

図2 保健指導対象者の選定と階層化(文献1)

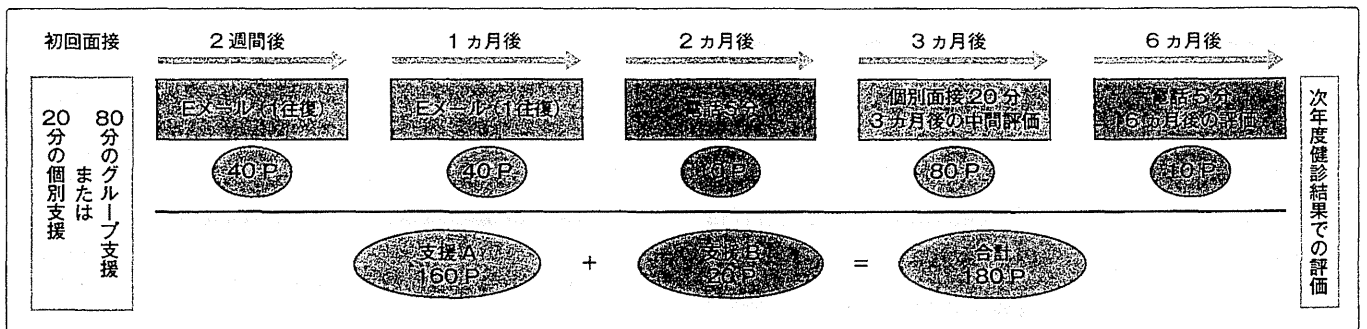


図3 積極的支援例(面接・電話・Eメールを組み合わせたパターン例)

支援A: 計画の進捗状況の評価など

支援B: 励ましや賞賛など

第二期より, 支援Bは必須ではなく支援Aのみでも180ポイント(P)以上達成すればよいこととなった。

るのも一法である(図2)。

特定保健指導の現場において活用しうる減量目標値を探索する目的で, 肥満症該当かつ空腹時血糖(FPG)あるいはHbA1cが保健指導判定値以上, すなわちFPG \geq 100 mg/dlあるいはHbA1c \geq 5.6%該当者(2622名, BMI: 27.8 ± 2.6 kg/m²)に積極的支援を実施, 1年後の検査値を分析し, 体重, 腹囲の減少が肥満症関連指標に及ぼす効果を検証した²⁾。

体重変化なし群($\pm 1\%$ 以内の体重変化)と比較して, 1~3%減量群では, HbA1c, 脂質(トリグリセライド, HDLコレステロール, LDLコレステロール), AST, ALT, γ -GTPが, 3~5%減量群ではそれに加えてFPG, 血圧の有意な改善を認めた(図3)。また, ベースライン体重の3%以上減量は対象者のほぼ3人に1人で達成できていたことから, 減量達成の実現可能性を考慮しても, FPGあるいはHbA1cが保健指導判定値以上の場

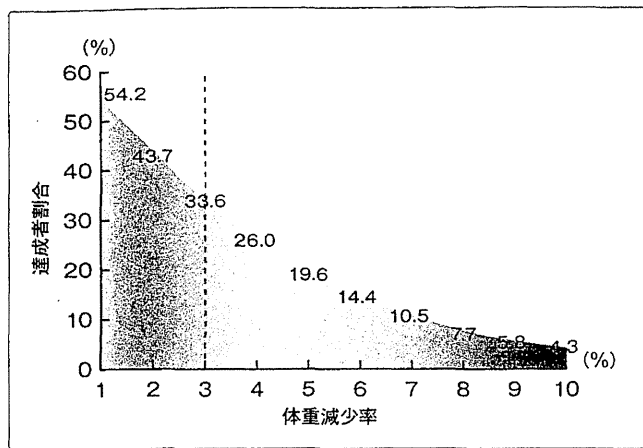


図25 減量達成者割合

とができれば、日常的な活動量を把握することができ、さらに効果的である。このように自分で測り記録する「セルフモニタリング」は、行動目標の再確認ができるだけでなく、体重や身体感覚の変化に気づき、いま取り組んでいる生活習慣改善を続けようという気持ちを後押しする効果がある。

図26 実践記録用紙(例)

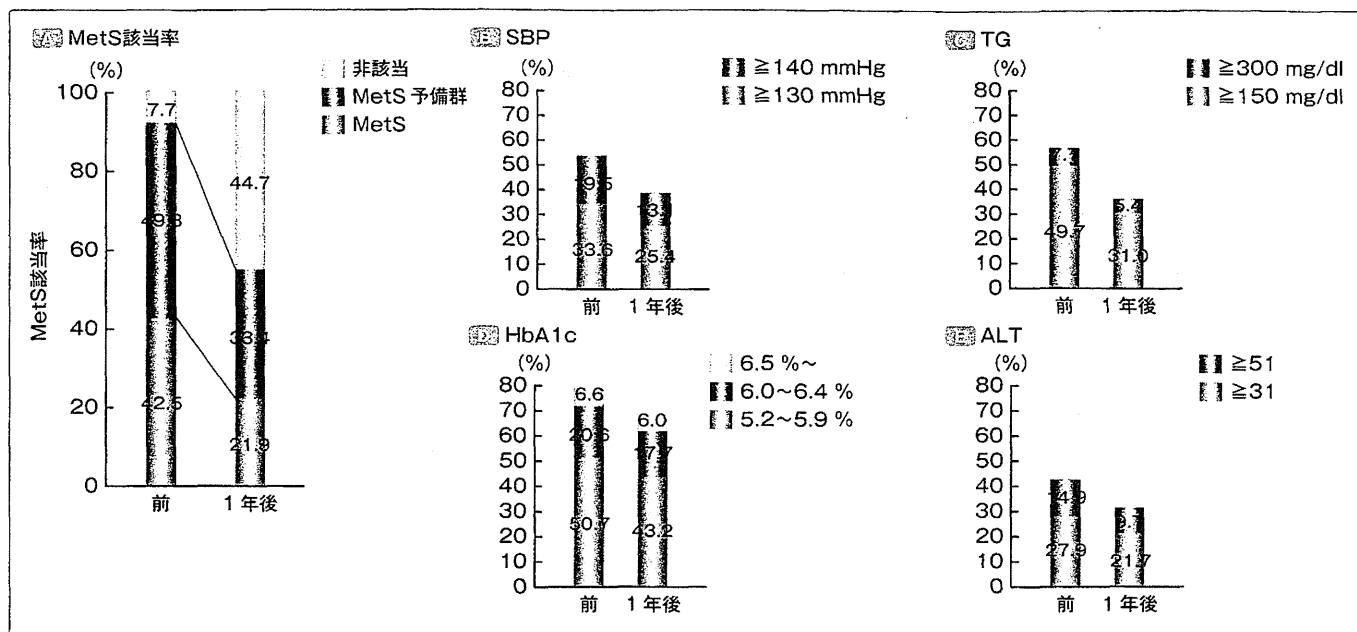
特定保健指導の効果

筆者らのグループでは、愛知県、岩手県、大阪府、岡山県、栃木県、長野県、福岡県の医療保健者の協力を得て特定保健指導該当者の健診データを登録し、保健指導が健康指標にどのような影響をもたらすか、またどのような対象者にどのような保健指導を行うと効果的であるかを検証する目的で研究を行った³⁾。その結果、積極的支援実施者においては、1年後に体重は1.7 kg減少し、血圧、脂質、FPG、HbA1cの有意な改善、各検査値の有所見率の低下が観察された(図27)。MetS該当者は42.5%から21.9%に減少、MetSとMetS予備群該当者の合計は、92.3%から55.3%に減少した。

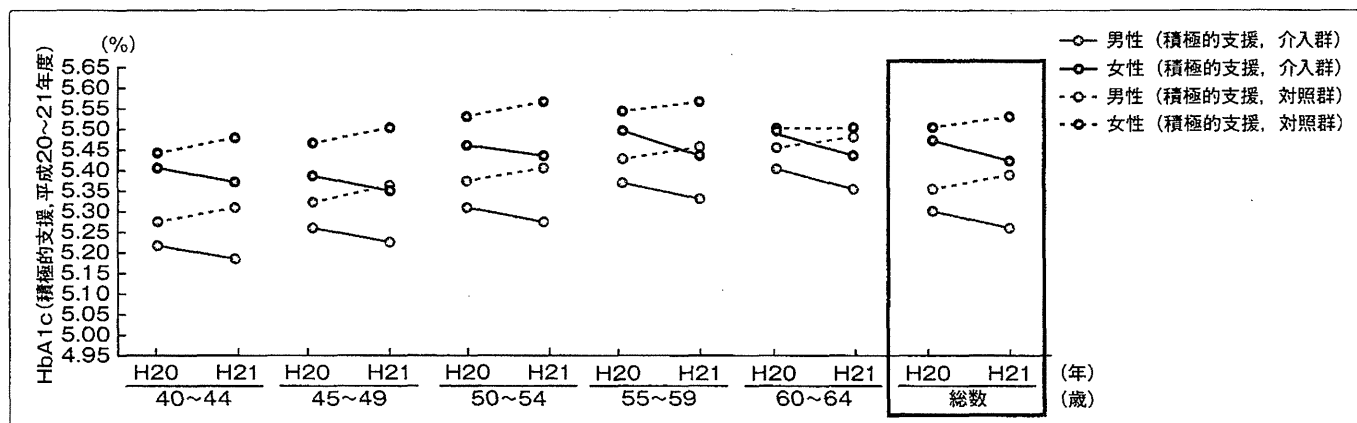
特定健診・保健指導の医療費適正化効果等の検証のためのワーキンググループ中間とりまとめ(案)では、レセプト情報・特定健診など情報データベース(NDB)を活用して、平成20年度と21年度のHbA1cの推移を、積極的支援群(約7万5千人)と特定保健指導を受けていない者あるいは保健指導中断者(対照群:約12万7千人)で比較している⁴⁾。その結果、実施群では翌年のHbA1cに低下を認めたとのに対し、対照群では上昇傾向が見られた(図28)。MetSあるいはMetS予備群該当者に対して健診を行うだけで保健指導をせずに経過を見ることが、糖尿病の悪化につながる可能性があること、保健指導による生活習慣改善、体重減少がインスリン感受性の改善をもたらすことを示唆している。

合の1年後の減量目標として3%程度が妥当と考えられる(図25)。例えば、支援開始時の体重が80 kgの場合、2~3 kgの減量が1年後の目標となる。

対象者には、記録用紙を渡し、体重や腹囲の記録、行動目標が達成できたかどうかの自己評価を「○」「△」「×」のように書き込んでもらう(図26)。歩数計を装着するこ



積極的支援1年後のメタボリックシンドローム(MetS)判定, 有所見率の変化(文献3)



