

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K02242

研究課題名(和文) 空腹時低血糖カテゴリーにおける新規糖尿病発症のメカニズム

研究課題名(英文) Mechanism of new diabetes onset in low fasting glucose level

研究代表者

尾形 絵美 (Ogata, Emi)

福島県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：80627307

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は空腹時血糖値レベルと糖尿病発症リスクの関係を検討した。2008年特定健診受診者の非糖尿病患者で、空腹時血糖値(FPG)を<70mg/dL、70-79mg/dL、80-84mg/dL、85-89mg/dL、90-94mg/dL、95-99mg/dL、100-109mg/dL、110-125mg/dLに分類し、糖尿病発症オッズ比(OR)を求めた。ORは全症例対象でFPG<70mg/dLと90-125mg/dLで上昇した。心血管疾患(CVD)有無別でみるとORはCVD無群ではFPG<70mg/dLと90-125mg/dLで上昇、CVD有群ではFPG 95-125mg/dLで上昇した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で、空腹時血糖値<70 mg/dlからの糖尿病発症オッズ比はJ-カーブを示すこと、CVDの既往の有無においてCVD無群でのみ空腹時血糖値<70 mg/dLで糖尿病発症オッズ比が上昇することが示された。CVD無群で、空腹時血糖値70mg/dL未満の集団を今後糖尿病発症の新たなリスクととらえていく必要が示唆された。本研究結果は、今後の糖尿病予防や診断、治療に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In current study, we investigated the risk of new-onset diabetes mellitus relative to fasting plasma glucose levels at various ranges. In an annual health check program in 2008, participants without diabetes were classified into 8 categories according to their fasting plasma glucose levels :<70 mg/dL, 70-79 mg/dL, 80-84 mg/dL, 85-89 mg/dL, 90-94 mg/dL, 95-99 mg/dL, 100-109 mg/dL, and 110-125 mg/dL. We measured the odds ratio (OR) of new-onset diabetes mellitus. In all participants, multivariable-adjusted OR increased when fasting plasma glucose levels were <70 mg/dL or 90-125 mg/dL. Focus on the increased incidence of cardiovascular disease (CVD) below fasting blood glucose levels of 70 mg/dL, we measured the OR with or without history of CVD. Participants without CVD showed increased OR when glucose levels were <70 mg/dL or 90-125 mg/dL. Participants with a history of CVD showed increased OR with glucose levels of 95-125 mg/dL.

研究分野：糖尿病

キーワード：糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

空腹時血糖値 80-125 mg/dL の範囲では、血糖値が上昇すると糖尿病発症リスクが上昇すると報告されている(Tirosh, et al. 2005; Nichols, et al. 2008; Brambilla, et al. 2011)。しかし、空腹時血糖値 80 mg/dL 未満の糖尿病発症については明らかになっていない。空腹時血糖値 70 mg/dL 未満では心血管疾患 (CVD) の発症が増加すること、空腹時血糖値と CVD 発症率は J カープを示すことが報告されている(Wei et al. 2000; Sarwar et al. 2010; Park et al. 2013)。空腹時血糖値 70 mg/dL 未満で、CVD 発症率が増加する機序として、血糖低値によるカウンターホルモンの上昇などが仮説としてあげられている(Tanne et al. 2004)

2. 研究の目的

空腹時血糖値 70 mg/dL 未満の群では糖代謝に異常がある可能性も考えられるが検討されていない。空腹時血糖値レベルと糖尿病発症リスクの関連を、CVD の有無別に検討した。

3. 研究の方法

本研究では、厚生労働科学研究事業「特定健康調査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的な CKD 地域医療連携システムの制度設計」で作成した既存匿名化標準解析ファイルを使用した。2008 年～2011 年の特定健診データから、2008 年を含め 2 年以上のデータが提出された都道府県を選択した(沖縄県以外は国民健康保険の者。沖縄県は全国健康保険協会けんぽの者も含む)。

対象：2008 年時点で糖尿病のない症例 186,749 名

2009 年、2010 年、2011 年の受診時に ~ のいずれかを満たす場合糖尿病発症と定義

空腹時血糖値 126 mg/dL

HbA1c 6.5 %

血糖降下薬の内服あり

2008 年空腹時血糖値 を 8 群に分類

70 mg/dL、70-79 mg/dL、80-84 mg/dL、85-89 mg/dL、90-94 mg/dL、95-99 mg/dL、100-109 mg/dL、110-125 mg/dL

