

21 章 2 型糖尿病の発症予防

Q 21-1 2 型糖尿病の発症リスクをどのように評価するか？

【ポイント】

- 2 型糖尿病のリスクを評価するために、血糖値や HbA1c を含んだ複数の環境因子に重み付けし組み合わせることで、発症を予測するモデルが開発されている^{1~4)}。2 型糖尿病関連遺伝子群を、環境因子モデルに付加すると発症予測能をさらに向上できる^{5,6)}。

血糖値と HbA1c は 2 型糖尿病の発症予測において最も優れた因子である^{7,8)}。血糖値や HbA1c はともに発症の 10 年前から非発症者よりも高値を示すようになり⁹⁾、空腹時血糖値が 100~125mg/dL と HbA1c 5.7~6.4% の両方を満たす群では両方とも正常な群と比べ、発症リスクが約 30 倍にも上昇するとの報告がある¹⁰⁾。アメリカでは HbA1c 5.7% 以上の対象者は毎年血糖検査を受けるように推奨されている^{a)}。日常臨床で 2 型糖尿病の高リスク者を同定するには、血糖値や HbA1c に加え、肥満¹¹⁾ やメタボリックシンドローム¹²⁾、糖尿病家族歴¹³⁾、血圧や脂質¹²⁾、座位行動時間¹⁴⁾、妊娠糖尿病の既往^{15,16)} を評価することが重要である^{a)}。これに加え検査所見の肝酵素の上昇¹⁷⁾ や脂肪肝の存在^{18,19)}、尿酸高値²⁰⁾、炎症マーカーである C 反応性タンパク (CRP)²¹⁾ や白血球の上昇²²⁾ にも注意が必要である。妊娠糖尿病の既往は、既往のない女性と比べ相対リスク 9.51 とリスクが高く¹⁵⁾、産後の年数別でみると、産後 3 年未満で 5.37、3~6 年で 16.55、6~10 年で 8.20、15 年以上 7.88 と長期にわたり高リスクが続く¹⁶⁾。妊娠糖尿病の既往者は、生涯にわたり少なくとも 3 年毎に血糖検査を受けることが推奨されている^{a)}。

2 型糖尿病の危険因子は複数あり、さらに危険因子ごとにリスクの重みも異なる。そこで危険因子に重み付けし、組み合わせることで、2 型糖尿病の発症予測能を高める方法もある (リスクモデル)^{1~4)}。わが国のリスクモデルは地域¹⁾ や職域^{2,3)}、医療機関⁴⁾ の健診受診者のデータをもとに開発されている。近年の研究で、2 型糖尿病関連遺伝子も多数同定されている。ゲノムワイド関連解析により、最初に 2 型糖尿病関連遺伝子を同定したのは欧米人の研究であったが^{23,24)}、わが国の研究者らが KCNQ1 を追加した^{25,26)}。その後も、アジア人の 2 型糖尿病関連遺伝子が複数同定されている^{27~30)}。同定された遺伝子群を用いてリスクモデルを作成し、従来の環境因子モデルに付加すると発症予測能をさらに向上する^{5,6)}。

2 型糖尿病の予防には、臨床現場に加え、地域や職域における大規模な集団でリスクモデルを当てはめ高リスク者を同定し、早期に予防の取り組みを開始することが重要である。



21-2 肥満や体重変化は2型糖尿病の発症にどの程度関与するか？

【ポイント】

- BMIと2型糖尿病発症との間には強固な正の関係が存在し³¹⁾、アジア人では欧米人と比べ発症に対するBMIのカットオフ値が低い^{32, b)}。
- 小児期から成人早期の過体重は、将来の2型糖尿病の発症リスクを上昇させ、特に成人早期の過体重との関連が強い³³⁾。小児期の過体重は思春期前に解消できれば、発症リスクを増加させない³³⁾。
- 生活習慣改善とともに2kg減量することができれば、2型糖尿病の発症リスクを減らせる^{34~36)}。高度肥満者では減量手術を受けるとリスクが大幅に低下する³⁷⁾。

多民族コホートの研究成果をみると、いずれの民族でもBMIと2型糖尿病の発症リスクとの間には強固な正の関係が存在するが³¹⁾、発症に対するBMIのカットオフ値はアジア人では欧米人よりも大幅に低いことが明らかとなった³²⁾。アメリカではアジア系民族に対し、BMI 23以上であれば血糖値のスクリーニング検査を受けることを推奨している^{a, b)}。一方、出生時体重と2型糖尿病の発症リスクとの間にはU字型の関連が認められ、2,500~4,000gで生まれた新生児と比べ2,500g未満の新生児（相対リスク1.47）と4,000g以上の新生児（相対リスク1.36）ではリスクが高くなる³⁸⁾。特に2,500g未満の低出生体重児は、成人して肥満するとリスクがより高まる³⁹⁾。

小児期から成人早期までの肥満と2型糖尿病の発症リスクをみた報告では、7歳、13歳、成人早期（17~26歳）の過体重は、いずれもリスクを上昇させるが、特に成人早期（17~26歳）の過体重と最も強く関連した³³⁾。一方、7歳時の過体重は、思春期前の13歳時に過体重でなければリスク増加と関連しない³³⁾。他の研究では、思春期早期の過体重が最もリスクを上昇させるとの報告⁴⁰⁾、成人早期（18~24歳）の体重増加は、25歳以降で増えるよりも発症リスクをより高める⁴¹⁾との報告、肥満の発症年齢と2型糖尿病発症リスクとの間には負の関連がある⁴²⁾との報告がある。わが国の研究では、現在のBMIのみならず20歳時から生涯最大までのBMI変化量は発症リスクと強く関連すると報告されている⁴³⁾。BMI以外の指標では、内臓脂肪型肥満と関連するウエスト周囲長³¹⁾、ウエスト/ヒップ比、腹囲身長比の増加³¹⁾、サルコペニア肥満⁴⁴⁾の存在も発症の危険因子である。

減量効果をみると、アメリカでは2型糖尿病の予防のために7%の減量が目標とされているが^{c)}、日本人の研究では生活習慣の改善とともに2kg減量することができれば、発症抑制に大きな効果がある^{34~36)}。高度肥満者では減量手術を受けると発症リスクは劇的に低下する（相対リスク0.39）³⁷⁾。

2型糖尿病の予防には、生涯にわたる体重コントロールが必要であるが、特に思春期から成人早期の体重を適正に維持することが重要であると示唆される³³⁾。

Q 21-3 身体活動量や運動習慣は2型糖尿病の発症にどの程度関与するか？

【ポイント】

- 1日の総身体活動量および余暇時の身体活動量と2型糖尿病の発症リスクとの間には負の関係がみられる^{45,46)}。1日の歩数が増えるにつれて発症リスクは低下し、速歩の割合が多いとリスク減少はさらに大きい^{47,48)}。
- 有酸素運動のみならず筋力トレーニングも2型糖尿病の発症リスク低下と関連し、両者を組み合わせた運動はリスクを大幅に減少させる^{49,50)}。
- 座位行動時間の増加は2型糖尿病の発症リスクを上昇させ、両者の間には余暇時の運動で打ち消すことができない強固な関連がある⁵¹⁾。

WHOの「身体活動と座位行動に関するガイドライン」(2020年)によれば、すべての身体活動は健康にとって有益であり、できるだけ身体を動かすように推奨している⁴⁾。1日の総身体活動量と2型糖尿病の発症リスクとの間には負の関係がみられる^{45,46)}。1日の歩数と2型糖尿病との関連では、歩数が増えるにつれリスクは低下し、速歩の割合が多いとリスク減少はさらに大きい^{47,48)}。勤務中の活動量増加も発症リスク低下と関連する⁵²⁻⁵⁴⁾。通勤と2型糖尿病との関連をみた研究によると、徒歩や自転車で通勤する者は発症リスクが低い^{55,56)}。

余暇時の運動における身体活動強度は、有酸素運動のみならず筋力トレーニングも発症リスク低下と関連し、両者を組み合わせた運動はリスクを大幅に減少させる^{49,50)}。低強度から高強度のあらゆる運動が2型糖尿病の予防に有効で、ストレッチのような低強度運動もリスク減少に寄与する⁴⁵⁾。日本人でも筋力トレーニング⁵⁷⁾や活発な運動⁵³⁾は発症予防に有効であると報告されている。余暇時の運動は、身体活動量の増加に応じて2型糖尿病の発症リスクは低下し、過度な運動によるリスク上昇はみられない^{45,46,58)}。ただし筋力トレーニングには、2型糖尿病以外の総死亡や心血管疾患、癌のリスクに適度な活動量があり、過剰なトレーニングには注意を払うべきである⁵⁸⁾。

身体活動量以外の指標では、心肺持久力の高さと2型糖尿病発症リスクには負の関連があり⁵⁹⁾、日本人でも認められている⁶⁰⁾。握力も多くの研究から発症リスクと負の関連が導き出されている^{59,61)}。一方、CTやDEXA(Dual energy X-ray absorptiometry)法による筋肉量は発症リスクとの関連が認められていない⁶²⁾。筋肉は量のみならず質も考慮する必要性を示唆する⁶³⁾。

一方、座り続けるような身体活動強度が著しく低い行動も2型糖尿病の発症リスクとなり得る。座位行動とは、「座位、半臥位および臥位におけるエネルギー消費量が1.5メッツ以下のすべての覚醒行動」と定義される⁶⁴⁾。座位行動時間と2型糖尿病発症には線形の関連があり、座位が1時間増加毎に5%、テレビの視聴が1時間増加毎に8%、それぞれリスクが増加する⁶⁵⁾。これらの関連は身体活動量と独立しており、余暇時の運動では打ち消すことができない強固な関連がある⁵¹⁾。わが国でも、座位時間¹⁴⁾やテレビの視聴時間⁶⁶⁾と2型糖尿病との関連が報告されている。WHOの「身体活動と座位行動に関するガイドライン」によれば⁴⁾、座位行動時間は、総死亡率や心血管系疾患、癌、2型糖尿病の発症の増加と関連しており、座位中心の