積極的支援によるHbA1c (JDS)の推移(平成20~21年度) (文献4)

積極的支援の介入群男性では, 約5.30%から約5.26%へと0.04%の減少, 女性では約5.47%から約5.42%へと0.05%の減少が見られた。対照群は, 男性, 女性とも約0.03%増加しており, 介入群では対照群と比較して有意に減少していた。

特定健診・特定保健指導(第二期)の特徴

平成25年度から開始された特定健診・特定保健指導(第二期)では, 特定保健指導非対象者への対応について, 健診・保健指導現場において一定の考え方に沿って適切に対応できるよう, 指針として標準プログラムに示されている⁵⁾。例えば, 非肥満で糖尿病治療中, 空腹時血糖あるいはHbA1cが受診勧奨判定値を超える場合については, 「今回の健診では, 空腹時血糖は()mg/dl, HbA1cは()%でした。糖尿病の合併症を予防するた

めには, 良好な血糖コントロールの状態を維持することが大切ですので引き続き治療を継続して下さい。ただし, もしあなたのHbA1cの値が7.0%以上であった場合は, 糖尿病の血糖コントロールが良好ではない状態ですので, かかりつけの医師とよくご相談されるか, 必要に応じて糖尿病の治療が受けられる医療機関にご相談され, 治療を継続して下さい。」といった具体的な情報提供の文例が掲載されており, 臨床現場でも活用できると考えられる(図2-10)。

また, アルコールや喫煙に対する具体的な保健指導の方法(『保健指導におけるアルコール使用障害スクリーニングとその評価結果に基づく減酒支援の手引き』, 『保健

表3 血糖高値に関するフィードバック文例集(文献5)
健診判定と対応の分類

健診判定			対応				
		空腹時血糖 (mg/dl)	HbA1c (%)	肥満者の場合		非肥満者の場合	
				糖尿病治療(+)	糖尿病治療(-)	糖尿病治療(+)	糖尿病治療(-)
異常 ↑	受診勧奨判定値 を超えるレベル	126 ~	6.5 ~	①肥満の改善と血糖コントロールの確認や改善が必要	②すぐに医療機関受診を	③血糖コントロールの確認や改善が必要	②すぐに医療機関受診を
	保健指導判定値 を超えるレベル	110 ~ 125	6.0 ~ 6.4	④血糖コントロールは良好だが、肥満を改善する必要あり	⑤特定保健指導の積極的な活用と生活習慣の改善を	⑥血糖コントロールは良好、現在のコントロール継続	⑦運動/食生活などの改善を、ぜひ精密検査を
		100 ~ 109	5.6 ~ 5.9				⑧生活習慣の改善を、リスクの重複などあれば精密検査を
正常 ↓	基準範囲内	~ 99	~ 5.5	⑨肥満改善と健診継続を			⑩今後も継続して健診受診を

指導のための禁煙支援簡易マニュアル』)を紹介したりするなど、よりきめ細かな指導をめざした改訂が行われた。

マクロの視点をもった分析

特定健診・特定保健指導制度開始前は、健診項目、基準値、問診項目が国全体として統一されておらず、実施機関が異なると結果の比較が不可能であった。特定健診の結果をもとに、標準化された生活習慣問診や臨床検査値、生活習慣病治療者の割合とコントロール状況、予備群や未治療者の割合などの記録が電子化され国に集約されたことにより、ナショナルデータベースが構築され、マクロ的視点をもった分析が可能になったことは当制度の大きな成果である。

厚生労働科学研究において、特定健診データを活用して効果的な健康施策を展開するための手引きも作成・公表されている⁶⁾。例えば、全国の空腹時血糖の状況を見ると、男性では女性より40歳代から一貫して高く、50歳代の平均値が正常高値を超えているが、60歳代後半から70歳代にかけてやや低下がみられるといったことがわかる(表3)。また、血糖高値(空腹時血糖126 mg/dl以上)の割合は都道府県別に差があることが分かる。

これらを用いて、性・年代別の平均値と受診者本人の検査値を比べること、全国平均と各自治体を比較することや人口規模・高齢化率などの点で相似性の高い他の自治体との比較することにより、現状を理解し、将来予測をすることができ、解決すべき問題が明らかになると考えられる。

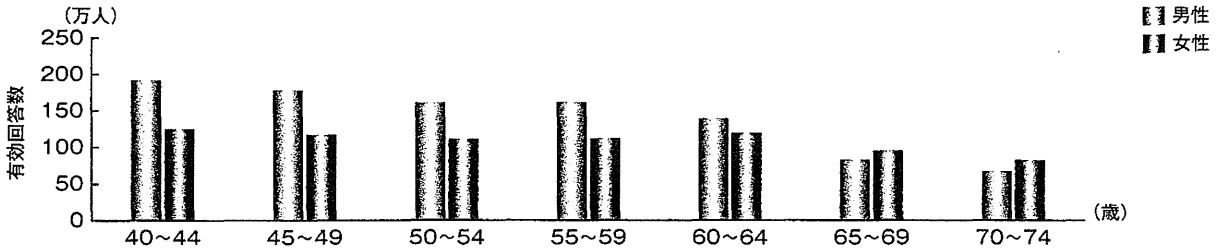
また、平成25年6月に閣議決定された日本再興戦略において、国民の健康寿命の延伸を目指す新たな取り組みとして「データヘルス計画」が盛り込まれた。これは、特定健診・特定保健指導制度により全保険者統一のフォーマットで電子データによる健診記録が得られたことやレセプトの電子化が急速に進展したことを背景に、健診データとレセプトデータを分析し、計画策定と具体的な事業をPDCAサイクルに沿って実施することを保険者に求めるものである。

今後の課題

平成23年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況(確報値)によると、特定健診の対象者数は約5253万人、受診者数は2347万人、実施率は44.7%である。このうち、保健指導対象者は約427万人(18.2%)、そのうち約64万人が保健指導を終了している⁷⁾。各保険者、健診・保健指導実施機関により制度の周知がはかられたこと、実施しやすい体制が整いつつあることなどにより、徐々に実施率が高まっているが、特定健診、特定保健指導実施率は、目標値である70%、45%にはいまだ開きがある状況であり、引き続き実施率を高める必要がある。

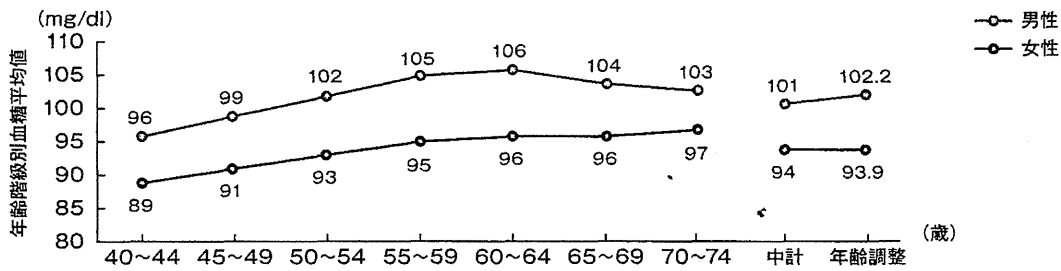
職域男性を対象として実施された検討により、20歳代のBMI区分が高いことやその後の体重増加量が大きいと、40歳代の糖尿病服薬率・有病率、高血圧服薬率・有病率が高くなり、医療費の増加につながっていることが示されている(表3)⁸⁾。制度上、特定保健指導実施対象となっ

空腹時血糖の状況(2010年)

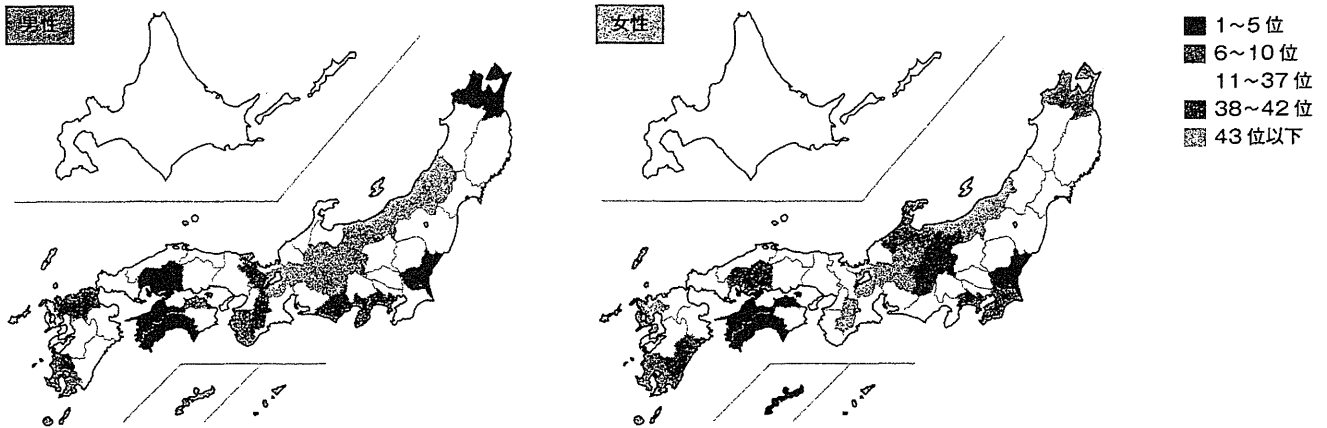


有効回答数(人, 総計1754万5146)

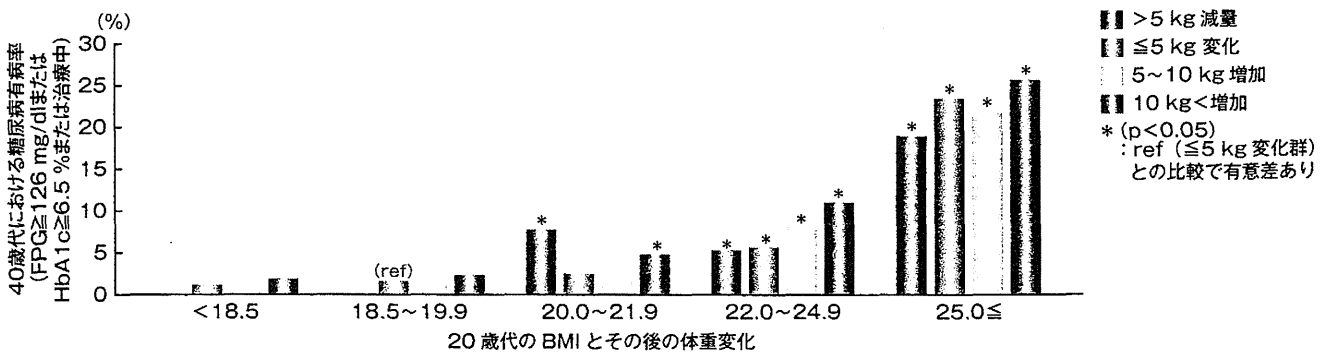
	40～44歳	45～49歳	50～54歳	55～59歳	60～64歳	65～69歳	70～74歳	総計
男性	192万6063	177万9052	161万5808	162万1793	138万7201	83万1341	69万5585	985万7045
女性	124万7762	117万8921	112万7206	114万488	119万6884	95万4967	84万1710	768万8101



