血糖と検診

あんなものまで糖尿病の合併症？

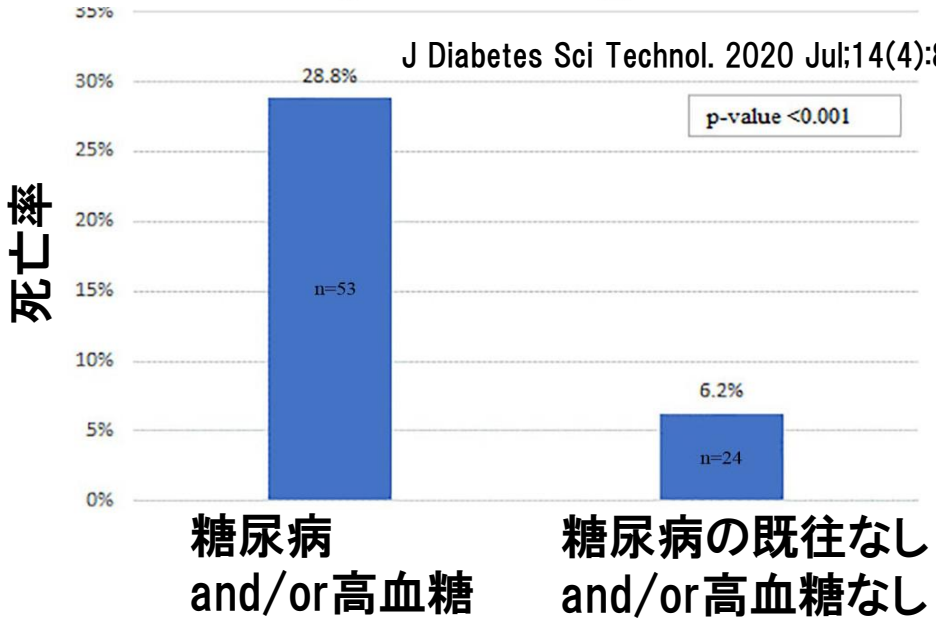
佐久総合病院　佐久医療センター
糖尿病･内分泌内科部長　堀込　充章

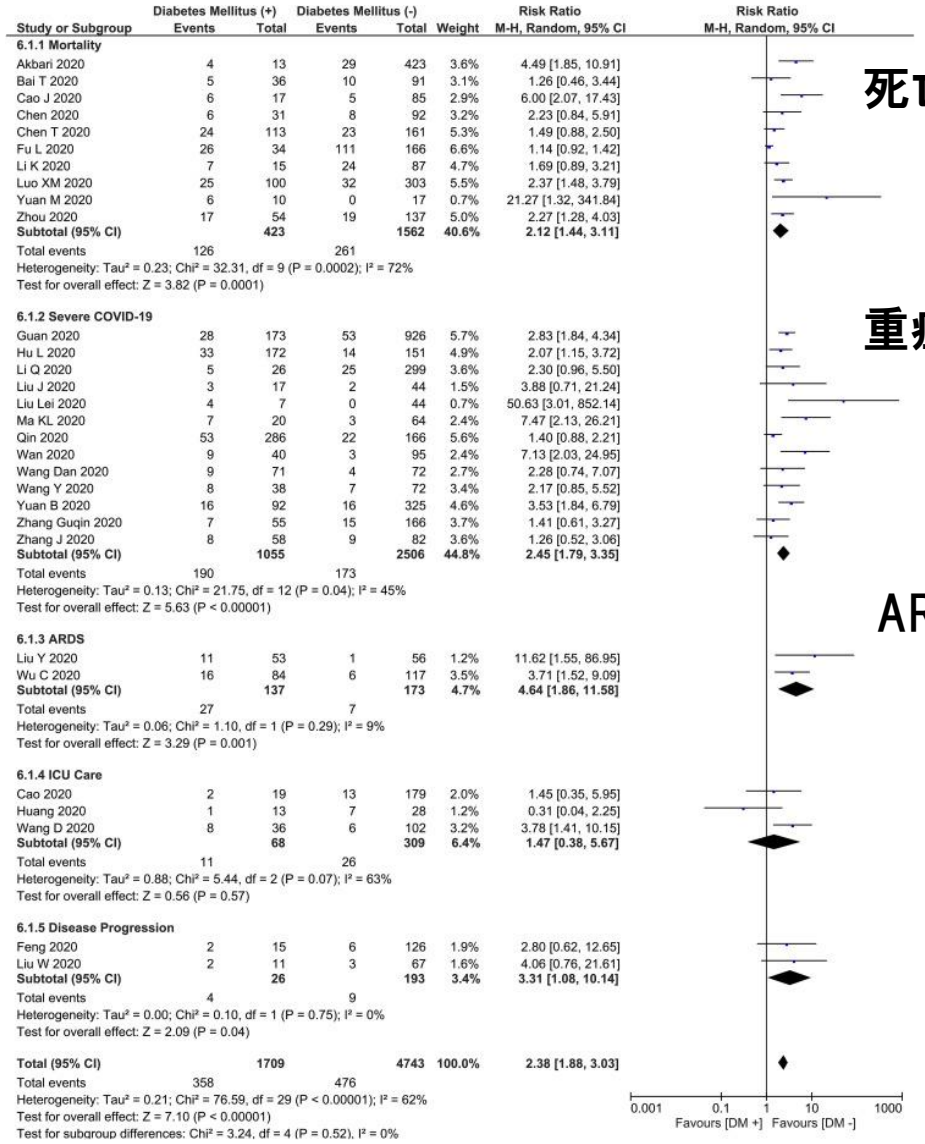
糖尿病はCOVID-19の重症化因子である可能性が高い

Features	HR (95% CI)	p-value
Type of comorbidities		
COPD	2.681 (1.424–5.058)	0.002
Diabetes	1.586 (1.028–2.449)	0.037
Hypertension	1.575 (1.069–2.322)	0.022
Malignant tumour	3.501 (1.604–7.643)	0.002
Comorbidities n		
1	1.789 (1.155–2.772)	0.009
≥2	2.592 (1.611–4.171)	<0.001

Eur Respir J 2020;55:2000547

J Diabetes Sci Technol. 2020 Jul;14(4):813-821.





死亡率 2.12倍

重症化 2.45倍

ARDS 4.64倍

Diabetes Metab Syndr. 2020 July-August; 14(4): 395-403.

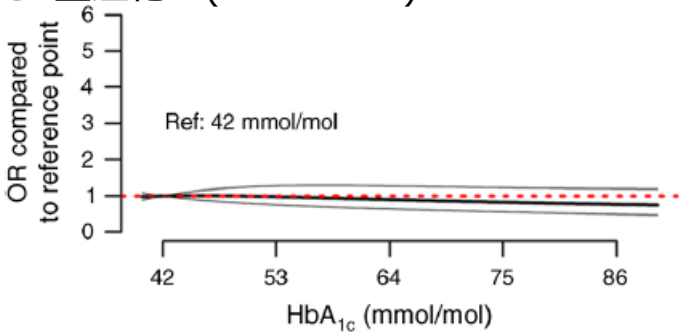
糖尿病に関連した合併症はCOVID-19重症化リスクとなり得る

Diabetologia (2020) 63:1500–1515
https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x

ARTICLE

Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study

c 重症化 (P=0.2897)



d 入院7日目までの死亡 (P=0.9129)

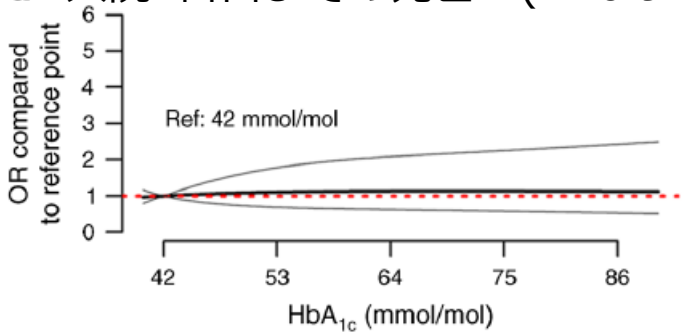


Table 3 Multivariable analysis of the primary outcome in CORONADO participants: covariables prior to admission

Patient characteristics	Model 'prior to admission': fully adjusted		Model 'prior to admission': stepwise selection with age and sex forced	
	OR (95% CI)	*p* value	OR (95% CI)	*p* value
Age (+1 SD)	1.05 (0.90, 1.21)	0.5495	1.06 (0.92, 1.22)	0.4448
Sex (female/male)	0.76 (0.57, 1.03)	0.0777	0.75 (0.56, 1.01)	0.0559
BMI (+1 SD)	1.24 (1.06, 1.44)	0.0064	1.28 (1.10, 1.47)	0.0010
Treated OSA	1.15 (0.76, 1.73)	0.5036	–	–
ARBs and/or ACE inhibitors and/or MRAs	1.15 (0.86, 1.54)	0.3493	–	–

Patient characteristics	Model 'prior to admission': fully adjusted		Model 'prior to admission': stepwise selection with age and sex forced	
	OR (95% CI)	*p* value	OR (95% CI)	*p* value
Age (+1 SD)	2.39 (1.67, 3.42)	<0.0001	2.48 (1.74, 3.53)	<0.0001
Sex (female/male)	0.78 (0.43, 1.40)	0.4023	0.78 (0.44, 1.38)	0.4007
Hypertension	0.76 (0.34, 1.70)	0.5087	–	–
Microvascular complications	1.78 (0.92, 3.44)	0.0846	2.14 (1.16, 3.94)	0.0153
Macrovascular complications	2.26 (1.25, 4.08)	0.0069	2.54 (1.44, 4.50)	0.0013
Heart failure	1.08 (0.54, 2.15)	0.8249	–	–
Active cancer	1.45 (0.77, 2.73)	0.2458	–	–
Treated OSA	2.65 (1.36, 5.19)	0.0044	2.80 (1.46, 5.38)	0.0020
β-Blockers	1.19 (0.69, 2.06)	0.5321	–	–
Metformin	0.80 (0.45, 1.43)	0.4532	–	–
Insulin	1.26 (0.72, 2.22)	0.4130	–	–
Loop diuretics	1.39 (0.76, 2.55)	0.2806	–	–
ARBs and/or ACE inhibitors and/or MRAs	1.22 (0.68, 2.20)	0.5069	–	–

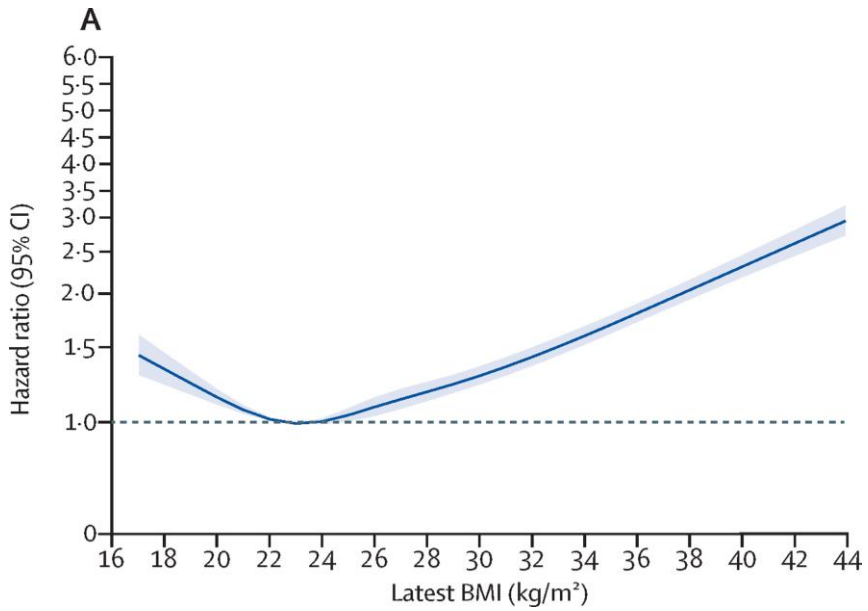
Models were applied to 758 participants yielding 74 deaths (9.8%)
The OR for age corresponds to an increase of 1 SD after standardisation
MRAs include spironolactone and eplerenone

COVID-19重症化リスク
- BMI

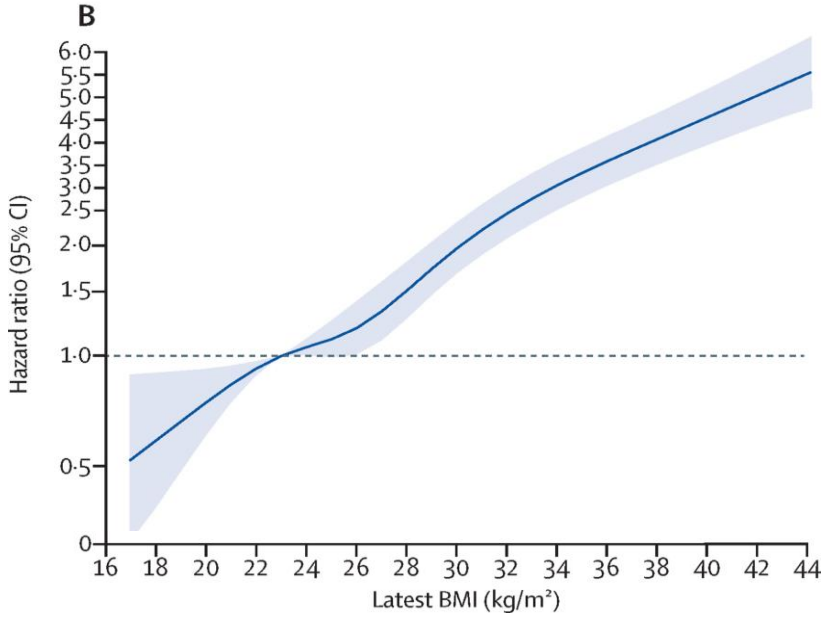
COVID-19で入院7日までの死亡と関連する因子
- 年齢
- 細小血管合併症
- 大血管合併症
- 睡眠時無呼吸症候群の存在　　など

