

若年健常女性におけるエネルギー量の異なる 夕食の糖質制限食が血糖指標に及ぼす影響： 無作為化比較クロスオーバー試験

橋田 薫^{1*}, 斎藤 宥希², 梶山 静夫^{3,4}, 宮脇 尚志⁵,
梶山 真太郎^{3,4}, 今井 佐恵子⁵

要 約

緒論：2型糖尿病患者に対するパイロット研究として若年健常女性を対象に、エネルギー量の異なる夕食の糖質制限食が血糖指標に与える影響を無作為化比較クロスオーバー法により検討した。**方法**：対象者は、試験期間9日間のうち5日目と7日目の夕食に、主食（白飯200g）のエネルギー量を脂質及びタンパク質で補った糖質制限食、あるいは補わない糖質制限食を、それ以外はすべて標準糖質食を摂取し、間歇スキャン式持続血糖測定器を用いて血糖値を測定した。標準糖質食は1755 kcalで炭水化物、脂質、タンパク質のエネルギー比率は、64%、21%、15%、エネルギー補充あり糖質制限食は1743 kcalでそれぞれ48%、34%、18%、エネルギー補充なし糖質制限食は1419 kcalでそれぞれ58%、25%、17%だった。**結果**：エネルギー補充の有無にかかわらず糖質制限食を摂取した夕食後の血糖上昇は抑制されたが、糖質制限食摂取翌日に標準糖質食に戻すと、糖質制限食摂取前と同様の標準糖質食を摂取しているにも関わらず、食後血糖値が有意に高くその影響は24時間持続した。エネルギー補充の有無による血糖指標の差はみられなかった。**結論**：本研究結果より、2型糖尿病患者に糖質制限食を適応する場合には、急激な血糖上昇や低血糖を起こさないよう留意し、個人の身体状況や病態、ライフスタイルに合わせたより安全で効果的な糖質制限食を選択する必要があると考える。

キーワード：糖質制限食、食後血糖値、血糖変動幅、2型糖尿病、健常女性

(受付日：2023年11月25日 採択日：2023年12月28日)

緒論

糖尿病患者は日本だけでなく世界的に爆発的に増え続けており、2021年には5億3,700万人と成人の10人に1人が糖尿病を患っていると報告された¹⁾。また、その数は2045年には7億8,400万人にまでのぼると推測されており、糖尿病に起因する合併症や心血管疾患、死亡リスクの減少、

さらには増え続ける医療費の削減のために食事療法を中心とした治療および糖尿病発症予防が重要である。

食後高血糖は動脈硬化を進展させ、心筋梗塞や脳梗塞などの大血管障害のリスクを高めるほか^{2,3)}、食後2時間の血糖値が200 mg/dlを超えるとアルツハイマー型認知症の発症リスクが3.4倍になると報告されている⁴⁾。一方で、低血糖状態も認知症を進行させるなどのリスクがあることから⁵⁾、一日の血糖変動を小さくすることが食事療法を行う上で重要となる⁶⁾。

糖尿病治療の基本である食事療法は生涯継続する必要があるが⁷⁾、アメリカ糖尿病学会では、糖尿病患者にとって画一的な食事パターンはなく、患者一人一人に合わせた持続可能で効果的な個別のアプローチが必要だとしている⁸⁾。近年、糖質制限食がメディアで取り上げられて話題となり、糖質制限食品の市場規模が急速に拡大したことで、糖尿病

¹ 京都女子大学大学院家政学研究科 食物栄養学専攻

² 済生会滋賀県病院

³ 梶山内科クリニック

⁴ 京都府立医科大学

⁵ 京都女子大学家政学部食物栄養学科

* 連絡先 京都市東山区今熊野北日吉町 35
京都女子大学大学院家政学研究科食物栄養学専攻、
橋田 薫
E-mail : 23131101@kyoto-wu.ac.jp

患者や肥満患者だけでなく、健常者も自己流の糖質制限食を摂取するようになってきている。糖質制限食による食後血糖上昇抑制効果⁹⁻¹²⁾やHbA1cの改善に関する報告^{13,14)}が多くある一方で、長期的にはドロップアウトの割合が高くなることや減量効果減退などが報告されており^{15,16)}、長期間継続することは困難であると考えられる。また、研究により糖質量および炭水化物エネルギー比は大幅に異なり、適切な糖質制限食や糖質量については明らかではない。

筆者らは、2型糖尿病患者における糖質制限食の安全性についてのパイロット研究として、若年健常女性を対象に、制限した糖質量の全てを脂質及びタンパク質に置き換えた糖質制限食を夕食のみ、または昼食と夕食の1日2食摂取させたところ、糖質制限摂取後の血糖上昇は有意に抑えられたが、標準糖質食に切り替えた翌日の血糖指標は有意に増加することを報告した^{17,18)}。しかし、制限した糖質量の全てを脂質やタンパク質で置き換えた糖質制限食を1食摂取した1日の三大栄養素のエネルギー比率は、炭水化物48%、脂質34%、タンパク質18%、2食摂取した場合はそれぞれ30%、49%、21%と糖質制限が厳しくなるほど脂質エネルギー比率が非常に高くなっている。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022では、適正な総エネルギー摂取量のもとで脂質エネルギー比率を20~25%、炭水化物エネルギー比率を50~60%に設定することが推奨されており¹⁹⁾、単に糖質だけを制限するのではなく、食事全体のエネルギー比率のバランスをとることが重要である。そこで本研究では、制限した糖質量の全てを脂質やタンパク質で置き換えてエネルギーを補充した糖質制限食と、脂質やタンパク質でエネルギーを補充しない糖質制限食とを比較し、血糖指標に及ぼす影響を調べることを目的とした。

