3 糖尿病

1. 糖尿病と食事の関連

1-1. 概念と定義

糖尿病は、インスリン作用の不足に基づく慢性の高血糖状態を主徴とする代謝症候群である。この疾患群の共通の特徴はインスリン効果の不足であり、それによって糖、脂質、たんぱく質を含むほとんど全ての代謝系に異常を来す。インスリンの効果が不足する機序には、インスリンの供給不全(絶対的ないし相対的)と、インスリンが作用する臓器(細胞)におけるインスリン感受性の低下(インスリン抵抗性)とがある。インスリンの供給不全は膵β細胞におけるインスリン分泌能の機能不全、インスリン抵抗性は内臓脂肪型肥満が病態の基盤をなすと考えられている。糖尿病の原因は多様であり、その発症には遺伝因子と環境因子が共に関与する。

1-2. 病態の分類

現在、糖尿病は成因(発症機序)と病態(病期)によって分類がなされている。成因分類の上では、大きく1型と2型を分けている。1型糖尿病は、主に自己免疫によって膵β細胞の破壊を生じ、インスリンの欠乏を来して発症する糖尿病である。2型糖尿病は、インスリン分泌低下を来す複数の遺伝因子に、過食、運動不足などの生活習慣に起因する内臓脂肪型肥満が加わり、インスリン作用の需要と供給のバランスの破綻を生じ、糖尿病を発症する。糖尿病の成因が何であっても、発病過程では種々の病態を経て進展し、治療によっても変化する可能性がある。そこで、病態(病期)による分類が設定されている。図1の横軸は、インスリン作用不足あるいは糖代謝異常の程度を表す¹¹。成因とは別に、インスリン作用不足の程度によって、インスリン治療が生命維持に必須であるインスリン依存状態とそうでない非依存状態に分け、二つの基軸から適切な治療の選択を目指しているのである。

1-3. 発症予防と重症化予防の基本的な考え方と食事の関連

2型糖尿病における食事療法は、総エネルギー摂取量の適正化によって肥満を解消し、インスリン分泌不全を補完し、インスリン抵抗性を改善する。すなわち、インスリン作用から見た需要と供給のバランスをとることによって、高血糖のみならず糖尿病の種々の病態を是正することを目的としている。インスリンの作用は糖代謝のみならず、脂質並びにたんぱく質代謝など多岐に及んでおり、これらは相互に密接な関連を持つことから、食事療法を実践するに当たっては、個々の病態に合わせ、高血糖のみならず、あらゆる側面からその妥当性が検証されなければならない。さらに、長期にわたる継続を可能にするためには、安全性と共に我が国の食文化あるいは患者の嗜好性に対する配慮が必須である。諸外国においても、生活習慣の介入による肥満の是正を重要視し、そのために総エネルギー摂取量を調整し、合併症に対する配慮の上でエネルギー産生栄養素のバランスを図ることが推奨されている。しかし、各栄養素についての推定必要量の規定はあっても、相互の関係に基づく適正比率を定めるための十分なエビデンスには乏しい。このため、エネルギー産生栄養素のバランスの目安は健康な人の平均摂取量に基づいているのが現状であるが、糖尿病では動脈硬化性疾患や糖尿病腎症など種々の臓器障害を合併することから、予防のためのそれぞれの食事療法が設定されており、その中で栄養素摂取比率を勘案することが求められている。

「日本人の糖尿病の食事療法に関する日本糖尿病学会の提言(以下、日本糖尿病学会の提言)」では、炭水化物摂取比率は50~60% エネルギーとし、たんぱく質は20% エネルギー以下、残りを脂質とするが、総脂質摂取比率はできる限り25% エネルギー以下とすることを勧めている²⁾。栄養素の摂取比率は、個人の嗜好性ひいては地域の食文化を反映している。食事療法を長く継続するためには、個々の食習慣を尊重しながら、柔軟な対応をしなければならない。一方、糖尿病が心血管疾患や慢性腎臓病など、多臓器の障害を引き起こす重要な基盤病態であり、その増加が我が国の疾患構造を大きく変貌させている事実に鑑み、各栄養素に推奨される摂取比率は、量的にも質的にも制約を受けることを忘れてはならない。それぞれの患者のリスクを評価し、医学的齟齬のない範囲で、食を楽しむことを最も優先させるべきである。