糖尿病は元より肥満はCOVID-19重症化リスクの可能性が高い

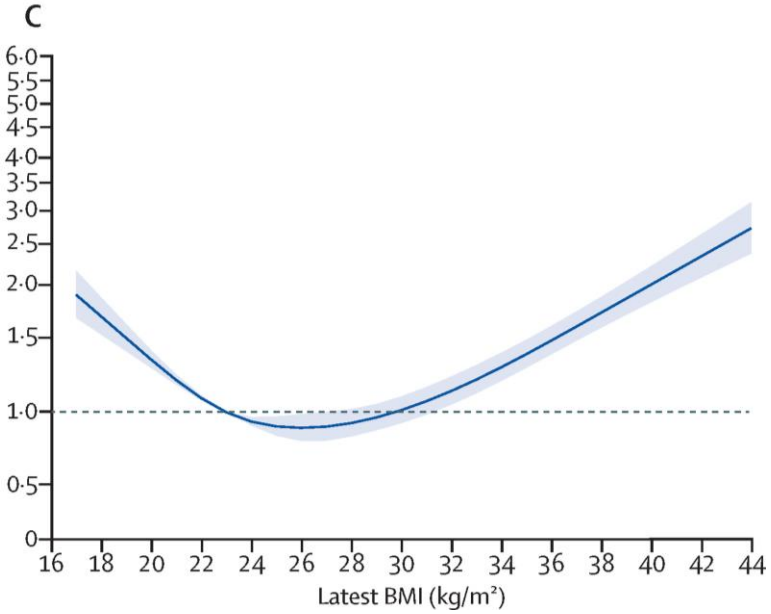
COVID19に関連した入院



COVID19に関連したICU入室

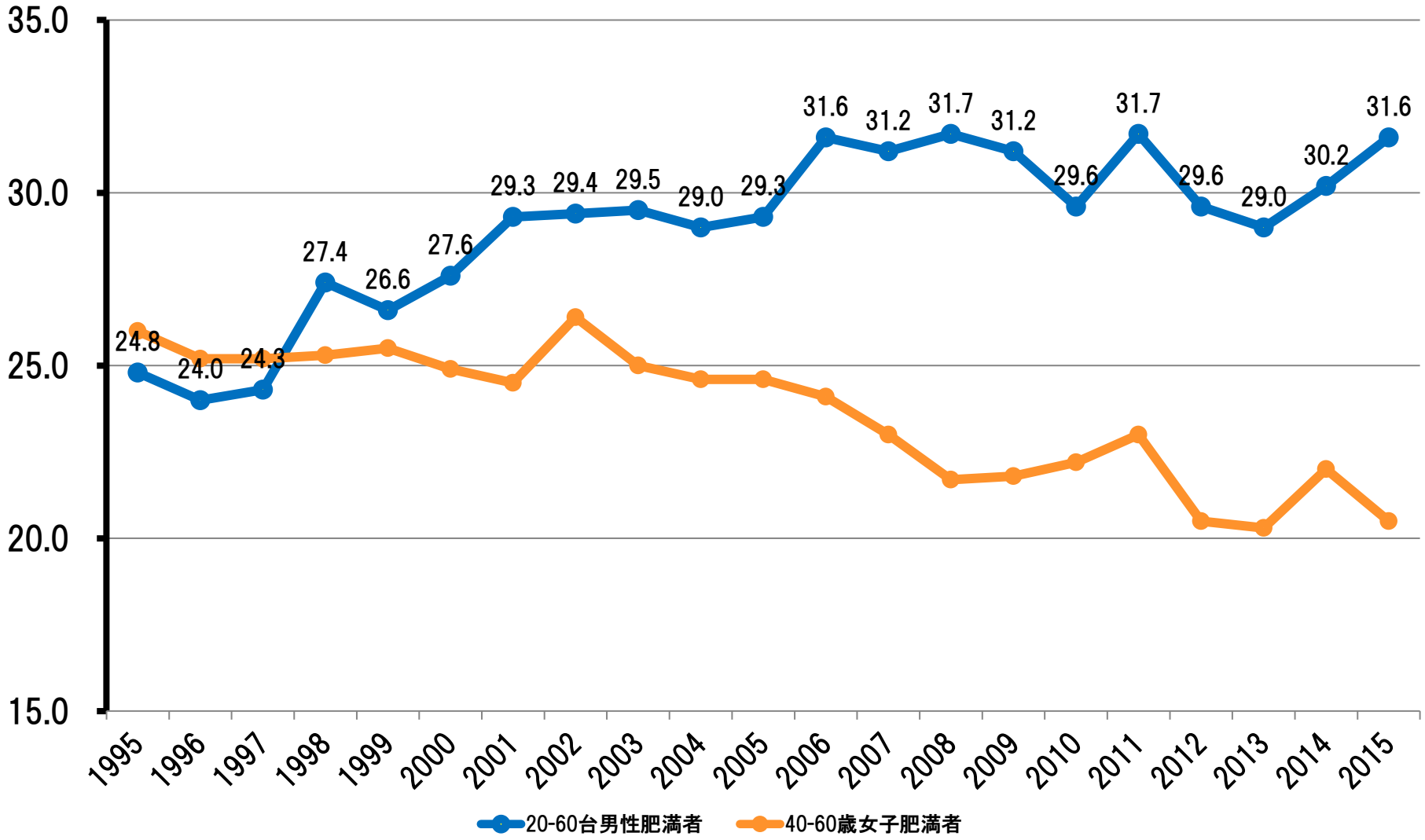


COVID19に関連した死亡



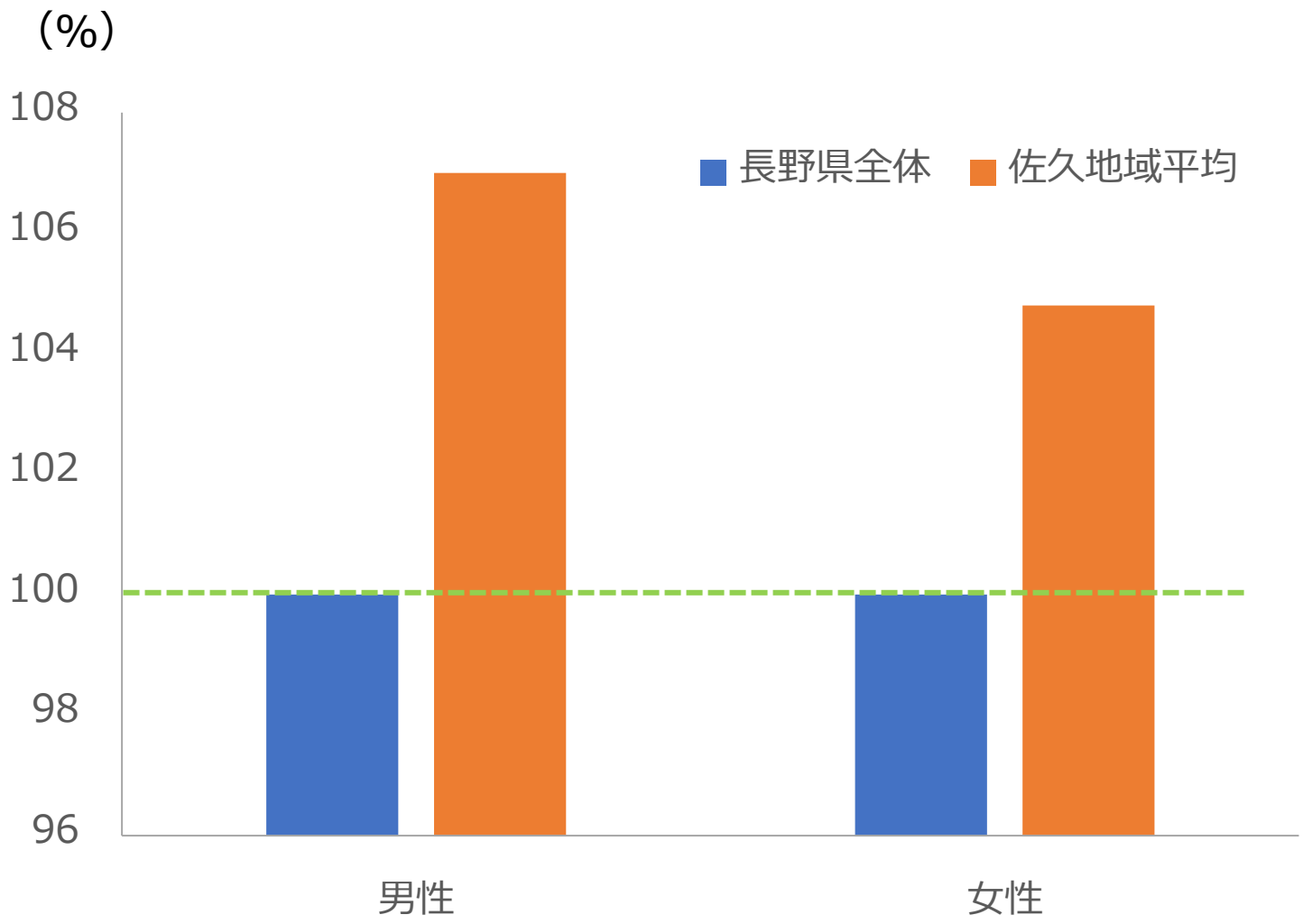
Gao M, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021