対象と方法

1. 対象者

本研究は2型糖尿病患者に対するパイロット研究として、体格がほぼ同じで摂取エネルギー量を統一しやすい若年健常女性を対象に、京都女子大学の学生にボランティアを募った。被験者は研究に参加するにあたり、洛和会東寺南病院(京都市南区)にて空腹時血糖値およびHbA1cの血液検査を受け、医師から日本糖尿病学会の診断基準より糖尿病でないと診断された者とした。除外基準は、①妊娠中あるいは妊娠の可能性があり、②心疾患、肝疾患、腎疾患を持つ、③血糖値に影響を与える薬物を服用中である、④その他医師が適切でないと判断した場合とした。また、研究開始前に、被験者の身長、体重、体脂肪率および血圧を測定し、糖尿病の家族歴を尋ねた。

本研究はヘルシンキ宣言の精神に則って行われ、文部科

学省、厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を順守して実施した。また、京都女子大学臨床研究倫理審査委員会の承認(2020-7)を得て実施した。被験者には事前に研究の目的、内容、被験者に生じる負担や予測されるリスク及び利益、その負担およびリスクを最小化する対策、個人情報の保護、さらにいつでも研究を辞退できることを十分に説明し、理解を得たうえで同意書に署名を得た。また、研究で得た個人情報は暗号化し、研究目的のためにのみ使用した。

2. 介入方法

被験者は、図1の研究プロトコルに示したように、研究初日に本研究室にて研究担当者の指導のもと間歇式持続血糖測定器(Intermittently scanned continuous glucose monitoring, 以下isCGMと略す, FreeStyle リブレ, アボットジャパン株式会社, 東京)を被験者自身にて装着し、自宅にて研究プロトコルに従って研究を実施した。isCGMを装着後3日間は慣らし期間とし、3食とも主食のみ決まった分量(朝食:食パン90g, 昼・夕食:白飯200g)を摂取し、isCGMを装着後4日目の朝食から9日目の昼食までは試験食を摂取した。本研究は無作為化クロスオーバー法により、プロトコルAでは5日目の夕食にエネルギー補充ありの糖質制限食、7日目の夕食にエネルギー補充なしの糖質制限食を摂取、プロトコルBでは5日目の夕食にエネルギー補充なしの糖質制限食、7日目の夕食にエネルギー補充ありの糖質制限食を摂取し、その他はすべて標準糖質食を摂取した。9日目の18時以降に本研究室で被験者自身がisCGMの取り外しを行った。試験食は朝食7時、昼食12時、夕食18時に摂取するように指示し、試験期間中は研究担当者が被験者一人一人と連絡を取り、研究プロトコル通りに試験が実施されるよう食事開始時間、終了時間等を確認した。試験食の食べ順および食事時間は、標準糖質食は野菜、主菜(タンパク質)、主食(炭水化物)の順に7分、7分、6分の合計20分²⁰⁾、糖質制限食は野菜、主菜(タンパク質)の順に7分、13分の合計20分¹⁷⁾とした。また、試験期間中は激しい運動は控えるように指示をした。試験期間4日目の朝食(7:00)から5日目の朝食前までの24時間を糖質制限食前日、5日目(または7日目)の朝食から6日目(または8日目)の朝食前までをエネルギー補充なし糖質制限食当日、6日目(または8日目)の朝食から7日目(または9日目)の朝食前までをエネルギー補充なし糖質制限食翌日、7日目(または5日目)の朝食から8日目(または6日目)の朝食前までをエネルギー補充あり糖質制限食当日、8日目(または6日目)朝食から9日目(または7日目)の朝食前までをエネルギー補充あり糖質制

