

### 3-3 糖尿病

#### 1 疾患と食事の関係

##### 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。この疾患群の発症基盤はインスリン作用の不足であり、それによってぶどう糖、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。インスリン作用が不足する機序には、インスリンの供給不全（絶対的又は相対的）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軸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て発症する糖尿病である。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<sup>1)</sup>。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すことになる。

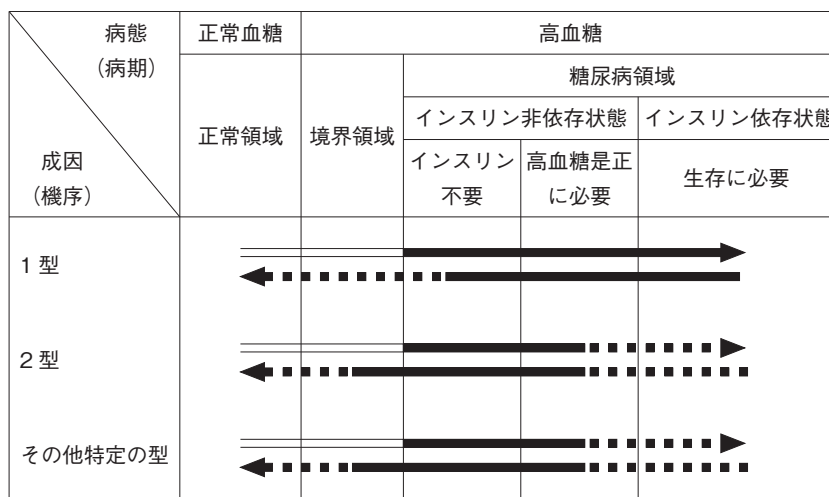


図1 糖尿病における成因（発症機序）と病態（病期）の概念<sup>1)</sup>

右向き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、「糖尿病」と呼ぶ状態を示す。左向き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。

### 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の意義は、全身の代謝状態を良好に維持することによって、合併症を予防し、かつ進展を抑制することにある。そのために、総エネルギー摂取量の適正化を通して肥満を解消するとともに、インスリン分泌不全を補完し、インスリン作用からみ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、脂質及び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連関を持つことから、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、安全性ととも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を調整し、合併症の発症予防の観点から栄養素のバランスを図ることが推奨されている。しかし、糖尿病の発症・管理のための適正な栄養素摂取比率に関してはエビデンスが乏しく、我が国における栄養素のバランスの目安は健康な者の平均摂取量に基づいているのが現状である。また、食文化、病態が異なる海外における観察研究をそのまま日本人に当てはめることは妥当とは言えない。しかし、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推奨量が設定されており、その制約の中で栄養素摂取比率を勧告することが求められる。

糖尿病の病態が多様化している現在、患者の置かれた状況に応じて、食事療法は量的にも質的にも個別化を図る必要がある。とりわけ、多臓器に機能障害を持つ高齢者糖尿病では、治療目標の優先度を考慮し、健康寿命の延伸を目指すことになる。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。

## 2 特に関連の深いエネルギー・栄養素

栄養素摂取と糖尿病との関連について、特に重要なものを図2に示す。

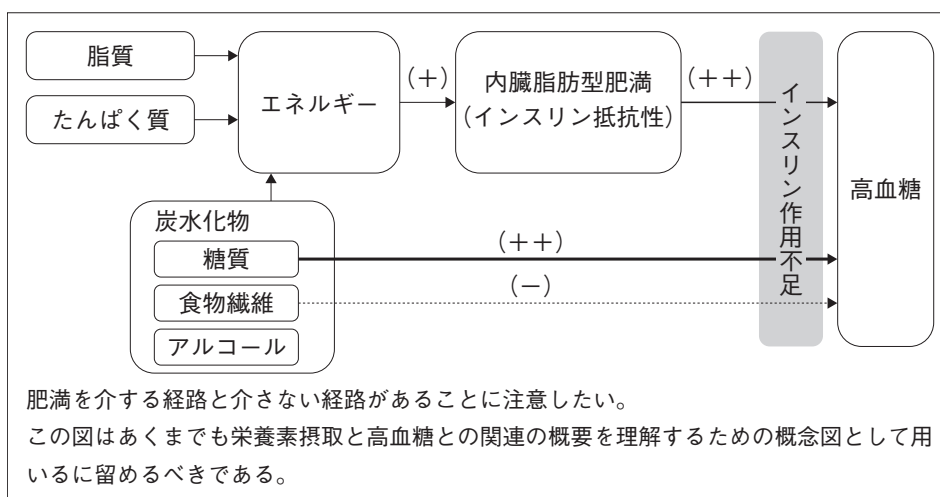


図2 栄養素摂取と高血糖との関連 (特に重要なもの)