～日本全国の肥満人口の推移～



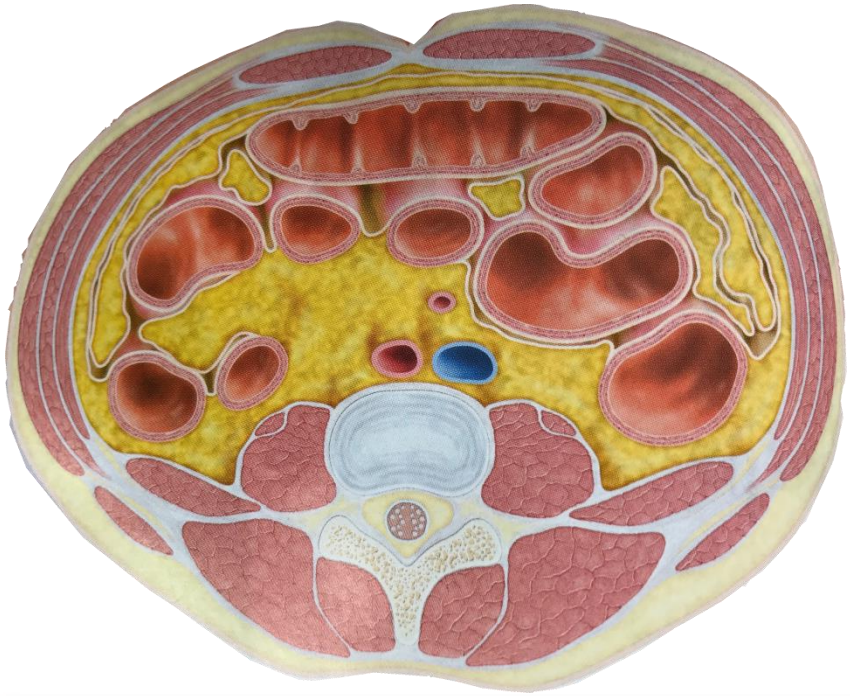
平成27年国民健康・栄養調査結果の概要

佐久地域には肥満が多い！

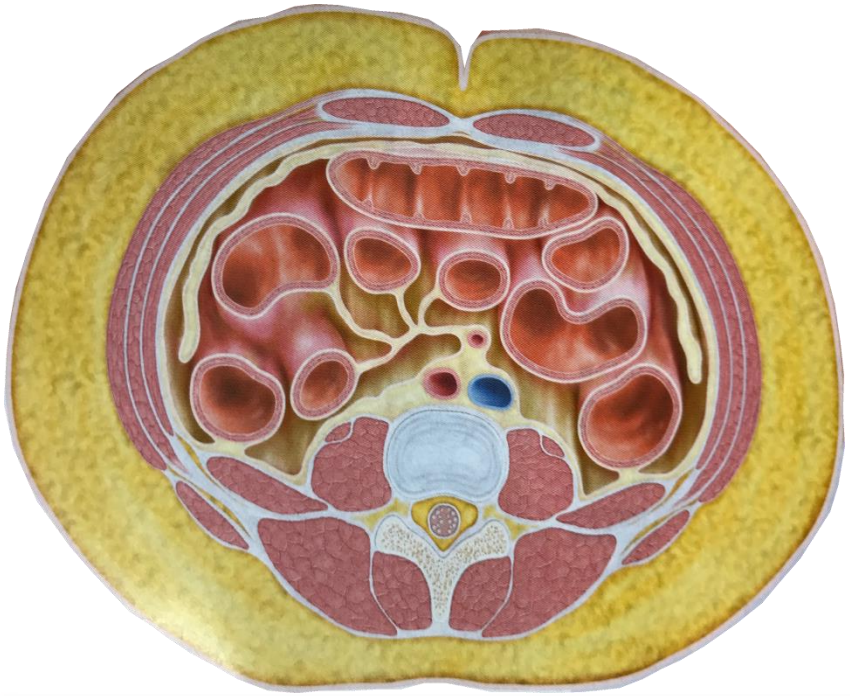


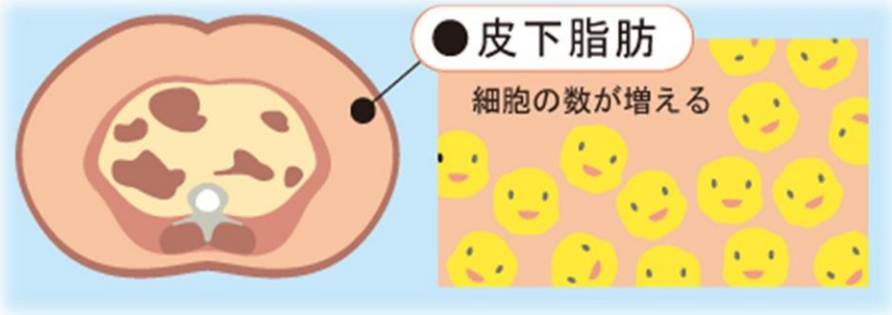
内臓脂肪と皮下脂肪は何が違うのか？

＜後から肥満＞



＜以前から肥満＞





メタボ症候群のおさらい

各種疾患
発生

血圧上昇、TG上昇、
炎症、高インスリン血症

アディポサイトカイン

脂肪
細胞

脂肪
細胞

インスリン
感受性↑

レジスチン、
FFA、
TNFα

肥大化した
脂肪細胞

脂肪
細胞

中性脂肪←血糖

インスリン
感受性↓

肥大化した
脂肪細胞

血糖が下がる

インスリン抵抗性

＝ 高インスリン血症・高血糖

内臓脂肪はなぜ悪い？

遊離脂肪酸
（中性脂肪を増やす物質） → 脂質異常

アンギオテンシノーゲン
（血圧を上昇させる物質） → 高血圧

TNF α
（インスリンを効きにくくする） → 糖尿病
（がんの原因） → が ん

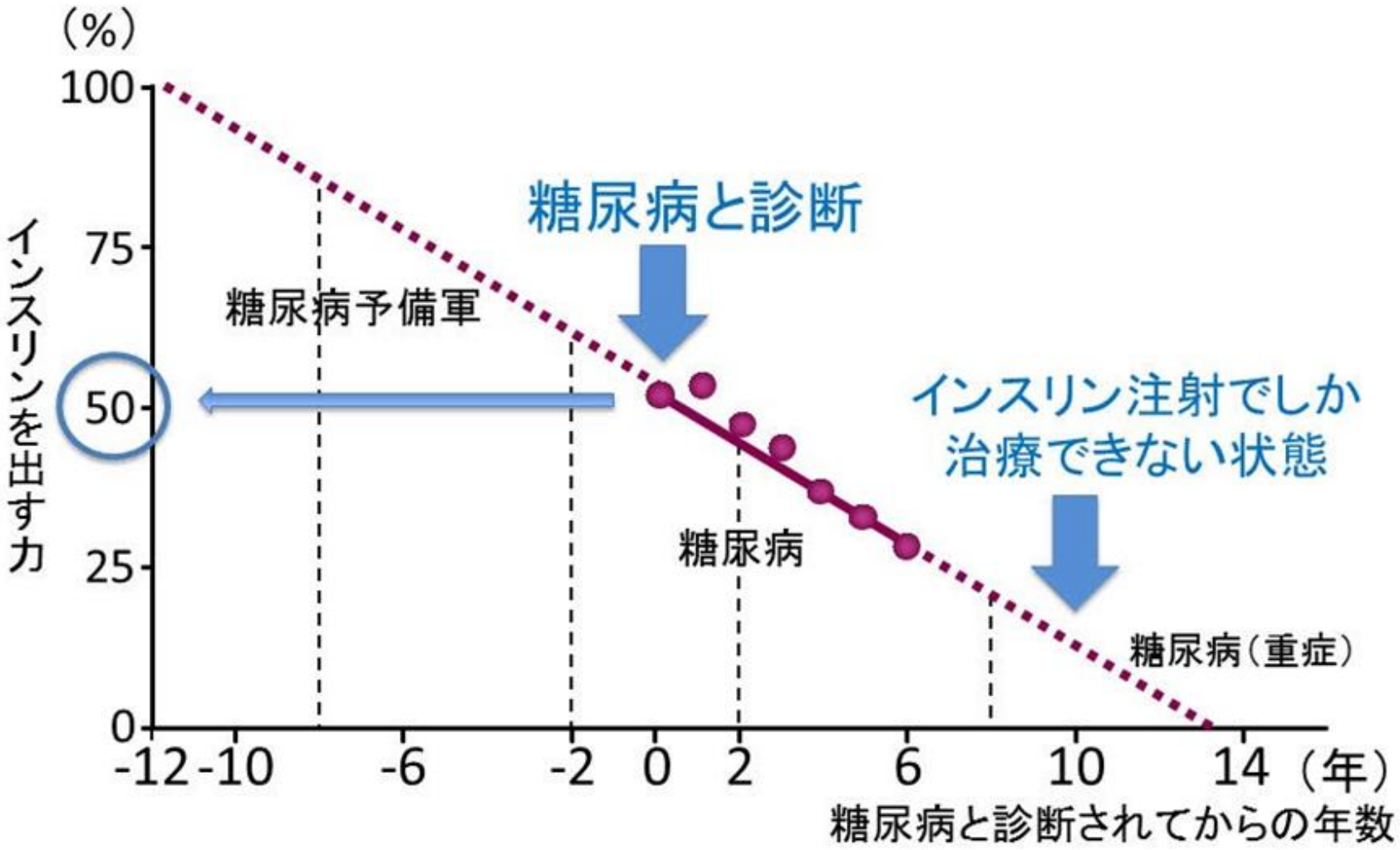
PAI-1、過酸化物質
（血管を傷つける物質） → 動脈硬化

・
・
・

・
・
・

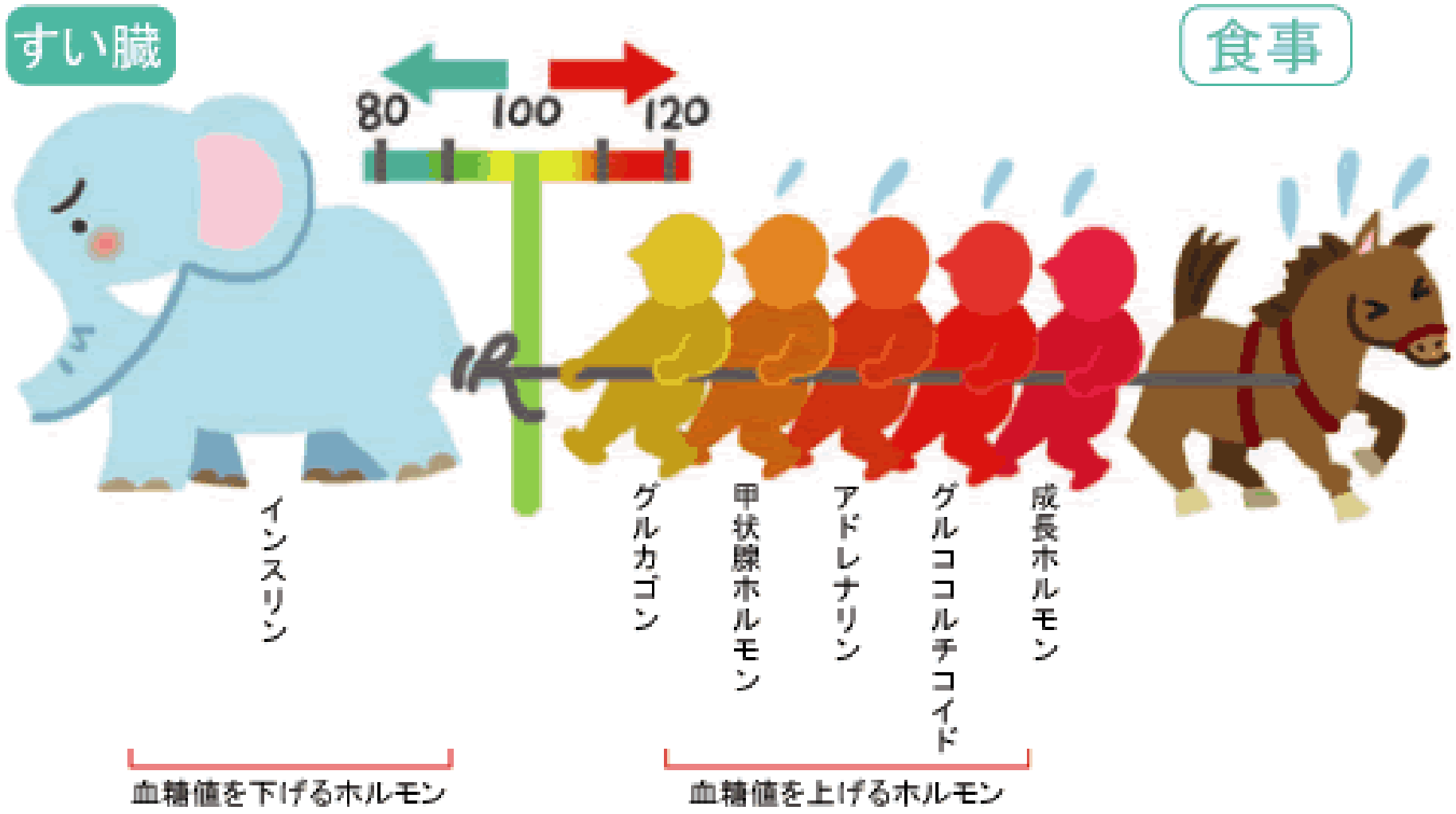
インスリンの効きにくさは内臓脂肪からでる物質との椅子取りゲームみたいな物

糖尿病発症時のインスリン分泌力は既に半分になっている

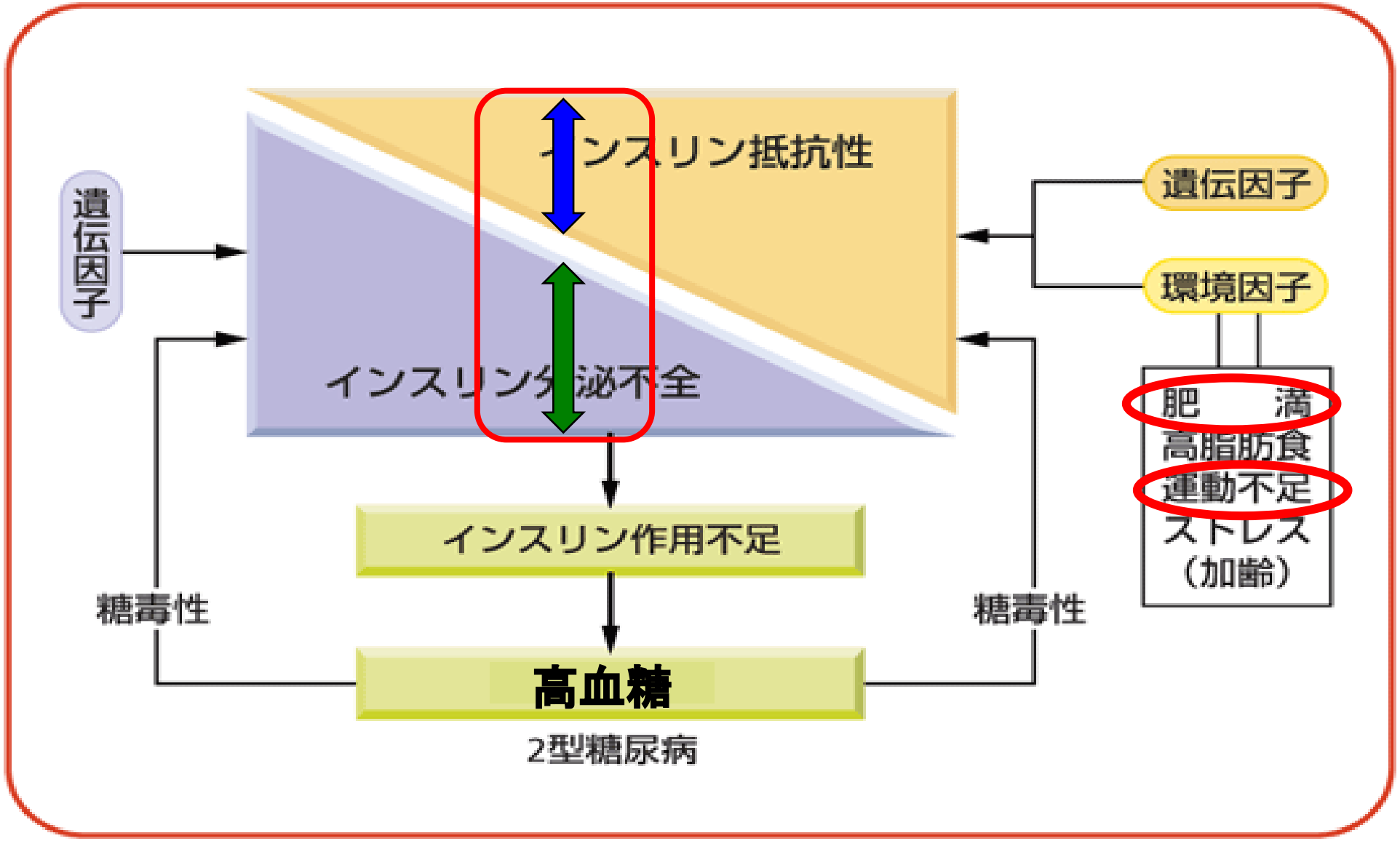


Lebovitz HE. *Diabetes Reviews1999; 7: 139-153*
Data are from the UKPDS population: UKPDS 16. Diabetes1995; 44: 1249-1258

血糖値を下げられるのはインスリンだけ



糖尿病発症には、2つの要素が必要



つまり

インスリンの出具合（＝体質）

→　自分でコントロールは困難

治療薬の多くはこれを補う

＋

インスリンの効き(＝インスリン抵抗性)

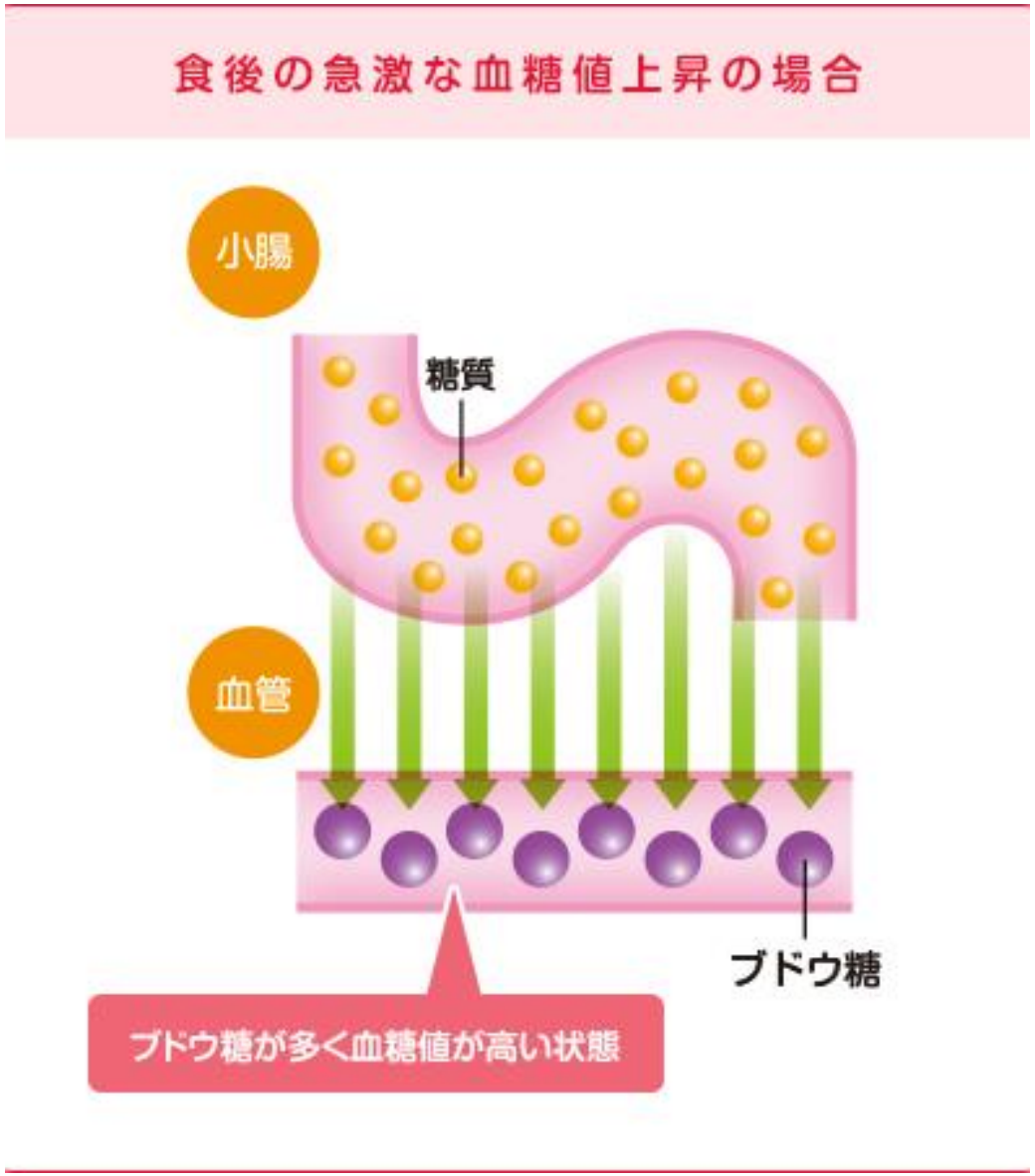
→自身で変えることが可能

- 肥満
- 運動不足
- 過食
- 喫煙　　など

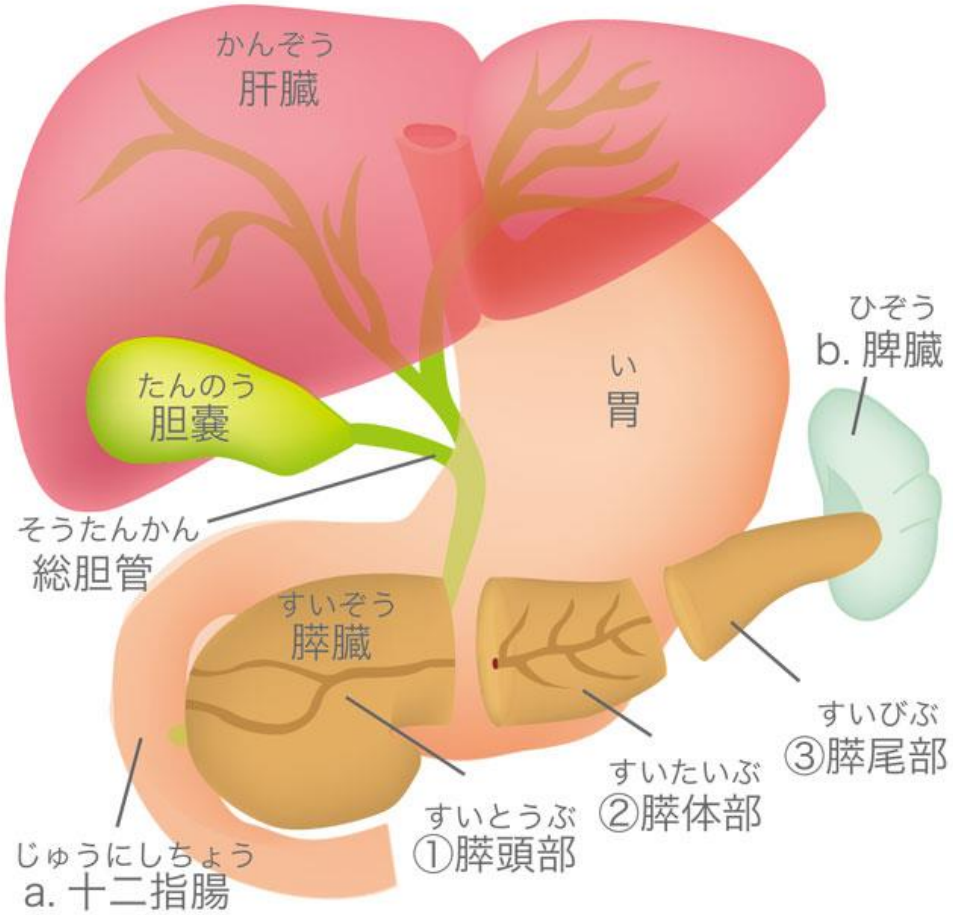
糖尿病を知るための基礎

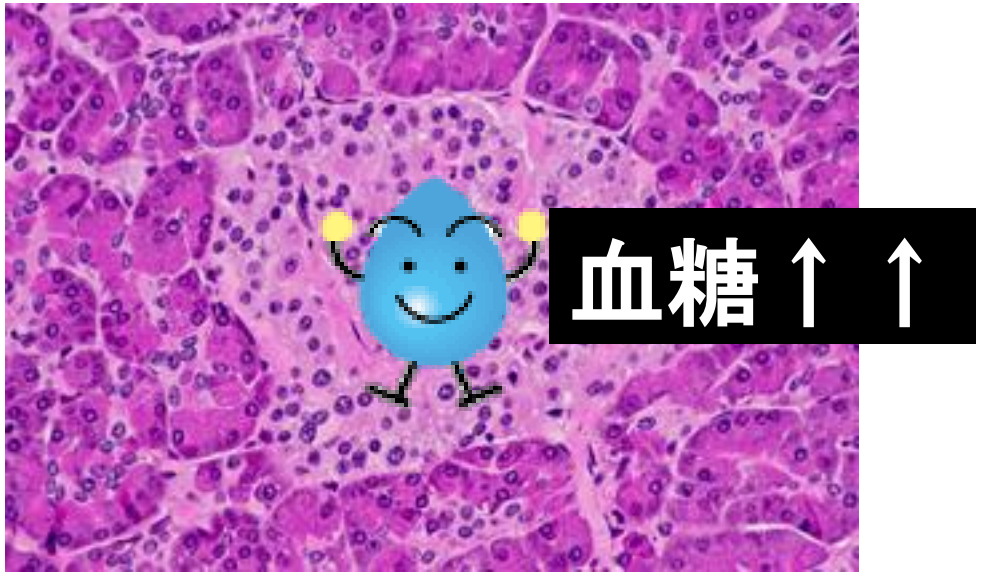
ブドウ糖は体内でどんな役割を果たしているのか？

食事を摂ると・・・消化がされる



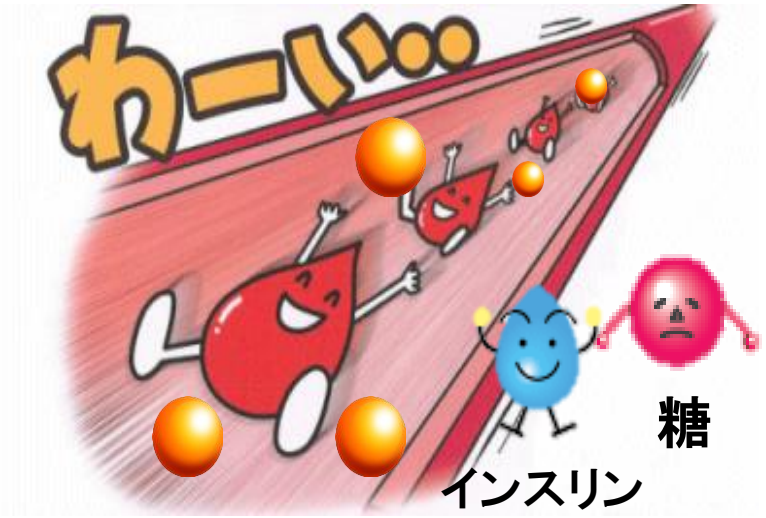
血糖を下げることが唯一の物質





インスリン！

血糖が上がりインスリンも増えると両者は血管の外に出る



血糖が下がる時に
全身の細胞に糖が押し込まれる

代謝（栄養素からエネルギーを作ること）について

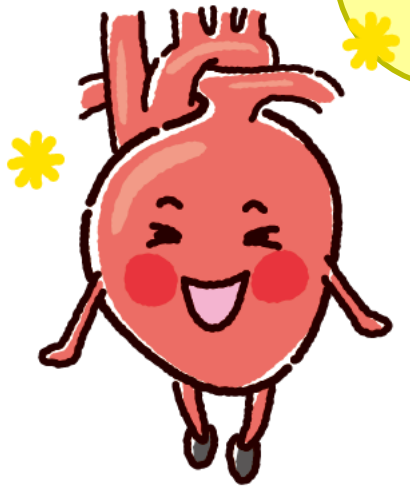
ブドウ糖

細胞

ブドウ糖

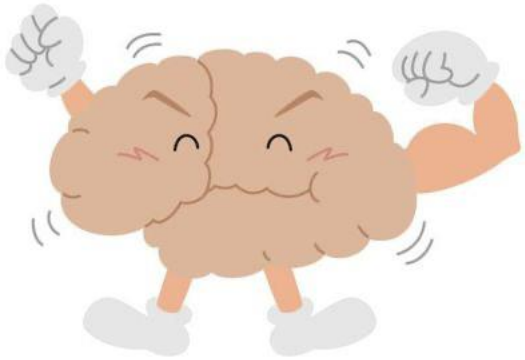
↓

生体内共通の
エネルギー



↓

細胞が正常に
働くエネルギー



従って・・・

- 最も多くのエネルギー源になるのが糖（ブドウ糖）である。
- 全ての細胞でエネルギーを作るためブドウ糖が必要！
- 血管内から細胞内に糖を運ぶのにインスリンは必須！