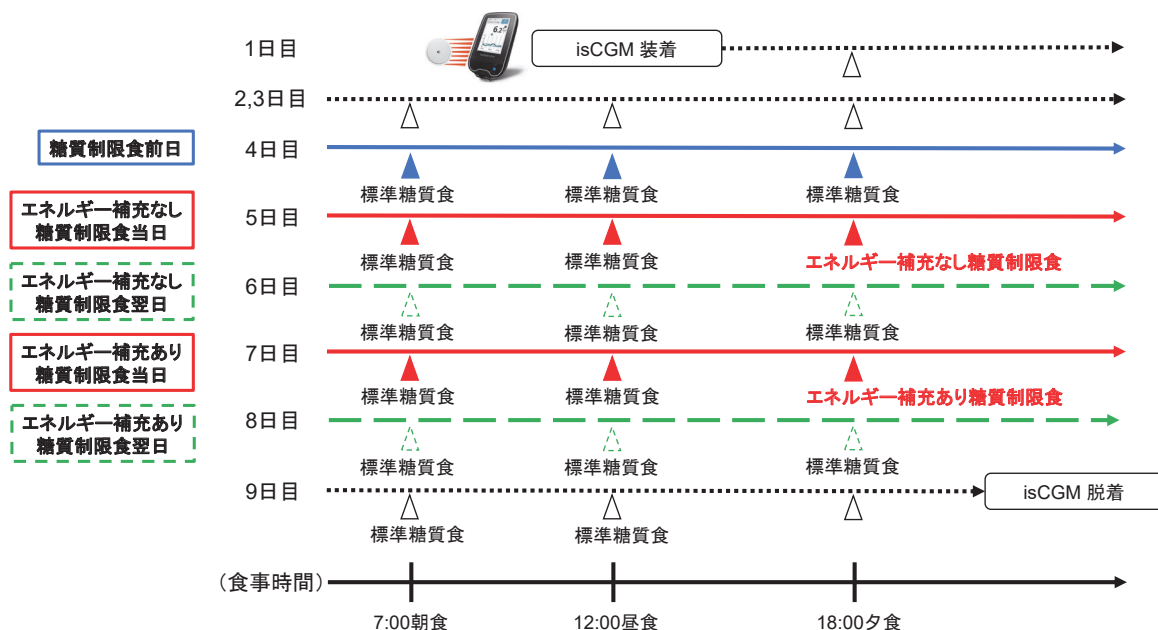


図1 研究プロトコル。被験者は5日目と7日目の18:00夕食にエネルギー補充なし、あるいはエネルギー補充ありの糖質制限食を摂取し、それ以外はすべて標準糖質食を摂取した。被験者を無作為に2グループに分け、エネルギー補充なし糖質制限食とエネルギー補充あり糖質制限食を摂取する日を入れ替えて実施した。糖質制限前日：4日目の7:00朝食から5日目朝食前まで、エネルギー補充なし糖質制限食当日：5日目7:00朝食から6日目朝食前まで、エネルギー補充なし糖質制限食翌日：6日目7:00朝食から7日目朝食前まで、エネルギー補充あり糖質制限食当日：7日目7:00朝食から8日目朝食前まで、エネルギー補充あり糖質制限食翌日：8日目7:00朝食から9日目朝食前まで。isCGM：間歇スキャン式持続血糖測定器。

制限食翌日とし、この5日間の血糖指標を比較した。

3. 試験食

試験食の内容および栄養価は表1に示す通りである。エネルギー補充なしの糖質制限食では、標準糖質食から主食の白飯を除いたものを試験食とした。エネルギー補充ありの糖質制限食では、主食の白飯の代わりに、ツナ缶（シーチキンLフレーク、はごろもフーズ株式会社、静岡）、プロセスチーズ（6p チーズ、メグミルク雪印株式会社、東京）、マヨネーズ（キューピーマヨネーズ、キューピー株式会社、東京）を提供し標準糖質食と同じエネルギー量となるよう調整した。昼食と夕食の冷凍弁当（トオカツフーズ株式会社、横浜）およびツナ缶、プロセスチーズ、マヨネーズは研究者から被験者に提供した。表2に示すように、標準糖質食の1日の炭水化物、脂質、タンパク質のエネルギー比率は64%、21%、15%、エネルギー補充なしの糖質制限食はそれぞれ58%、25%、17%、エネルギー補充ありの糖質制限食はそれぞれ48%、34%、18%だった。また、標準糖質食の夕食の炭水化物、脂質、タンパク質のエネルギー比率は63%、23%、14%、エネルギー補充なしの糖質制限食の夕食はそれぞれ38%、42%、20%、エネルギー補充ありの糖質制限食の夕食はそれぞれ20%、59%、21%だった。

試験期間中は試験食のほかに水、お茶のみ摂取可能とし、それ以外の飲み物、菓子類は一切禁止した。

4. 血糖指標

本研究では15分ごとに連続して皮下の組織間質液中のグルコース濃度を記録することができるisCGM²¹⁾を使用し、得られたデータより5日間の平均血糖値、血糖標準偏差、最大血糖値、最小血糖値、最大血糖変動幅、平均血糖変動幅、食後血糖ピーク値、血糖上昇曲線下面積を求めた。平均血糖値、血糖標準偏差、最大血糖値、最小血糖値、最大血糖変動幅、平均血糖変動幅は7時から翌日7時までの24時間で計算し、最大血糖値は24時間の最大血糖値、最大血糖変動幅は最大血糖値-最小血糖値、平均血糖変動幅は平均値±標準偏差を超える血糖変動の平均値より、血糖上昇曲線下面積は各食事のベースラインからtrapezoidal法により算出した²²⁾。

5. 統計処理

統計は、すべてのデータにおいて正規性、等分散性が確認できなかったことから、対応のあるノンパラメトリックのWilcoxonの符号付き順位検定により解析した。数値は平均値±標準偏差または標準誤差で示した。統計ソフトは

