

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：32517

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26870556

研究課題名(和文) 糖尿病食事療法における最も効果のある炭水化物量の決定

研究課題名(英文) Determination of the most effective carbohydrate content in diabetic diet therapy

研究代表者

深津 章子 (Fukatsu, Akiko)

聖徳大学・人間栄養学部・講師

研究者番号：10709778

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：健常人において、高脂質を含む低炭水化物(30%、脂質45%)食摂取後の血糖反応を評価したところ、食後血糖値は抑制したが、次の食事(セカンドミール)後の血糖値上昇を遷延させることが示された。血清インスリンと遊離脂肪酸のいずれもが高値を示したことから、遊離脂肪酸上昇を介したインスリン抵抗性を惹起したと考えられた。次に、低炭水化物食(40%、脂質35%)を夕食として1週間摂取したところ、血清中性脂肪が減少し、LDLコレステロールは増加しなかったが、アディポネクチンが減少した。低炭水化物食は、それに伴い増加する脂質の影響を考慮して摂取量を決定する必要がある。今後は糖尿病患者における研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of a low-carbohydrate, high-fat diet (LCHF diet; 30% carbohydrates, 45% fat) on the postprandial glucose response in healthy subjects. Although the LCHF diet improved postprandial glucose tolerance, in the second-meal analysis, increased the glucose response and the concentration for serum non-esterified fatty acids (NEFAs) and insulin. We concluded that LCHF meals induced insulin resistance at the second meal with increased NEFAs. Subsequently, we evaluated the effect of a 7-day moderately low-carbohydrate diet (MLC diet; 40% carbohydrates, 35% fat) on glucose and lipid metabolism. The MLC diet decreased serum triglyceride and adiponectin levels and did not alter serum low-density lipoprotein cholesterol. We concluded that we should plan low-carbohydrate diets considering the effects of fat on glucose and lipid metabolism. These findings need to be confirmed in longer-term studies that also include subjects with diabetes.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：低炭水化物食 食事脂肪 食後高血糖 インスリン抵抗性 糖質代謝 脂質代謝 アディポサイトカイン 体組成

1. 研究開始当初の背景

昨今、糖尿病の食事療法において低炭水化物食が注目されており、その効果に関する激しい議論が繰り広げられている。低炭水化物食は、食事時の炭水化物量が食後血糖値を規定する主要因子であるため、食後の血糖値上昇が抑制されることによる良い影響を期待した食事療法である。

しかし「低炭水化物食」の定義は明確でなく、どの程度の炭水化物量に効果があり安全性が担保されるかは十分に検討されていない。また、日本人でのデータが不足している。

2. 研究の目的

(1) 低炭水化物食を摂取した食後とセカンドミール後の血糖反応を評価する。

(2) 血糖反応を引き起こす機序を明らかにするために、食後の血清インスリン値と遊離脂肪酸値を評価する。

(3) 緩やかな炭水化物制限を1週間摂取したときの糖質・脂質代謝への影響を評価する。

3. 研究の方法

(1) 低炭水化物食の食後とセカンドミール後の血糖反応に関する検討

被験者

健常な若年女性 13 名 (研究 1: 7 名、年齢 20.9 ± 0.4 歳、BMI 22.5 ± 2.4 kg/m²、研究 2: 6 名、年齢 21.2 ± 0.4 歳、BMI 20.3 ± 2.0 kg/m²) を対象とした。

プロトコル

1~2 週間間隔をあけてクロス・オーバー方式にて試験食負荷を行った。試験前日は欠食、激しい運動、暴飲暴食、飲酒、午後 9 時以降の水以外の飲食を禁止した。また、午後 12 時までの就寝を指示した。

試験当日、被験者は過運動とならないように注意して試験会場に到着した。10 分間座位にて安静にしたのち、8 時 55 分に血糖自己測定器 (フリースタイル フリーダムライト、ニプロ) により空腹時血糖値を測定し、9 時から試験食を摂取した。その後食事開始を 0 分として、30、45、60、90、120、180 分に血糖値を測定した。セカンドミールは、10 分間安静にしたのち午後 1 時から摂取した。午前と同様に摂取前、摂取後 30、45、60、90、120、180 分に血糖値を測定した。血糖値測定にあたっては、一体型のディスプレイ穿刺器具 (LS ランセット、ニプロ) を用いて、被験者自身が採血を行った。試験食およびセカンドミール摂取後は試験会場にて主に座位にて過ごし、絶食、禁煙とした。飲水は水のみ許可した。

被験者に、3 回目の負荷試験が終わるまでの期間、食事習慣と運動習慣を変化させないように指示した。

試験食

研究 1 では、標準食 (炭水化物 60%)、中炭水化物食 (炭水化物 50%) および低炭水化物食 (炭水化物 30%、脂質 45%) を負荷し、研究 2 では、標準食、低炭水化物高脂質食 (研究 1 の低炭水化物食と同じ) および低炭水化物標準脂質食 (炭水化物 30%、脂質 25%) を負荷して比較した。

