

妊娠中の糖代謝と不飽和脂肪酸との関連

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-12-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 智子, 柳澤, 慶香, 村岡, 光恵, 高木, 耕一郎, 佐倉, 宏, 馬場園, 哲也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032385

妊娠中の糖代謝と不飽和脂肪酸との関連

¹東京女子医科大学糖尿病センター内科²東京女子医科大学東医療センター産婦人科³東京女子医科大学東医療センター内科

スズキ トモコ ヤナギサワ ケイコ ムラオカ ミツエ
鈴木 智子¹・柳澤 慶香¹・村岡 光恵²
タカギコウイチロウ サクラ ヒロシ ババゾンテツヤ
高木耕一郎²・佐倉 宏³・馬場園哲也¹

(受理 2019年9月26日)

Glucose Metabolism and Polyunsaturated Fatty Acids in Japanese Pregnant Women

Tomoko Suzuki,¹ Keiko Yanagisawa,¹ Mitsue Muraoka,²
Koichiro Takagi,² Hiroshi Sakura,³ and Tetsuya Babazono¹

¹Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan²Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan³Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan

Aims: We aimed to clarify the relationship between maternal glucose metabolism and profiles of fatty acids.

Methods: We studied 102 Japanese women with singleton pregnancies. An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed at 26.6 ± 4.0 gestational weeks. The serum levels of triglycerides, total cholesterol, high- and low-density lipoprotein cholesterol, free fatty acid and polyunsaturated fatty acids (PUFAs) were measured in fasting blood samples. Fish intake was ascertained by a food-related questionnaire.

Results: OGTTs revealed that 14 subjects had gestational diabetes mellitus and 88 subjects had normal glucose tolerance. There was no significant difference in terms of age, body mass index before pregnancy, body weight gain from pre-pregnancy to the time of the OGTT, lipid levels, or frequency of fish consumption between the two groups. We found a positive correlation between fasting plasma glucose (FPG) and serum C-peptide levels and a negative correlation between FPG and docosahexaenoic acid (DHA) levels. FPG levels did not correlate with the frequency of fish consumption or eicosapentaenoic acid (EPA) levels. Multiple regression analysis showed that C-peptide (B = 1.415, p = 0.009) and DHA (B = -0.045, p = 0.003) levels independently related with FPG levels and free fatty acids levels (B = 0.054, p = 0.001) and fish consumption (B = 4.437, p = 0.034) independently related with 1 hour glucose levels.

Conclusions: FPG levels were negatively related with DHA levels, while there was no relationship between FPG levels and EPA levels, suggesting that these n-3 fatty acids are involved with plasma glucose levels via distinct mechanisms in pregnant women.

Key Words: gestational diabetes mellitus, fatty acid, docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid

✉: 鈴木智子 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学糖尿病センター内科

E-mail: suzuki.tomoko@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.89.5_108

Copyright © 2019 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

緒 言

脂質異常症は動脈硬化性疾患の重要なリスク因子の一つであり、糖尿病患者に高頻度に認められる¹⁾。最近、脂肪酸と動脈硬化との関連が注目され、魚油に含まれるエイコサペンタエン酸(eicosapentaenoic acid : EPA) やドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid : DHA) に代表される n-3 系多価不飽和脂肪酸は抗動脈硬化作用や抗炎症作用を示すことが明らかにされてきた²⁾。また、n-3 系多価不飽和脂肪酸によるインスリン抵抗性の改善も示唆されており³⁾、アジア人種において n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取による糖尿病発症リスクの低下効果が報告されている⁴⁾⁵⁾。

近年、妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus : GDM) の診断基準変更、妊婦の高齢化、食生活の変化などにより、GDM と診断される患者が増加しており、その対策が急がれる。イラクとオーストラリアからの 2 論文を用いたシステマティックレビューでは、妊娠中の魚油摂取が GDM 発症予防となるエビデンスは得られなかった⁶⁾。しかし、日本人を含む東アジア人種での検討はこれまで報告されていない。そこで本研究は、日本人女性における妊娠中の脂肪酸と糖代謝との関連を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