表1 試験食の内容と栄養価

	重量 (g)	エネルギー (kcal)	タンパク質 (g)	脂質 (g)	炭水化物 (g)	食物 繊維 (g)	食塩 相当量 (g)
朝食 (標準糖質食)	食パン	90	238	8.4	4.0	42.0	2.1
	ブロッコリー	60	16	2.1	0.2	2.6	2.2
	トマト	150	29	1.1	0.2	7.1	1.5
	普通牛乳	206	138	6.8	7.8	9.9	0.0
	※マービー低カロリージャム	13	20	0.0	0.0	8.8	0.0
	合計		441	18.4	12.2	70.4	5.8
昼食 (標準糖質食)	めし	200	336	5.0	0.6	74.2	0.6
	トマト	150	29	1.1	0.2	7.1	1.5
	ほうれんそう	80	20	2.1	0.4	3.2	2.9
	かつお・昆布だし	5	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	こいくちしょうゆ	6	4	0.5	0.0	0.6	0.0
	※お弁当(鰹のピリ辛香味揚げ)		235	16.4	10.3	18.9	3.1
合計		624	25.1	11.5	104.0	8.1	
夕食 (標準糖質食)	めし	200	336	5.0	0.6	74.2	0.6
	トマト	150	29	1.1	0.2	7.1	1.5
	こまつな	80	12	1.3	0.1	2.4	1.9
	油揚げ	15	27	1.9	2.1	0.0	0.1
	かつお・昆布だし	40	1	0.1	0.0	0.1	0.0
	こいくちしょうゆ	6	4	0.5	0.0	0.6	0.0
※お弁当(和風おろしハンバーグ)		281	13.8	14.4	23.3	3.7	
合計		690	23.7	17.4	107.7	7.8	
夕食 (エネルギー補充なし 糖質制限食)	トマト	150	29	1.1	0.2	7.1	1.5
	こまつな	80	12	1.3	0.1	2.4	1.9
	油揚げ	15	27	1.9	2.1	0.0	0.1
	かつお・昆布だし	40	1	0.1	0.0	0.1	0.0
	こいくちしょうゆ	6	4	0.5	0.0	0.6	0.0
	※お弁当(和風おろしハンバーグ)		281	13.8	14.4	23.3	3.7
合計		354	18.7	16.8	33.5	7.2	
夕食 (エネルギー補充あり 糖質制限食)	*ツナ	60	126	11.3	8.9	0.1	0.5
	*マヨネーズ	12	82	0.3	9.0	0.1	0.2
	*プロセスチーズ	36	116	7.0	9.6	0.6	0.7
	トマト	150	29	1.1	0.2	7.1	1.5
	こまつな	80	12	1.3	0.1	2.4	1.9
	油揚げ	15	27	1.9	2.1	0.0	0.1
かつお・昆布だし	40	1	0.1	0.0	0.1	0.0	
こいくちしょうゆ	6	4	0.5	0.0	0.6	0.0	
※お弁当(和風おろしハンバーグ)		281	13.8	14.4	23.3	3.7	
合計		678	37.3	44.3	34.3	7.2	
総合計(標準糖質食)		1755	67.2	41.1	282.1	21.7	6.8
総合計(エネルギー補充なし糖質制限食)		1419	62.2	40.5	207.9	21.1	6.8
総合計(エネルギー補充あり糖質制限食)		1743	80.8	68.0	208.7	21.1	8.2

栄養価計算は日本食品成分表 2015 年版 (7訂) を用いた。
 ※印はトオカツフーズの冷凍弁当の栄養成分表示の値を用いた。

表2 試験食の三大栄養素のエネルギー比率

	炭水化物 (%)	脂質 (%)	タンパク質 (%)
標準糖質食 (1日)	64	21	15
エネルギー補充なし糖質制限食 (1日)	58	25	17
エネルギー補充あり糖質制限食 (1日)	48	34	18
標準糖質食 (夕食)	63	23	14
エネルギー補充なし糖質制限食 (夕食)	38	42	20
エネルギー補充あり糖質制限食 (夕食)	20	59	21

SPSS (IBM SPSS Statistics 24, SPSS Japan Inc. 東京) を用いた。有意差は $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結果

同意が得られた被験者 21 名の背景を表 3 に示した。健常者を対象としているため BMI (Body Mass Index) 19.7 kg/m^2 、空腹時血糖値 86.8 mg/dL 、HbA1c 5.3% (すべて平均

表 3 被験者背景 ($n = 21$)

被験者背景	
年齢 (歳)	21.5 ± 0.7
性別 (男性/女性)	0 / 21
身長 (cm)	159.4 ± 4.5
体重 (kg)	50.1 ± 4.4
体脂肪率 (%)	25.4 ± 3.0
BMI (kg/m^2)	19.7 ± 1.4
収縮期血圧 (mmHg)	104.3 ± 10.9
拡張期血圧 (mmHg)	65.2 ± 5.5
空腹時血糖値 (mg/dL)	86.8 ± 7.2
HbA1c (%)	5.3 ± 0.3
糖尿病の家族歴 (人)	
父	0
母	0
祖父	5
祖母	1
なし	15

平均値 \pm 標準偏差, または n.
BMI: Body Mass Index.

値) はいずれも正常範囲であった。また、家族歴は両親に糖尿病歴のある者はいなかった。

図 2 は isCGM で測定した被験者 21 名の 5 日間の平均血糖値の推移を示したものである。夕食の糖質制限食以外はそれぞれ同一の標準糖質食である朝食, 昼食, 夕食を摂取させた。糖質制限食当日 (赤線) の夕食後の血糖値は, エネルギー補充ありなしとも糖質制限食前日および翌日より有意に低値を示した。しかしながら, 翌日 (緑線) の朝食, 昼食, 夕食後の血糖値は同じ標準糖質食であるにも関わらず糖質制限食前日あるいは当日より有意に高値を示した。

表 4 は糖質制限食前日, エネルギー補充なし糖質制限食当日, エネルギー補充なし糖質制限食翌日, エネルギー補充あり糖質制限食当日, エネルギー補充あり糖質制限食翌日の 5 日間の血糖指標を示したものである。夕食に糖質制限食を摂取した当日は, エネルギー補充の有無に関わらず平均血糖値, 血糖標準偏差, 最大血糖値, 平均血糖変動幅が翌日または前日に比べて有意に低値を示し, それらに加えてエネルギー補充なし糖質制限食当日は最大血糖変動幅も翌日に比べて有意に低値を示した。しかしながら, 糖質制限食翌日はエネルギー補充ありなしとも, 平均血糖値, 血糖標準偏差が前日に比べて有意に高値を示し, エネルギー補充なし糖質制限食翌日では最大血糖値, 最大血糖変