生活習慣を改めるように推奨している。

2型糖尿病の予防には、不活発な生活を戒め、日常生活のなかで少しでも身体活動量を高める日々の努力が大切である。

Q 21-4 エネルギー量や栄養素摂取比率は2型糖尿病の発症にどの程度関与するか？

【ポイント】

- 総エネルギー摂取量の適正化を主とした食事の是正は日本人の2型糖尿病発症予防に有効である^{34~36)}。
- 炭水化物の質的指標であるGI (glycemic index) またはGL (glycemic load) と2型糖尿病の発症リスクとの間には正の量反応関係がある^{67~69)}。
- 食物繊維^{70~72)} や食事性マグネシウム^{70,73,74)} の摂取は2型糖尿病の発症リスクを低下させる。

総エネルギー摂取量を減らした食事は、日本人2型糖尿病の発症予防に有効である^{34~36)}。

次に三大栄養素をみると、総エネルギー摂取量における炭水化物の割合と2型糖尿病の発症との間にはJカーブ現象があり45~65%で最もリスクが低く、70%以上でリスクが増加する⁷⁵⁾。炭水化物の質的指標であるGI (glycemic index：食後血糖値の上昇度を示す指標) またはGL (glycemic load：GI×炭水化物の量÷100により算出) と発症リスクとの間に正の量反応関係がある^{67~69)}。タンパク質は、総タンパクと動物性タンパクの摂取エネルギー摂取量が5%増加毎に、発症リスクはそれぞれ9%および12%増加する⁷⁶⁾。植物性タンパク質と発症リスクにはU字の関係があり総エネルギー摂取量の6%程度を植物性タンパク質で摂取すると最も減少する⁷⁶⁾。動物性タンパク質を植物性タンパク質に置き換えると炎症反応を軽減し発症リスクも減る⁷⁷⁾。脂質は、量よりも質が重要と考えられている^{e)}。動物由来の脂肪は発症リスクを上昇させる一方で、植物由来の脂肪はリスクを低下させる⁷⁸⁾。一価の不飽和脂肪酸や多価不飽和脂肪酸を豊富に含むナッツの摂取もリスクに対して予防的である⁷⁹⁾。不飽和脂肪酸と発症リスクとの関連には、地域や種類によって議論がある^{80,81)}。n-9系一価の不飽和脂肪酸であるオレイン酸を豊富に含むオリーブ油の摂取増加⁸²⁾、多価不飽和脂肪酸であるn-6系脂肪酸のなかのリノール酸の血中濃度増加⁸³⁾、魚介類由来のn-3系脂肪酸の摂取増加⁸⁴⁾は発症リスクを低下させるとの報告がある。飽和脂肪酸と発症リスクとの関連は明らかでなく⁸⁵⁾、炭素数によって違いがあるとの報告がある⁸⁶⁾。工業的につくられるトランス脂肪酸は、2型糖尿病の発症と関連がないという報告⁸⁷⁾と関連があるとする報告⁸⁸⁾に意見が別れている。

個別の食品や栄養素では、全粒穀物(未精製穀類)⁸⁹⁾、玄米⁹⁰⁾、これらと関連する食物繊維^{70~72)}や食事性マグネシウム^{70,73,74)}の摂取は2型糖尿病の発症リスクを低下させる。一方、白米の摂取は発症リスクを上昇させ⁹⁰⁾、特に白米消費の多いアジア人でその関係が強い⁹¹⁾。白米量1日150g未満と比べ、450g以上の摂取は発症リスクを増加させる⁹²⁾。白米同様、じゃがいもの摂取と発症リスクの間にも正の量反応関係が認められる⁹³⁾。フライドポテトが特に問題であるとの報告もある⁹⁴⁾。スナック菓子やインスタント食品を総称する「超加工食品」もリスク

を増加させる^{95~97)}。大豆や大豆イソフラボンはリスクを低下させる^{98,99)}。豚肉・牛肉や加工肉の摂取は発症リスクをいずれも上昇させ¹⁰⁰⁾、肉と関連する鉄の摂取もリスクを高める¹⁰¹⁾。グリル焼きなど高温での肉の調理はリスクを高めるとの報告がある¹⁰²⁾。食事性コレステロールや卵の摂取と2型糖尿病との関連は、アメリカ人を対象とした研究結果で有意なリスクの増加を認めたが、アジア人を対象とした研究では有意でなかった¹⁰³⁾。乳製品、特にヨーグルトの摂取はリスクを減少させ¹⁰⁴⁾、カルシウム摂取量との間には負の関連が認められる¹⁰⁵⁾。ビタミンDには議論がある。25-ヒドロキシビタミンDのサプリメントを投与した大規模な介入研究では有意差が得られなかったものの¹⁰⁶⁾、この研究を含めたメタ解析ではビタミンDのサプリメント摂取はリスク低下と関連していた¹⁰⁷⁾。果物や野菜^{108,109)}、これらと関連の深いポリフェノール類の摂取^{110,111)}もリスク減少と関連する。葉酸と2型糖尿病との関連は、一部の観察研究で関連が認められるものの¹¹²⁾、サプリメントによる予防効果には結論が得られていない¹¹³⁾。微量元素では、亜鉛やマンガンは2型糖尿病に予防的で、鉄や銅の摂取は発症リスクを高めるとの報告がある^{114,115)}。人工甘味料については、飲料の項に記載した。

中国での健康食(野菜、果物、乳製品、魚介類、ナッツを豊富に含み、肉や加工肉を少なくした食事)¹¹⁶⁾、植物由来の食品を中心とした食事¹¹⁷⁾、地中海食(オリーブオイルに野菜、果物、ナッツ、豆、魚や鶏肉が豊富な食事)¹¹⁸⁾に代表される健康的な西洋食は¹¹⁹⁾、2型糖尿病に対して予防的な食事スタイルである。果物、野菜、豆類などのアルカリ食品が少なく、肉、魚などの酸性食品が多いとリスクが増加するとの報告もある^{120,121)}。

食習慣では、早食いは2型糖尿病の発症リスクを上昇させる^{122~124)}。朝食を摂らない食生活も発症リスクを高め¹²⁵⁾、1日の食事回数が増えるほどリスクを低下させる¹²⁶⁾。朝食を午前8時までにとる場合と比べ、午前9時以降にとると発症リスクは上昇する¹²⁶⁾。長期の飢餓を経験すると発症リスクは増加することが明らかとなり^{127,128)}、近年流行する断続的断食に警鐘を鳴らす。

わが国の国民健康栄養調査によると、食物繊維の摂取不足が指摘されて久しい¹²⁹⁾。2型糖尿病の予防には、加工度の高い食品を避け、野菜や乳製品、魚、豆類などの食品を、素材を生かして調理しバランスよく摂取することが大切である。

Q 21-5 アルコールや他の嗜好飲料は2型糖尿病の発症にどの程度関与するか？

【ポイント】

- 適量範囲内の飲酒をする者が非飲酒者よりも2型糖尿病発症リスクが低いとする仮説はアジア人では議論があり^{130,131)}、リスク軽減のための飲酒は推奨されない。
- 甘味糖類(ショ糖、果糖、ブドウ糖など)のみならず人工甘味料添加のジュースや果物ジュースであっても、2型糖尿病の発症リスクを上昇させる¹³²⁾。
- コーヒー、ココア製品、茶類の習慣的な摂取は2型糖尿病の予防に有効である^{133~135)}。

これまで多くの研究において、飲酒量と2型糖尿病の発症リスクとの間にJ字型の関係が

認められ、適量範囲内の飲酒をする者では、非飲酒者よりもリスクが低いことが示されてきた¹³⁶⁾。しかしアジア人では議論があり、J字型の関連があるとする研究¹³¹⁾とないとする研究がある¹³⁰⁾。わが国では痩せ型男性 (BMI 22 以下) の中等量以上の飲酒習慣¹³⁷⁾や1回あたりの量が多い飲酒習慣は¹³⁸⁾、発症リスクを上昇させると報告されている。心血管病リスクもJ字型の関連が認められないとする報告がある¹³⁹⁾。多くの癌¹⁴⁰⁾や脳萎縮¹⁴¹⁾のリスクにはJ字型の関連は認められず、少量の飲酒であっても控えるべきである。

甘味糖類 (シヨ糖, 果糖, ブドウ糖など) を添加した甘いジュースは肥満と独立して2型糖尿病の発症リスクを上昇させ (相対リスク 1.28)¹³²⁾、アジア人でも同様の結果が確認されている¹⁴²⁾。人工甘味料は甘味糖類に代えて食品に甘みをつけるために長年使われてきたが、代表的なサッカリン, スクラロース, アスパルテームは近年の研究で腸内細菌叢を乱すことで2型糖尿病の発症リスクを増やす可能性が指摘されている¹⁴³⁾。疫学的にも人工甘味料はカロリーが極めて低いにもかかわらず、甘味糖類のジュースと同様に肥満と独立してリスクを増加させる (相対リスク 1.29)¹³²⁾。甘味糖類および人工甘味料添加のジュースはともに2型糖尿病のみならず、心血管病¹⁴⁴⁾、癌^{145,146)}や総死亡リスク¹⁴⁴⁾を上昇させることから、習慣的な摂取は控えるべきである。

果物をそのまま食べると2型糖尿病の発症リスクは減るが、ジュースで飲むとリスクが反対に増加することが統合された同一コホート内の研究で示されている¹⁴⁷⁾。メタ解析でも果物ジュースはリスク増加と関連する (相対リスク 1.10) が¹³²⁾、甘味糖類を加えたものと100%果汁のものに分けて解析すると、甘味糖類を加えたものでのみリスクの有意な上昇が認められている¹⁴⁸⁾。