1. 対象

対象は、2013 年 10 月から 2015 年 4 月に東京女子医科大学東医療センターで妊娠管理を行い、本研究への参加に同意が得られた 102 人である。当センターでは、産婦人科診療ガイドライン⁷⁾に則り、妊娠中の耐糖能異常のスクリーニングを行っている。妊娠初期は随時血糖値 100 mg/dL 以上、妊娠中期 (24~28 週) は 50 g チャレンジテスト 140 mg/dL 以上をスクリーニング陽性として陽性者に 75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (oral glucose tolerance test : OGTT) を行っている。OGTT の判定は、日本糖尿病妊娠学会と日本糖尿病学会との合同委員会による診断基準⁸⁾に基づき、前値 92 mg/dL、1 時間値 180 mg/dL 以上、2 時間値 153 mg/dL 以上のいずれか 1 点以上を満たす場合を GDM と診断した。本研究では、妊娠中期以降に OGTT を施行した妊婦を対象とした。双胎妊娠、甲状腺疾患治療中、ステロイド使用中、塩酸リトドリン内服中の妊婦は除外した。本研究は東京女子医科大学倫理委員会による承認を得て行った (2013 年 9 月 13 日承認、承認番号第 2915R 号)。

2. 方法

OGTT 施行の際に、妊娠前体重、週あたりの魚摂取回数を聴取した。負荷前の採血で、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、糖化アルブミン (glycated albumin : GA)、インスリン、C-peptide immunoreactivity : CPR)、総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、遊離脂肪酸、アラキドン酸 (arachidonic acid : AA)、EPA、DHA、ジホモ γ リノレン酸を測定した。

血糖値はヘキソキナーゼ UV 法 (Labospect 7700、日立製作所)、HbA1c は高速液体クロマトグラフィー法 (HLC[®]-723 G9 自動グリコヘモグロビン分析計、東ソー株式会社)、GA は酵素法 (ルシカ[®]GA-L キット、旭化成ファーマ株式会社)、血清 CPR は化学発光酵素免疫測定法 (ルミパルス[®]Presto II、富士レビオ株式会社)、脂肪酸 (EPA、AA、DHA、ジホモ γ リノレン酸) はガスクロマトグラフィー法 (TC-70 ジーエルサイエンス株式会社)、トリグリセリド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロールは比色分析法 (LABOSPECT 008、日立製作所)、遊離脂肪酸は酵素法 (HR NEFA-HR (2)、富士フイルム和光株式会社、Biomajesty JCA-BM8060、日本電子株式会社) で測定した。

OGTT の結果に基づき、正常耐糖能 (normal glucose tolerance : NGT) と GDM に分類し、両群間で血清脂質を含む臨床項目の比較を行った。また全例において、血糖値と血清脂質を含む臨床項目との関連を検討した。

Homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR)、homeostasis model assessment β cell function (HOMA- β) は空腹時の血糖値およびインスリン値により、以下の計算式で算出した：HOMA-IR=[空腹時インスリン (μ U/mL) \times 空腹時血糖値 (mg/dL)]/405；HOMA- β =360 \times 空腹時インスリン (μ U/mL)/[\times 空腹時血糖値 (mg/dL) - 63]⁹⁾。

3. 統計学的解析

正規性のある連続量は平均値 \pm 標準偏差 (standard deviation : SD)、正規性に乏しい連続値は中央値 (四分位範囲) で示した。なお、正規性の検定は Shapiro-Wilk 検定で行った。独立した 2 群間の平均値の比較は Student's t 検定あるいは Mann-Whitney の U 検定、独立した 2 群間の割合の比較は χ^2 検定によって行った。相関解析には Pearson または Spearman の相関係数 (rs) を、血糖値とその他の臨床項目との関連は重回帰分析を用いて解析した。

Table 1 Comparison of clinical characteristics and laboratory data between the subjects with normal glucose tolerance and gestational diabetes.

