。

[0065] 在另一个实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种精氨酸或其衍生物的组合,该组合物用于在患有肥胖症或糖尿病中的至少一者的个体中增强反应性氧物质的代谢、改善葡萄糖控制和/或改善肌肉功能。

[0066] 在另一个实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种N-乙酰基-半胱氨酸或其衍生物的组合,该组合物用于在患有肥胖症或糖尿病中的至少一者的个体中增强反应性氧物质的代谢、改善葡萄糖控制和/或改善肌肉功能。

[0067] 在另一个实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种赖氨酸或其衍生物的组合,该组合物用于改善患有肌肉减少症的个体的线粒体功能。患有肌肉减少症的个体可为在其它方面健康的或为少肌性肥胖。

[0068] 在另一个实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种精氨酸或其衍生物的组合,该组合物用于改善患有肌肉减少症的个体的线粒体功能。患有肌肉减少症的个体可为在其它方面健康的或为少肌性肥胖。

[0069] 在另一个实施方案中,该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种N-乙酰基-半胱氨酸或其衍生物的组合,该组合物用于改善患有肌肉减少症的个体的线粒体功能。患有肌肉减少症的个体可为在其它方面健康的或为少肌性肥胖。

[0070] 在一个实施方案中,本发明的组合物用于治疗或预防至少一种选自以下项的有害影响的身体状况:I型糖尿病、II型糖尿病、糖尿病并发症、胰岛素抗性、代谢综合征、血脂异常、超重、肥胖症、胆固醇水平升高、甘油三酯水平升高、脂肪酸水平升高、脂肪肝病、心血管疾病、肌病诸如他汀诱导的肌病、非酒精性脂肪性肝炎、高血压、动脉粥样硬化/冠状动脉疾病、应激后心肌损伤。

[0071] 在一个实施方案中,该组合物是根据本发明经由口服施用使用的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种另外的活性剂的组合,该至少一种另外的活性剂选自N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸或精氨酸。

[0072] 在一个实施方案中,该组合物是根据本发明在食物产品中施用使用的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种另外的活性剂的组合,该至少一种另外的活性剂选自N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸或精氨酸。

[0073] 在一个实施方案中,该组合物是根据本发明使用的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和N-乙酰基-半胱氨酸或其官能衍生物的组合,其中二肽提供至少一种甘氨酸或其官能衍生物和至少一种N-乙酰半胱氨酸或其官能衍生物的至少一部分。

[0074] 这些化合物中的每一者可与其他化合物同时施用(即,作为单个单元)或以一定时

间间隔分开(即,以分开的单元)施用。

[0075] 在一个实施方案中,该组合物是根据本发明经由在相同组合物中作为单个单元施用使用的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种赖氨酸或其衍生物的组合。

[0076] 在一个实施方案中,该组合物是根据本发明经由在相同组合物中作为单个单元施用使用的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种精氨酸或其衍生物的组合。

[0077] 在一个实施方案中,该组合物是根据本发明经由在相同组合物中作为单个单元施用使用的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种N-乙酰基半胱氨酸或其衍生物的组合。

[0078] 在一个实施方案中,该组合物是根据本发明经由在独立单元中施用使用的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种赖氨酸或其衍生物的组合。

[0079] 在一个实施方案中,该组合物是根据本发明经由在独立单元中施用使用的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种精氨酸或其衍生物的组合。

[0080] 在一个实施方案中,该组合物是根据本发明经由在独立单元中施用使用的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种N-乙酰基半胱氨酸或其衍生物的组合。

[0081] 本发明的组合物以有效用于以下中的至少一者的量包含该组合:(i) 皮下脂肪细胞脂解和脂肪酸在代谢中的使用、低效脂解(高基础/低刺激)、与低效脂解相关的病症,(ii) 高HOMA-IR、高空腹葡萄糖和胰岛素、(iii) 氧化应激、与氧化应激相关的病症或与谷胱甘肽水平降低相关的病症,(iv) 生长和发育期间高体重增长和相关的葡萄糖代谢紊乱、生长和发育期间高体脂增加和相关的葡萄糖代谢紊乱、生长和发育期间高中心肥胖和相关的葡萄糖代谢紊乱。

[0082] 在一些实施方案中,本发明的组合物以有效用于以下中的至少一者的量包含该组合:(i) 与低效脂解相关的病症,(ii) 与高IR相关的病症,(iii) 与氧化应激相关的病症,(iv) 与生长和发育期间高体重增长以及相关的葡萄糖代谢紊乱相关的病症。

[0083] 在一个实施方案中,本发明的组合物是根据本发明使用的食物产品。

[0084] 本发明还涉及试剂盒,该试剂盒包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物、以及下列氨基酸中的至少一种:赖氨酸、精氨酸或N-乙酰基-半胱氨酸,或其衍生物,所述氨基酸用于混合以形成本文所公开的一种或多种组合物和/或用于根据本发明的用途,例如在单独的容器中作为两种或更多种液体溶液或干粉。在一些实施方案中,这些化合物中的一种或多种化合物可以是分离的化合物。

[0085] 至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种N-乙酰基半胱氨酸或其官能衍生物的组合可由以下所公开的任一种组合物所提供:美国专利8,362,080、8,802,730和9,084,760(各自名称为“Increasing glutathione levels for therapy”)以及W02016/191468(名称为“Benefits of Supplementation with N-Acetylcysteine and Glycine to Improve Glutathione Levels”),以上专利各自全文以引用方式并入本文。

[0086] 因此,本发明的一个方面是一种组合物,该组合物包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物、以及以下氨基酸中的至少一种:赖氨酸、精氨酸或N-乙酰

基-半胱氨酸,或其衍生物,其量有效用于治疗或预防至少选自以下项的有害影响的病症:
(i) 皮下脂肪细胞脂解和脂肪酸在代谢中的使用、低效脂解(高基础/低刺激)、与低效脂解相关的病症,或(ii) 高HOMA-IR、高空腹葡萄糖和胰岛素,或(iii) 氧化应激、与氧化应激相关的病症或与谷胱甘肽水平降低相关的病症,或(iv) 生长和发育期间高体重增长和相关的葡萄糖代谢紊乱、生长和发育期间高体脂增加和相关的葡萄糖代谢紊乱、生长和发育期间高中心肥胖和相关的葡萄糖代谢紊乱。

[0087] 本发明还整体涉及用于促进代谢健康的方法,特别是在处于发展胰岛素抗性和/或糖尿病风险的个体中。

[0088] 本发明也涉及用于预防或预防胰岛素抗性的增加的方法。

[0089] 本发明也涉及用于预防或治疗糖尿病的方法。

[0090] 本发明也涉及一种方法,该方法用于(i) 预防或预防胰岛素抗性的增加;以及(ii) 预防或治疗糖尿病。

[0091] 在一个实施方案中,个体是人类个体。在一个实施方案中,人类个体是儿童。在一个实施方案中,人类个体是青少年。在一个实施方案中,人类个体是成年人。

[0092] 本发明还整体涉及用于促进处于发展胰岛素抗性和糖尿病风险的人类个体的健康脂肪代谢的方法。

[0093] 本发明的方法包括施用至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和任选地至少一种另外的活性剂的组合,该至少一种另外的活性剂选自N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸或精氨酸。

[0094] 在一些实施方案中,该方法用于治疗或预防低效脂解,诸如高基础脂解、低刺激脂解或与低效脂解相关的病症,所述方法包括施用有效量的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和赖氨酸的组合。

[0095] 在一些实施方案中,用于促进健康脂肪代谢的方法包括促进和维持健康皮下脂肪细胞脂解和脂肪酸代谢,所述方法包括施用有效量的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和赖氨酸的组合。