## 2-1 総エネルギー摂取量と目標体重の設定

肥満を伴った2型糖尿病は、糖尿病の基盤病態の一つである内臓脂肪型肥満によるインスリン抵抗性により発症することから、その予防と管理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。総エネルギー摂取量は、目標とすべき体重に基づいて計算されている。職域健診で異常所見の合計が最も少ないBMIが22であるとした研究に基づき<sup>2)</sup>、従来これを標準体重としてきた。BMI 22に身体活動量をかける計算式は、当時の日本人の平均BMIがこの値に近似していたことから違和感なく受け入れられ、幅広く普及した。しかし、BMIと死亡率との関係を検討した近年の研究では、最も死亡率の低いBMIは、アジア人では20~25にあり<sup>3)</sup>、日本人の食事摂取基準でも、目標とするBMIを20~24.9としている。2型糖尿病でも、中国人<sup>4)</sup>、日本人<sup>5,6)</sup>では総死亡率が最も低いBMIは20~25にあったとされ、75歳以上の高齢者ではBMI 25以上でも、死亡率の増加は認められない<sup>5)</sup>。このように、総死亡率との関係で目標とすべきBMIを考えた場合、20~25の幅があり、特に高齢者ではその関係が異なることは海外の研究でも確認されている<sup>7)</sup>。一方、体格と総死亡との関係は、BMIでは正しく評価できないことが指摘されている<sup>8)</sup>。BMIと体脂肪率を分けて、総死亡率との関係を検討したカナダの研究では、独立してそれぞれの関係をみると、BMIも体脂肪率も死亡率に対してU字型の関係を示すが、両者を調整して再検討すると、U字型の関係を残したのは体脂肪率であり、BMIではその関係が見られなかったとし、体組成評価の重要性を示唆している<sup>8)</sup>。また、BMIが非肥満内であっても、脂質異常症や高血圧などのメタボリックシンドロームの症候を持つ場合、健康な非肥満者に比べて明らかに死亡率が高く、その反面、メタボリックシンドロームのない肥満者では、死亡率の増加はないことから、BMIのみでは健康状態を正確に把握できないとする報告もある<sup>9,10)</sup>。したがって、標準体重BMI 22を起点として、総エネルギー摂取量を設定することは一定の目安にはなり得るが、その根拠を死亡率の低い健康的な体格に求めるならば、望ましいBMIは20~25の許容があり、22は必ず厳守しなければならない基準とは言えない。高齢者の糖尿病が増え、BMIが30を超える肥満者が珍しくなくなった我が国の現状を考えると、この基準を柔軟に運用し、いかに個別化を図るかが大きな課題である。さらに、BMIが20~25の範囲にあったとしても、インスリン抵抗性に起因する症候を併せ持つ症例に対しては、積極的な生活介入が必要なのである。

## 2-2 総エネルギー摂取量の考え方

日本人の食事摂取基準では、必要エネルギー量は、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としている。しかし、年齢によって必要エネルギー量は変化し、自由生活下における身体活動量は一定ではない。必要エネルギー量には相当の個人差があると想定されるが、日常臨床上これを正確に評価することは困難である。一方、身体活動量が不変であれば、総エネルギー摂取量の管理は、体重の管理とほぼ同等とみなしてよい。そこで、実際の指示エネルギーの処方には当たっては、上記のように標準体重と労作量から計算される量を目安として算定し、その後、身体活動や代謝パラメータを観察しながら、個々の適正体重を決めていくことが現実的であり、総エネルギー摂取量の個別化を図ることに資すると考えられる。

フィンランドにおけるDPS研究では耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)を対象として、総エネルギーの減量と身体活動の増加を中心とした生活介入の糖尿病発症への影響を4年にわたって検討し、介入群では1年間で5%の体重減少に伴って糖尿病の発症率が有意に低下

することを明らかにした<sup>11)</sup>。アメリカで行われた糖尿病予防プログラム（Diabetes Prevention Program：DPP）では、糖尿病発症リスクの高い対象において、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<sup>12)</sup>。一方、Look AHEAD 研究では、試験開始1年での体重減少率が対照群0.7%であったのに対し、介入群では8.6%であり、HbA1cは約0.6%の低下を示した<sup>13)</sup>。最近のメタ・アナリシスでは、肥満を伴う2型糖尿病患者では、5%の体重減少によって、有意に糖尿病に関連する臨床パラメータの改善が認められるとしている<sup>14)</sup>。一方、肥満症例をメタボリックチャンパーに入れ、体重の減少率と肝臓、脂肪組織のインスリン抵抗性との関係を検討した研究では、5%以上の体重減少によって、各臓器のインスリン感受性の改善が生じると報告している<sup>15)</sup>。これらのことを踏まえ、アメリカ糖尿病学会（American Diabetes Association：ADA）では、総エネルギー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、当面の体重管理目標を5%減と記している<sup>16)</sup>。日本肥満学会の「肥満症診療ガイドライン2016」では、特定保健指導の調査結果に基づき<sup>17)</sup>、HbA1cの改善については、肥満症の体重減量目標を3~5%としている<sup>18)</sup>。以上のことから、肥満を有する日本人2型糖尿病患者では、現体重からどのくらいの減量を目指すべきか当面の目標を示すことが適当と考えられるが、その設定根拠を定めることは難しい。しかし、治療開始時のBMIによらず、一律に標準体重を目指すことは困難であり、個々の病態の相違やエネルギー必要量に個人差が大きいことを考えると妥当とは言えない。また、患者の病態、年齢、遵守度を評価し、これを管理目標に加味することが求められる。治療開始後に、代謝状態の改善を評価しつつ、患者個々の実効性などを考慮に入れ、適正体重の個別化を図ることが必要である。

