

### 3-2)エネルギー

エネルギー過剰摂取は肥満を生じる。肥満が高血圧の発症・維持・重症化に関連していることを示唆する多くの研究がある。

丹野・壮警における10年間の縦断研究(Saitoh S, Takagi S, Takahashi H, et al. Intern Med 1999; 38: 195-7)

肥満者は非肥満者比べて高血圧に進展するリスクが約2倍であった。

介入研究(Kawamura M, Adachi T, Nakajima J, et al. Hypertension 1996; 27: 408-13)

高年の過体重の女性高血圧患者を対象にして1,500~2,000Kcal/日から450kcal/日に摂取エネルギーを減らした。必ずしもすべての対象者で降圧を認めず、血圧低下の程度と相関があったのは体重減少の程度であった。

胃バイパス手術による減量の介入研究(Hinojosa MW, Varela JE, Smith BR, et al. J Gastrointest Surg 2009; 13: 793-7)

中年の高度肥満高血圧患者 (BMI平均47 kg/m<sup>2</sup>) において胃バイパス手術でも減量成功者では有意の血圧低下を認めたが、非成功者では血圧変化は有意ではなかった。

したがって、肥満自体が高血圧の重要な発症要因と考えられる。実際、減量の降圧効果は大規模介入試験や介入試験のメタ解析で示されている。

TONE (Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. JAMA 1998; 279: 839-46)

高齢で降圧薬単剤投与時の血圧が145/85 mmHg未満であるものを対象とし、肥満者は4.7kgの減量によって、降圧薬を中止後の心血管合併症発症、血圧再上昇、降圧薬再開の複合エンドポイントの改善を認めた。

なお、この研究のサブ解析(Espeland MA, Whelton PK, Kostis JB, et al Arch Fam Med 1999; 8: 228-36.) によると3.6kgを超える減量を達成できれば有意の降圧に匹敵する効果が期待できるという。

Siebenhoferのメタ解析(Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, et al. Cochrane Database Syst Rev 2011; 7: CD008274.)

約4kgの減量で、軽度ではあるが有意の降圧をきたした。

以上のように肥満高血圧患者では減量が重要である。

このような背景から、高血圧治療ガイドラインやシステマティック・レビューなどで減量の必要性が唱えられている。

### 高血圧患者の減量目標

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 日本高血圧学会 2009; : 31-36.)

肥満者はBMIで25kg/m<sup>2</sup>未満を目指し、非肥満者はこのBMIのレベルを維持する。急激な減量は有害事象を伴うことがありうるので、まずは4kg前後減量し、BMI 25 kg/m<sup>2</sup>未満を目指し徐々に減量する。

Mertensらの正常高値血圧者の減量による高血圧予防のシステマティック・レビュー(Mertens IL, Van Gaal LF. Obes Res 2000; 8: 270-8.)

5~10%の軽度の減量を持続して徐々に行うことが推奨される。

なお、同じ体重でも腹部肥満がある場合の方が高血圧を生じやすいので(日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会. 肥満症診断基準2011. 肥満研究 2011; 17 (臨時増刊号) )、ウェスト周囲長 (男性85cm未満、女性90cm未満) も考慮して減量を行うべきである。

### 3-3)アルコール

アルコール単回投与は数時間持続する血圧低下をきたす(Kawano Y, Abe H, Kojima S, et al. Hypertension 2007; 20: 219-26)が、長期に過量の飲酒を続けると血圧は上昇する。したがって、高血圧の予防・重症化抑制のためには節酒を行うべきである。多くの疫学研究でエビデンスが示されている。例えば、

NIPPON DATA (Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, et al. Hypertens Res 2007; 30: 663-8)

アルコール摂取量が多くなればなるほど、平均血圧値が上昇し、高血圧の頻度が増加することが示されている。

また、アルコール摂取量の減少により降圧を来すという多くの介入試験の報告がある。

節酒の介入試験(Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. et al. Lancet 1987; 1: 647-51.)

飲酒習慣のある男性高血圧患者において飲酒量を約80%減じると1~2週間のうちに降圧を認めた。

節酒の介入試験(Ueshima H, Mikawa K, Baba S, et al. Hypertension 1993; 21: 248-52)

飲酒習慣のある軽症高血圧患者の飲酒量をエタノール換算で平均56.1mL/日から26.1mL/日に減じると、収縮期血圧の有意の低下を認めた。

メタ解析でもアルコール制限の降圧効果が示されている。

Dickinson のメタ解析(Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. J Hypertens 2006; 24: 215-33)

アルコール制限の降圧効果を示した。

Xinらのメタ解析(Xin X, He J, Frontini M G, et al. Hypertension 2001; 38: 1112-7)

29-100%のアルコール制限で有意の降圧を認め、アルコール制限の程度と降圧には用量依存的な関係を認めた。

したがって、特に大量飲酒者は高血圧の予防や重症化抑制のために節酒が必要である。上述のUeshimaらの成績を参考に日本高血圧学会の治療ガイドラインでは飲酒はエタノールで20g/日以下にすべきであるとの見解を示した。なお、女性の目標値はこの約半分10~20g/日以下である。

アルコール摂取量と心血管病リスクとの関係についても多くの報告がある。例えば、

日本人を対象にした疫学研究(Higashiyama A, Okamura T, Watanabe M, et al. Hypertens Res 2013; 36: 58-64.)

高血圧患者で過量飲酒は心血管病のリスクを増加するが、その一方で、少量の飲酒はむしろ心血管病のリスクを改善する(飲酒量と心血管リスクはU型の関係を示す)。

しかし、少量の飲酒の心血管保護効果の有無については、今後の検討が必要で、これらの疫学研究の成績をもとに飲酒をしないものに少量の飲酒を勧めるべきではない。

### 3-4)カリウム

カリウムは野菜、果物、低脂肪乳製品が豊富な降圧効果を有する食事パターンであるDASH食(Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. N Engl J Med 1997; 336: 1117-24, Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. N Engl J Med 2001; 344: 3-10)の主要な栄養素の一つとして知られている。しかし、これまで行われた介入試験のメタ解析はポジティブなものもネガティブなものもある。

ポジティブな結果

Cappuccio FP, MacGregor GA. J Hypertens 1991; 9: 465-73

Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. JAMA 1997; 277: 1624-32.

Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. BMJ 2013; 346: f1378.

ネガティブな結果

Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 19: CD004641

最近報告されたメタ解析(Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. BMJ 2013; 346: f1378)では小児では降圧を認めなかったが、成人においては有意の降圧を認めた。カリウム摂取量と降圧度には有意の関係は認められなかったが、ナトリウム摂取量の多いものほど、カリウムの降圧効果は顕著であった。

カリウムはそれ自体の降圧効果というよりは、食塩過剰摂取時の血圧上昇に拮抗する作用が強いと考えられている。

カリウム補給の介入試験(Fujita T, Ando K. Hypertension 1984; 6: 184-92)

中年の高血圧患者を対象にして、ループ利尿薬(フロセミド40mg)を投与し3日間減塩1.5g/日を行った後に14.7g/日6日間の食塩負荷時の血圧上昇を96mmol(3,500mg)/日のカリウム補充はほぼ完全に抑制することを示した。

すなわち、カリウムは食塩過剰摂取の血圧上昇などの作用に拮抗している可能性がある。食品加工の際にナトリウムが添加されカリウムが失われてゆくことはよく知られている。加工食品が汎用されている先進国では食塩の摂取が増え、カリウムの摂取が減る傾向にあり、カリウムの積極的摂取を推奨すべきであると考えられる。

心血管病のリスクとの関係についてもいくつかの疫学研究がある。

コホート研究のメタ解析(Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. BMJ 2013; 346: f1378.)

カリウム摂取の増加は脳卒中のリスクを減らしたが、心血管病や冠動脈疾患のリスクには有意の影響はなかった。

すなわち、高血圧と関係の深い脳卒中でとくにカリウムのリスク抑制効果が明らかであった。さらに、食塩との関係を示す報告もある。

一般集団を対象とした疫学研究(Yang Q, Liu T, Kuklina EV, et al. Arch Intern Med 2011; 171: 1183-91.)

ナトリウム/カリウム摂取比が心血管病リスク増加や全死亡に重要である。

カリウム摂取の目標値に関してはWHOのガイドラインで以下のような値が示されている。

WHOのガイドライン(Geneva, World Health Organization (WHO). WHO. Guideline: Potassium intake for adults and children. 2012: 1-42.)

