

第12回 代謝統合の破綻 (糖尿病と肥満)

日紫喜 光良

糖尿病とは

- インスリンの相対的、もしくは絶対的な不足に起因する、
- 空腹時の血糖値上昇で、
- さまざまな疾患からなる症候群

図25. 1より

1型糖尿病と2型糖尿病

	1型糖尿病	2型糖尿病
発症年齢	通常、小児期や思春期 症状の急性的進行	通常、35歳以降 症状の慢性的進行
発症時の栄養状況	栄養不足が多い	肥満のことが多い
罹患率	90万人(糖尿病と診断されたうちの10%)	1,000万人(糖尿病と診断されたうちの90%)
遺伝的素因の影響	低	強
病態生理	β細胞の破壊によるインスリン 産生の消失	β細胞の十分なインスリン産生能力低下とインスリン抵抗性の合併。
ケトーシスの頻度	頻発	まれ
血中インスリン	低、ときとして無	初期は高いが長期になると低下する。
急性合併症	ケトアシドーシス	高浸透圧症
血糖降下薬治療	無効	有効
治療	インスリンが必須	減量、運動療法、経口血糖降下薬。 インスリンは症例によっては必要。

1型糖尿病

図25. 2も参照

- 膵臓β細胞での自己免疫障害
- 絶対的なインスリン欠乏
 - 機能するβ細胞が存在せず、血糖の変化への対応やインスリンの基礎分泌の維持が不可能
- 初期段階：遺伝的素因を持つ人がウイルスや毒素にさらされることでβ細胞の崩壊が始まる
- ゆっくりとしたβ細胞の破壊段階：
- 臨床的な糖尿病段階：インスリン分泌能力が閾値以下にまで低下し、I型糖尿病の症状が突然出現する。

1型糖尿病：診断

- 小児期や思春期に発病、症状が急速に進行。
 - 多尿、多飲、多食
 - 疲労、体重減少、脱力感
- 空腹時血糖値 (FBS) > 125 mg/dl
- 血中抗ランゲルハンス島抗体

1型糖尿病：代謝変化

- 高血糖症とケトアシドーシス：血中のグルコースとケトンの高値
 - インスリンの低下→肝臓での糖新生増加、筋・脂肪でのグルコース取込低下→高血糖
 - インスリンの低下→脂肪組織での脂肪酸の動員が増加→肝臓での脂肪酸の β 酸化、ケトン塩(3-ヒドロキシ酪酸塩、アセト酢酸塩)の産生の促進→ケトーシス
- 25～40%に糖尿病性ケトアシドーシスが生じる
 - 治療：水分と電解質の補充。低濃度のインスリン投与→高血糖を徐々に正常に戻す
- 高トリアシルグリセロール血症
 - インスリンの低下→脂肪組織でのリポタンパク質リパーゼ活性の低下→キロミクロンやVLDLの増加

1型糖尿病：臓器間の関係

GLUT4によるグルコース取り込みができなくなる
(筋と脂肪組織)