### 2-3 栄養素の摂取比率

インスリンの作用は糖代謝のみならず、脂質及び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連関を持つことから、食事療法を実践するに当たっては、栄養素バランス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、安全性ととも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。しかし、各栄養素についての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。また、特定の栄養素の摂取比率が糖尿病の管理に有効であるとする根拠は認められない<sup>19)</sup>。そのため、栄養素のバランスの目安は健康な者の平均摂取量に基づいているのが現状である。一方、糖尿病があらゆる慢性疾患の基盤病態となることから、その予防と管理から見た栄養素バランスの在り方は、医学的見地から検討すべき課題である。すなわち、動脈硬化性疾患については脂質、慢性腎臓病の最大の原因となる糖尿病腎症については食塩、たんぱく質の摂取量、そして糖尿病自体の背景となる肥満症には総エネルギー摂取量の設定など、それぞれに関係する学会から推奨基準が提示されており、糖尿病の食事療法は、その中でいわば最大公約数的な制約を受けることになる。さらに、合併する臓器障害、年齢によって食事療法の意義は異なり、このような患者が持つ多彩な条件に基づいて、個別化を図る必要がある。

以上のことから、2016年に出された日本糖尿病学会による「糖尿病診療ガイドライン2016」では、炭水化物を50~60%エネルギー、たんぱく質20%エネルギー以下、脂質20~30%を目安とし、脂質が25%エネルギーを超える場合は、多価不飽和脂肪酸を増やすなど、脂肪酸の構成に配慮を要するとしている<sup>20)</sup>。また、炭水化物摂取量にかかわらず、食物繊維は20g/日以上摂

ることを推奨している。しかし、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、病態に基づいて柔軟な対応をすることが求められる。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。

## 2-4 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少なく、両者の関係は明らかではない。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との関係が検討されているが、総炭水化物摂取量と糖尿病の発症率には関係がなく、果糖の過剰摂取が糖尿病のリスクを増したとしている<sup>21)</sup>。メタ・アナリシスの結果では、総炭水化物摂取量と糖尿病発症リスクに有意な関係を認めなかったと報告されている<sup>22)</sup>。2型糖尿病の血糖コントロールに対して、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日当たり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。2008年に発表されたDIRECT研究は、脂質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、エネルギーを制限なしとし炭水化物を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、地中海食群と炭水化物制限群で有意に体重減少効果が優っていたと報告している<sup>23)</sup>。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、体重減少効果が総エネルギーとは無関係に、炭水化物の制限のみによると解釈はできない。日本人の2型糖尿病を対象に、6か月間130g/日の低炭水化物食の効果を観察した研究でも、低炭水化物群で体重、HbA1cの低下を認めたが、同時に総エネルギー摂取量が減少しており<sup>24)</sup>、その後1年間の追跡では差異はなくなったとしている<sup>25)</sup>。一方、同様にエネルギー制限群と炭水化物70~130g/日制限群を設定し、6か月後に各パラメータを比較すると、総エネルギー摂取量が等しく減少し、体重の変化にも両群で差異はなかったが、炭水化物制限群でHbA1cと血中トリグリセライドの有意な改善を認めたとする報告もある<sup>26)</sup>。総エネルギー摂取量を同等として、低炭水化物食の効果を見たメタ・アナリシスでは、糖尿病の有無にかかわらず、体重、代謝パラメータに影響はなかったと報告している<sup>27)</sup>。一方、日本人を対象とし、炭水化物摂取量と合併症発症率との関係を検討した研究では、どの合併症においても関係は認められないと報告している<sup>28)</sup>。2012年に糖尿病患者における炭水化物制限の効果に関するシステマティック・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、高血糖及び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結論している<sup>29)</sup>。その後のメタ・アナリシスでは、6~12か月以内に限ると、低炭水化物食によってHbA1cは改善傾向を示すが、体重減少効果は認められないとしている<sup>30-32)</sup>。これらのメタ・アナリシスを解釈する上で問題点として、対象とする研究によって炭水化物摂取量（低炭水化物食の定義）が異なっていること、観察期間がまちまちで、他の栄養素、エネルギー摂取量の補正ができていないことなどが指摘されており<sup>33)</sup>、糖尿病管理における低炭水化物食の長期的な効用は確認されておらず、これまでに報告されている体重減少効果は、総エネルギー摂取量の減量に伴うものと考えられる。しかし、総エネルギー摂取量の適正化を図る上で、炭水化物の摂取量の在り方には検討の余地を残している。糖尿病における炭水化物の至適摂取量は、身体活動量やインスリン作用の良否によって異なるため、これを規定することは困難である。合併症や薬物療法などの制約がなければ、柔軟な対応をしてもよい。