カリウム摂取量90 mmol (3,510mg)/日以上を推奨しており、WHOが行ったメタ解析において90-120mmol/日のカリウム摂取で有意の低下を来したことを根拠としている。

### 3-5)カルシウム

カルシウムもDASH食(Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. N Engl J Med 1997; 336: 1117-24, Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. N Engl J Med 2001; 344: 3-10)の主要な栄養素の一つである。多くの研究でカルシウムの降圧効果が示されている。

MacCarron DA, Morris CD, Henry HJ, et al. Science 1984; 224: 1392-8.

Ruidavets JB, Bongard V, Simon C, et al. J Hypertens 2006; 24: 671-81

Wang L, Manson JE, Buring JE, et al. Hypertension. 2008; 51: 1073-9

さらに介入試験でも報告があり、メタ解析では以下のようなものがある。

van Mierlo LA, Arends LR, et al. J Hum Hypertens 2006; 20: 571-80.

Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 19: CD004639.

ただ、Dickinsonらのメタ解析(Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 19: CD004639)では、カルシウムの有意の降圧作用は示されているが、カルシウム補給による介入試験は質のよくないものもあり、エビデンスは十分とはいえないと指摘されている。

### 3-6)マグネシウム

マグネシウムもDASH食(Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. N Engl J Med 1997; 336: 1117-24, Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. N Engl J Med 2001; 344: 3-10)の主要な栄養素の一つである。疫学研究ではRotterdam研究がよく知られている。

Rotterdam研究(Geleijnse JM, Witteman JC, den Breeijen JH, et al. J Hypertens 1996; 14: 737-41.)

100mg/日のマグネシウム摂取量増加は有意の降圧を伴う。

しかし、介入試験のメタ解析ではポジティブなものとはネガティブなものがある。

#### ポジティブな報告

Kass L, Weekes J, Carpenter L. et al. Eur J Clin Nutr 2012; 66: 411-8.

#### ネガティブな報告

Mizushima S, Cappuccio FP, Nichols R, et al. J Hum Hypertens 1998; 12: 447-53.

Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 19: CD004640.

介入試験のメタ解析の中で最も多くの試験を用いているDickinsonらの報告(Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 19: CD004640)には、マグネシウムの介入試験には質の問題のあるものが少なくないとのコメントもある。

### 3-7)n-3系脂肪酸

魚油由来のn-3系脂肪酸(エイコサペンタエン酸[EPA]、ドコサヘキサエン酸[DHA]、ドコサペンタエン酸[DPA]など)は軽度の降圧作用の報告があり、高血圧患者では積極的摂取が推奨される。観察研究では、

INTERMAPに基づく報告(Ueshima H, Stamler J, Elliott P, et al. Hypertension 2007; 50: 313-9.)

n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取量が多いものは血圧が低い。

Virtanenらの報告(Virtanen JK, Nyantika AN, Kauhanen J, et al. Hypertens Res 2012; 35: 1000-4)

EPA、DHA、DPAの総和の血中レベルが高いものは血圧が低い。

介入試験でもn-3系脂肪酸の降圧効果が示されている。

Ciceroらの介入試験(Cicero AF, Derosa G, Di Gregori V, et al. Clin Exp Hypertens 2010; 32: 137-44.)

正常高値血圧の高トリグリセリド血症患者に85%以上のEPAとDHA(比率は0.9:1.5)を含む多価不飽和脂肪酸2g/日を12ヶ月間投与すると、軽度の降圧を認めた。

介入試験のメタ解析(Geleijnse JM, Giltay E J, Grobbee DE, et al. J Hypertens 2002; 20: 1493-9)

中央値3.7g/日の魚油の投与で有意の降圧を認めた。とくに、45歳以上、収縮期/拡張期血圧が140/90mmHg以上のもので、その効果は顕著であった。

しかし、有意の降圧効果を発揮するには3g/日以上的大量の魚油の摂取が必要であり(Cabo J, Alonso R, Mata P. Br J Nutr 2012; 107: S195-200.)、魚油のみでの降圧は困難と考えられ、他の食事性因子との組み合わせも留意する必要がある。

n-3系脂肪酸の心血管病予防効果についても検討がなされている。

メタ解析(Pase MP, Grima NA, Sarris J. Br J Nutr 2011; 106: 974-80)

脈波伝導速度(PWV)や動脈コンプライアンスの改善効果。

メタ解析(Xin W, Wei W, Li X. PLoS One 2012; 7: e46028)

血流依存性血管拡張反応改善効果。

これらの成績は降圧メカニズムを示唆するのみでなく、心血管病リスク改善作用を期待させるものである。

疫学研究でも魚油やn-3系脂肪酸の心血管病リスク改善効果が報告されている。

JPHC研究(Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al. Circulation 2006; 113: 195-202.)

魚の摂取が多いものほど心筋梗塞発症が少ない。

JACC研究(Yamagishi K, Iso H, Date C, Fukui M, et al. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 988-96.)

心不全リスクの低下効果。

Isoらの報告(Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, et al. JAMA 2001; 285: 304-12)

脳卒中リスク改善効果。

しかし、欧米のn-3系脂肪酸の介入試験では心血管病リスク改善効果を証明できなかったものも少なくない。

介入試験

ORIGIN研究(ORIGIN Trial Investigators, N Engl J Med 2012; 367: 309-18)

Risk and Prevention研究(Risk and Prevention Study Collaborative Group. N Engl J Med 2013; 368: 1800-8.)

メタ解析

Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, et al. Arch Intern Med 2012; 172: 686-94.)

また、不飽和脂肪酸が降圧作用を有する可能性に対して、ポジティブな報告もある。

JELIS研究(Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Lancet 2007; 369: 1090-8.)

スタチン製剤を投与中の高コレステロール血症患者に高純度EPA製剤(1,800mg/日)を投与すると、冠動脈疾患罹患率の減少、脳卒中再発の減少を認めた。

JELIS研究は上記のネガティブな研究と比較して、n-3系脂肪酸の種類・量などに加えて、対象者の特徴、対照治療群の設定も異なるので、n-3系脂肪酸の心血管病リスクに対する作用については更なる検討が必要である。

### 3-8)食物繊維

食物繊維は軽度の降圧効果を示すという報告がある。

観察研究(Gopinath B, Flood VM, Rohtchina E, et al. Hypertension 2012; 59: 1272-7.)

思春期の少女において、食物繊維摂取増加は1SD(7.10g/日)ごとにわずかであるが有意の血圧低下を認めた。

介入試験のメタ解析(Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, et al. J Hypertens 2005; 23: 475-81)

平均10.7g/日の摂取量の増大で収縮期血圧は低下傾向、拡張期血圧は有意に低下した。

しかし、介入研究は小規模のものも多く、今後の更なる検討が必要である。

なお、心血管病リスク抑制に関しても示されている。

EURODIAB研究(Schoenaker DA, Toeller M, Chaturvedi N, et al. Diabetologia 2012; 55: 2132-41)

心血管病を有さない1型糖尿病患者において、食物繊維摂取量は血圧に対する影響は認めないものの、その摂取量増加に伴い、心血管病の有意の抑制を認めた。とくに、水溶性食物繊維でその効果が大きかった。

### 3-9)脂質

飽和脂肪酸とコレステロールは血圧を上げる可能性がある。

DASH食(Appel LJ, Moore TJ, Obarzane k E, et al. N Engl J Med 1997; 336: 1117-24, Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. N Engl J Med 2001; 344: 3-10)

飽和脂肪酸とコレステロールが少ないDASH食事パターンは血圧を下げる。

OmniHeart研究(Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. JAMA. 2005; 294: 2455-64)

30歳以上の120-159/80-99mmHgの患者で、炭水化物が豊富な食事に比べて不飽和脂肪酸が豊富な食事の方が軽度の血圧低下を認めた(1日の摂取エネルギーが2100kcalの場合、炭水化物が豊富な食事は炭水化物58%、脂肪酸27% [飽和脂肪酸6%、一価不飽和脂肪酸13%、多価不飽和脂肪酸8%]、たんぱく質15%、不飽和脂肪酸が豊富な食事は炭水化物48%、脂肪酸37% [飽和脂肪酸6%、一価不飽和脂肪酸21%、多価不飽和脂肪酸10%]、たんぱく質15%)

### 3-10)たんぱく質

たんぱく質は軽度の降圧効果を有する。介入研究では、

OmniHeart研究(Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. JAMA. 2005; 294: 2455-64)

食事の炭水化物の一部をたんぱく質で置き換えると、軽度であるが有意の降圧を認めた(1日の摂取エネルギーが2,100kcalの場合、炭水化物が豊富な食事は炭水化物58%、脂肪酸27%、たんぱく質15% [肉5.5%、乳製品4%、植物性5.5%]、たんぱく質が豊富な食事は炭水化物48%、脂肪酸27%、たんぱく質25% [肉9%、乳製品4%、植物性12%]) この研究ではとくに植物性たんぱく質の増加の程度が大きかった。

PREMIER研究のサブ解析(Wang YF, Yancy WS Jr, Yu D, et al. J Hum Hypertens 2008; 22: 745-54.)