嗜好飲料のなかで、コーヒー摂取と2型糖尿病の発症リスクとの間には、負の量反応関係があることが示され¹³³⁾、その後の日本人での研究でも確認されている^{149,150)}。この関連はカフェイン含有の有無には無関係であることも示されている¹⁵¹⁾。ココア製品もリスクを減少させる¹³⁴⁾。お茶も摂取量の増加に従いリスクを減らす¹³⁵⁾。わが国でも、緑茶の摂取とリスク低下との関連が示されている^{149,152)}。水の摂取増加も発症リスクを減少させることが明らかになっている¹⁵³⁾。

Q 21-6 喫煙、受動喫煙、禁煙は2型糖尿病の発症にどの程度関与するか？

【ポイント】

- 受動喫煙を含めた喫煙は2型糖尿病の独立した危険因子である¹⁵⁴⁾。
- 禁煙は体重増加を伴いやすいため2型糖尿病の発症リスクを一時的に上昇させるが、長期的にはリスクを減少させる¹⁵⁴⁾。

喫煙は2型糖尿病の独立した危険因子であることが確立している¹⁵⁴⁾。喫煙者は非喫煙者と比べ発症リスクが高く (相対リスク 1.37)、世界の2型糖尿病への寄与危険割合は、男性で10.3%、女性で2.2%と推測される¹⁵⁴⁾。2型糖尿病に対する喫煙の影響は、人種、年齢、肥満¹⁵⁴⁾、性別¹⁵⁵⁾の有無で違いはない。日本人を対象とした研究でも、喫煙は発症リスクを上昇させる (相対リ

スク1.38)¹⁵⁶⁾。喫煙量と発症リスクとの間には正の量反応関係が認められ、非喫煙者と比べたリスクは1日の喫煙本数が10本未満で21%、10本～19本で34%、20本以上で57%増加する¹⁵⁴⁾。喫煙は開始年齢が若く、喫煙期間が長いほど、リスクが増加する¹⁵⁷⁾。一方、発症リスクに対する喫煙の影響は肥満者でより大きい¹⁵⁷⁾。長期的な喫煙によってもたらされる肺機能の低下や慢性閉塞性肺疾患も発症リスクを上昇させる¹⁵⁸⁾。

受動喫煙も2型糖尿病の発症リスクを高める(相対リスク1.22)¹⁵⁴⁾。わが国の研究でも職場環境や家庭での受動喫煙は発症リスクの増加と関連している¹⁵⁹⁾。

禁煙の2型糖尿病に対する効果をみると、喫煙を続けた場合、非喫煙者と比べ発症リスクは37%増加するが、禁煙成功後の5年以内のリスクは54%と一時的にむしろ高くなり¹⁵⁴⁾、長期的(禁煙後10年以降)には11%のリスク増加まで減少する¹⁵⁴⁾。つまり喫煙を続けた場合と比べ、禁煙は長期的にはリスクを低下させる。日本人の研究でも、同様の結果が得られている^{160,161)}。なお、禁煙直後の発症リスク上昇は、アメリカ人では禁煙後の体重増加量と正比例していたが¹⁶²⁾、日本人では体重増加の少ない群でむしろリスクが上昇していたと報告されており¹⁶⁰⁾、意見が分かれている。

Q 21-7 睡眠は2型糖尿病の発症にどの程度関与するか？

【ポイント】

- 睡眠時間と2型糖尿病発症リスクとの関連をみると、7時間睡眠で最もリスクが低下し、短時間睡眠と長時間睡眠はともにリスクを上昇させる¹⁶³⁾。
- 睡眠障害の原因である不眠症^{164,165)}や睡眠時無呼吸症候群¹⁶⁶⁾は、2型糖尿病の発症リスクを高める。
- 睡眠位相では、早く寝る習慣が2型糖尿病に対し予防的な可能性はあるが¹⁶⁷⁾、クロノタイプも考慮する必要がある¹⁶⁸⁾。

睡眠時間と2型糖尿病の発症リスクとの間にはU字型の関係が認められ、睡眠時間が7～8時間でリスクが最も低く、短時間睡眠(7時間/日を基準とした1時間減少毎の相対リスク1.09)と長時間睡眠(1時間増加毎の相対リスク1.14)ではともにリスクが上昇する¹⁶³⁾。日本人労働者の研究でも、睡眠時間7.0～7.5時間の群で発症リスクが最も低く、6.5時間未満の群ではリスクが上昇している¹⁶⁹⁾。昼寝は、1日1時間以上(相対リスク1.31)¹⁷⁰⁾になるとリスクを上昇させる。

睡眠障害のなかで、不眠症(入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠障害)は、2型糖尿病の発症リスクを上昇させるが¹⁶⁴⁾、これは肥満を介した関連であるとの報告がある¹⁶⁵⁾。睡眠関連呼吸障害では、いびき¹⁷¹⁾や睡眠時無呼吸症候群の存在(相対リスク2.15)¹⁶⁶⁾もリスク増加と関連する。

睡眠位相では、就寝時間が20～23時の群と比べ、午前1～6時の群では2型糖尿病発症リスクが高い¹⁶⁷⁾。交替制勤務で主に夜勤で働く労働者は日中のみの勤務者に比べ、発症リスクが上昇するが^{172,173)}、常時夜勤の労働者ではリスク増加が認められない¹⁷²⁾。朝型の人が夜勤を

し、夜型の人が早朝勤務するなどのクロノタイプ（朝型や夜型など1日のなかで示す活動の時間的指向性）のミスマッチが問題であるとの報告もある¹⁶⁸⁾。

日本人の睡眠時間は、OECD加盟国のなかで最下位で¹⁾、世界で最も短いと推測される。2型糖尿病予防のため、質のよい睡眠を7時間とることを心がけるべきである。

Q 21-8 ストレスや労働環境などの心理社会的要因は2型糖尿病の発症にどの程度関与するか？

【ポイント】

- うつ傾向（うつ病）¹⁷⁴⁾ や精神的ストレス^{150, 175)} は、2型糖尿病の発症リスクを上昇させる。
- 劣悪な労働環境^{176~178)} や社会環境^{179, 180)} も、2型糖尿病の重要な危険因子となり得る。

うつ病と2型糖尿病との間には密接な関係が指摘されている。うつ傾向（うつ病）を有する人は、うつ傾向のない人に比べ、2型糖尿病の発症リスクが高い（相対リスク1.38）¹⁷⁴⁾。一方、2型糖尿病患者では、糖尿病がない人に比べうつ病の発症リスクが増加する（相対リスク1.25）¹⁸¹⁾。つまりうつ病と2型糖尿病の間には双方向の因果関係がある¹⁸²⁾。精神的ストレスと2型糖尿病との関連では、強いストレス（PTSD：心的外傷後ストレス障害）を経験すると発症リスクは高くなる¹⁷⁵⁾。わが国の研究で「精神的ストレスが多い」と追跡時に答えた人は、その後の発症リスクが高かった¹⁵⁰⁾。

労働環境では、長時間労働と2型糖尿病発症リスクとの関係をみた報告では、全対象者での関連はみられず、社会経済的に地位が低い群でのみリスクが上昇していた¹⁷⁶⁾。職場でのいじめや暴力¹⁷⁷⁾、雇用不安¹⁷⁸⁾は発症リスクを上昇させ、一方、同僚や上司からの支持・支援はリスクを低下させる¹⁸³⁾。

社会環境では、大気中での微小粒子状物質（PM2.5）の増加は、その地域の2型糖尿病の発症リスクや有病率を増加させる^{184~186)}。過度な交通騒音も、発症リスクを増やす^{187, 188)}。環境ホルモンであるビスフェノール A（BPA）やビスフェノール S（BPS）への曝露も発症リスクを高める可能性がある¹⁸⁹⁾。社会経済的な問題では、地位が低いことは発症リスクの上昇と関連するが^{190, 191)}、住居を貧困率の高い地域から低い地域へ転居すると、発症リスクが減少するとの報告がある¹⁷⁹⁾。健康的な食品を買いやすく、運動しやすい住環境では、発症リスクが低いとの研究¹⁸⁰⁾もあり、住環境を含めた社会環境の重要性を示唆する。

うつ病や過度なストレスと2型糖尿病との関連は密接であり、個人が自身のストレスを低減させる方法（セルフケア）を身につけることが望ましい。

CQ 21-9 生活習慣介入によって2型糖尿病の発症は抑止できるか？

【ステートメント】

- 食事や運動習慣の是正を中心とした生活習慣介入は、2型糖尿病の発症を減少させ³⁴⁻³⁶⁾、その効果は介入終了後も持続するため生活習慣の改善が推奨される¹⁹²⁻¹⁹⁵⁾。

【推奨グレードA】(合意率100%)

食事や運動習慣の是正を主とした生活習慣介入により2型糖尿病の発症を予防できることが、日本人^{34-36, 196, 197)}、中国人(Da-Qing研究)^{198, 199)}、インド人(D-CLIP: Diabetes Community Lifestyle Improvement Program trial)²⁰⁰⁾、欧米人(DPP: Diabetes Prevention Program [アメリカ]^{193, 201)}、Finnish DPS: Diabetes Prevention Study [フィンランド]^{194, 202)}を対象とした研究で示されている。生活習慣介入による2型糖尿病の予防は人種にかかわらず有効で²⁰³⁾、介入セッション数が多いほど発症リスクを低下させる²⁰⁴⁾。食事や運動だけではなく、喫煙、飲酒、肥満を含めた複数因子への積極的な介入がリスクをより減少させる²⁰⁵⁾。

わが国のKosakaら³⁴⁾、Kawaharaら³⁵⁾の研究ではIGT: impaired glucose toleranceの集団に、Saitoら³⁶⁾の研究ではIFG: impaired fasting glucoseの集団に対して、繰り返し面接を実施し生活習慣に介入すると、介入群では平均2kg前後の減量に成功し、2型糖尿病への進行が有意に抑制された(Kosakaら: 相対リスク0.33, Kawaharaら: 0.73, Saitoら: 相対リスク0.56)。Sakaneらも同様にIGTに対して面接による介入を行い、全体では有意差が得られなかったものの、BMI>22.5の群やHbA1c5.7%以上の群では、有意な介入効果を認めた^{196, 206)}。一方、J-DOIT1: Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-1は、主解析では有意差が得られなかったものの、電話のみで介入を行い、高頻度電話介入群(10回/年)ではコントロール群と比べ、発症抑制効果が示されている(相対リスク0.59)¹⁹⁷⁾。