[0096] 在一些实施方案中,该方法用于治疗或预防至少一种选自高HOMA-IR、高空腹葡萄糖和高胰岛素的身体状况,所述方法包括施用有效量的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和赖氨酸的组合。

[0097] 在一些实施方案中,该方法用于治疗或预防至少一种身体状况,所述至少一种身体状况选自氧化应激、与氧化应激相关的病症、或与谷胱甘肽的水平降低相关的病症,所述方法包括施用有效量的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和赖氨酸的组合。

[0098] 在一些实施方案中,该方法用于治疗或预防至少一种身体状况,所述至少一种身体状况选自生长和发育期间高体重增长和相关的葡萄糖代谢紊乱、生长和发育期间高体脂增长和相关的葡萄糖代谢紊乱、生长和发育期间高中心肥胖和相关的葡萄糖代谢紊乱,所述方法包括施用有效量的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和赖氨酸的组合。

[0099] 在另一个实施方案中,该方法用于增强患有肥胖症或糖尿病中的至少一者的个体的反应性氧物质的代谢、改善葡萄糖控制和/或改善肌肉功能,所述方法包括向个体施用有

效量的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种赖氨酸或其衍生物的组合。

[0100] 在另一个实施方案中,该方法用于增强患有肥胖症或糖尿病中的至少一者的个体的反应性氧物质的代谢、改善葡萄糖控制和/或改善肌肉功能,所述方法包括向个体施用有效量的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种精氨酸或其衍生物的组合。

[0101] 在另一个实施方案中,该方法用于增强患有肥胖症或糖尿病中的至少一者的个体的反应性氧物质的代谢、改善葡萄糖控制和/或改善肌肉功能,所述方法包括向个体施用有效量的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种N-乙酰基-半胱氨酸或其衍生物的组合。

[0102] 在另一个实施方案中,该方法用于改善患有肌肉减少症的个体的线粒体功能,所述方法包括向个体施用有效量的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种赖氨酸或其衍生物的组合。患有肌肉减少症的个体可为在其它方面健康的或为少肌性肥胖。

[0103] 在另一个实施方案中,该方法用于改善患有肌肉减少症的个体的线粒体功能,所述方法包括向个体施用有效量的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种精氨酸或其衍生物的组合。患有肌肉减少症的个体可为在其它方面健康的或为少肌性肥胖。

[0104] 在另一个实施方案中,该方法用于改善患有肌肉减少症的个体的线粒体功能,所述方法包括向个体施用有效量的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种N-乙酰基-半胱氨酸或其衍生物的组合。患有肌肉减少症的个体可为在其它方面健康的或为少肌性肥胖。

[0105] 在一个实施方案中,该方法用于治疗或预防至少一种选自以下项的有害影响的身体状况:I型糖尿病、II型糖尿病、糖尿病并发症、胰岛素抗性、代谢综合征、血脂异常、超重、肥胖症、胆固醇水平升高、甘油三酯水平升高、脂肪酸水平升高、脂肪肝病、心血管疾病、肌病诸如他汀诱导的肌病、非酒精性脂肪性肝炎、高血压、动脉粥样硬化/冠状动脉疾病、应激后心肌损伤。

[0106] 在一个实施方案中,该至少一种甘氨酸或其衍生物选自L-甘氨酸、L-甘氨酸乙酯、D-烯丙基甘氨酸;N-[双(甲硫基)亚甲基]甘氨酸甲酯;Boc-烯丙基-Gly-OH(二环己基铵)盐;Boc-D-Chg-OH;Boc-Chg-OH;(R)-N-Boc-(2'-氯苯基)甘氨酸;Boc-L-环丙基甘氨酸;Boc-L-环丙基甘氨酸;(R)-N-Boc-4-氟苯基甘氨酸;Boc-D-炔丙基甘氨酸;Boc-(S)-3-噻吩基甘氨酸;Boc-(R)-3-噻吩基甘氨酸;D-α-环己基甘氨酸;L-α-环丙基甘氨酸;N-(2-氟苯基)-N-(甲磺酰基)甘氨酸;N-(4-氟苯基)-N-(甲磺酰基)甘氨酸;Fmoc-N-(2,4-二甲氧基苄基)-Gly-OH;N-(2-糠酰基)甘氨酸;L-α-新戊基甘氨酸;D-炔丙基甘氨酸;肌氨酸;Z-α-磷酸基甘氨酸三甲酯、以及它们的混合物。

[0107] 在一个实施方案中,口服施用至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种另外的活性剂诸如N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸或精氨酸的组合。

[0108] 在一个实施方案中,至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种另外的活性剂诸如N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸或精氨酸的组合在食物产品中施

用。

[0109] 在一个实施方案中,至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种另外的活性剂诸如N-乙酰基-半胱氨酸、赖氨酸、或精氨酸的组合在包含二肽的组合物中施用,该二肽提供至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种N-乙酰基半胱氨酸或其衍生物的至少一部分。

[0110] 在一个实施方案中,至少一种组氨酸或其官能衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种赖氨酸或其衍生物在相同的组合物中施用。

[0111] 在一个实施方案中,至少一种组氨酸或其官能衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种精氨酸或其衍生物在相同的组合物中施用。

[0112] 在一个实施方案中,至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种N-乙酰基半胱氨酸或其衍生物在相同的组合物中施用。

[0113] 在一个实施方案中,至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种赖氨酸或其衍生物在相对于组合的其余部分不同的组合物中施用。

[0114] 在一个实施方案中,至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种精氨酸或其衍生物在相对于组合的其余部分不同的组合物中施用。

[0115] 在一个实施方案中,至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物和至少一种N-乙酰基半胱氨酸或其衍生物在相对于组合的其余部分不同的组合物中施用。

[0116] 成人(例如,从出生起至少十八岁)的“体重管理”意指个体在食用该组合物一周后,优选地在食用该组合物一个月后,更优选地在食用该组合物一年后具有相对于开始食用该组合物时的其体质指数(BMI)大致相同的BMI。较年轻个体的“体重管理”是指在食用该组合物一周后,优选地在食用该组合物一个月之后,更优选地在食用该组合物一年之后,关于对应年龄的个体的BMI为相对于开始食用该组合物时其BMI百分位数大致相同的百分位数。

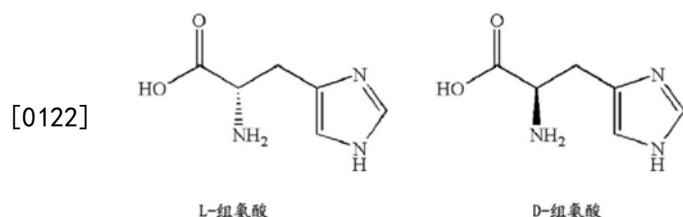
[0117] 在一个相关实施方案中,个体的体重管理的方法包括向个体施用组合物,该组合物包含有效量的至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物以及以下氨基酸中的至少一者的组合:赖氨酸、精氨酸或N-乙酰基-半胱氨酸或其衍生物。

[0118] 例如,可将包含至少一种组氨酸或其衍生物、至少一种甘氨酸或其衍生物以及以下氨基酸中的至少一者:赖氨酸、精氨酸或N-乙酰基-半胱氨酸或其衍生物的组合的组合物施用给正在管理其体重或正在进行体重减轻计划的个体。体重减轻计划可包括例如体重减轻饮食(例如,以下中的一者或多者:低脂肪饮食,例如少于20%的热量来自脂肪,优选少于15%的热量来自脂肪的饮食;低碳水化合物饮食,例如少于20%的热量来自碳水化合物的饮食;低热量饮食,例如相对于个体此前的餐前摄入而言每日热量较少的饮食,或者相对于相似体型的普通人而言每日热量较少的饮食;或者极低热量饮食,例如每日800kcal(3,300kJ)或更少的饮食)。除此之外或者作为另一种选择,体重减轻计划可包括体重减轻训练方案(例如耐力训练和/或力量训练)。