一方、果糖は glycemic index が低いことなどから、糖尿病の管理には有効と考えられる反面、過剰の摂取は、血中中性脂肪や体重の増加を来す懸念がある。先行研究では、果物の摂取（特にブルーベリー、ぶどう、りんごなどの果実含有換算）は有意に糖尿病発症率を低下させるが、果物ジュースは糖尿病発症のリスクを高めたとの報告もある<sup>34,35)</sup>。純粋な果糖の糖尿病状態への影響を検討した最近のメタ・アナリシスでは、1日100g以内であれば、果糖摂取によって血糖、中性脂肪レベルは改善し、体重増加は来さないとしている<sup>36)</sup>。糖尿病では果物の摂取を勧めてよいが、その量は病態による個別化が必要である。

Glycemic index (GI) 及び Glycemic load (GL) と2型糖尿病の発症リスクの関係を検討したメタ・アナリシスでは、GI 及び GL の低い食材を摂ると、糖尿病の発症リスクが低減するとしている<sup>37,38)</sup>。日本人においても、低GI 及び低GL の食品の摂取量が多いほど、糖尿病発症リスクが減少したとの報告もある<sup>39)</sup>。しかし、糖尿病の管理、糖尿病における死亡率との関係については検討例が少なく、糖尿病患者の食事療法に積極的に取り入れるべきかどうかについては、現時点では十分な根拠があるとは言えない。

## 2-5 たんぱく質

たんぱく質については、過量の摂取が腎障害を増悪させるとの観点から論じられてきたが、大規模なコホート研究では、たんぱく質摂取量が多い集団でも eGFR 低下速度には差異は見られなかったとしている<sup>40)</sup>。現時点では、たんぱく質摂取量が腎症の発症リスクになるとみなす根拠はない。ただし、腎機能障害を合併した場合、たんぱく質摂取量が腎障害の増悪に関わるとする報告がある<sup>41,42)</sup>。一方、前向きコホート研究では、1日当たり100g超の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<sup>43,44)</sup>。たんぱく質、特に動物性たんぱく質摂取量が糖尿病発症リスクになるとする研究結果が、最近数多く発表されており<sup>45,46)</sup>、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% エネルギーの男女と12% エネルギーに留まった者の糖尿病発症リスクを比較すると、高たんぱく質群ではハザード比が1.27に達したとしている<sup>47)</sup>。最近のメタ・アナリシスでも、動物性たんぱく質摂取量の増加が糖尿病発症リスクとなるが、この関係は植物性たんぱく質では認められないことが確認されている<sup>48)</sup>。中国で行われた追跡研究は、動物性たんぱく質摂取の増加に伴う糖尿病発症率の上昇には、HOMA-R で評価したインスリン抵抗性の増大が関与することを示唆している<sup>49)</sup>。一方、65歳以上の日本人を対象とした横断研究では、植物性たんぱく質摂取比率と筋肉量が有意の相関を示したと報告しているが<sup>50)</sup>、因果関係は不明である。このように、たんぱく質摂取比率が20% エネルギーを超えた場合の有害事象として、糖尿病発症リスクの増加が挙げられるが、たんぱく質そのものよりも含有される脂質の影響を受けている可能性もある。また、糖尿病の管理状態に及ぼすたんぱく質摂取量の影響については、報告例がない。

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、耐糖能障害の他に、心血管疾患や脳卒中の増加<sup>51,52)</sup>、がんの発症率の増加<sup>53)</sup>などが挙げられる。2013年のシステマティック・レビューでは、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<sup>54)</sup>。以上より、「糖尿病診療ガイドライン2016」<sup>20)</sup>では、たんぱく質摂取比率は20% エネルギー以下を目安とすることを推奨している。

## 2-6 脂質

糖尿病患者は非糖尿病患者に比べて、脂質の総摂取量、特に動物性脂質の摂取量が多いとの報告がある<sup>55)</sup>。海外の前向きコホート研究では、総脂質摂取量が糖尿病発症リスクになるとの報告<sup>56)</sup>がある一方で、総脂質摂取量をBMIで調整すると糖尿病発症リスクとの関連が消失するとの報告<sup>57)</sup>や、総脂質摂取量は糖尿病発症リスクにならないとする報告<sup>58)</sup>がある。しかし、海外の研究では脂質摂取量が30% エネルギーを超えており、30% エネルギーを下回る日本人の平均的な摂取状況にある者については、糖尿病の予防のために総脂質摂取量を制限する根拠は乏しい。また、脂質摂取制限の体重減少効果を検証した最近のメタ・アナリシスでは、有意な効果を見いだしてはいない<sup>59)</sup>。ただ、多くの研究が飽和脂肪酸の摂取量は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いる<sup>56,60,61,62)</sup>。また、2011年のメタ・アナリシスでは、不飽和多価脂肪酸の摂取量の増加は、HbA1cの低下をもたらすとしている<sup>63)</sup>。脂質については、その量のみならず種類にも焦点を当てて論じなければならない。

