ω-3 多不饱和脂肪酸对 2 型糖尿病患者糖脂代谢的影响

王 锋, 杨立刚, 孙桂菊*

(东南大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 南京 210009)

摘 要: 2 型糖尿病已成为当前威胁全球人类健康最重要的慢性非传染性疾病之一。2 型糖尿病患者常伴有不同程度的脂代谢紊乱, 血脂异常可导致糖尿病多种并发症的发生, 最终威胁糖尿病患者的生命。近年来, ω-3 多不饱和脂肪酸对心血管疾病的保护效应成为医学及营养学界关注的热点, 然而在研究不同来源 ω-3 多不饱和脂肪酸, 特别是植物性来源 ω-3 多不饱和脂肪酸对 2 型糖尿病患者糖脂代谢的影响方面则要落后和迟缓一些。为此, 本文综述了不同来源 ω-3 多不饱和脂肪酸与 2 型糖尿病发病风险及其对 2 型糖尿病患者糖脂代谢的影响, 以期为推动 2 型糖尿病营养治疗提供参考。

关键词: ω-3 多不饱和脂肪酸; 2 型糖尿病; 糖脂代谢

Effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids on glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes

WANG Feng, YANG Li-Gang, SUN Gui-Ju*

(*Department of Nutrition and Food Hygiene*, *School of Public Health, Southeast University*, *Nanjing* 210009, *China*)

ABSTRACT: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is currently one of the most important chronic non-communicable diseases among global range of people. There existed significant disorder of lipid metabolism in patients with T2DM. The lipid metabolism disorder can cause multiple diabetes complications, all of which can be life threatening eventually. In recent years, the protective effects of ω-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) on cardiovascular disease have become a hot spot of concern among the medicine and nutrition community. However, researches in the effect of ω-3 PUFA coming from different sources, especially the plant-derived ω-3 PUFA, on glucose and lipid metabolism in population of T2DM started relatively late. This paper reviewed the relationship between risk of T2DM and ω-3 PUFA coming from different sources, as well as the effect of ω-3 PUFA on glucose and lipid metabolism in population of T2DM. The related information can serve as references of nutrition therapy for T2DM.

KEY WORDS: ω-3 polyunsaturated fatty acid; type 2 diabetes mellitus; glucose and lipid metabolism

---

基金项目: 江苏省 2015 年度普通高校研究生科研创新计划项目(KYLX15_0175)、国家自然科学基金项目(81573144)

Fund: Supported by the Graduate Research and Innovation Projects of Colleges in Jiangsu Province (KYLX15_0175) and the National Natural Science Foundation of China (81573144)

*通讯作者: 孙桂菊, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为营养与慢性病预防。E-mail: gjsun@seu.edu.cn

***Corresponding author:** SUN Gui-Ju, Professor, Southeast University, No.87, Dingjiaqiao Road, Gulou District, Nanjing 210009, China. E-mail: gjsun@seu.edu.cn

1 引 言

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)已成为当前威胁全球人类健康最重要的慢性非传染性疾病之一。按照美国糖尿病协会2010年制定的糖尿病诊断新标准，我国18 岁及以上成年人糖尿病患病率为 11.6%，约为 1.139 亿人[1]。2 型糖尿病约占糖尿病患者的 90%~95%, T2DM 患者常伴有脂代谢紊乱，可能是其发生发展的病理生理因素[2]。目前糖尿病患者血脂控制情况并不理想，我国学者的调查表明糖尿病患者血脂异常率接近 70%[3]，即使在美国也只有 20.8%的 T2DM 患者血脂控制水平能够达标[4]。因此糖尿病的治疗在控制血糖的同时，控制糖尿病患者的血脂水平是预防心血管并发症、提高糖尿病患者生活质量的重要措施和手段。

自 1978 年 Dyerberg 等[5]发表生活在格陵兰岛的爱斯基摩人尽管摄入大量的海洋脂类物质，但冠心病、心肌梗塞、血栓病等疾病发病率却很低的流行病学调查以来，关于 ω-3 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)的研究迅速发展，并成为目前 T2DM 营养干预研究的热点。本文综述了不同来源 ω-3 PUFA 与 T2DM 发病风险及其对 T2DM 患者糖脂代谢的影响，以期为推动 2 型糖尿病营养治疗提供参考。