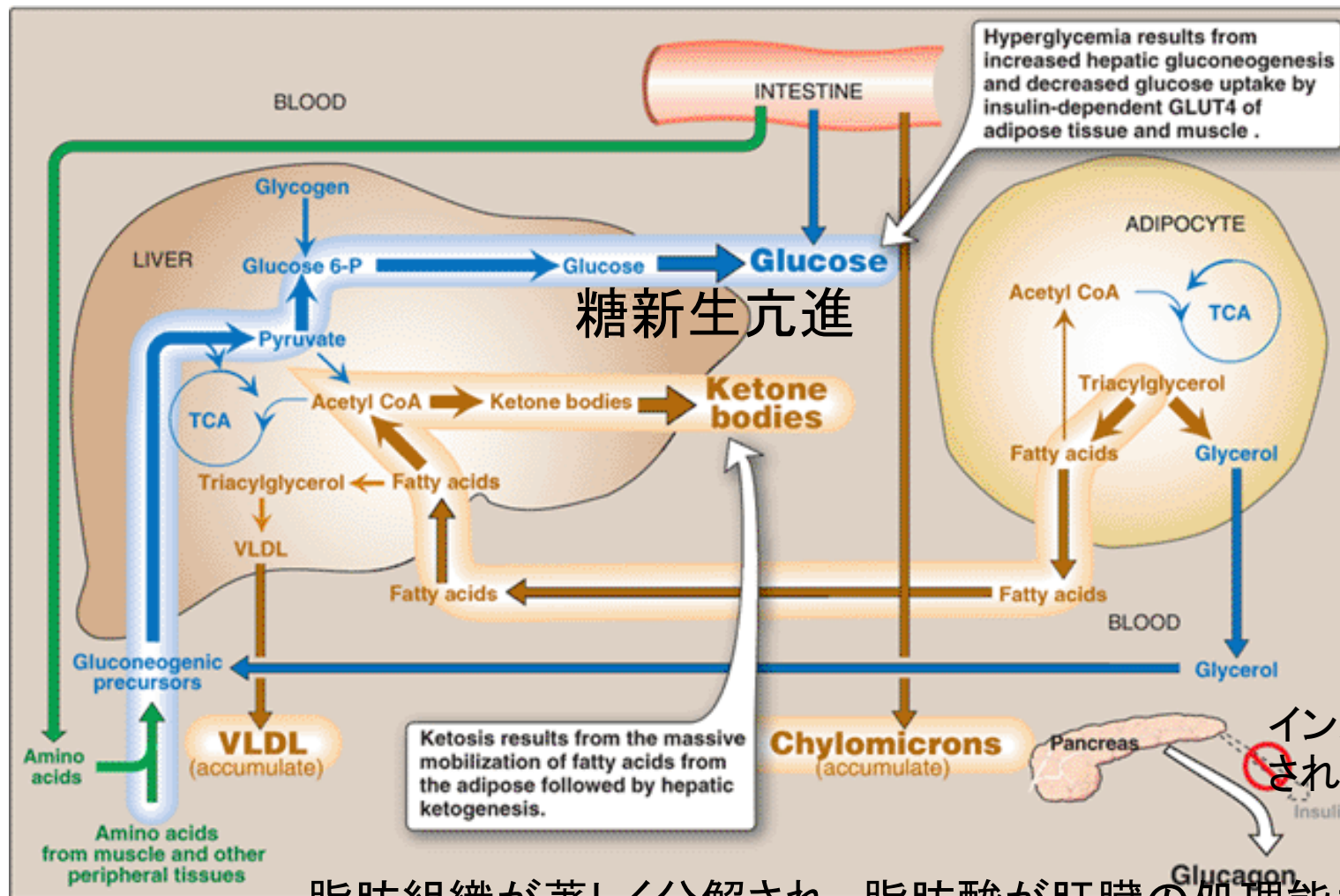
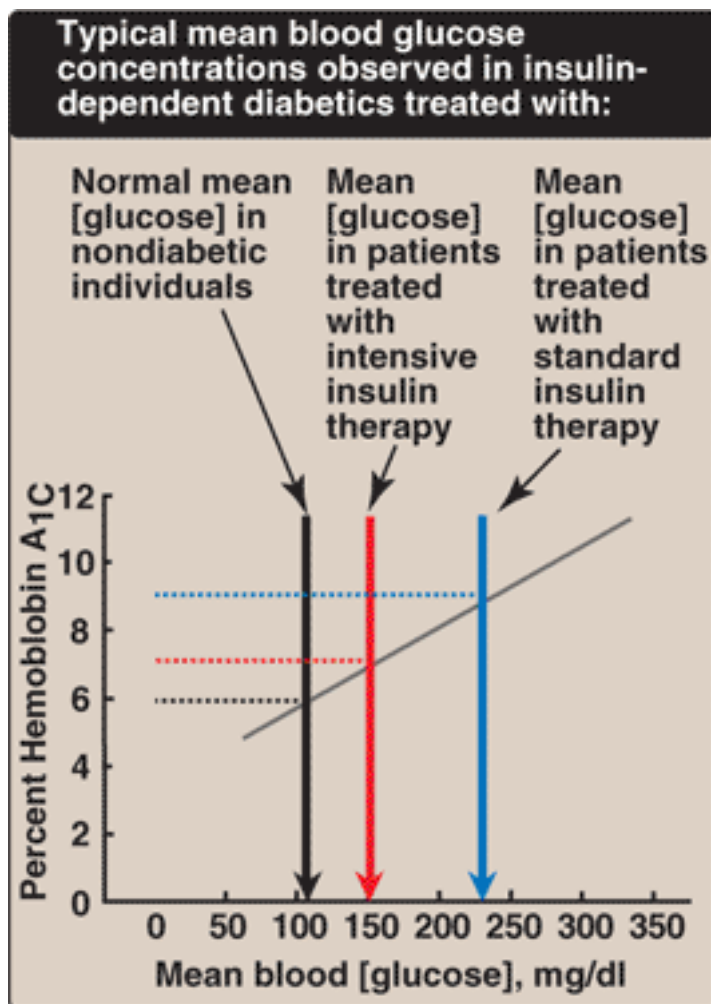