空腹時血糖値 85-89 mg/dL 群を対照群としロジスティック多重回帰分析で糖尿病発症オッズ比を求めた $p < 0.05$ を有意水準とした

多変量解析

Model1：粗オッズ比、

Model2：性、年齢、BMI 調整オッズ比

Model3：性、年齢、BMI、喫煙調整オッズ比

Model4：性、年齢、BMI、喫煙、血圧、脂質調整オッズ比

Model5：性、年齢、BMI、喫煙、血圧、脂質、飲酒調整オッズ比

【定義】

高血圧症 (HT)：SBP 140 mmHg 以上 or DBP 90 mmHg 以上 or 降圧剤の内服

脂質異常症 (DL)：HDL-C 39 mg/dL 以下 or LDL-C 140 mg/dL or TG 150 mg/dL 以上 or 脂質降下薬の内服

CVD：問診票での心臓病の既往 or 脳卒中の既往

4. 研究成果

全症例 186,749 例、CVD 無群 171,408 例、CVD 有群 15,341 例だった。

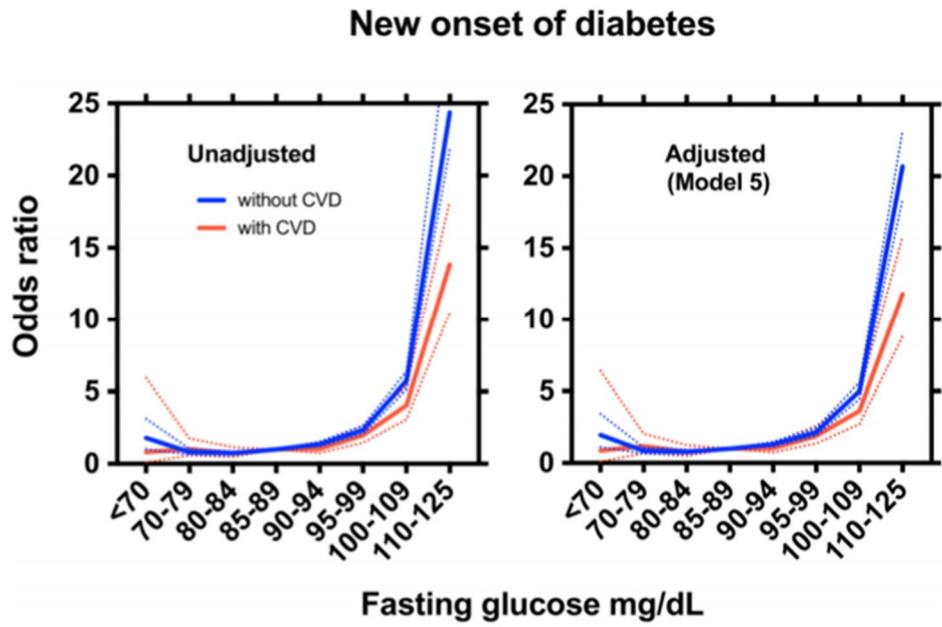
全症例対象で空腹時血糖 < 70 mg/dL と 90-125 mg/dL で糖尿病発症オッズ比は上昇した。心血管疾患 (CVD) 有無別で見ると糖尿病発症オッズ比は CVD 無群では FPG < 70 mg/dL と 90-125 mg/dL で上昇、CVD 有群では FPG 95-125 mg/dL で上昇した (Table 1.)。

本研究で、空腹時血糖値 < 70 mg/dl からの糖尿病発症オッズ比は J-カーブを示すこと (Figure 1.)、CVD の既往の有無において CVD 無群でのみ空腹時血糖値 < 70 mg/dL で糖尿病発症オッズ比が上昇することが示された。CVD 無群で、空腹時血糖値 70mg/dL 未満の集団を今後糖尿病発症の新たなリスクととらえていく必要が示唆された。本研究結果は、今後の糖尿病予防や診断、治療に貢献することが期待される。

Table 1.