未治療で120-159/80-99mmHgの患者において、植物性たんぱく質の摂取量増加が18ヶ月後の高血圧リスクを減らした。

Heらの報告(He J, Wofford MR, Reynolds K, et al. Circulation 2011; 124: 589-95.)

未治療で120-159/80-99mmHgの患者において、40g/日の大豆たんぱく質または40g/日の乳たんぱく質の負荷は40g/日の炭水化物負荷(コントロール)に比べて、収縮期血圧の軽度の減少をもたらした。

メタ解析でもたんぱく質の降圧効果が示されている。

大豆たんぱく質の降圧効果についての介入試験のメタ解析(Dong JY, Tong X, Wu ZW, et al. Br J Nutr 2011; 106: 317-26.)

大豆たんぱく質の中央値30g/日で有意の血圧低下をきたした。

乳製品や低脂肪乳製品の疫学研究のメタ解析(Soedamah-Muthu SS, Verberne LD, Ding EL, et al. Hypertension 2012; 60: 1131-7)

乳製品や低脂肪乳製品は高血圧リスクを抑えた。

発酵乳製品の介入試験のメタ解析(Usinger L, Reimer C, Ibsen H. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: CD008118.)

有意の降圧効果を認めたが、もともなかった介入試験の質に難ありという。

このようにたんぱく質も軽度の降圧効果を示す可能性が指摘されているが、たんぱく質の種類や混入物の影響の除外などまだ明確になっていない部分も多く、今後の解析が必要である。

### 3-11)炭水化物

炭水化物の過剰摂取は血圧を上げる可能性が指摘されているがエビデンスとしては弱い。

OmniHeart研究(Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. JAMA. 2005; 294: 2455-64)

食事の炭水化物の一部を蛋白質や不飽和脂肪酸で置き換えると血圧が下がった。

観察研究(Gopinath B, Flood VM, Roach E, et al. Hypertension 2012; 59: 1272-7.)

思春期の少女においてグリセミック指数、グリセミック負荷、炭水化物摂取量、総砂糖摂取量、フルクトース摂取量は血圧上昇と正の相関を示した。

したがって、炭水化物(とくにグリセミック指数の高い糖質)の摂取は血圧を上げる可能性がある。

### 3-12) 栄養素の複合的な摂取

単体で降圧効果が弱いあるいは不確かな栄養素でも組み合わせることで摂取することによって有意の降圧効果を示すことが指摘されている。

DASH食(Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. N Engl J Med 1997; 336: 1117-24, Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. N Engl J Med 2001; 344: 3-10)

野菜、果物、低脂肪乳製品が豊富な食事パターンで、カリウム、カルシウム、マグネシウム、食物繊維が多く、コレステロール、飽和脂肪酸が少ないDASH食は降圧効果を示す。

地中海ダイエット(Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. N Engl J Med 2013; 368: 1279-90.)

DASH食と類似の食事パターンである。降圧効果のエビデンスには乏しいが、心血管病リスクの抑制効果が示されている。

TONE (Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. JAMA 1998; 279: 839-46)

減塩と減量を組み合わせると降圧や心血管病予防効果が増強される。

PREMIER研究(Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al. JAMA 2003; 289: 2083-93.)

減塩・減量・運動・節酒にさらにDASH食を組み合わせるとより降圧をきたす。

したがって、食事の改善を含めた生活習慣修正は複合的に行うことが推奨される。

#### D. 考察

栄養素は高血圧の発症や重症化に大きな役割を果たしている。その効果が比較的大きく、よく研究がなされているものは以下の3つである(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 日本高血圧学会 2009; : 31-6)の目標値とともに示す)。

食塩 : 6g/日未満

エネルギー(肥満) : BMIで25kg/m<sup>2</sup>未満

アルコール : 20ml/日未満(女性は10-20ml/日未満)

これ以外にも多くの栄養素が高血圧発症・重症化に関係しているという報告がある。

カリウム

カルシウム

マグネシウム

n-3系脂肪酸

食物繊維

脂質 (コレステロール、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸)

たんぱく質

炭水化物

これらの栄養素の血圧に対する影響は弱い。しかし、いくつかを複合的に摂取すると確実な降圧が得られるという報告もあり、無視はできない。また、十分に研究し尽くされていない栄養素も多く、今後の検討が必要である。

#### E. 結論

高血圧の予防や重症化の抑制には減塩、適正体重の維持、節酒が重要である。しかし、その他の栄養素(カリウム、カルシウム、マグネシウム、n-3系脂肪、食物繊維、脂質(コレステロール、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸)、たんぱく質、炭水化物)も血圧に影響があり、全体的な視野に立って、複合的な栄養素の摂取をすべきである。

#### F. 研究発表

本研究の本体は文献収集とピアレビューにつき該当しない。

#### G. 知的所有権の取得状況

本研究は「日本人の食事摂取基準2015年版」策定のための指定研究であり、本研究の成果は「日本人の食事摂取基準2015年版」として発表される。

**厚生労働科学研究費補助金**  
**(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)**  
**日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究**  
**分担研究報告書 (平成25年度)**  
**「糖尿病合併症と食事に関する最近の研究のレビュー」**

曾根 博仁 (新潟大学) 児玉 暁 (総合病院水戸協同病院)

**研究要旨**

2型糖尿病を中心とした糖尿病患者数は、いわゆる予備軍を含めると中年以上の国民の約3分の1に達し、その大血管合併症(虚血性心疾患・脳卒中)や細小血管合併症(網膜症・腎症・神経障害など)により、国民の健康寿命と医療費に深刻な悪影響を及ぼしている。糖尿病患者におけるこれら合併症を予防することは、糖尿病の発症そのものを予防することと共に、生活習慣病対策の大きな柱の一つであり、国民健康の増進ならびに国民医療費抑制に直結する喫緊の国家的課題と言える。糖尿病治療の3本柱は、食事療法、運動療法、薬物療法であるが、このうち前二者の生活習慣療法は、薬物療法の有無を問わず実施が必要な基本的治療であるにも関わらず、まだ十分なエビデンスがあるとは言えない。本研究は、「日本人の食事摂取基準」の作成に合わせ、栄養に関連した代謝性疾患に関する研究報告のレビューを行い、代謝性疾患の発症予防に加えて、重症化予防も視野に入れた日本人の食事摂取基準の策定に資する基礎データを得ることを目的としているが、特に本分担研究では、特に糖尿病患者を対象に合併症(全死亡を含む)の発症をアウトカムとした研究に焦点を当て、過去約4年分の信頼するに足る主要文献をレビューし、エビデンステーブルを作成した。

**A. 研究目的**

わが国も含め世界的に糖尿病患者数が著増している。糖尿病、特に2型糖尿病は、いわゆる予備軍を含めると40歳以上の国民約3分の1が罹患しているとされ、その大血管合併症(虚血性心疾患・脳卒中)や細小血管合併症(網膜症・腎症・神経障害など)を通じ、国民の健康寿命と医療費に深刻な悪影響を及ぼしている。糖尿病そのものの予防と共に、すでに糖尿病を発症した患者において、これらの合併症を予防することは、生活習慣病対策の大きな柱であり、国民健康の増進ならびに国民医療費

抑制に直結する喫緊の国家的課題と言える。

本研究は、「日本人の食事摂取基準」の作成に合わせ、栄養に関連した代謝性疾患に関する研究報告のレビューを行い、代謝性疾患の発症予防に加えて、重症化予防も視野に入れた日本人の食事摂取基準の策定に資する基礎データを得ることを目的としているが、本分担研究においては、特に糖尿病合併症と食事、栄養との関連に焦点を当て、過去約4年分の主要文献のうち信頼に足るものを選択しレビューした上、エビデンステーブルにまとめた。