積極的な生活習慣介入が終了した後も、インド人の研究では3年間¹⁹²⁾、Finnish DPSでは7年間¹⁹⁴⁾、DPPでは12年間¹⁹³⁾、Da-Qing研究では24年間¹⁹⁵⁾、2型糖尿病予防の効果持続を認めた。メタ解析によると、生活習慣介入は新規の発症リスクを39%減少させ、介入終了後も平均7.2年にわたり28%減らすと報告されている²⁰⁷⁾。

【抽出したPICOの概略】

- P: 一般集団、もしくはIGT (impaired glucose tolerance) やIFG (impaired fasting glucose) の患者
- I: 高頻度に食事や運動などの生活習慣に介入した群
- C: 通常の生活習慣指導を行った群
- O: 2型糖尿病の発症

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

わが国で実施された質の高いRCT(エビデンスレベル1)において、生活習慣介入による2型糖尿病の発症抑制効果が示された研究を引用した。介入後の研究については、質の高いRCT(エビデンスレベル1)が実施された後の観察研究であることを基準とした。

データベース：PubMed, 医中誌, Cochrane Library

検索に用いた言語：英語, 日本語

検索期間：～2022年9月9日

検索用語（キーワード）：lifestyle, health behavior, health education, health promotion, diet, diet therapy, nutrition, food, eat, exercise, sports, behavior, education, leisure activity, physical activity, fitness, walk, jog, swim, bicycle, cycling, gymnastic, dance, strength training, resistance training, circuit training, endurance training, aerobic training, physical training, risk factors, risk reduction behavior, preventive health services, preventive medicine, primary health care, diabetes mellitus, 糖尿病, ライフスタイル, 生活習慣, 保健行動, 行動, 食事, 食事療法, 栄養, スポーツ, 身体活動, 運動活性, 歩行, ジョギング, ランニング, 水泳, 自転車, 筋力トレーニング, ウェイトトレーニング, レジスタンス運動, エアロビクス, フィットネス, 体重減少, 減量, 健康教育, 健康増進, 健康推進, 教育, 危険因子, リスク軽減, 予防, 予防医学, 予防的保健医療サービス

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目のうち、費用は正味の利益に見合うか否かは明らかでないものの、その他の項目（エビデンス総体の確実性、益害バランス、患者の価値観）はいずれも生活習慣介入による2型糖尿病抑止を支持するものであり、強い推奨（推奨グレードA）と判定した。

投票 20 名, 賛成 20 名, 反対 0 名, 欠席 1 名 (合意率 100%)

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献のエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	はい	質の高いRCTにおいて、生活習慣介入による2型糖尿病の発症抑制効果が示されており、エビデンスレベル1と判定しこれらの文献のみを含めた。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	生活習慣介入は2型糖尿病抑制効果を有し、薬物治療のような副作用はないことから、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	生活習慣介入による2型糖尿病発症抑制効果は、患者の努力に依存する。大きな努力には高い抑制効果が期待され、その反対もあり得る。よって患者の価値観は一樣と推定される。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	前糖尿病患者に対する生活習慣介入の2型糖尿病発症予防効果をみた研究の系統的レビューによると、生活習慣介入による増分費用対効果費 (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) は、7490ポンド（約110万円）/1QALY (quality-adjusted life year: 質調整生存年, 中央値) であった。しかし、日本における費用対効果に関する報告はないため、現時点では費用が正味の利益に見合うものか否かは不確かである。

21-10 2型糖尿病の発症は薬物により抑止できるか？

【ポイント】

- 血糖降下薬では、ビグアナイド薬^{208,209)}、 α -グルコシダーゼ阻害薬^{210~213)}、チアゾリジン薬^{214,215)}、SGLT2阻害薬²¹⁶⁾、基礎インスリン²¹⁷⁾、GLP-1受容体作動薬²¹⁸⁾は、2型糖尿病に対して発症抑制効果がある。
- 降圧薬では、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬は2型糖尿病の発症リスクを低下させる^{219,220)}。一方、サイアザイド系利尿薬はリスクを上昇させる^{219,220)}。
- スタチンは2型糖尿病の発症リスクを上昇させるが²²¹⁾、同薬による不利益は心血管イベントの抑制効果を上回るほどではない^{221,222)}。

血糖降下薬では、経口薬のメトホルミン^{208,209)}、 α -グルコシダーゼ阻害薬^{210~213)}、ピオグリタゾン^{214,215)}、SGLT2阻害薬²¹⁶⁾、注射薬のグラルギン²¹⁷⁾、GLP-1受容体作動薬のリラグルチド²¹⁸⁾で発症抑制効果が報告されている。介入研究においてメトホルミンを投与すると2型糖尿病の発症は強く抑制され、厳格な食事運動療法と同等の効果が得られる(相対リスク0.50)²⁰⁹⁾。アメリカでは2型糖尿病予防のために高リスク者に対してメトホルミンの投与が推奨されている⁹⁾。わが国では、耐糖能異常に対する介入試験でボグリボースの投与は2型糖尿病の有意な発症抑制効果が認められたため(相対リスク0.60)²¹²⁾、ボグリボース0.2mg錠が保険適用となっている。ピオグリタゾンはプラセボと比較し大きな発症抑制効果が認められたが(相対リスク0.40)²¹⁵⁾、顕著な体重増加と浮腫の副作用があった。SGLT2阻害薬は、低血糖を増やすことなく発症リスクを減少させるが、抑制効果は大きくない(相対リスク0.79)²¹⁶⁾。グラルギンを用いた基礎インスリンの投与も2型糖尿病の発症を抑制するが、低血糖と体重増加を伴った(相対リスク0.80)²¹⁷⁾。前糖尿病状態の肥満者にリラグルチドを投与すると、発症リスクはプラセボに比べ大幅に減ったが(相対リスク0.21)、中止・脱落が約50%あり²¹⁸⁾、研究の質はよくない²²³⁾。DPP-4阻害薬(ビルダグリプチン)の研究は対象者が少数でかつ有意差も得られていない²²³⁾。一方、非無作為化介入試験においてメトホルミン、ピオグリタゾン、GLP-1作動薬を組み合わせると、2型糖尿病への進行を大幅に抑制できることが報告されている²²⁴⁾。

降圧薬では、サイアザイド系利尿薬はプラセボと比べ2型糖尿病の発症リスクを上昇させる(相対リスク1.40)^{219,220)}。一方、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(相対リスク0.77)やアンジオテンシン変換酵素阻害薬(相対リスク0.82)は発症リスクを低下させる^{219,220)}。カルシウム拮抗薬や β 遮断薬については結論が得られていない^{219,220)}。

脂質異常症治療薬のスタチンは2型糖尿病の発症リスクを上昇させ(相対リスク1.09)²²¹⁾、その影響は高力価のスタチンでより大きい^{222,225)}。しかし、同薬による不利益は心血管イベントの抑制効果を上回るほどではない^{221,222)}。フィブラートは発症リスクを減少させる可能性があることが少数の研究で示されている²¹¹⁾。

その他の薬剤では、抗肥満薬のオルリスタット²²⁶⁾、女性ホルモン(エストロゲン)^{227,228)}や男性ホルモン(テストステロン)²²⁹⁾の補充は発症リスクを低下させる。一方、抗精神病薬^{230,231)}や抗うつ薬²³²⁾、プロトンポンプ阻害薬²³³⁾の投与は、リスクを上昇させるとの報告がある。

メタ解析によると、薬剤介入は2型糖尿病の発症を36%減少させるが、内服終了後の効果

文献

[引用文献]

- 1) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al: Two risk score models for predicting incident type 2 diabetes in Japan. *Diabet Med* **29**: 107-114, 2012
- 2) Nanri A, Nakagawa T, Kuwahara K, et al: Development of risk score for predicting 3-year incidence of type 2 diabetes: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health study. *PLoS One* **10**: e0142779, 2015
- 3) Hu H, Nakagawa T, Yamamoto S, et al: Development and validation of risk models to predict the 7-year risk of type 2 diabetes: the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health study. *J Diabetes Investig* **9**: 1052-1059, 2018
- 4) Heianza Y, Arase Y, Hsieh SD, et al: Development of a new scoring system for predicting the 5 year incidence of type 2 diabetes in Japan: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 6 (TOPICS 6). *Diabetologia* **55**: 3213-3223, 2012
- 5) Goto A, Noda M, Goto M, et al: Predictive performance of a genetic risk score using 11 susceptibility alleles for the incidence of type 2 diabetes in a general Japanese population: a nested case-control study. *Diabet Med* **35**: 602-611, 2018
- 6) Inaishi J, Hirakawa Y, Horikoshi M, et al: Association between genetic risk and development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. *J Clin Endocrinol Metab* **104**: 3213-3222, 2019
- 7) Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, et al: Cut-off values of fasting and post-load plasma glucose and HbA1c for predicting type 2 diabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama study. *Diabet Med* **29**: 99-106, 2012
- 8) Noda M, Kato M, Takahashi Y, et al: Fasting plasma glucose and 5-year incidence of diabetes in the JPHC diabetes study - suggestion for the threshold for impaired fasting glucose among Japanese. *Endocr J* **57**: 629-637, 2010
- 9) Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, et al: Longitudinal trajectories of HbA1c and fasting plasma glucose levels during the development of type 2 diabetes: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 7 (TOPICS 7). *Diabetes Care* **35**: 1050-1052, 2012
- 10) Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al: HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* **378**: 147-155, 2011
- 11) Sanada H, Yokokawa H, Yoneda M, et al: High body mass index is an important risk factor for the development of type 2 diabetes. *Intern Med* **51**: 1821-1826, 2012
- 12) Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, et al: Impact of metabolic syndrome compared with impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Care* **32**: 2288-2293, 2009
- 13) Sakurai M, Nakamura K, Miura K, et al: Family history of diabetes, lifestyle factors, and the 7-year incident risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women. *J Diabetes Investig* **4**: 261-268, 2013
- 14) Honda T, Kishimoto H, Mukai N, et al: Objectively measured sedentary time and diabetes mellitus in a general Japanese population: the Hisayama study. *J Diabetes Investig* **10**: 809-816, 2019
- 15) Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, et al: Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **369**: m1361, 2020
- 16) Song C, Lyu Y, Li C, et al: Long-term risk of diabetes in women at varying durations after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis with more than 2 million women. *Obes Rev* **19**: 421-429, 2018
- 17) Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, et al: Liver enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population: the Hisayama study. *Obesity (Silver Spring)* **15**: 1841-1850, 2007
- 18) Tokita Y, Maejima Y, Shimomura K, et al: Non-alcoholic Fatty Liver Disease Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes in Middle-aged Japanese Men and Women. *Intern Med* **56**: 763-771, 2017
- 19) Gao Y, Zhao T, Song S, et al: Lean nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes mellitus: a literature review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* **200**: 110699, 2023