消化吸収された
エネルギーの素
（ブドウ糖）

血管内から糖の輸送
（インスリン）

エネルギー作成工場
（全身の細胞）

血糖値はこのエネルギー産生が上手くいっているか診るための最も鋭敏な指標である

- ◆ 細胞の維持
- ◆ 組織の維持
- ◆ 生命維持に必要な臓器をうごかす

糖尿病では・・・

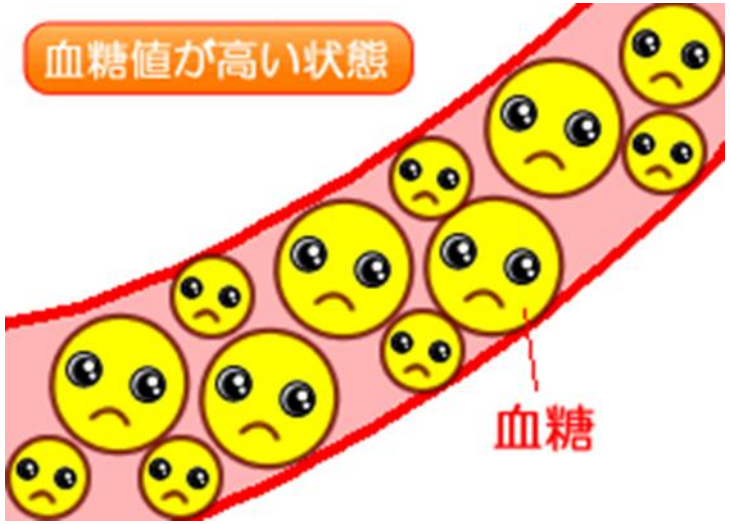
- エネルギー源になるブドウ糖はしっかりある。
- インスリンがきちんと働かない、または絶対的に不足
- 血管内から細胞内に糖を運ぶのにインスリンは必須！

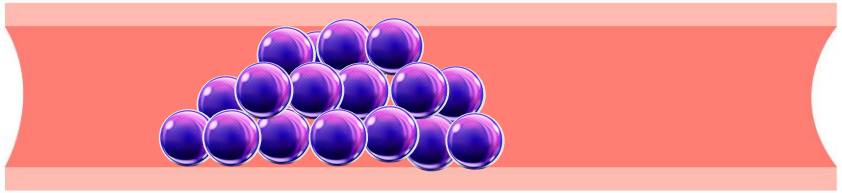
消化吸収された
エネルギーの素
（ブドウ糖）

血管内から糖の輸送
（インスリン）

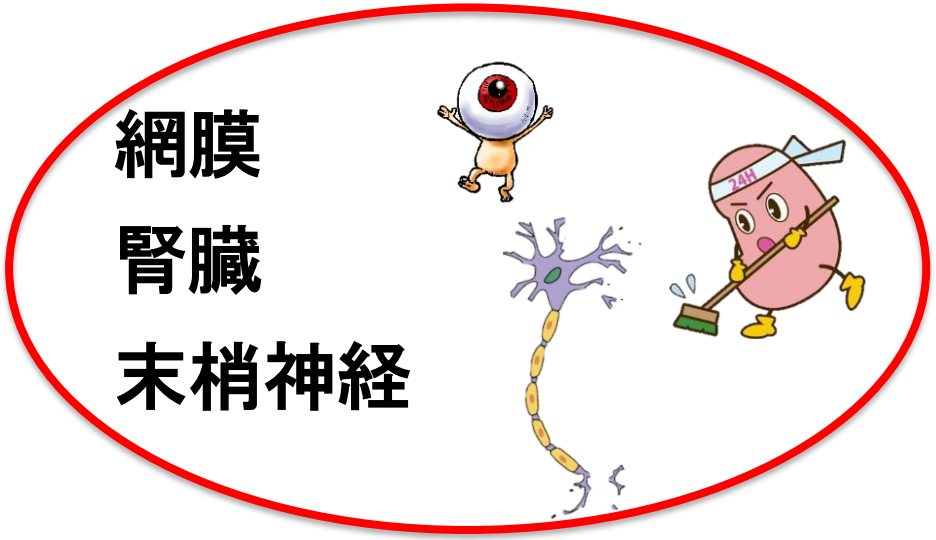
エネルギー作成工場
（全身の細胞）

血糖が高いと何が起こるのか？糖尿病固有の合併症





＜糖の取り込みにインスリンが不要＞

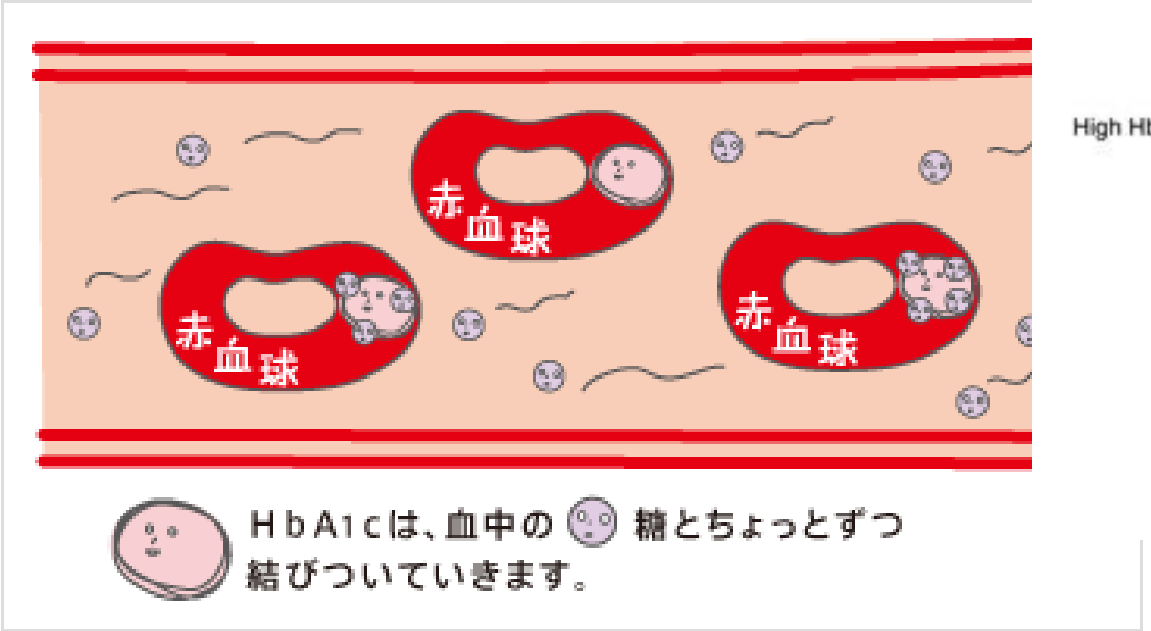


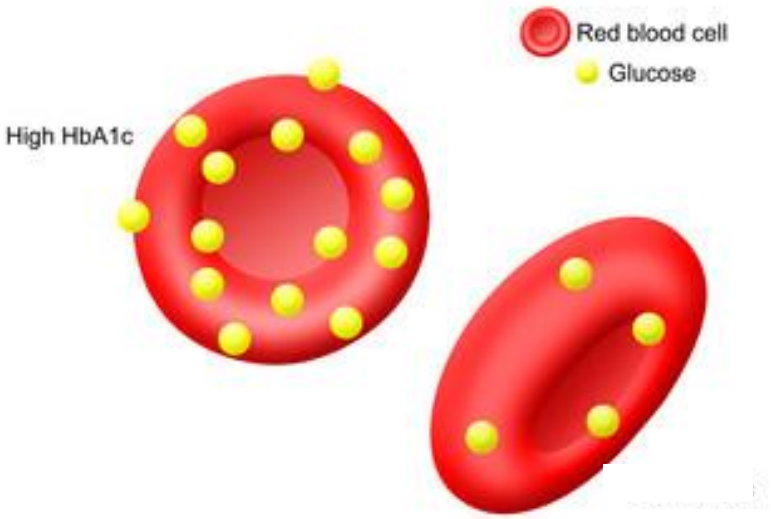
どんな手段でも
血糖をとにかく下げる事が大事

細小血管閉塞による
機能障害、組織障害

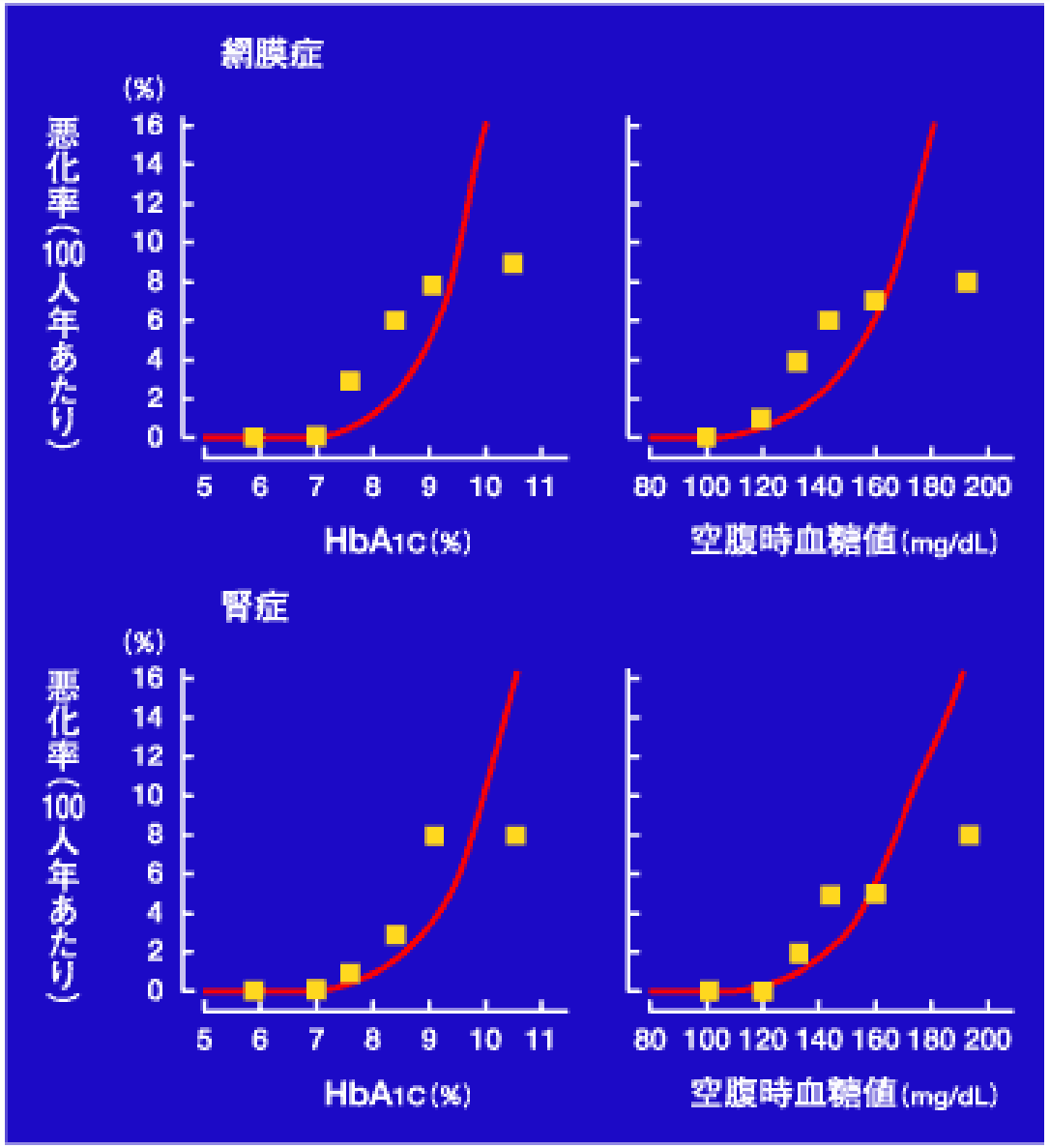
2ヶ月程度の血糖の状況を示す指標～HbA1c～

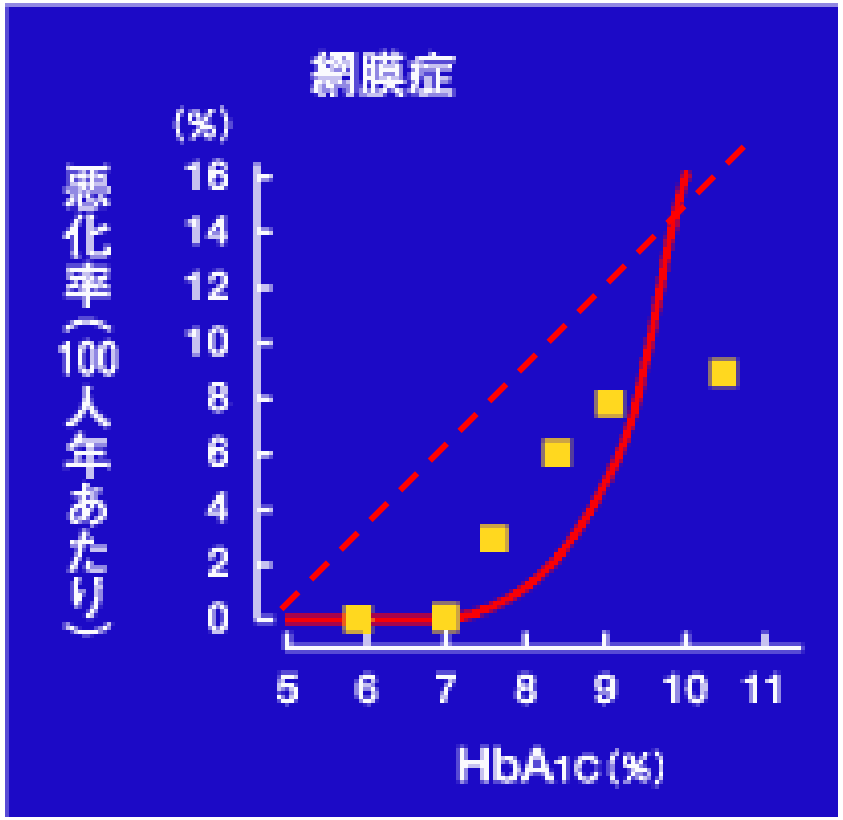
HbA1c	6%	≒	平均血糖	120mg/dl
HbA1c	7%	≒		150mg/dl
HbA1c	8%	≒		180mg/dl
HbA1c	9%	≒		210mg/dl