[0119] 该方法可包括鉴定需要重量管理或重量损失的个体和/或鉴定肥胖或超重的个体,例如在组合物初始施用之前。

[0120] 在本文所公开的组合物和方法的每一者中,组合物优选地为食物产品,包括食物添加剂、食物配料、功能性食物、膳食补充剂、医疗食物、营养品或食物补充剂。

[0121] 组氨酸是化学名为2-氨基-3-(3H-咪唑-4-基)丙酸的氨基酸。组氨酸以两种对映体形式L-组氨酸和D-组氨酸存在,如下所示:



[0123] 本文中对通用术语“组氨酸”的提及包括对映体的任何scalemic或外消旋混合物(其中scalemic混合物包含任何相对比例的对映体并且外消旋混合物包含比率为50:50的对映体)以及L-组氨酸和/或D-组氨酸。本文对各个对映体的引用仅特定针对该对映体。当提供scalemic混合物时,混合物优选地包含比D-组氨酸更多的L-组氨酸,更优选地混合物主要包含L-组氨酸。例如,scalemic混合物可包含按重量计至少60%,更优选地至少75%,甚至更优选地至少90%的L-组氨酸。本文提及的通用术语“组氨酸”还包括所有互变异构形式。优选地,组氨酸为L-组氨酸和/或其衍生物。L-组氨酸天然存在,并且易于从天然来源获得。

[0124] 组氨酸可使用有机化学的标准程序由合适的起始物质合成,或者可使用熟知的程序从天然来源分离。组氨酸的特定对映体的合成或分离可通过本领域熟知的有机化学标准技术进行,例如通过从光学活性起始物质合成或通过外消旋形式的拆分(例如通过合适的熟知技术)。

[0125] L-组氨酸可例如分离自任何合适的来源,诸如肉、家禽肉、乳品、鱼、稻、小麦和黑麦。

[0126] 组氨酸可作为固体或半固体,优选地作为粉末提供。

[0127] 组氨酸的任何合适的衍生物均可用于本发明,前提条件是该衍生物适于包含在药物组合物中并提供如本文所讨论的所需药理效果。可使用组氨酸及其合适衍生物的组合。组氨酸的衍生物可使用有机化学的标准程序由合适的原料合成,或者可使用熟知的程序从天然来源分离。

[0128] 组氨酸的合适衍生物可主要包含组氨酸核心,其中对组氨酸核心的官能团进行微小修饰。例如,本文提及组氨酸的衍生物包括衍生自组氨酸(即,具有组氨酸核心)的化合物,其中组氨酸核心的羧酸或氨基基团被衍生成包括取代基或另选的官能团。例如,其中羧酸基团的羟基被衍生化的合适衍生物可包括酯(诸如通过羧酸与醇(诸如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)反应形成的酯)。其中氨基基团被衍生化的合适衍生物可包括二烷基胺或三烷基胺(诸如通过氨基基团与卤化烷反应形成的二烷基胺或三烷基胺)。

[0129] 组氨酸的另外合适衍生物包括组氨酸的肽,诸如包括2个或更多个组氨酸单元,例如2至20个组氨酸单元,特别是2至10个组氨酸单元或7至10个组氨酸单元,或例如20个或更多个组氨酸单元的肽。特定的此类衍生物可为组氨酸的二肽和三肽。

[0130] 组氨酸的另外合适衍生物包括组氨酸和一个或多个另外的氨基酸的肽,诸如包括2个或更多个组氨酸/另外的氨基酸单元,例如2至20个组氨酸/另外的氨基酸单元,特别是2至10个组氨酸/另外的氨基酸单元或7至10个组氨酸/另外的氨基酸单元,或例如20个或更多个组氨酸/另外的氨基酸单元的肽。特定的此类衍生物可为二肽和三肽,诸如组氨酸和β-

丙氨酸的二肽(也称为肌肽)。

[0131] 另外的合适衍生物可包括例如组氨酸的可药用的盐或前药以及如上所述的官能化化合物或多肽。所谓术语前药是指在个体中例如在温血动物诸如人中分解以释放组氨酸和/或其衍生物的化合物。前药的示例可包括体内可裂解的酯衍生物,例如上文所述的那些。合适的可药用的盐和前药基于合理的医学判断,即适于施用给个体,例如温血动物诸如人,而没有不期望的药理活性并且没有不适当的毒性。合适的可药用的盐的示例包括与无机酸或有机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸)形成的酸加成盐。

[0132] 在如本文所述的本发明的所有方面,组氨酸的任何衍生物优选地选自组氨酸的肽(特别是组氨酸的二肽和三肽)、组氨酸和一个或多个另外的氨基酸的肽(特别是二肽和三肽,例如肌肽)以及组氨酸的可药用的盐中的一者或多者。更优选地,组氨酸的任何衍生物选自组氨酸的二肽或三肽、组氨酸和一种或多种另外的氨基酸的二肽或三肽(例如肌肽)、以及组氨酸的可药用的盐中的一者或多者。甚至更优选地,组氨酸的任何衍生物为组氨酸的可药用的盐。

[0133] 最优选地,在如本文所述的本发明的所有方面,活性成分为组氨酸,更优选地L-组氨酸。换言之,本发明优选地提供如本文所述的组氨酸(更优选地L-组氨酸),以用于维持和/或改善个体的皮肤的屏障功能,以及用于预防如本文所述的皮肤障碍(尤其是炎性皮肤病,更具体地讲慢性炎性皮肤病,甚至更具体地讲特应性皮炎),以及如本文所述的包含组氨酸(更优选地L-组氨酸)的药物组合物和营养产品。

[0134] 赖氨酸、其异构体形式(单独的L-或D-,或它们之间的各种组合)、其盐和短低聚物(最优选地至多M.W.1000)及其盐,衍生物(例如,乙酰基赖氨酸/低聚赖氨酸)作为活性成分(具有或不具有一种或多种添加剂)可根据本发明使用。

[0135] 甘氨酸优选地为L-甘氨酸和/或L-甘氨酸乙酯。合适的甘氨酸官能衍生物的非限制性示例包括D-烯丙基甘氨酸;N-[双(甲硫基)亚甲基]甘氨酸甲酯;Boc-烯丙基-Gly-OH(二环己基铵)盐;Boc-D-Chg-OH;Boc-Chg-OH;(R)-N-Boc-(2'-氯苯基)甘氨酸;Boc-L-环丙基甘氨酸;Boc-L-环丙基甘氨酸;(R)-N-Boc-4-氟苯基甘氨酸;Boc-D-炔丙基甘氨酸;Boc-(S)-3-噻吩基甘氨酸;Boc-(R)-3-噻吩基甘氨酸;D-a-环己基甘氨酸;L-a-环丙基甘氨酸;N-(2-氟苯基)-N-(甲磺酰基)甘氨酸;N-(4-氟苯基)-N-(甲磺酰基)甘氨酸;Fmoc-N-(2,4-二甲氧基苄基)-Gly-OH;N-(2-糠酰基)甘氨酸;L-a-新戊基甘氨酸;D-炔丙基甘氨酸;肌氨酸;Z-a-膦酰基甘氨酸三甲酯,以及它们的混合物。