昨今の我が国における魚の摂取量低下とともに、n-3系脂肪酸と糖尿病との関係が注目されている。しかし、n-3系脂肪酸の摂取量と糖尿病発症リスクについての先行研究は、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では、EPA、DHA 摂取量は糖尿病発症リスクに關与しなかったが、 $\alpha$ -リノレン酸はリスクを低下させること<sup>64)</sup>、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<sup>63)</sup>などが、報告されている。一方、アメリカで行われた調査では、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<sup>65)</sup>、オランダでの前向き観察研究では、糖尿病発症リスクに関してEPA、DHA 摂取は関連がなかったとも報告されている<sup>66)</sup>。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<sup>67)</sup>、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<sup>68)</sup>がある反面、アジア人では魚由来n-3系脂肪酸は糖尿病発症リスクを低減するものもあり<sup>69)</sup>、効果に人種差がある可能性を示唆している。しかし、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<sup>70)</sup>。n-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。

糖尿病における脂質及び飽和脂肪酸摂取比率を、日本人の食事摂取基準におけるそれぞれの目標量(20~30% エネルギー、7% エネルギー以下)より厳格に設定する積極的根拠はない。しかし、糖尿病が動脈硬化性疾患の最大のリスクであることから、「動脈硬化症疾患ガイドライン 2017年版」において、動脈硬化症予防のために示されている25% エネルギー<sup>71)</sup>を上回る場合は、飽和脂肪酸を減らし、不飽和多価脂肪酸を減らすなど脂肪酸組成に留意する必要がある<sup>20)</sup>。

## 2-7 食物繊維

食物繊維と生活習慣病を中心とする慢性疾患発症率との関係については、古くから検討されてきた。最近のメタ・アナリシスでは、食物繊維との関係が認められる事象及び疾患として全死亡率、心血管疾患、2型糖尿病、炎症性大腸疾患、全がん死亡率、中でも大腸がん、膵臓がん、乳がんなど発症率に強い関連が報告されている<sup>72)</sup>。糖尿病の発症リスクとの定量的解析を試みたメタ・アナリシスでは、食物繊維の平均摂取量は20 g/日を超えた時点から、有意な低下傾向が認められ<sup>73)</sup>、その内容を解析すると、果物、野菜の繊維と糖尿病発症リスクとの関係は認められないと報告されている<sup>74)</sup>。これに関係して、穀物の食物繊維が糖尿病発症リスクを低減するとの報告が多く見

られるが<sup>75)</sup>、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繊維の種類や量を特定することは困難であるが、穀物繊維摂取を促すことは糖尿病の発症予防に有用と考えられる。食物繊維の摂取が2型糖尿病患者の血清コントロールや重症化予防に及ぼす影響について、日本人を対象とした研究を見ると、コホート研究として食物繊維が多いほどHbA1cのレベルが低いことが示されており<sup>76)</sup>、合併症との関係を後ろ向きに追跡した研究では、心血管疾患の発症率が低下することが明らかにされている<sup>77)</sup>。

食物繊維摂取量を増加させ、血糖値などの変化を観察した15の介入研究をまとめたメタ・アナリシスでは、平均18.3 g/日の増加で平均15.3 mg/dLの空腹時血糖の低下が見られた<sup>78)</sup>。現在の日本人の平均摂取量が17~19g/日であることと、以上の研究成果から、「糖尿病診療ガイドライン2016」では、糖尿病における目標量を20 g/日以上とすることを推奨している。

## 2-8 アルコール

アルコールは、そのエネルギーのみならず中間代謝産物が他の栄養素の代謝に影響を及ぼすことから、糖尿病管理における摂取量の適正化は重要な課題である。また、アルコールの持つ精神心理学的効果は、アルコール依存症を含め、異なった視点から検討しなければならない問題である。従来からアルコール摂取量と糖尿病発症リスクとの関係が注目されており、最近のメタ・アナリシスでは24 g/日以下の摂取であれば、アルコール摂取は糖尿病発症リスクを低下させると報じられている<sup>79)</sup>。そのメカニズムとしては、インスリン感受性の亢進の関与が示唆されており<sup>80)</sup>、発症リスク低減には、ワインの方がビール、蒸留酒より優っているとする研究もあるが<sup>81)</sup>、これには食事パターンが交絡因子として関与している可能性がある。糖尿病でも中等度のアルコール摂取量は死亡率を低下させると考えられているが<sup>82)</sup>、最近ではADVANCE試験のサブ解析が、中等度の飲酒習慣がある群の方が飲酒習慣のない群に比べて総死亡、心血管イベント、細小血管症が有意に少なかったとし<sup>83)</sup>、日本人の糖尿病においても、全く飲酒習慣のない患者に比べ、飲酒習慣のある方が死亡率は低かったと報告されている<sup>84)</sup>。しかし、注意すべきは、アルコール摂取量と糖尿病及び関連病態のリスクがJ字型の関係にあることで、中等度のアルコールの摂取群において血糖コントロール状態が最もよいとされている<sup>85)</sup>。1型糖尿病患者でも、アルコールの摂取量と細小血管症リスクも同様の関係を示し、中等度の飲酒者（週当たり30~70 g）は増殖網膜症のリスクが40%減少し、神経障害では39%、更に腎症に関しては64%のリスク軽減が認められている<sup>86)</sup>。問題は中等度の定義だが、アルコール摂取と糖尿病の発症リスクを検討した研究では、中等度（男性22 g、女性24 g）の摂取量で最も発症率が低く、大量のアルコール摂取（男性60 g以上、女性50 g程度）によってその効果は打ち消される<sup>87)</sup>と報告されている。評価法によって相違があるが、海外の論文ではおおむね25~30 g/日を中等度としていることから、「糖尿病診療ガイドライン2016」では、上限として20~25 g/日までを目安としている<sup>20)</sup>。一方、アルコールの急性効果として低血糖を来すことにも留意すべきで、特にインスリン療法中の患者の飲酒時には注意喚起を要する。適正な飲酒量の決定にはアルコール量のみならず、アルコール飲料に含有された他の炭水化物によるエネルギーも計算に入れ、患者の飲酒習慣を勘案しながら個別化した指導が求められる。