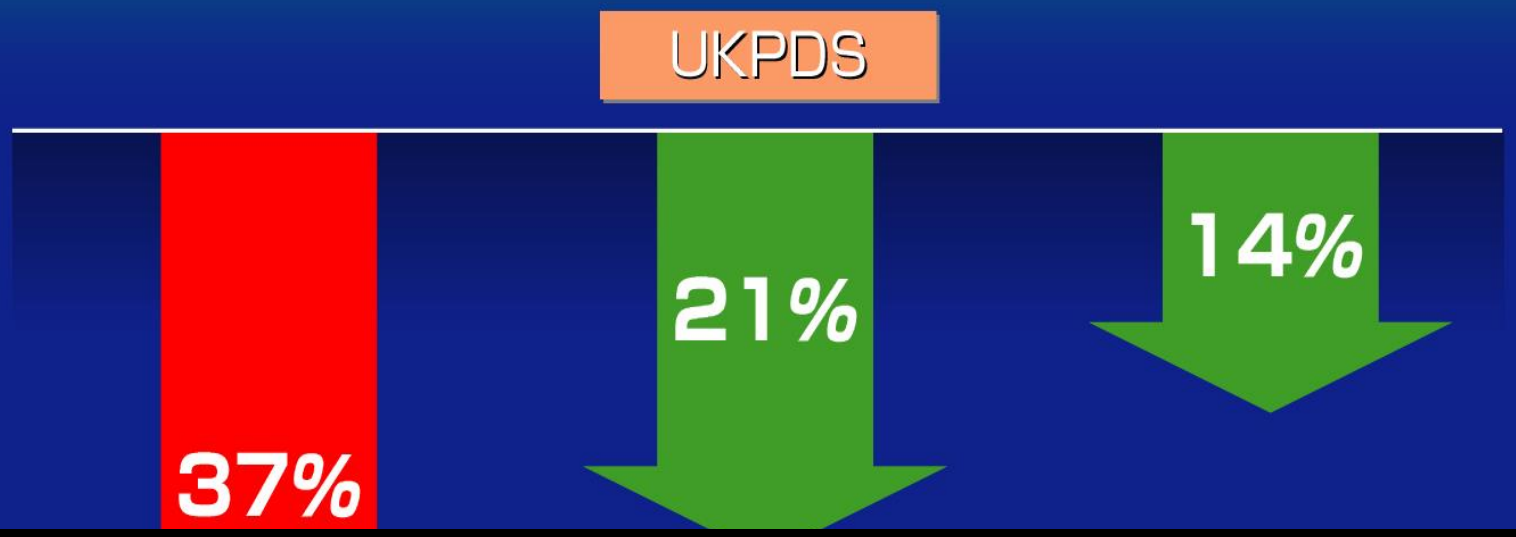
どのくらい血糖は下げた方がいいのか？
Kumamoto Studyの結果から





HbA1c7%までであれば糖尿病固有の合併症である
網膜症・腎症・神経障害は抑制可能である。

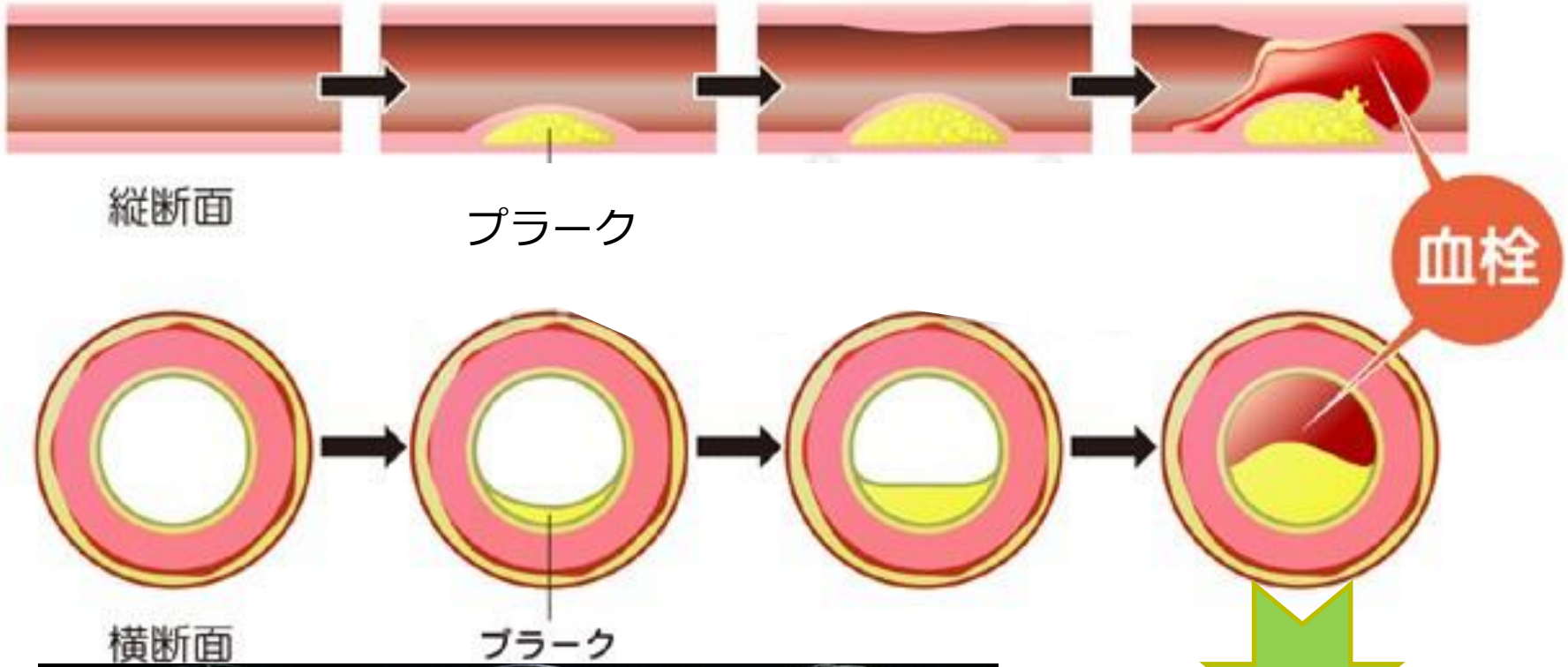
HbA1cの1%低下と細小血管・大血管合併症発症の減少率



HbA1cのコントロールだけでは不十分

UKPDS Group. : Lancet 352 : 837-853,1997

動脈硬化はなぜ悪い？？



脳梗塞
心筋梗塞

糖尿病患者における冠動脈疾患の特徴

- 多発性（多枝病変）・びまん性の病変が多い
- 石灰化が強い
- 血管径が細い

冠動脈の病変形態が悪い
⇓
血行再建が困難

- 無症候性のことが多い

⇒進行するまで見つかりにくい

- 微小血管障害や心筋代謝障害に伴う糖尿病性心筋障害の合併

⇒重症心不全を呈することがある

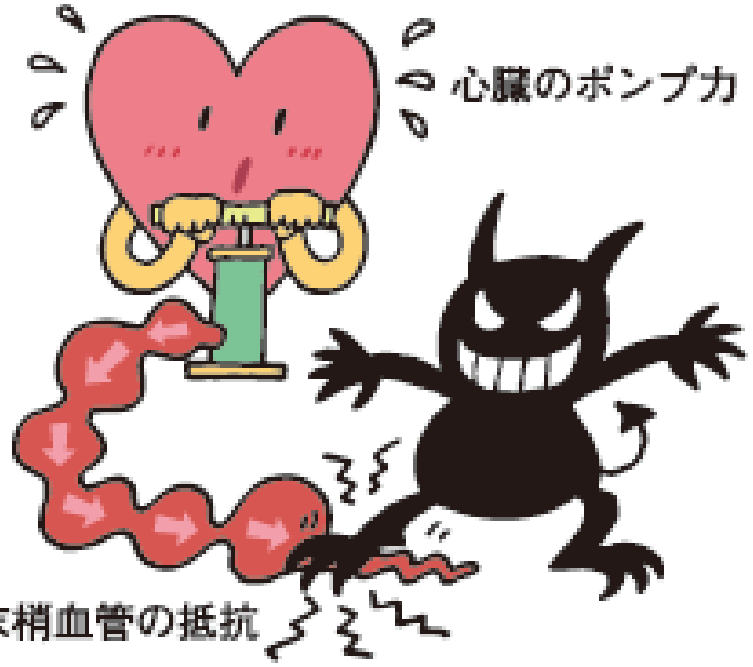
- 脳血管障害や腎機能障害などの他の疾患を合併している事が多い

⇒血行再建術周術期の合併症の危険

- インスリン抵抗性に伴うMultiple risk factorの存在
- 心血管イベントについては食後高血糖の方が空腹時血糖よりも重要である

高血圧で何が悪い？

【血圧を決める心臓のポンプ力と血管の抵抗】



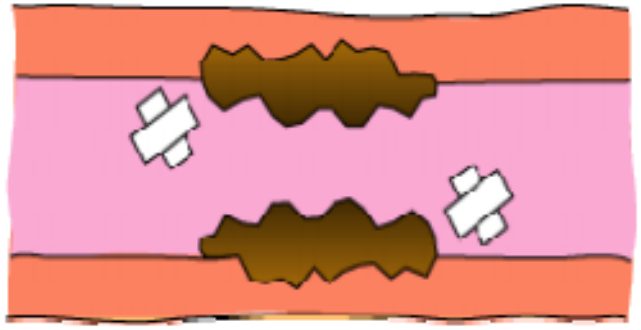
高血圧は、心臓のポンプ力と末梢血管の抵抗のどちらか一方か両方が高くなることで発症します。