[0136] 在一个实施方案中,甘氨酸和N-乙酰半胱氨酸均可以二肽的形式提供,诸如N-乙酰半胱氨酸基甘氨酸或半胱氨酸基甘氨酸。

[0137] 该组合可每周施用至少一天,优选地每周至少两天,更优选地每周至少三天或四天(例如,每隔一天),最优选地至少每周五天、每周六天或每周七天。施用时间段可为至少一周,优选地至少一个月,更优选地至少两个月,最优选地至少三个月,例如至少四个月。在一个实施方案中,投配是至少每天进行的;例如,受试者可每天接受一次或多次剂量。在一些实施方案中,施用持续达个体的剩余寿命。在其他实施方案中,施用发生直到没有医学病症的可检测症状保留。在具体的实施方案中,施用发生直到至少一种症状的可检测的改善发生,并且在另外的情况下继续保持改善。

[0138] N-乙酰基半胱氨酸或其官能衍生物可以约0.1毫克-100毫克(mg)N-乙酰基半胱氨酸

酸或其官能衍生物/千克(kg)个体体重的量施用。甘氨酸或其官能衍生物可以约0.1毫克-100毫克(mg)甘氨酸或其官能衍生物/千克(kg)个体体重的量施用。

[0139] 本文所公开的组合物可口服地或非肠道地施用给个体。非肠道施用的非限制性示例包括静脉内、肌内、腹膜内、皮下、关节内、滑膜内、眼内、鞘内、局部和吸入。因此,组合物形式的非限制性示例包括天然食物、加工食物、天然果汁、浓缩物和提取物、可注射溶液、微胶囊、纳米胶囊、脂质体、膏剂、吸入形式、鼻喷剂、滴鼻剂、滴眼剂、舌下片剂和缓释制剂。

[0140] 本文所公开的组合物可使用多种制剂中的任一种制剂来进行治疗性施用。更具体地,药物组合物可包含合适的药学上可接受的载体或稀释剂,并且可以配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂,诸如片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、软膏剂、溶液、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶、微球和气溶胶剂。因此,组合物的施用可以多种方式实现,包括口服、经颊、经直肠、肠胃外、腹膜内、皮内、透皮和气管内施用。活性剂可在施用后为全身性的,或者可通过使用局部施用、壁内施用或使用植入物而局部化,该植入物作用以将活性剂量保持在植入部位处。

[0141] 在药物剂型中,化合物可作为其药学上可接受的盐施用。它们也可与其他药物活性化合物适当地联合使用。以下方法和赋形剂仅仅是示例性的,而决不是限制性的。

[0142] 就口服制剂而言,化合物可单独使用或与适当的添加剂组合使用以制备片剂、散剂、颗粒剂或胶囊剂,例如与常规添加剂,诸如乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉组合使用;与粘合剂,诸如结晶纤维素、纤维素官能衍生物、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶组合使用;与崩解剂,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠组合使用;与润滑剂,诸如滑石或硬脂酸镁组合使用;并且如果需要的话,与稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂和调味剂组合使用。

[0143] 可通过以下方式将化合物配制成用于注射的制剂:将这些化合物溶解、悬浮或乳化于水性或非水性溶剂(诸如植物油或其他类似的油、合成脂族酸甘油酯、高级脂族酸的酯或丙二醇)中;并且如果需要的话,将这些化合物与常规添加剂(诸如增溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂)一起使用。

[0144] 这些化合物可用于要通过吸入施用的气溶胶制剂中。例如,可将化合物配制成加压的可接受推进剂,诸如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等。

[0145] 此外,这些化合物可通过与多种碱(诸如乳化碱或水溶性碱)混合而制成栓剂。化合物可通过栓剂经直肠施用。栓剂可包含媒介物,诸如可可脂、卡波蜡(carbowax)和聚乙二醇,该媒介物在体温下融化,但在室温下固化。

[0146] 可提供用于口服或直肠施用的单位剂型,诸如糖浆剂、酏剂和混悬剂,其中每个剂量单位(例如茶匙、药匙(tablespoonful)、片剂或栓剂)含有预定量的组合物。类似地,用于注射或静脉内施用的单位剂型可包含在作为无菌水、生理盐水或另一种药学上可接受的载体中的溶液的组合物中的化合物,其中每种剂量单位,例如mL或L,含有预定量的含有这些化合物中的一种或多种化合物的组合物。

[0147] 应当理解,对本文所述的目前优选的实施方案作出的各种变化和修改对于本领域的技术人员将为显而易见的。可在不脱离本发明主题的实质和范围且不减弱其预期优点的前提下作出这些变化和修改。因此,此类变化和修改旨在由所附权利要求书涵盖。

[0148] 在本发明的一个方面,饮食的改变与体育活动计划管理相关。所述体育活动计划

应适应于个体的身体成分、医疗状况和年龄,旨在减轻体重或管理体重,以及改善身体脂肪质量和瘦质量,以获得最佳葡萄糖管理结果。

[0149] 例如,该解决方案可为体育活动计划的一部分,该计划使用学生的所有机会进行体育活动,满足国家建议的每天体育活动分钟数(例如,每天60分钟的中度到剧烈体育活动)。例如,该计划可遵循针对儿童和青少年体育活动的公共健康指导方针(例如,英国国家健康与保健卓越研究所:<https://www.nice.org.uk/guidance>)。

[0150] 实施例

[0151] 实施例1

[0152] 研究中使用的方法

[0153] 研究群体

[0154] EarlyBird糖尿病研究纳入了1995/1996年出生的同期群,于2000/2001年招募,当时儿童年龄为5岁(307个儿童,170个男孩)。来自EarlyBird同期群的数据集合由从5岁至16岁每年测量的若干临床和人体测量变量组成。该研究根据第二次赫尔辛基宣言(Declaration of Helsinki II)的道德准则执行;道德批准由普利茅斯地方研究道德委员会(Plymouth Local Research Ethics Committee) (1999年)授予,父母出具书面同意书并且儿童口头同意。

[0155] 跟踪在当一些年轻人群将开始从家移到他们自己的生活时的年龄时的良好的同期群保留。从2013年6月开始准备随访研究,并于2015年2月开始研究访问,直到2016年夏季为止。总共178名Earlybird参与者作为成人(平均年龄为20岁)完成该随访,其中数据是使用改编的研究方案收集的。

[0156] 人体测量参数

[0157] BMI来源于身高(Leicester身高测量;英国伦敦儿童生长基金会(Child Growth Foundation,London,U.K.))和体重(Tanita Solar 1632电子秤)的直接测量,以盲重复方式进行并取平均值。BMI SD评分根据英国1990年标准来计算。

[0158] 使用加速度计(Acti-Graph[之前为MTI/CSA])从5岁起每年进行体育活动测量。要求儿童在每个年度时间点连续佩戴加速度计7天,并且仅使用捕获至少4天的记录。

[0159] 使用通风流经罩技术(气体交换测量,英国曼彻斯特Nutren科技有限公司(Nutren Technology Ltd,Manchester,UK)),通过间接量热法测量静息能量消耗。据报告,性能测试显示在测量氧气消耗方面的平均误差为 $0.3 \pm 2.0\%$,并且二氧化碳生产的平均误差为 $1.8 \pm 1\%$ 。在至少6小时的过夜空腹期之后,在安静的热中性室(20°C)中进行测量,以最小化归因于食物热效应的任何效应。收集至少10分钟的数据,并且计算呼吸商(RQ)作为基础代谢率(BMR)的指标。

[0160] 临床参数

[0161] 在过夜空腹期之后,每年将周边血液收集到EDTA管中,并保存在 -80°C 下。每年使用稳态模型评估程序(HOMA-IR)(其已在儿童中验证)由空腹血糖(Cobas Integra 700分析仪;罗氏诊断公司(Roche Diagnostics))和胰岛素(DPC IMMULITE)(与胰岛素原的交叉反应性,1%)测定胰岛素抗性(IR)。

