

米飯負荷による血糖変動曲線の日内変動の検討

中 島 英 洋 *

大阪青山大学 健康科学部 健康栄養学科

Diurnal variation in blood glucose response to rice intake

Hidehiro NAKAJIMA

Department of Health and Nutrition, Faculty of Health Science,
Osaka Aoyama University

Summary Postprandial hyperglycemia is associated with an increased risk of macrovascular disease, and lowering postprandial blood glucose is expected to reduce vascular events. This study evaluated the diurnal glucose profiles response to rice intake in healthy Japanese adults in an attempt to help control the postprandial hyperglycemia.

Diurnal variation in the glycemic response to rice intake was studied in 12 healthy subjects. The subjects ingested standard rice meals (200 g: carbohydrate 69.4 g), in the morning (9:00 AM), afternoon (12:30 PM), and evening (4:30 PM) on separate days. Blood glucose concentrations were measured immediately before and for 2 hours after the meal with a self-monitoring kit for blood glucose.

Postprandial peak blood glucose concentrations were highest in the morning (morning 139 ± 21 mg/dL, afternoon 134 ± 25 mg/dL, evening 115 ± 15 mg/dL; morning vs evening $p < 0.05$, afternoon vs evening $p < 0.05$). The sharp rise in blood glucose observed in the morning attenuated gradually with time of the day (blood glucose rise after 30 min: morning 58.5 ± 23.6 mg/dL, afternoon 43.5 ± 20.3 mg/dL, evening 34.8 ± 23.0 mg/dL; morning vs evening $p < 0.05$).

These data suggested that the postprandial glucose excursion response to rice intake was in the order of morning>afternoon>evening.

Keywords: diurnal variation, blood glucose, rice
日内変動、血糖、米飯

緒 言

糖尿病の血管合併症は、細小血管障害(網膜症、腎症、神経症)と大血管障害(脳動脈、冠動脈、末梢動脈)に分けられる。従来、糖尿病の治療は、空腹時血糖値に焦点が置かれ、空腹時血糖値やヘモグロビン A1c (HbA1c) を指標に血糖管理を行ってきた。空腹時血糖値や HbA1c を改善することにより細小血管合併症の発症や進展は抑制されたが^{1, 2)}、一方、生命予後に直結する虚血性心疾患や脳血管障害といった大血管合併症の抑制には十分な効果が得られていない^{3, 4)}。近年、食後の急激な血糖値上昇が大血管合併症の発症や進展に関与し^{5, 6)}、さらに食後高血糖を抑制することにより大血管合併症が半減することが報告された^{7, 8)}。また、たとえ糖尿病と診断されていなくても食後高血糖が存在すれば心血管系に悪影響を及ぼし^{7, 8)}、一度の食後血糖上昇であっても血管内皮を障害することが示された⁹⁾。したがって大血管障害の発症進展の予防には、食後高血糖をコントロールすることが肝要であり、耐糖能異常を早い段階に捉え、食事による血糖値の日内変動を最小限にする必要がある^{10, 11)}。しかし同じような空腹時血糖値や HbA1c を示していても 24 時間血糖変動は個体ごとに様相は異なり、血糖上昇の回数や時間は大きな個人差が見られる¹²⁾。さらに同じ食事であっても、運動、睡眠、身体的・精神的ストレス¹³⁻¹⁵⁾ や食事時間などの影響を受けることが知られている¹⁶⁾。そのため耐糖能の日内変動を正確に把握することは有意義であると考えられる。

耐糖能の日内変動については 1960 年代後半より主に欧米からの報告がみられる^{17, 18)}。健常者では午前より午後の耐糖能が悪化したとするものが多い^{17, 19-21)}。一方、3 食間で大きな違いが見られなかったとする報告や^{18, 22)}、朝食後に最も高い食後血糖値が見ら

れたとする報告もある²³⁾。また肥満者^{22, 24)} や耐糖能異常者^{17, 25)}、2 型糖尿病患者^{26, 27)} では、健常者とは逆に朝食後の耐糖能が昼食後または夕食後の耐糖能より悪化しているという報告もある。しかし日本人を含むアジア人は欧米人と比較してインスリン分泌能が低いことや²⁸⁾、食後の血糖変動は食事に含まれる糖質の量や質に影響されるため²⁶⁾、日本人での調査が望ましいが、現在のところ日本人における研究は限られている^{29, 30)}。