高コレステロール
糖尿病
内臓肥満

促進

引き金を引く

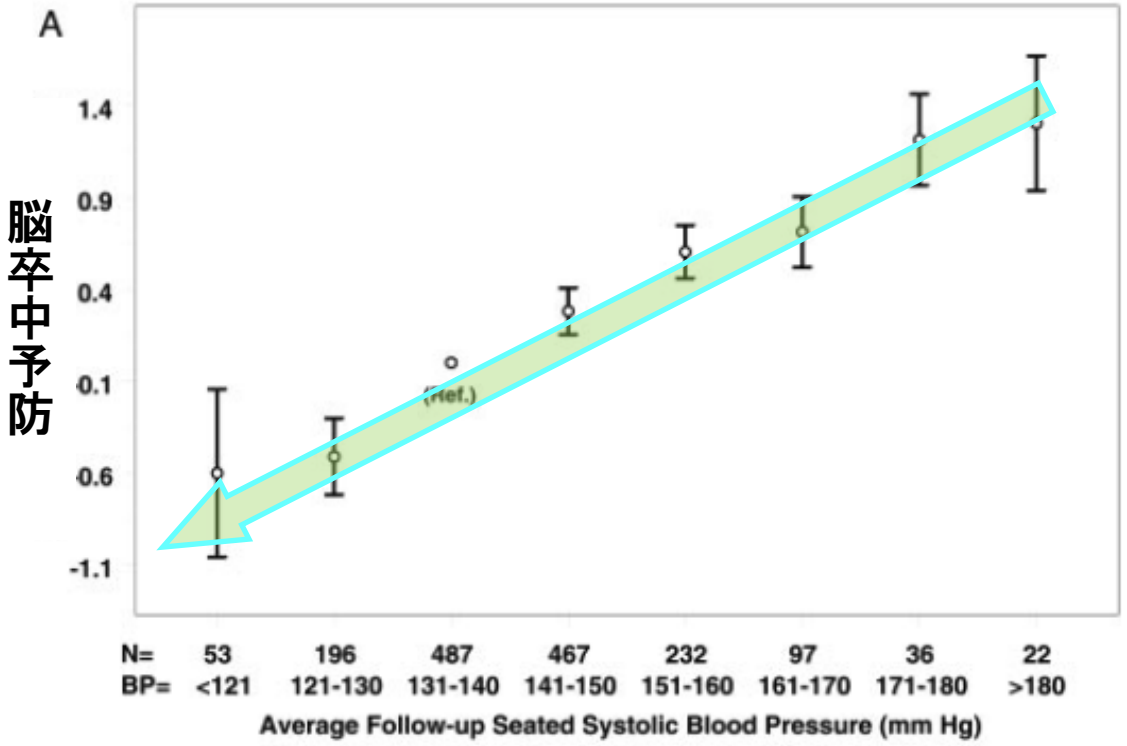
動脈硬化

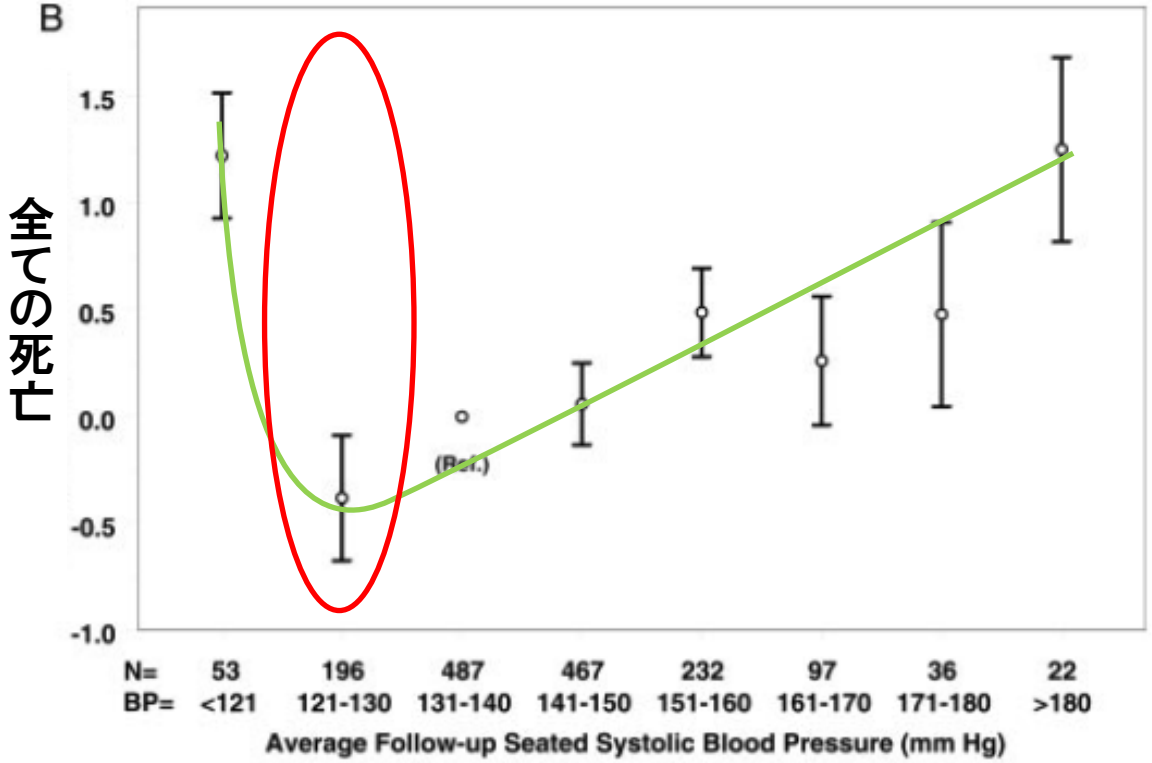


脳卒中

心筋梗塞

血圧はどこまで下げて良い？

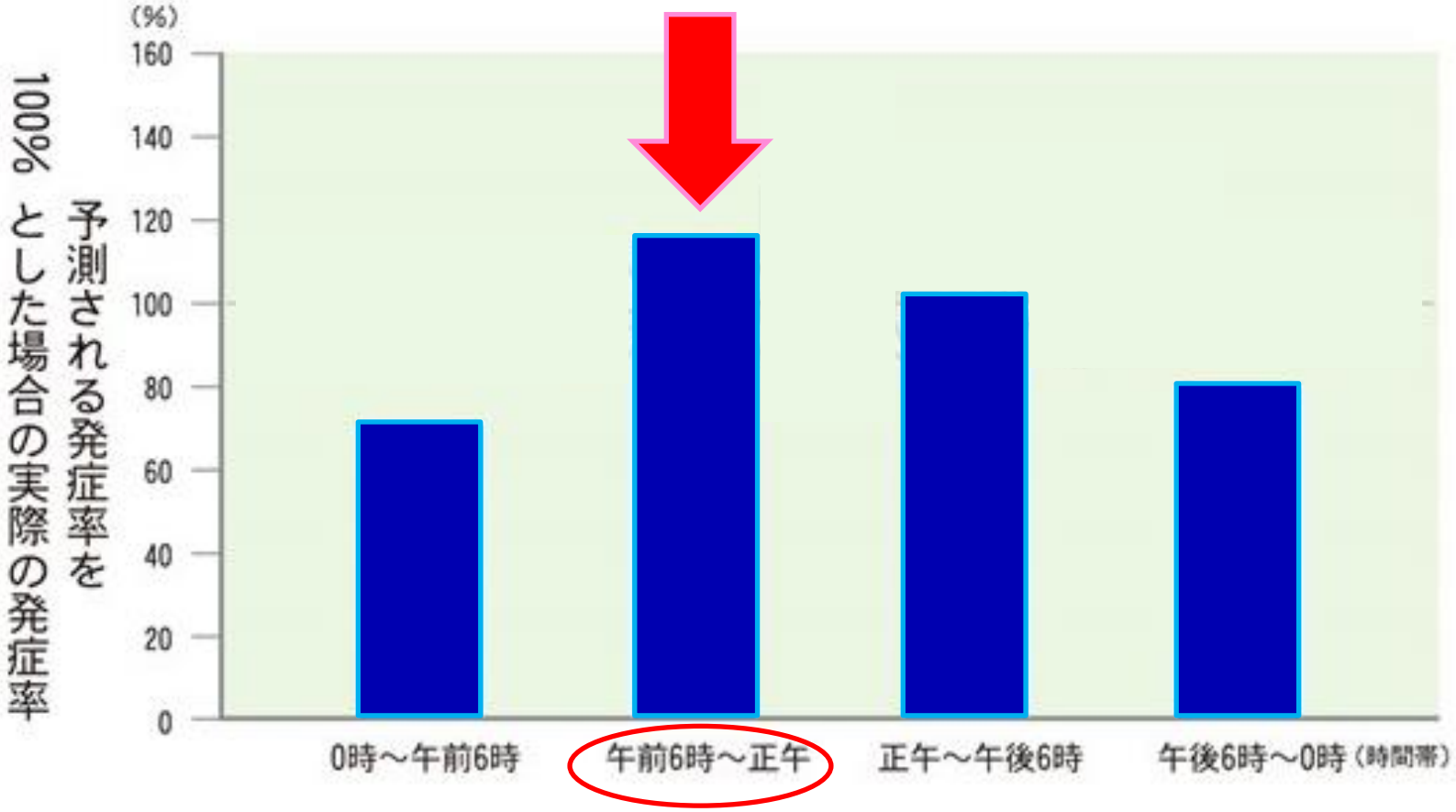




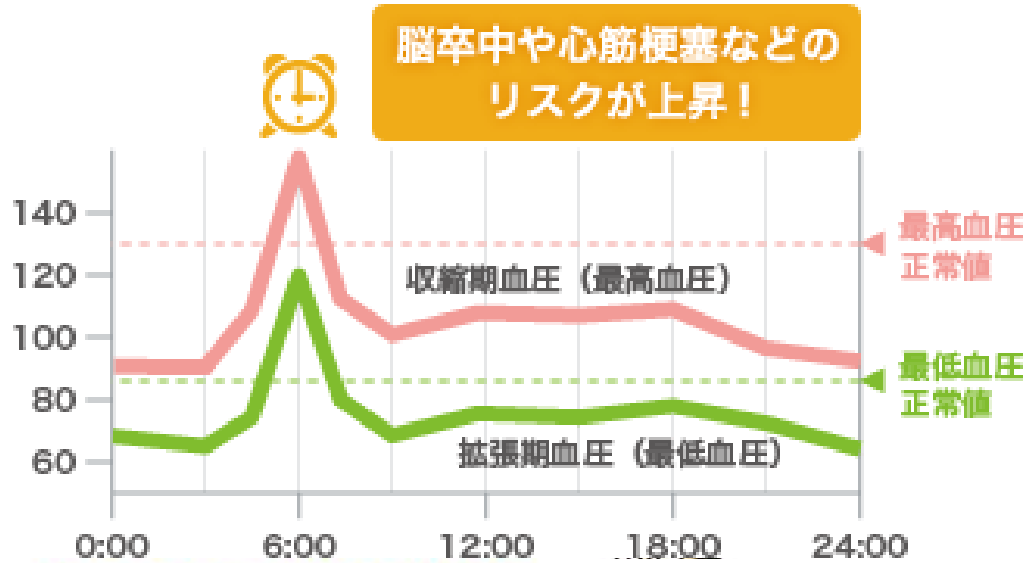
早朝高血圧は、「脳梗塞、心筋梗塞を増やす！」

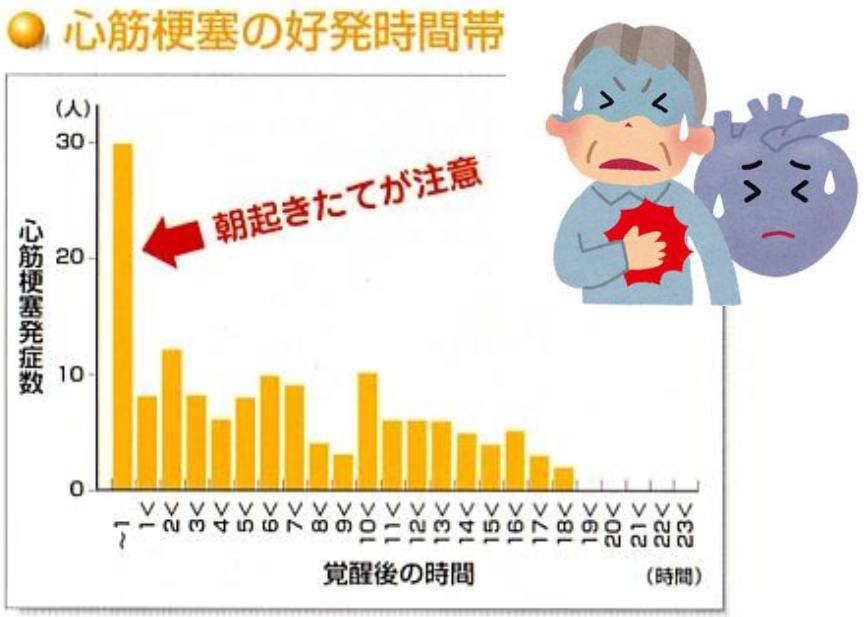
高血圧症は、早朝の血圧上昇に関連があるといわれています。

早朝に増える脳卒中と血圧の上昇時間



早朝高血圧は、「そう！超　危険」





診察室ではなく家で血圧測定を！

朝の家庭血圧測定のポイント

1. 起床後１時間以内に
2. 排尿後、朝食前、服薬前に
3. 座って１～２分安静後
4. ２回を目安に行いましょう

早朝高血圧の基準
135 / 85mmHg 以上
早朝に測定した血圧平均値

あんな物まで糖尿病の合併症？？

糖尿病の合併症

糖尿病合併症

- 急性合併症
  - 糖尿病緊急症　糖尿病性ケトアシドーシス
    高血糖高浸透圧症候群
  - 感染症
  - （低血糖）
- 慢性合併症
  - 網膜症
  - 腎症
  - 神経障害

糖尿病の成因による分類

- 1型糖尿病
  - 1a 型
  - 1b 型
- 2型糖尿病
- その他の糖尿病
- 妊娠糖尿病

➢ 自己免疫機序による膵β細胞の破壊による

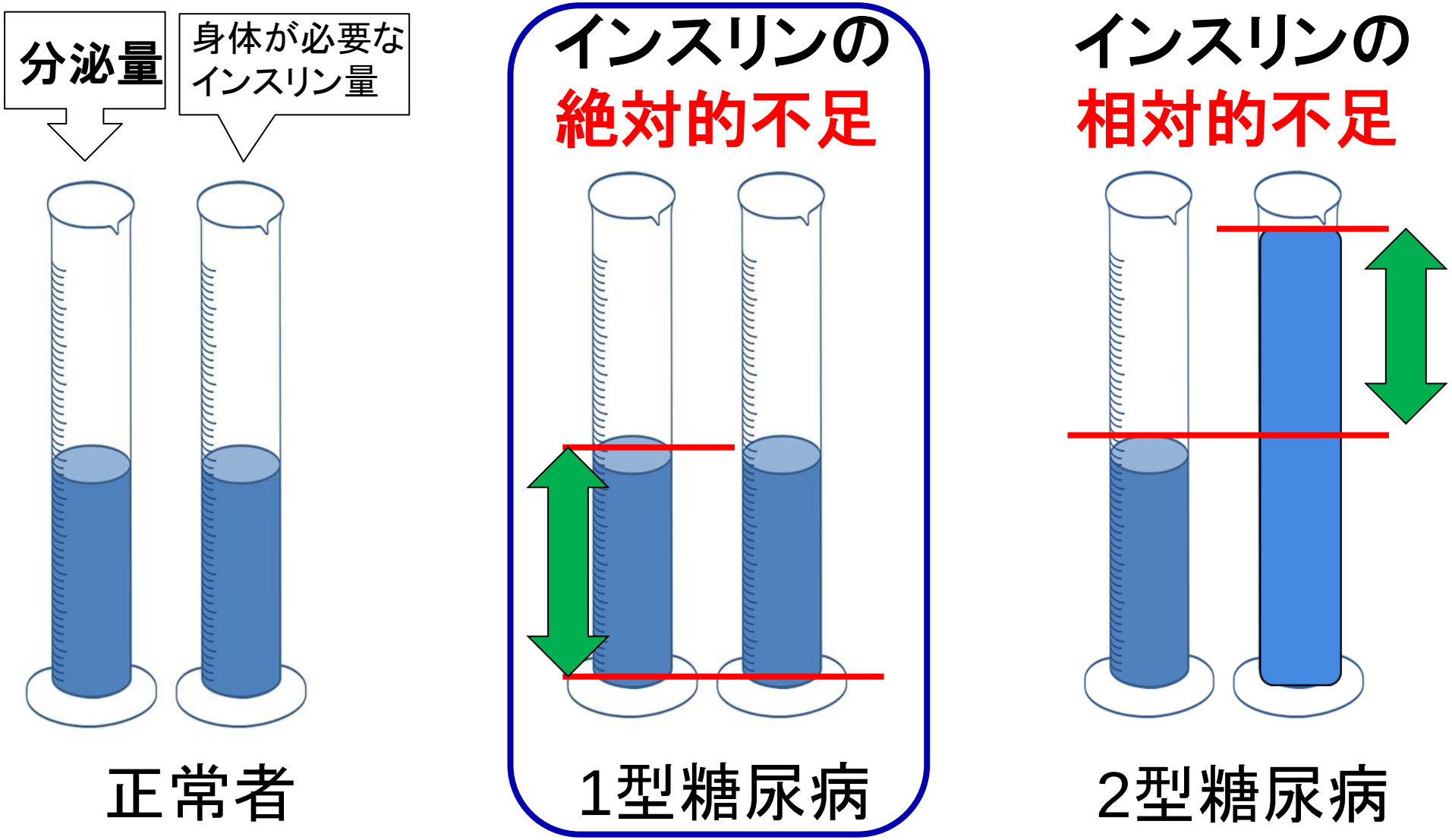
→ 膵島関連自己抗体が検出される

→ 膵島関連自己抗体陰性でインスリン依存

➢ インスリン分泌低下、インスリン抵抗性

➢ 遺伝子異常、膵疾患などによる

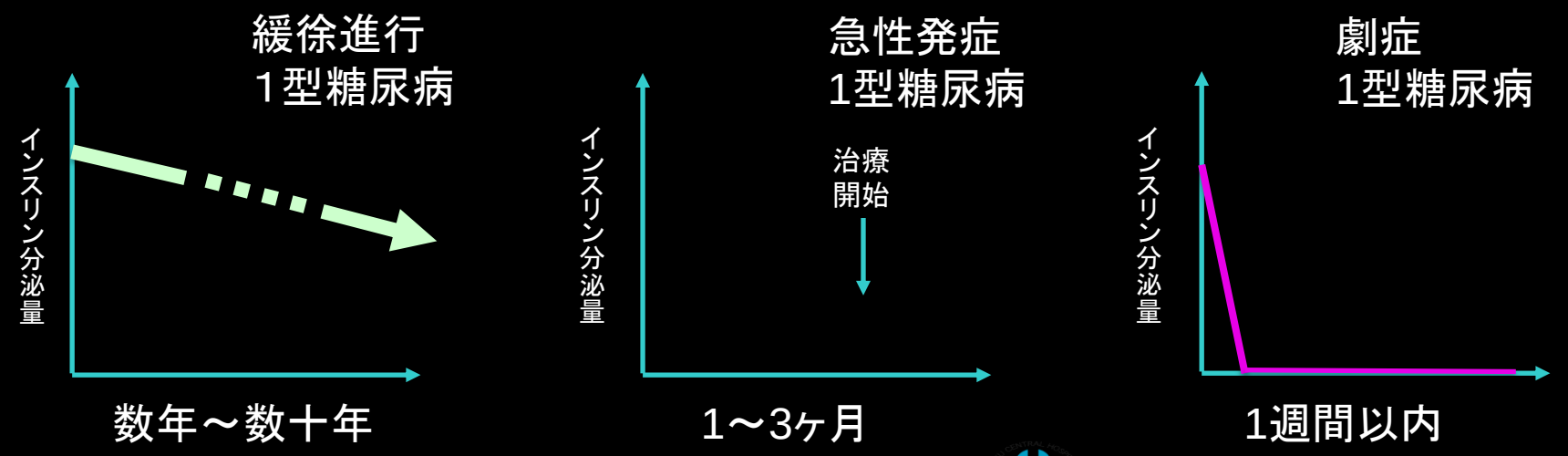
インスリン分泌量で考える1型と2型



生きるためにインスリン注射が必要

1型糖尿病の分類

- 緩徐進行1型糖尿病　　2型様の臨床経過。数年～数十年
- 急性発症1型糖尿病　　典型的な1型。1～3ヶ月でケトアシドーシスに至る
- 劇症1型糖尿病　　わずか数日で完全にインスリン枯渇



Saku Central Hospital Advanced Care Center
Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology

劇症1型糖尿病の症例
2型糖尿病と間違われ、死に至った40歳代男性

経過：

金曜日の夜から口渇、多尿が出現。
翌日(土曜日)の午前　近くのB開業医を受診。
血糖値440mg/dLでB医師は、オイグルコン1錠、ジベトス1錠を処方し帰宅させた。
患者は帰宅後、口渇が悪化し、一晩中嘔吐し続けた。

その翌日(日曜日)午前5時　C総合病院の救急外来を妻に介助されて受診。

血糖値640mg/dL。しかし担当医師は、「近医の内服薬を服用しておくこと。明日糖尿病専門医が来るので、その診察を受け入院すること」と指示、患者を帰宅させた。帰宅後、患者は傾眠状態で、家族が話しかけると「うんうん」とのみ返事していた。

翌日(月曜日)朝　妻が起こそうとしても起きず、人手を借りてC病院再診。

患者の状態を一目見て、糖尿病担当医が「こんな状態で昨日なぜ帰宅したのか?」と聞いたため、妻は「帰れといったのはそっちです!」と答えた。

病室で糖尿病性昏睡との説明を受け、治療が開始されるも、午後7時に死亡。

Online DITN　第359号2008年2月5日「劇症1型糖尿病を見逃すな!」より一部編集

Saku Central Hospital Advanced Care Center
Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology

1. 糖尿病と感染症

血糖値が高いと、感染症に
対する抵抗力が低下する

↓

感染症にかかりやすい

↓

感染症にかかると、インスリンの
作用が低下したり、血糖値を
上げるホルモンが増える

↓

血糖値が上昇する

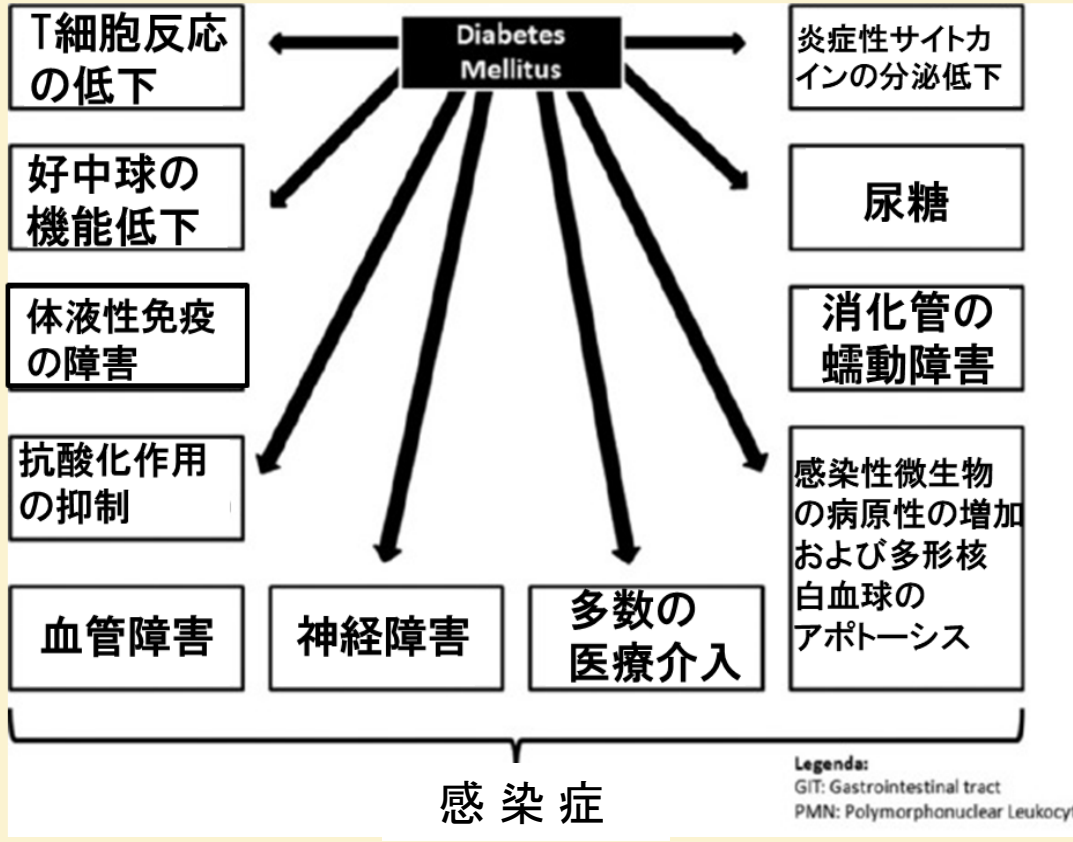
↓

感染症に対する抵抗力がさらに低下する

↓

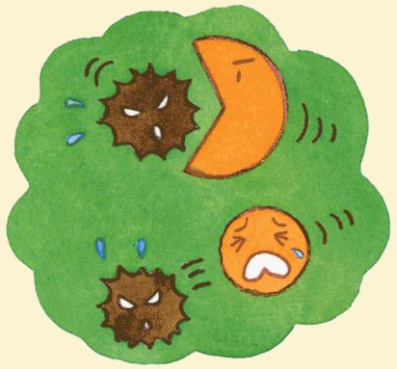
感染症が長引いたり、重症化しやすい

治る前に別の感染症にかかることも

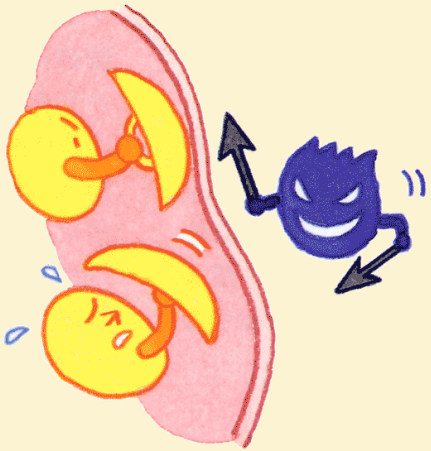


2. 感染症にかかりやすく長引きやすい、5つの理由

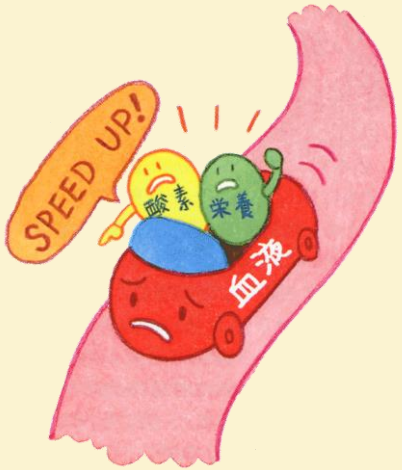
1. 白血球(好中球)の働きが低下する



2. 免疫反応が弱くなる



3. 血液の流れが悪くなる



4. 合併症の神経障害の影響

5. 高血糖-易感染の悪循環

3. 主な感染症の症状と対策

1. 呼吸器の感染症

呼吸器は、外気にさらされている
► 感染症にかかりやすい

病気の種類 かぜやインフルエンザ、気管支炎、肺炎など

症 状 かぜの諸症状、息苦しい、胸痛など

予 防 こまめにうがいをする
マスクをする
こまめに手を洗う
インフルエンザのシーズン前に予防接種を受ける

注意! 呼吸器感染症は、流行する
→ 他人にうつさない気配りを

2. 尿路感染症

病気の種類 膀胱炎、腎盂腎炎など

症 状 陰部のかゆみ、排尿痛、残尿感、頻尿、尿が濁る、腰痛、発熱

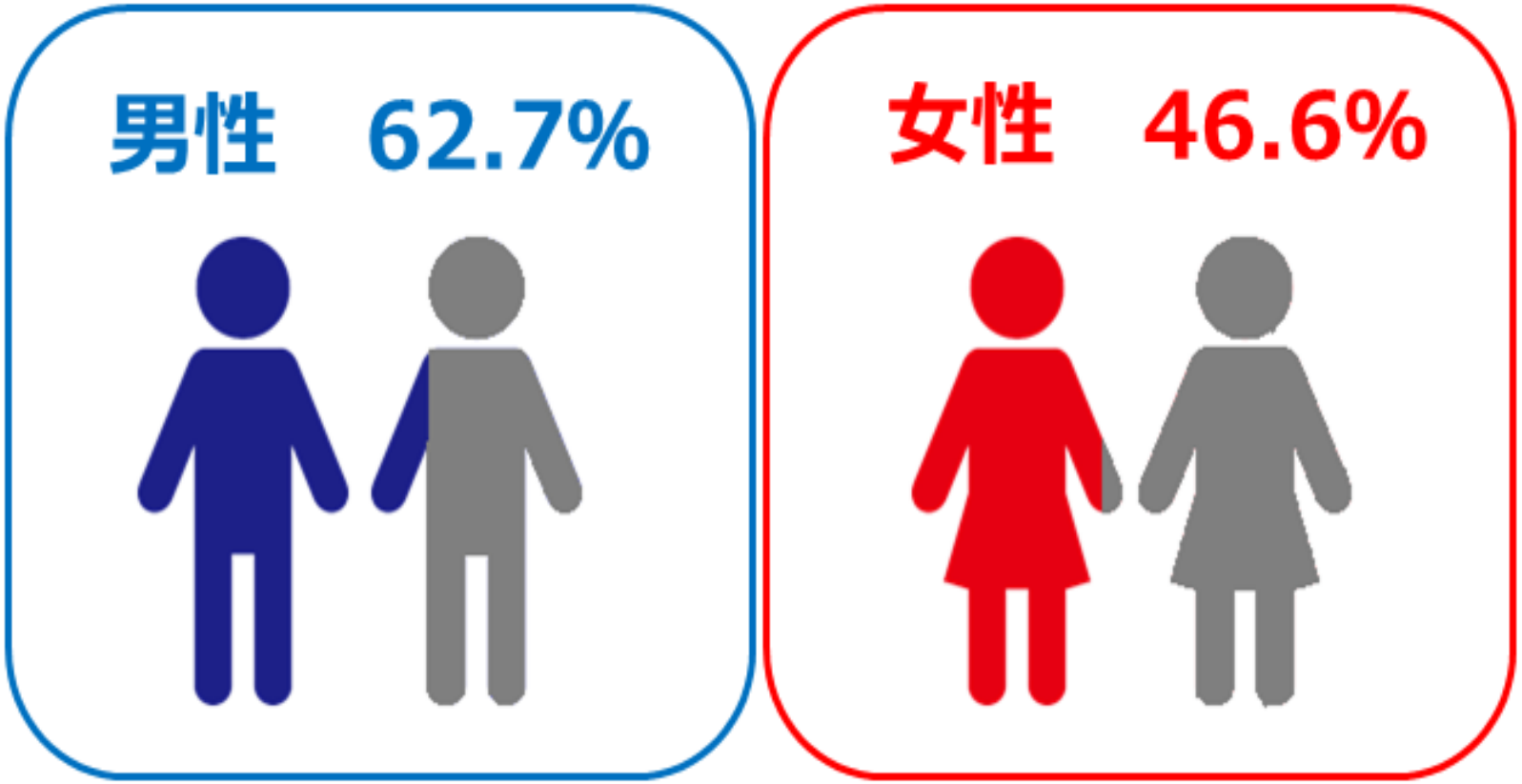
予 防 尿意をがまんしない
陰部を清潔にする

糖尿病神経障害では膀胱内に尿が残りやすい ► 尿路感染症になりやすい

注意! SGLT2阻害薬を服用中(特に女性)は、尿路感染症にかかりやすい
→ 気になることは、主治医に伝える

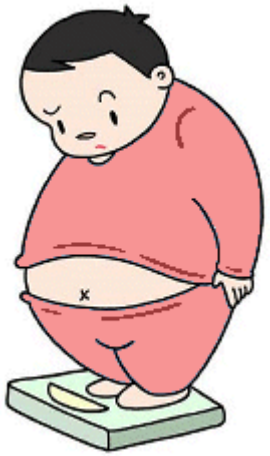
おおよそ2人に1人は一生のうちに癌と診断される

一生のうちにがんと診断される人の割合



がん研究振興財団「がんの統計'16」年齢階級別罹患リスク（2012年罹患・死亡データ）より

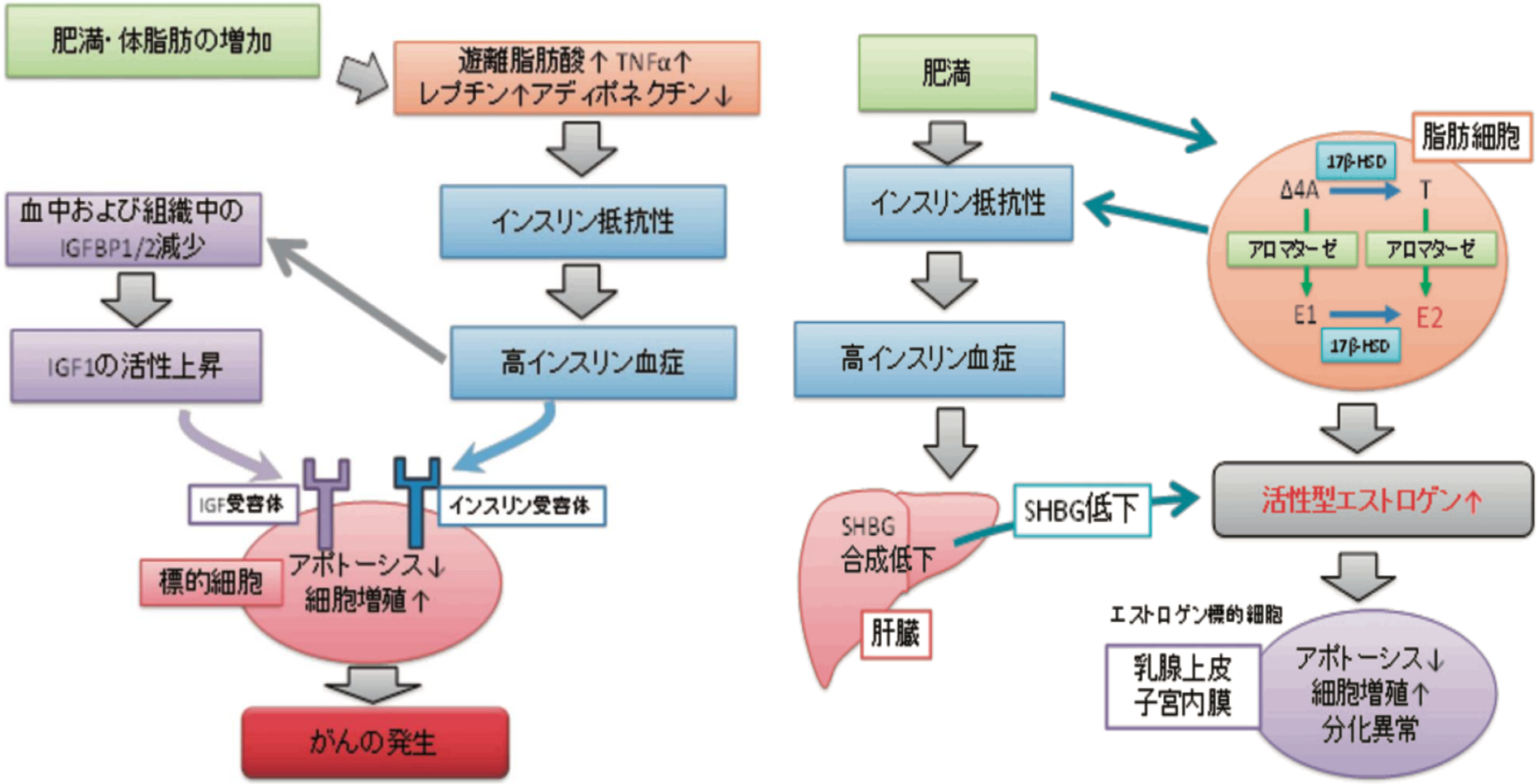
糖尿病　vs　喫煙（日本人の場合）



	糖尿病のみ	喫　煙のみ
何らかのがんが発生する危険	1.2～1.8　倍	1.6　倍※
部位別　　がんになりやすさ	肝臓がん 膵臓がん 子宮体がん } 3倍	肺　がん　4.4倍 食道がん　2.3倍 胃　がん　1.8倍

※JTの調査発表による

高インスリン血症と発癌の関係



糖尿病 56(6):374～390，2013

糖尿病患者のがん死亡率

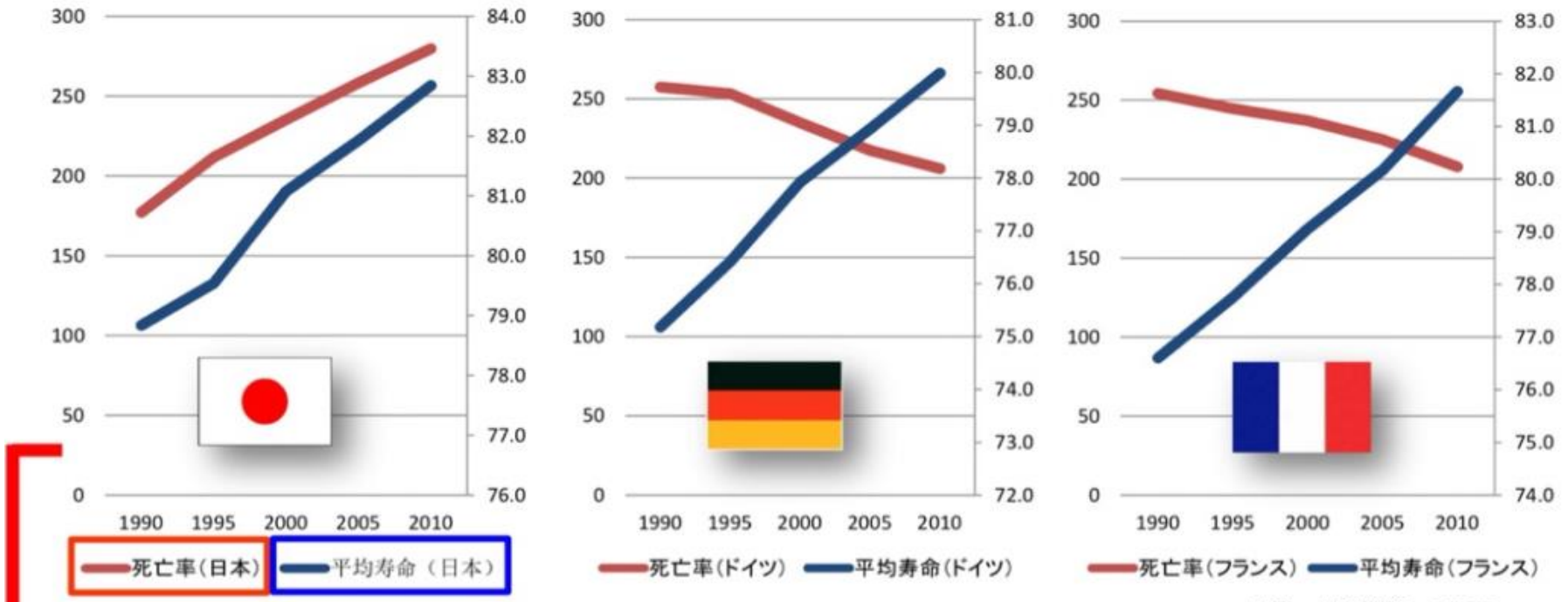
がんの種類	ハザード比
全ての癌	1．41
子宮内膜癌	1．76
乳癌	1．61
大腸癌	1．32

JAMA. 2008;300(23):2754-2764. doi:10.1001/jama.2008.824

欧米各国と日本の「がん」死亡率比較と原因について

世界各国で高齢化が進み、平均寿命が延びているため、がんの罹患（りかん）者数は増加している。
また、主な原因は生活習慣の欧米化や高齢化とされている。

※罹患とは…病気にかかること。



出典：世界銀行、OECD

先進国ではがんの死亡率が下がっているが、
日本だけがんの死亡率が上がっている

がんの進行具合について（5年後の生存率）

がんは早期発見であれば、ほぼ治る病気
逆に、見つかるのが遅ければ、ほぼ死んでしまう恐ろしい病気

5年後生存率　%(目安)
- 100%~80%
- 79%~60%
- 59%~30%
- 29%~0%

部位	症例数	5年後生存率			
		ステージⅠ	ステージⅡ	ステージⅢ	ステージⅣ
胃	14,247	99.1%	72.6%	45.9%	7.2%
大腸	8,906	97.6%	91.0%	75.1%	18.8%
肝臓	3,887	★ 54.6%	43.1%	24.8%	9.4%
食道	3,158	78.1%	43.2%	24.5%	7.9%
肺	12,228	78.2%	44.5%	19.8%	3.7%
咽頭	1,247	100.0%	89.2%	68.5%	57.4%
前立腺	2,468	100.0%	100.0%	100.0%	51.1%
乳がん	11,781	98.2%	91.5%	67.8%	31.5%
子宮頸	3,211	91.5%	71.1%	51.0%	18.0%
子宮体	1,752	94.3%	80.9%	59.7%	23.4%
卵巣	1,253	92.6%	63.2%	44.9%	29.6%
生存率平均		89.4%	71.8%	52.9%	23.4%