図25. 3

脂肪組織が著しく分解され、脂肪酸が肝臓の処理能力以上に大量に放出されるのでケトアシドーシスが起こる

1型糖尿病の治療：標準療法と強化療法



赤矢印： 強化インスリン療法を受けた患者の平均グルコース濃度

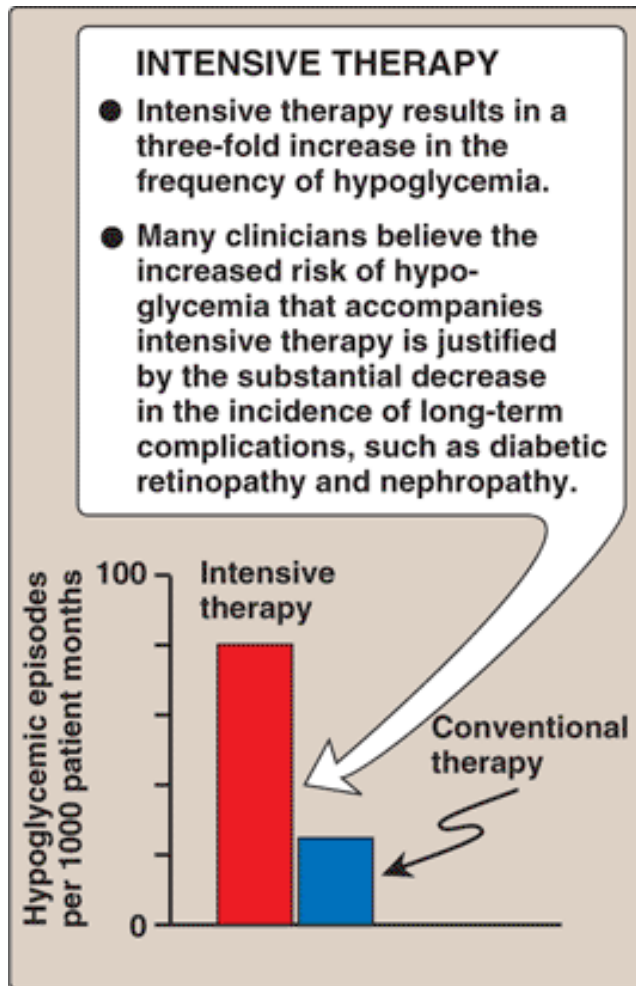
コントロールの目安：HbA1c (糖鎖付加ヘモグロビンの一種)は全ヘモグロビンの約7%

青矢印： 標準インスリン療法を受けた患者の平均グルコース濃度

コントロールの目安：HbA1c は全ヘモグロビンの8~9%

強化療法の目的： 長期にわたる合併症(網膜症、腎不全、神経障害)の減少

強化療法に伴う低血糖症頻度の増加



赤：強化療法。青：標準療法。低血糖症の頻度が3倍にまで増加。

強化療法に伴う低血糖症の危険増大は、糖尿病性網膜症や腎障害といった長期的にわたる合併症の発症を減少させるために正当化されると考えられている。

図25.5 厳格な血糖コントロールと低血糖症との関係

1型糖尿病における低血糖症

- 原因で最も多いのは過剰なインスリンによる低血糖症状。
- ホルモンによる低血糖への対応経路も損なわれる。
 - グルカゴンも分泌されない
 - アドレナリンのみ
- 病状の進行につれてアドレナリン分泌障害をひきおこす
 - 糖尿病性自律神経障害→低血糖に対するアドレナリン分泌障害
- 「無自覚性低血糖症」: グルカゴンとアドレナリンの分泌能力欠損

強化療法の禁忌

- 小児
 - 低血糖発作が発達過程の脳に障害をもたらす危険性が高い
- 高齢者では、低血糖から脳や心臓の血管障害を招きやすいので、強化療法は一般的ではない。
 - 強化療法は、少なくとも余命が10年以上あり、合併症を伴っていない場合に特に有益