2 ω-3 多不饱和脂肪酸

ω-3 PUFA 是指从甲基端数起，第一个不饱和双键在第三和第四碳原子之间的一系列脂肪酸。膳食中 ω-3 PUFA 分为动物性和植物性来源[6]。动物性来源以二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexenoic acid, DHA)为代表，多见于鱼、鱼油等海产品。植物性来源以 a-亚麻酸(alpha-linolenic acid, ALA)为代表，多见于亚麻籽油、紫苏油等。

ALA 属于必需脂肪酸，在体内以 ALA 为 ω-3 PUFA 的母体，通过一系列去饱和酶和碳链延长酶反应可转化成 EPA 和 DHA[7]。EPA 是前列腺素的前体物质，在脂氧化酶和环氧化酶的作用下可生成 PGE5、PGI3、LTB5、TXA3 等活性物质，调控机体诸多的生化反应，而 DHA 则是大脑、神经、视网膜等组织的主要结构物质。与海产来源的 EPA 和 DHA 相比, ALA 具有资源广泛、价格低廉、常与其他植物性活性物质共存等优势。

3 ω-3 PUFA 与 T2DM 发病风险

流行病学研究结果表明，膳食总 ω-3 PUFA 或鱼油摄入能够降低亚洲人群 T2DM 的发病风险[8-10]，但不影响甚至升高西方人群 T2DM 的发病风险[11-13]。多项 Meta 分析验证了海洋性来源的 ω-3 PUFA 可显著降低亚洲人群 T2DM 的发病风险，升高西方人群的发病风险[14,15]。亚洲 T2DM 患者与对照组相比具有更低的组织(血浆/血清/红细胞)DHA 和总 ω-3 PUFA 含量；而在西方人群中，T2DM 患者与对照组相比具有更高的组织总 ω-3 PUFA 含量和更低的组织 ALA 含量[16]。亚洲和西方人群对 ω-3 PUFA 的不同应答，可能是由于 T2DM 的发病除了受膳食等环境因素的影响，还与遗传因素有密切的关系。

针对 ALA 与 T2DM 发病风险的研究相对较少。Djoussé 等[17]对 3088 名老年人的研究发现血浆磷脂 ALA 含量高，发生糖尿病的风险低。亚麻酸、油酸和亚油酸也被确定为诊断餐后糖尿病的生物标志物，这些标志物的确定将为餐后高血糖症的早期发现和早期防治提供科学依据[18]。然而 Virtanen 等[19]使用 Cox 比例风险模型分析 2212 名男性血清和膳食 ALA 与 T2DM 发病风险的关系，结果并未发现其有关联。ALA 与 T2DM 发病风险还有待于大规模的前瞻性流行病学研究证实。

4 ω-3 PUFA 对 T2DM 患者糖脂代谢影响

4.1 EPA 和 DHA 对 T2DM 患者糖脂代谢影响

关于海洋性来源 EPA 和 DHA 对血脂影响的研究相对较多, Jacobson 等[20]对 6 项 EPA 和 DHA 作用的临床试验进行了综述，结果显示 EPA 能轻微降低 LDL 水平(-0.7%)，而 DHA 能升高 LDL 水平(+2.6%); DHA 和 EPA 都能显著降低 TG 水平，分别为(-22.4%)和(-15.6%)；DHA 和 EPA 均能升高 HDL 水平，分别为(+7.3%)和(+1.4%)。

针对 T2DM 患者的 EPA 和 DHA 干预研究也有不少报道，但研究结果不尽一致。一部分研究认为 EPA 和 DHA 不能影响 T2DM 患者的糖代谢，但对脂代谢有影响，例如 Annuzzi 等[21]研究了摄入鱼油对 T2DM 患者糖脂代谢的影响，结果发现空腹血糖和胰岛素敏感性未发生变化，但空腹血清 TG 下降，LDL-C 上升，血浆游离脂肪酸浓度与对照组类似，这与随后开展的两项 meta 分析结果较为一致[22,23]。然而也有研究显示 EPA 和 DHA 可以影响 T2DM 患者的糖代谢，例如 Mostad 等[24]发现未合并高甘油三酯血脂的 T2DM 患者，摄入大量的鱼油会适当上升血糖，降低胰岛素敏感性，血浆磷脂 EPA 和 DHA 上升，亚油酸降低，干预 9 周后会增加脂肪组织中 ω-3 PUFA 含量。日本学者 Ogawa 等[25]报道给予卧床的 T2DM 患者液体膳中添加 EPA 和 DHA, 3 个月后与未添加者相比血清中 EPA 含量增加，血糖、HbAlc 及 ApoB 降低，表明糖脂代谢得到改善。