したがって日本人が米飯を摂取した際の耐糖能の日内変動を明らかとし、食後血糖変動を抑制すよう対処することは、米飯を主食とする日本人において血糖上昇による血管障害を予防するために有用と考えられる。そこで本研究では健常な日本成人に朝食、昼食、夕食に米飯を負荷し、食後血糖変動を検討することにより、米飯による耐糖能の日内変動を明らかにすることを目的とした。

方 法

1) 実験対象

健康な大学生 12 名(男性 2 名、女性 10 名、年齢 21 歳、身長 159 ± 7.3 cm、体重 50 ± 6.9 kg、BMI 20 ± 1.8) を対象とした。被検者には糖尿病や重篤な疾患の既往はなく、また実験期間中の薬物の服用は避けるように指示した。

2) 実験方法

血糖値測定に際し、無菌化包装米飯 200 g (サトウのごはん、サトウ食品、新潟) を摂取した。米飯摂取にあたっては、味付けの目的で、ふりかけ 1 パック(1.7 ~ 2.3 g、おとなのふりかけミニ、永谷園、東京) を添加した。実験食の組成は表 1 に示した。

表 1 実験食の組成

| 無菌化包装米飯 | | ふりかけ | |
|---------|-----------------|------------|-------------------|
| サトウのごはん | 1 パック(200 g)あたり | おとなのふりかけミニ | 1 袋(1.7~2.3 g)あたり |
| エネルギー | 302 kcal | エネルギー | 5~8 kcal |
| 水分 | 125.4 g | たんぱく質 | 0.2~0.5 g |
| たんぱく質 | 4.2 g | 脂質 | 0.03~0.2 g |
| 脂質 | 0.8 g | 炭水化物 | 0.9~1.3 g |
| 炭水化物 | 69.4 g | ナトリウム | 96~145 mg |
| 灰分 | 0.2 g | 食塩相当量 | 0.24~0.4 g |
| ナトリウム | 1 mg | | |
| 食塩 | 0.02 g 未満 | | |

健康人に炭水化物負荷を繰り返した場合、二回目の負荷時の血糖上昇は初回より低下する効果があることが知られている (Staub-Traugott 効果³¹⁾ またはセカンド・ミール効果³²⁾)。この効果のため、実験を同日に3食とも行くと、実験食は主に炭水化物であるため、互いに実験食の影響をうけ、結果が日常の血糖変動とは異なったものとなる可能性がある。これを避けるために、実験は朝食、昼食、夕食を異なった日に行い、実験前夜および当日は、実験食以外は日常的な食事を摂取した。いずれの食事においても食前は4時間以上絶食し、朝食は9時、昼食は12時30分、夕食は16時30分より実験を開始した。血糖値測定中は実験用米飯と水または緑茶以外の飲料、食事、間食の摂取は禁止し、出来るだけ安静な姿勢で座席についているようにした。

実験食は10分以内に摂取し、食事時間の開始は実験食の最初の一口を食べた時点とした。血糖値は摂取前(絶食時)、摂取後30分、60分、120分に測定した。

3) 血糖測定キット

血糖測定には、グルコースオキシダーゼ酵素電極法による自己検査用グルコース測定器(測定器:メディセーフミニ GR-102、測定用チップ:メディセーフチップ MS-GC30、テルモ、東京)を用いた。採血・測定は、穿刺ペン(メディセーフファインタッチ、テルモ、東京)に装着した穿刺針(メディセーフ針、テルモ、東京)で指先を穿刺し、血液を一滴絞り出し、センサーの先端に血液を接触させることにより、被験者自身が行った。

4) 血糖反応曲線下面積 (area under the curve : AUC) 算出

Total AUC(血糖曲線下全面積)および incremental AUC(血糖上昇曲線下面積)を Wolever の方法^{33, 36)}に従い算出した。Total AUC は血糖値 0 mg/dL を基線とし、食前から摂取後 120 分までの血糖曲線との間の面積を求めた。また incremental AUC は食前血糖値から水平に引かれた基線と食前から摂取後 120 分までの血糖曲線との間の面積を求めた。従って incremental AUC では食前血糖より低い血糖値の部分は含まれないことになる。面積の算出は台形法により行った。