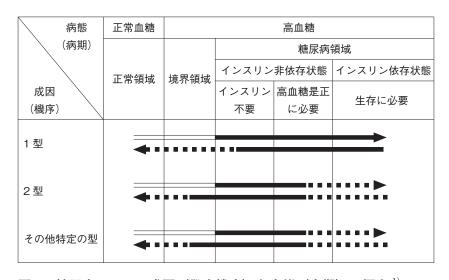


図 1 糖尿病における成因 (発症機序) と病態 (病期) の概念 1)

右向きの矢印は糖代謝異常の悪化(糖尿病の発症を含む)を表す。矢印の線のうち、■■■■の部分は、「糖尿病」と呼ぶ状態を示す。左向きの矢印は糖代謝異常の改善を示す。矢印の線のうち、破線部分は頻度の少ない事象を示す。例えば2型糖尿病でも、感染時にケトアシドーシスに至り、救命のために一時的にインスリン治療を必要とする場合もある。また、糖尿病がいったん発病した場合は、糖代謝が改善しても糖尿病とみなして取り扱うという観点から、左向きの矢印は黒く塗りつぶした線で表した。その場合、糖代謝が完全に正常化するに至ることは多くないので、破線で表した。

2. 特に関連の深いエネルギー・栄養素

栄養素摂取と高血糖との関連について、特に重要なものを図2に示す。

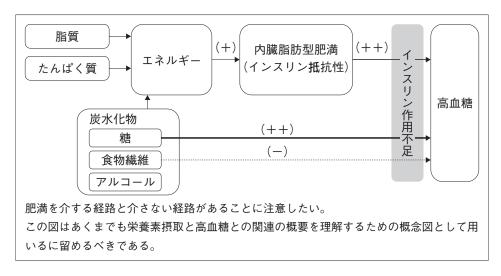


図2 栄養素摂取と高血糖との関連(特に重要なもの)

2-1. エネルギー

2型糖尿病の予防には、肥満の是正が重要な意義を持ち、そのためには総エネルギー摂取量の適 正化を中心とする生活習慣の介入が有効である。アメリカで行われた生活介入研究DPP(Diabetes Prevention Program) では、3年間で5%の体重の低下は糖尿病の発症を55%抑制したとしてい る ³⁾。イギリスで行われた IGT(impaired glucose tolerance)を対象とした研究では、平均 3.1 年 間の観察において、生活介入群で55%の糖尿病発症リスクの低減を認め、体重の減少、身体活動 の増加、食事の改善が糖尿病の発症抑制に関係していたと報じている⁴。これらのことから、アメ リカの糖尿病の食事療法に関するガイドラインでも、総エネルギー摂取量の適正化による肥満の是 正が糖尿病の予防と管理には最も重要だとし、体重を 7% 減量することを勧めている 5)。日本人を 含むアジア人においても、BMI の増加は2型糖尿病の発症リスクになる。しかし、BMI と糖尿病 有病率の関係には人種差があり、アジア人では BMI が 20 kg/m² を超えれば、BMI の増加と共に 糖尿病の有病率が増し、この関係は白人に比べて顕著であって、いわゆる閾値は認められない ⁶⁾。 これは、アジア人の膵β細胞機能の予備力が低いことと、並びに低い BMI であっても内臓脂肪の 蓄積を生じやすいことが関係しているのかもしれない⁷⁾。したがって、2 型糖尿病の予防のための 適正な BMI を特定することはできない。しかし、日本人の糖尿病においても、体重の減少が代謝 パラメータの改善に寄与することは確認されている⁸⁾。エネルギー必要量は、基礎代謝量と身体活 動レベルから算出される推定エネルギー必要量を基に設定するが、現実的には標準体重と労作量か ら計算される量を目安とし、代謝パラメーターを評価しながら個々の適正体重を決めることが勧め られる。ただし、2型糖尿病において総エネルギー制限と活動量の増加による体重減少と血糖コン トロールが、心血管疾患の抑制につながるか否かについて、明確な証拠はない。最近、アメリカで 発表された Look AHEAD 研究は、5.145 例の 2 型糖尿病を、総エネルギー制限と活動量の増加を 中心とする介入群と非加入群の2群に分け、9.6年間の追跡調査を行った。介入群では、有意の体 重の減量と HbAlc の低下を示したのにもかかわらず、両群間の心血管疾患の累積発症率に差異は