2型糖尿病

- 米国の糖尿病患者の約90%
- はっきりとした症状のないまま徐々に進行→一般健康診断で見つかることが多い
 - 多くの患者は数週間の間多尿症、多渴症を呈する。
- 特徴：高血糖、インスリン抵抗性、インスリン分泌の相対的不全
- 生命の維持のためにインスリンを必要とすることは少ない
 - インスリン分泌によるケトン体生成が抑制され、糖尿病性ケトアシドーシスの進行が遅い

2型糖尿病：診断

- 高血糖症（空腹時血糖値 $> 125\text{mg/dL}$ ）
- ケトアシドーシスは少ない

2型糖尿病：インスリン抵抗性

- 肝臓、脂肪、骨格筋などで通常にインスリン濃度に対する適切な反応性が低下
 - 肝臓におけるグルコース産生の制御ができない
 - 骨格筋や脂肪組織でグルコース取込が低下

インスリン抵抗性と肥満

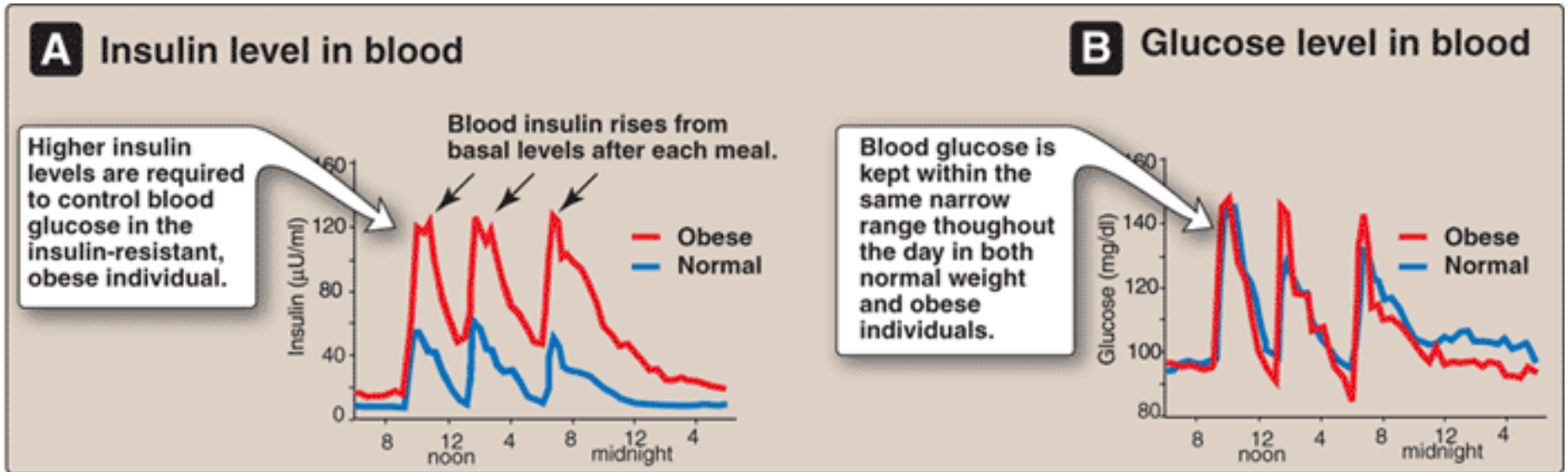


図25. 7 正常なヒトと肥満のヒトの血中インスリン濃度と血糖値

肥満の人は血糖値を正常範囲におさめるために、より多くのインスリンを必要としている。

2型糖尿病の発症の条件

- インスリン抵抗性
- β 細胞の障害

- インスリン抵抗性とそれに続く2型糖尿病の進行は、高齢者や肥満で運動しない人や、3～5%の妊娠糖尿病の女性で見られる。

2型糖尿病：経過

- 1. 糖尿病発症より10年かそれ以上先行してインスリン抵抗性が肥満の人で進行する。
- 2. 2型糖尿病患者の初期には代償的高インスリン血症を伴うインスリン抵抗性がみられる。
- 3. 続いて、インスリン分泌の減少と高血糖症の悪化という特徴をもつ β 細胞の機能不全が起こる。