- 20) Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al: Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **32**: 1737-1742, 2009
- 21) Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, et al: Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Care* **28**: 2497-2500, 2005
- 22) Nakanishi N, Yoshida H, Matsuo Y, et al: White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or Type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* **45**: 42-48, 2002
- 23) Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al: A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* **316**: 1341-1345, 2007
- 24) Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al: A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* **445**: 881-885, 2007
- 25) Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, et al: SNPs in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in east Asian and European populations. *Nat Genet* **40**: 1098-1102, 2008
- 26) Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al: Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* **40**: 1092-1097, 2008
- 27) Yamauchi T, Hara K, Maeda S, et al: A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at *UBE2E2* and *C2CD4A-C2CD4B*. *Nat Genet* **42**: 864-868, 2010
- 28) Hara K, Fujita H, Johnson TA, et al: Genome-wide association study identifies three novel loci for type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* **23**: 239-246, 2014
- 29) Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, et al: Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun* **7**: 10531, 2016
- 30) Suzuki K, Akiyama M, Ishigaki K, et al: Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. *Nat Genet* **51**: 379-386, 2019
- 31) Jayedi A, Soltani S, Motlagh SZ, et al: Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ* **376**: e067516, 2022
- 32) Chiu M, Austin PC, Manuel DG, et al: Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. *Diabetes Care* **34**: 1741-1748, 2011
- 33) Bjerregaard LG, Jensen BW, Angquist L, et al: Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med* **378**: 1302-1312, 2018
- 34) Kosaka K, Noda M, Kuzuya T: Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* **67**: 152-162, 2005 [\[レベル 1\]](#)
- 35) Kawahara T, Takahashi K, Inazu T, et al: Reduced progression to type 2 diabetes from impaired glucose tolerance after a 2-day in-hospital diabetes educational program: the Joetsu Diabetes Prevention Trial. *Diabetes Care* **31**: 1949-1954, 2008 [\[レベル 1\]](#)
- 36) Saito T, Watanabe M, Nishida J, et al: Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* **171**: 1352-1360, 2011 [\[レベル 1\]](#)
- 37) Wiggins T, Guidozzi N, Welbourn R, et al: Association of bariatric surgery with all-cause mortality and incidence of obesity-related disease at a population level: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* **17**: e1003206, 2020
- 38) Harder T, Rodekamp E, Schellong K, et al: Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* **165**: 849-857, 2007
- 39) Katanoda K, Noda M, Goto A, et al: Impact of birth weight on adult-onset diabetes mellitus in relation to current body mass index: the Japan Nurses' Health study. *J Epidemiol* **27**: 428-434, 2017
- 40) Ohlsson C, Bygdell M, Nethander M, et al: BMI Change During Puberty Is an Important Determinant of Adult Type 2 Diabetes Risk in Men. *J Clin Endocrinol Metab* **104**: 1823-1832, 2019
- 41) Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, et al: Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev* **15**: 202-214, 2014
- 42) Luo J, Hodge A, Hendryx M, et al: Age of obesity onset, cumulative obesity exposure over early adulthood and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* **63**: 519-527, 2020
- 43) Yoshizawa S, Heianza Y, Arase Y, et al: Comparison of different aspects of BMI history to identify undiagnosed diabetes in Japanese men and women: Toranomon Hospital Health Management Center Study 12 (TOPICS 12). *Diabet Med* **31**: 1378-1386, 2014
- 44) Khadra D, Itani L, Tannir H, et al: Association between sarcopenic obesity and higher risk of type 2 diabetes in adults: a systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes* **10**: 311-323, 2019
- 45) Aune D, Norat T, Leitzmann M, et al: Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* **30**: 529-542, 2015
- 46) Smith AD, Crippa A, Woodcock J, et al: Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systemat-

- ic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* **59**: 2527-2545, 2016
- 47) Cuthbertson CC, Moore CC, Sotres-Alvarez D, et al: Associations of steps per day and step intensity with the risk of diabetes: the Hispanic Community Health Study / Study of Latinos (HCHS/SOL). *Int J Behav Nutr Phys Act* **19**: 46, 2022
 - 48) Garduno AC, LaCroix AZ, LaMonte MJ, et al: Associations of daily steps and step intensity with incident diabetes in a prospective cohort study of older women: the OPACH study. *Diabetes Care* **45**: 339-347, 2022
 - 49) Grontved A, Rimm EB, Willett WC, et al: A prospective study of weight training and risk of type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* **172**: 1306-1312, 2012
 - 50) Grontved A, Pan A, Mekary RA, et al: Muscle-strengthening and conditioning activities and risk of type 2 diabetes: a prospective study in two cohorts of US women. *PLoS Med* **11**: e1001587, 2014
 - 51) Bailey DP, Hewson DJ, Champion RB, et al: Sitting Time and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med* **57**: 408-416, 2019
 - 52) Hu G, Qiao Q, Silventoinen K, et al: Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to risk for type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *Diabetologia* **46**: 322-329, 2003
 - 53) Honda T, Kuwahara K, Nakagawa T, et al: Leisure-time, occupational, and commuting physical activity and risk of type 2 diabetes in Japanese workers: a cohort study. *BMC Public Health* **15**: 1004, 2015
 - 54) Medina C, Janssen I, Barquera S, et al: Occupational and leisure time physical inactivity and the risk of type II diabetes and hypertension among Mexican adults: a prospective cohort study. *Sci Rep* **8**: 5399, 2018
 - 55) Wu J, Li Q, Feng Y, et al: Active commuting and the risk of obesity, hypertension and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Glob Health* **6**: e005838, 2021
 - 56) Honda T, Hirakawa Y, Hata J, et al: Active commuting, commuting modes and the risk of diabetes: 14-year follow-up data from the Hisayama study. *J Diabetes Investig* **13**: 1677-1684, 2022
 - 57) Kuwahara K, Honda T, Nakagawa T, et al: Strength training and risk of type 2 diabetes in a Japanese working population: a cohort study. *J Diabetes Investig* **6**: 655-661, 2015
 - 58) Momma H, Kawakami R, Honda T, et al: Muscle-strengthening activities are associated with lower risk and mortality in major non-communicable diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Sports Med* **56**: 755-763, 2022
 - 59) Tarp J, Stole AP, Blond K, et al: Cardiorespiratory fitness, muscular strength and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* **62**: 1129-1142, 2019
 - 60) Kawakami R, Sawada SS, Lee IM, et al: Long-term impact of cardiorespiratory fitness on type 2 diabetes incidence: a cohort study of Japanese men. *J Epidemiol* **28**: 266-273, 2018
 - 61) Kunutsor SK, Isiozor NM, Khan H, et al: Handgrip strength-a risk indicator for type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev* **37**: e3365, 2021
 - 62) Qiu S, Cai X, Yuan Y, et al: Is imaging-based muscle quantity associated with risk of diabetes? a meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract* **189**: 109939, 2022
 - 63) Tanaka M, Okada H, Hashimoto Y, et al: Low-attenuation muscle is a predictor of diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Nutrition* **74**: 110752, 2020
 - 64) Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, et al: Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys Act* **14**: 75, 2017
 - 65) Guo C, Zhou Q, Zhang D, et al: Association of total sedentary behaviour and television viewing with risk of overweight/obesity, type 2 diabetes and hypertension: a dose-response meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* **22**: 79-90, 2020
 - 66) Ikehara S, Iso H, Maruyama K, et al: Television viewing time, walking time, and risk of type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort study. *Prev Med* **118**: 220-225, 2019
 - 67) Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, et al: Glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* **36**: 4166-4171, 2013
 - 68) Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, et al: Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* **100**: 218-232, 2014
 - 69) Livesey G, Taylor R, Livesey HF, et al: Dietary glycemic index and load and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and updated meta-analyses of prospective cohort studies. *Nutrients* **11**: 1280, 2019
 - 70) Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, et al: Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* **167**: 956-965, 2007
 - 71) Yao B, Fang H, Xu W, et al: Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* **29**: 79-88, 2014