試験食は米飯を主食とした主菜、副菜の組み合わせであり、各試験食の料理と食材を類似させて、栄養価を調整した。「日本食品標準成分表 2010」と製造者からの情報を用いて計算し、全ての試験食のエネルギー、食物繊維、食塩相当量が同等となるように調節した。試験食は 20 分で食べ終わること、また主食、汁、主菜、副菜、デザート順にそれぞれ 4 分の 1 ずつ食べるよう指示した。

セカンドミール

研究 1、2 とともに、毎試験時同一の標準昼食とした (表 2)。栄養価は、エネルギー 608kcal、エネルギー比率は、たんぱく質 13.0%、脂質 23.2%、炭水化物 61.1%であった。

統計解析

値は、平均値 ± 標準誤差で示した。統計は繰り返しのある分散分析に引き続き、PLSD 法による多重比較を実施した。

(2) 脂質量の異なる低炭水化物食の食後とセカンドミール後の糖質・脂質代謝に関する検討

被験者

健常な若年女性 10 名を対象とした。年齢 21.3 ± 0.5 歳、BMI 20.1 ± 2.3 kg/m²であった。

プロトコル

先述した (1) のプロトコルと基本的に同じであるが、指先毛細管血からの自己血糖測定に加えて、早朝空腹時およびセカンドミール前と摂取後 45、120 分に静脈血を前腕静脈から採取した。血清を用いてインスリン、遊離脂肪酸、中性脂肪を測定した。

試験食

標準食 (Control 食: 炭水化物 60%、脂質 25%)、低炭水化物・標準脂質食 (LCAF 食: 炭水化物 30%、脂質 25%) および低炭水化物・高脂質食 (LCHF 食: 炭水化物 30%、脂質 45%) を負荷して比較した。

セカンドミール

(1) と同じ。

統計解析

(1) と同じ。

(3) 緩やかな低炭水化物食が健常人の糖質・脂質代謝におよぼす影響

被験者

健常な若年女性 10 名を対象とした。年齢 21.0 ± 0.1 歳、BMI 22.3 ± 0.5 kg/m²であった。

試験食

試験食は標準食と低炭水化物食の2種類を設定した。標準食のP(たんぱく質):F(脂質):C(炭水化物)比率は15:25:60であり、低炭水化物は25:35:40とした。いずれもエネルギーを600kcalとし、食物繊維と食塩量は同等とした。両試験食は同じ料理の組み合わせであるが、一部食材の種類や量を変更して栄養価を調整した。

試験デザイン

無作為クロス・オーバー方式にて、試験食を夕食として1週間摂取した後、1週間のウォッシュアウト期間を挟んで、もう一方の試験食を1週間摂取した。被験者は、試験食摂取期間の前後に体重・体組成の測定、空腹時静脈採血を行った。

安全性の確認のために、早朝尿を用いて尿ケトン体検査を連日実施した。

コンプライアンスの確認

研究者が設計した献立に基づき被験者が調理し、被験者は食後に研究者宛に、喫食前後の食事の写真をメールに添付して送信するように指示された。研究者は当日中にその写真を確認し、不明点があれば問い合わせた。

75 g 経口糖負荷試験

75 g 経口糖負荷試験は、0分一度測定し、トレラン G75 g(エイワイファーマ株式会社)を摂取してから15分、30分、45分、60分、90分、120分、180分と計8回の自己血糖測定をニプロフリースタイルフリーダムライトで測定し、静脈採血は0分、30分、60分、120分の4回行った。この時、座位安静を維持するように指示した。ただし、飲水は許可した。測定項目は、血糖値・インスリン・遊離脂肪酸(以下、NEFA)を測定した。測定は(株)LSIメディエンスに依頼した。

測定

体組成の分析は、InBody720を用いた。早朝空腹時に行い、服装は全て同じ格好とした。早朝空腹時に採取した血液は、遠心分離した後(株)LSIメディエンスに依頼し、血糖値・インスリン・遊離脂肪酸を測定した。

生活記録

被験者は、毎日の生活記録を行った。期間中は、被験者が毎朝尿定性試験紙による尿検査を行い、尿ケトン体の有無を確認した。

統計

75g OGTTについては、2種試験食間での比較、体重・体組成・空腹時の血液検査については各試験食摂取期間の前後比較及び各試験食期間における変化量を、対応のあるt検定により比較した。