[0162] 血清代谢组学

[0163] 将400 μL 血清与含有1mM的3-(三甲基甲硅烷基)-[2,2,3,3- 2H_4]-1-丙酸钠(TSP,

化学位移参考 $\delta H=0.0\text{ppm}$)的200 μL 氘代磷酸盐缓冲溶液0.6M KH_2PO_4 混合。将550 μL 混合物转移到5mm NMR管中。

[0164] 用配备5mm冷冻探针且温度为310K的Bruker Avance III 600MHz光谱仪(德国莱茵斯泰腾的布鲁克拜厄斯宾公司(Bruker Biospin, Rheinstetten, Germany))获取血清样品的 ^1H NMR代谢谱,并使用TOPSPIN (2.1版,德国莱茵斯泰腾的布鲁克拜厄斯宾公司(Bruker Biospin, Rheinstetten, Germany))软件包进行处理,如前所述。使用32次扫描和98000个数据点获得标准 ^1H NMR一维脉冲序列(具有水抑制)、Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG)自旋回波序列(具有水抑制)和扩散编辑序列。将光谱数据(从 $\delta 0.2$ 到 $\delta 10$)导入分辨率为22000个数据点的Matlab软件(R2013b版,美国马塞诸塞州纳蒂克的迈斯沃克公司(Mathworks Inc, Natwick MA)),并在去除溶剂峰后归一化为总面积。从后续分析中丢弃质量差或高度稀释的光谱。

[0165] 人类血浆的 ^1H -NMR光谱能够监测与甘油三酯、磷脂和胆固醇酯中存在的脂蛋白结合的脂肪酰基相关的信号,以及来自甘油三酯的甘油基和磷脂酰胆碱的胆碱头基的峰。此数据还涵盖血液中存在的主要低分子量分子的定量分析。基于内部数据库,整合了 ^1H CPMG NMR光谱上可分配的代谢物的代表性信号,包括天冬酰胺、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、2-酮丁酸、3-甲基-2-氧代乙酸、 α -酮异戊酸、(R)-3-羟基丁酸、乳酸、丙氨酸、精氨酸、赖氨酸、乙酸、N-乙酰糖蛋白、O-乙酰基糖蛋白、乙酰乙酸、谷氨酸、谷氨酰胺、柠檬酸、二甲基甘氨酸、肌酸、瓜氨酸、三甲胺、N-氧化三甲胺、牛磺酸、脯氨酸、甲醇、甘氨酸、丝氨酸、肌酸酐、组氨酸、酪氨酸、甲酸、苯丙氨酸、苏氨酸和葡萄糖。此外,在扩散编辑光谱中,整合了与不同脂质类别相关的信号,包括含有胆碱、VLDL亚型、不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸的磷脂。信号以对应于归一化为总代谢谱的峰面积的任意单位表达,这代表血清中代谢物浓度的相对变化。

[0166] 基于质谱的血清氨基酸的测定

[0167] 使用通过UPLC-MS/MS对人血浆和血清中的氨基酸进行的内部自动定量方法对所选样品进行血清氨基酸定量。简而言之,在沉淀、衍生化和稀释步骤之后,使样品经受液相色谱(Acquity I类,Waters),该液相色谱与质谱分析(Xevo TQ-XS三重四极杆,Waters)耦合。对于色谱分离,梯度由甲酸铵的流动相(0.55g/L甲酸铵的水溶液,0.1%甲酸)和丙酮化的第二流动相(乙腈0.1%甲酸)组成。由化合物与其相应内标的峰面积比计算分析物浓度。结果以 μM 表示。使用包括在MassLynx软件中的AA_quantitationmeth in TargetLynx功能对峰进行积分。

[0168] 统计学分析

[0169] 结果变量IR的分布是偏斜的,因此被对数变换以用于分析。对于实验性研究和主要研究分析,同时使用所有年龄的数据,使用混合效应建模来评估IR(HOMA-IR)与个体代谢物之间的关联,考虑年龄、BMI sds、体育活动和青春期时间表(APHV)。包括随机截取以及年龄(被分类以允许IR随时间的非线性变化)、性别、DEXA%脂肪、APHV、MVPA(中度至剧烈体育活动的分钟数)和单独代谢物(在单独的模型中)作为固定效应。

[0170] 本发明人对40名从5岁到14岁的参与者子集进行了第一项研究(实验性研究),并评估了150名从5岁到16岁的参与者的另一子集的可重复性(主要研究)。在实验性研究中,基于在介于5岁和14岁(20名男孩)之间的每个时间点具有完整的一组可供分析的样品(已

在5岁和14岁时按IR进行了分层)来选择40名个体。在主要研究中,150名个体被选择为包括在研究过程中的一个或多个时间点已显示空腹血糖异常的所有个体。这两项研究中只有28名儿童是共同的。将显示空腹血糖异常的个体进行性别匹配,从而选择105个男孩和45个女孩。

[0171] 为了进一步评估哪些IR相关代谢物可能是IR轨迹的早期指标,本发明人根据14-16岁范围内的低IR状态或高IR状态对主要研究人群进行分层。随意地,HOMA-IR分布的第91百分位被用作阈值以定义具有高IR状态的儿童。这里,混合效应建模用于评估IR和个别代谢物之间的关联。使用软件包lme4 (Bates, Maechler等人,2015)中的lmer函数在R软件(www.R-project.org)中建模并且使用在lmerTest软件包(Kuznetsova, Brockhoff等人,2016)中实施的Satterthwaite近似计算p值。

[0172] 实施例2

[0173] 代谢物浓度的测量

[0174] 实验性研究中儿童在5岁和14岁时的临床特征和人体测量特征汇总于表1中,并且主要研究中儿童在5岁、14岁和16岁时的临床特征和人体测量特征汇总于表2中。在这两种性别中,HOMA-IR均减小直到约8岁,其后是青春期期间增大,该趋势取决于峰值高度速度的时间表(年龄*APHV交互作用 $p < 0.001$)。IR也与BMI sds正相关($p < 0.001$)。

[0175] 表1:5岁和14岁的同期群的性别特征。

		男孩	女孩
年龄(岁)	5岁	5.1 (4.8 – 5.3)	4.8 (4.7 – 5.0)
	14岁	13.9 (13.6 – 14.1)	13.8 (13.7 – 14.1)
BMI sds	5岁	-0.04 (-0.50 – 0.72)	0.40 (0.04 – 0.80)
	14岁	0.43 (-0.13 – 1.29)	0.78 (-0.05 – 1.48)
中度至剧烈体育活动(分钟/天)	5岁	46.1 (34.1 – 67.1)	55.1 (44.9 – 62.5)
	14岁	52.4 (29.7 – 77.0)	42.7 (29.3 – 51.4)
在峰值高度速度下的年龄(岁)		13.4 (12.9 – 13.8)	11.9 (11.1 – 12.5)
IR (HOMA2-IR)	5岁	0.47 (0.37 – 0.84)	0.85 (0.34 – 1.02)
	14岁	1.25 (0.56 – 1.63)	0.98 (0.78 – 2.23)

[0177] 数据为中值(四分位数范围)