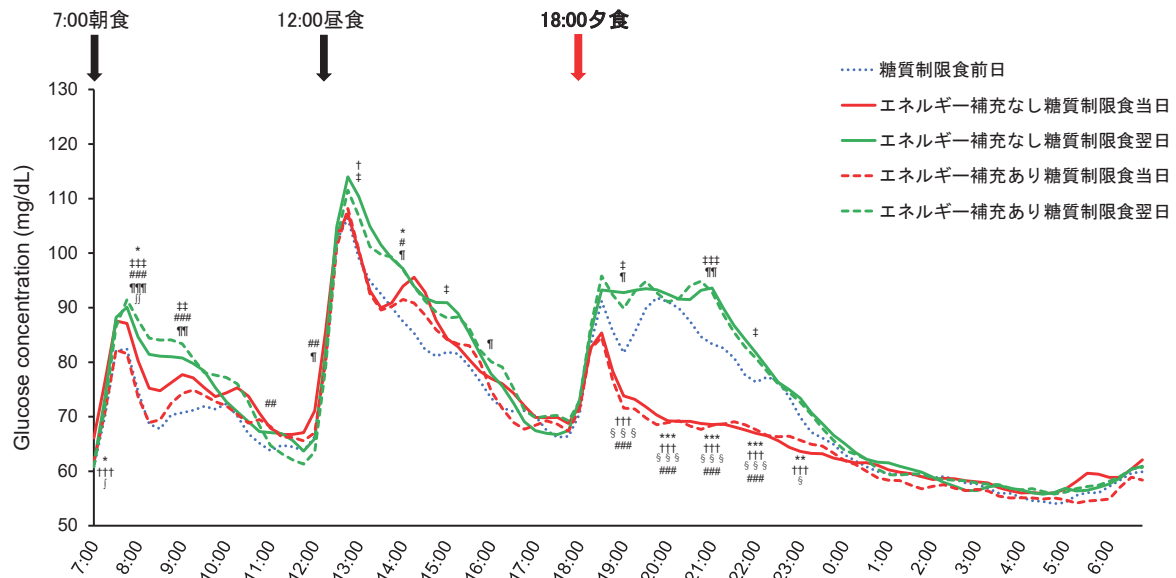


図 2 isCGM で測定した被験者 21 名の 5 日間の平均血糖値の推移。点線が糖質制限食前日, 実線・赤がエネルギー補充なし糖質制限食当日, 実線・緑がエネルギー補充なし糖質制限食翌日, 破線・赤がエネルギー補充あり糖質制限食当日, 破線・緑がエネルギー補充あり糖質制限食翌日を示す。被験者は 5 日目と 7 日目の 18:00 夕食にエネルギー補充なし, あるいはエネルギー補充ありの糖質制限食を摂取し, それ以外はすべて標準糖質食を摂取した。糖質制限食前日 vs. 補充なし糖質制限食当日 $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, 補充なし糖質制限食当日 vs. 補充なし糖質制限食翌日 $^{\ddagger}p < 0.05$, $^{\ddagger\ddagger}p < 0.01$, $^{\ddagger\ddagger\ddagger}p < 0.001$, 糖質制限食前日 vs. 補充あり糖質制限食当日 $^{\S}p < 0.05$, $^{\S\S\S}p < 0.001$, 補充あり糖質制限食当日 vs. 補充あり糖質制限食翌日 $^{\#}p < 0.05$, $^{\#\#\#}p < 0.001$, 糖質制限食前日 vs. 補充あり糖質制限食翌日 $^{\text{†}}p < 0.05$, $^{\text{††}}p < 0.01$, $^{\text{†††}}p < 0.001$, 補充なし糖質制限食当日 vs. 補充あり糖質制限食当日 $^{\text{‡}}p < 0.05$, $^{\text{‡‡}}p < 0.01$, $^{\text{‡‡‡}}p < 0.001$, Wilcoxon の符号付き順位検定により解析。

動幅、平均血糖変動幅も前日に比べて有意に高値を示した。また、糖質制限食翌日の朝食、昼食の血糖増加値、血糖上昇曲線下面積、食後血糖増加ピーク値はすべて前日に比べて有意に高値を示した。さらに、エネルギー補充ありなしとも糖質制限食摂取翌日では、夕食1, 3時間後血糖値が糖質制限食前日より有意に高値を示した(図2)。エネルギー補充の有無による血糖指標の違いはみられなかった(表4)。

考察

本研究では、2型糖尿病患者に対するパイロット研究として若年健常女性を対象に、夕食にエネルギー量の異なる糖質制限食を摂取し、摂取前と摂取翌日の標準糖質食摂取後の血糖指標を調べた。その結果、エネルギー補充の有無に関わらず、糖質制限食摂取後の血糖上昇は抑制された。また、先の筆者らの夕食のみ、および昼食と夕食の1日2食糖質制限食を摂取した研究結果同様^{17, 18)}、糖質制限食摂取翌日に糖質量を元に戻して増やすと食後血糖値が上昇する現象がみられた。1日の糖質のエネルギー比率を標準糖質食64%からエネルギー補充なし糖質制限食58%に下げると、標準糖質食に戻した糖質制限食翌日の食後血糖値が11~14%、2時間後血糖上昇曲線下面積は朝食65%、昼食27%、夕食13%増加、さらにエネルギー補充あり糖質制限食48%に下げると、食後血糖値が11~18%、2時間後血糖上昇曲線下面積は朝食81%、昼食28%、夕食14%増加した。特に朝食後の影響が大きいが、夕食後まで影響がおよんでいることから糖質制限食の影響は24時間持続すると考えられる。一方で、エネルギー補充の有無による血糖指標への影響に差がみられなかったことから、やせ型の高齢者は、サルコペニア、フレイル等を予防する観点からもエネルギーを補充した糖質制限食を選択、肥満者は体重減少のためエネルギーを補充しない糖質制限食を選択するというように、個人の身体状況や病態、ライフスタイルに合わせた糖質制限食を選択することが適切であると考え。しかし、本研究では健常若年女性を対象としているため、200 mg/dlを超える食後高血糖及び低血糖はみられなかったが、2型糖尿病患者では急激な血糖変動が予測されることから、本研究を2型糖尿病患者に対して実施する場合には安全性に配慮する必要がある。