- 72) Kimura Y, Yoshida D, Hirakawa Y, et al: Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. *J Diabetes Investig* **12**: 527-536, 2021
- 73) Hata A, Doi Y, Ninomiya T, et al: Magnesium intake decreases type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama study. *Diabet Med* **30**: 1487-1494, 2013
- 74) Fang X, Han H, Li M, et al: Dose-response relationship between dietary magnesium intake and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-regression analysis of prospective cohort studies. *Nutrients* **8**: 739, 2016
- 75) Hosseini F, Jayedi A, Khan TA, et al: Dietary carbohydrate and the risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep* **12**: 2491, 2022
- 76) Zhao LG, Zhang QL, Liu XL, et al: Dietary protein intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* **58**: 1351-1367, 2019
- 77) Li J, Glenn AJ, Yang Q, et al: Dietary Protein Sources, Mediating Biomarkers, and Incidence of Type 2 Diabetes: Findings From the Women's Health Initiative and the UK Biobank. *Diabetes Care* **45**: 1742-1753, 2022
- 78) Neuenschwander M, Barbaresko J, Pischke CR, et al: Intake of dietary fats and fatty acids and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *PLoS Med* **17**: e1003347, 2020
- 79) Luo C, Zhang Y, Ding Y, et al: Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* **100**: 256-269, 2014
- 80) Brown TJ, Brainard J, Song F, et al: Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **366**: l4697, 2019
- 81) Hu M, Fang Z, Zhang T, et al: Polyunsaturated fatty acid intake and incidence of type 2 diabetes in adults: a dose response meta-analysis of cohort studies. *Diabetol Metab Syndr* **14**: 34, 2022
- 82) Martinez-Gonzalez MA, Sayon-Orea C, Bullon-Vela V, et al: Effect of olive oil consumption on cardiovascular disease, cancer, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* **41**: 2659-2682, 2022
- 83) Mousavi SM, Jalilpiran Y, Karimi E, et al: Dietary intake of linoleic acid, its concentrations, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* **44**: 2173-2181, 2021
- 84) Qian F, Ardisson Korat AV, Imamura F, et al: n-3 Fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: an individual participant-level pooling project of 20 prospective cohort studies. *Diabetes Care* **44**: 1133-1142, 2021
- 85) Gaeini Z, Bahadoran Z, Mirmiran P: Saturated fatty acid intake and risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Adv Nutr* **13**: 2125-2135, 2022
- 86) Huang L, Lin JS, Aris IM, et al: Circulating saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* **11**: 998, 2019
- 87) Prada M, Wittenbecher C, Eichelmann F, et al: Plasma industrial and ruminant trans fatty acids and incident type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam cohort. *Diabetes Care* **45**: 845-853, 2022
- 88) Wendeu-Foyet G, Bellicha A, Chajes V, et al: Different types of industry-produced and ruminant trans fatty acid intake and risk of type 2 diabetes: findings from the NutriNet-Sante prospective cohort. *Diabetes Care* **46**: 321-330, 2023
- 89) Aune D, Norat T, Romundstad P, et al: Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* **28**: 845-858, 2013
- 90) Yu J, Balaji B, Tinajero M, et al: White rice, brown rice and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* **12**: e065426, 2022
- 91) Hu EA, Pan A, Malik V, et al: White rice consumption and risk of type 2 diabetes: meta-analysis and systematic review. *BMJ* **344**: e1454, 2012
- 92) Bhavadharini B, Mohan V, Dehghan M, et al: White rice intake and incident diabetes: a study of 132,373 participants in 21 countries. *Diabetes Care* **43**: 2643-2650, 2020
- 93) Bidel Z, Teymoori F, Davari SJ, et al: Potato consumption and risk of type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Clin Nutr ESPEN* **27**: 86-91, 2018
- 94) Quan W, Jiao Y, Xue C, et al: Processed potatoes intake and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of nine prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* **62**: 1417-1425, 2022
- 95) Srouf B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al: Ultraprocessed food consumption and risk of type 2 diabetes among participants of the NutriNet-Sante prospective cohort. *JAMA Intern Med* **180**: 283-291, 2020

- 96) Delpino FM, Figueiredo LM, Bielemann RM, et al: Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Epidemiol* **51**: 1120-1141, 2021
- 97) Chen Z, Khandpur N, Desjardins C, et al: Ultra-processed food consumption and risk of type 2 diabetes: three large prospective U.S. cohort studies. *Diabetes Care* **46**: 1335-1344, 2023
- 98) Li W, Ruan W, Peng Y, et al: Soy and the risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* **137**: 190-199, 2018
- 99) Tang J, Wan Y, Zhao M, et al: Legume and soy intake and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* **111**: 677-688, 2020
- 100) Zhang R, Fu J, Moore JB, et al: Processed and unprocessed red meat consumption and risk for type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis of cohort studies. *Int J Environ Res Public Health* **18**: 10788, 2021
- 101) Shahinfar H, Jayedi A, Shab-Bidar S: Dietary iron intake and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Nutr* **61**: 2279-2296, 2022
- 102) Liu G, Zong G, Wu K, et al: Meat cooking methods and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Diabetes Care* **41**: 1049-1060, 2018
- 103) Drouin-Chartier JP, Schwab AL, Chen S, et al: Egg consumption and risk of type 2 diabetes: findings from 3 large US cohort studies of men and women and a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* **112**: 619-630, 2020
- 104) Feng Y, Zhao Y, Liu J, et al: Consumption of dairy products and the risk of overweight or obesity, hypertension, and type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis and systematic review of cohort studies. *Adv Nutr* **13**: 2165-2179, 2022
- 105) Hajhashemy Z, Rouhani P, Saneji P: Dietary calcium intake in relation to type-2 diabetes and hyperglycemia in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Sci Rep* **12**: 1050, 2022
- 106) Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al: Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* **381**: 520-530, 2019
- 107) Zhang Y, Tan H, Tang J, et al: Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients With prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **43**: 1650-1658, 2020
- 108) Li M, Fan Y, Zhang X, et al: Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* **4**: e005497, 2014
- 109) Halvorsen RE, Elvestad M, Molin M, et al: Fruit and vegetable consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ Nutr Prev Health* **4**: 519-531, 2021
- 110) Liu YJ, Zhan J, Liu XL, et al: Dietary flavonoids intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr* **33**: 59-63, 2014
- 111) Rienks J, Barbaresco J, Oluwagbemigun K, et al: Polyphenol exposure and risk of type 2 diabetes: dose-response meta-analyses and systematic review of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* **108**: 49-61, 2018
- 112) Zhu J, Chen C, Lu L, et al: Intakes of folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) in relation to diabetes incidence among american young adults: a 30-year follow-up study. *Diabetes Care* **43**: 2426-2434, 2020
- 113) Lind MV, Lauritzen L, Kristensen M, et al: Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* **109**: 29-42, 2019
- 114) Eshak ES, Iso H, Maruyama K, et al: Associations between dietary intakes of iron, copper and zinc with risk of type 2 diabetes mellitus: a large population-based prospective cohort study. *Clin Nutr* **37**: 667-674, 2018
- 115) Gong JH, Lo K, Liu Q, et al: Dietary manganese, plasma markers of inflammation, and the development of type 2 diabetes in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* **43**: 1344-1351, 2020
- 116) Yu D, Zheng W, Cai H, et al: Long-term diet quality and risk of type 2 diabetes among urban Chinese adults. *Diabetes Care* **41**: 723-730, 2018
- 117) Qian F, Liu G, Hu FB, et al: Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* **179**: 1335-1344, 2019
- 118) Sarsangi P, Salehi-Abargouei A, Ebrahimpour-Koujan S, et al: Association between adherence to the Mediterranean diet and risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Adv Nutr* **13**: 1787-1798, 2022
- 119) Jannasch F, Kroger J, Schulze MB: Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: a Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Nutr* **147**: 1174-1182, 2017
- 120) Akter S, Kurotani K, Kashino I, et al: High dietary acid load score is associated with increased risk of type

- 2 diabetes in Japanese men: the Japan Public Health Center-based prospective study. *J Nutr* **146**: 1076-1083, 2016
- 121) Jayedi A, Shab-Bidar S: Dietary acid load and risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Clin Nutr ESPEN* **23**: 10-18, 2018
- 122) Sakurai M, Nakamura K, Miura K, et al: Self-reported speed of eating and 7-year risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Metabolism* **61**: 1566-1571, 2012
- 123) Kudo A, Asahi K, Satoh H, et al: Fast eating is a strong risk factor for new-onset diabetes among the Japanese general population. *Sci Rep* **9**: 8210, 2019
- 124) Fujii H, Funakoshi S, Maeda T, et al: Eating speed and incidence of diabetes in a Japanese general population: ISSA-CKD. *J Clin Med* **10**: 1949, 2021
- 125) Ballon A, Neuenschwander M, Schlesinger S: Breakfast skipping is associated with increased risk of type 2 diabetes among adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Nutr* **149**: 106-113, 2019
- 126) Palomar-Cros A, Srouf B, Andreeva VA, et al: Associations of meal timing, number of eating occasions and night-time fasting duration with incidence of type 2 diabetes in the NutriNet-Sante cohort. *Int J Epidemiol* **52**: 1486-1497, 2023
- 127) Liu L, Wang W, Sun J, et al: Association of famine exposure during early life with the risk of type 2 diabetes in adulthood: a meta-analysis. *Eur J Nutr* **57**: 741-749, 2018
- 128) Liu H, Chen X, Shi T, et al: Association of famine exposure with the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Clin Nutr* **39**: 1717-1723, 2020
- 129) Nakaji S, Sugawara K, Saito D, et al: Trends in dietary fiber intake in Japan over the last century. *Eur J Nutr* **41**: 222-227, 2002
- 130) Knott C, Bell S, Britton A: Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care* **38**: 1804-1812, 2015
- 131) Han M: The dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes among Asian men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Diabetes Res* **2020**: 1032049, 2020
- 132) Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al: Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* **351**: h3576, 2015
- 133) van Dam RM, Hu FB: Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* **294**: 97-104, 2005
- 134) Maskarinec G, Jacobs S, Shvetsov Y, et al: Intake of cocoa products and risk of type-2 diabetes: the multi-ethnic cohort. *Eur J Clin Nutr* **73**: 671-678, 2019
- 135) Yang WS, Wang WY, Fan WY, et al: Tea consumption and risk of type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Br J Nutr* **111**: 1329-1339, 2014
- 136) Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, et al: Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **32**: 2123-2132, 2009
- 137) Waki K, Noda M, Sasaki S, et al: Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort I. *Diabet Med* **22**: 323-331, 2005
- 138) Heianza Y, Arase Y, Saito K, et al: Role of alcohol drinking pattern in type 2 diabetes in Japanese men: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 11 (TOPICS 11). *Am J Clin Nutr* **97**: 561-568, 2013
- 139) Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, et al: Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease. *JAMA Netw Open* **5**: e223849, 2022
- 140) Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al: Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* **112**: 580-593, 2015
- 141) Daviet R, Aydogan G, Jagannathan K, et al: Associations between alcohol consumption and gray and white matter volumes in the UK Biobank. *Nat Commun* **13**: 1175, 2022
- 142) Neelakantan N, Park SH, Chen GC, et al: Sugar-sweetened beverage consumption, weight gain, and risk of type 2 diabetes and cardiovascular diseases in Asia: a systematic review. *Nutr Rev* **80**: 50-67, 2021
- 143) Suez J, Korem T, Zeevi D, et al: Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* **514**: 181-186, 2014
- 144) Meng Y, Li S, Khan J, et al: Sugar- and artificially sweetened beverages consumption linked to type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients* **13**: 2636, 2021