[0178] 表2:5岁、14岁和16岁的主要同期群的性别特征。

		男孩	女孩
[0179]	年龄 (岁)	5 岁 4.8 (4.7 – 5.0)	4.9 (4.8 – 5.1)
	14 岁	13.8 (13.6 – 14.0)	13.9 (13.8 – 14.0)
	16 岁	15.8 (15.6 – 16.0)	15.9 (15.8 – 16.1)
	BMI sds	5 岁 0.09 (-0.48 – 0.80)	0.36 (-0.49 – 1.16)
	14 岁	0.32 (-0.64 – 0.98)	0.85 (0.21 – 1.60)
	16 岁	0.44 (-0.31 – 1.32)	0.70 (0.03 – 1.60)
	中度至剧烈体育活动 (分钟/天)	5 岁 53.1 (41.6 – 64.1)	40.1 (31.9 – 51.6)
	14 岁	44.4 (30.7 – 63.14)	35.3 (18.4 – 50.4)
	16 岁	43.9 (22.5 – 58.6)	27.0 (16.8 – 40.9)
在峰值高度速度下的年龄 (岁)		13.0 (12.8 – 13.4)	11.6 (10.8 – 12.3)
	IR (HOMA2-IR)	5 岁 0.49 (0.22 – 0.74)	0.76 (0.60 – 1.00)
	14 岁	1.00 (0.79 – 1.47)	1.47 (1.00 – 1.70)
	16 岁	0.70 (0.23 – 1.16)	0.84 (0.23 – 1.18)

[0180] 数据为中值 (四分位数范围)

[0181] 同时使用所有年龄的数据,应用混合效应建模来评估HOMA-IR与个体代谢物之间的关联。在实验性研究中,包括BCAA、脂质和其它氨基酸的几种代谢物在纵向模型中显示出与HOMA-IR的显著关联 ($p < 0.05$),这与BMI sds、体育活动和青春期时间表无关,如表3所示。表4报告对主要研究同期群进行的相同分析的结果。

[0182] 表3:来自在实验性研究中检查代谢物和胰岛素抗性之间的关联的混合效应模型的估计值和p值 ($n=40$)

		代谢物	代谢途径	系数	SE	p 值
[0183]		柠檬酸	糖酵解相关	-0.132	0.028	0.000003
		磷脂	脂质	-0.131	0.031	0.000038
		3-D-羟基丁酸	酮体	-0.106	0.027	0.000126
		肌酸	有机酸	-0.095	0.029	0.001101
		脂质 (主要是 LDL, 脂肪酸 (CH ₂) _n 部分)	脂质	0.087	0.028	0.002272
		乳酸盐	糖酵解相关	0.067	0.025	0.007194
		赖氨酸	氨基酸	-0.060	0.027	0.025594
		组氨酸	氨基酸	-0.057	0.027	0.036010
		脂质 (主要是 VLDL, 脂肪酸 (CH ₂) _n 部分)	脂质	0.043	0.023	0.061526
		二甲基甘氨酸	氨基酸	-0.046	0.026	0.082072
		甘氨酸	氨基酸	0.007	0.030	0.818118

[0184] 表4:来自在主要研究中检查代谢物和胰岛素抗性之间的关联的混合效应模型的估计值和p值 ($n=150$)

	代谢物	代谢途径	系数	SE	p 值 (未经调整)
[0185]	柠檬酸	糖酵解相关	-0.188	0.021	<0.0001
	磷脂	脂质	-0.066	0.024	0.0067
	3-D-羟基丁酸	酮体	-0.092	0.018	<0.0001
	肌酸	有机酸	-0.142	0.023	<0.0001
	脂质 (主要是 LDL, 脂肪酸 (CH ₂) _n 部分)	脂质	0.133	0.023	<0.0001
	乳酸盐	糖酵解相关	0.101	0.019	<0.0001
	赖氨酸	氨基酸	-0.139	0.02	<0.0001
	组氨酸	氨基酸	-0.124	0.022	<0.0001
	脂质 (主要是 VLDL, 脂肪酸 (CH ₂) 部分)	脂质	-0.12	0.022	<0.0001
	二甲基甘氨酸	氨基酸	-0.118	0.021	<0.0001
	甘氨酸	氨基酸	-0.08	0.026	0.0023

[0186] 分析突出在氨基酸、酮体、糖酵解和脂肪酸代谢中特定代谢物在描述整个儿童期的 HOMA-IR 变化方面的重要性。据信这是具体代谢过程以纵向和连续方式对总胰岛素代谢变化的代谢贡献的首次报告。

[0187] 中央能量相关代谢物

[0188] 在实验性和主要研究同期群中,混合效应建模描述 IR 与柠檬酸盐和 3-D-羟基丁酸盐总体的逆关联 ($p < 0.001$),以及 IR 与乳酸盐的正关联 ($p < 0.01$)。主要研究的分析描述柠檬酸盐的统计意义上显著的年份相关性 (在 $r = 0.28$ 至 $r = 0.66$ 范围内, $p < 0.05$),而 3-D-羟基丁酸盐的统计意义上显著的年份相关性在 8 岁之前不显著,然后显著 (在 $r = 0.21$ 至 $r = 0.58$ 范围内, $p < 0.05$)。在主要研究中,柠檬酸盐在 5 岁和 16 岁之间的每个横截面时间点处与 IR 逆相关 (相关性在 $r = -0.21$ 至 $r = -0.52$ 的范围内, $p < 0.05$)。3-D-羟基丁酸盐显示出直到年龄的逆横截面相关性 (相关性在 $r = -0.21$ 至 $r = -0.53$ 的范围内, $p < 0.05$)。乳酸盐显示出与 IR 的正横截面相关性 (相关性在 $r = 0.13$ 至 $r = 0.45$ 的范围内, $p < 0.05$)。

[0189] 氨基酸代谢

[0190] 混合效应建模鉴定组氨酸、肌酸和赖氨酸与 IR 之间的统计意义上显著的逆关联 ($p < 0.05$),这在主要研究中重复 ($p < 0.001$)。每种代谢物还显示出与 IR 的逆横截面相关性,特别是在 9 岁和 14 岁之间 (相关性在 $r = -0.17$ 至 $r = -0.46$ 的范围内, $p < 0.05$)。

[0191] 与 IR 相关的脂质相关代谢物

[0192] 人类血清的 ¹H-NMR 光谱能够监测与甘油三酯、磷脂和胆固醇酯中存在的脂蛋白结合的脂肪酰基基团相关的信号,以及来自甘油三酯的甘油基和磷脂酰胆碱的胆碱头基的峰。

[0193] 此处,衍生自含胆碱磷脂中的甲基脂肪酰基基团的信号显示出与 IR 的逆关联,而衍生自 LDL 粒子中的甲基脂肪酰基基团的信号显示出与 IR 的正关联。脂质信号彼此高度相关 (在 5 岁和 13 岁之间, $r > 0.8$,并且在 14 岁处 $r = 0.6$)。这些关联也存在于主要研究中的混合效应模型和各个时间点两者。IR 和磷脂之间的横截面关联在 7 岁时是逆且统计意义上显著的 (相关性在 $r = -0.19$ 至 $r = -0.54$ 的范围内),而 LDL 粒子中 IR 和脂肪酰基基团之间的那些

横截面关联在7岁和14岁之间是正且统计意义上显著的(相关性在 $r=0.24$ 至 $r=0.41$ 的范围内)。虽然在实验性研究中不显著($p=0.06$),但VLDL粒子中的脂肪酰基基团在混合效应模型中显示出与IR的正关联,这与横截面关联一致,所述横截面关联在5岁时以及在7岁和14岁之间是正且统计意义上显著的(相关性在 $r=0.25$ 至 $r=0.46$ 的范围内)。

[0194] 实施例3

[0195] 指示青少年期较高HOMA-IR的代谢物

[0196] 对于随时间推移表现出与IR显著关联的每种代谢物,本发明人进一步评估其血清浓度是否提供了14-16岁范围内的低IR状态或高IR状态的信息。随意地,HOMA-IR分布的第91百分位被用作阈值以定义具有高IR状态的儿童(表5)。还进一步探索在对儿童期的HOMA-IR变化贡献最大的代谢物中哪些代谢物可以是青少年期较高HOMA-IR的更早且更具指示性的指标。