	NGT (n = 88)	GDM (n = 14)	p value
Age (years)	6.00 (32.25, 39.00)	36.50 (32.75, 40.00)	0.266 ²⁾
Gestational age at the time of OGTT (weeks)	24.30 (23.00, 26.90)	24.50 (23.08, 25.85)	0.566 ²⁾
Height (cm)	158.1 ± 5.1	153.2 ± 5.2	0.001 ¹⁾
BMI before pregnancy (kg/m ²)	20.30 (18.80, 22.68)	20.55 (19.65, 24.33)	0.466 ²⁾
Weight gain at the time of OGTT (kg)	6.1 (3.9, 8.0)	5.7 (3.8, 7.1)	0.469 ²⁾
Family history of diabetes, number (%)	32 (36.4%)	8 (57.1%)	0.153 ³⁾
OGTT			
Fasting plasma glucose (mg/dL)	80 ± 6	83 ± 8	0.077 ¹⁾
1 hour glucose (mg/dL)	134 ± 25	159 ± 30	0.001 ¹⁾
2 hour glucose (mg/dL)	122 (105, 132)	159 (139, 174)	<0.001 ²⁾
HbA1c (%)	5.0 ± 0.3	5.0 ± 0.2	0.628 ¹⁾
GA (%)	12.8 ± 1.0	12.8 ± 0.8	0.955 ¹⁾
CPR (ng/mL)	1.23 (0.99, 1.63)	1.37 (0.91, 1.78)	0.637 ²⁾
HOMA-IR	0.98 (0.74, 1.66)	1.43 (0.67, 1.78)	0.613 ²⁾
HOMA-β	122 (87, 122)	129 (74, 157)	0.579 ²⁾
Blood pressure			
Systolic blood pressure (mmHg)	109 (100, 114)	107 (100, 118)	0.981 ²⁾
Diastolic blood pressure (mmHg)	60 ± 11	64 ± 12	0.154 ¹⁾
Lipid profiles			
Total cholesterol (mg/dL)	256 ± 44	255 ± 39	0.947 ¹⁾
Triglycerides (mg/dL)	179 (136, 244)	200 (156, 237)	0.389 ²⁾
HDL-cholesterol (mg/dL)	86 ± 14	92 ± 18	0.123 ¹⁾
LDL-cholesterol (mg/dL)	157 (127, 183)	155 (122, 165)	0.490 ²⁾
Free fatty acid (mEq/L)	424.4 ± 165.8	488.9 ± 156.4	0.176 ¹⁾
Dihomo-γ-linolenic acid (μg/mL)	60.5 (49.3, 76.8)	65.6 (53.3, 80.5)	0.556 ²⁾
AA (μg/mL)	230.6 ± 50.0	248.2 ± 56.8	0.224 ¹⁾
EPA (μg/mL)	30.8 (21.2, 48.0)	30.8 (24.1, 41.5)	0.876 ²⁾
DHA (μg/mL)	166.0 ± 38.5	157.5 ± 30.2	0.434 ¹⁾
EPA/AA ratio	0.14 (0.10, 0.21)	0.15 (0.09, 0.18)	0.880 ²⁾
Fish consumption (times/week)	2 (1, 3)	2 (1, 2)	0.799 ²⁾

1) Student's t-test, 2) Mann-Whitney U test, 3) chi-square test.

NGT, normal glucose tolerance; GDM, gestational diabetes mellitus; OGTT, oral glucose tolerance test; BMI, body mass index; GA, glycated albumin; CPR, C-peptide immunoreactivity; HOMA-IR, Homeostasis model assessment insulin resistance; HOMA-β, Homeostasis model assessment β cell function; AA, arachidonic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid.