2015 年，Yanai 等[15]对鱼和鱼油的摄入与糖尿病之间的关系进行了系统综述，发现摄入鱼油未影响胰岛素敏感性、胰岛素分泌、β 细胞功能或葡萄糖耐量。由此看来，鱼油对糖尿病患者糖代谢的作用仍需深入研究。

4.2 ALA 对 T2DM 患者糖脂代谢影响

关于植物性来源 ALA 对 T2DM 人群糖脂代谢干预研

究的报道较少[26]。2014 年在加拿大开展了针对糖尿病患者菜籽油(含 ALA 9.1%)面包干预研究，对照组为富含小麦纤维的低血糖指数面包，两组能量摄入相等(低能量 2000 kcal/d)，干预期 12 周，结果表明干预组血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C、TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 下降幅度大于对照组，而 HbAlc 下降更多[27]。对代谢综合症患者持续 6 个月给予富含油菜籽油的低能量膳食(ALA 含量为 3.5 g/d)后，血清 TC 和 LDL-C 均显著降低[28]。但这两项研究很难证明是 ALA 的单独作用，只能说明是与低能量的协同作用。在巴西的一项研究中，给予具有心血管危险因素人群低碳水化合物低能量膳食干预，一组给予 60 g 糙米粉，一组给予 60 g 亚麻籽粉，干预 6 周后，两组血清 TC、LDL-C 均降低，但只有亚麻籽粉组血清 TG 下降[29]。

另一项采用亚麻籽对糖尿病前期的超重和肥胖人群的干预结果表明，亚麻籽摄入可以降低血糖和胰岛素水平，提高胰岛素敏感性[30]。Hilpert 等[31]的研究结果则提示，ALA 实验膳食可显著增加糖尿病患者餐后 LpB:C 的浓度。

4.3　不同来源 ω-3 PUFA 对 T2DM 患者糖脂代谢影响的比较

目前关于不同来源 ω-3 PUFA 对 T2DM 人群糖脂代谢影响的比较研究鲜见报道。Lee 等[32]开展了玉米油、混合植物油(富含 ALA、γ-亚油酸和十八碳四烯酸)及鱼油对早期糖尿病和代谢综合征患者血脂等的对比研究，结果表明鱼油降低了血清中 TG、HbAlc，升高了 HDL-C 的水平，混合植物油降低了血清 TC 和 LDL-C 的水平，而玉米油干预前后各项指标无变化，各组血清瘦素和 C 反应蛋白均无变化，各组间的血清脂肪酸谱表现出明显差异。McManus 等[33]对 T2DM 患者进行了 3 个月的亚麻籽油和鱼油干预实验，结果发现亚麻籽油和鱼油组均未影响血糖、胆固醇、葡萄糖有效性和胰岛素分泌，但鱼油组降低了 TG 水平，并发现了不显著的降低胰岛素敏感性趋势。Goh 等[34]对 T2DM 患者进行 3 个月的膳食干预结果则提示，鱼油组显著降低血浆 TG，升高 EPA 和 DHA，亚麻籽油组对血浆 TG 无影响，两种干预方式均未影响 LDL、HDL-C、胰岛素、胰高血糖素和 C 肽水平。

Akinkuolie 等[35]在 2011 年对 11 项随机对照试验进行了 meta 分析，其中 3 项研究对象为糖尿病患者，1 项采用 ALA 干预，1 项采用鱼干预，研究结果表明 ω-3 PUFA 干预对胰岛素敏感性并无影响。需要注意的是，目前糖尿病和脂代谢关系的研究多基于空腹血脂水平测定，然而经食物吸收的脂肪在人体内代谢时间较长，导致人体的大部分时间均处于餐后状态，因此，空腹状态下测得的血脂参数并不能准确反映生理条件下的血脂代谢状况[36]。糖尿病患者多伴有超重、肥胖和血脂紊乱等，所以研究对象入选和排除标准的不一致，也使得难以直接对不同研究的结果进行比较[37]。