2型糖尿病：血糖値とインスリン濃度の経過

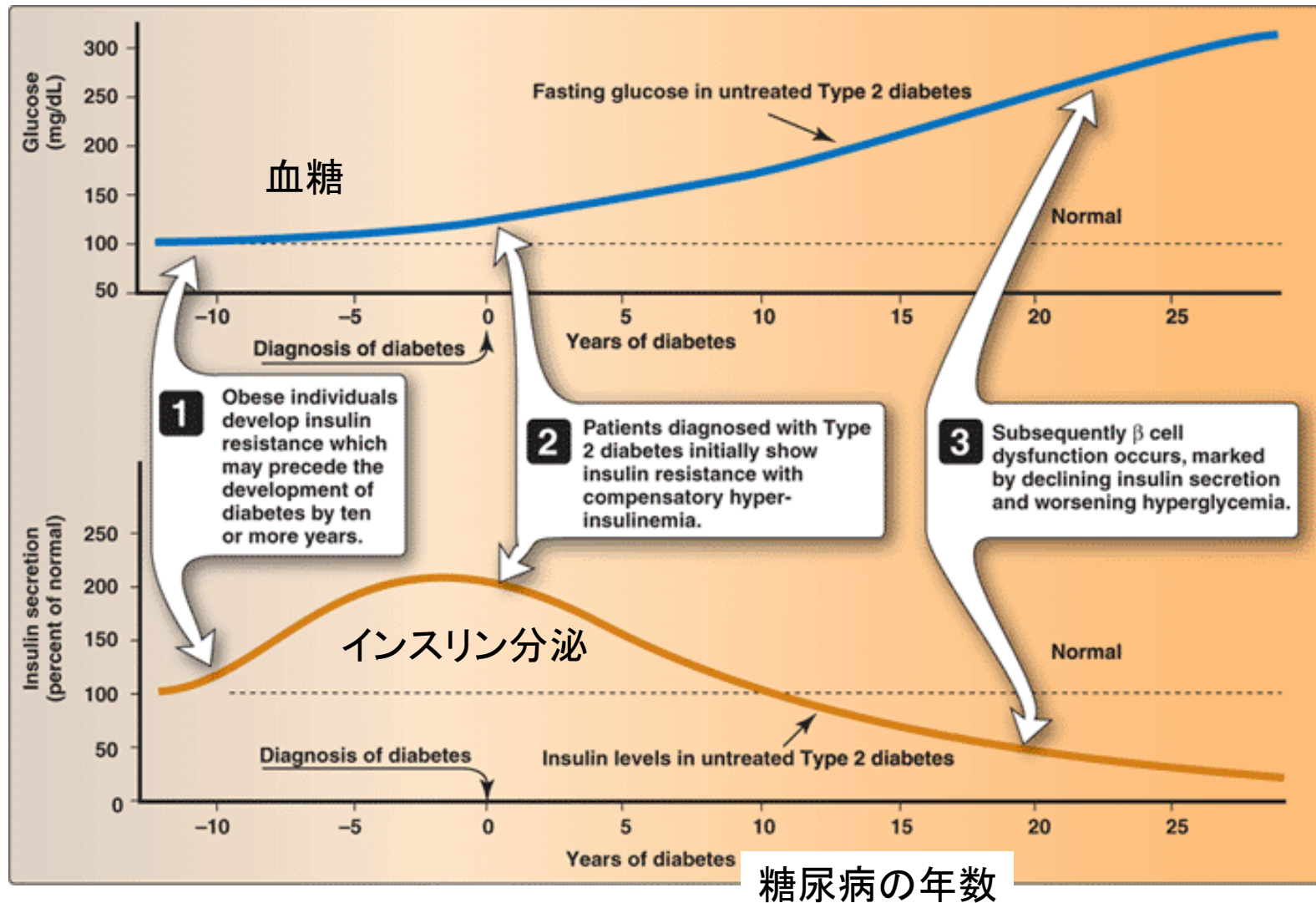


図25. 8

インスリン抵抗性の原因

- 脂肪蓄積そのものがインスリン抵抗性に重要
- 脂肪細胞が分泌する調節性物質
 - レプチン
 - レジスチン
 - アディポネクチン
- 肥満で起きる遊離脂肪酸の上昇

β細胞の機能不全の要因

- β細胞の機能不全：2型糖尿病の時間経過とともに高血糖を是正するのに十分なインスリンを分泌することができなくなること
- 遺伝的背景
- グルコース毒性
- 遊離脂肪酸毒性