以上の統計学的解析は SPSS version 21 を用い、p 値 0.05 未満を統計学的有意とした。

結 果

1. NGT 群と GDM 群の比較

対象者 102 人の分娩時年齢は 35 ± 5 歳、妊娠前 body mass index (BMI) 21.4 ± 3.7 kg/m²、OGTT 施行週数 26.6 (21.1~28.3) 週であった。OGTT の結果、NGT 88 人、GDM 14 人に分類された。妊娠中の明らかな糖尿病と診断された者はいなかった。負荷前血糖値は GDM 群で NGT 群と比較して高い傾向にあり、負荷後 1 時間、2 時間血糖値は GDM 群で NGT 群と比較して有意に高値であった (Table 1)。年齢、妊娠前 BMI、妊娠前から OGTT 施行時までの体重

増加、糖尿病の家族歴、HbA1c、GA、CPR、血清脂質や週あたりの魚摂取回数は両群間で有意差を認めなかった。また、GDM 群の身長は NGT 群と比較し有意に低値であった。

2. OGTT 施行時の血糖値と各因子の関連

空腹時血糖値と CPR、HOMA-IR は正の相関、空腹時血糖値と DHA は負の相関を認めた (Table 2, Figure 1)。一方、空腹時血糖値と EPA、魚摂取回数との間には有意な関連を認めなかった (Table 2)。空腹時血糖値を従属変数、CPR と DHA を独立変数として重回帰分析を行ったところ、CPR と DHA は独立して空腹時血糖値と有意な関連を認めた (Table 3)。

Table 2 Relationship of fasting plasma glucose, 1 hour glucose or 2 hour glucose levels for OGTT with clinical and laboratory parameters using single regression analysis (Pearson correlation).

	Fasting plasma glucose		1 hour glucose		2 hour glucose	
	Correlation coefficient	p value	Correlation coefficient	p value	Correlation coefficient	p value
Age (years) *	0.080	0.424	-0.115	0.252	-0.033	0.744
Gestational age at the time of OGTT (weeks) *	0.104	0.296	0.121	0.227	0.070	0.484
Height (cm) *	-0.132	0.185	-0.120	0.231	-0.255	0.010
BMI before pregnancy (kg/m ²) *	0.115	0.250	0.088	0.381	-0.049	0.626
Weight gain at the time of OGTT (kg) *	0.130	0.194	-0.048	0.631	0.104	0.299
OGTT						
Fasting plasma glucose (mg/dL)	-	-	0.081	0.417	0.135	0.175
1 hour glucose (mg/dL)	0.081	0.417	-	-	0.340	<0.001
2 hour glucose (mg/dL)	0.135	0.175	0.340	<0.001	-	-
HbA1c (%)	0.173	0.082	0.074	0.461	0.056	0.570
GA (%)	0.092	0.358	-0.091	0.364	-0.090	0.368
CPR (ng/mL) *	0.409	<0.001	0.101	0.310	-0.013	0.895
HOMA-IR *	0.534	<0.001	0.115	0.249	0.046	0.648
HOMA-β *	-0.208	0.036	0.132	0.185	-0.077	0.444
Blood pressure						
Systolic blood pressure (mmHg) *	0.172	0.083	0.190	0.056	0.083	0.409
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.166	0.095	0.205	0.039	0.172	0.083
Lipid profiles						
Total cholesterol (mg/dL) *	-0.032	0.748	0.037	0.710	0.068	0.495
Triglycerides (mg/dL) *	0.130	0.193	0.171	0.085	0.074	0.458
HDL-cholesterol (mg/dL)	-0.016	0.872	-0.074	0.458	0.026	0.792
LDL-cholesterol (mg/dL) *	-0.054	0.592	-0.001	0.995	0.031	0.759
Free fatty acid (mEq/L)	-0.023	0.819	0.351	<0.001	0.205	0.038
Dihomo-γ-linolenic acid (μg/mL) *	0.140	0.160	0.002	0.983	0.084	0.404
AA (μg/mL)	0.005	0.956	0.064	0.522	0.074	0.457
EPA (μg/mL) *	-0.131	0.190	-0.086	0.393	0.005	0.959
DHA (μg/mL)	-0.264	0.007	0.076	0.449	0.013	0.895
EPA/AA *	-0.119	0.234	-0.099	0.322	0.003	0.977
Fish consumption (times/week) *	-0.107	0.285	0.199	0.046	0.096	0.341

* Spearman correlation

OGTT, oral glucose tolerance test; BMI, body mass index; GA, glycated albumin; CPR, C-peptide immunoreactivity; HOMA-IR, Homeostasis model assessment insulin resistance; HOMA-β, Homeostasis model assessment β cell function; AA, arachidonic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid.