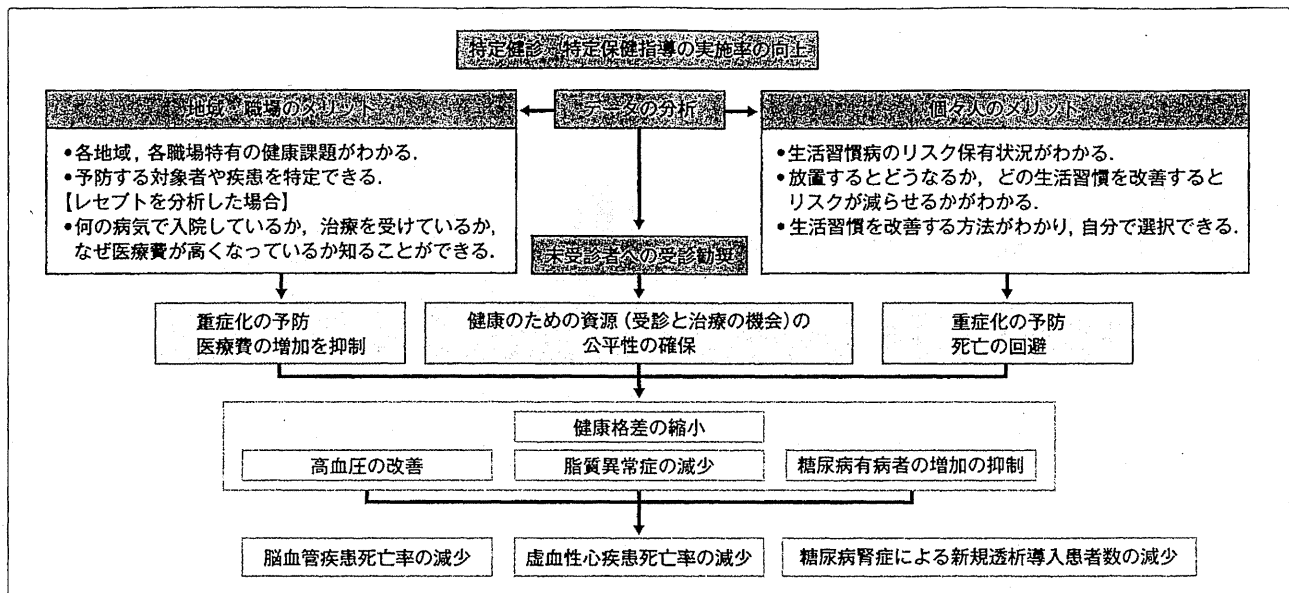
血糖高値(空腹時血糖126 mg/dl以上)の割合 (男女別年齢調整済み)2010年



空腹時血糖の状況と都道府県別血糖高値の割合(文献6)



20歳代のBMIおよびその後20年間の体重変化と糖尿病有病率(文献8)



特定健診・特定保健指導と健康日本21（第二次）（文献9）

ているのは40歳以上であるが、若年者への早期アプローチも今後の課題と考えられる。

また、平成25年度より、国民健康づくり運動である「健康日本21（第二次）」がスタートした。「生活習慣病の発症予防と重症化予防の徹底」はその主要な柱であり、そのなかで特定健診データの活用が積極的に行われることとなった⁹⁾ (図10)。健康日本21（第二次）では、個人の健康は

社会環境の影響を受けることから、社会全体として健康を支え、守る環境づくりに取り組むことも重要としている。健康づくりに関心のある人々や企業、自治体などが、食品中の栄養成分の改善や受動喫煙防止、職場環境の改善などに積極的に関与し、社会環境の改善を促すことができれば、健康づくりに関心がない人や時間的なゆとりのない人の健康増進にも寄与することができると思われる。

文献

- 1) 厚生労働省健康局, 標準的な健診・保健指導プログラム (確定版), 2007. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihosho/iryouseido01/info03a.html> (2014年7月25日閲覧)
- 2) Muramoto A et al., Obes Res Clin Pract. 2013; doi: 10.1016/j.orcp.2013.10.003.
- 3) 津下一代 他, 生活習慣病予防活動・疾病管理による健康指標に及ぼす影響と医療費適正化効果に関する研究 平成24年度 総括・分担研究報告書. 20-32, 2013. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001egu6-att/2r9852000001eh15.pdf> (2014年7月25日閲覧)
- 4) 特定健診・保健指導の医療費適正化効果等の検証のためのワーキンググループ中間とりまとめ(案).
- 5) 厚生労働省健康局, 標準的な健診・保健指導プログラム (改訂版). 2013. http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/seikatsu/dl/hoken-program1.pdf (2014年7月25日閲覧)
- 6) 津下一代, 地方自治体による効果的な健康施策展開のための既存データ (特定健診データ等) 活用の手引き. 2013. <http://www.ahv.pref.aichi.jp/ct/other000001700/tebiki.0.pdf> (2014年7月25日閲覧)
- 7) 厚生労働省, 平成23年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況 (確報値) について. 2014. <http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12401000-Hokenyoku-Soumuka/0000035472.pdf> (2014年7月25日閲覧)
- 8) 畑中陽子 他, 産業衛生雑誌. 2012; 54: 141-9.
- 9) 厚生科学審議会地域健康保健増進委員会 他, 健康日本21 (第二次) の推進に関する参考資料. 2012. http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkounippon21_02.pdf (2014年7月25日閲覧)

Profile

村本あき子 (むらもと あきこ)
 1997年 名古屋大学 医学部 卒業
 1997年 名古屋第一赤十字病院 内科
 2004年 あいち健康の森健康科学総合センター
 2011年 あいち健康の森健康科学総合センター 健康開発部長, 現在に至る

津下一代 (つした かずよ)
 1983年 名古屋大学 医学部 卒業
 1983年 国立名古屋病院 内科
 1990年 名古屋大学第一内科
 1992年 愛知県総合保健センター
 2000年 あいち健康の森健康科学総合センター
 2011年 あいち健康の森健康科学総合センター センター長, 現在に至る

厚生労働省委員: 標準的な健診・保健指導の在り方に関する検討会, 保険者による健診・保健指導の円滑な実施方策に関する検討会, 次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会など

The role of chronobiology and circadian rhythms in type 2 diabetes mellitus: implications for management of diabetes

This article was published in the following Dove Press journal:

ChronoPhysiology and Therapy

16 July 2014

Number of times this article has been viewed

Takeshi Kurose
Takanori Hyo
Daisuke Yabe
Yutaka Seino

Center for Diabetes, Metabolism
and Endocrinology, Kansai
Electric Power Hospital,
Fukushima, Osaka, Japan

Abstract: Circadian clocks regulate cellular to organic and individual behavior levels of all organisms. Almost all cells in animals have self-sustained clocks entrained by environmental signals. Recent progress in genetic research has included identification of clock genes whose disruption causes metabolic abnormalities such as diabetes, obesity, and hyperlipidemia. Here we review recent advances in research on circadian disruption, shift work, altered eating behaviors, and disrupted sleep-wake cycles, with reference to management of type 2 diabetes.

Keywords: diabetes, clock gene, shift work, eating behavior, sleep loss

Introduction

Circadian rhythms of physiological functions have been shown to be regulated by endogenous molecular oscillators called circadian clocks. The master circadian clock resides in the suprachiasmatic nucleus (SCN) as a central regulator of the peripheral clock system, and is entrained directly by light.^{1,2} Circadian clocks in peripheral cells are regulated by SCN via body temperature, humoral signals, and feeding in addition to light. The main mechanism of the molecular clock is composed of transcriptionally and translationally regulated feedback loop systems. Transcriptional activation by brain and muscle Arnt-like protein (BMAL1) and circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK) up-regulate negative elements of Period (Per1, Per2, and Per3) and cryptochrome (Cry1 and Cry2) genes. Accumulation of Per and Cry proteins inhibit BMAL1/CLOCK activity (Figure 1). The expression cycle of clock genes forms an approximate 24-hour cycle. The second feedback loop involves the retinoic acid-related orphan receptor (ROR) (α , β , and γ) and REV-ERB (an orphan receptor encoded on the noncoding strand of the thyroid alpha gene) (α and β) proteins, members of a subfamily of nuclear receptor that recognizes cis-regulatory elements (ROREs) of target genes. RORs act as transcriptional activators and REV-ERBs are repressors. The BMAL1/CLOCK binds to E-box elements present in *Ror* and *Rev-erb* genes and activates their transcription.³ RORs and REV-ERBs in turn control rhythmic transcription of the BMAL1 gene.^{4,5}

Recent progress in basic research on circadian rhythms and metabolism has yielded discoveries of O-linked beta-D-N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) signaling,⁶ nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)-dependent sensors,^{7,8} nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT),^{9,10} silent mating type information regulation 2 homolog 1 (SIRT1),^{11,12} peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1-alpha (PGC-1 α),¹³ and 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase

Correspondence: Takeshi Kurose
Center for Diabetes, Metabolism and
Endocrinology, Kansai Electric Power
Hospital, 553-0003, 2-1-7 Fukushima,
Fukushima Ward, Osaka, Japan
Email kurose.takeshi@b4.kepco.co.jp



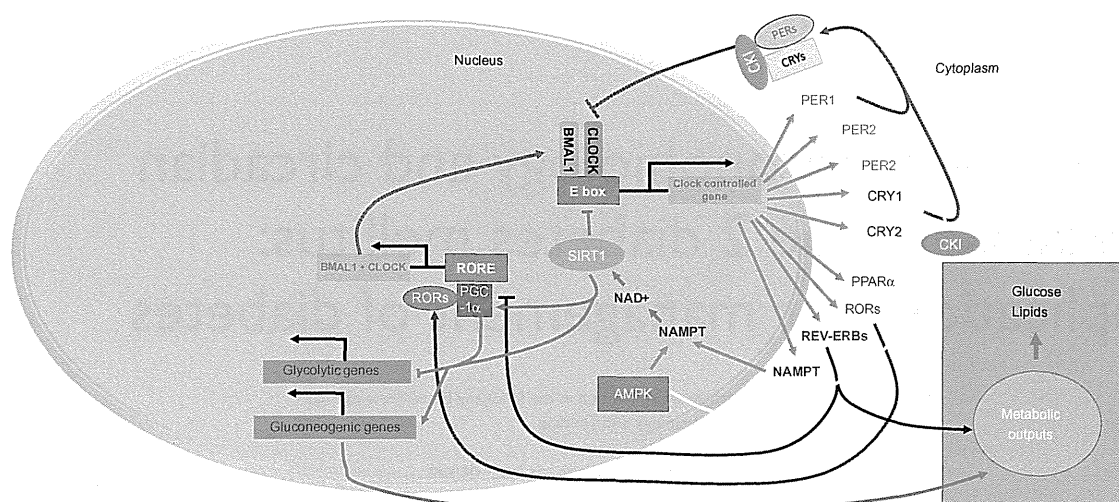


Figure 1 The mammalian core components of the clock system.