## 2-9 食事摂取パターン (eating pattern) とシフトワーカー

食事療法は各栄養素の量のみならず、どのような食材から、どのような組合せで摂取するかが実際的な問題であり、これを食事摂取パターン (eating pattern) と称して、その意義が注目されている。アメリカにおける調査では、精製しない穀類、果物、ナッツを多く摂り、赤肉、シヨ糖含有飲料の少ない食事を摂った場合、糖尿病や心血管疾患による死亡率が低下するとしている<sup>88)</sup>。我が国でも、これまでの日本人の食事摂取基準で推奨された食材の摂取量と慢性疾患との関係が検討されており、推奨されている食材の摂取が多いほど、心血管疾患による死亡率が低下している<sup>89)</sup>。これらの結果には様々な交絡因子が関与するものと考えられるが、それぞれの地域や個人の食事パターンを考慮に入れながら、長期にわたり継続できる食事療法を実践することの必要性を示している。

近年、食品の摂り方によって、食後の血糖上昇を抑制し得ることが注目されている。特に、食物繊維に富んだ野菜を先に食べることで食後血糖の上昇を抑制し、HbA1c を低下させ、体重も減少させることができることが報告されている<sup>90)</sup>。ただし、これは野菜に限らず、たんぱく質などの主菜を先に摂取し、その後に主食の炭水化物を食べると食後の血糖上昇は抑制される<sup>91)</sup>。また、咀嚼力と血糖コントロールとの関係も検討されており、50歳以上の者では、咀嚼力の低下により血糖コントロールを乱す可能性がある<sup>92)</sup>。この他、我が国で増えている朝食の欠食、遅い時間帯の夕食摂取といった食習慣も肥満を助長し、糖尿病管理を困難にする。特に、就寝前に摂る夜食は、肥満の助長、血糖コントロールの不良の原因となり、合併症を来すリスクが高くなる<sup>93)</sup>。最近のメタ・アナリシスでは、朝食を抜く食習慣が、2型糖尿病のリスクになることが示されており<sup>94)</sup>、さらに摂取時間の不規則なシフトワーカーでは、2型糖尿病の発症リスクが増すとされ<sup>95)</sup>、日本人を対象とした研究でも、シフトワーカーでは有意な体重増加が認められると報告している<sup>96)</sup>。横断研究において、朝食を欠食する群では動脈硬化のリスクが高まることが示されている<sup>97)</sup>。今後の我が国における就業形態の変貌の中であって、生活習慣病の発症予防及び重症化予防の観点から、職域で検討されるべき課題の一つである。

## 参考文献

- 1) 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 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**: 450-67.
- 2) Tokunaga K, Matsuzawa Y, Tarui S, *et al.* Ideal body weight estimated from the body mass index with the lowest morbidity. *Int J Obes* 1991; **15**: 1-5.
- 3) The Global BMI Mortality Collaboration Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies. *Lancet* 2016; **388**: 776-86.
- 4) So WY, Yang X, Chan JCN, *et al.* Risk factors in V-shaped risk associations with all-cause mortality in type 2 diabetes-The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; **24**: 238-46.
- 5) Tanaka S, Tanaka S, Sone H, *et al.* Body mass index and mortality among Japanese patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the Japan Diabetes complications study and the Japanese elderly diabetes intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: E2692-6.
- 6) Kubota Y, Iso H, Tamakoshi A; the JACC Study Group. Association of body mass index and mortality in Japanese diabetic men and women based on self-reports:The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *J Epidemiol* 2015; **25**: 553-8.
- 7) Edqvist J, Rawshani A, Rosengren A, *et al.* BMI and Mortality in Patients with New-Onset Type 2 Diabetes: A comparison with age- and sex-matched control subjects from the general population. *Diabetes Care* 2018; **41**: 485-93.
- 8) Padwal R, Leslie, WD, Lix, LM, *et al.* Relationship among body fat percentage, body mass index, and all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2016; **164**: 532-41.
- 9) Kramer CK, Zinman B, Retnakaran, R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; **159**: 758-69.
- 10) Norbert S, Fritz S, Hans-Ulrich H. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab* 2017; **26**: 292-300.
- 11) Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1343-50.
- 12) 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.
- 13) The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; **369**: 145-54.
- 14) Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, *et al.* Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015; **115**: 1447-63.
- 15) Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, *et al.* Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metabolism* 2016; **23**: 591-601.
- 16) American Diabetes Association. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; **41**: S38-50