## B. 研究方法

EMBASE を用いた調査実施計画の詳細については、総合研究報告書に記載されている内容と同様であるため割愛する。本分担研究では、特に、糖尿病患者（1型、2型を含む、また日本人に限らない）を対象として、食事ならびにサプリメントを含む栄養摂取要因と、アウトカムとしての大血管合併症（虚血性心疾患・脳卒中）や細小血管合併症（網膜症・腎症・神経障害など。一部サロゲートマーカーを含む）ならびに全死亡（all-cause mortality; ACM）との関連を検討した、2010年から2013年までに発表された前向き観察研究ならびに介入研究（臨床試験も含む）論文を検討の対象にした。さらにこれらのうち、特に「日本人の食事摂取基準」の作成において検討対象にするふさわしいと考えられる文献を取捨選択した。

（倫理面への配慮）

本研究はすでに発表済の論文の解析を行うものであるため該当しない。

## C. 研究結果と考察

研究成果については、添付のエビデンステーブルにまとめて示した。

本研究の実施過程で得られた関連の研究成果（わが国における糖尿病患者における食事摂取の実態調査や、その合併症との関連、あるいは本分担研究に関連した論文）

についても同時に添付した。

## D. 結論

2型糖尿病患者における食事ならびにサプリメントを含む栄養摂取と合併症に関する最近の文献レビューを実施した。本検討の結果は、実施診療や保健指導、ならびに今後の新規研究計画立案などに寄与するものと考えられる。

## E. 健康危険情報

該当事項なし

## F. 研究発表

### 原著

1. Ibe Y, Takahashi Y, Sone H. Food Groups and Weight Gain in Japanese Men. Clin Obes (in press)
2. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, Tanaka S, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O, Sone H. Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. Obes Rev (in press)
3. Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Takahashi A, Hanyu O, Araki A, Ito H, Tanaka A, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H. Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes: Analysis from Japan Diabetes

- Complications Study. *J Diabet Invest* (in press)
4. Tanaka S, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Okumura R, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Intakes of dietary fiber, vegetables, and fruits and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36: 3916-22, 2013
  5. Hirasawa R, Yachi Y, Yoshizawa S, Horikawa C, Heianza Y, Sugawara A, Sone Y, Kondo K, Shimano H, Saito K, Kodama S, Sone H. Quality and accuracy of Internet information concerning a healthy diet. *Int J Food Sci Nutr* 64: 1007-13, 2013.
  6. Kodama S, Horikawa C, Yoshizawa S, Fujihara K, Yachi Y, Tanaka S, Suzuki A, Hanyu O, Yagyu H, Sone H. Body Weight Change and Type 2 Diabetes. *Epidemiology* 24: 778-9, 2013
  7. Soetikno V, Suzuki K, Veeraveedu PT, Arumugam S, Lakshmanan AP, Sone H, Watanabe K. Molecular understanding of curcumin in diabetic nephropathy. *Drug Discov Today* 18: 756-63, 2013
  8. Sone Y, Kido T, Ainuki T, Sonoda M, Ichi I, Kodama S, Sone H, Kondo K, Morita Y, Egawa S, Kawahara K, Otsuka Y, Fujiwara Y. Genetic Variants of the Fatty Acid Desaturase Gene Cluster Are Associated with Plasma LDL Cholesterol Levels in Japanese Males. *J Nutr Sci Vitaminol* 59: 325-35, 2013.
  9. Heianza Y, Arase Y, Saito K, Tsuji H, Fujihara K, Hsieh SD, Kodama S, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. Role of alcohol drinking pattern in type 2 diabetes in Japanese men: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 11 (TOPICS 11). *Am J Clin Nutr* 97: 561-8, 2013
  10. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Suzuki S, Seino H, Hanyu O, Sato A, Toyonaga T, Okita K, Ishibashi S, Kodama S, Akanuma Y, Yamada N. Leisure-Time Physical Activity Is a Significant Predictor of Stroke and Total Mortality in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia* 56: 1021-30, 2013
  11. Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Ohashi Y, Araki A, Ito H, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H, Sone H. Fruit Intake and Incident Diabetic Retinopathy with Type 2 Diabetes. *Epidemiology* 24: 204-11, 2013
  12. Orimo H, Ueno T, Yoshida H, Sone H, Tanaka A, Itakura H. Nutrition education in Japanese medical schools: From a follow-up survey. *Asia Pacific J Clin Nutr* 22:144-9, 2013
  13. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y, Sugawara A, Tanaka S, Shimano H, Iida KT, Saito K, Sone H. Comparisons of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity

indicators, including waist-to-height ratio: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 176: 959-69, 2012.

## 総説

1. 皆川真一、羽入修、曾根博仁. 脳卒中. *日本臨牀*. 71(11):1948-53, 2013
2. 曾根博仁、赤沼安夫、山田信博. 日本人2型糖尿病患者の特徴と病態についての臨床疫学. *日本内科学会雑誌*. 102(10):2714-2722, 2013
3. 皆川真一、曾根博仁. 糖尿病における脂質異常症治療とその成績. *医薬ジャーナル*. 49(10):113-118, 2013
4. 藤原和哉、曾根博仁.  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬と治療成績. *医薬ジャーナル*. 49(10):65-71, 2013
5. 曾根博仁. 総論 糖尿病運動療法のエビデンス. *臨床スポーツ医学*. 30(10):939-46, 2013
6. 曾根博仁. 日本人2型糖尿病の臨床疫学. *日本疫学会ニュースレター*. No.42:4-6, 2013
7. 谷内洋子、曾根博仁. 健常妊婦における栄養と妊娠経過に関する中間解析. *栄養学雑誌* 71(5):242-252, 2013
8. 曾根博仁. 糖尿病治療における運動のエビデンスと今後の課題. *PRACTICE*. 30(5):569-576, 2013
9. 植村靖行、曾根博仁. 食後脂質異常症と大血管合併症. *月刊糖尿病*. 5(9):66-72, 2013
10. 曾根博仁. 身体運動と糖尿病: 疫学的研究成績. *月刊糖尿病*. 5(8):102-108,

2013

11. 谷内洋子、田中康弘、西端泉、菅原歩美、児玉暁、鈴木亜希子、羽入修、曾根博仁. 母体の体重歴（二十歳時および妊娠時BMI）が母児の健康に及ぼす影響. *DoHaD*. 2(1):44-45, 2013
12. 谷内洋子、田中康弘、西端泉、児玉暁、鈴木亜希子、羽入修、曾根博仁. 妊娠初期HbA1c値と妊娠糖尿病発症との関連の検討(TWC Study). *日本糖尿病学会誌*. S-351, 2013
13. 羽入修、曾根博仁. 糖尿病患者における脂質管理はどこまで厳格であるべきか 異論/争論、私の意見. *糖尿病診療マスター*. 11(4):391-396, 2013
14. 曾根博仁. 境界型・初期糖尿病における心血管リスク. *OPTIMAL THERAPY*. 5(2):24-5, 2013
15. 曾根博仁. 糖尿病・生活習慣病の大規模臨床研究とその可能性. *新潟県医師会報*. 756:2-11, 2013
16. 齋藤和美、曾根博仁. 喫煙と糖尿病・代謝疾患. *日本臨牀*. 71(3):443-448, 2013

## 著書

1. Sone H.Characteristics of prediabetes/diabetes and prevention initiatives in East Asia. In *Global Health Perspectives in Prediabetes and Diabetes Prevention* (World Scientific Publishing)in press.
2. Arumungam S, Karuppagounder V, Thandavarayan RA, Pitchaimani V, Sone