2型糖尿病：代謝変化

- 肝臓、骨格筋、脂肪組織でのインスリン抵抗性の結果による
 - 1. 高血糖症
 - 末梢におけるグルコース使用量の減少
 - 肝臓におけるグルコース産生量の増加
 - ケトーシスはほとんどない
 - 2. 高トリアシルグリセロール症
 - 脂肪細胞における、リポタンパク質リパーゼによるキロミクロン、VLDLの分解が不十分

2型糖尿病：臓器間の関係

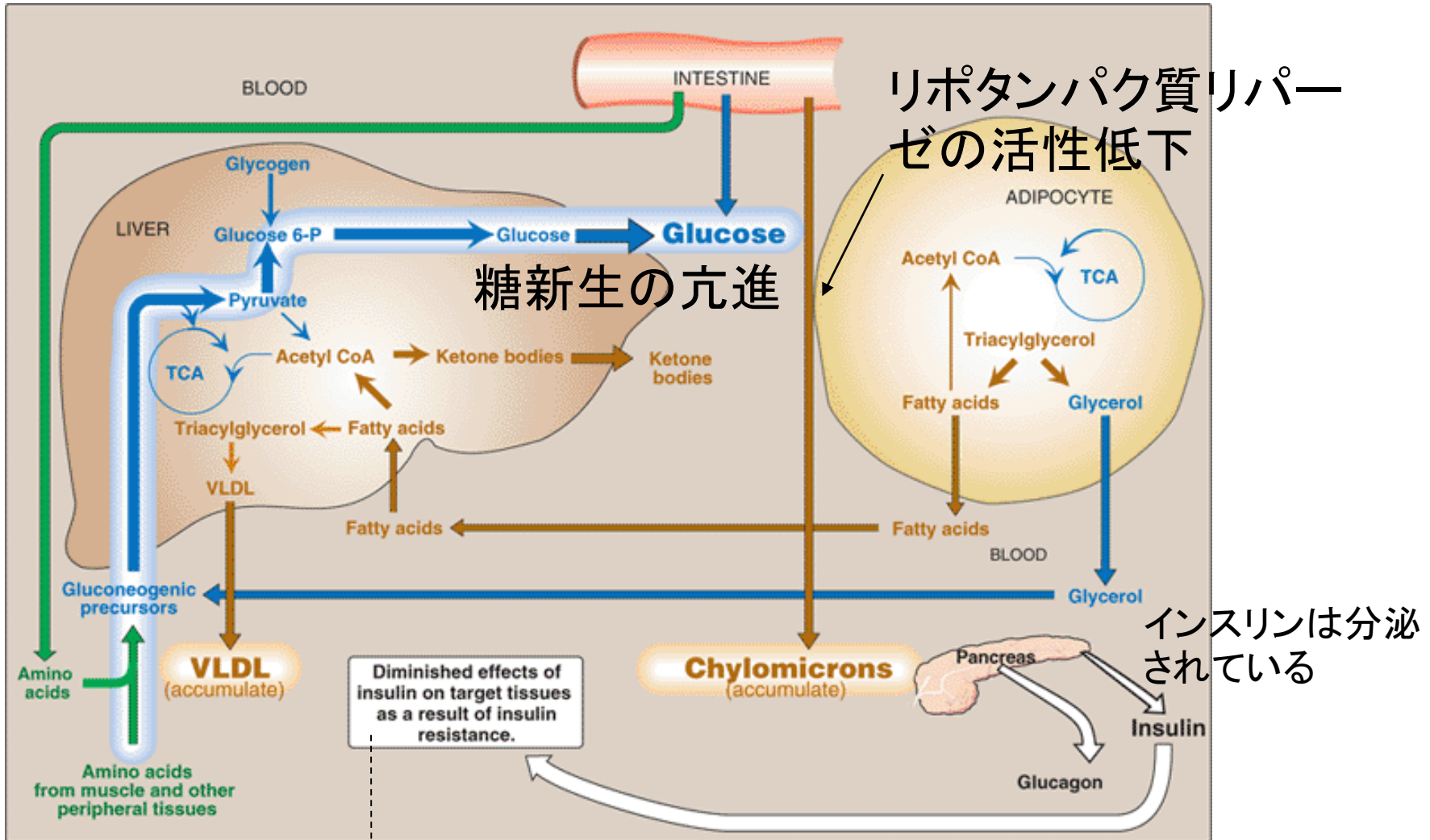
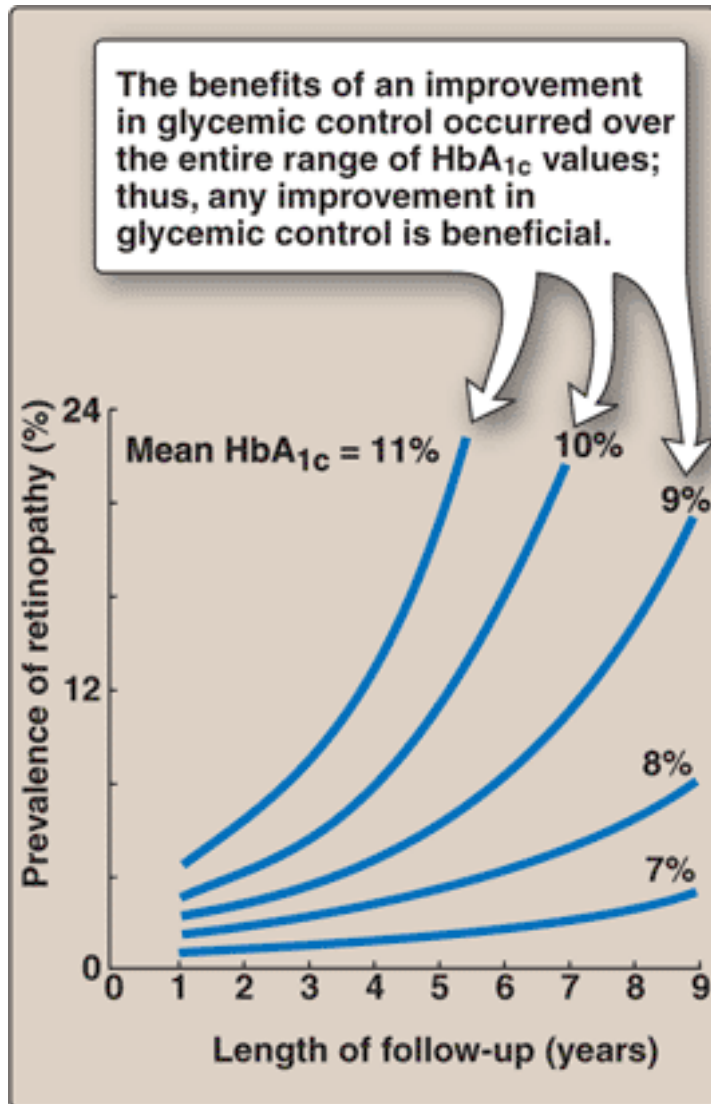


