

標 題： Effects of High-monounsaturated Fatty Acid Enteral Formula versus High-Carbohydrate Enteral Formula on Plasma Glucose Concentration and Insulin Secretion in Healthy Individuals and Diabetic Patients
健康者および糖尿病患者における血漿グルコース濃度とインスリン分泌に対する高1価不飽和脂肪酸の経腸栄養処方 対 高炭水化物経腸の栄養処方の影響

著 者： J. Yokoyama, et al. (慈恵第三大学病院 内科)

掲 載 誌： J. Internat. Med. Res. 36: 137-146 (2008)

要 旨： 食後の血漿グルコース濃度とインスリン反応に対する高1価不飽和脂肪酸と高炭水化物の経腸栄養処方の影響を、2型糖尿病患者および健康な日本人ボランティアで我々は研究した。

20.8 ± 1.2 歳の健康なボランティア 10 名および 58.6 ± 7.7 歳の血糖コントロールが良い(糖化ヘモグロビン < 7%)糖尿病患者 12 名を、高1価不飽和脂肪酸または高炭水化物の処方に、一晩 12 時間の空腹後にランダムに割当てた。7 日後に患者を他の処方に切替えた。

食後の血漿グルコース濃度とインスリン反応は、高1価不飽和脂肪酸の処方後に高炭水化物の処方に比べて有意に低かった。遊離脂肪酸、トリグリセリドおよび血漿グルカゴンには、両処方群の間で有意差が見られなかった。

結論として、高1価不飽和脂肪酸の経腸栄養処方は高炭水化物の処方と比較して、2型糖尿病患者および健康な被験者で、誇張したインスリン分泌なしで食後の高血糖を抑制する。

はじめに

経管栄養法を受けている患者の数は、高齢者とともに増加している(1)。そのため特に糖尿病など代謝機能障害のある患者で、経腸栄養処方の組成およびグルコースと脂質値に対する影響を考えることが絶対必要である(2)。液体経腸栄養処方に臨床的な注目が払われるのは、それが血漿グルコース値の上昇を引起して、糖尿病患者で糖尿病を悪化させるか血漿グルコースの管理を悪化させるリスクを引起すためである(3-5)。

炭水化物を減らした修飾脂肪と高1価不飽和脂肪酸濃度の新しい経腸栄養処方 Glucerna (Abbot Japan 株式会社)が開発され、糖尿病患者で食後の血糖上昇が弱められた。糖尿病患者の血糖コントロールにおけるこの処方採用の有効性が、西欧諸国の複数臨床研究で示された(6-8)。しかし、この高1価不飽和脂肪酸 - 経腸処方摂取後の、血漿グルコース濃度の経過およびインスリンまた

はグルカゴンの分泌に対する影響に関する詳細な研究はまだ実施されていない。

そのため本研究の目的は、血漿グルコース濃度およびインスリン分泌に対する高 1 価不飽和脂肪酸の栄養処方 Glucerna の影響を、健康な日本人ボランティアおよび糖尿病患者で、一般に使用されている高炭水化物の経腸処方 Enrich-SF(明治乳業株式会社)と比較して研究することである。

患者および方法

参加者

健康なボランティアおよび血糖管理の良い 2 型糖尿病患者を募集した。健康人とする基準は、胃腸障害およびグルコース耐性障害の病歴なし、空腹時血糖濃度<110mg/dl、および腎臓機能障害なしであった。2 型糖尿病患者は糖化ヘモグロビン<7.5%で定義される良い血糖コントロールおよび年齢<65 歳が要求された。肝臓または腎臓の機能障害と胃腸障害の病歴のある患者および以前にインスリン治療を受けた患者を除外した。

研究は慈恵第三大学病院の倫理委員会によって承認された。全ての被験者は研究に加入する前に書面のインフォームドコンセントを提出した。

研究計画

これはランダム化クロスオーバー研究であった。参加者をランダムに高 1 価不飽和脂肪酸の処方(Glucerna、255kcal/250ml)または高炭水化物の処方(Enrich-SF、250kcal/250ml)に割当てた。7 日後に参加者を他の処方に切替えた。2 つの処方の栄養的な組成を Table 1 に示す。