5) 統計学的処理

測定値は平均値±標準偏差(mean±SD)で示した。検定には重複測定分散分析を用い、統計的に有意差

が見られた場合は、多重比較を Student-Nieman-Keuls 法で行った。有意水準は両側検定で 5% 未満 ($p < 0.05$) とした。

結 果

1) 食後血糖変動と測定時間

図1に被験者全員の血糖値を測定時刻ごとに平均をとった朝食、昼食、夕食の血糖変動曲線と測定時刻を示した。各食の平均血糖変動曲線は、朝食後30分の9時30分、昼食後1時間の13時30分、夕食後30分の17時にピークとなった。血糖変動曲線がピークとなった時の平均血糖値(朝食139±21 mg/dL、昼食134±25 mg/dL、夕食115±15 mg/dL)を結ぶ近似直線(破線: $y = -76.5x + 171.9$, $R^2 = 0.88$)を引くと、近似直線は右下がりとなり、ピーク時の平均血糖が朝食、昼食、夕食に向かい低下する傾向が認められた。

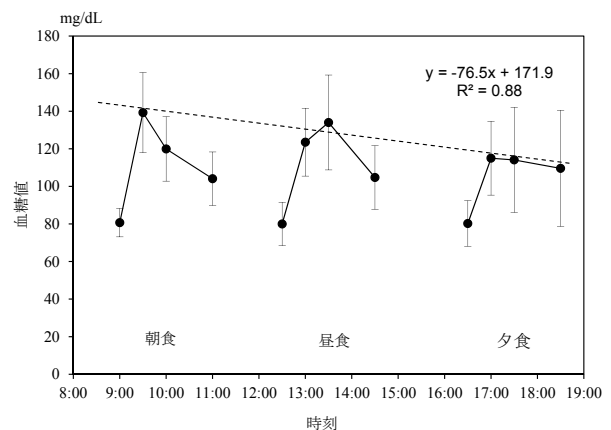


図1 各食の血糖変動曲線の一日の動き

2) 平均血糖変動曲線ピーク時における血糖上昇幅

各食後の血糖値上昇幅を、図1の空腹時血糖値と平均血糖変動曲線がピークとなった時(朝食後30分、昼食後60分、夕食後30分)の血糖値の差で評価した。図2に食前血糖値(a)とピーク時血糖値(b)、ピーク時血糖上昇幅(c)を示した。

食前血糖値は3食間でほぼ同じであった(朝食後: 80.7 ± 7.6 mg/dL、昼食後: 80.0 ± 11.5 mg/dL、夕食後: 80.3 ± 12.1 mg/dL)(図2 a)。一方、ピーク時血糖値は、朝食 (139.3 ± 21.3 mg/dL) に対し、昼食後 (134.0 ± 25.3 mg/dL) はわずかに低下したに過ぎなかったが、夕食後 (115.0 ± 19.6 mg/dL) は朝食後に対して

統計学的に有意な低下を示した ($p < 0.05$)。さらに夕食後は昼食後に対しても有意な低下を示した ($p < 0.05$) (図 2 b)。ピーク時血糖上昇幅は、昼食後 (54.0 ± 31.7 mg/dL) は、朝食後 (58.6 ± 23.6 mg/dL) に対しわずかな低値であったにすぎなかったが、夕食後 (34.8 ± 23.0 mg/dL) は朝食後に対し有意な低値を示した ($p < 0.05$)。また夕食後は昼食後に対しても低値となる傾向を示した (図 2 c)。

したがって食後の血糖値上昇幅は、朝食後 > 昼食後 > 夕食後となる傾向が認められ、特に朝食後は夕食後に比し有意な高値となった。

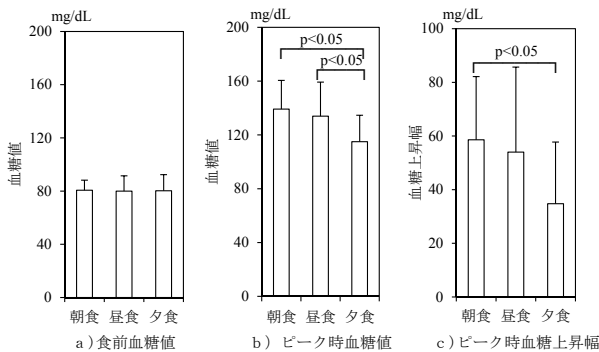


図 2 平均血糖変動曲線のピーク時血糖値

3) 血糖上昇速度

各食後の血糖上昇速度を摂食後 30 分間の血糖上昇幅 (食後 30 分血糖値と食前血糖値の差) で評価した。図 3 に食後 30 分血糖値 (a) と食後 30 分の血糖上昇幅 (血糖上昇速度) (b) を示した。

図 2 a に示した様に食前血糖値はほぼ同じであったにもかかわらず、食後 30 分血糖値では、朝食後 (139.3 ± 21.3 mg/dL) は、昼食後 (123.5 ± 18.1 mg/dL) および夕食後 (115.0 ± 19.6 mg/dL) に対し有意な高値を示した (昼食 $p < 0.05$ 、夕食 $p < 0.01$)。また昼食後は夕食後に対しやや高値となった (図 3 a)。