[0197] 表5:来自检查代谢物和HOMA-IR组之间的关联的混合效应模型的估计值和p值

	代谢物	p 值	p 值
		组差值	年龄: 组交互
[0198]	柠檬酸	<0.01	NS
	磷脂	<0.001	NS
	3-D-羟基丁酸	<0.05	NS
	脂质(主要是 LDL, 脂肪酸		NS
	(CH ₂) _n 部分)	<0.01	
	乳酸盐	<0.001	NS
	组氨酸	<0.05	NS
	赖氨酸	<0.01	NS
	脂质(主要是 VLDL, 脂肪		NS
	酸(CH ₂)部分)	<0.01	
	肌酸	0.56	<0.05
	甘氨酸	<0.01	NS
	肌酸:甘氨酸比率	<0.05	<0.001

[0199] 因此,在儿童期导致高HOMA-IR的最有影响的生化物质中,分析表明:

[0200] ●混合效应建模鉴定高IR状态与乳酸盐、LDL和VLDL粒子中的脂肪酰基基团、以及肌酸:甘氨酸比率之间随时间推移的显著正关联。

[0201] ●随着时间的推移,在高IR状态与柠檬酸盐、组氨酸、3-D-羟基丁酸盐、甘氨酸、肌酸、赖氨酸和磷脂之间发现了显著的负关联。

[0202] ●脂肪量(腰围)也是高IR组随时间推移而增加的统计学上显著的变量($p<0.001$),其中年龄和组之间存在显著的交互作用($p<0.001$)。

[0203] Mayer Davis等人最近报告,美国青少年(10岁至19岁)1型糖尿病和2型糖尿病的年发病率均显著增加(Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012, The New England Journal of Medicine, 376:1419-1429, 2017(青少年1型和2型糖尿病发病趋势, 2002-2012《新英格兰医学杂志》, 第376期, 第1419-1429页, 2017年))。众所周知,种族和民族群体之间存在着差异。如Mayer Davis等人所指出的,作为示例,这包括美国非西班牙裔白人以外的种族和民族群体中2型糖尿病发病率的相对较高增加。跨人

口统计学亚组的变化可反映导致糖尿病的遗传因素、环境因素和行为因素的不同组合。因此,应为提出的标志物相应地生成参考值。

[0204] 例如,在本研究同期群中,根据群体确定各组之间的变化倍数,并且在代表性年龄处提供(表6)。

[0205] 表6:与参考组相比,高HOMA-IR个体的变化倍数(百分比)

年龄	8.00	9.00	10.00	11.00	12.00	13.00	14.00	15.00	16.00
乳酸盐	11.68	4.89	11.50	8.52	13.14	13.50	12.01	18.69	13.19
赖氨酸	1.32	0.52	6.13	-2.77	-4.62	-0.02	-6.82	-3.61	2.47
柠檬酸	-4.66	-7.23	-5.50	-7.28	-6.13	-6.66	-16.67	-2.42	-1.07
肌酸	-10.87	0.28	-3.78	-13.86	-6.72	-0.57	-10.57	-3.43	2.83
甘氨酸	-3.83	-5.92	-7.94	-4.48	-10.02	-11.62	-15.75	-10.49	-6.74
组氨酸	2.99	-6.44	-1.70	-3.22	-3.96	-9.30	-8.46	-3.54	-5.27

[0207] 5岁的儿童超重或肥胖人群在青春期和青少年期保持并进一步发展为脂肪量过度增加和体重过度增加,并且具有比其它儿童更高的HOMA-IR。具体地讲,青少年期HOMA-IR的第91百分位数中的个体在9岁以上的血清中具有特别显著较低的组氨酸浓度,9岁以上对应于IR轨迹在各组之间发散的时间段。他们还在整个儿童期表现出更高的体脂和中心肥胖(腰围)。组氨酸状态与Earlybird群体的每个年龄的C反应蛋白水平负相关。

[0208] 我们的结果还描述了整个儿童期、成长和发育期间循环磷脂物质的重塑。这是在IR和T2D领域中详细记载的现象(Szymanska,Bouwman等人,2012),但不是儿童期的相关生长、发育和脂肪增加过量。磷脂物质的重塑通常与已在若干疾病中报道的与氧化应激相关的醚-脂质(成浆细胞)的浓度降低相关;所述疾病例如糖尿病、血管疾病和肥胖症。

[0209] 组氨酸和赖氨酸是氧化修饰的两个代表性靶。组氨酸对金属催化的氧化极其敏感,生成2-氧代-组氨酸及其环破裂产物,而赖氨酸的氧化生成羰基产物,诸如氨基己二酸半醛。另一方面,组氨酸和赖氨酸都是亲核氨基酸,因此容易被衍生自脂质过氧化的亲电试剂(诸如衍生自脂质过氧化的2-烯醛、4-羟基-2-烯醛和酮醛)修饰。组氨酸显示出对2-烯醛和4-羟基-2-烯醛的特定反应性,而赖氨酸是醛的普遍目标,从而生成各种类型的加合物。反应性醛与组氨酸和赖氨酸的共价结合与羰基反应性和蛋白质抗原性的出现相关。这些氨基酸中没有一个是成人肥胖个体中IR的报告标志物。

[0210] 由于低效脂解(高基础/低刺激)与未来体重增加和葡萄糖代谢受损相关,并且可构成治疗靶标(Arner,Andersson等人,2018),我们的观察结果表明,在生长和发育期间有独特的营养需求,以促进健康的脂肪代谢。在Earlybird同期群中,5岁时的超重儿童在整个儿童期保持超重,并且将在青春期发育和额外脂肪量的发育期间从10岁获得高IR状态。因此,我们对组氨酸、赖氨酸和精氨酸状态负关联的观察结果可指示生长和发育期间氧化应激和脂肪细胞脂解的潜在失调,这伴随着IR发展或有助于IR发展。

[0211] 推荐膳食摄入量:第10版(National Research Council.1989.推荐膳食摄入量:第10版.Washington,DC:美国国家科学院出版社(The National Academies Press)。 <https://doi.org/10.17226/1349>。)

[0212] ●组氨酸是婴儿的必需氨基酸,但直到最近才被证明是成人所需的(Cho等人,1984;Kopple和Swendseid,1981)。

[0213] ○对组氨酸的需求除婴儿期外尚未进行定量。需求值难以确定,因为缺陷症状仅在低摄入量的长时段之后发生。Kopple和Swendseid(1981)证实,当组氨酸摄入量小于2mg/kg/天时,氮平衡减少,并且当摄入量增加至4mg/kg/天时,氮平衡增加。WHO(1985)通过从婴儿需求外推估计可能的成人组氨酸需求介于每天8mg/kg和12mg/kg之间;该估计值可能是高的,但是安全的。

[0214] ○对于成人,以mg/kg/天为单位的需求介于8-12之间。

[0215] ○来自(Pencharz和Ball 2006),

[0216] ■对于2-10岁的儿童,以mg/kg/天为单位的需求为约12。

[0217] ■对于10至14岁的儿童或青少年,以mg/kg/天为单位的需求为约12。

[0218] 对于14-18岁的青少年,以mg/kg/天为单位的需求为约11。

[0219] ■对于成人,以mg/kg/天为单位的需求为约10。

[0220] ●精氨酸由哺乳动物合成,但其量不足以满足大多数物种的年幼的需求。虽然据信人类婴儿正常生长是不需要的,但早产婴儿对精氨酸的需求是未知的。当精氨酸以相对于其它氨基酸较小的量存在时(诸如在静脉内溶液或氨基酸混合物中),或者当肝功能受损时,精氨酸合成可能不足以实现尿素循环的充分功能(Heird等人,1972)。