- 145) Wang Y, Zhao R, Wang B, et al: The dose-response associations of sugar-sweetened beverage intake with the risk of stroke, depression, cancer, and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutrients* **14**: 777, 2022
- 146) Debras C, Chazelas E, Srour B, et al: Artificial sweeteners and cancer risk: results from the NutriNet-Sante population-based cohort study. *PLoS Med* **19**: e1003950, 2022
- 147) Muraki I, Imamura F, Manson JE, et al: Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. *BMJ* **347**: f5001, 2013
- 148) Xi B, Li S, Liu Z, et al: Intake of fruit juice and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **9**: e93471, 2014
- 149) Iso H, Date C, Wakai K, et al: The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med* **144**: 554-562, 2006
- 150) Kato M, Noda M, Inoue M, et al: Psychological factors, coffee and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort. *Endocr J* **56**: 459-468, 2009
- 151) Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, et al: Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care* **37**: 569-586, 2014
- 152) Ninomiya T, Kanzaki N, Hirakawa Y, et al: Serum ethylamine levels as an indicator of l-theanine consumption and the risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Care* **42**: 1234-1240, 2019
- 153) Janbozorgi N, Allipour R, Djafarian K, et al: Water intake and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Syndr* **15**: 102156, 2021
- 154) Pan A, Wang Y, Talaei M, et al: Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* **3**: 958-967, 2015
- 155) Yuan S, Xue HL, Yu HJ, et al: Cigarette smoking as a risk factor for type 2 diabetes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Public Health (Oxf)* **41**: e169-e176, 2019
- 156) Akter S, Goto A, Mizoue T: Smoking and the risk of type 2 diabetes in Japan: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol* **27**: 553-561, 2017
- 157) Liu X, Bragg F, Yang L, et al: Smoking and smoking cessation in relation to risk of diabetes in Chinese men and women: a 9-year prospective study of 0.5 million people. *Lancet Public Health* **3**: e167-e176, 2018
- 158) Peng Y, Zhong GC, Wang L, et al: Chronic obstructive pulmonary disease, lung function and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Pulm Med* **20**: 137, 2020
- 159) Oba S, Goto A, Mizoue T, et al: Passive smoking and type 2 diabetes among never-smoking women: the Japan Public Health Center-based prospective study. *J Diabetes Investig* **11**: 1352-1358, 2020
- 160) Oba S, Noda M, Waki K, et al: Smoking cessation increases short-term risk of type 2 diabetes irrespective of weight gain: the Japan Public Health Center-based prospective study. *PLoS One* **7**: e17061, 2012
- 161) Akter S, Okazaki H, Kuwahara K, et al: Smoking, smoking cessation, and the risk of type 2 diabetes among Japanese adults: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health study. *PLoS One* **10**: e0132166, 2015
- 162) Hu Y, Zong G, Liu G, et al: Smoking cessation, weight change, type 2 diabetes, and Mortality. *N Engl J Med* **379**: 623-632, 2018
- 163) Shan Z, Ma H, Xie M, et al: Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* **38**: 529-537, 2015
- 164) Yao W, Luo J, Yu X, et al: Insomnia symptoms are associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus among adults aged 50 and older. *Sleep Breath* **26**: 1409-1416, 2022
- 165) Xiuyun W, Jiating L, Minjun X, et al: Network Mendelian randomization study: exploring the causal pathway from insomnia to type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* **10**: e002510, 2022
- 166) Wang C, Tan J, Miao Y, et al: Obstructive sleep apnea, prediabetes and progression of type2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* **13**: 1396-1411, 2022
- 167) Seo JA, Lee DY, Yu JH, et al: Habitual late sleep initiation is associated with increased incidence of type 2 diabetes mellitus in Korean adults: the Korean Genome and Epidemiology study. *Sleep* **42**: zsz090, 2019
- 168) Vetter C, Devore EE, Ramin CA, et al: Mismatch of sleep and work timing and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **38**: 1707-1713, 2015
- 169) Heianza Y, Kato K, Fujihara K, et al: Role of sleep duration as a risk factor for type 2 diabetes among adults of different ages in Japan: the Niigata Wellness study. *Diabet Med* **31**: 1363-1367, 2014
- 170) Guo VY, Cao B, Wong CKH, et al: The association between daytime napping and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sleep Med* **37**: 105-112, 2017
- 171) Dai N, Shi Q, Hua Y, et al: Snoring frequency and risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort

- study. *BMJ Open* **11**: e042469, 2021
- 172) Vetter C, Dashti HS, Lane JM, et al: Night shift work, genetic risk, and type 2 diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care* **41**: 762-769, 2018
- 173) Shan Z, Li Y, Zong G, et al: Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: results from two large US cohorts of female nurses. *BMJ* **363**: k4641, 2018
- 174) Rotella F, Mannucci E: Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry* **74**: 31-37, 2013
- 175) Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, et al: Type 2 diabetes among people with posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* **78**: 465-473, 2016
- 176) Kivimaki M, Virtanen M, Kawachi I, et al: Long working hours, socioeconomic status, and the risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of published and unpublished data from 222,120 individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol* **3**: 27-34, 2015
- 177) Xu T, Magnusson Hanson LL, Lange T, et al: Workplace bullying and violence as risk factors for type 2 diabetes: a multicohort study and meta-analysis. *Diabetologia* **61**: 75-83, 2018
- 178) Ferrie JE, Virtanen M, Jokela M, et al: Job insecurity and risk of diabetes: a meta-analysis of individual participant data. *CMAJ* **188**: E447-E455, 2016
- 179) Ludwig J, Sanbonmatsu L, Gennetian L, et al: Neighborhoods, obesity, and diabetes—a randomized social experiment. *N Engl J Med* **365**: 1509-1519, 2011
- 180) Christine PJ, Auchincloss AH, Bertoni AG, et al: Longitudinal associations between neighborhood physical and social environments and incident type 2 diabetes mellitus: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JAMA Intern Med* **175**: 1311-1320, 2015
- 181) Rotella F, Mannucci E: Diabetes mellitus as a risk factor for depression. a meta-analysis of longitudinal studies. *Diabetes Res Clin Pract* **99**: 98-104, 2013
- 182) Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, et al: Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* **31**: 2383-2390, 2008
- 183) Xu T, Clark AJ, Pentti J, et al: Characteristics of workplace psychosocial resources and risk of diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* **45**: 59-66, 2022
- 184) Yang BY, Qian ZM, Li S, et al: Ambient air pollution in relation to diabetes and glucose-homeostasis markers in China: a cross-sectional study with findings from the 33 Communities Chinese Health study. *Lancet Planet Health* **2**: e64-e73, 2018
- 185) Bowe B, Xie Y, Li T, et al: The 2016 global and national burden of diabetes mellitus attributable to PM2.5 air pollution. *Lancet Planet Health* **2**: e301-e312, 2018
- 186) Estimates, trends, and drivers of the global burden of type 2 diabetes attributable to PM(2.5) air pollution, 1990-2019: an analysis of data from the Global Burden of Disease study 2019. *Lancet Planet Health* **6**: e586-e600, 2022
- 187) Thacher JD, Poulsen AH, Hvidtfeldt UA, et al: Long-term exposure to transportation noise and risk for type 2 diabetes in a nationwide cohort study from Denmark. *Environ Health Perspect* **129**: 127003, 2021
- 188) Sørensen M, Andersen ZJ, Nordsborg RB, et al: Long-term exposure to road traffic noise and incident diabetes: a cohort study. *Environ Health Perspect* **121**: 217-222, 2013
- 189) Rancière F, Botton J, Slama R, et al: Exposure to bisphenol A and bisphenol S and incident type 2 diabetes: a case-cohort study in the French cohort D.E.S.I.R. *Environ Health Perspect* **127**: 107013, 2019
- 190) Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, et al: Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* **40**: 804-818, 2011
- 191) Kivimaki M, Vahtera J, Tabak AG, et al: Neighbourhood socioeconomic disadvantage, risk factors, and diabetes from childhood to middle age in the Young Finns Study: a cohort study. *Lancet Public Health* **3**: e365-e373, 2018
- 192) Nanditha A, Snehalatha C, Raghavan A, et al: The post-trial analysis of the Indian SMS diabetes prevention study shows persistent beneficial effects of lifestyle intervention. *Diabetes Res Clin Pract* **142**: 213-221, 2018 [レベル 1]
- 193) Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **3**: 866-875, 2015 [レベル 1]
- 194) Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, et al: Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia* **56**: 284-293, 2013 [レベル 1]
- 195) Gong Q, Zhang P, Wang J, et al: Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet*

Diabetes Endocrinol 7: 452-461, 2019 [レベル 1]