血糖上昇幅では、朝食後 (58.5 ± 23.6 mg/dL) は昼食後 (43.5 ± 20.3 mg/dL) に対しやや高値を示し、夕食後 (34.8 ± 23.0 mg/dL) に対しては有意な高値を示した ($p < 0.05$)。昼食後は夕食後より高値をとる傾向が見られた (図 3 b)。

したがって摂食後血糖上昇速度も、朝食後 > 昼食後 > 夕食後となる傾向が認められ、特に朝食後は昼食や夕食に比し有意に速いことが示された。

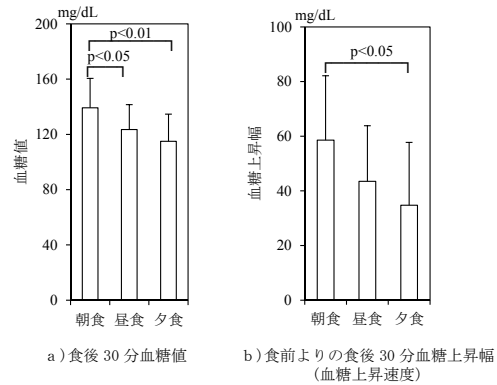


図 3 食後 30 分血糖値

4) 血糖下降幅

各食後の血糖値下降幅を平均血糖変動曲線ピーク時血糖値と食後 120 分血糖値との差 (朝食: 朝食後 30 分と 120 分の差、昼食: 昼食後 60 分と 120 分の差、夕食: 夕食後 30 分と 120 分の差) で評価した。図 4 に食後 120 分血糖値 (a)、血糖ピーク値から食後 120 分の血糖下降幅 (b) を示した。

食後 120 分血糖値は、夕食後が朝食後、昼食後よりわずかに高値であったが統計学的有意差とはならなかった (図 4 a)。ピーク時血糖値からの食後 120 分の血糖下降幅は、夕食後 (5.4 ± 25.6 mg/dL) は朝食後 (35.2 ± 25.1 mg/dL) および昼食後 (29.3 ± 28.6 mg/dL) に対し有意な低値を示した ($p < 0.05$)。一方、昼食後は朝食後に対しわずかに低値であった (図 4 b)。

したがって、ピーク時血糖値よりの血糖値下降は、朝食後 > 昼食後 > 夕食後となる傾向が認められ、特に夕食後の血糖下降は緩徐で、血糖は夕食後には朝食後、昼食後に比較し長時間同じ血糖値に留まっていた (図 1)。

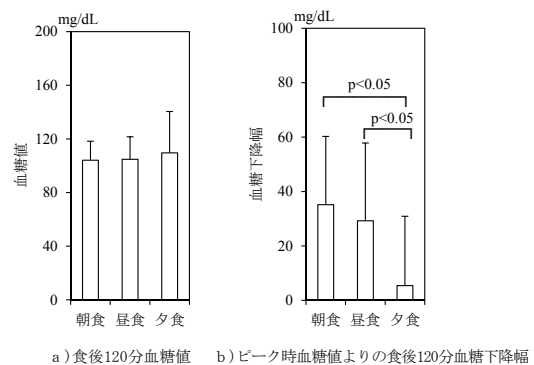


図 4 食後 120 分血糖値

5) 食前から食後 120 分の平均血糖および平均変動量

Total AUC は食前から食後 120 分の血糖値の平均に、incremental AUC は平均血糖変動量に相当するが 33)、図 5 に total AUC(a) と incremental AUC(b) を示した。

Total AUC では、夕食後は朝食後および昼食後に比しやや低値を示したが、3 者間で有意差は認められなかった(朝食後 $13,906 \pm 1,305$ (mg/dL)・min、昼食後 $14,078 \pm 1,542$ 、夕食後 $13,075 \pm 2,503$)(図 5 a)。また increment AUC でも、夕食後は朝食後および昼食後に比しやや低値を示したが、3 者間で有意差は認められなかった(朝食後 $4,209 \pm 1,699$ (mg/dL)・min、昼食後 $4,525 \pm 2,106$ 、夕食後 $3,475 \pm 2,916$)(図 5 b)。