5　总结与展望

总之，目前对海洋性来源的 ω-3 PUFA(以 EPA 和 DHA 为代表)与 T2DM 发病风险及糖脂代谢的人群干预研究相对较多，但结果尚存争议，而植物性来源的 ω-3 PUFA(以 ALA 为代表)的研究相对较少，需要深入开展两者的对比研究，探讨其可能的作用机制。鉴于 ω-3 PUFA 在糖尿病预防和糖尿病并发症治疗方面所起的积极作用，我国 2 型糖尿病防治指南[2]和美国糖尿病医疗标准[38]中均提出适当增加富含 ω-3 PUFA 摄入量的建议。然而随着基因组测序技术的发展，也有研究也对 ω-3 PUFA 保护心脏的效果提出质疑[39]，因此还需要进一步明确 ω-3 PUFA 在糖尿病发生发展中的作用，这将有助于推动 T2DM 患者营养治疗的发展，对 T2DM 的预防具有重要的理论价值和应用前景。

参考文献

[1] Xu Y, Wang L, He J, *et al*. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948–959.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447–498.
Chinese Diabetes Society. China's prevention and cure guide of Type 2 Diabetes Mellitus in 2013 [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2014, 6(7): 447–498.

[3] 何欢, 李勇, 王畅, 等. 吉林省社区成人糖尿病患者血脂异常现况分析[J]. 卫生研究, 2014, 43(5): 743–748.
He H, Li Y, Wang C, *et al*. Analysis of dyslipidemia among patients with diabetes mellitus in Jilin Province communities [J]. J Hyg Res, 2014, 43(5): 743–748.

[4] Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, *et al*. Achievement of goals in U. S. Diabetes Care, 1999-2010 [J]. New Eng J Med. 2013, 368(17): 1613–1624.

[5] Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, *et al*. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? [J]. Lancet, 1978, 312(8081): 117–119.

[6] Pottel L, Lycke M, Boterberg T, *et al*. Omega-3 fatty acids: physiology, biological sources and potential applications in supportive cancer care [J]. Phytochem Rev, 2014, 13(1): 223–244.

[7] Warensjo E, Rosell M, Hellenius ML, *et al*. Associations between estimated fatty acid desaturase activities in serum lipids and adipose tissue in humans: links to obesity and insulin resistance [J]. Lipids Health Dis, 2009, 8(1): 1–6.

[8] Brostow DP, Odegaard AO, Koh WP, *et al*. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(2): 520–526.

[9] Nanri A, Mizoue T, Noda M, *et al*. Fish intake and type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective study [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(3): 884–891.

[10] Villegas R, Xiang YB, Elasy T, *et al*. Fish, shellfish, and long-chain n-3

fatty acid consumption and risk of incident type 2 diabetes in middle-aged Chinese men and women [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(2): 543–551.

[11] Djousse L, Gaziano JM, Buring JE, *et al*. Dietary omega-3 fatty acids and fish consumption and risk of type 2 diabetes [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 93(1): 143–150.

[12] Kaushik M, Mozaffarian D, Spiegelman D, *et al*. Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus [J]. Am J Clin Nutr, 2009, 90(3): 613–620.

[13] Van Woudenbergh GJ, Van Ballegooijen AJ, Kuijsten A, *et al*. Eating fish and risk of type 2 diabetes: A population-based, prospective follow-up study [J]. Diabetes Care, 2009, 32(11): 2021–2026.

[14] Muley A, Muley P, Shah M. ALA, fatty fish or marine n-3 fatty acids for preventing DM?: a systematic review and meta-analysis [J]. Curr Diabetes Rev, 2014, 10(3): 158–165.

[15] Yanai H, Hamasaki H, Katsuyama H, *et al*. Effects of intake of fish or fish oils on the development of diabetes [J]. J Clin Med Res, 2015, 7(1): 8–12.

[16] Zheng JS, Huang T, Yang J, *et al*. Marine N-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with risk of type 2 diabetes in Asians: a systematic review and meta-analysis [J]. Plos One, 2012, 7(9): 1–14.

[17] Djoussé L, Biggs ML, Lemaitre RN, *et al*. Plasma omega-3 fatty acids and incident diabetes in older adults [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(2): 527–533.

[18] Liu L, Li Y, Guan C, *et al*. Free fatty acid metabolic profile and biomarkers of isolated post-challenge diabetes and type 2 diabetes mellitus based on GC-MS and multivariate statistical analysis [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010, 878(28): 2817–2825.

[19] Virtanen JK, Mursu J, Voutilainen S, *et al*. Serum omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of incident type 2 diabetes in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor study [J]. Diabetes Care, 2014, 37(1): 189–196.

[20] Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, *et al*. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review [J]. J Clin Lipidol, 2012, 6(1): 5–18.

