〈連 載〉 症例検討

脂質代謝異常症 への 多角的アプローチ 124

不安定な体重は2型糖尿病発症リスクを高めるか?

新潟大学医学部・大学院医歯学総合研究科生活習慣病予防検査医学講座 特任准教授 児玉 暁

はじめに

分子生物学が主流である現在においても、数多く存在する糖尿病発症危険 因子を一つひとつ解き明かす疫学研究は、糖尿病予防診療の発展の礎となる きわめて重要な基礎研究である. 肥満 が古くから知られる2型糖尿病(以下、 糖尿病と略記)発症の最大危険因子の一 つであるが¹⁾、肥満に加えて、体重変化 も糖尿病発症リスクを修飾する要因で あり、成人における体重増加は、肥満 度とは独立して、糖尿病発症リスクを 高めることが知られている²⁾.

逆に減量(肥満のコントロール)は糖尿病予防に重要であり、体重減少量と糖尿病発症リスク低下度との間には相関関係が認められる³⁾.しかしながら、一般に、減量した体重を維持することはきわめて困難であり、減量した体重が元に戻る(体重再増加、weight regain)ことがほぼ不可避的であり⁴⁾、減量と再増加を繰り返す(ウエイトサイクリング.

weight cycling)ことで結果的に大きな 体重変動 (weight fluctuation) が生じ る. このような不安定な体重自体が. 肥 満の有無にかかわらず、心血管疾患をは じめとする多くの疾病発症リスクを高め ることが示唆されてきた⁵⁾. しかしなが ら、糖尿病に関しては、大きな体重変 動がその発症リスクを高めるかどうかに ついては一定した疫学的知見が得られて いない. 減量が不可避的に体重再増加 を伴うことを鑑みれば、体重変動が糖尿 病発症関連因子であるかという問題は. 糖尿病予防指導において. 減量を推進 すべきであるかどうかという根源的な問 題を含んでいるため、糖尿病予防診療に とっても、この問題について一定の結論 を下す(エビデンスを示す)ことは、き わめて重要であると考えられる.

本稿では、エビデンスの確立に重要な研究手法の一つであるメタ解析手法を通じて、体重変動と糖尿病発症との関連性を検討したこれまでのすべての疫学データを網羅的に探索し、この関連性の有無(定性的)、大きさ(定量的)につい

て評価を行った研究を紹介する6.

不安定な体重が糖尿病発症につながることを示唆する動物実験

Weight cyclingを繰り返したマウス は、weight cyclingをしていないマウ スと比較して、脂肪組織において、炎 症脂肪である CD4 (+). CD8 (+) T 細胞とさまざまなサイトカイン遺伝子 の発現上昇が認められ. 脂肪組織にお ける免疫応答の亢進が糖尿病をはじめ とするさまざまな代謝異常を引き起こ すことが示唆される⁷⁾. また. 別の実験 で、weight cyclingを繰り返して肥満 に至ったラットでは、weight cycling をしていない肥満ラットに比べ、イン スリン抵抗性と逆相関関係にあるリポ 蛋白リパーゼ活性が低下しており. weight cycling 自体が肥満とは独立に 糖尿病発症リスクを高めるインスリン 抵抗性を惹起することが示唆される8).

98 (222) The Lipid Vol. 29 No. 2 2018-4

SAMPLE