したがって食前から食後 120 分の平均血糖および平均変動量は、夕食後はやや低いものの、3 食間で大きな差は認められなかった。

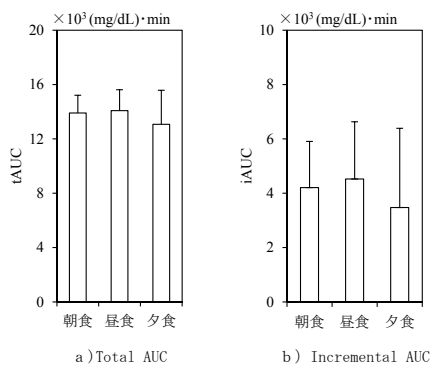


図 5 食前から食後 2 時間の血糖曲線下面積 (AUC)

考 察

1) 米飯摂取後の食後血糖変動は朝食後>昼食後>夕食後

血糖上昇の速度および上昇幅を表す、血糖ピーク値(図 2 b)、血糖ピーク時上昇幅(図 2 c)、血糖上昇速度(食後 30 分血糖上昇幅:図 3 b)のいずれの評価項目においても、朝食での米飯摂取後は昼食後、夕食後よりも高値をとり、特に夕食後との間には有意差を認めた。このことより朝食後は朝食、昼食、夕食の中で最も血糖上昇速度は急速で上昇幅も大きいことが推測された。また朝食後と昼食後の比較では、血糖ピーク値(図 2 b)、血糖ピーク時上昇幅(図 2 c)は、朝食後に比し昼食後はわずかな低下を認めたに過ぎないが、しかし食後 30 分血糖値(図 3 a)は有意な低値を示し、また血糖上昇速度(図 3 b)も低値をとる

傾向が認められた。このことより昼食後は、血糖上昇幅は朝食後と大差はないが、上昇速度は緩徐になると考えられた。さらに夕食後は、食後血糖ピーク値(図 2 b)、血糖ピーク時上昇幅(図 2 c)、食後血糖上昇速度(図 3 b)に加え、血糖ピーク値からの下降幅(図 4 b)も 3 食間で最も低値をとり、夕食後は、3 食間で最も血糖上昇速度は緩徐で上昇幅も小さく、長時間同じ血糖値に停滞すると考えられた。これらより食後血糖値の変動速度および変動幅は朝食後>昼食後>夕食後であると考えられた。

2) 米飯摂取後の血糖変動は 2 型糖尿病患者や耐糖能異常者に似る

欧米からの報告では、朝、昼、夕に同一量(75g または 50g)のブドウ糖や同一の混合食(炭水化物、タンパク質、脂質が含まれ、栄養組成、熱量は 3 食とも同一)を摂取した場合は、若年健常者では、耐糖能は朝方から夕方にかけて低下し、したがって食後血糖は夕食の方が朝食より上昇しやすいことが指摘されている。その原因としては、朝から昼、夕に向けての体組織でのブドウ糖利用低下、インスリン感受性低下やインスリン分泌能の低下・遅延が推測されている¹⁶⁾。一方、肥満者や耐糖能異常者、2 型糖尿病患者では、耐糖能は逆に朝方から、昼、夕に向けて上昇し、朝食後の血糖値が最も高くなる傾向がある。そしてその原因として朝から昼、夕に向けインスリン感受性が改善することが推測されている¹⁶⁾。しかし日本人含むアジア人では、欧米人と比較しインスリン分泌能が低く、インスリン分泌絶対量は米国白人の約 1/2 程度で²⁸⁾、特に食後早期のインスリン追加分泌が低下し、急峻な食後血糖上昇をきたしやすい特性がある³⁵⁾。したがって耐糖能の日内変動に関しては日本人での研究を参照する必要がある。しかしながら日本人およびアジア人での研究は限られ、日常生活の中で通常の食事を摂取した朝、昼、夕の食後の血糖変動(熱量、組成は 3 食で異なる)の報告はあるが、欧米や本研究の様に同一食やブドウ糖経口摂取を朝、昼、夕に繰り返した結果の報告は見られない。日常生活の中で朝、昼、夕の通常の食事後に血糖変動を検討した研究では、朝食後より昼食後または夕食後に血糖値上昇が顕著であったことが報告されている^{29, 30, 36, 37)}。一方、耐糖能異常や 2 型糖尿病の日本人およびアジア人での日常生活における通常食後の血糖上昇は、朝食後の方が昼食後や夕食後より顕著であったことが報告されている^{30, 38, 39)}。したがって、本研究の結果は日本人やアジア人

での耐糖能異常・2型糖尿病に近いものとなった。しかし欧米人の研究で、健常者であっても、日常食で行った食後血糖の日内変動の測定で、朝食後の血糖上昇が最も顕著であった報告もある²³⁾。

