

· 临床研究 ·

α 亚麻酸对肥胖患者胰岛素敏感性的改善作用

王冬青 刘晓玲 荣青峰 韩乐 赵乃倩

【摘要】 目的 探讨 α 亚麻酸 (ALA) 治疗对肥胖患者胰岛素敏感性的影响。**方法** 2011 年 10 月至 2012 年 4 月, 于山西医科大学第二医院门诊就诊的 16 例肥胖患者采用 ALA 口服治疗 8 周, 行前瞻性研究。治疗前后行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 及胰岛素释放试验检查, 采用稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 和 OGTT 胰岛素曲线下面积 (AUCI) 评价其胰岛素敏感性, 并测定空腹甘油三酯、血游离脂肪酸 (FFA)、白细胞介素 (IL) 6 及肿瘤坏死因子 (TNF) α 水平。**结果** 肥胖组空腹胰岛素、HOMA-IR、甘油三酯、FFA、IL-6 及 TNF- α 较正常对照组均明显增高 (均 $P < 0.05$); 肥胖组经 ALA 治疗后空腹胰岛素、甘油三酯、FFA、IL-6 及 TNF- α 较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), HOMA-IR 及 AUCI 较治疗前明显降低 (HOMA-IR: 1.8 ± 0.2 比 1.2 ± 0.3 , $P < 0.05$; AUCI: 1151 ± 505 比 768 ± 347 , $P < 0.05$)。**结论** ALA 治疗可显著改善肥胖患者的胰岛素敏感性, 可能有助于 2 型糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病的防治。

【关键词】 肥胖症; α 亚麻酸; 胰岛素敏感性

Alpha-linolenic acid improves insulin sensitivity in obese patients WANG Dong-qing, LIU Xiao-ling, RONG Qing-feng, HAN Le, ZHAO Nai-qian. Department of Cadre Health Care, Second Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: ZHAO Nai-qian, Email: nfm_568@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the effects of α -linolenic acid on insulin sensitivity in obese patients. **Methods** From October 2011 to April 2012, 16 patients received an oral dose of α -linolenic acid for 8 weeks. Oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin releasing test were performed before and after treatment. Homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) index and area under curve of insulin (AUCI) were calculated to evaluate the insulin sensitivity. The levels of serum triglyceride, free fatty acids (FFA), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) were measured after an overnight fast. **Results** Obese patients had significantly elevated serum insulin, triglyceride, FFA, IL-6 and TNF- α versus the subjects in normal control group (all $P < 0.05$). Obese patients were also more insulin-resistant than normal subjects based on a higher HOMA-IR ($P < 0.05$). Decreased serum insulin, triglyceride, FFA, IL-6 and TNF- α were observed after treatment. With the administration of α -linolenic acid, HOMA-IR and AUCI significantly decreased in obese patients (HOMA-IR: 1.8 ± 0.2 vs 1.2 ± 0.3 , $P < 0.05$; AUCI: 1151 ± 505 vs 768 ± 347 , $P < 0.05$). **Conclusion** α -linolenic acid increases peripheral insulin sensitivity in obese patients and it may aid the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic vascular diseases.

【Key words】 Obesity; Alpha-linolenic acid; Insulin sensitivity

肥胖患者罹患 2 型糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病的风险显著增加。肥胖状态下, 血游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 水平升高, 可引起骨骼肌、肝脏、脂肪组织和内皮细胞等胰岛素靶组织的胰岛素抵抗, 其所致的胰岛素抵抗是肥胖患者发生 2 型糖尿病和心血管疾病的重要原因^[1-2]。近年来的研究表明, FFA 通过活化 IKK β /NF- κ B 炎症信号通

路引起胰岛素抵抗, 而脂多糖受体 Toll 样受体 4 (TLR4) 是 FFA 活化这一炎症信号通路的关键性介质^[3]。 α 亚麻酸 (α -linolenic acid, ALA) 是一种广泛存在于自然界中的 ω -3 多不饱和脂肪酸, 可通过多种机制抑制 TLR4 介导的炎症反应^[4]。本研究采用 ALA 对一组肥胖患者进行治疗, 观察 ALA 对肥胖患者胰岛素敏感性的影响, 以期进一步明确肥胖患者胰岛素抵抗的发病机制, 为防治 2 型糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病提供新的思路。