Notes: The circadian clock consists of transcription/translation feedback loops. The positive regulatory components are transcription factors CLOCK and BMAL1, which heterodimerize and bind to the E Box of clock target genes and activate downstream genes. These target genes are the period (Per 1, 2, and 3), cryptochrome (CRY1 and 2), REV-ERB, RORs, and other clock controlled genes.

Abbreviations: AMPK, adenosine monophosphate-activated protein kinase; NAD⁺, nicotinamide adenine dinucleotide; NAMPT, nicotinamide phosphoribosyltransferase; CKI, casein kinase I; PPAR α , peroxisome proliferator-activated receptor alpha; CLOCK, circadian locomotor output cycles kaput; BMAL1, brain and muscle Arnt-like protein; PGC1- α , peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1-alpha.

(AMPK)¹⁴ as key regulators in circadian systems that link the clock system and metabolism. Due to the large gap between basic and clinical research in this field, fundamental approaches from both directions are appropriate. In this review we discuss management of type 2 diabetes in terms of recent research in chronobiology.

Interaction between peripheral clock function and energy metabolism

The master central clock in the SCN is primarily entrained by light, and synchronizes peripheral clock components through neural and humoral mechanisms that are still obscure. With regard to glucose metabolism, several metabolic inputs from nutrient sensors operate as molecular clocks in peripheral tissues.

One example is the NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1, an energy sensor with activity dependent on the intracellular NAD⁺/NADH ratio. Recently, SIRT1 has been thought to be a key regulator of the core clock machinery, since it binds to and inhibits the activity of CLOCK/BMAL1.^{11,12} In addition, SIRT1 is known to play a key role in the regulation of gluconeogenesis, fat metabolism, insulin secretion, and apoptosis through its role in energy generation.^{15,16} Nutrient-dependent regulation of SIRT1 and clock interaction thus regulates many metabolic targets including PGC-1 α , peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) and others.^{17,8} AMPK is another cellular nutrient sensor linked

to the clock. AMPK is a stress kinase responding to depleted energy states, which is activated when the AMP-to-ATP ratio increases, causing increased ATP production and decreased ATP utilization.¹⁸ Exercise also activates AMPK, to restore the energy used. Activation of AMPK by metformin induces PER2 degradation, through casein kinase I epsilon (CKI ϵ), and a phase advance of clock gene expression.¹⁴ In addition, Lamia et al has identified a consensus motif for phosphorylation by AMPK within CRY protein. Thus, AMPK destabilizes the core clock repressor CRY1.¹⁹

Metabolic transcription factors and transcriptional co-activators comprise feedback loops between the core clock and the peripheral tissues. For example, nuclear hormone receptors are ligand-activated transcription factors that regulate gene expression by interacting with specific DNA sequences upstream of their target genes, including REV-ERB α , RORs, and PPARs, which demonstrate circadian expression in peripheral tissues.²⁰ REV-ERB α regulates gluconeogenesis in hepatocytes, differentiation in adipocytes, and lipid metabolism and also represses BMAL1 transcription.^{21,22} In addition, both ROR α and PPAR α regulate BMAL1 expression by regulating genes that control lipid metabolism.^{23,24} REV-ERBs and RORs are highly related nuclear receptors, and are often expressed in common tissues such as the liver, adipose tissue, skeletal muscle, and the vasculature.²² REV-ERBs have long been considered as true orphan receptors, but heme was identified recently as the ligand for both REV-ERB α and β .^{21,25} The synthesis

of heme is linked to nutritional status through the regulation of delta-aminolevulinic synthase 1 (ALAS1) by the nuclear receptor co-activator PGC-1 α .²⁶ This co-activator is induced by fasting and mediates the transition from glucose to fatty acid use as an energy source and has been shown to integrate the mammalian clock and energy metabolism.¹³ As REV-ERB α is involved in the induction of adipogenesis, the known induction of adipocyte differentiation by heme²⁷ may also be mediated by this REV-ERB α .

Whether the nutrient itself regulates or otherwise affects circadian function is the important issue. There are many candidate nutrient signals entraining cues for peripheral clocks. Among these, glucose is considered to be a particularly potent cue for the clock system. Although the molecular mechanism of the entrainment of the clock system by glucose has been a difficult question, some clues to the answer have been found recently. Li et al⁶ reported that glucose availability regulates cellular clock oscillation through the hexosamine/O-GlcNAc pathway. In addition, a possible link between fatty acid and circadian function has been postulated. Perturbation of metabolic homeostasis with a high-fat diet can also change the period of locomotor activity rhythm and induce alterations in the expression and cycling of circadian clock genes.²⁸

Glucose metabolism and circadian rhythm

In addition to the major feeding inputs, there are 24-hour highly rhythmic changes in blood glucose levels induced by changes in insulin sensitivity and insulin secretory patterns.²⁹ In animal models, insulin release is rhythmically regulated by peripheral pancreatic β -cell clocks, even in isolated perfused condition.³⁰ The 24-hour pulsatile insulin secretion is observed in humans, and has been found to be set at a higher level in obese subjects and in type 2 diabetes patients and their first degree relatives without diabetes.^{29,31} In recent experimental animal studies, global clock mutant mice (Clock Δ 19) developed age-dependent hyperglycemia and obesity, but showed an inappropriately low concentration of insulin with enhanced insulin sensitivity.³² Double Cry1 and Cry2 knockout mice also showed impaired insulin secretion, although their body weight was somewhat less than in control mice, and increased sympathetic tone was observed.³³ Recently, hyperglycemia induced by ablation of double *Cry* gene expression was shown to be mediated, at least in part, by hepatic gluconeogenesis due to hepatic over-expression of *Cry* by lowering blood glucose levels and improving insulin sensitivity in insulin resistant db/db mice.³⁴

Furthermore, islet specific BMAL1 mutant mice showed normal weight, normal activity, and normal feeding, but significant hyperglycemia with impaired secretion of insulin due to impairment of exocytosis.³⁵ In addition, in diabetes-prone rats, disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic β -cell loss and dysfunction.³⁶ Interestingly, a recent in vitro islet study using rat pancreatic islets showed that islets exposed to continuous light were disrupted in circadian clock function, and showed diminished glucose-stimulated insulin secretion due to a decrease in insulin secretory pulse mass.³⁷ Accordingly, disruption of circadian rhythm could induce abnormal insulin release in susceptible individuals.

Insulin sensitivity also shows circadian changes, and clock gene disruption induces a lack of rhythmicity in insulin action and activity patterns.³⁸ Using hyperinsulinemic-euglycemic clamp, the authors found circadian rhythmicity in insulin action, which was abolished in BMAL1-knockout mice. Most of the counter-regulatory hormones that exert an effect such as anti-insulin, including glucagon,³⁹ catecholamine,⁴⁰ and cortisol,⁴¹ also show circadian rhythm. Growth hormone shows a sleep-related surge that induces early morning insulin resistance.⁴² In addition to these mechanisms, autonomic neural regulation from the hypothalamic SCN exerts effects on the liver.⁴³ Thus, insulin sensitivity is under close regulation of circadian control and its impairment has deleterious effects on glucose metabolism.

Timing of food intake and metabolism

In animal studies, the timing of food intake has been shown to be an important regulator of circadian rhythm and metabolic regulation; there is a strong association of weight gain with circadian timing of food intake. Mice fed a high fat diet only during the 12-hour light phase (corresponding to night-time for humans) gained significantly more weight than mice fed only during the corresponding 12-hour dark phase.⁴⁴ In addition, in mice, consumption of high fat meals at the end of the active phase (corresponding to evening time for humans), leads to increased weight gain, adiposity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hyperleptinemia. Thus, night eating syndrome may promote the risk of obesity and metabolic syndrome.⁴⁵ Wu et al also reported that the first daily meal determines the peripheral clock phase, whereas the last daily meal tightly couples to lipid metabolism, adipose tissue accumulation, and body weight gain.⁴⁶

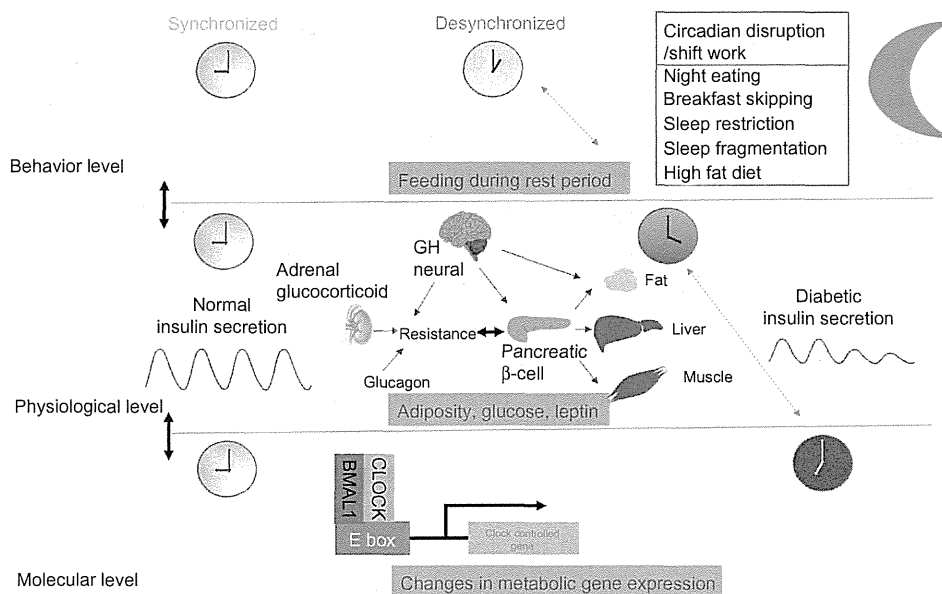


Figure 2 Behavioral factors that may affect the development of type 2 diabetes are influenced by shift work, eating behavior (breakfast skipping, night eating), and sleep loss (sleep restriction, sleep fragmentation).