エネルギー補充の有無にかかわらず糖質制限食摂取翌日の食後血糖値が上昇した要因として、糖質制限食摂取によるインスリン分泌の抑制及び血中遊離脂肪酸(以下、FFAと略す)増加に伴うインスリン抵抗性の惹起が考えられる²³⁻²⁷⁾。また、糖質制限を長期間継続すると、脂質摂取量が増加し、心臓病、脳卒中、糖尿病などの心臓代謝性疾患やメタボリックシンドロームを発症するリスクが高い^{28, 29)}。

低炭水化物・高タンパク質摂取グループの追跡調査においては総死亡率および循環器疾患死亡率が有意に上昇したことが報告されている³⁰⁾。さらに、動物性脂質や動物性タンパク質の過剰摂取は、血中FFAの上昇及びインスリン抵抗性増大により食後血糖値が急激に上昇するだけでなく、長期的には血清LDLコレステロールの増加や動脈硬化発症進展、腎機能の低下、骨密度の低下、死亡リスクの上昇にもつながる可能性がある³¹⁻³⁶⁾。本研究ではエネルギー補充あり糖質制限食において、被験者に持ち帰ってもらいやすく、少量でエネルギー量を補える形の物としてツナ缶、プロセスチーズといった動物性食品でエネルギーを補っているが、大豆製品やナッツ類、亜麻仁油などの植物性食品からのタンパク質及び脂質でエネルギーを補うと、血糖指標への異なった影響が得られるかもしれない³⁷⁾。高齢の2型糖尿病患者には硬いナッツ類は食べやすさとして不適な可能性もあるが、今後これらの植物性食品を代替として使用することを検討したい。

糖尿病患者や肥満者を対象に行った糖質制限食の効果に関する研究では、体重減少や血糖コントロール、インスリン感受性の改善、インスリン投与量の減少などに効果がある一方^{38, 39)}、その効果は1~2年ほどであり、2年以上糖質制限食を継続した場合には、他の食事療法への切り替えや食事療法の中断が認められ、アドヒアランスの低下から体重もリバウンドすることが報告されている^{9, 11, 15, 16)}。糖質制限食だけでなく他の食事療法も長期間継続することは困難であり、主食として炭水化物を多く含む食品を毎食摂取する日本人の食習慣では、糖質制限食の長期継続のアドヒアランスはかなり低下すると予想される。欧米の糖尿病患者の多くは肥満であるため、減量による血糖コントロールの改善および動脈硬化等の予防を目的として糖質制限食が推奨されているが、日本の糖尿病患者は非肥満が多い。最近ではますます高齢糖尿病患者が増えていることから、不適切な糖質制限食による重篤な低血糖や高血糖を回避し、極端なエネルギー摂取不足によるサルコペニア、フレイルの発症³⁴⁾を予防するためにも、個々に合った適切な糖質制限食を選択する必要があると考える。

本研究の第一の限界は、糖質制限食の血糖反応に関する急性効果を調べた研究であるため、本研究結果を長期的な効果に適用することはできないことが挙げられる。第二に、パイロット研究として若年健常女性のみを対象に介入を行ったため、月経周期によるインスリン感受性の変化による血糖応答の代謝変動が起こる可能性があること、2型糖尿病患者における血糖変動については不明なことである。したがって、男性や2型糖尿病患者、様々な年代や人種の人々を対象に介入研究を行い検証する必要がある。第三に、

isCGMは血糖値との相関が高いとされる間質液のグルコース濃度を測定しているが⁴⁰⁾、測定された血糖値が実際の血糖値と誤差があることが考えられる。第四に、血糖変動に影響するインスリンやグルカゴン、インクレチンホルモンなどのホルモン動態や、血清脂質を調べていないことである。今後、経時的に採血を行い、これらホルモンや血清脂質について調べる必要がある。第五に、本研究ではエネルギー摂取あり糖質制限食において、制限した糖質を主に動物性食品で置き換えたため、植物性食品で置き換えた場合には異なる結果が得られる可能性がある。

本研究では、若年健常女性を対象として、夕食のみ糖質制限食を摂取した場合の血糖指標への影響をエネルギー量に差をつけて検討した。その結果、エネルギー量にかかわらず糖質制限食から標準糖質食に戻すと、糖質制限食摂取前よりも血糖指標が増加し、影響は24時間持続することが認められた。今後は、糖質制限食の短期及び長期の血糖指標やインスリン、血清脂質等に及ぼす影響について2型糖尿病患者を対象に検討し、より安全に長期間継続できる有益な糖質制限食を確立していく必要があると考える。