- H, Watanabe K. Diabetic cardiomyopathy and oxidative stress. Diabetes (Elsevir) Oxidative Stress and Dietary Antioxidant. pp. 25-32, 2014 (ISBN: 9780124058859)
3. 曾根博仁. 糖尿病の死亡リスクを半減させる方法/Q&A. 現代の5大病が がん・脳卒中・心臓病・糖尿病・うつ病. (毎日新聞社) pp110-123, 2013
  4. 曾根博仁. 10 生活習慣病と食生活 I 肥満とやせ・メタボリックシンドローム. 改訂 食と健康 (NHK 出版) pp168-184, 2013
  5. 曾根博仁. 11 生活習慣病と食生活 II 糖尿病. 改訂 食と健康 (NHK 出版) pp185-205, 2013
  6. 曾根博仁. 12 生活習慣病と食生活 III 動脈硬化とその他の生活習慣病. 改訂 食と健康 (NHK 出版) pp206-230, 2013
  7. 曾根博仁. 11 糖尿病の食による予防と是正. 食健康科学 (NHK 出版) pp180-200, 2013
  8. 曾根博仁. 12 動脈硬化の食による予防と是正. 食健康科学 (NHK 出版) pp201-220, 2013
  9. 曾根博仁. 13 肥満、メタボリックシンドロームとその他の生活習慣病の食による予防と是正. 食健康科学 (NHK 出版) pp221-236, 2013
  10. 曾根博仁. 8 内分泌系. 人体の構造と機能および疾病の成り立ち 疾病の成因・病態・診断・治療 第2版. (医歯薬出版) pp193-204, 2013

first author	year	aim	design	subjects	intervention	period	endpoint (outcome)	results	conclusion
Poole	2013	n-3 脂肪酸(FA) 摂取と急性心筋 梗塞 (AMI)後死 亡率との関連性	retrospective cohort study with matched control group	AMIを発症した2型 糖尿病 (T2D)患者 1609名	treatment (T)群:n-3 FA 1 g/day を摂取した326名 control(C)群:4:1でT群1名と マッチングさせたn-3 FA無摂取 1283名	2.6 years	全死亡 (ACM)	n-3 FAをAMI発症14日以内に処 方された場合は40.3% (P=0.15)、 90日以内に処方された場合は 28.6% (P=0.15)もACM riskが低 下	n-3 FAはAMI発症T2D 患者1の生命予後を改 善する可能性がある
Ekinci	2013	塩分摂取量と生 命予後との感染 性	prospective cohort study	T2D患者 637名	(-)	9.9 years	ACM、心血管疾患死亡(CVD death)	一日尿中Na量 100 mmol増加に つきACM risk 28% (P=0.02)低 下、CVD risk 35% (P=0.03) 低下	T2D患者ではNa摂取量 が多いほど死亡率が低 下
Thomas	2011	塩分摂取量と腎 症、生命予後と の関連性	prospective cohort study	1型糖尿病 (T1D) 患 者 2807名	(-)	10 years	ACM、末期腎不全(ESRD)	一日尿中Na量とACM riskとのあ いだにはU字関係が成立、一日 尿中Na量が少ないほど、ESRD riskが上昇 (P<0.001)	T1D患者に対する塩分 摂取制限は生命予後、 腎臓予後を悪化させる 可能性がある
Wong	2010	魚油(fish oil)の 血管・腎機能へ の関連性	Randomized controlled trial (RCT)	T2D患者 97名	T群 (n=49): fish oil 4 g/day、C 群 (n=48): placebo	12 weeks	血管機能:循環内皮前駆細胞数 (circulatory endothelial progenitor cells: EPCs)、血流依 存性血管拡張反応 (flow mediated dilatation: FMC)の前後 変化率、腎機能: 血清Creatinine (Cre)の前後変化量	C群と比較しEPCs、FMC変化率 には有意差なし(それぞれ P=0.83, P=0.78) Cre変化量に有意差(-4.5 umol/l, P=0.01)	fish oilはT2D患者の血 管内皮機能は改善しな いが、腎機能の改善に 有効である
Strand	2013	n-3 FA摂取量と AMI発症との関 連性	prospective cohort study	冠動脈狭窄を伴う糖 尿病(DM)患者317名	(-)	4.2 years	AMI発症	摂取量により3群に分けた場合の n-3 FA摂取量とACM 発症リスク との間には逆相関(P trend=0.01) が成立、fish oil摂取量とACM risk発症リスクとの間には有意相 関なし (P trend=0.34)	DM患者では、n-3 FA 高摂取はAMI発症リス ク低下と関連する
Altorf-van der Kuli	2013	高タンパク摂取と 腎症発症との関 連性	prospective cohort study	T1D患者1045名	(-)	7 years	microalbuminuria (albumin excretion rate [AER] $\geq$ 20 $\mu$ g/min)	摂取量により3群に分けた場合の 総蛋白摂取、動物性蛋白摂取、 植物性蛋白摂取量と microalbuminuria出現リスクとの 相関関係はいずれも非有意 (P trendそれぞれ0.79, 0.30, 0.92)	T1D患者において、高 タンパク摂取が腎症発 症に関連するというエビ デンスは不十分

Tanaka	2013	果物および果物に含まれる各種栄養成分の摂取量の網膜症発症に対する影響	prospective cohort study	T2D患者978名	生活習慣介入群が含まれている	8 years	mild to severe non-proliferative diabetic retinopathy (non-PDR), PDR, laser photocoagulation treatment	摂取量により4群に分けた場合の果物摂取量およびビタミンC (Vit.C)、カロテン摂取量と網膜症発症リスクとの間には逆相関が成立(P trendそれぞれP<0.01, 0.03, <0.01)、Vit.A、食物繊維(fiber)と網膜症発症リスクとの間には逆相関傾向(それぞれP=0.07)、Vit.E、カリウム摂取量と網膜症発症リスクとの間には有意相関なし	果物に網膜症リスク低下に関連する栄養素が存在する可能性
Trimeche	2013	蛋白摂取制限の腎機能に対する影響	clinical trial	DM患者57名	T群 (n=27): protein 0.6-0.7 g/kg/day、C群 (n=30): 通常のDM食	180 days	albuminuriaの前後変化	T群ではalbuminuriaが有意に減少、C群では増加	蛋白摂取制限食は腎症の進展阻止に有効
Muller III	2012	n-3 FAの腎機能に対する影響	prospective cohort study	T2D患者 29名	クロスオーバー試験 介入群期:n-3 FA 4 g/day、対照群期: placebo	14 weeks (介入群、対照群それぞれ6 weeksずつ(間に2 weeksのwash-out期))	血清β-2 microglobulin Cystatin C, Cre, estimated glomerular filtration rate (eGFR)、尿中 kidney injury molecule 1 (KIM-1), N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), liver fatty binding protein (LFABP), albuminの対照期後と比較した介入期後の変化量	対照期後と比較して、n-3 FA摂取後に尿中NGALは有意に減少(-16% P=0.04)、renin-angiotensin aldostelone (RAA系)抑制薬服用患者では尿中NAG, NGAL, LFABP, microalbuminが有意に減少、eGFRには有意変化なし	n-3 FAは、初期の腎症T2D患者において慢性腎臓病 (CKD)進展予防に有効である
Dunkler	2013	各種栄養成分摂取量の腎障害発症との関連性	prospective cohort study	T2D患者 6213名	(-)	5.5 years	CKD進展(定義: macroalbuminuria出現, microalbuminuria出現 (urinary albumin and creatinine ratio [UACR] 30%増加かつ3.4 mg/mmolを超えたとき)、GFR年平均低下率<math>5\%</math>以上、ESRDのいずれか)	3群に分けた場合の高摂取群は低摂取群と比較し、動物性蛋白、カリウム摂取でCKD risk低下(それぞれ<math>14\%</math> [P=0.04]、<math>22\%</math> [P<0.001]、炭水化物摂取でCKD risk上昇(+15%, P=0.03)、塩分摂取では非有意	T2D患者において蛋白摂取制限、塩分摂取制限のCKD進展阻止への関連性は認められない。
Burger	2012	fiber	prospective cohort study	DM患者 6192名	(-)	4.4 years	ACM, CVD death	fiber摂取量6.4 g/day増加につきACM risk で17%、CVD death risk で24%低下と関連(いずれも有意)、BMI 25 kg/m <sup>2</sup> 未満の対象者において炭水化物摂取量とACM riskとの間に正の有意相関(35.4 g/dayあたり+67%)。	DM患者において、食物繊維を摂取増加は生命予後を改善する。一方非肥満患者では炭水化物の多量摂取は生命予後の悪化に関連する。