Notes: These components affect circadian asynchrony. Accumulated evidence suggests that disruption of circadian synchronization between periods of rest and activity with feeding or fasting, and energy storage or energy utilization may be tightly linked to not only obesity, but also glucose metabolism, vascular reactivity, and lipid homeostasis. Copyright © 2008, Elsevier. Reprinted from Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell*. 2008;134(5):728–742, with permission from Elsevier.⁷⁵

Abbreviations: GH, growth hormone; CLOCK, circadian locomotor output cycles kaput; BMAL1, brain and muscle Arnt-like protein.

Circadian rhythms and type 2 diabetes

The major issue regarding the role of the circadian clock in diabetes is whether disruption of CLOCK or BMAL1 directly leads to metabolic defects or whether the origin is indirectly related to clock function.^{47,48} If disruption of the clock genes or clock mechanisms is directly involved in the development of diabetes, modern life-style itself has an increasingly pathological impact on the development of the disease. In addition to unusual patterns of sleep, unusual eating behavior such as skipping breakfast and night eating associated with shift work or other life-style disruptions of the day-night cycle may have a major pathological impact on the development of diabetes mellitus. In fact, two BMAL-1 haplotypes have recently been shown to be associated with type 2 diabetes and hypertension in a genetic association study.⁴⁹

Shift work

In the manufacturing industry worldwide, 20%–25% of the employees are involved in shift work.⁵⁰ While there is no precise definition of shift work, most studies classify shift workers as those who regularly work outside the usual daytime shift hours.⁴⁷ Shift work is thought to be associated with several health problems, such as metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease that are possibly partly the result of impaired biological circadian rhythms.⁵⁰

In an early cross-sectional Japanese male study, increased prevalence of diabetes mellitus was reported among shift workers (2.1% in shift workers and 0.9% in daytime workers) (Table 1).⁵¹ In an 8-year cohort study with Japanese male industrial workers, rotating shift work was associated with a slightly higher risk of diabetes mellitus, but the effect did not reach statistical significance.⁵² In addition, in a study of 2,860 Japanese male factory workers, the relative risk of diabetes mellitus for shift workers was 1.3–1.7, but these values also were not statistically significant.⁵³ While the early research on Japanese male subjects was inconclusive, in a study of female workers on rotating night-shift work, there was a significant association with type 2 diabetes mellitus in an age-adjusted model, although the authors state that the association was mediated by body weight.⁵⁴

Furthermore, in a recent two-cohort study of female workers in the Nurse's Health Study, rotating night-shift work was associated with a modestly increased risk of type 2 diabetes mellitus.⁵⁵ In a prospective cohort study of middle-aged Swedish men and women with 8–10 years of follow-up, there was a positive association between shift work and type 2 diabetes mellitus in women (odds ratio [OR] 2.2 [95% confidence interval {CI} 1.0–4.7] adjusted for age, education, and psychological distress). This association also seems to be mediated by body mass index (BMI).⁵⁶ There was no association between shift work and type 2 diabetes in men

Table 1 Summary of the behavioral aspects of circadian rhythm in relation to development of type 2 diabetes mellitus

Authors	Year of publication	Methods	Main results	Ref no
Shift work				
Mikuni et al	1983	Japanese 9,000 males age-and weight-adjusted prevalence	Prevalence of diabetes 2.1% in all three shifts 0.9% in only day shifts	51
Kawakami et al	1999	Japanese 2,194 males 8-year prospective cohort study occurrence of NIDDM	Age adjusted incidence per 1,000 person years Rotating shift 2.04 Day only 1.90	52
Morikawa et al	2005	Japanese 2,860 males 8-year prospective cohort study occurrence of diabetes HbA _{1c} 5.7%<	Diabetes criteria WHO Diabetes incidence rate of 4.4/1,000 person years relative risk of diabetes mellitus two-shift 1.73. Three-shift 1.33	53
Kroenke et al	2007	62,574 US women 94% White 6-year prospective cohort study Nurses' Health Study II surveys ascertainment of type 2 diabetes	Duration of rotating shift Age adjusted relative risk 5-<10 years 1.59, 10 years 1.64 Multivariate-adjusted model 2 adjusted for BMI 5-<10 years 1.14, 10 years 0.98	54
Pan et al	2011	69,269 women aged 42–67 in Nurses' Health Study I (NHS I) 107,915 women aged 25–42 in NHS II 18–20 years cohort study	Pooled hazard ratios participants with >20 years of shift work 1.58 (<i>P</i> <0.001) adjusted for updated BMI participants with >20 years 1.24 (<i>P</i> <0.001)	55
Erikson et al	2013	3,205 women and 2,227 men aged 35–56 years 8–10 years population-based cohort study baseline normal OGTT	Odds ratio for shift work in women Age adjusted 2.3, multi-factor adjusted 1.9 Odds ratio for shift work in men Age adjusted 0.9, multi factor adjusted 0.8	56
Eating behavior				
Keski-Rahkonen	2003	Five birth cohorts of adolescent twins and their parents 16-year-old girls and boys (n=5,448) and their parents (n=4,660) NHANES III	Adjusted odds ratios for BMI 25 or more Breakfast a few times a week: 1.41 Breakfast once a week or less often: 2.00 Breakfast skippers and meat and egg eaters had higher BMI	58
Cho et al	2003			59
Niemeir et al	2006	9,919 adolescents in Waves II (age 11–21) and III (age 18–27) of the National Longitudinal Study of Adolescent Health	Fewer days of breakfast consumption at Wave II and decreases in breakfast consumption between Waves II and III predicted increased BMI at Wave III	60
Odegaard et al	2013	3,598 participants from the community-based Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study	Eating breakfast daily gained 1.9 kg less weight over 18 years (<i>P</i> =0.001) Hazard ratio for type 2 diabetes was 0.81 (0.63–1.05)	61
Morse et al	2012	714 tertiary care patients with type 1 and 2 diabetes	Patients with night eating behaviors were more likely to be obese (odds ratio 2.6) and to have two or more diabetes complications (odds ratio 2.6)	63
Sleep loss				
Vgontzas et al	2004	25 young, healthy, normal sleepers (12 men and 13 women), 1 week of sleep restriction (for only 2 hours)	24-hour secretion of IL-6 was increased by 0.8±0.3 pg/mL (<i>P</i> <0.05) in both sexes, TNF was increased only in men	70
Tasali et al	2008	Nine healthy volunteers (age 20–31 years; five men and four women). Experimental suppression of slow-wave sleep	Marked decreases in insulin sensitivity without adequate compensatory increase in insulin release with increased diabetes risk	71
Scheer et al	2009	Ten adults (5 female) underwent a 10-day laboratory protocol 12 hours out of phase from their habitual times	Decreased leptin (17%, <i>P</i> <0.001) Increased glucose (6%, <i>P</i> <0.001) Increased insulin (22%, <i>P</i> =0.006)	72

Note: The results are summarized in this table.

Abbreviations: NIDDM, non-insulin dependent diabetes mellitus; WHO, World Health Organization; OGTT, oral glucose tolerance test; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; BMI, body mass index; IL-6, interleukin 6; TNF, tumor necrosis factor; HbA_{1c}, glycated hemoglobin.

(OR 0.9 [95% CI 0.4–1.7] adjusted for age, education, and psychological distress). Therefore, shift work may contribute to the development of type 2 diabetes mellitus through obesity, especially in women, but the association may be mediated by obesity, as has also been suggested.⁵⁷

Eating behaviors

Other problems of 24-hour contemporary life have been postulated and investigated, such as breakfast skipping and night eating. In a population-based study of adolescents and their parents, breakfast skipping was significantly associated with high BMI, not only in adolescents but also in their parents.⁵⁸ According to results from the Third National Health and Examination Survey (NHANES III) study with subjects 18 years or older, those who ate breakfast (especially those eating cooked cereal or quick bread) every day showed lower BMI compared to breakfast skippers.⁵⁹ In a prospective study of adolescents over a period of 5 years, breakfast skipping increased during the transition to adulthood, and was associated with increased weight gain.⁶⁰ Breakfast skipping is thus strongly associated with obesity. Recently, several reports have been published on the risk for type 2 diabetes related to breakfast skipping. In a cohort of 29,206 males in the Health Professionals Follow-Up Study followed for 16 years, breakfast omission was associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus in men even after adjustment for BMI. In addition, in over 18 years of cohort study with young adult men and women, frequent (4–6 days/week) or daily (7 days/week) breakfast consumption was significantly associated with a decreased risk of developing abdominal obesity, obesity, metabolic syndrome, hypertension, and also type 2 diabetes. Actually, in Black women, there was no significant association between breakfast frequency and incidence of type 2 diabetes, possibly because Black women have the highest rate of incidence of type 2 diabetes and the greatest mean level of BMI at baseline relative to the study population. The results are consistent and strongly inversely associated in Black men as well as in White men and women, even after adjustment for BMI.⁶¹ Breakfast skipping is thus strongly associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus. Other eating disorders such as night eating syndrome is also strongly associated with obesity, which strongly affects the clinical outcome of type 2 diabetes.⁶² This disorder is also associated with morning anorexia and evening hyperphagia and insomnia. There is no clear definition of night eating syndrome, but patients who report eating >25% of their total daily food intake after regular supertime (approximately after 9pm) may have night eating syndrome. Such night

eating behavior is associated with obesity, higher glycated hemoglobin, and more diabetic complications.⁶³

Sleep loss and diabetes

Sleep disorders (short duration and/or poor quality sleep) may have a profound impact on the development type 2 diabetes and obesity. There are many metabolic cues at the cellular level for clock machinery, but there is no direct evidence of the effects of disruption of the sleep-wake cycle itself on the clock system. However, since a disturbed sleep-wake cycle is often associated with a light phase shift, a changed or shifted light signal itself can regulate the master clock system. The magnitude of the effect of a phase shift or complete disruption of the sleep-wake cycle on human glucose metabolism is unclear. However, there is evidence of the deleterious effects of a shift change in sleep-wake cycles on glucose metabolism.