図25. 10
 インスリン抵抗性→標的臓器(特に肝臓と脂肪組織)におけるインスリン効果の減少²²

2型糖尿病：治療

- 目標：血糖値を正常とされる限界値以下に維持すること
 - 長期にわたる合併症の進行を防ぐ
 - 微小血管合併症（網膜症、腎障害）
 - 大血管合併症（循環器疾患）
- 体重減少、運動、食事改善
- 血糖降下薬、インスリン療法

2型糖尿病：慢性的経過

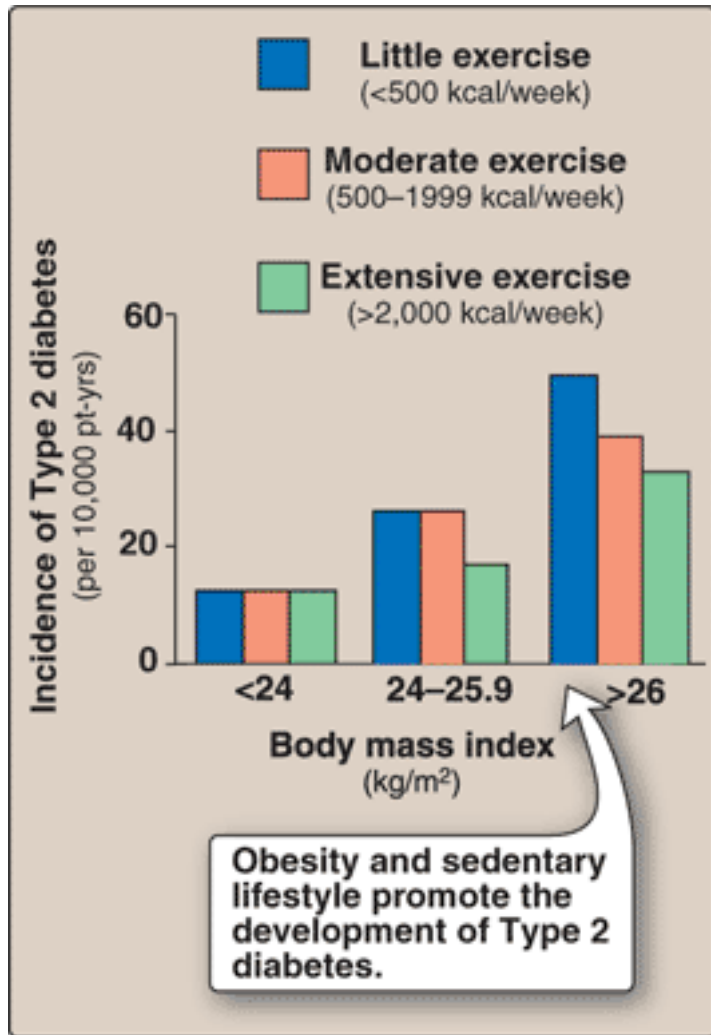


高血糖を是正するほど、合併症の頻度が低くなる

左図(図25. 11)は、高血糖の改善の結果HbA_{1c}が低下すると、網膜症の発症が低下することを示している。

2型糖尿病：予防

肥満と座位中心の生活により2型糖尿病の発症のリスクが高まる



青：ほとんど運動しない(<500kcal/週)
茶：中等度の運動(500~1999kcal/週)
緑：多くの運動(>2000kcal/週)

縦軸：2型糖尿病発症率(1万人・年あたり)

横軸：Body Mass Index (kg/m²)

肥満度の評価

- Body Mass Index (BMI)
 - = 体重(kg)/身長(m)^2
- 正常値: 19.5~25.0
- 25~29.9: 標準体重超過
- 30以上: 肥満

脂肪蓄積部位による分類

- リンゴ型
 - 腹部に蓄積
 - 男性に多い
 - 腹部(上半身)肥満ともいう
 - ウエスト/ヒップ比: 女性では0.8以上、男性では1.0以上
 - 高血圧症、インスリン抵抗性、糖尿病、血中脂質異常、冠動脈性心疾患の危険性が増す。
- 西洋ナシ型
 - 下半身、腰部や臀部に蓄積
 - 女性に多い
 - 臀部(下半身)肥満
 - ウエスト/ヒップ比: 女性では0.8以下、男性では1.0以下
 - 基本的に健康、女性では普通

脂肪細胞

- 大きさと数：肥満の発生に関係
 - サイズの拡大→増殖
 - 一度増えた脂肪細胞は小さくはなっても数は減少しない
- 腹部脂肪細胞
 - 臀部脂肪細胞より大きく代謝回転率が高い
 - ホルモン感受性が高い→動員が容易→減量しやすい
 - 肝臓に対して門脈を介して直接的に影響する
- 臀部脂肪細胞
 - 遊離脂肪酸はまず体循環に入るので、肝臓に直接的な影響を及ぼしにくい。

体重調節

- 遺伝の影響
- 環境及び行動の影響

肥満の分子メカニズム

- 脂肪組織ホルモン
 - レプチン
 - アディポネクチン、レジスチン
- その他のホルモン
 - グレリン
 - コレシストキニン
 - インスリン

代謝の変化

- メタボリックシンドローム
 - 耐糖能低下、インスリン抵抗性、高インスリン血症、血中脂質異常
 - 糖尿病や心血管系疾患の発症率が有意に上昇
- 血中脂質異常
 - インスリン抵抗性→ホルモン感受性リパーゼ活性上昇→血中脂肪酸濃度上昇
 - VLDL上昇、HDL低下

肥満と健康

- やせすぎでも死亡率増加
- 74歳以上ではBMIと関連疾患の罹患率とは関係なくなる
- 肥満者の減量効果：血圧、血清TAG,血糖値の低下をもたらす。
- 座位を中心とするライフスタイルのほうが軽度の肥満よりも死亡率に関係があるという見解もある。

減量

- エネルギーバランスを負にすることがまず重要
 - 食事療法
 - 栄養素構成には基本的に関係ない
- 運動
 - エネルギーの消費
 - 心肺系を整え、心血管疾患のリスクを減らす
- 薬物療法、外科手術←重度の肥満のみが対象