- 17) 村本あき子, 山本直樹, 中村正和, 他: 特定健診・特定保健指導における積極的支援の効果検証と減量目標の妥当性についての検討. *肥満研究* 2010; **16**: 182-7.
- 18) 日本肥満学会編集: 肥満診療ガイドライン 2016. ライフサイエンス社, 2016.
- 19) Emadian A, Andrews RC, England CY, *et al.* The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomized controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. *Br J Nutr* 2015; **114**: 1656-66.
- 20) 日本糖尿病学会編: 糖尿病診療ガイドライン 2016. 南江堂, 2016.
- 21) Ahmadi-Abhari S, Robert N, *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.
- 22) Noto H, Goto A, Tsujimoto T, *et al.* Long-term low-carbohydrate diets and type 2 diabetes risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gen Fam Med* 2016; **17**: 60-70.
- 23) Shai I, Schwarzfuchs D, Stampfer MJ, *et al.* Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; **359**: 229-41.
- 24) Sato J, Kanazawa A, Makita S, *et al.* A randomized controlled trial of 130 g/day low-carbohydrate diet in type 2 diabetes with poor glycemic control. *Clin Nutr* 2017; **36**: 992-1000.
- 25) Sato J, Kanazawa A, Hatae C, *et al.* One year follow-up after randomized controlled trial of a 130 g/day low carbohydrate diet in patients with type 2 diabetes mellitus and poor glycemic control. *PLoS ONE* 2017; **12**: e0188892.
- 26) Yamada Y, Uchida J, Izumi H, *et al.* A non-calorie-restricted low-carbohydrate diet is effective as an alternative therapy for patients with type 2 diabetes. *Intern Med* 2014; **53**: 13-9.
- 27) Naude CE, Schoonees A, Marjanne S, *et al.* Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; **9**: e100652.
- 28) Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, *et al.* Is the proportion of carbohydrate intake associate with the incidence of diabetes complications? - An analysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Nutrients* 2017; **9**: 113-23.
- 29) 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. *Diabetes Care* 2012; **35**: 434-45.
- 30) Huntriss R, Campbell M, Bedwell C, *et al.* The interpretation and effect of a low-carbohydrate diet in the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2017; **72**: 311-25.
- 31) Meng Y, Bai Hb, Shijun Wang, Chen L, *et al.* Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diab Res Clin Prac* 2017; **131**: 124-31.
- 32) OSnorgaard O, Poulsen G, Astrup A, *et al.* Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2017; **5**: e000354.

- 33) van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS, *et al.* A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016; **33**: 148-57.
- 34) Muraki I, Imamura F, Manson JE, *et al.* Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. *BMJ* 2013; **347**: f5001.
- 35) Bazzano LA, Li TY, Joshipura KJ, *et al.* Intake of fruit, vegetables, and fruit juices and risk of diabetes in women. *Diabetes Care* 2008; **31**: 1311-7.
- 36) Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triglyceride, and body weight: meta-analysis and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008; **88**: 1419-37.
- 37) Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, *et al.* Glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; **36**: 4166-71.
- 38) Bhupathiraju SN, Tobias DK, Hu FB, *et al.* Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; **100**: 218-32.
- 39) Oba S, Nanri A, Tsugane S, *et al.* Dietary glycemic index, glycemic load and incidence of type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan public healthcenter-based prospective study. *Nutr J* 2013; **12**: 165-75.
- 40) Halbesma N, Bakker SJ, Jansen DF, *et al.* High protein intake associates with cardiovascular events but not with loss of renal function. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 1797-804.
- 41) Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, *et al.* The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; **138**: 460-7.
- 42) Lin J, Hu FB, Curhan GC. Association of diet with albuminuria and kidney function decline. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 836-43.
- 43) 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.
- 44) Kurotani K, Nanri A, Goto A, *et al.* 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; **7**: 1-9.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) Shang X, Scott D, Hodge AM, Sanders KM, *et al.* Dietary protein intake and risk of type 2 diabetes: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study and a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2016; **104**: 1352-65.