負荷後1時間血糖値は負荷後2時間血糖値, 拡張期血圧, 遊離脂肪酸, 魚摂取回数と正の相関を認めた (Table 2). また, 負荷後2時間血糖値は負荷後1時間血糖値, 遊離脂肪酸と正の相関を認め, 身長と負の相関を認めた (Table 2). 負荷後1時間, 2時間血糖値のいずれも, EPA, DHA と関連を認めなかった. 重回帰分析では, 負荷後1時間血糖値は遊離脂肪酸と魚摂取回数と独立して関連を認め, 2時間血糖値は身長と関連を認めた (Table 3).

3. 不飽和多価脂肪酸とその他の因子の関連

EPA と DHA は強い正相関を認め ($r_s = 0.750, p < 0.001$), EPA, DHA はそれぞれ, 魚摂取回数と正の相関を認めた (各々 $r_s = 0.293, p = 0.003, r_s =$

$0.269, p = 0.007$). DHA および EPA と, HOMA-IR や HOMA-β との間に関連は認めなかった. また, DHA および EPA と妊娠前BMI, 妊娠前からOGTT 施行時までの体重増加との間にも関連は認められなかった.

考 察

本研究は, 日本人妊婦における糖代謝と脂肪酸との関連を検討した横断研究である. 糖代謝正常妊婦とGDM 妊婦の間で, 遊離脂肪酸, EPA, DHA を含む血清脂質, 魚摂取回数に有意差を認めなかったが, 全対象における検討では, 空腹時血糖値とDHA との間に関連を認めなかった. 空腹時血糖値とEPA とは関連がなかった. またOGTT 負荷後1時