2-2. 炭水化物

炭水化物の摂取量と糖尿病の発症率との関係を検討した例はほとんどなく、両者の関係は不明で ある。最近、イギリスでなされたコホート研究では、炭水化物摂取量と糖尿病の発症率には関係が なく、果糖の摂取量が糖尿病のリスクを増したとしている 100。一方、メタ・アナリシスによって、 総炭水化物摂取量が糖尿病の発症リスク増加につながる(RR = 1.11)とする報告も見られる ¹¹⁾。2 型糖尿病の血糖コントロールに対して、易消化性炭水化物の制限が及ぼす効果については議論がな されている。もともと、1日の炭水化物摂取量を100g以下とする炭水化物制限が、肥満の是正に 有効だとする研究結果から、糖尿病治療における炭水化物制限の有用性が注目された。しかし、そ の後のメタ・アナリシスでは、炭水化物制限の体重減少効果は1年以内の短期的なものであり、そ の原因として、症例数が少ないことや高い脱落率が挙げられている ¹²⁾。また、炭水化物の制限と 共に総エネルギー摂取量が減じており、体重減少効果が炭水化物の制限のみによってもたらされた とは結論できない。2008年に発表された DIRECT 研究は、脂質栄養を中心に総エネルギーを制限 した群、総エネルギーを制限し、地中海食とした群、エネルギーは制限せず、炭水化物を 40% エ ネルギーに制限した3群を設定し、その後2年間の体重の変化を追跡したところ、脂質制限群に比 較して、地中海食と炭水化物制限食で有意に体重減少効果が優っていたと報告している ¹³⁾。しか し、炭水化物制限群でも、総エネルギー摂取量は他の群同様に低下しており、体重減量効果が総エ ネルギー摂取量とは無関係に、炭水化物の制限のみによると解釈はできない。一方、炭水化物の摂 取比率が低く、たんぱく質の摂取比率の高い集団では、心血管疾患発症率並びに総死亡率が高かっ たことが報告されている ^{14, 15)}。

2012 年に炭水化物制限の糖尿病状態に対する系統的レビューが発表されているが、現時点ではどのレベルの炭水化物制限であっても、高血糖並びにインスリン抵抗性の改善に有効であるとする明確な根拠は見いだせないとしている $^{16)}$ 。また、炭水化物摂取比率は、糖尿病が心血管疾患並びに慢性腎臓病のリスクになることから、脂質及びたんぱく質の摂取比率にも制約を受けることを忘れてはならない。これらの知見を踏まえ、日本糖尿病学会の提言の中で、炭水化物摂取比率を 50 $\sim60\%$ エネルギーとし、1 日摂取量 150 g/日以上を目安量にすることを勧めている 20

2-3. グリセミック・インデックス(GI) 並びに食物繊維

GIと糖尿病発症率に関する従来の検討は、GIあるいはグリセミック・ロード(GL)の高値と糖尿病発症率が相関するとするもの ^{17,18)} と、相関を否定するもの ¹⁹⁾ が拮抗する形になっており、諸外国のガイドラインにおける記載にも違いが見られ、現時点では衆目の一致には至っていないと解釈せざるを得ない。

食物繊維については、穀物の食物繊維が糖尿病発症リスクを低減するという報告が多く見られるが ²⁰⁻²²⁾、他の食物繊維との関係は明らかではない。また、食物繊維の研究は、他の栄養素を絡めた形で検討されている場合が多く、糖尿病発症に関わる食物繊維の種類あるいは量を特定することは困難であるが、穀物由来の食物繊維を中心にその摂取を促すことは妥当と考えられる。

2-4. 脂質

糖尿病患者と非糖尿病対照群との比較研究は、糖尿病症例では脂質の総摂取量、特に動物性脂質の摂取量が、糖尿病で多かったとされている $^{23)}$ 。しかし、前向きコホート研究では、総脂質摂取量は糖尿病発症リスクにはならない $^{24)}$ あるいは BMI で調整すると関連は消失する $^{25)}$ と報告されている。しかし、糖尿病が心血管疾患の高いリスクになることから、日本糖尿病学会の提言では、脂肪エネルギー比率は、25%/日以下とすることが望ましいとしている $^{2)}$ 。ただ、多くの研究で飽和脂肪酸の摂取が糖尿病の発症リスクになり、多価不飽和脂肪酸がこれを低減するとしており $^{26-28)}$ 、動物性脂質の相対的な増加が、糖尿病発症リスクになるものと考えられる。また、最近のメタ・アナリシスでは、多価不飽和脂肪酸の摂取量の増加は、 $^{29)}$ 、今後の課題は、総摂取量のみならず、脂肪酸組成にあると言える。