[21] Annuzzi G, Rivellese A, Capaldo B, *et al*. A controlled study on the effects of n-3 fatty acids on lipid and glucose metabolism in non-insulin-dependent diabetic patients [J]. Atherosclerosis, 1991, 87(1): 65–73.

[22] Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, *et al*. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis [J]. Diabetes Care, 1998, 21(4): 494–500.

[23] Montori VM, Farmer A, Wollan PC, *et al*. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review [J]. Diabetes Care, 2000, 23(9): 1407–1415.

[24] Mostad IL, Bjerve KS, Bjorgaas MR, *et al*. Effects of n-3 fatty acids in subjects with type 2 diabetes: reduction of insulin sensitivity and time-dependent alteration from carbohydrate to fat oxidation [J]. Am J Clin Nutr, 2006, 84(3): 540–550.

[25] Ogawa S, Abe T, Nako K, *et al*. Eicosapentaenoic acid improves glycemic control in elderly bedridden patients with type 2 diabetes [J]. Tohoku J Exp Med, 2013, 231(1): 63–74.

[26] Anderson BM, Ma DW. Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal? [J]. Lipids Health Dis, 2009, 10, 8–33.

[27] Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, *et al*. Effect of lowering the glycemic load with canola oil on glycemic control and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial [J]. Diabetes Care, 2014, 37(7): 1806–1814.

[28] Baxheinrich A, Stratmann B, Lee-Barkey YH, *et al*. Effects of a rapeseed oil-enriched hypoenergetic diet with a high content of alpha-linolenic acid on body weight and cardiovascular risk profile in patients with the metabolic syndrome [J]. Brit J Nutr, 2012, 108(4): 682–691.

[29] Cassani RS, Fassini PG, Silvah JH, *et al*. Impact of weight loss diet associated with flaxseed on inflammatory markers in men with cardiovascular risk factors: a clinical study [J]. Nutr J, 2015, 14(1): 1–21.

[30] Hutchins AM, Brown BD, Cunnane SC, *et al*. Daily flaxseed consumption improves glycemic control in obese men and women with pre-diabetes: a randomized study [J]. Nutr Res, 2013, 33(5): 367–375.

[31] Hilpert KF, West SG, Kris-Etherton PM, *et al*. Postprandial effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on apolipoprotein B-containing lipoproteins and vascular reactivity in type 2 diabetes [J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85(2): 369–376.

[32] Lee TC, Ivester P, Hester AG, *et al*. The impact of polyunsaturated fatty acid-based dietary supplements on disease biomarkers in a metabolic syndrome/diabetes population [J]. Lipids Health Dis, 2014, 13(1): 261–283.

[33] McManus RM, Jumpson J, Finegood DT, *et al*. A comparison of the effects of n-3 fatty acids from linseed oil and fish oil in well-controlled type II diabetes [J]. Diabetes Care, 1996, 19(5): 463–467.

[34] Goh YK, Jumpsen JA, Ryan EA, *et al*. Effect of omega 3 fatty acid on plasma lipids, cholesterol and lipoprotein fatty acid content in NIDDM patients [J]. Diabetologia, 1997, 40(1): 45–52.

[35] Akinkuolie AO, Ngwa JS, Meigs JB, *et al*. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Clin Nutr, 2011, 30(6): 702–707.

[36] Warensjo E, Rosell M, Hellenius ML, *et al*. Associations between estimated fatty acid desaturase activities in serum lipids and adipose tissue in humans: links to obesity and insulin resistance [J]. Lipids Health Dis, 2009, 8(1): 1–6.

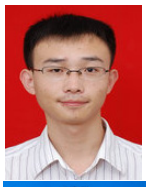
[37] Welch AA, Shakya-Shrestha S, Lentjes MA, *et al*. Dietary intake and status of n-3 polyunsaturated fatty acids in a population of fish-eating and non-fish-eating meat-eaters, vegetarians, and vegans and the product-precursor ratio [corrected] of α-linolenic acid to long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: results from the EPIC-Norfolk cohort [J]. Am J Clin Nutr, 2010, 92(5): 1040–1051.

[38] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 [J]. Diabetes Care, 2015, 38(Suppl 1): S1–S93.

[39] Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, *et al*. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation [J]. Science, 2015, 349(6254): 1343–1347.

(责任编辑：杨翠娜)

作者简介



王　锋，博士研究生，主要研究方向为营养与慢性病预防。
E-mail: wangfengseu@qq.com

孙桂菊，教授，博士生导师，主要研究方向为营养与慢性病预防。
E-mail: gjsun@seu.edu.cn