Fasting plasma glucose	Model 1 (Unadjusted)		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Total participants (n = 186,749)										
<70 mg/dL	1.65 (0.96–2.81)	0.069	1.74 (1.02–2.98)	0.044	1.72 (1.00–2.94)	0.048	1.73 (1.01–2.96)	0.046	1.80 (1.05–3.09)	0.032
70–79 mg/dL	0.84 (0.67–1.04)	0.113	0.91 (0.73–1.14)	0.422	0.91 (0.73–1.13)	0.394	0.92 (0.74–1.15)	0.474	0.90 (0.71–1.13)	0.354
80–84 mg/dL	0.74 (0.62–0.87)	<0.001	0.77 (0.65–0.91)	0.003	0.77 (0.65–0.91)	0.002	0.78 (0.65–0.92)	0.003	0.78 (0.71–1.13)	0.006
85–89 mg/dL	1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)	
90–94 mg/dL	1.31 (1.16–1.48)	<0.001	1.25 (1.11–1.41)	<0.001	1.25 (1.11–1.41)	<0.001	1.24 (1.10–1.39)	<0.001	1.27 (1.12–1.43)	<0.001
95–99 mg/dL	2.30 (2.06–2.57)	<0.001	2.10 (1.88–2.35)	<0.001	2.10 (1.88–2.35)	<0.001	2.06 (1.83–2.31)	<0.001	2.11 (1.88–2.37)	<0.001
100–109 mg/dL	5.51 (4.97–6.10)	<0.001	4.78 (4.32–5.30)	<0.001	4.79 (4.32–5.31)	<0.001	4.64 (4.18–5.14)	<0.001	4.80 (4.31–5.34)	<0.001
110–125 mg/dL	22.9 (20.7–25.4)	<0.001	19.2 (17.3–21.3)	<0.001	19.2 (17.3–21.3)	<0.001	18.4 (16.6–20.4)	<0.001	19.3 (17.3–21.4)	<0.001
Without cardiovascular disease (n = 171,408)										
<70 mg/dL	1.79 (1.02–3.12)	0.041	1.89 (1.08–3.31)	0.026	1.87 (1.07–3.27)	0.028	1.88 (1.08–3.29)	0.027	1.96 (1.12–3.43)	0.019
70–79 mg/dL	0.81 (0.64–1.03)	0.090	0.89 (0.69–1.13)	0.326	0.88 (0.69–1.12)	0.301	0.89 (0.70–1.14)	0.359	0.85 (0.66–1.10)	0.213
80–84 mg/dL	0.73 (0.61–0.88)	0.001	0.77 (0.64–0.92)	0.005	0.77 (0.64–0.92)	0.005	0.77 (0.64–0.93)	0.006	0.78 (0.65–0.94)	0.010
85–89 mg/dL	1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)	
90–94 mg/dL	1.36 (1.19–1.54)	<0.001	1.29 (1.14–1.47)	<0.001	1.30 (1.14–1.47)	<0.001	1.29 (1.13–1.46)	<0.001	1.31 (1.15–1.50)	<0.001
95–99 mg/dL	2.35 (2.08–2.66)	<0.001	2.15 (1.91–2.43)	<0.001	2.16 (1.91–2.43)	<0.001	2.12 (1.87–2.39)	<0.001	2.16 (1.91–2.45)	<0.001
100–109 mg/dL	5.73 (5.14–6.40)	<0.001	5.01 (4.48–5.59)	<0.001	5.01 (4.49–5.60)	<0.001	4.86 (4.35–5.43)	<0.001	5.01 (4.47–5.62)	<0.001
110–125 mg/dL	24.4 (21.9–27.2)	<0.001	20.6 (18.5–23.0)	<0.001	20.6 (18.5–23.0)	<0.001	19.8 (17.7–22.0)	<0.001	20.7 (18.4–23.1)	<0.001
With cardiovascular disease (n = 15,341)										
<70 mg/dL	0.81 (0.11–5.93)	0.834	0.84 (0.11–6.14)	0.860	0.82 (0.11–6.03)	0.845	0.82 (0.11–6.08)	0.850	0.86 (0.12–6.38)	0.887
70–79 mg/dL	1.01 (0.58–1.75)	0.971	1.08 (0.62–1.88)	0.783	1.07 (0.62–1.86)	0.803	1.10 (0.63–1.92)	0.732	1.17 (0.67–2.05)	0.578
80–84 mg/dL	0.74 (0.47–1.15)	0.181	0.78 (0.50–1.21)	0.264	0.77 (0.49–1.21)	0.255	0.78 (0.50–1.21)	0.268	0.79 (0.50–1.26)	0.321
85–89 mg/dL	1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)	
90–94 mg/dL	1.04 (0.75–1.45)	0.807	0.99 (0.71–1.38)	0.963	0.99 (0.71–1.38)	0.947	0.97 (0.70–1.35)	0.860	1.03 (0.73–1.45)	0.870
95–99 mg/dL	1.98 (1.46–2.68)	<0.001	1.83 (1.35–2.48)	<0.001	1.83 (1.35–2.48)	<0.001	1.80 (1.33–2.44)	<0.001	1.88 (1.37–2.59)	<0.001
100–109 mg/dL	4.05 (3.08–5.34)	<0.001	3.58 (2.72–4.73)	<0.001	3.59 (2.72–4.73)	<0.001	3.45 (2.62–4.56)	<0.001	3.63 (2.72–4.85)	<0.001
110–125 mg/dL	13.8 (10.5–18.2)	<0.001	11.7 (8.85–15.5)	<0.001	11.7 (8.85–15.4)	<0.001	11.2 (8.47–14.8)	<0.001	11.8 (8.80–15.8)	<0.001

Figure 1.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ogata Emi, Asahi Koichi, Yamaguchi Satoshi, Iseki Kunitoshi, Sato Hiroaki, Moriyama Toshiki, Yamagata Kunihiro, Tsuruya Kazuhiko, Fujimoto Shouichi, Narita Ichiei, Konta Tsuneo, Kondo Masahide, Shibagaki Yugo, Kasahara Masato, Watanabe Tsuyoshi, Shimabukuro Michio	4. 巻 8
2. 論文標題 Low fasting plasma glucose level as a predictor of new-onset diabetes mellitus on a large cohort from a Japanese general population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13927
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-31744-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	島袋 充生 (Shimabukuro Michio) (60271144)	福島県立医科大学・医学部・教授 (21601)	
研究分担者	旭 浩一 (Asahi Koichi) (60274966)	岩手医科大学・医学部・教授 (31201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------