It has been shown in humans that the molecular clock is linked with sleep^{64,65} in familial advanced sleep phase syndrome. This abnormal sleep syndrome is characterized by early sleep time and early-morning awakening.⁶⁶ In an animal study, wild-type mice prevented from sleeping during the first 6 hours of their normal inactive phase for 5 consecutive days (timed sleep restriction) showed significant transcriptional reprogramming of white adipose tissue, suggestive of increased lipogenesis, together with increased secretion of the adipokine leptin and increased food intake, hallmarks of obesity that are associated with leptin resistance. However, *Per1/2* deficient mice showed blunted effects of this timed sleep restriction on food intake as well as on leptin levels and adipose transcription.⁶⁷ These experimental results suggest a causal relationship between sleep disturbances on clock function and metabolism. In addition, several epidemiological, observational studies indicate that chronic partial sleep loss can increase the risk of obesity and diabetes.^{68,69} Laboratory studies in healthy volunteers have shown that experimental sleep restriction is associated with an adverse impact on glucose homeostasis. Insulin sensitivity decreases rapidly and markedly without adequate compensation in β cell function, resulting in an elevated risk of diabetes.^{68–72} In a recent study on sleep restriction, only 2 hours restriction of sleep from 8 hours to 6 hours in young people was associated after 7 days with significant sleepiness, impairment of psychomotor performance, and increased secretion of proinflammatory cytokines such as interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) which induce insulin resistance.⁷⁰ Although deep non-rapid eye movement sleep, also known as slow-wave sleep, is thought

to be the most restorative sleep stage, which coincides with hormonal changes that affect glucose regulation, there was a strong correlation between the magnitude of the reduction in short-wave sleep with the decrease in insulin sensitivity.⁷¹ In addition to epidemiological and observational evidence, a recent experimental study of circadian misalignment in humans, which occurred when subjects ate and slept nearly 12 hours out of phase from their habitual times for a 10-day period, a protocol similar to shift work, showed systemically decreased leptin (−17%) and increased glucose (+6%) despite increased insulin (+22%). Furthermore, circadian misalignment caused three of eight subjects to exhibit postprandial glucose responses in the range typical of a prediabetic state.⁷² As shown by forced manipulation of circadian rhythm, mimicking shift work or jet-lag caused impaired glucose tolerance in some but not all subjects, and hypoleptinemia in most patients. In addition, in a study of 4 hours sleep restriction for 4 days in healthy adults, the insulin concentration required to induce a half-maximal pAkt-tAkt response was nearly 3-fold higher during sleep restriction than during normal sleep, indicating that moderate sleep restriction can also induce an insulin-resistant state.⁷³ Recently, circadian typology, which consists of three chronotypes (morning-type [MT], neither-type [NT], evening-type [ET]), have been studied systematically.⁷⁴ About 40% of the adult population is classified in one of the two extreme groups, while 60% are NT. The chronotype is defined by biological markers such as sleep-wake cycle, body temperature, cortisol, and melatonin. These chronotypes should be considered for adjustment to shiftwork or jet-lag, as MT reported less sleep problems during day shift while ET reported more problems. This pattern was reversed during night work. Although these chronotypes may well have pathological impacts on type 2 diabetes development and metabolic diseases, more convincing evidence in future study is required to confirm their etiological significance.

Conclusion

As shown above, evidence that provides new insight into clock function and the pathophysiology of type 2 diabetes is accumulating rapidly. Disruption of circadian rhythms, such as that due to shift work, affects not only body weight and adiposity, but glucose metabolism itself. Since the magnitude of these effects in the present increase seen in the development of type 2 diabetes is obscure, more precise mechanisms and the relative importance of these factors in the development of type 2 diabetes should be investigated. To achieve this goal, it will be necessary to establish methodologies to measure parameters of circadian systems in feeding and glucose

and lipid metabolism.⁷⁵ In addition, it is also necessary to analyze the contribution of circadian gene variations in the development of type 2 diabetes. Clinical studies related to the development of type 2 diabetes are also needed to evaluate the health-compromising behaviors that affect circadian disruption with definitions that include chronotype or circadian typology.

According to the currently available data, diabetes patients should be warned about breakfast skipping and night eating syndrome in their diabetes education. Although it is very difficult to control these behaviors for every individual patient with type 2 diabetes, a socio-economical approach such as recommendations regarding the work environment may also be important. Although there is now insufficient evidence to evaluate the impact of these chronophysiological disruptions on the progression or pathophysiology of diabetes precisely, future focused research on these issues can answer these questions.

Disclosure

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- Stephan F, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972;69(6):1583–1586.
- Schibler U, Sassone-Corsi P. A web of circadian pacemakers. *Cell*. 2002;111:919–922.
- Yang X. A wheel of time: the circadian clock, nuclear receptors, and physiology. *Genes Dev*. 2010;24(8):741–747.
- Preitner N, Damiola F, Luis-Lopez-Moliona, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell*. 2002;110(2):251–260.
- Liu AC, Tran HG, Zhang EE, Priest AA, Welsh DK, Kay SA. Redundant function of REV-ERB α and β and non-essential role for BMAL-1 cycling in transcriptional regulation of intracellular circadian rhythms. *PLoS Genet*. 2008;4(2):e1000023.
- Li MD, Ruan HB, Hughes ME, et al. O-GlcNAc signaling entrains the circadian clock by inhibiting BMAL1/CLOCK ubiquitination. *Cell Metab*. 2013;17(2):303–310.
- Rutter J, Reick M, Wu LC, McKnight SL. Regulation of clock and NPAS2 DNA binding by the redox state of NAD cofactors. *Science*. 2001;293(5529):510–514.
- Ramsey KM, Bass J. Circadian Clocks in fuel harvesting and energy homeostasis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2011;76:63–72.
- Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*. 2009;324(5927):654–657.
- Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science*. 2009;324(5927):651–654.
- Asher G, Gatfield D, Stratmann M, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*. 2008;134(2):317–328.
- Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, et al. The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell*. 2008;134(2):329–340.

13. Liu C, Li S, Liu T, Borjigin J, Lin JD. Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature*. 2007;447(7143):477–481.
14. Um JH, Yang S, Yamazaki S, et al. Activation of 5'-AMP-activated kinase with diabetes drug metformin induces casein kinase I ϵ (CKI ϵ)-dependent degradation of clock protein mPer2. *J Biol Chem*. 2007;282(23):20794–20798.
15. Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins – emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev*. 2006;20(21):2913–2921.
16. Dali-Youcef N, Lagouge M, Froelich S, Koehl C, Schoonjans K, Auwerx J. Sirtuins: the 'magnificent seven', function, metabolism and longevity. *Ann Med*. 2007;39(5):335–345.
17. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Pulgarer P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature*. 2005;434(7029):113–118.
18. Bloomgarden ZT. Insulin resistance concepts. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1320–1326.
19. Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*. 2009;326(5951):437–440.
20. Yang X, Downes M, Yu RT, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell*. 2006;126(4):801–810.
21. Yin L, Wu N, Curtin JC, et al. Rev-erb α , a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways. *Science*. 2007;318(5857):1786–1789.
22. Duez H, Staels B. The nuclear receptors Rev-erbs and RORs integrate circadian rhythms and metabolism. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(2):82–88.
23. Sato TK, Panda S, Miraglia LJ, et al. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron*. 2004;43(4):527–537.
24. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116(3):571–580.
25. Raghuram S, Stayrook KR, Huang P, et al. Identification of heme as the ligand for the orphan nuclear receptors REV-ERB α and REV-ERB β . *Nat Struct Mol Biol*. 2007;14(12):1207–1213.
26. Handschin C, et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1 α . *Cell*. 2005;122(4):505–515.
27. Chen JJ, London IM. Hemin enhances the differentiation of mouse 3T3 cells to adipocytes. *Cell*. 1981;26(1 Pt 1):117–122.
28. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab*. 2007;6(5):414–421.
29. Polonsky K, Given BD, Hirsch LJ, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988;318(19):1231–1239.
30. Peschke E, Peschke D. Evidence for a circadian rhythm of insulin release from perfused rat pancreatic islets. *Diabetologia*. 1998;41(9):1085–1092.
31. Polonsky K, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles of pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest*. 1988;81(2):442–448.
32. Turek FW, Joshi C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science*. 2005;308(5724):1043–1045.
33. Ikeda H, Yong Q, Kurose T, et al. Clock gene defect disrupts light-dependency of autonomic nerve activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;364(3):457–463.
34. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, et al. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med*. 2010;16(10):1152–1156.
35. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*. 2010;466(7306):627–631.
36. Gale JE, Cox HI, Qian J, et al. Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic β -cell loss and dysfunction. *J Biol Rhythms*. 2011;26(5):423–433.
37. Qian J, Block GD, Colwell CS, Matveyenko AV. Consequences of exposure to light at Night on the pancreatic Islet circadian clock and function in rats. *Diabetes*. 2013;62:3469–3478.
38. Shi SQ, Ansari TS, McGuinness OP, Wasserman DH, Johnson CH. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. *Curr Biol*. 2013;23(5):372–381.
39. Ruiters M, LaFleur SE, Heijningen C, Vliet J, Kalsbeek A, Buijs RM. The daily rhythm in plasma glucagon concentrations in the rat is modulated by the biological clock and by feeding behavior. *Diabetes*. 2003;52(7):1709–1715.
40. Turton MB, Deegan T. Circadian variations of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects. *Clin Chim Acta*. 1974;55(3):389–397.
41. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol*. 2009;200(1):3–22.
42. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*. 2010;330(6009):1349–1354.
43. Kalsbeek A, Foppen E, Schallij I, et al. Circadian control of the daily plasma glucose rhythm: an interplay of GABA and glutamate. *PLoS One*. 2008;3(9):e3194.
44. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(11):2100–2102.
45. Bray MS, Tsai JY, Villegas-Montoya C. Time-of-day-dependent dietary fat consumption influences multiple cardiometabolic syndrome parameters in mice. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(11):1589–1598.
46. Wu T, Sun L, ZhuGe F, et al. Differential roles of breakfast and supper in rats of a daily three-meal schedule upon circadian regulation and physiology. *Chronobiol Int*. 2011;28(10):890–903.
47. Kurose T, Yabe D, Inagaki N. Circadian rhythm and diabetes. *J Diabetes Investig*. 2011;2(3):176–177.
48. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2133–2141.
49. Woon PY, Kaisaki PJ, Braganca J, et al. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(36):14412–14417.
50. Szosland D. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(3):287–291.
51. Mikuni E, Ohishi T, Hayashi K, Miyamura K. Glucose intolerance in an employed population. *Tohoku J Exp Med*. 1983;141 Suppl:251–256.
52. Kawakami N, Araki S, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Overtime, psychosocial working conditions, and occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus in Japanese men. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(6):359–363.
53. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, et al. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31(3):179–183.
54. Kroenke CH, Spiegelman D, Manson JA, Schernhammer ES, Colditz GA, Kawachi I. Work characteristics and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Epidemiol*. 2007;165(2):175–183.
55. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med*. 2011;8(12):e1001141.
56. Eriksson AK, Van Den Donk M, Ding AH, Östenson CG. Work stress, sense of coherence, and risk of type 2 diabetes in a prospective study of middle-aged Swedish men and women. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2683–2689.
57. Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo MP. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutr Res Rev*. 2010;23(1):155–168.