4. 研究成果

(1) 低炭水化物食の食後とセカンドミール後の血糖反応に関する検討

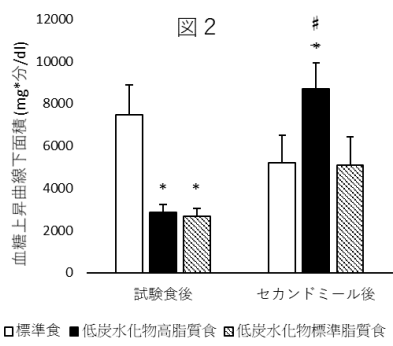
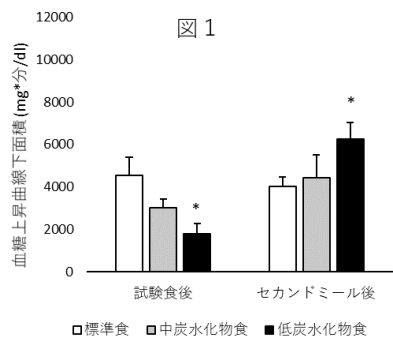
研究1

試験食後の血糖上昇曲線下面積では、低炭水化物食は標準食に比べて有意に低かった。

一方、低炭水化物食のセカンドミール後の血糖上昇曲線下面積は、標準食に比べて有意に高かった。(図1)

研究2

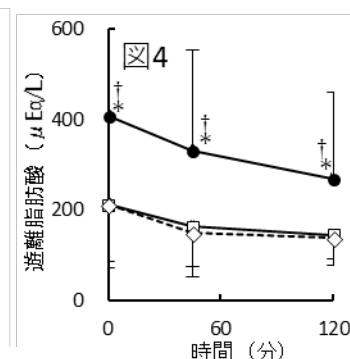
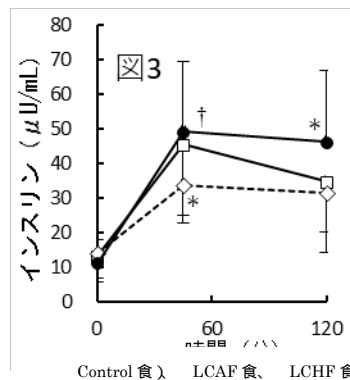
試験食後の血糖上昇曲線下面積では、2種の低炭水化物食は標準食に比べて有意に低かった。一方、セカンドミール後の血糖上昇曲線下面積では、低炭水化物高脂質食は標準食と低炭水化物標準脂質食に比べて有意に高かった。(図2)



(2) 脂質量の異なる低炭水化物食の食後とセカンドミール後の糖質・脂質代謝に関する検討

血糖値

LCHF食の試験食後の血糖曲線下面積は、Control食に比べて有意に低かったが、セカンドミール後では有意に高値を示した。これは、(1)の研究2の結果と同様であり再現性が得られた。



* <0.05 vs. Control 食, † <0.05 vs. LCAF 食

インスリン (図3)

セカンドミール摂取後 45 分において、LCAF 食の血清インスリン値は Control 食に比して低かった (図 G)。また、摂取後 120 分において、LCHF 食の血清インスリン値は Control 食に比して高かった。

遊離脂肪酸 (図4)

セカンドミール摂取後 0、45、120 分の血清遊離脂肪酸値は、LCAF 食では Control 食と差がなかったが、LCHF 食では Control 食に比して有意に高かった (図 H)。

中性脂肪

セカンドミール摂取後 0、45 分において、LCHF 食の血清中性脂肪値は Control 食と LCAF 食に比して、有意に高かった。

(3) 緩やかな低炭水化物食が健常人の糖質・脂質代謝におよぼす影響

体重、体組成

体重は標準食と低炭水化物食の摂取前後いずれも体重減少の傾向が見られたが、有意な変化ではなかった。体脂肪量は、標準食の摂取前後で有意差が認められた (17.0 ± 0.9 vs. 16.7 ± 0.8 kg)。低炭水化物食では差が見られなかった。

75 g 経口糖負荷試験

血糖値、インスリン、遊離脂肪酸のいずれも、標準食後と低炭水化物食後で有意な差異はみられなかった。

グルコース代謝

空腹時血糖値、インスリン、HbA1c/NGSP、グリコアルブミン、HOMA-1R、HOMA- β について、標準食・低炭水化物食の前後比較及び標準食と低炭水化物食の変化量の比較では有意差はみられなかった。1,5 アンヒドログルシトールでは標準食で増加傾向、低炭水化物食で減少傾向があった結果、変化量に有意差がみられた (1.0 ± 0.4 vs. -0.3 ± 0.7 $\mu\text{g/ml}$)。

血中脂質

総コレステロール・HDL コレステロール・LDL コレステロール・遊離脂肪酸では、標準食・低炭水化物食の前後比較及び標準食と低炭水化物食の変化量同士の差では有意差は見られなかった。中性脂肪は、標準食で増加傾向、低炭水化物食で減少傾向であった結果、標準食と低炭水化物食の変化量との間に有意差がみられた (10.0 ± 4.2 vs. -10.6 ± 4.3 mg/dl)。