また食後の血糖変動は食事の量や組成に依存し、特に炭水化物の単独負荷では他の栄養素との混合食より著しく食後血糖は上昇することが明らかになっている^{20, 40, 41)}。本研究では、通常食で行った日本人、アジア人での研究と異なり、含有する栄養素の大部分が炭水化物である米飯(表1)を朝、昼、夕に負荷した。この米飯単独食と通常食の違いが、結果の差異を生んだのではないかと推測している。さらに内田ら⁴²⁾は、日本人若年健常者で行った研究で、米飯食(おにぎり2個;炭水化物75.2g)とパン食(ロールパン3個;炭水化物59.4g)と比較し、米飯食が有意に食後血糖を上昇させたことを報告している。また筆者らの研究⁴³⁾でも、本研究で用いた米飯負荷(炭水化物69.4g)と50g経口ブドウ糖負荷と比較し、食後血糖ピーク値、ピーク到達時間は両者でほぼ同じであったが、ピーク後の血糖値低下は米飯で遅れることを示した。これらより米飯は他の炭水化物と比較し、負荷後の血糖変動量が大きいことが推測された。このことも本研究での結果が日本人・アジア人の健常者ではなく2型糖尿病患者や耐糖能異常者での結果に似たものにした原因の一つと推測している。

3) 米飯摂取後血糖変動が朝食後>昼食後>夕食後となる機序の推定

食後血糖上昇はインスリン追加分泌、肝臓の糖放出抑制・取り込み増加、全身での糖取り込み増加により調節されており、これらのいずれが変化しても本研究で得られたような結果を生じうる⁴⁴⁾。さらに日内リズムを示すコーチゾル、成長ホルモン、カテコラミンなどのインスリン拮抗ホルモンの影響も考慮される¹⁶⁾。しかしながら本研究では食後血糖測定のみしか行っていないため、米飯摂取後血糖変動が朝食後>昼食後>夕食後となる機序を特定することは困難である。

現時点で、筆者は機序として次の仮説を立てている。本研究では血糖ピーク時上昇幅(図2c)、血糖上昇速度(図3b)は朝食後に最も高値であった。一方、食後120分血糖値(図4a)は3食間で有意差は見られず、食後120分間全体の平均血糖や平均変動量に相当する血糖曲線下面積(tAUCおよびiAUC)でも3食間(図5a、b)で有意差は見られなかった。

このことより本研究で見られた朝から昼、夕に向かう食後血糖ピーク値の低下は、食後血糖変動全体の低下というより、食後早期の血糖上昇の急峻な立ち上がり抑制されたことが主な原因であると考えた。また食後のブドウ糖の血中へ取り込みは朝、昼、夕でほぼ同一であり、食後血糖変動の違いは主にインスリン感受性、分泌能の変動に依存することが明らかにされている²¹⁾。したがって、本研究で見られた朝から昼、夕に向かう食後早期の血糖上昇の抑制は、日本人で低下しているインスリン初期分泌能^{28, 35)}が朝から昼、夕に向かい改善することが原因ではないかと仮説を立てている。この仮説の検証には血糖測定と同時に血漿インスリン濃度測定が必須で、今後、血糖値だけではなく血漿インスリン濃度の測定、さらには肝臓や末梢組織での糖の利用率やコーチゾル、成長ホルモン、カテコラミン等のインスリン拮抗ホルモンの測定も必要と考えている。

4) 米飯摂取後の大血管障害を予防するためには

本研究により、米飯摂取により日本人では健常者であっても朝食後には食後血糖上昇が顕著となる可能性があることが認められた。糖尿病と診断されていなくても食後高血糖の抑制が大血管障害の発生・進展の防止につながることで^{7, 8)}、朝食後の血糖上昇を抑制することが望ましい。したがって米飯摂取の注意点として挙げられることは、特に米飯により血糖が上昇しやすい朝食時には、おにぎりのみといったような米飯単独の摂取を避け、食後血糖上昇を抑制することが明らかにされている食物繊維を同時に摂取することや、また炭水化物へのタンパク質や脂肪の混入が食後の血糖上昇を抑制することより栄養素バランスの良い食事に努めることが推奨される^{13, 14)}。

5) まとめ

食後血糖上昇は大血管障害のリスクを増大し、食後血糖変動の抑制は血管障害の発症を予防する。本研究は、食後の血糖上昇をコントロールするために、健常日本成人が米飯を摂取した際の食後血糖の日内変動を検討することを目的とした。