一、对象与方法

1. 对象: 2011 年 10 月至 2012 年 4 月于山西医

科大学第二医院门诊就诊的肥胖患者 16 例,其中男 9 例,女 7 例,年龄 40~58 岁,平均年龄(49 ± 8)岁。健康受试者 16 例,其中男 9 例,女 7 例,年龄 36~56 岁,平均年龄(46 ± 9)岁。纳入标准:肥胖患者体质指数(BMI) $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$,健康受试者 BMI $< 25.0 \text{ kg/m}^2$,血压 $< 140/90 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$),总胆固醇 $< 6.0 \text{ mmol/L}$,75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)空腹血糖 $< 6.1 \text{ mmol/L}$,糖负荷 2 h 血糖 $< 7.8 \text{ mmol/L}$,血尿常规、肝肾功能正常。排除标准:急慢性感染性疾病,自身免疫性疾病,近半年内糖皮质激素、非甾体类抗炎药物及他汀类药物治疗史。本研究经山西医科大学第二医院伦理委员会批准,所有受试对象均签署知情同意书。

2. 试验程序:所有受试者经详细的病史采集、体格检查及实验室检查后,肥胖患者在控制饮食、适当运动的基础上,加用 ALA(苏子油,福州三爱药业有限公司,0.5 g/粒)2.0 g,2 次/d 口服治疗 8 周,治疗前及停用 ALA 1 d 后,收集记录身高、体重,计算 BMI,检测空腹血胆固醇、甘油三酯、FFA、白细胞介素(IL)6 及肿瘤坏死因子(TNF) α ,行 75 g OGTT 及胰岛素释放试验,计算稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和 OGTT 胰岛素曲线下面积(AUCI)。

3. 血清标本检测方法:血糖采用葡萄糖氧化酶法测定,胰岛素采用放免法测定,血 FFA 采用比色法检测(日本 Wako 公司药盒),血 IL-6、TNF- α 采用 ELISA 法检测(美国 R&D Systems 公司药盒)。

4. OGTT:空腹采血测定基础状态下血糖和胰岛素水平,然后口服葡萄糖 75 g,于葡萄糖负荷后 30、60、120、180 min 采血测定血糖和胰岛素水平。

5. 计算方法:(1) BMI = 体重/身高²(kg/m^2);

(2) HOMA-IR:将 FPG(mmol/L)、FINS(pmol/L)数据输入 HOMA Calculator v2.2.2,计算得出 HOMA-IR;(3) AUCI = $0.5 \times \text{FINS} + 0.5 \text{ h 胰岛素} + 1 \text{ h 胰岛素} + 2 \text{ h 胰岛素} + 0.5 \times 3 \text{ h 胰岛素}$ 。

6. 统计学处理:采用 SPSS 16.0 统计软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间及治疗前后数据间的比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 肥胖组与正常对照组一般临床资料比较:入组的 16 例肥胖患者与 16 例健康受试者比较,年龄、性别、空腹血糖、糖负荷 2 h 血糖及血胆固醇差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。肥胖患者 BMI、体重、空腹胰岛素、糖负荷 2 h 胰岛素、甘油三酯、FFA、IL-6、TNF- α 及 HOMA-IR 明显高于健康受试者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$,表 1)。

2. 肥胖组治疗前后一般临床资料比较:肥胖组患者 ALA 治疗 8 周后 BMI、体重、空腹血糖及糖负荷 2 h 血糖均较治疗前降低,但差异均无统计学意义。肥胖组患者 ALA 治疗 8 周后空腹胰岛素、糖负荷 2 h 胰岛素、甘油三酯、FFA、IL-6 及 TNF- α 较治疗前明显降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$,表 1)。