被験者は、研究期間中にアルコールまたはソフトドリンクを飲まないように指示され、激しい運動を避け毎日 3 回普通に食べるように勧められた。12 時間一晩絶食後の 1 日目に、全ての被験者が 9:00 に採血してから 250ml 缶のどちらかの試験処方を約 5 分間で摂取した。摂取後 30、60、90、120 および 180 分後にまた採血した。最初の摂取後 7 日目に、各被験者はもう一方の処方と同じ手順を繰り返した。研究中の有害事象を参加医師が記録した。

臨床的な評価

血漿グルコース、血清免疫反応性インスリン(IRI)、血清遊離脂肪酸(FFA)、血清トリグリセリドおよび血漿免疫反応性グルカゴン(IRG)の濃度を各時点で測定した。血漿グルコースをグルコースオキシダーゼ法により自動分析機(日立 7171 型)で測定した。IRI をサンドイッチ酵素免疫測定法により栄研インスリンキットを用いて測定した。IRG を二重抗体免疫測定法によりグルカゴンキット第一によって測定した。

統計的な解析

データの統計的な解析に Student の t-検定を使用した。平均値±SD で全てのデータを表現し、統計的な有意を P<0.05 に定義した。

結 果

参加者

健康なボランティア 10 名(男性 2 名と女性 8 名、年齢 20.8 ± 1.2 歳、BMI $20.8 \pm 1.5 \text{kg/m}^2$)および 2 型糖尿病患者 12 名(男性 6 名と女性 6 名、年齢 58.6 ± 7.7 歳、BMI $24.6 \pm 4.0 \text{kg/m}^2$)を募集した。

健康な対照者の結果

高 1 価不飽和脂肪酸の処方摂取後 30 分の血漿グルコース濃度は、健常者の間で高炭水化物処方の摂取後 30 分よりも有意に低かった ($P < 0.01$; Fig. 1)。血清 IRI 濃度は Fig. 2 に示すように、摂取 30、60、90 分後に高 1 価不飽和脂肪酸の処方後高炭水化物の処方後よりも健康な参加者で有意に低かった。

摂取後 0 - 180 分の血漿グルコースのカーブ下面積 ($\text{AUC}_{0-180\text{min}}$) は高 1 価不飽和脂肪酸の処方群で高炭水化物の処方群よりも有意に低かった ($P < 0.05$)。血清インスリンの $\text{AUC}_{0-180\text{min}}$ も高 1 価不飽和脂肪酸の処方群で高炭水化物の処方群よりも有意に低かった ($P < 0.01$)。インスリンの $\text{AUC}_{0-180\text{min}}$ と血漿グルコースの $\text{AUC}_{0-180\text{min}}$ との比は、高 1 価不飽和脂肪酸の処方群で高炭水化物の処方群よりも有意に低かった ($P < 0.01$; Table 2)。

血清遊離脂肪酸、血清トリグリセリドおよび血清 IRG には、両方の経腸栄養研究期間中に処方群の間で有意差がなかった (Fig. 3)。

2 処方のどちらの摂取後にも、胃腸障害および検査所見の異常などの悪影響は認められなかった。

2 型糖尿病患者での結果

2 型糖尿病患者で、両処方の摂取後 60 分に血漿グルコースがピークに達したが、高 1 価不飽和脂肪酸の処方を与えた患者で高炭水化物の処方を与えた患者よりも有意に低かった (30、60、90 分後に、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.01$; Fig. 4)。しかし 180 分までに、両群とも血漿グルコース値は開始時の値近くに低下したけれども、高 1 価不飽和脂肪酸の処方群の値は高炭水化物の処方群よりも有意に高かった ($P < 0.05$)。

血清 IRI は Fig. 5 に示すように、高 1 価不飽和脂肪酸の処方摂取後 30、60、90 分後に高炭水化物の処方摂取後と比較して有意に低かった ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$)。

血漿グルコースの $\text{AUC}_{0-180\text{min}}$ は 2 型糖尿病患者で、高 1 価不飽和脂肪酸の処方群は高炭水化物の処方群よりも有意に低く ($P < 0.01$)、インスリンの $\text{AUC}_{0-180\text{min}}$ も同様であった ($P < 0.01$)。インスリンと血漿グルコースの $\text{AUC}_{0-180\text{min}}$ 比は、高 1 価不飽和脂肪酸の処方群で高炭水化物の処方群よりも有意に低かった ($P < 0.01$; Table 2)。