昨今の我が国の食の問題として、魚の摂取量低下が指摘されており、n-3系脂肪酸と糖尿病との関係が注目される。これまでの、n-3系脂肪酸の摂取量と糖尿病発症リスクについての研究は、必ずしも一致した結果に至っていない。中国人を対象にした前向きコホート研究 30 では、EPA、DHA 摂取量は糖尿病発症リスクに関与しなかったが、 α -リノレン酸はリスクを低下させること、女性において魚介類の長鎖 n-3系脂肪酸は糖尿病発症リスクを低減することが報告されている。一方、アメリカの調査では、n-3系脂肪酸を 0.2 g/日以上、魚を 1 日 2 回以上食べる女性は糖尿病発症リスクが増大すること 31 、オランダでの前向きコホート研究では、糖尿病発症リスクに関して EPA、DHA 摂取量は関係がなかったとも報告されている 32 。メタ・アナリシスの結果でも、インスリン感受性の改善はない 33 、あるいは糖尿病発症リスクに対する効果を否定するもの 34 がある反面、アジア人では魚由来 1 3系脂肪酸は糖尿病発症リスクを低減するとするものもあり 35 5、効果に人種差がある可能性を示唆している。我が国においても、糖尿病症例には魚由来 1 3系脂肪酸の摂取を促してよい。しかし、 1 2型糖尿病症例に EPA と DHA を投与し、心血管疾患の発症率を検討したアメリカの研究では、プラセボ群との間に全く差異は認められなかった 36 6。 1 3系脂肪酸の目標量の設定に足る科学的根拠は、いまだに不足していると言わざるを得ない。

2-5. たんぱく質

たんぱく質摂取量が、腎症発症リスクを増加させるという根拠はない。しかし、前向きコホート研究では、100gを越す赤身肉の摂取が糖尿病発症リスクを増加させることを、日本人を含めた調査によって報じている $^{37,38)}$ 。たんぱく質、特に動物性たんぱく質と糖尿病発症リスクとの関係を認めた研究は、最近数多く発表されており $^{39,40)}$ 、スウェーデンで行われた前向きコホート研究では、たんぱく質摂取比率 20% の男女と 12% に留まった人の糖尿病発症リスクを比較すると、高たんぱく質群では 12% に達したとしている 12% に留まった人の糖尿病発症リスクを比較すると、高たんぱく質群では 12% に達したとしている 12% に必く質摂取比率が 12% を超えた場合の健康障害として、糖尿病発症リスクの増加を挙げることができよう。

糖尿病において関連が注目されている事象のうち、たんぱく質の過剰摂取との関係が報告されているものには、耐糖能障害のほかに、心血管疾患の増加、がんの発症率の増加、骨量の減少、BMIの増加などが挙げられる。最近の系統的レビューは、これらの事象とたんぱく質摂取量との関係を検討したこれまでの論文を検証し、どの事象についても明らかな関連を結論することはできないとしながら、たんぱく質の摂取比率が20%を超えた場合の安全性は確認できないと述べ、注意を喚起している42。

参考文献

- 清野 裕,南条輝志男,田嶼尚子,他.糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告.糖尿病 2010:53:450-467
- 2) 日本糖尿病学会. 日本人の糖尿病食事療法に関する日本糖尿病学会の提言. http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=40
- 3) Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**: 393–403.
- 4) Penn L, White M, Mathers JC, *et al.* Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne UK. *BMC Public Health* 2009; **9**: 342
- 5) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013; **36** (Suppl 1): S11-66
- 6) Ma RC, Chan JCN. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci* 2013; **1281**: 64-91
- 7) Nazare JA, Smith JD, Despres JP, *et al.* Ethnic influence on the relation between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: the international study of prediction of intra-abdominal adiposity and its relationship with cardiometabolic risk/intraabdominal adiposity. *Am J Clin Nutr* 2012; **96**: 714-26
- 8) Goto M, Morita A, Watanabe S.; The SCOP study group. Reduction in adiposity, β-cell function, insulin sensitivity, and cardipvascular risk factors: A prospective study among Japanese with obesity. *PLoS ONE* 2013; 8: e57964
- 9) The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369: 145–54
- 10) Sara Ahmadi-Abhari, Robert N. Luben, Natasha Powell, et al: Dietary intake of carbohydrates and risk of type 2 diabetes:the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk study. *Br J Nutr* 2014; **111**: 342–52
- 11) Alhazmi A, Stojanovski E, Garg ML. *et al.* Macronutrient intakes and development of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Coll Nutr.* 2012; 31: 243–58
- 12) Nordmann AJ, Nordmann A, Bucher HC. *et al.* Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006; **166**: 285–93
- 13) Shai I, Schwarzfuchs D, Stampfer MJ. *et al.* Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; **359**: 229-41
- 14) Noto H, Goto A, Noda M. *et al.* Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2013; 8: e55030
- 15) Lagiou P, Sandin S, Weiderpass E. *et al.* Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344: e4026
- 16) Wheeler ML, Dunbar SA, Yancy WS Jr. *et al.* Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012; 35: 434-45