Schoenaker	2012	飽和脂肪(SFA), 摂取量と冠動脈疾患、生命予後との関連性	prospective cohort study	T1D患者 2108名	(-)	7.3 years	CVD event (non-fatal CVD and CVD death), ACM	SFA摂取量とACM、CVD event riskとの間に有意相関なし、fiber 摂取量5 gはACM 28%、CVD event-16%のリスク低下に関連、そのリスク低下は可溶性食物繊維で特に大きい	T1D患者において、動脈硬化性脂肪の多量摂取のCVD risk上昇との関連性は認められない。一方、食物繊維の多量摂取がCVD発症予防に關与する可能性がある
Qiu	2012	α-ケトアミノ酸を加えた低蛋白食の腎症進展予防効果	RCT	腎合併症を持つT2D 23名	T群 (n=27): α-ケトアミノ酸入りDM食、C群 (n=30): 通常のDM食	52 weeks	尿蛋白量、GFRの前後変化量	両群間でGFR変化に有意差なし、C群に比べT群で尿蛋白量が有意に減少	T2D患者においてα-ケトアミノ酸は腎症患者の合併症進展阻止に有効である
Haimoto	2012	低炭水化物食の腎症進展に対する影響	clinical trials (non-RCT)	T2D患者 126名	栄養指導(朝食またはかつ夕食の高炭水化物食品摂取を取り除く、高炭水化物食品の間食禁止)	1 year	尿中アルブミン濃度(UAE)、eGFRの前後変化	介入前の腎症status (normoalbuminurea, microalbuminurea, macroalbuminurea)により3群に分けた場合、いずれの群もUAEは優位に減少(それぞれ-20% [P=0.02], -53% [P=<0.001], -41%[P=0.03] eGFRに有意変化なし	低炭水化物食はアルブミン尿の低下に有効である
Alian	2012	葉酸の血管内皮機能に対する影響	RCT	T1D患者 25名	クロスオーバー試験 介入群: 葉酸 5 mg/day、対照群期: placebo	18 weeks (介入群、対照群期それぞれ8 weeksずつ(間に2 weeksのwash-out期))	intracellular adhesion molecule (ICAM), vascular cellular adhesion molecule (VCAM), von Willebrand factor (vWF), albuminureaの前後変化量を両機関において算出	葉酸摂取によりVCAM, albuminureaは、葉酸摂取期間前後で有意に低下(placebo摂取前後では有意変化なし)、葉酸摂取前後でvWF, ICAMに対する有意変化なし	葉酸はT1D患者の血管内皮機能の改善に有効である可能性あり
Kromhout	2011	n-3 FAのAMI予後に対する影響	RCT	AMIを発症したDM患者1014名	2 x 2 要因試験 placebo、α-リノレン酸(ALA) 2 g/day、エイコサヘキサエン酸+ドコサヘキサエン酸(EPA-DHA) 400 mg/day、ALA 2g/day+EPA-DHA 400 mg/day	40 months	ACM, AMI death, 心室性不整脈関連イベント(心停止、突然死、植込み型除細動器着用)	ALA 2g/day+EPA-DHA 400 群で心室性不整脈関連イベントが84%低下、ACM、AMI deathには有意差なし	低用量 n-3 ALAはAMI後心血管イベント発症リスクを低下させる
Kuchake	2011	抗酸化ビタミン(Vit.E, Vit.C)の微量アルブミン尿に対する影響	RCT	腎合併症を持つDM患者108名	T群 (n=54): Vit.E 400 mg/day+ Vit.C 500 mg/day、C群 (n=54): placeboなし	4 months	微量アルブミン尿の前後変化	T群で微量アルブミン尿が有意に低下(34.1 mg/dl→31.8 mg/dl, P<0.05)	Vit.EとVit.Cの同時服用で腎合併症のあるDM患者の微量アルブミン尿が低下する

van Bussel	2011	各種栄養素摂取量と血管内皮機能低下との関連性	prospective cohort study	T1D患者 491名	(-)	8 years	観察期間終了後、vWF, VCAM, selectin-1を測定し、血管内皮機能不全度合をZ scoreに換算	Z値高値が、食物繊維、多価不飽和脂肪酸、野菜蛋白の低摂取とcholesterolの高摂取に有意な関連性あり	CVD予防食事ガイドラインはT1Dにもあてはまる
Garcia-Medina	2011	抗酸化物質摂取の糖尿病性網膜症 (DR) 進展阻止能に対する影響	RCT	PDRのないT2D 105名	詳細不明	5 years	視力、DR score、malonyldialdehyde (MDA: 酸化マーカー)、total antioxidant status (TAS)の前後変化	T群でDR scoreの変化なし、C群でDR score悪化	抗酸化物質摂取はT2D患者のDR進展阻止に有効である
Farvid	2011	微量栄養素摂取の糖尿病性神経障害に対する影響	RCT	T2D患者 67名	MV群 (n=23) : Zn 20 mg, Mg 250 mg, Vit.C 200 mg, Vit.E 100 mgが含まれたカプセルを一日2回服用, MVB群 (n=22) : Zn 20 mg, Mg 250 mg, Vit.C 200 mg, Vit.E 100 mgに加えVit.B1 10 mg, Vit.B6 10 mg, Vit B12 10µg, 葉酸 1mgが含まれたカプセルを一日2回服用, P群 (n=22) : プラセボ	4 months	Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) scoreの前後変化	MV群、MVB群でMNSI score改善 (ともにP=0.001)	微量栄養素の補助摂取はT2D患者の神経障害の改善に有効である
Shab-Bidar	2011	Vit.Dの血管内皮機能に対する影響	RCT	T2D患者 100名	第一群 (n=50):Ca 170 mgが含まれたプレーンヨーグルト, 第二群 (n=50):Ca 170 mgに加えVit.D3 500 IUが含まれた250 mLのヨーグルトを一日2回摂取	12 weeks	endothelin-1, E-selectin, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)の前後変化	Caのみのヨーグルト摂取群と比較しVit.D3を含んだヨーグルト摂取群でE-selectin, MMP-9, endothelin-1が上昇(それぞれP=0.003, P<0.05, P=0.03)	Vit.DはT2D患者の血管内皮機能を改善する
Ziegler	2011	ALA摂取の遠位型知覚性多発末梢神経障害 (DSPN)進展予防効果	RCT	軽度から中等度のDSPNを合併するDM患者460名	T群 (n=233):ALA 600 mg/day、C群 (n=30): placebo	4 years	Neuropathy Impairment Score lower limbs plus 7 (NIS-LL+7), NIS, NIS-LL, Neuropathy Symptoms and Change (NSC) scoreの前後変化	両群間のNIS-LL+7の前後変化に有意差なし(P=0.11)、NIS, NIS-LL, NSC muscular weakness値の前後変化に有意差	ALAのDSPN改善効果は部分的である。
Lee	2010	n-3 長鎖多価不飽和脂肪酸(LC-PUFA)摂取量と糖尿病性腎症発症との関連性	prospective cohort study	微量アルブミン尿を認めないT1D患者 1362名	(-)	6.5 years	腎症 (定義:微量アルブミン尿 (UAE) 40 mg/day以上が1年以上持続)	n-3 LC-PUFA高摂取群は低摂取群に比べ、UAE量が低かった (P=0.04)が、n-3 LC-PUFA摂取量と腎症発症との有意な関連性は認めず	n-3 LC-PUFAの腎症予防効果のエビデンスは不十分

He	2010	各種食品摂取量とACM、CVD死亡riskとの関連性	prospective cohort study	T2D患者 7822名	(-)	26 years	ACM, CVD death	各種古典的CVD危険因子、各種栄養成分で調整後の食物繊維とACM, CVD死亡リスクとの関連性は非有意(それぞれP=0.10, P=0.41)	T2D患者において、食物繊維高摂取による寿命延長効果は不十分(ただし同じコホートで全粒粉、ぬかを多く含む穀類の高摂取のACM, CVD死亡リスク低下との関連性が示されている)
House	2010	Vit.B摂取の腎症、大血管症発症に対する影響	RCT	腎症 (UAE $\geq$ 500 mg/dayまたは蛋白尿 $\geq$ 500 mg/day)を合併したDM患者 238名 (T1D 43名, T2D 195名)	T群 (n=119, うちT2D 95名): 葉酸 2.5 mg/day, Vit.B6 25 mg/day, VitB12 1 mg/day、C群 (n=119, うちT2D 100名): placebo	6 months-3 years	GFR量変化、透析、大血管症 (AMI, stroke, revascularization), ACM	C群に比べ、Vit.B摂取群でGRFに有意な低下(P=0.02)、透析イベントに有意差なし (P=0.88)、ACMと大血管症を合わせたリスク増大(RR=2.0, P=0.04)	DM患者におけるVit.Bの高摂取は腎機能低下と大血管症リスクを増大させる。
Kataja-Tuomola	2010	$\alpha$ -tocopherol, $\beta$ -caroteneの大血管合併症予防効果	RCT	T2D患者 1700名	2 x 2 要因試験 placebo (n=406), $\alpha$ -tocopherol 50 mg/day (n=417), $\beta$ -carotene 20 mg/day (n=434), $\alpha$ -tocopherol 50 mg/dayおよび $\beta$ -carotene 20 mg/day (n=443)	介入期間 6.1 years、介入期間を含めた follow-up期間 19 years	CHD, stroke, peripheral arterial disease, ACM	placebo群と比較した他の3群において、何れのイベントのRRも非有意	$\alpha$ -tocopherol, $\beta$ -caroteneの大血管合併症予防効果は認められない
Stirban	2010	n-3 FAの血管機能に対する影響	RCT	T2D患者 34名	クロスオーバー試験 介入群: EPA-DHA 2g/day、対照群: olive-oil 1 g/day	18 weeks (介入群、対照群それぞれ6 weeksずつ(間に6 weeksの wash-out 期))	高脂肪食摂取前、摂取2, 4, 6時間後の大血管機能 (brachial sound of flow mediated-dilatation [FMD]で評価)、最小血管機能 (手の反応性うっ血 (reactive hyperemia [RH])で評価)を各期終了時に評価	olive-oil摂取後に比べ、n-3摂取後に食後のFAD低下が有意に抑制(P=0.03)、食後のRHが有意に増加(P=0.04)	n-3 FAのT2D患者の血管拡張機能を改善する。
Roy	2010	塩分摂取量と網膜症進展との関連性	prospective cohort study	T1D患者 725名	(-)	6 years	失明につながる網膜症(定義 PDRまたは網膜浮腫 (vision threatening diabetic retinopathy [VTDR]), 硬性白斑, 網膜浮腫)	塩分摂取量と網膜浮腫出現リスクに関連性 (P=0.008)、VIDR、硬性白斑との関連性なし	T1D患者における高塩分摂取は網膜症リスク上昇に関連する。