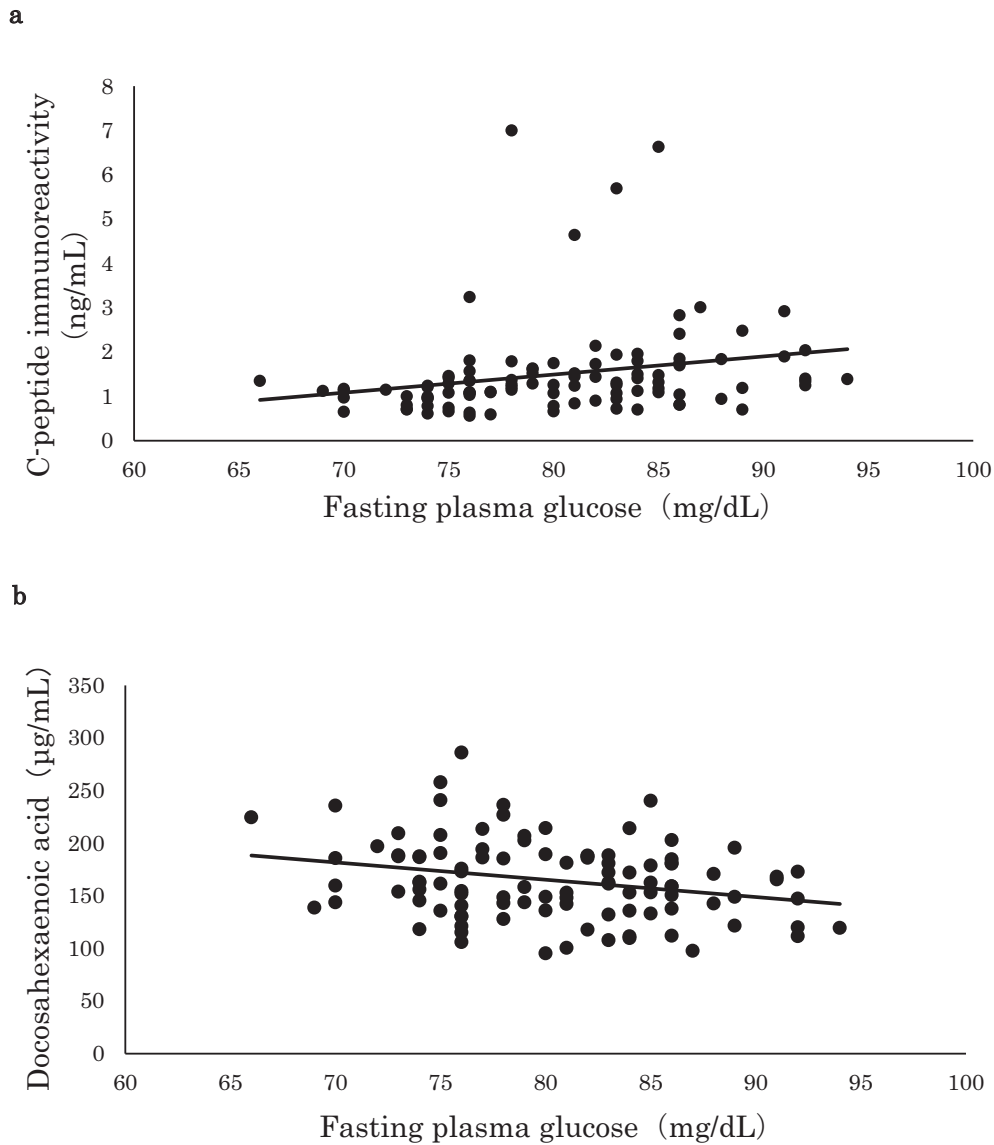


Figure 1

a Correlation between fasting plasma glucose and C-peptide immunoreactivity, using the single regression analysis ($y = 0.0409x - 1.7796$, $R^2 = 0.053$, $p = 0.020$).

b Correlation between fasting plasma glucose and docosahexaenoic acid, using the single regression analysis ($y = -1.6453x + 296.94$, $R^2 = 0.07$, $p = 0.007$).

Table 3 Relationship of plasma glucose levels during OGTT with clinical and laboratory parameters using the multiple regression analysis (forced entry method).

Dependent	Independent	R ²	B	β	95% CI	p
Fasting plasma glucose	CPR	0.115	1.415	0.251	0.365 to 2.466	0.009
	DHA		-0.045	-0.282	-0.075 to -0.015	0.003
1 hour glucose	Diastolic blood pressure	0.175	0.245	0.099	-0.222 to 0.712	0.300
	Free fatty acid		0.054	0.334	0.024 to 0.084	0.001
	Fish consumption		4.437	0.201	0.344 to 8.530	0.034
2 hour glucose	Height	0.094	-0.936	-0.232	-1.718 to -0.154	0.019
	Free fatty acid		0.020	0.157	-0.005 to 0.046	0.112

OGTT, oral glucose tolerance test; CPR, C-peptide immunoreactivity; DHA, docosahexaenoic acid; CI, confidence interval.

間血糖値は魚摂取回数、遊離脂肪酸と正の相関を認めた。

EPA, DHA とも n-3 系多価不飽和脂肪酸であり、魚類に多く含まれている。また、生体内では α -リノレン酸から変換されるが、 α -リノレン酸から EPA への変換率は 10% 以下、さらに DHA への変換率は 0.5~1% 程度と低い¹⁰⁾。EPA の抗炎症作用や抗動脈硬化作用は DHA より強い。一方、DHA は脂肪膜を構築するアミノリン脂質に多く含まれており、特に脳細胞の構築維持に必要なため、妊娠中や授乳中は、DHA は胎児の脳神経発達のため極めて重要な栄養素と考えられる¹¹⁾。本研究では DHA のみが空腹時血糖値と関連を認めており、その機序は不明であるが、妊娠中は胎児への DHA 供給維持のため、非妊娠時とは異なった脂肪酸代謝が存在する可能性がある。妊娠経過に伴い DHA 濃度は増加したが、総脂質中の割合は低下したとの報告もあり¹²⁾、妊娠中の脂肪酸代謝については未だ不明な点が多く、今後もさらなる検討が必要である。