結論

若年健常女性を対象に夕食のみエネルギー量の異なる糖質制限食を摂取したところ、糖質制限食摂取後の血糖上昇は抑えられたが、標準糖質食に戻すと血糖指標が有意に増加し、その影響は24時間持続した。また、エネルギー量の違いによる糖質制限食が血糖指標に与える影響に差は見られなかった。本研究結果より、2型糖尿病患者に糖質制限食を適応する場合には、急激な血糖上昇や低血糖を起こさないよう留意し、個人の身体状況や病態、ライフスタイルに合わせたより安全で効果的な糖質制限食を選択する必要があると考える。

利益相反

本研究において利益相反に該当する事項はない。

文献

- 1) IDF Diabetes Atlas Tenth Edition, Diabetes around the world in 2021, <https://diabetesatlas.org/>, アクセス 2022年11月1日.
- 2) Torimoto K, Okada Y, Mori H, et al.: Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2013, 12: 1, doi: 10.1186/1475-2840-12-1.
- 3) Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al.:

Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol.* 1999, 34: 146–154, doi: 10.1016/s0735-1097(99)00168-0.

- 4) 小原知之, 神庭重信, 清原裕: 地域高齢者における認知症の実態－久山町研究. *日本生物学的精神医学学会誌.* 2012, 23: 211–216.
- 5) Kim YG, Park DG, Moon SY, et al.: Hypoglycemia and Dementia Risk in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Propensity-Score Matched Analysis of a Population-Based Cohort Study. *Diabetes Metab J.* 2020, 44: 125–133, doi: 10.4093/dmj.2018.0260.
- 6) Wakasugi S, Mita T, Katakami N, et al.: Associations between continuous glucose monitoring-derived metrics and arterial stiffness in Japanese patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021, 20: 15, doi: 10.1186/s12933-020-01194-2.
- 7) 日本糖尿病学会: 糖尿病診療ガイドライン 2019, 日本糖尿病学会編, 東京, 南江堂, 2019, p.31–55.
- 8) American Diabetes Association: 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023, 46: S68–S96, doi:10.2337/dc23-S005.
- 9) Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, et al.: Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018, 139: 239–252, doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.026.
- 10) van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, et al.: Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr.* 2018, 108: 300–331, doi: 10.1093/ajcn/nqy096.
- 11) Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, et al.: Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017, 5: e000354, doi: 10.1136/bmjdr-2016-000354.
- 12) Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, et al.: Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2015, 102: 780–790, doi: 10.3945/ajcn.115.112581.
- 13) Jing T, Zhang S, Bai M, et al.: Effect of Dietary Approaches on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review with Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Nutrients.* 2023, 15: 3156, doi:

- 10.3390/nu15143156.
- 14) Dorans KS, Bazzano LA, Qi L, et al.: Effects of a Low-Carbohydrate Dietary Intervention on Hemoglobin A1c: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022, 5: e2238645, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38645.
 - 15) Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.: Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *N Engl J Med*. 2008, 359: 229–241, doi: 10.1056/NEJMoa0708681.
 - 16) Schwarzfuchs D, Golan R, Shai I: Four-Year Follow-up after Two-Year Dietary Interventions. *N Engl J Med*. 2012, 367: 1373–1374, doi: 10.1056/NEJMc1204792.
 - 17) Saito Y, Kajiyama S, Miyawaki T, et al.: Adverse effect of switching only once low-carbohydrate diet to high-carbohydrate diet on postprandial glucose concentration in healthy women. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021, 30: 595–601, doi: 10.6133/apjcn.202112_30(4).0006.
 - 18) 斎藤宥希, 今井佐恵子, 梶山静夫, ほか.: 若年健常女性における 1 日 2 食の糖質制限が糖質量後の血糖値に与える影響, 糖尿病. 2024, 67: 21–29, doi: 10.11213/tonyoby.67.21.
 - 19) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022, 一般社団法人日本動脈硬化学会編, 東京, 一般社団法人日本動脈硬化学会, 2022, p.79–80.
 - 20) Imai S, Fukui M, Kajiyama S: Effect of eating vegetables before carbohydrates on glucose excursions in patients with type 2 diabetes. *J Clin Biochem Nutr*. 2014, 54: 7–11, doi: 10.3164/jcfn.13-67.
 - 21) Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al.: Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017, 8: 573–586, doi: 10.1007/s13300-017-0255-6.
 - 22) Baghurst PA: Calculating the mean amplitude of glycemic excursion from continuous glucose monitoring data: an automated algorithm. *Diabetes Technol Ther*. 2011, 13: 296–302, doi: 10.1089/dia.2010.0090.
 - 23) Imai S, Kajiyama S, Kitta K, et al.: Eating Vegetables First Regardless of Eating Speed Has a Significant Reducing Effect on Postprandial Blood Glucose and Insulin in Young Healthy Women: Randomized Controlled Cross-Over Study. *Nutrients*. 2023, 15: 1174, doi: 10.3390/nu15051174.
 - 24) Samkani A, Skytte MJ, Thomsen MN, et al.: Acute Effects of Dietary Carbohydrate Restriction on Glycemia, Lipemia and Appetite Regulating Hormones in Normal-Weight to Obese Subjects. *Nutrients*. 2018, 10: 1285, doi: 10.3390/nu10091285.
 - 25) Numao S, Kawano H, Endo N, et al.: Short-term low carbohydrate/high-fat diet intake increases postprandial plasma glucose and glucagon-like peptide-1 levels during an oral glucose tolerance test in healthy men. *Eur J Clin Nutr*. 2012, 66: 926–931, doi: 10.1038/ejcn.2012.58.
 - 26) 深津章子, 宮本佳代子, 大久保研之, ほか.: 若年女性において低炭水化物食に伴う高脂質摂取はセカンドミール後のインスリン抵抗性を惹起する. 糖尿病. 2018, 61: 678–685, doi: 10.11213/tonyoby.61.678.
 - 27) Boden G: Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011, 18: 139–143, doi: 10.1097/MED.0b013e3283444b09.
 - 28) Dustin D, Kowalski C, Salesses M, et al.: Carbohydrate Intakes Below Recommendations With a High Intake of Fat Are Associated With Higher Prevalence of Metabolic Syndrome. *J Acad Nutr Diet*. 2023, 123: 1022–1032. doi: 10.1016/j.jand.2023.02.011.
 - 29) Kowalski C, Dustin D, Johnson LK, et al.: Fat Intake Modifies the Association between Restricted Carbohydrate Diets and Prevalent Cardiometabolic Diseases among Adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2018. *Curr Dev Nutr*. 2022, 7: 100019, doi: 10.1016/j.cdnut.2022.100019.
 - 30) Lagiou P, Sandin S, Weiderpass E, et al.: Low carbohydrate-high protein diet and mortality in a cohort of Swedish women. *J Intern Med*. 2007, 261: 366–374, doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01774.x.
 - 31) Mansoor N, Vinknes KJ, Veierød MB, et al.: Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2016, 115: 466–479, doi: 10.1017/S0007114515004699.
 - 32) Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, et al.: Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med*. 2010, 153: 289–298, doi: 10.7326/0003-4819-153-5-201009070-00003.
 - 33) Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018, 3: e419–e428, doi: 10.1016/S2468-2667(18)30135-X.
 - 34) Villareal DT, Fontana L, Krupa Das S, et al.: Effect of Two-Year Caloric Restriction on Bone Metabolism and Bone Mineral Density in Non-Obese Younger Adults: A Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res*. 2016, 31:

- 40–51, doi: 10.1002/jbmr.2701.
- 35) Friedman AN: High-protein diets: potential effects on the kidney in renal health and disease. *Am J Kidney Dis.* 2004, 44: 950-962, doi: 10.1053/j.ajkd.2004.08.020.
- 36) Oyabu C, Hashimoto Y, Fukuda T, et al.: Impact of low-carbohydrate diet on renal function: a meta-analysis of over 1000 individuals from nine randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2016, 116: 632–638, doi: 10.1017/S0007114516002178.
- 37) Neuenschwander M, Stadelmaier J, Eble J, et al.: Substitution of animal-based with plant-based foods on cardiometabolic health and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMC Med.* 2023, 2: 404, doi: 10.1186/s12916-023-03093-1.
- 38) Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al.: A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med.* 2003, 348: 2074–2081, doi: 10.1056/NEJMoa022637.
- 39) Wang LL, Wang Q, Hong Y, et al.: The Effect of Low-Carbohydrate Diet on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2018, 10: 661, doi: 10.3390/nu10060661.
- 40) Rebrin K, Steil GM: Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technol Ther.* 2000, 2: 461–472, doi: 10.1089/15209150050194332.

Effect of low-carbohydrate dinner with different energy on postprandial blood glucose parameters in Japanese young healthy women: Randomized control cross-over trial

Kaoru Kitta^{1*}, Yuuki Saito², Shizuo Kajiyama^{3,4}, Takashi Miyawaki⁵,
Shintaro Kajiyama^{3,4}, Saeko Imai⁵

¹ Department of Food and Nutrition, Graduate School of Home Economics, Kyoto Women's University, Kyoto, Japan

² Saiseikai Shiga Hospital, Shiga, Japan

³ Kajiyama Clinic, Kyoto, Japan

⁴ Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

⁵ Department of Food and Nutrition, Faculty of Home Economics, Kyoto Women's University, Kyoto, Japan

Abstract

The purpose of this randomized controlled cross-over pilot study is to explore the effect of low-carbohydrate dinners with different energy on glycemic parameters in young healthy women. Participants consumed a low-carbohydrate dinner replaced 200 g of boiled white rice with fat and protein (LCD) or a low-carbohydrate dinner without energy replacement (nLCD) on day 5 and 7 of the 9-day study period, and consumed standard-carbohydrate diet (SCD) for rest of meals. Blood glucose levels were measured continuously using intermittently scanned continuous glucose monitoring (isCGM). Energy and energy ratio of carbohydrate, fat, and protein were 1755 kcal, 64%, 21%, 15% in SCD, 1743 kcal, 48%, 34%, 18% in LCD, and 1419 kcal, 58%, 25%, 17% in nLCD, respectively. Obviously, consumption of LCD and nLCD dinner suppressed the postprandial blood glucose concentrations. However, in the following day, the mean daily blood glucose, standard deviation of blood glucose, incremental blood glucose of breakfast and lunch, area under the glucose curve, and blood glucose after dinner were all significantly higher than the day before consuming LCD or nLCD and this reverse effect lasted 24 hours, despite the participants consumed the identical SCD meals. Since higher glycemic parameters were observed even in young healthy women when carbohydrates intake was increased after consumption of a low-carbohydrate diet, it might cause hyperglycemia and hypoglycemia in individuals with type 2 diabetes. Therefore, it is important to choose an appropriate low-carbohydrate diet for body weight, pathological condition, and life-style in individuals with type 2 diabetes.

Key words: low-carbohydrate diet, postprandial blood glucose, mean amplitude of glycemic excursions, type 2 diabetes, healthy women