健常成人12名(男性2名、女性10名、年齢21歳)を対象に、同一米飯を異なった日の朝、昼、夕に負荷し、食後血糖変動を測定した。

血糖変動曲線の血糖ピーク値は、朝食後が昼食後、夕食後に比較し、最も大きく(朝食vs夕食 $p<0.05$ 、昼食vs夕食 $p<0.05$)、血糖上昇速度も朝食後が最も高

値であった(朝食 vs 夕食 $p < 0.05$)。さらに朝食後の急峻な血糖上昇は、夕食に向かって軽減した。したがって食後血糖値の変動速度および変動幅は朝食後 > 昼食後 > 夕食後であることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるに当たり、筆者研究室に所属し、本研究に協力頂いた学生諸君(2007-2008年:中井麻美君、西岡美和子君、藤森麻里榮君、宝谷美智子君、田島明日実君、2008-2009年:吉江弘樹君、中沢翔太君、赤土知佳君、海尻真理君、松尾加澄美君、吉岡由佳里君、吉崎結城君)に深謝致します。

文 献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993, 329, 977-86.
- 2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ.* 1998, 317, 703-13.
- 3) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008, 358, 2545-59.
- 4) The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008, 358, 2560-72.
- 5) DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001, 161, 397-405.
- 6) Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Balkau B, Iwamoto Y, Tajima N; International Diabetes Epidemiology Group; DECODA Study Group. Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia.* 2000, 43, 1470-5.
- 7) Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke.* 2004, 35, 1073-8.
- 8) Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J.* 2004, 25, 10-6.
- 9) Shimabukuro M, Higa N, Takasu N, Tagawa T, Ueda S. A single dose of nateglinide improves post-challenge glucose metabolism and endothelial dysfunction in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2004, 21, 983-6.
- 10) 島袋充生, 山川研, 益崎裕章, 佐田政隆. 食後高血糖と血管内皮機能. *月刊糖尿病.* 2011, 3, 39-46.
- 11) 坂東泰子, 室原豊明. 食後高血糖と循環器疾患. *月刊糖尿病.* 2011, 3, 16-22.
- 12) Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev.* 2010, 31, 171-82.
- 13) 中島英洋, 吉江弘樹, 中沢翔太, 赤土知佳, 海尻真理, 松尾加澄美, 吉岡由佳里, 吉崎結城. 行動負荷の翌朝食後血糖変動への影響. *大阪青山大学紀要.* 2011, 4, 63-70.
- 14) 中島英洋, 吉江弘樹, 中沢翔太, 赤土知佳, 海尻真理, 松尾加澄美, 吉岡由佳里, 吉崎結城. 慢性期糖尿病合併症の予防・軽減のための研究(2) —運動負荷タイミングの食後血糖変動に対する影響—. *大阪青山大学紀要.* 2010, 3, 21-6.
- 15) 中島英洋, 笠間基寛, 中井麻美, 西岡美和子, 藤森麻里榮, 宝谷美智子. 慢性期糖尿病合併症の予防・軽減のための研究—運動強度の食後時間変動に対する影響—. *大阪青山大学紀要.* 2009, 2, 9-17.
- 16) Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev.* 1997, 18, 716-38.
- 17) Jarrett RJ, Keen H. Diurnal variation of oral glucose tolerance: a possible pointer to the evolution of diabetes mellitus. *Br Med J.* 1969, 2, 341-4.
- 18) Malherbe C, de Gasparo M, de Hertogh R, Hoet J. *Osaka Aoyama University, 2012. vol.5*