また、妊娠中は、エネルギー源であるグルコースを胎児に供給するため、胎盤からはインスリン拮抗ホルモンやサイトカインが分泌されインスリン抵抗性状態となる。このインスリン抵抗性のため、妊娠中は非妊娠時に比べ食後は血糖高値に、そして胎児へのグルコース輸送のため食前は血糖低値となる¹³⁾。DHA はこの胎児へのグルコース輸送の機序に関与している可能性が示唆される。

本研究では、負荷後 1 時間血糖値と遊離脂肪酸との間に正の相関を認めた。遊離脂肪酸は脂肪細胞内の中性脂肪が分解されることにより血中に放出される。測定した遊離脂肪酸は、パルミチン酸(C16:0)から EPA (C20:5) までの様々な種類の脂肪酸が含まれるが、オレイン酸、リノール酸の比率が大きい。以前より、過剰な遊離脂肪酸が耐糖能異常を引き起こすことが知られており、遊離脂肪酸のインスリン抵抗性への関与が報告されている¹⁴⁾。その機序として、増加した脂肪酸がインスリンシグナルを抑制し、筋においては glucose transporter 4 の細胞膜への移行を抑制することによりグルコースの取り込みを低下させ、肝臓では内因性の糖新生を亢進させることなどが考えられている¹⁵⁾。血中遊離脂肪酸濃度は妊娠末期にピークとなり、インスリン抵抗性の要因のひとつと考えられているが、GDM 妊婦においては正常妊婦よりも高値であるとの報告もある¹⁶⁾。

アジア人種においては、n-3 系多価不飽和脂肪酸

の摂取による糖尿病発症リスクの低下効果が報告されている⁴⁾⁵⁾。しかし日本人における検討では、魚摂取は男性において 2 型糖尿病の発症リスクを低下させたが、女性ではこのような効果が認められなかった¹⁷⁾。また、n-3 系多価不飽和脂肪酸が GDM リスクを低下させる明らかなエビデンスは得られていない¹⁸⁾。

一方で、妊娠中の n-3 系脂肪酸投与が早産、低出生体重児のリスクを減らし、過体重児を少し増加させたことも報告されている¹⁸⁾。本研究では負荷後 1 時間血糖値は DHA, EPA と関連は認められなかったものの、魚摂取量と正の相関を認めた。前述のように、妊娠中は胎児にグルコースを供給するため生理的インスリン抵抗性状態となり、食後血糖値が高値となる。本研究の対象の多くは正常耐糖能の妊婦であり食後血糖上昇も生理的範囲内と考えられるが、魚摂取が食後血糖値を上昇させ児へのグルコース供給に有利に働く可能性も示唆される。

最近、遊離脂肪酸をリガンドとする複数の受容体が同定され、それらのうち、free fatty acid receptor (FFAR) 1 および FFAR4 を介した遊離脂肪酸の糖代謝調節への関与が注目されている。FFAR1 は膵 β 細胞に高度に発現しており、長鎖脂肪酸を介して活性化されグルコース刺激性インスリン分泌を増加させることが示された¹⁹⁾。一方、大腸や脂肪組織での発現が認められる FFAR4²⁰⁾²¹⁾を欠損したマウスでは、高脂肪食下で肥満、耐糖能異常、脂肪肝を引き起こすこと、ヒトにおける FFAR4 遺伝子多型は肥満に関連することが報告されている²²⁾。このような検討から、FFAR は肥満や糖代謝に関与することが示唆されているが、その作用は多面的であり、脂肪酸の種類による違いも存在すると考えられる。

本研究における限界としては、妊娠糖尿病症例が少ないこと、魚摂取が週当たりの回数での確認であり魚の種類や量を評価していないこと、脂肪酸として EPA, AA, DHA, ジホモ γ リノレン酸のみの測定であり、血清中でのみの評価であることがあげられる。

結 論

日本人妊婦において、妊娠中の空腹時血糖値は DHA が高いほど低値であった。EPA は血糖値と関連を認めなかったことより、n-3 系脂肪酸の種類によって糖代謝との関連が異なる可能性が示唆された。