腎機能

腎機能では、尿素窒素・クレアチニンともに、標準食・低炭水化物食の前後比較及び標準食と低炭水化物食の変化量同士の差で有意差はみられなかった。

アディポサイトカイン

レプチンは試験食摂取前後および標準食と低炭水化物食間の比較では差がみられなかった。アディポネクチンは低炭水化物食の前後比較では有意な減少がみられた (10.0 ± 1.1 vs. 9.4 ± 1.2 ng/ml)。

有害事象

1 週間の試験食摂取期間において、3 名の被験者に合計 4 回のケトン尿が確認された。標準食では試験期間の 2 日目と 3 日目に 1 回ずつ同一の被験者からケトン尿が確認され、低炭水化物食では試験期間の 5 日目に 1 名と 7 日目に 1 名の計 2 名にケトン尿が確認された。

【まとめ】

健常人において、低炭水化物食摂取後の血糖反応を評価したところ、食後血糖は抑制したが、次の食事 (セカンドミール) 後の血糖上昇を遷延させることが示された。

次に、高脂質でない低炭水化物食を評価したところ、食後もセカンドミール後も血糖反応を抑制したため、先に示された低炭水化物食摂取後セカンドミールにおける血糖上昇遷延は高脂質摂取によるものであることが分かった。

さらに、高脂質食による耐糖能低下の機序を明らかにするために、血清インスリンと遊離脂肪酸を測定したところ、高脂質の低炭水化物食ではいずれも高値を示した。つまり、遊離脂肪酸上昇を介したインスリン抵抗性が一時的に起こっている可能性が示された。

以上より脂質量が増えることによる耐糖能低下が明らかになったため、悪影響を与えない脂質の上限を考えると、炭水化物エネルギー比率の下限は 40% 程度ではないかと考えて、1 週間の負荷試験を実施した。炭水化物比率 40%、脂質 35% の試験食を夕食として 1 週間摂取したところ、血清中性脂肪が減少し、コレステロールの上昇は見られなかった。体脂肪の減少は標準食でみられ、アディポネクチンの減少は低炭水化物でみられたことから体脂肪への影響に関しては標準食の組成が有利である可能性が示された。

低炭水化物食を摂取する際は、それに伴い増加する脂質の影響を考慮して、摂取量を決定する必要があると思われる。今後、長期の研究や糖尿病患者を対象とした研究が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

深津章子、宮本佳代子、大久保研之、池本真二、低炭水化物食がセカンドミール後の血糖反応に及ぼす影響、PRACTICE、査読有、35 巻 2018、336-341

〔学会発表〕(計 6 件)

深津章子、皆川萌、坂元友紀、大久保研之、池本真二、炭水化物 30%E 食は次の食事後の血糖反応を遅延させる、第 19 回日本病態栄養学会年次学術集会、横浜、2016

年 1 月

島村紗代、木内綾乃、宮本佳代子、深津章子、大久保研之、池本真二、炭水化物 30%E 食は次の食事後の血糖反応を遅延させる (第 2 報) - 脂質の影響の検討 -、第 19 回日本病態栄養学会年次学術集会、横浜、2016 年 1 月

宮本佳代子、深津章子、皆川萌、坂元友紀、島村紗代、木内綾乃、大久保研之、池本真二、低炭水化物食がセカンドミールの血糖に及ぼす影響 嗜好性及び食欲の評価、第 53 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会、横浜、2016 年 1 月

深津章子、宮本佳代子、相澤ひかる、西岡愛美、平山桃子、森野華奈、山崎菜、須郷瑞穂、大久保研之、池本真二、異なる脂質量の低炭水化物食がセカンドミール後の血糖・インスリン感受性に及ぼす影響、第 54 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会、横浜、2017 年 1 月

深津章子、宮本佳代子、相澤ひかる、西岡愛美、平山桃子、森野華奈、山崎菜、須郷瑞穂、大久保研之、池本真二、異なる脂質量の低炭水化物食 (30%E) がセカンドミール後の血糖値と血中ケトン体値に及ぼす影響、第 60 回日本糖尿病学会、名古屋、2017 年 5 月

深津章子、小峰あゆか、松崎真実、山中美樹、須郷瑞穂、諸澤美里、宮本佳代子、大久保研之、池本真二、緩やかな炭水化物制限が健常人の糖質・脂質代謝に与える影響、第 61 回日本糖尿病学会、東京、2018 年 5 月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

深津 章子 (FUKATSU, Akiko)
聖徳大学・人間栄養学部・講師
研究者番号：10709778