58. Keski-Rahkonen A, Kaprio J, Rissanen A, Virkkunen M, Rose RJ. Breakfast skipping and health-compromising behaviors in adolescents and adults. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(7):842–845.
59. Cho S, Dietrich M, Brown CJP, Clark CA, Block G. The effect of breakfast type on total daily energy intake and body mass index: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Coll Nutr.* 2003;22(4):296–302.
60. Niemeir HM, Raynor HA, Lloyd-Richardson EE, Rogers ML, Wing RR. Fast food consumption and breakfast skipping: predictors of weight gain from adolescence to adulthood in a nationally representative sample. *J Adolesc Health.* 2006;39(6):842–849.
61. Odegaard AO, Jacobs DR, Steffen LM, Horn LV, Ludwig DS, Pereira MA. Breakfast frequency and development of metabolic risk. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3100–3106.
62. Vander Wal JS. Night eating syndrome: a critical review of the literature. *Clin Psychol Rev.* 2012;32(1):49–59.
63. Morse SA, Paul S, Ciechanowski PS, Katon WJ, Hirsch IB. 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(8):1800–1804.
64. Toh LK, Jones CR, He Y, et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science.* 2001;291(5506):1040–1043.
65. Xu Y, Padiath QS, Shapiro RE, et al. Functional consequences of a CK1delta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature.* 2005;434(7033):640–644.
66. Jones CR, Campbell SS, Zone SE, et al. Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med.* 1999;5(9):1062–1065.
67. Husse J, Hintze SC, Eichele G, Lehnert E, Oster H. Circadian clock genes Per1 and Per2 regulate the response of metabolism-associated transcripts to sleep disruption. *PLoS One.* 2012;7(12):e52983.
68. Knutson LK, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1129:287–304.
69. Bass J, Turek FW. Sleepless in America: a pathway to obesity and the metabolic syndrome? *Arch Intern Med.* 2005;165(1):15–16.
70. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2119–2126.
71. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(3):1044–1049.
72. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(11):4453–4458.
73. Broussard JL, Ehrmann DA, Van Cauter E, Tasali E, Brady MJ. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study. *Ann Intern Med.* 2012;157(8):549–557.
74. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Miliaris LD, Natale V, Randler C. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int.* 2012;29(9):1153–1175.
75. Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell.* 2008;134(5):728–742.

ChronoPhysiology and Therapy

Publish your work in this journal

ChronoPhysiology and Therapy is an international, peer-reviewed, open access journal focusing on research into the cyclic variations and rhythmicity in physiological processes in the body and the research and development and optimal timing of administration of therapeutic targets to achieve improved outcomes and quality of life for the patient. The

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/chronophysiology-and-therapy-journal>

Dovepress

manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

糖尿病教育のツールと学術集会

矢部 大介 *Daisuke Yabe* (関西電力病院糖尿病・代謝・内分泌センター部長/
同 疾患栄養治療センターセンター長)

清野 裕 *Yutaka Seino* (関西電力病院病院長)

● key words 糖尿病教育／教育ツール／学術集会

はじめに

2012年の国民健康栄養調査の結果から、わが国の糖尿病患者は950万人、予備軍の1,100万人と合わせてその合計は約2,050万人と2007年の約2,210万人と比してわずかに減少に転じた¹⁾。しかし、受療者は依然6割に留まり、より厳格な血糖コントロールが必要な若年層の継続受診者は4割しかない¹⁾。原因の一端として、糖尿病は合併症出現まで自覚症状が乏しく、治療を拒む患者が多いことが挙げられる。合併症重症化に伴う透析導入や失明、下肢切断などを考慮すると、患者が糖尿病の継続治療の重要性を発症早期に学ぶことができる体制作りを、かかりつけ医・病院・地域行政などが連携して一層強化することが喫緊の課題である。しかるに、わが国では一定の質を担保した糖尿病教育の均てん化もままならない。この背景には糖尿病専門医や日本糖尿病療養指導士などの偏在による地域格差の問題に加え、体系的な糖尿病教育プログラムや教育プログラムで活用されるべきツールが十分に普及していないことも挙げられる。さらに糖尿病教育が多職種によるチーム医療であるにも関わらず、わが国における糖尿病教育の現状や課題について、職種を超えて横断的議論する場がなかったことも一因であろう。本稿では糖尿病教育プログラムの現状と課題を振り返り、日本糖尿病協会が開発、推進する教育ツールについて概説するとともに、多職種が職域を超えて糖尿病教育について議論する学術集会について紹介する。

I. 糖尿病教育プログラムの現状と課題

糖尿病教育 (Diabetes Self-Management Education : DSME) は、患者が糖尿病とともに歩むために必要な知識や技術を習得、維持するために継続的に経験すべきものであり、患者自身が必要とする内容や実行可能な目標設定、これまでの人生経験を加味した上で、科学的根拠に基づいて実施すべきである²⁾⁻⁴⁾。これまでの臨床研究から、一定の基準を満たし、実施方法が標準化された糖尿病教育プログラムは、短期効果としてHbA1cや体重など臨床成績を著明に改善し、長期効果として合併症の予防・進展抑制ならびに医療費削減につながる事が示されてきた²⁾⁻⁴⁾。糖尿病教育プログラムでは、食事療法、運動療法、薬物療法、ストレス管理、セルフモニタリング(血糖自己測定や体重測定、食事記録など)、合併症管理、低血糖、シックデイなどについて、医師に加え、糖尿病教育の専門研修を修了した看護師、管理栄養士、薬剤師など各専門分野の医療スタッフが個別に担当を務めて教育を行い、他職種と連携して運営することが重要である⁵⁾⁶⁾。また患者教育を実践する際には、患者の行動変化への準備状況や糖尿病に関するあるがままの知識に合わせて、対話をしながら展開する必要がある²⁾⁻⁴⁾。精神的負担の大きい患者にはカウンセリングや認知行動療法など心理療法によるアプローチも有効である。特に初期段階において、個々の患者の心理的準備状態を無視した教育の失敗はその後の糖尿病治療に多大な影響を与えるため

注意が必要であり、近年、知識を伝えるためのDSMEに加え、心理的サポートを含めた自己管理の支援 (Diabetes Self-Management Support : DSMS) の重要性が強く認識されている。なお、糖尿病教育プログラムの作成にあたり、国際糖尿病連合 (International Diabetes Federation : IDF) などが発表するガイドラインに加え、患者を取り巻く地域性を反映したガイドラインが各国で作成されており、プログラム作成に積極的に取り入れることが強く推奨されている²⁾⁻⁴⁾。日本では、日本糖尿病学会が非専門医と療養用指導士のケアの質向上に向けて、「糖尿病治療ガイド」や「糖尿病療養指導の手びき」を発行している。こうした資料は臨床現場へエビデンスを運ぶ実践的なマニュアルでもあり活用が大いに期待される。

米国糖尿病教育者協会 (American Association of Diabetes Educators : AADE) は、糖尿病教育プログラムについて教育体制やカリキュラムを明文化し、ガイドラインなどと比較して教育プログラムを定期的に見直すなど10個のポイントを示している²⁾⁻⁴⁾。さらに教育施設ごとにプログラムの内容を審査して認定を行い、ホームページ (<http://www.diabeteseducator.org/ProfessionalResources/accred/Programs.html>) 上で一般に公開している²⁾⁻⁴⁾。一方、わが国における糖尿病教育プログラムは、糖尿病専門医や日本糖尿病療養指導士 (Certified Diabetes Educator of Japan : CDEJ) が糖尿病教育に関する自身の経験や国内外の動向を踏まえ、独自に考案してものを運営するに留まり、各施設の裁量に委ねられる部分が大きく、質の担保された糖尿病教育プログラムが全国に均てん化されているとは言い難い。また糖尿病専門医やCDEJの配置状況は地域差が著しく、一定の質を担保した糖尿病教育の全国均てん化にはプログラムを標準化し、糖尿病診療に造詣の深い登録医・療養指導医や地域糖尿病療養指導士 (Certified Diabetes Educator of Local : CDEL) にも実践可能な教育ツールの開発、普及が急務である。このような背景を受け、日本糖尿病協会では全国の糖尿病教育入院実施施設の公開 (http://www.nittokyo.or.jp/educational_hospitalization.html) に加え、CDEJ、CDELが糖尿病専門医や登録医・療養指導医と連携して円滑に糖尿病教育に取り組めるよう、療養指導学術集会やCDEネットワークの整備、療養指導に関する雑誌『DM Ensemble』の刊行、さらにはさまざまなツールの開発および国内普及を着手してきた。

Ⅱ. 糖尿病カンバセーション・マップ™をはじめとする新たな糖尿病教育ツール

糖尿病カンバセーション・マップ™ (カンバセーション・マップ) は、全国の糖尿病教育の質の均てん化する活動の一環として、日本糖尿病協会がIDFの委託を受けて普及推進する糖尿病教育のためのツールである。糖尿病患者の心理的要素に配慮し、糖尿病に関する正しい知識の習得に加え、積極的に自己管理に取り組む力を育てることを支援する糖尿病教育ツールが待望されてきた。このような経緯からIDFは、米国のヘルシーインタアクションズ社と共同でカンバセーション・マップを開発した。カンバセーション・マップは、糖尿病患者や家族、友人が3~10人程度のグループで、境遇を同じくする患者の知識や体験から糖尿病について学び合う、全く新しい糖尿病の教育ツールである (図1)。知識の詰め込みでなく、今まで糖尿病に関して腑に落ちないと思ってきたことに合点がいき (いわゆる、アハ体験)⁷⁾、自己管理に積極的に取り組めるようになることを支援するものである。参加者からは「困っているのが自分だけでないことがわかった」、「できることから始めればいいことに気がついた」などの意見が数多く聞かれ、療養に対する気持ちが大きく変化することが感じられる⁸⁾⁹⁾。