本論文に関連して開示すべき利益相反状態は以下のとおりである。

馬場園哲也：講演料 (MSD, 協和発酵キリン, ノボノルディスク, 武田, 大正富山, 田辺三菱, 中外), 奨学寄附金 (バクスター, キッセイ, ノバルティス, 中外, サノフィ, ニプロ, 第一三共, アステラス, 参天, 協和発酵キリン, 田辺三菱, テルモ, 帝人, アボット, ベーリンガーインゲルハイム, 大日本住友)

他：なし。

文 献

- 1) **Howard BV, Howard WJ**: 33 糖尿病における脂質代謝異常の病態生理と治療。「*ジオスリン糖尿病学 第2版*」(金澤康徳, 春日雅人, 柏木厚典ほか監訳), pp631-655, *メディカル・サイエンス・インターナショナル*出版, 東京 (2007)
- 2) **Calder PC**: The role of marine omega-3 (*n*-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability. *Mol Nutr Food Res* **56**: 1073-1080, 2012
- 3) **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* **142**: 687-698, 2010
- 4) **Wallin A, Di Giuseppe D, Orsini N et al**: Fish consumption, dietary long-chain *n*-3 fatty acids, and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* **35**: 918-929, 2012
- 5) **Wu JH, Micha R, Imamura F et al**: Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* **107** (Suppl 2): S 214-S227, 2012
- 6) **Ostadrahimi A, Mohammad-Alizadeh S, Mirgafourvand M et al**: Effects of fish oil supplementation on gestational diabetes mellitus (GDM): a systematic review. *Iran Red Crescent Med J* **18**: e24690, 2016
- 7) **日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会**: CQ005-1 妊婦の糖代謝異常スクリーニングと診断のための検査は? 「*産婦人科診療ガイドライン産科編 2017*」(日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修), pp26-28, 日本産科婦人科学会, 東京 (2017)
- 8) **日本糖尿病・妊娠学会と日本糖尿病学会との合同委員会**: 妊娠中の糖代謝異常と診断基準の統一化について. *糖尿病と妊娠* **15**, 2015
- 9) **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al**: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**: 412-419, 1985
- 10) **Plourde M, Cunnane SC**: Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplement. *Appl Physiol Nutr Metab* **32**: 619-634, 2007
- 11) **Echeverria F, Valenzuela R, Catalina Hernandez-Rodas M et al**: Docosahexaenoic acid (DHA), a fundamental fatty acid for the brain: New dietary sources. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **124**: 1-10, 2017
- 12) **Wilson NA, Mantzioris E, Middleton PT et al**: Gestational age and maternal status of DHA and other polyunsaturated fatty acids in pregnancy: A systematic review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **144**: 16-31, 2019
- 13) **Freinkel N**: Banting lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* **29**: 1023-1035, 1980
- 14) **Boden G, Chen X, Ruiz J et al**: Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* **93**: 2438-2446, 1994
- 15) **Boden G, Shulman GI**: Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* **32** Suppl 3: 14-23, 2002
- 16) **Chen X, Scholl TO, Leskiw M et al**: Differences in maternal circulating fatty acid composition and dietary fat intake in women with gestational diabetes mellitus or mild gestational hyperglycemia. *Diabetes Care* **33**: 2049-2054, 2010
- 17) **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. *Am J Clin Nutr* **94**: 884-891, 2011
- 18) **Middleton P, Gomersall JC, Gould JF et al**: Omega-3 fatty acid addition during pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* **11**: CD003402, 2018, doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3. (Accessed Aug 26, 2019)
- 19) **Itoh Y, Kawamata Y, Harada M et al**: Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40. *Nature* **422**: 173-176, 2003
- 20) **Fukunaga S, Setoguchi S, Hirasawa A et al**: Monitoring ligand-mediated internalization of G protein-coupled receptor as a novel pharmacological approach. *Life Sci* **80**: 17-23, 2006
- 21) **Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T et al**: Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med* **11**: 90-94, 2005
- 22) **Ichimura A, Hirasawa A, Poulain-Godefroy O et al**: Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature* **483**: 350-354, 2012