[0221] ●从(Pencharz和Ball 2006)可知,对 α -氨基酸的要求由多种组分组成,即净掺入蛋白质中所需的量加上其它生物过程所需的量。具体地讲,以下需要显著量的氨基酸,即:(a)用于谷胱甘肽合成的半胱氨酸、谷氨酸盐和甘氨酸;(b)用于尿素循环活性的精氨酸,以及(c)用于肌酸合成的精氨酸、甘氨酸和甲硫氨酸。

[0222] ●赖氨酸是人类生命的每个阶段的必需氨基酸:

[0223] ○对于成人,以mg/kg/天为单位的需求为约12。

[0224] ○对于10-12岁的儿童,以mg/kg/天为单位的需求为约44。

[0225] ○对于2岁的儿童,以mg/kg/天为单位的需求为约64。

[0226] ○来自(Pencharz和Ball 2006),

[0227] ■对于2-10岁的儿童,以mg/kg/天为单位的需求为约35。

[0228] ■对于10至14岁的儿童或青少年,以mg/kg/天为单位的需求为约35。

[0229] ■对于14-18岁的青少年,以mg/kg/天为单位的需求为约33。

[0230] ■对于成人,以mg/kg/天为单位的需求为约30。

[0231] 实施例4

[0232] 青少年期氨基酸和HOMA-IR状态与成年期HOMA-IR状态相关

[0233] 对于胰岛素和HOMA-IR两者,使用spearman相关性分析,本发明人描述整个儿童期和青少年期从11岁起儿童和青少年中的胰岛素和HOMA-IR状态如何在统计学上与成人状态一致地显著相关(表7)。因此,对儿童期HOMA-IR变化贡献最大的代谢物是儿童期较高HOMA-IR的更多指标,是成年期高HOMA-IR状态的相关标志物。

[0234] 表7:儿童期个体参数与20岁时相同个体参数之间的Spearman相关系数

	读出 (N=141)	16岁	15岁	14岁	13岁	12岁	11岁
[0235]	胰岛素	0.2208 (p<0.001)	0.1893 (p<0.05)	0.3109 (p<0.001)	0.2579 (p<0.001)	0.1894 (p<0.05)	0.2126 (p<0.01)
	HOMA1	0.2366	0.1992	0.3142	0.2606	0.1904	0.2235
	IR	(p<0.01)	(p<0.05)	(p<0.001)	(p<0.001)	(p<0.05)	(p<0.01)

[0236] 图例:Spearman相关性分析,数据为r系数,p值,*95%CI,**99%CI,***99.9%CI

[0237]

[0238] 此外,在来自在15岁和20岁时收集的相同健康个体的血清样品中进行氨基酸的定量测量,以提供关于健康参考范围的指导。

[0239] 表8:参考个体组中的参考氨基酸浓度(N=168)

以微摩尔计的代谢物浓度(平均值±SD)			
标志物		第15年	第20年
[0240]	组氨酸	92 ± 14	90 ± 15
	赖氨酸	174 ± 39	177 ± 48
	甘氨酸	304 ± 67	279 ± 64

[0241] 实施例5

[0242] 青少年期氨基酸状态与炎症状态相关

[0243] 使用spearman相关性分析,本发明人描述青少年中赖氨酸、组氨酸、甘氨酸和肌酸:甘氨酸比率如何在与炎症的标志物C反应蛋白相关(CRP,表9和表10)。因此,儿童期与HOMA-IR状态相关的代谢物浓度也与炎症状态相关。具体地讲,与HOMA-IR负相关的赖氨酸、甘氨酸和组氨酸也与CRP负相关,而肌酸:甘氨酸比率与HOMA-IR和炎症状态正相关。

[0244] 表9:男性中代谢物与C反应蛋白之间的相关系数

年龄	13.00	14.00
[0245] 赖氨酸	-0.25 (p=0.08)	-0.24 (p=0.08)
甘氨酸	-0.32 (p=0.02)	-0.30 (p=0.03)
肌酸: 甘氨酸 比率	0.41 (p=0.003)	0.28 (p=0.046)
组氨酸	-0.21 (p=0.15)	-0.33 (p=0.01)

[0246] 表10:女性中代谢物和C反应蛋白之间的相关系数

[0247]	年龄	13.00	14.00
--------	----	-------	-------

赖氨酸	NS	NS
甘氨酸	NS	NS
肌酸:甘氨酸比率	0.51 (p=0.01)	0.39 (p=0.21)
组氨酸	NS	NS

[0248] Arner, P., D.P. Andersson, J. Backdahl, I. Dahlman and M. Ryden (2018). “通过低效皮下脂肪细胞脂解预测女性中的体重增长和葡萄糖代谢受损 (Weight Gain and Impaired Glucose Metabolism in Women Are Predicted by Inefficient Subcutaneous Fat Cell Lipolysis).” Cell Metab.

[0249] Bates, D., M. Maechler, B. Bolker and S. Walker (2015). “使用lme4拟合线性混合效应模型 (Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4).” Journal of Statistical Software 67(1):1-48.

[0250] Feng, R.N., Y.C. Niu, X.W. Sun, Q. Li, C. Zhao, C. Wang, F.C. Guo, C.H. Sun and Y. Li (2013). “组氨酸补充剂通过抑制患有代谢综合征的肥胖妇女的炎症来改善胰岛素抗性: 一项随机对照试验 (Histidine supplementation improves insulin resistance through suppressed inflammation in obese women with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial).” Diabetologia 56(5):985-994.

[0251] Kuznetsova, A., P.B. Brockhoff and R.H.B. Christensen (2016). “lmerTest: 线性混合效应模型中的测试 (lmerTest: Tests in Linear Mixed Effects Models). R软件包版本 2.0-30. <https://CRAN.R-project.org/package=lmerTest>.”

[0252] Niu, Y.C., R.N. Feng, Y. Hou, K. Li, Z. Kang, J. Wang, C.H. Sun and Y. Li (2012). “组氨酸和精氨酸与肥胖妇女的炎症和氧化应激相关 (Histidine and arginine are associated with inflammation and oxidative stress in obese women).” Br J Nutr 108(1):57-61.

[0253] Pencharz, P.B. and R.O. Ball (2006). “婴儿和儿童的氨基酸需求 (Amino acid requirements of infants and children).” Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 58:109-116; 讨论116-109.

[0254] Pinkney, J., A. Streeter, J. Hosking, M. Mohammad, A. Jeffery and T. Wilkin (2014). “儿童的肥胖症、慢性炎症和性激素结合球蛋白的青春前期下降: 与青春期时间表相关的证据 (Adiposity, chronic inflammation, and the prepubertal decline of sex hormone binding globulin in children: evidence for associations with the timing of puberty) (Earlybird 58).” J Clin Endocrinol Metab 99(9):3224-3232.

[0255] Szymanska, E., J. Bouwman, K. Strassburg, J. Vervoort, A.J. Kangas, P. Soinen, M. Ala-Korpela, J. Westerhuis, J.P. van Duynhoven, D.J. Mela, I.A. Macdonald, R.J. Vreeken, A.K. Smilde and D.M. Jacobs (2012). “具有中心肥胖症的健康群体中代谢物谱和体脂分布的性别依赖性关联: 朝向代谢组学诊断 (Gender-dependent associations of metabolite profiles and body fat distribution in a healthy population with central obesity: towards metabolomics diagnostics).” OMICS 16(12):652-667.