カンバセーション・マップでは、参加者が、どんな小さ

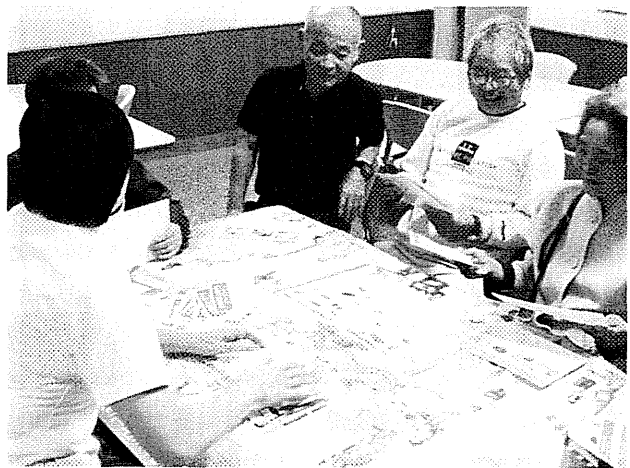


図1. 糖尿病カンバセーション・マップ™による糖尿病教育風景

糖尿病に関する患者同士の話し合いを通じて、糖尿病を正しく理解し、「やってみよう」につながるグループ体験型の教育ツール。
(日本糖尿病協会提供)

ことでも、たとえ1つでも、何かに気づき、「やってみよう」と思える体験になるように次のような工夫がされている。

1 グループ体験

境遇を同じくする参加者同士が共感的に理解し合うことで、自己開示と自己理解が促進され、糖尿病の療養に積極的になることが期待される。特に、講義やビデオを用いた教育的アプローチでは、話される情報を知的理解はするが、行動変容に至る情報としては受容され難い。このような状況を打破するには、糖尿病という状態を共有する患者同士が、個人的な経験や知識を話し合い、生活習慣の改善がどのような効果を生み出すか考えてもらうことが重要なポイントとなる¹⁰⁾¹¹⁾。このような心理療法的アプローチにより、参加者はさまざまな情報を自らに投影して考え、自分の意思で決断を下す力を養うことができるようになると思われる。

2 知らないことを知る

糖尿病に関する知識、自分の成功談や失敗談を、他の参加者と話し合うことで整理でき、より深い理解につながることを期待できる。たとえば、「自分のHbA1cの値を知っていますか」という問いから、「どうしてHbA1cを測定するのか」、「HbA1cに目標値はあるのか」といったように会話が広がる。これは古代ギリシャ時代、哲学者ソクラテスが対話を通じて相手の理解を深めさせたようとした問答法や産婆術と称される方法による。

3 メタファー

視覚的な隠喩で糖尿病に関する一見難解な情報が平易に理解できるように配慮されている。たとえば、人間の細胞をリンゴの木の庭に見立て、肥料となる角砂糖(ブドウ糖)を庭に運び込むには、鍵(インスリン)が必要だが、鍵が不足したり(インスリン分泌不全)、鍵穴が錆つくと(インスリン抵抗性)、角砂糖を運びこめずリンゴが実らない。カンバセーション・マップは、こうしたメタファーを随所に活用している。

カンバセーション・マップは、参加者が自身の糖尿病や療養について考え、目標設定し、実行することを支援する革新的な教材であると考えられる。特に、参加者の意識が変わ

り、従来の療養指導に積極的になれることが多いことから、従来の療養指導と組み合わせて利用することでさらに効果が発揮されると思われる。カンバセーション・マップは世界規模で進行している糖尿病療養指導の新たな流れで35ヵ国以上に翻訳、世界105ヵ国以上で糖尿病教育に革命を起こしつつある。日本ではIDFから委託を受け、日本糖尿病協会がカンバセーション・マップ日本版の開発および普及に取り組んできた。特に、日本糖尿病協会では全国普及に先立ち、カンバセーション・マップの有効性を検討、年齢や性別によらず糖尿病の知識の向上、人間関係の深まりと広がりにより効果が発揮されることを実証した⁸⁾¹²⁾。日本糖尿病協会では2010年12月からカンバセーション・マップの全国普及に着手、現在、登録医・療養指導医、CDEJ、CDELを対象に幅広くトレーニング(表、<http://www.nittokyo.or.jp/doctor/cvm/index.html>)を全国展開している。また、旧来の内容に加え、フットケアや糖尿病合併症、1型糖尿病に関する新たなマップも作成しており、糖尿病教育に携わる医療スタッフが1人でも多くカンバセーション・マップを体験し、患者教育において実践されることを期待する。

日本糖尿病協会では、カンバセーション・マップ以外にも、患者教育に携わる全国の医療スタッフを支援するべく、引き続き教育ツールの開発や改訂を行っている。たとえば、「患者教育用カード(仮称)」や「医療者教育DVD(仮称)」などの登場が今後期待されている。前者は、1人ひとりの患者に対して、多職種が役割分担して教育を行う場合、食事療法や低血糖など個別のテーマについて、指導すべき具体的内容や指導の進捗状況を共有することに役立つことが期待される。また、後者は糖尿病教育に携わる医療スタッフが、チームのなかでどのように症例にアプローチしていくかということを、ロール・プレイやグループ・ディスカッションを通じて学び、日々の糖尿病教育に活かしてもらう医療スタッフのためのツールである。また、日本糖尿病協会では、すでに全国に幅広く配布している日本糖尿病協会編「糖尿病連携手帳」においても、糖尿病透析予防指導管理料算定や糖尿病性腎症病期分類改訂に伴い、透析予防指導が円滑かつ効果的に進められるよう病期分類の説明や腎症関連の検査結果記入欄、食事療法記入欄について改訂を行っており(図2)、教育ツールとして大いに活用されることに期待したい。

表. 日本糖尿病協会による糖尿病カンパセーション・マップ™の平成26年度トレーニング日程一覧

地区	月日	時間	場所	定員	講習内容
京都	2014年7月13日(日)	14:00～18:00	京都国際会館	50名	STEP 1(糖尿病とともに歩む)
名古屋	2014年8月2日(土)	13:00～17:00	中部ろうさい病院	20名	STEP 1(糖尿病とともに歩む)
	2014年8月3日(日)	9:00～16:00		20名	STEP 2A(4枚のマップ)
金沢	2014年8月9日(土)	13:00～17:00	金沢赤十字病院	20名	STEP 1(糖尿病とともに歩む)
	2014年8月10日(日)	9:00～16:00		20名	STEP 2A(4枚のマップ)
大阪	2014年9月27日(土)	13:00～17:00	堂島リバーフォーラム	20名	STEP 1(糖尿病とともに歩む)
	2014年9月28日(日)	9:00～16:00		20名	STEP 2A(4枚のマップ)
東京	2014年11月8日(土)	13:00～17:00	日本糖尿病協会会議室	20名	STEP 1(糖尿病とともに歩む)
	2014年11月9日(日)	9:00～16:00		20名	STEP 2A(4枚のマップ)
福岡	2014年12月6日(土)	13:00～17:00	浜の町病院	20名	STEP 1(糖尿病とともに歩む)
	2014年12月7日(日)	9:00～16:00		20名	STEP 2A(4枚のマップ)
岡山	2015年2月22日(日)	9:00～16:00	岡山済生会総合病院	20名	STEP 2A(4枚のマップ)
佐賀	2015年2月28日(土)	13:00～17:00	佐賀大学医学部附属病院	20名	STEP 1(糖尿病とともに歩む)
	2015年3月1日(日)	9:00～16:00		20名	STEP 2A(4枚のマップ)
北海道	2015年3月14日(土)	13:00～17:00	萬田記念病院	20名	STEP 1(糖尿病とともに歩む)
	2015年3月15日(日)	9:00～16:00		20名	STEP 2A(4枚のマップ)
宮城	2015年3月21日(土)	13:00～17:00	東北労災病院	20名	STEP 1(糖尿病とともに歩む)
	2015年3月22日(日)	9:00～16:00		20名	STEP 2A(4枚のマップ)

- 受講修了者にはトレーニングで学んだマップが貸与されます。他のマップを使用したい場合、別途、トレーニングを受講する必要があります。
- 所属施設に他のマップを貸与された方がいても、トレーニングで学んだ以外のマップは使用できません。該当するマップに関するトレーニングを必ず受講する必要があります。
- 糖尿病カンパセーション・マップ™のトレーニングは、CDEJ認定更新のための研修会として申請予定です。
- 参加申し込みなどの詳細は、ホームページを参照ください (<http://www.nittokyo.or.jp/doctor/cvm/training.html>)。

Ⅲ. 糖尿病教育の学術集会

糖尿病教育の現状や課題は、従来、各職種に分かれて独自に議論されてきた。しかし、糖尿病教育では患者1人ひとりが多くの医療スタッフから教育を受けるチーム医療であることを踏まえると、職種間の情報共有やコンセンサス形成が必須であることはいうまでもなく、全国各地における糖尿病教育の均てん化と一層のレベルアップのためにも、糖尿病教育のための職種横断的な議論の場が切望されてきた。このような背景から日本糖尿病協会では、2013年から日本糖尿病協会療養指導学術集会を開催するに至った。本学術集会は、国内の大規模学術集会として初の試みとしてワールドカフェ方式(各職種が均一になるよう配慮した数名ずつが1つの円卓で議論をするなかで相互理解を深める)のスマールグループ・ディスカッションを取り入れ、参加者が職種の枠を超えて情報交換できることが可能

である。第1回日本糖尿病協会療養指導学術集会(武田純会長, 京都国際会館, 2013年7月27～28日)では、1,069名の参加者(医師・歯科医師128名, 看護師486人, 管理栄養士188人, 薬剤師135人, 臨床検査技師47人, 理学療法士40人)が一同に会して、「療養指導のコンセンサスと質の向上を目指して」をテーマにある白熱したディスカッションから生まれた相互理解を通じてチーム医療のコンセンサス獲得への萌芽がみられた¹³⁾。さらに、本年開催された第2回日本糖尿病協会療養指導学術集会(渥美義仁会長, 京都国際会館, 2014年7月12～13日)では、昨年同様、1,014名(医師・歯科医師132名, 看護師455人, 管理栄養士149人, 薬剤師110人, 臨床検査技師46人, 理学療法士42人, その他80人)が参加し、「糖尿病療養指導に広く応えるCDEネットワーク」というテーマのもと、糖尿病治療や患者教育に関する職種間のコンセンサスを形成すべく、膝詰めの議論や情報交換を行った(図3)。特に、高齢社会において糖尿病の臨床現場が直面する医療と介護の問題を議論すべ