遊離脂肪酸、血清トリグリセリドおよび血清 IRG には、両方の経腸栄養処方群の間で有意差がなかった (Fig. 6)。

2 処方のどちらの摂取後にも、胃腸障害および検査所見の異常などの悪影響は認められなかった。

考 察

炭水化物と脂肪などの栄養素の吸収は流動食と固形食の間で違い、流動食は固形食よりも約2倍速く胃を通過すると、報告されている(9)。流動食対固形食の別の研究で、血漿グルコースは高炭水化物の流動食摂取後30分にピークに達したが固形食の摂取後にはゆっくりと上昇したため、固形食に対し流動食の摂取は血漿グルコース顕著な上昇および高いインスリン分泌を引起すと、示唆される(10)。そのために、炭水化物の多い液体経腸栄養処方では血漿グルコース濃度を鋭く上昇させ、グルコース耐性が損なわれた糖尿病患者でコントロールをさらに困難とする。

本研究で使用した液体経腸栄養処方 Glucerna は、炭水化物を脂肪で置換えることによって血漿グルコースの急な上昇を避けるために開発された高脂肪、減炭水化物処方である(6)。この経腸処方はエネルギーの49.3%を脂肪、34.3%を炭水化物、16.4%をタンパク質で供給する。それは無ショ糖、高1価不飽和脂肪酸の経腸処方であり、含有示唆の69.7%をオレイン酸(典型的な1価不飽和脂肪酸)が占める。Glucerna は高脂肪であるけれどもオレイン酸が主なので、その長期使用で過剰な脂肪摂取による代謝に対する悪影響を引起さないと思われる。それどころか血漿グルコースコントロールおよび脂質代謝の改善が、この処方の長期摂取後に報告された(8)。

オレイン酸はオリーブ油の主成分である。地中海式食事が普及して1価不飽和脂肪酸が食事脂肪で高い比率を構成するイタリア南部、フランス南部およびギリシャでは、飽和脂肪酸が食事脂肪で高い比率を占める北欧諸国と比較して、心筋梗塞による死亡率は顕著に低い(11)。1価不飽和脂肪酸は脂質代謝に悪影響をしないでアテローム性動脈硬化を促進しないと、大規模な疫学研究で示された(12-15)。2型糖尿病患者における血漿グルコースコントロール、インスリン分泌の促進と脂質代謝に対して、高1価不飽和脂肪酸食事は高炭水化物食事よりも好ましいと、臨床研究でも示された(16, 17)。

グルコース代謝が損なわれた糖尿病患者にとって、摂取した炭水化物を利用するのは困難である。食後のグルコース値が血糖コントロールの最も重要な指標と提案され、そして上昇した食後グルコースは心臓血管系合併症および心臓血管系死亡の増加と関連する(18, 19)。薬物治療における最近の進歩が食後高血糖のコントロールをある程度可能とするけれども、高炭水化物流動食の摂取は顕著な高血糖を引起すと思われる。高炭水化物食事が原因の食後の高血糖およびインスリン分泌の過度な刺激は肥満と関連し、非インスリン抵抗性の人および糖尿病患者で心臓血管系疾患の予防に好ましくない(20-22)。

2型糖尿病患者で食後の高血糖を抑制しインスリン分泌を過度に刺激しない高1価不飽和脂肪酸の経腸栄養処方は、そのため糖尿病患者の健康を改善して心臓血管系疾患の発症を予防する手段として有望である。

Glucerna は本研究で示すように血漿グルコース濃度の食後上昇を抑制して膵臓β細胞の負担を減らすので、固形食が摂取できない糖尿病患者に役立つ食事処方である。そのため、この高1価不飽和脂肪酸の経腸栄養処方は糖尿病の日本人患者に役立つと、本研究で示される。食後の高血糖を引起す高炭水化物低脂肪処方とは違って、固形食を適切に摂取できない患者で、それは安全で十分な栄養補充を提供しながら血漿グルコース濃度を安定に保つことも示されている(3)。

高炭水化物の流動食と比較して高脂肪食の摂取になれていない日本の健常者と糖尿病患者で、高1価不飽和脂肪酸の流動食は血漿グルコース濃度の食後上昇を抑制して膵臓β細胞の負担を減らであろうと、我々は結論を出した。

2型糖尿病の患者に食事勧告をするときに、高1価不飽和脂肪酸の食事を勧めるという認識に、この結果が寄与することが我々の希望である。

引用文献

2 2 報告