3. 肥胖组治疗前后胰岛素敏感性比较:肥胖组患者 ALA 治疗 8 周后 HOMA-IR、AUCI 均较治疗前明显降低,差异均有统计学意义(HOMA-IR: 1.8 ± 0.2 比 1.2 ± 0.3 , $P < 0.05$; AUCI: 1151 ± 505 比 768 ± 347 , $P < 0.05$)。

三、讨论

肥胖是 2 型糖尿病和心血管疾病的独立危险因素,肥胖所致的胰岛素抵抗在其发生发展中起重要

表 1 肥胖组与对照组、肥胖组治疗前后一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	体重 (kg)	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	FINS (pmol/L)	2 h INS (pmol/L)
对照组	16	46 ± 9	22.1 ± 2.5	61 ± 8	5.5 ± 0.4	6.1 ± 0.6	15 ± 6	58 ± 12
肥胖组(前)	16	49 ± 8	28.3 ± 2.8^a	80 ± 8^a	5.7 ± 0.1	6.3 ± 1.2	88 ± 14^a	224 ± 56^a
肥胖组(后)	16	49 ± 8	27.2 ± 2.1	79 ± 9	5.4 ± 0.3	6.2 ± 0.5	62 ± 10^b	176 ± 62^b

组别	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	FFA ($\mu\text{mol/L}$)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	HOMA-IR
对照组	4.2 ± 1.2	1.6 ± 0.5	458 ± 48	1.26 ± 0.25	1.38 ± 0.24	0.4 ± 0.1
肥胖组(前)	4.5 ± 0.8	3.1 ± 1.3^a	879 ± 64^a	2.20 ± 0.35^a	1.96 ± 0.32^a	1.8 ± 0.2^a
肥胖组(后)	4.6 ± 0.7	2.1 ± 0.5^b	684 ± 56^b	1.72 ± 0.27^b	1.54 ± 0.16^b	1.2 ± 0.2^b

注: BMI: 体质指数; FPG: 空腹血糖; 2 hPG: 糖负荷 2 h 血糖; FINS: 空腹胰岛素; 2 h INS: 糖负荷 2 h 胰岛素; TC: 胆固醇; TG: 甘油三酯; FFA: 游离脂肪酸; IL-6: 白细胞介素 6; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; HOMA-IR: 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数; 肥胖组(前): 治疗前; 肥胖组(后): 治疗后; 与对照组比较, $^a P < 0.05$; 与治疗前比较, $^b P < 0.05$

作用,但是肥胖导致胰岛素抵抗的分子机制尚未完全阐明。研究发现,高 FFA 血症、慢性炎症反应和胰岛素抵抗是肥胖患者的特征性病理改变^[1]。FFA 可引起胰岛素靶组织中胰岛素生物学效应的下降,是肥胖患者胰岛素抵抗的重要原因。其通过激活 TLR4/IKK β /NF- κ B 炎症信号通路,诱导 IL-6 及 TNF- α 等炎症基因表达,从而导致胰岛素抵抗^[2-3]。本研究发现,肥胖患者 FFA、IL-6、TNF- α 及 HOMA-IR 明显高于非肥胖的健康受试者,证实此组肥胖患者具有高 FFA 血症、慢性炎症反应和胰岛素抵抗等肥胖特征性的病理改变。

ω -3 脂肪酸是含有 3 个以上双键的多不饱和脂肪酸,由于人体自身不能合成,只能从食物中摄取,又被称为人体必需脂肪酸,主要包括 ALA、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。临床上 ω -3 脂肪酸主要用于高甘油三酯血症的治疗及冠心病的预防。但是近来发现, ω -3 脂肪酸尚具有抗炎作用,并借此预防肥胖和 2 型糖尿病等代谢异常的发生^[5]。 ω -3 脂肪酸抗炎作用的分子机制与阻断 FFA/TLR4/IKK β /NF- κ B 炎症信号通路的多个位点密切相关,包括: ω -3 脂肪酸与饱和脂肪酸竞争与 TLR4 的结合,引起 TLR4 炎症信号通路的抑制^[6]; ω -3 脂肪酸通过与细胞膜上的 ω -3 脂肪酸受体 GPR120 结合,进而抑制 TLR4 炎症信号通路的活化^[7]; ω -3 脂肪酸通过激活 PPAR γ 直接抑制 NF- κ B 的活化^[8]。本研究发现,肥胖患者 ALA 治疗 8 周后血甘油三酯、FFA、IL-6 及 TNF- α 水平较治疗前明显降低,提示 ALA 可降低肥胖患者的甘油三酯、FFA 水平及炎症反应水平。