Jude	2010	L-arginineの末梢神経障害における血管内皮機能回復効果	RCT	末梢神経障害を合併するDM患者27名	T群 (n=13):L-arginine 3g3x、C群 (n=14): placebo	3 months	endothelial-dependent vasodilatation, endothelial-independent circulation, transcutaneous oxygen pressure (TcPO2), neuropathy disability score (NDS), vibration perception threshold (VPT)の前後変化を両群で比較	endothelial-dependent vasodilatation, endothelial-independent circulation, transcutaneous oxygen pressure (TcPO2), neuropathy disability score (NDS), vibration perception thresholdの前後変化の違いはいずれも非有意(それぞれ P=0.39, P=0.73, P=0.84, P=0.28, P=0.26)	L-arginineは末梢循環障害を合併するDM患者の血管内皮機能改善には有効でない
------	------	---------------------------------	-----	--------------------	--	----------	---	---	--

# Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes: Analysis from Japan Diabetes Complications Study

Chika Horikawa<sup>1,2</sup>, Yukio Yoshimura<sup>3</sup>, Chiemi Kamada<sup>3</sup>, Shiro Tanaka<sup>4</sup>, Sachiko Tanaka<sup>5</sup>, Akane Takahashi<sup>6</sup>, Osamu Hanyu<sup>1</sup>, Atsushi Araki<sup>7</sup>, Hideki Ito<sup>7</sup>, Akira Tanaka<sup>8</sup>, Yasuo Ohashi<sup>6</sup>, Yasuo Akanuma<sup>9</sup>, Nobuhiro Yamada<sup>2</sup>, Hirohito Sone<sup>1\*</sup>

## ABSTRACT

**Aims/Introduction:** Though there are many differences in dietary habits and in the metabolic basis between Western and Asian people, the actual dietary intake in Asian patients with diabetes has not been investigated in a nationwide setting, unlike in Western countries. We aimed to clarify dietary intake among Japanese individuals with type 2 diabetes, and identify differences in dietary intake between Japanese and Western diabetic patients.

**Materials and Methods:** Nutritional and food intakes were surveyed and analyzed in 1,516 patients with type 2 diabetes aged 40–70 years from outpatient clinics in 59 university and general hospitals using the food frequency questionnaire based on food groups (FFQg).

**Results:** Mean energy intake for all participants was  $1737 \pm 412$  kcal/day, and mean proportions of total protein, fat, and carbohydrate comprising total energy intake were 15.7, 27.6 and 53.6%, respectively. They consumed a 'low-fat energy-restricted diet' compared with Western diabetic patients, and the proportion of fat consumption was within the suggested range that has been traditionally recommended in Western countries. As a protein source, consumption of fish (100 g) and soybean products (71 g) was larger than that of meat (50 g) and eggs (29 g). These results imply that dietary content and food patterns among Japanese patients with type 2 diabetes are quite close to those reported as suitable for prevention of obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease, and total mortality in Europe and America.

**Conclusions:** A large difference was shown between dietary intake by Japanese and Western patients. These differences are important to establish ethnic-specific medical nutrition therapy for diabetes. (*J Diabetes Invest*, doi: 10.1111/jdi.12146, 2013)

**KEY WORDS:** Asia, Food intake, Type 2 diabetes mellitus

## INTRODUCTION

Medical nutritional therapy is an essential constituent in managing existing diabetes and preventing, or at least slowing, the development of diabetes complications<sup>1</sup>. Thus, it is necessary to determine and assess dietary patterns in diabetes patients. However, there have been no large-scale studies of dietary patterns in nationwide settings from Asian regions except a recent study of elderly diabetic patients<sup>2</sup>, although there have been many such studies among populations with diabetes in Western

countries, such as the Diabetes Nutrition and Complications Trial, Strong Heart Study, National Health and Nutrition Examination Survey, and European Diabetes Centers Study of Complications in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Complications Study Group<sup>3–6</sup>.

Dietary patterns in Asia are quite different from those of Western countries because of differences in food culture, food supply, dietary consumption and nutritional intake. For example, according to a report of the Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations in 2007<sup>7</sup>, the total energy supply and the energy supply from animal products in Asia were lower than those in Western regions (2668 and 402 kcal/day in Asia, 3748 and 1028 kcal/day in the USA, and 3406 and 942 kcal/day in European regions, respectively), although the percentage of energy from vegetable products was higher than in Western regions (85% in Asia, 73% in the USA and 72% in European regions).

In addition, in their joint position statement on the treatment of hyperglycemia, the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes encourage the

<sup>1</sup>Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Niigata University Faculty of Medicine, Niigata, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, <sup>3</sup>Training Department of Administrative Dietitians, Shikoku University, Tokushima, <sup>4</sup>EBM Research Center, Kyoto University School of Medicine, <sup>5</sup>Translational Research Center, Kyoto University School of Medicine, Kyoto, <sup>6</sup>Department of Biostatistics, Epidemiology and Preventive Health Sciences, University of Tokyo, <sup>7</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, <sup>8</sup>Nutrition Clinic, Kagawa Nutrition University, and <sup>9</sup>Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation, Tokyo, Japan

\*Corresponding author. Hirohito Sone Tel: +81-25-368-9024 Fax: +81-25-368-9024

E-mail address: sone@med.niigata-u.ac.jp

Received 9 February 2013; revised 19 June 2013; accepted 27 July 2013

development of individualized treatment plans built around racial and ethnic differences<sup>8</sup>. We reported previously that Japanese type 2 diabetic patients had a much lower body mass index (BMI) than Western patients, even though energy intake was the same, and both groups were similar with regard to age, diabetes duration, hemoglobin A1c (HbA1c) and other clinical variables<sup>9,10</sup>. This suggests a different metabolic basis between East Asians and Western patients with diabetes, such as the degree and influence of insulin deficiency and resistance<sup>11</sup>. Furthermore, it was reported that the profiles of the incidence of complications in diabetic patients differ between Asian and Western countries, such as much lower risks of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in Asian patients compared with Western patients, despite a higher risk of end-stage renal disease in Asian patients<sup>12</sup>. It could be possible that differences in eating patterns influence, at least partly, the differences in profiles of complications between the two groups.

Thus, given the differences in dietary habits and metabolic basis between Western and Asian people, it is necessary to clarify the actual dietary intake among Asian individuals with type 2 diabetes and compare it with that of Western diabetic patients in order to rationally develop effective medical nutritional therapy for diabetes. Our aim of the present study was to elucidate the actual dietary intake among Japanese middle-aged individuals with type 2 diabetes who participated in a nationwide cohort study, and to identify differences between Japanese and Western diabetic patients' dietary intake.