- 17) Salmerón J, Ascherio A, Willett WC. *et al.* Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; **20**: 545–50
- 18) Barclay AW, Petocz P, Brand-Miller JC. *et al.* Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 627–37
- 19) Sluijs I, Beulens JW, Wareham NJ. *et al.*; InterAct consortium. Dietary glycemic index, glycemic load, and digestible carbohydrate intake are not associated with risk of type 2 diabetes in eight European countries. *J Nutr* 2013; 143: 93-9
- 20) Salmerón J, Ascherio A, Willett WC. *et al.* Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. Diabetes Care. 1997; **20**: 545-50
- 21) Schulze MB, Liu S, Hu FB. *et al.* Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 348–56.
- 22) Schulze MB, Schulz M, Boeing H. *et al.* Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; **167**: 956-65.
- 23) Thanopoulou AC, Karamanos BG, Tenconi MT. *et al.* Dietary fat intake as risk factor for the development of diabetes: multinational, multicenter study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD). *Diabetes Care* 2003; **26**: 302–7.
- 24) Salmerón J, Hu FB, Manson JE. *et al.* Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001; **73**: 1019–26.
- 25) van Dam RM, Willett WC, Hu FB. *et al.* Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2002; **25**: 417-24.
- 26) Wang L, Folsom AR, Eckfeldt JH. *et al.* ARIC Study Investigators. Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 91–8.
- 27) Hodge AM, English DR, Giles GG. *et al.* Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 189–97
- 28) Harding AH, Day NE, Wareham NJ. *et al.* Dietary fat and the risk of clinical type 2 diabetes: the European prospective investigation of Cancer-Norfolk. *Am J Epidemiol* 2004; **159**: 73–82.
- 29) Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Meta* 2011; 58: 290-6.
- 30) Brostow DP, Odegaard AO, Pereira MA. *et al.* Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study. *Am J Clin Nutr* 2011; **94**: 520-6.
- 31) Djoussé L, Gaziano JM, Lee IM. *et al.* Dietary omega-3 fatty acids and fish consumption and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2011; **93**: 143-50.
- 32) van Woudenbergh GJ, van Ballegooijen AJ, Feskens EJ. *et al.* Eating fish and risk of type 2 diabetes: A population-based, prospective follow-up study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2021-6.
- 33) Akinkuolie AO, Ngwa JS, Djoussé L. *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acid and insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2011; **30**: 702-7.
- 34) Wu JH, Micha R, Mozaffarian D. *et al.* Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012; **107** (Suppl 2): S214-27
- 35) Wallin A, Di Giuseppe D, Wolk A. *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. *Dia-*

- betes Care 2012; 35: 918-29.
- 36) Risk and Prevention Study Collaborative Group. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; **368**: 1800-8
- 37) Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Hu FB, et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1088–96.
- 38) Kurotani K, Nanri A, Goto A. *et al.* for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Red meat consumption is associated with the risk of type 2 diabetes in men but not in women: a Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Br J Nutr* 2013; 110; 1910-8.
- 39) Wang ET, de Koning L, Kanaya AM. Higher protein intake is associated with diabetes risk in South Asian Indians: the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study. *J Am Coll Nutr* 2010; **29**: 130–5.
- 40) Sluijs I, Beulens JW, van der Schouw YT. *et al.* Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) -NL study. *Diabetes Care* 2010; 33: 43-8.
- 41) Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B. *et al.*; High intakes of protein and processed meat associate with increased incidence of type 2 diabetes. *Br J Nutr.* 2013; **109**: 1143–53.
- 42) Pedersen AN, Kondrup J, Børsheim E. Health effects of protein intake in healthy adults: a systematic literature review. *Food & Nutrition Research* 2013; 57: 21245