动物研究发现,以蔗糖喂养的 Wistar 大鼠,空腹胰岛素和口服葡萄糖耐量试验 AUCI 显著升高,提示蔗糖喂养可诱导胰岛素抵抗。在蔗糖饮食中加入 ALA 3 个月,胰岛素抵抗大鼠空腹胰岛素和 AUCI 显著降低,证实 ALA 可改善胰岛素抵抗大鼠的胰岛素敏感性^[9]。流行病学研究显示,在正常体重的中年日本人群中,饮食中较高的 ALA 摄入量与较低的胰岛素抵抗患病率显著相关,提示 ALA 可能增加人体的胰岛素敏感性^[10]。人体随访研究发现,摄入高 ALA 饮食 6 个月的代谢综合征患者胰岛素水平较前显著降低,证实 ALA 可改善代谢综合征患者的胰岛素敏感性^[11]。肥胖是胰岛素抵抗最常见的原因,

ALA 是否影响肥胖人群的胰岛素敏感性有待研究。本研究采用 HOMA-IR、AUCI 评价肥胖患者的胰岛素敏感性,研究发现,肥胖患者 ALA 治疗 8 周后 HOMA-IR、AUCI 较治疗前明显降低,证实 ALA 可改善肥胖患者的胰岛素敏感性。

本研究结果表明,ALA 在显著降低肥胖患者慢性炎症反应的同时显著增加其胰岛素敏感性,提示 ω -3 脂肪酸的抗炎作用可能是其胰岛素增敏作用的基础。因此, ω -3 脂肪酸可能因在肥胖、2 型糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病防治中的多靶向有益作用而具有广阔的临床应用前景。

参 考 文 献

- [1] Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37:635-646, viii-ix.
- [2] Jiao P, Ma J, Feng B, et al. FFA-induced adipocyte inflammation and insulin resistance: involvement of ER stress and IKK β pathways. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19:483-491.
- [3] Kim F, Pham M, Luttrell I, et al. Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity. *Circ Res*, 2007, 100:1589-1596.
- [4] Im DS. Omega-3 fatty acids in anti-inflammation (pro-resolution) and GPCRs. *Prog Lipid Res*, 2012, 51:232-237.
- [5] van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB, et al. A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90:1656-1664.
- [6] Lee JY, Ye J, Gao Z, et al. Reciprocal modulation of Toll-like receptor-4 signaling pathways involving MyD88 and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem*, 2003, 278: 37041-37051.
- [7] Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*, 2010, 142:687-698.
- [8] Krey G, Braissant O, L'Horsset F, et al. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol*, 1997, 11:779-791.
- [9] Ghafoorunissa, Ibrahim A, Natarajan S. Substituting dietary linoleic acid with alpha-linolenic acid improves insulin sensitivity in sucrose fed rats. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1733:67-75.
- [10] Muramatsu T, Yatsuya H, Toyoshima H, et al. Higher dietary intake of alpha-linolenic acid is associated with lower insulin resistance in middle-aged Japanese. *Prev Med*, 2010, 50:272-276.
- [11] Baxheinrich A, Stratmann B, Lee-Barkey YH, et al. Effects of a rapeseed oil-enriched hypoenergetic diet with a high content of α -linolenic acid on body weight and cardiovascular risk profile in patients with the metabolic syndrome. *Br J Nutr*, 2012, 108:682-691.

(收稿日期:2012-08-08)

(本文编辑:高洁)