- 196) Sakane N, Sato J, Tsushita K, et al: Prevention of type 2 diabetes in a primary healthcare setting: three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance. *BMC Public Health* **11**: 40, 2011
- 197) Sakane N, Kotani K, Takahashi K, et al: Effects of telephone-delivered lifestyle support on the development of diabetes in participants at high risk of type 2 diabetes: J-DOIT1, a pragmatic cluster randomised trial. *BMJ Open* **5**: e007316, 2015
- 198) Pan XR, Li GW, Hu YH, et al: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* **20**: 537-544, 1997
- 199) Li G, Zhang P, Wang J, et al: Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2**: 474-480, 2014
- 200) Ford CN, Weber MB, Staimez LR, et al: Dietary changes in a diabetes prevention intervention among people with prediabetes: the Diabetes Community Lifestyle Improvement Program trial. *Acta Diabetol* **56**: 197-209, 2019
- 201) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* **346**: 393-403, 2002
- 202) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* **344**: 1343-1350, 2001
- 203) Chen M, Moran LJ, Harrison CL, et al: Ethnic differences in response to lifestyle intervention for the prevention of type 2 diabetes in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* **23**: e13340, 2022
- 204) Galaviz KI, Weber MB, Straus A, et al: Global diabetes prevention interventions: a systematic review and network meta-analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabetes Care* **41**: 1526-1534, 2018
- 205) Zhang Y, Pan XF, Chen J, et al: Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* **63**: 21-33, 2020
- 206) Sakane N, Sato J, Tsushita K, et al: Effect of baseline HbA1c level on the development of diabetes by lifestyle intervention in primary healthcare settings: insights from subanalysis of the Japan Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care* **2**: e000003, 2014
- 207) Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, et al: Long-term sustainability of diabetes prevention approaches: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* **177**: 1808-1817, 2017
- 208) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* **346**: 393-403, 2002
- 209) Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, et al: Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* **12**: Cd008558, 2019
- 210) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* **359**: 2072-2077, 2002
- 211) Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, et al: A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* **28**: 736-744, 2005
- 212) Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, et al: Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* **373**: 1607-1614, 2009
- 213) Moelands SV, Lucassen PL, Akkermans RP, et al: Alpha-glucosidase inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* **12**: Cd005061, 2018
- 214) DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al: Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* **364**: 1104-1115, 2011
- 215) Ipsen E, Madsen KS, Chi Y, et al: Pioglitazone for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* **11**: Cd013516, 2020
- 216) Mori Y, Duru OK, Tuttle KR, et al: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and new-onset type 2 diabetes in adults with prediabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* **17**: 221-231, 2022
- 217) Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* **367**: 319-328, 2012

- 218) le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al: 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* **389**: 1399-1409, 2017
- 219) Elliott WJ, Meyer PM: Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* **369**: 201-207, 2007
- 220) Li Z, Li Y, Liu Y, et al: Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *J Clin Hypertens* **19**: 1348-1356, 2017
- 221) Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* **375**: 735-742, 2010
- 222) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al: Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* **305**: 2556-2564, 2011
- 223) Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf ML, et al: Dipeptidyl-peptidase (DPP)-4 inhibitors and glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* **5**: Cd012204, 2017
- 224) Armato JP, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M, et al: Successful treatment of prediabetes in clinical practice using physiological assessment (STOP DIABETES). *Lancet Diabetes Endocrinol* **6**: 781-789, 2018
- 225) Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al: Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ* **348**: g3244, 2014
- 226) Sheng Z, Cao JY, Pang YC, et al: Effects of lifestyle modification and anti-diabetic medicine on prediabetes progress: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* **10**: 455, 2019
- 227) Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al: Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* **8**: 538-554, 2006
- 228) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al: Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* **310**: 1353-1368, 2013
- 229) Wittert G, Bracken K, Robledo KP, et al: Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **9**: 32-45, 2021
- 230) Hirsch L, Yang J, Bresee L, et al: Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: a systematic review of population-based studies. *Drug Saf* **40**: 771-781, 2017
- 231) Rotella F, Cassioli E, Calderani E, et al: Long-term metabolic and cardiovascular effects of antipsychotic drugs. a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* **32**: 56-65, 2020
- 232) Salvi V, Grua I, Cerveri G, et al: The risk of new-onset diabetes in antidepressant users - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **12**: e0182088, 2017
- 233) Guo YR, Liu XM, Wang GX: Exposure to proton pump inhibitors and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes* **14**: 120-129, 2023

[参考とした資料]

- a) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al: Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* **46**: S19-S40, 2023
- b) Hsu WC, Araneta MR, Kanaya AM, et al: BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening. *Diabetes Care* **38**: 150-158, 2015
- c) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al: Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: standards of care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* **46**: S41-S48, 2023
- d) WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128> [2024年4月24日閲覧]
- e) Ley SH, Hamdy O, Mohan V, et al: Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* **383**: 1999-2007, 2014
- f) https://www.oecd.org/gender/data/OECD_1564_TUSupdatePortal.xlsx [2024年4月24日閲覧]

アブストラクトテーブル [21章]

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
34) Kosaka K, 2005 RCT [レベル 1]	日本人、IGT の中年 男性 (458 人)	介入期間 4 年。① 積極的介入群、②通 常介入群に無作為割 り付け。①は、BMI 22 未満を目標。週 1 回以上の体重測定を 指示し 3、4 カ月ごと に詳細な食事・運動 の面接指導。②は、 BMI 24 未満を目標。 6 カ月に一度、食事・ 運動、減量の面接指 導	2 型糖尿病累積発症 率は、通常介入群: 9.3%、積極的介入群: 3.0%	はい	はい	—	はい	—
35) Kawahara T, 2008 RCT [レベル 1]	日本人、年齢 20 ~ 70 歳、IGT のある者 (426 人)	介入期間 3 年。①短 期入院介入群、②外 来介入群、③対照群 に無作為割り付け。 ①は、1泊2日の入 院中、および退院後 3 カ月ごとに食事運 動などの面接指導。 ②は初回と 3 カ月ご とに外来で食事運動 の面接指導。③はパ ンフレットでの指導 のみで面接なし	2 型糖尿病累積発 症率は、対照群: 38.8%、外来介入 群:29.6%、短期入 院介入群:23.9%で あった。2 型糖尿病 発症の RRR は、対 照群:基準、外来介 入群:27% (15 ~ 37%)、短期入院介 入群:42% (33 ~ 51)	はい	はい	—	はい	—
36) Saito T, 2011 RCT [レベル 1]	日本人、年齢 30 ~ 60 歳、IFG のある者 (641 人)	介入期間 3 年。①生 活習慣介入群、②対 照群に無作為割り付 け。生活習慣への介 入方法は両群同じで、 生活習慣介入群は初 回と 1、3、6、12、 18、24、30、36 カ 月に面接指導。対照 群は初回と 12、24、 36 カ月に、面接指 導	2 型糖尿病累積発 症率は、対照群: 16.6%、生活習慣介 入群:12.2%であ った。2 型糖尿病発 症の RR は、対照群: 基準に対して生活習 慣介入群:0.56 (0.36 ~ 0.87)	はい	はい	—	はい	—
192) Nanditha, 2018 RCT [レベル 1]	インド人男性、年齢 35 ~ 55 歳、IGT、 IFG のある者 (537 人)。介入後追跡調 査	介入期間 2 年。①生 活習慣介入群、②対 照群に無作為割り付 け。対照群:標準的 な食事・運動指導。 介入群:標準指導に 加えて週に 3 回 SMS 受診	総追跡期間 5 年間。 2 型糖尿病発症の HR は、対照群に対 して生活習慣介入群: 0.699 (0.515 ~ 0.949)。(持続効果 あり)	はい	はい	—	はい	—
193) DPPOS, 2015 RCT [レベル 1]	アメリカ人、平均年 齢 51 歳の IGT、IFG のある者(2,776 人)。 Diabetes Prevention Program(DPP) の介入後追跡調査	DPP:介入期間平均 2.8 年。①生活習慣 介入群、②メトホルミ ン投与群、③プラセ ボ群に無作為割り付 け。生活習慣介入群: 7%の体重減少と週 に 150 分以上の運動 を指導。DPPOS:総 追跡期間平均 15 年。 DPP 介入終了後、さ らに 12 年間追跡。 生活習慣介入群、メ トホルミン投与群、 プラセボ群の 3 群す べて生活習慣介入を 行い、生活習慣介入 群には追加指導。メ トホルミン投与群に はメトホルミン投与 継続	総追跡期間 15 年後 の 2 型糖尿病発症の RR は、プラセボ群: 基準、生活習慣介入 群:0.73 (0.65 ~ 0.83)、メトホルミン 投与群:0.82 (0.72 ~ 0.93)。(持続効果 あり)	はい	はい	—	はい	—

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
194) Lindstrom J, 2013 RCT [レベル1]	フィンランド人. 平均年齢55歳の肥満, IGTのある者(522人). Finnish Diabetes Prevention Studyの介入後追跡調査	介入期間中央値4年. ①生活習慣介入群, ②対照群に無作為割り付け. ①は減量, 脂肪摂取と飽和脂肪酸摂取を減らし, 食物繊維摂取を増やし, 運動量の増加を指導. 総追跡期間13年. DPS介入終了後, さらに7年間追跡	総追跡期間13年後の2型糖尿病発症のRRは, 対照群: 基準, 生活習慣介入群: 0.614 (0.478 ~ 0.789). 介入期間終了後, 介入群では, RRR 32%, ARR15%であった. 介入終了後のRRは, 対照群: 基準, 介入群: 0.672 (0.477 ~ 0.947). (持続効果あり)	はい	はい	—	はい	—
195) Gong Q, 2014 RCT [レベル1]	中国人. 年齢: 対照群: 46.6歳, 介入群 44.7歳. IGTのある者577人のうち, 追跡可能な568人を対象(2型糖尿病発症は評価可能な563人を対象). Da Qing Diabetes Prevention Studyの介入後追跡調査	介入期間6年. ①生活習慣介入群(食事療法群, 運動療法群, 食事療法+運動療法群), ②対照群に無作為割り付け. 総追跡期間30年. 介入終了後, さらに24年間追跡	総追跡期間30年間の2型糖尿病発症の対照群に対する介入群のHRは, 0.61 (0.45 ~ 0.83) (持続効果あり)	はい	はい	—	はい	—