## METHODS

### Study Population

The Japanese Diabetes Complications Study (JDACS) is a nationwide cohort study of Japanese patients with type 2 diabetes from outpatient clinics in 59 university and general hospitals. Participants were previously diagnosed patients with type 2 diabetes aged 40–70 years whose HbA1c levels were  $\geq 6.5\%$ . Details of the study procedure were published elsewhere<sup>13</sup>. The protocol for the study, which is in accordance with the Declaration of Helsinki and the Ethical Guidelines for Clinical/Epidemiological Studies of the Japanese Ministry of Health Labor and Welfare, received ethical approval from the institutional review boards of all of the participating institutes. Written informed consent was obtained from all patients enrolled. A dietary survey was carried out in the baseline year of 1996. Nutrition and food intakes were assessed by the Food Frequency Questionnaire based on food groups (FFQg). A total of 1,516 of the eligible 2,033 patients completed the FFQg, and their data were analyzed in the present study.

### Dietary Assessment

Nutrition and food intakes were assessed by the FFQg. The FFQg is composed of items on 29 food groups and 10 kinds of cookery, and elicits information on the average intake per week of each food or food group in commonly used units or portion sizes. After participants completed the questionnaire, a dietician

reviewed the completed questionnaire with the participant. The FFQg was externally validated by comparison with weighed dietary records for seven continuous days of 66 subjects aged 19–60 years<sup>14</sup>.

The correlation coefficients between the FFQg and dietary records for energy, protein, fat, carbohydrate, and calcium intakes were 0.47, 0.42, 0.39, 0.49, and 0.41, respectively. Intakes of 26 of the 31 nutrients were not significantly different between the two methods by paired *t*-tests. We used standardized software for population-based surveys and nutrition counseling in Japan (EIYO-KUN v.4.5, manufactured at the site of the Shikoku University Nutrition Database)<sup>15</sup> to calculate nutrient and food intakes, which were based on Japan Dietary Reference Intakes in 1996.

### Other Assessments

Other measurements in addition to the dietary survey included a physical examination, blood pressure measurement, neurological/ophthalmological examination, and laboratory tests that included HbA1c, fasting plasma glucose/insulin/C-peptide, serum lipids/creatinine/urea nitrogen and urine analyses<sup>13</sup>. HbA1c assays were standardized by the Lab Test Committee of the Japan Diabetes Society (JDS)<sup>13</sup>. HbA1c values were converted from JDS values into National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) equivalent values. NGSP equivalent values were calculated using the following formula: NGSP equivalent value (%) = JDS value (%) + 0.4<sup>16</sup>. Physical activity and smoking status were determined by a detailed questionnaire.

### Statistical Analysis

All data are presented as means  $\pm$  standard deviation unless otherwise stated. Differences in the major characteristics between participants who completed and did not complete the FFQg were examined by *t*-tests. All *P*-values are two-sided, and the significance level is 0.05. All statistical analyses were carried out using SAS packages version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## RESULTS

Table 1 shows the characteristics of the 1,516 type 2 diabetes patients. Their mean BMI was 22.7 kg/m<sup>2</sup>, and 23% of the patients had a BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Their mean age was 59 years, and mean HbA1c value was 7.9%.

Table 2 shows the nutritional intake per day and the percentage of participants who met nutritional recommendations<sup>17–19</sup>. The mean daily energy intake for all participants was 1737  $\pm$  412 kcal/day, and the mean proportions of total protein, fat and carbohydrate comprising total energy intake were 15.7, 27.6, and 53.6%, respectively. Saturated fatty acid intake comprised 28.6% of total fat intake. Additionally, we evaluated energy and nutritional intakes, respectively, by patients grouped according to sex, age, intensity of physical activity during work, HbA1c level and diabetes duration. Features of energy intake

**Table 1** | Characteristics of 1,516 diabetic patients who participated in the nutritional and food intake survey of the Japanese Diabetes Complications Study

	Men (n = 807)		Women (n = 709)		Total (n = 1,516)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	58.4	±7.0	59.0	±6.8	58.7	±6.9
Diabetes duration (years)	11.5	±7.4	10.4	±6.7	11	±7.1
Weight (kg)	62	±8.6	54.2	±8.3	58.4	±9.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7	±2.6	23.2	±3.3	22.9	±3.0
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	4.0%		6.8%		5.3%	
≥25 kg/m <sup>2</sup>	19.3%		28.1%		23.4%	
Waist circumference (cm)	81.9	±7.8	76.6	±9.4	79.4	±9.0
Waist-to-hip ratio	0.89	±0.06	0.83	±0.07	0.86	±0.1
Fasting plasma glucose (mmol/L)	8.9	±2.4	9.0	±2.5	8.9	±2.4
HbA1c (%)	7.7	±1.2	8.1	±1.3	7.9	±1.3
Systolic blood pressure (mmHg)	131	±15.7	131	±16.3	131.4	±16.0
Diastolic blood pressure (mmHg)	77	±9.8	76	±9.9	76.6	±9.9
Total serum cholesterol (mmol/L)	5.0	±0.9	5.4	±0.9	5.2	±0.9
Serum LDL cholesterol (mmol/L)	3.0	±0.9	3.3	±0.8	3.2	±0.8
Serum HDL cholesterol (mmol/L)	1.4	±0.4	1.5	±0.5	1.4	±0.4
Serum triacylglycerol (mmol/L)	1.2	±0.8	1.1	±0.8	1.1	±0.8
eGFR (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	79.4	±33.0	81.8	±36.6	80.3	±33.7
Treated by insulin (%)	18.1%		22.1%		20.0%	
Treated by OHA without insulin (%)	64.7%		67.1%		65.8%	
Current smoker (%)	46.4%		8.7%		28.7%	

eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; OHA, oral hypoglycemic agent; SD, standard deviation. †Median and interquartile range.

and nutritional intake, and the percentage of participants who met the nutritional recommendations by Japan and major Western guidelines were similar for each comparison with the exception that the men consumed 180 kcal/day more energy than the women (1820 and 1640 g/day, respectively; Table 2). As for intake of selected food groups per day, the mean total

vegetable intake for all participants was 324 g/day (Table 3). As a protein source, consumption of fish (100 g) and soybean products (71 g) was larger than that of meat (50 g) and eggs (29 g). The male patients consumed approximately eightfold more alcoholic beverages than the female patients (115 and 14 g/day, respectively), but the characteristics of food intake did not differ greatly among the patient groups.

Table 4 summarizes the dietary composition of various study populations with diabetes, including the current JDCS participants. The JDCS patients had higher carbohydrate consumption and lower fat consumption than reported among diabetic patients in Western countries (37–50% energy and 35–45% energy, respectively)<sup>3–6</sup>. However, it is necessary to note differences in methods for measurement of dietary intake among the studies. In contrast, the JDCS patients had lower carbohydrate consumption and higher fat consumption than reported for type 2 diabetic patients in Korea<sup>20</sup> and South Africa<sup>21</sup>. The energy intake of JDCS patients was similar to that for Western diabetic patients<sup>3–6</sup>, although the Western diabetic patients had a higher BMI than the Japanese diabetic patients.

## DISCUSSION

In the present study, we determined the actual dietary intake among Japanese with type 2 diabetes in a nationwide large-scale setting. We clarified that the JDCS patients consumed a 'high-carbohydrate low-fat' diet compared with Western diabetic patients, and that their energy intake was similar to that of Western diabetic patients. In addition, the features of energy intake, and nutritional and food intake among the JDCS patients were similar regardless the differences in sex, age, intensity of physical activity during work, HbA1C level, and diabetes duration.

According to the National Health and Nutrition Survey<sup>22</sup> carried out the same year as the dietary survey of JDCS, energy intake by Japanese men and women aged 40–69 years in the general population ranged from 2214 kcal/day to 2319 kcal/day and 1836 kcal/day to 1916 kcal/day, respectively. Thus, the JDCS patients consumed an energy-restricted diet reduced by 400–500 kcal/day in men and 200–300 kcal/day in women compared with Japanese men and women in the general population.

In addition, the energy intakes by the JDCS patients and Western patients with type 2 diabetes were similar. However, the mean BMI of the JDCS patients was within the normal range, and was much lower than in Western diabetic patients<sup>3–6</sup>. The differences in energy intake between the two groups were too small to explain the large difference in BMI. In terms of the biological aspects of ethnic differences, it is known that Asian people are more susceptible to pancreatic  $\beta$ -cell secretory defects and pronounced dysfunction in early insulin secretion than Western people<sup>23</sup>. In contrast, among Asian populations, the proportion of body fat and prevalence of prominent abdominal obesity are higher than in individuals of European origin with similar BMI values<sup>23</sup>. Also, ethnic differences in biological factors based on genetics, such as the basal metabolic rate, are assumed