- JJ. Circadian variations of blood sugar and plasma insulin levels in man. *Diabetologia*. 1969 5, 397-404.
- 19) Van Cauter E, Shapiro ET, Tillil H, Polonsky KSCircadian modulation of glucose and insulin responses to meals: relationship to cortisol rhythm. *Am J Physiol*. 1992, 26, E467-75.
- 20) Service FJ, Hall LD, Westland RE, O'Brien PC, Go VLW, Haymond MW, Rizza RA. Effects of size, time of day and sequence of meal ingestion on carbohydrate tolerance in normal subjects. *Diabetologia*. 1983, 25, 316-21.
- 21) Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, Levine JA, Bharucha AE, Rizza RA, Basu R, Carter RE, Cobelli C, Kudva YC, Basu A. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes*. 2012, 61, 2691-700.
- 22) Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest*. 1988, 81, 442-8.
- 23) Freckmann G, Hagenlocher S, Baumstark A, Jendrike N, Gillen RC, Rössner K, Haug C. Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals. *J Diabetes Sci Technol*. 2007, 1, 695-703.
- 24) Lee A, Ader M, BrayGA, Bergman RN. Diurnal variation in glucose tolerance: cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal weight, but not obese, subjects. *Diabetes*. 1992, 41, 742-9.
- 25) Jarrett RJ, Keen H. Further observations on the diurnal variation in oral glucose tolerance. *Br Med J*. 1970, 4, 334-7.
- 26) Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007, 30, 263-9.
- 27) Peter R, Dunseath G, Luzio SD, Chudleigh R, Roy Choudhury S, Owens DR. Daytime variability of postprandial glucose tolerance and pancreatic B-cell function using 12-h profiles in persons with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2010, 27, 266-73.
- 28) 清野裕. 糖尿病の診断と治療—現状と展望—. *内科学会雑誌*. 2009, 98, 1-4.
- 29) Tsujino D, Nishimura R, Taki K, Miyashita Y, Morimoto A, Tajima N. Daily glucose profiles in Japanese people with normal glucose tolerance as assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009, 11, 457-60.
- 30) 高瀬良子, 稲荷弥生, 三笠玲子. SMBGからの血糖日内変動を考える. *日赤医学*. 2011, 63, 297.
- 31) Bonuccelli S, Muscelli E, Gastaldelli A, Barsotti E, Astiarraga BD, Holst JJ, Mari A, Ferrannini E. Improved tolerance to sequential glucose loading (Staub-Traugott effect): size and mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009, 297, E532-7.
- 32) Wolever TM, Jenkins DJ, Ocana AM, RaoVA, Collier GR. Second-meal effect: low-glycemic-index foods eaten at dinner improve subsequent breakfast glycemic response. *Am J Clin Nutr*. 1988, 48, 1041-7.
- 33) Wolever TM. Effect of blood sampling schedule and method of calculating the area under the curve on validity and precision of glycaemic index values. *Br J Nutr*. 2004, 91, 295-301.
- 34) Wolever TM, Jenkins DJ. The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. *Am J Clin Nutr*. 1986, 43, 167-72.
- 35) 粟田卓也. 2型糖尿病の血糖日内変動とは? 2型糖尿病の血糖日内変動について教えてください. *肥満と糖尿病*. 2010, 9, 239-42.
- 36) 松原朱實, 福谷俊二, 花田薫, 志賀道子, 岩増良雄, 河原博子, 坂本一, 米田登志男, 小田十姉美, 大隈泰志, 室暢彰, 田寺加代子, 吉岡孝行, 丹下富士男. 糖質関連検査項目における生理的変動:HOMA-R, HOMA- β . *生物試料分析*. 2012, 35, 409-14.
- 37) Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, Li Y, Gao X, Luan X, Wang W, Jia W. Reference values for continuous glucose monitoring in Chinese subjects. *Diabetes Care*. 2009, 32, 1188-93.
- 38) Wang JS, Tu ST, Lee IT, Lin SD, Lin SY, Su SL, Lee WJ, Sheu WH. Contribution of postprandial glucose to excess hyperglycaemia in Asian type 2 diabetic patients using continuous glucose monitoring. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011, 27, 79-84.
- 39) 長坂昌一郎, 槌田武史. CGMのすべて—持続血

- 糖モニターの基本と応用—Ⅲ CGM のパターンから学ぶ適切な薬物治療 Q6 2 型糖尿病 (食事・運動療法のみ) ではいつ頃の血糖値が高いですか. 糖尿病レクチャー . 2011, 2, 496-500.
- 40) Nuttall FQ, Gannon MC, Wald JL, Ahmed M. Plasma glucose and insulin profiles in normal subjects ingesting diets of varying carbohydrate, fat and protein content. *J Am Coll Nutr.* 1985, 4, 437-50.
- 41) Brynes AE, Adamson J, Dornhorst A, Frost GS. The beneficial effect of a diet with low glycaemic index on 24 h glucose profiles in healthy young people as assessed by continuous glucose monitoring. *Br J Nutr.* 2005, 93, 179-82.
- 42) 内田あや, 大橋美佳, 中村美保, 松田秀人. 食事が血糖に及ぼす影響—米飯食とパン食の差—. 名古屋文理大学紀要 . 2008, 8, 33-9.
- 43) 中島英洋. 血糖変動におよぼす難消化性デキストリンの影響—ブドウ糖溶液と米飯摂取後の比較—. 大阪青山大学紀要 . 2008, 1, 1-8.
- 44) 河盛隆造. 食後高血糖の臨床的問題. 医学のあゆみ . 2003, 207, 725-31.