- 49) Li J, Sun C, Liu S, Li Y. Dietary protein intake and type 2 diabetes among women and men in Northeast China. *Sci Rep* 2016; **6**: 37604.
- 50) Miki A, Hashimoto Y, Fukui M, *et al.* Protein intake, especially vegetable protein intake, is associated with higher skeletal muscle mass in elderly patients with Type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2017; 7985728.
- 51) de Koning L, Fung TT, Liao X, *et al.* Low-carbohydrate diet scores and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr* 2011, **93**: 844-50.
- 52) Bernstein AM, Pan A, Rexrode KM, *et al.* Dietary protein sources and the risk of stroke in men and women. *Stroke* 2012; **43**: 637-44.
- 53) Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, *et al.* Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab* 2014; **19**: 407-17.
- 54) Pedersen AN, Kondrup J, Børsheim E. Health effects of protein intake in healthy adults: a systematic literature review. *Food & Nutrition Research* 2013; **57**: 21245.
- 55) 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.
- 56) Guasch-Ferré M, Becerra-Tomás N, Ruiz-Canela M, *et al.* Total and subtypes of dietary fat intake and risk of type 2 diabetes mellitus in the Prevencio'n con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr* 2017; **105**: 723-35.
- 57) 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.
- 58) Salmerón J, Hu FB, Manson JE, Willett WC, *et al.* Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001; **73**: 1019-26.
- 59) Tobias DK, Chen M, Hu FB, *et al.* Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**: 968-79.
- 60) Wang L, Folsom AR, Eckfeldt JH, *et al.* 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.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 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 Metab* 2011; **58**: 290-6.
- 64) 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.
- 65) 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.

- 66) van Woudenberg 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.
- 67) 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.
- 68) 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**: S214-27.
- 69) 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. *Diabetes Care* 2012; **35**: 918-29.
- 70) 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.
- 71) 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. ナナオ企画, 2017.
- 72) Veronese N, Solmi M, Tzoulaki I, *et al.* Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Am J Clin Nutr* 2018; **107**: 436-44.
- 73) Yao B, Fang H, Zhao Y, *et al.* Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2014; **29**: 79-88.
- 74) The InterAct Consortium. Dietary fibre and incidence of type 2 diabetes in eight European countries: the EPIC-InterAct Study and a meta-analysis. *Diabetologia* 2015; **58**: 1394-1408.
- 75) Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, *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.
- 76) Ohkuma T, Fujii H, Kitazono T, *et al.* Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Nutr J* 2013; **12**: 159-65.
- 77) Tanaka S, Yoshimura Y, Sone H, *et al.* Intakes of dietary fiber, vegetables, and fruits and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; **36**: 3916-22.
- 78) Post RE, Mainous AG, 3rd, King DE, *et al.* Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Am Board Fam Med* 2012; **25**: 16-23.
- 79) Li X, Yu F, He J, *et al.* Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016; **103**: 818-29.
- 80) Schrieks I, Heil A, Beulens J, *et al.* The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes Care* 2015; **38**: 723-32.
- 81) Huang J, Wang X, Zhang Y. Specific types of alcoholic beverage consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2017; **8**: 56-68.

- 82) Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, *et al.* Meta-analysis of the relationship between alcohol consumption and coronary heart disease and mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2006; **49**: 648-52.
- 83) Blomster JI, Zoungas S, Chalmers J, *et al.* The relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; **37**: 1353-9.
- 84) Nakamura T, Ueshima H, Okayama A, *et al.* Alcohol intake and 19-years mortality in diabetic men: NIPPON DATA80. *Alcohol* 2009; **43**: 635-41.
- 85) Ahmed AT, Karter AJ, Warton EM, *et al.* The relationship between alcohol consumption and glycemic control among patients with diabetes: the Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry. *J Gen Intern Med* 2008; **23**: 275-82.
- 86) Beulens JW, Kruidhof JS, Grobbee DE, *et al.* Alcohol consumption and risk of microvascular complications in type 1 diabetes patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2008; **51**: 1631-8.
- 87) Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, *et al.* Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; **32**: 2123-32.
- 88) Micha R, Peñalvo JL, Mozaffarian D, *et al.* Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. *JAMA* 2017; **317**: 912-24.
- 89) Kurotani K, Akter S, Tsugane S, *et al.* Quality of diet and mortality among Japanese men and women: Japan Public Health Center based prospective study. *BMJ* 2016; **352**: i1209.
- 90) Imai S, Matsuda M, Hasegawa G, *et al.* A simple meal plan of 'eating vegetables before carbohydrate' was more effective for achieving glycemic control than an exchange-based meal plan in Japanese patients with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; **20**: 161-8.
- 91) Shukla AP, Andono J, Touhamy SH, *et al.* Carbohydrate-last meal pattern lowers postprandial glucose and insulin excursions in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; **5**: e00040.
- 92) 柴崎貞二, 糟谷知宏, 斎藤誠一郎, 他: 咀嚼能力と血糖コントロールとの関係について. *プラクティス* 1994; **11**: 262-5.
- 93) Morse SA, Ciechanowski PS, Katon WJ, *et al.* Isn't this just bedtime snacking? The potential adverse effects of night-eating symptoms on treatment adherence and outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1800-4.
- 94) Bi H, Gan Y, Lu Z, *et al.* Breakfast skipping and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 2015; **18**: 3013-9.
- 95) Pan A, Schernhammer ES, Hu FB, *et al.* Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: Two prospective cohort studies in women. *PLoS Med* 2011; **8**: e1001141.
- 96) Suwazono Y, Dochi M, Nogawa K, *et al.* A longitudinal study on the effect of shift work on weight gain in male Japanese workers. *Obesity* 2018; **16**: 1887-93.
- 97) Uzhova I, Fuster V, Fernández-Ortiz A, *et al.* The importance of breakfast in atherosclerosis disease: Insights from the PESA Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; **70**: 1833-42.