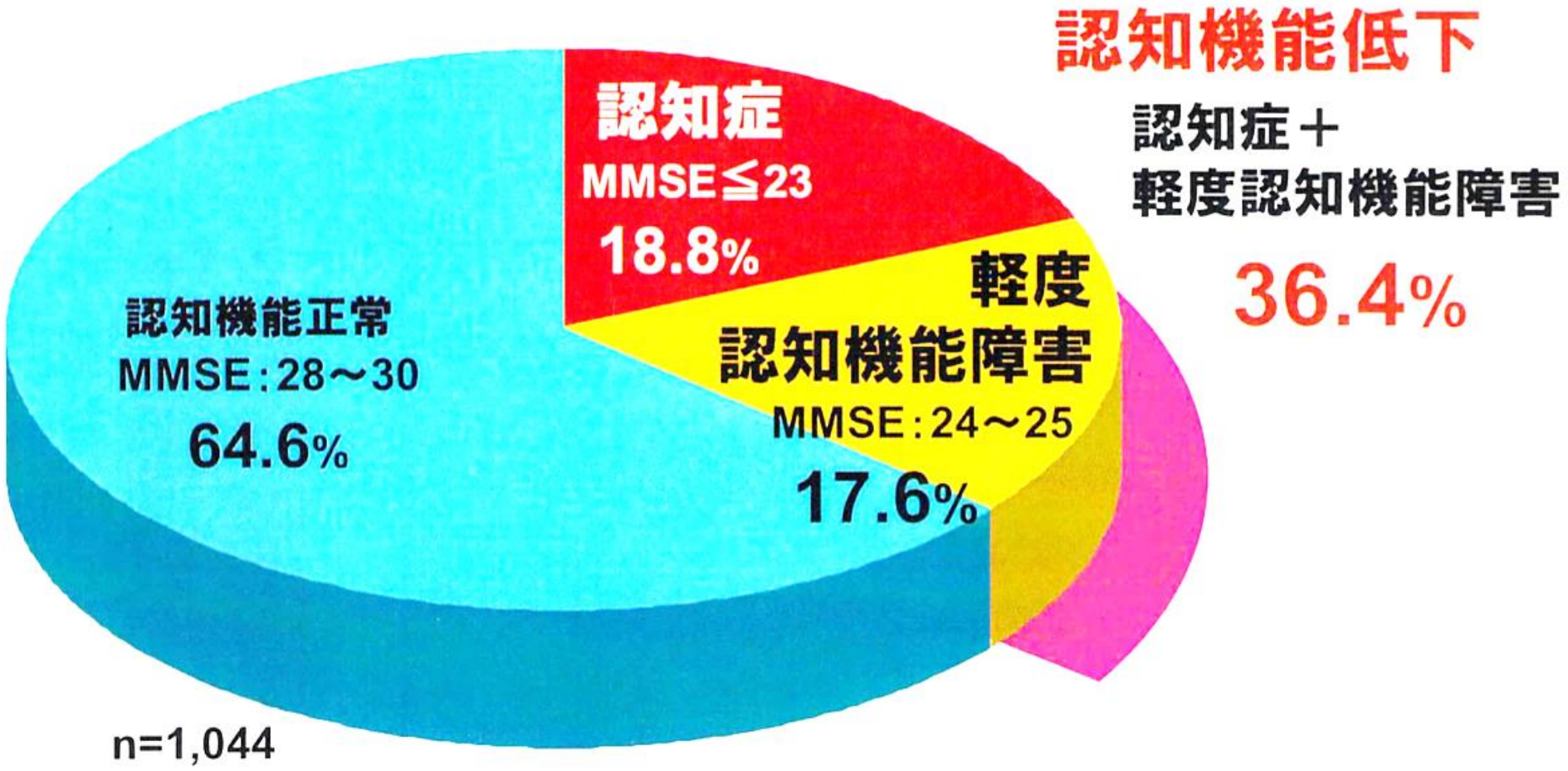
〈ステージⅠ・Ⅱ〉
- 入院がない場合もあり、通院で治せるケースが多い
- 健康管理にさらに気を使い、より健康な身体を作り上げようとする

〈ステージⅢ・Ⅳ〉
- 全てを失い自由を奪われる
- 長期入院が始まりあらゆる検査
- 痛い
- 家族や大切な人に会えない
- 趣味ができない
- 美味しいものが食べられない

早期発見　死んでしまう可能性が高い！　進行がん・末期がん

出典：全国がんセンター協議会

65歳以上の糖尿病患者における認知機能低下例の頻度

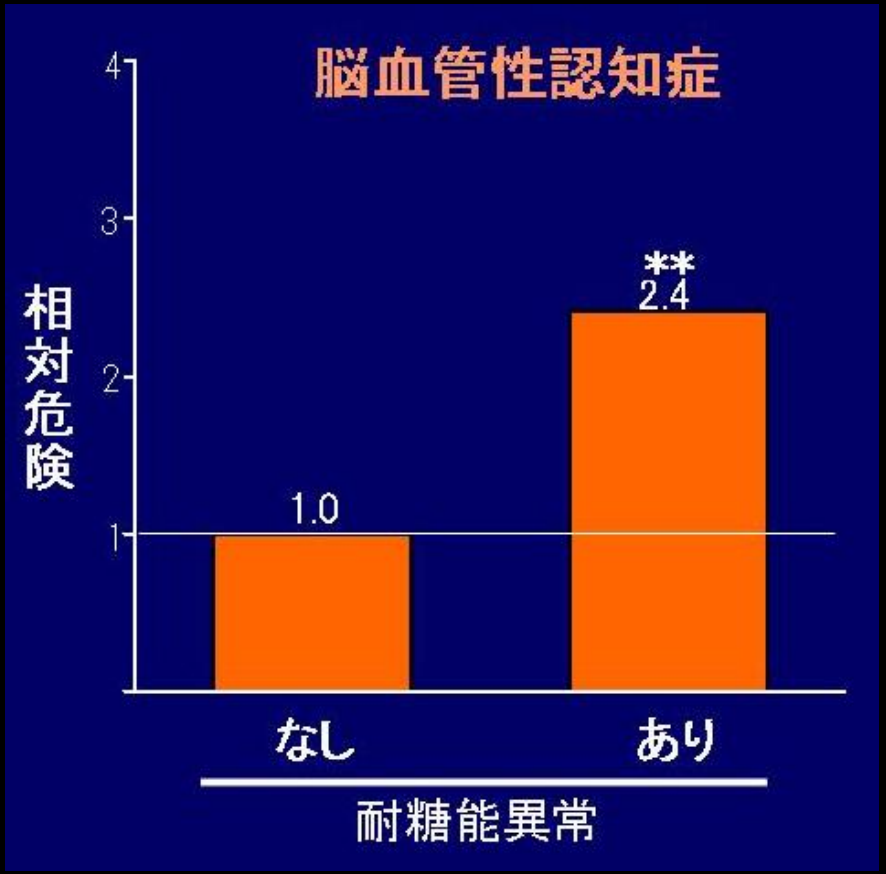


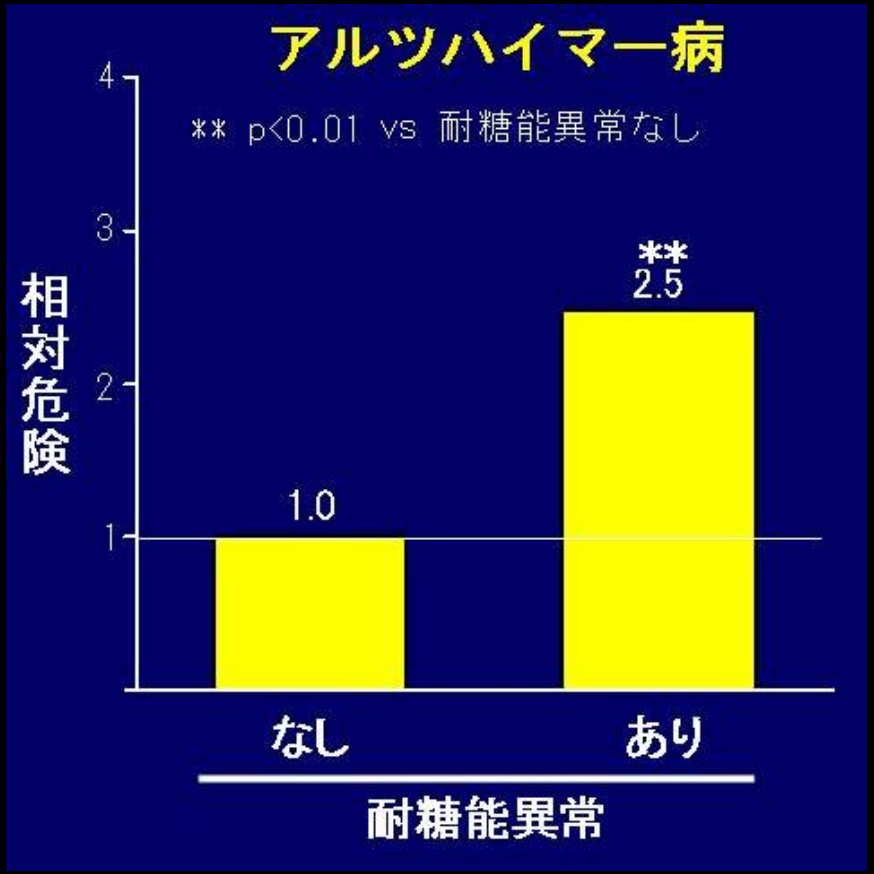
明らかに認知症ではない65歳以上の糖尿病患者さんにMMSE検査を行った。

平成9年度 厚生労働省 長寿科学研究

耐糖能異常と認知症発症の関連

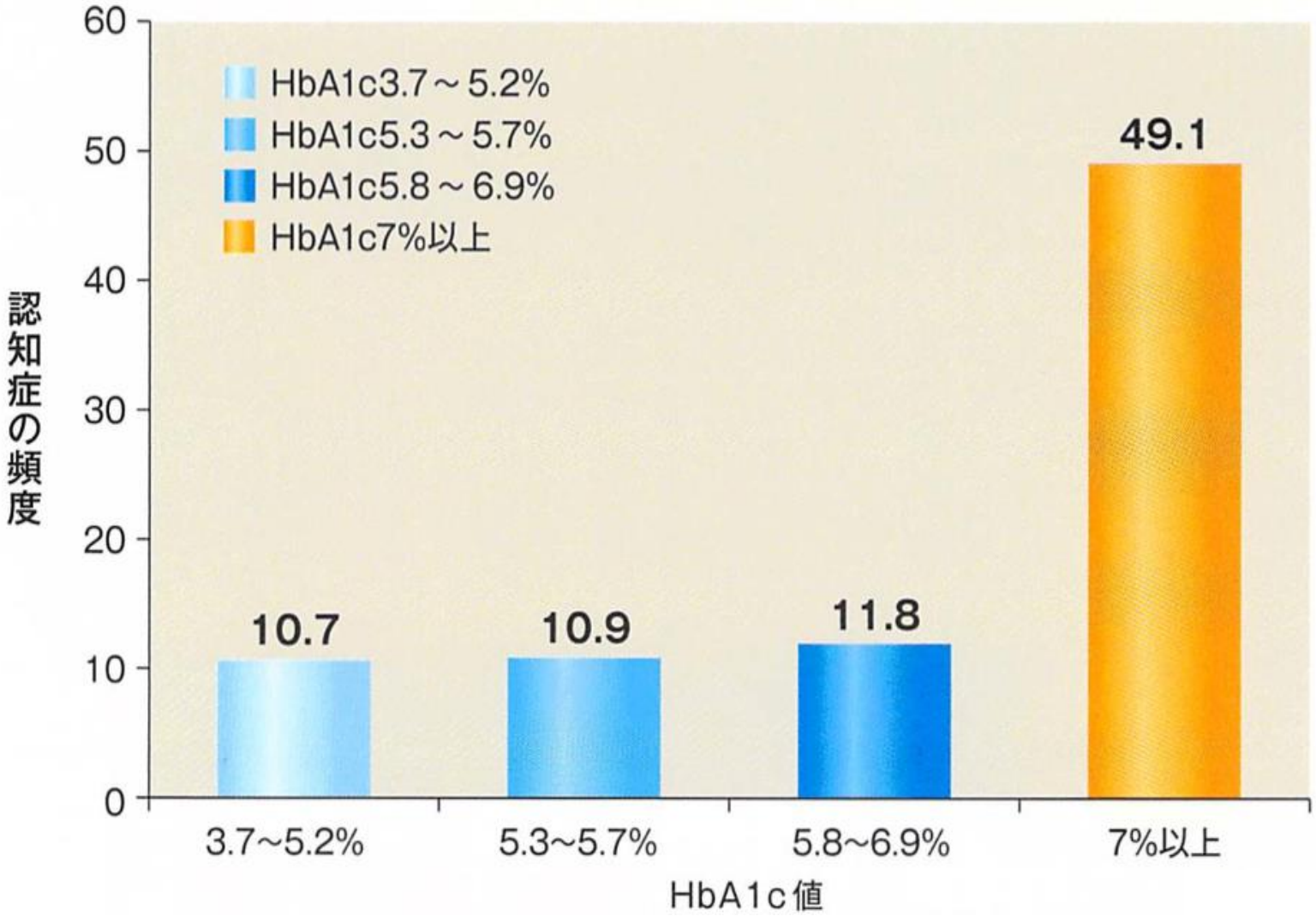
久山町男女828名、65歳以上、1985－2002年、多変量調整





http://www.med.kyushu-u.ac.jp/app/modules/information/detail.php?i=88&c=10&s=80&k=

HbA1cと認知症の頻度の関係

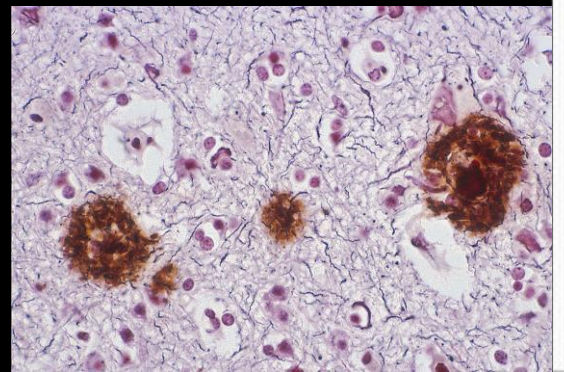


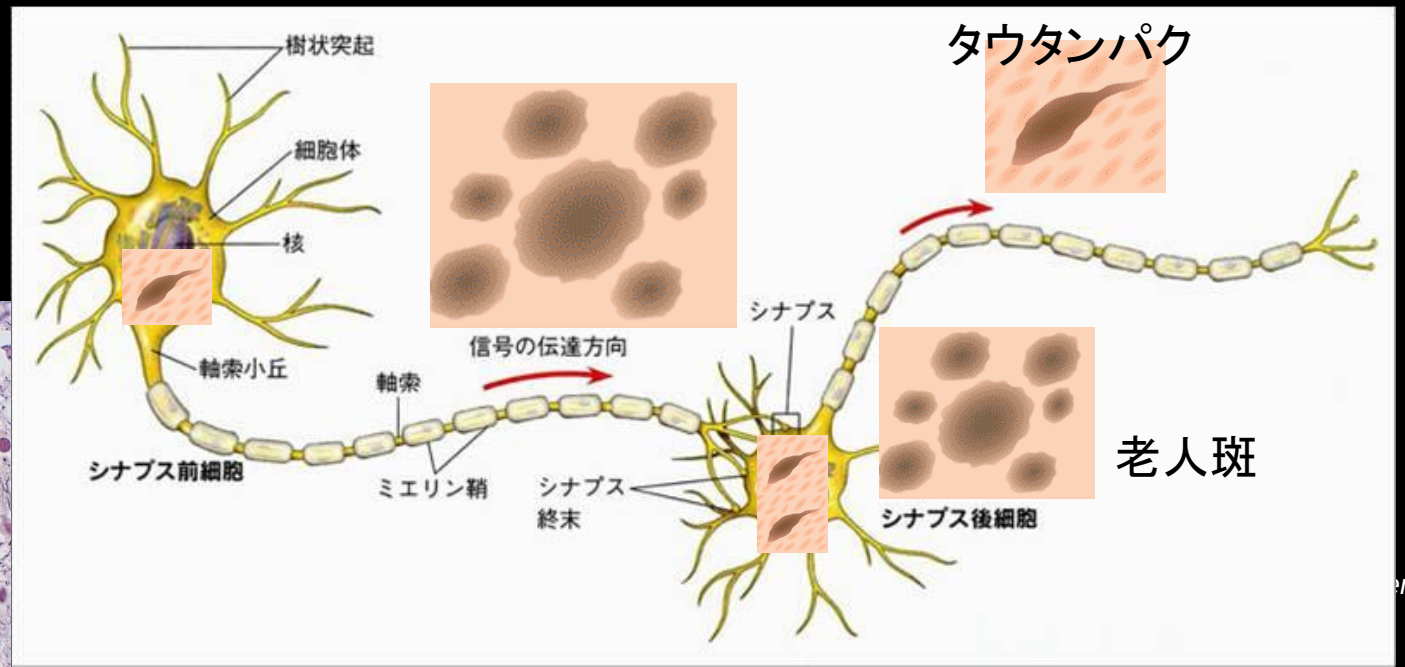
Gao L.et al:BMC Public Health.8:54.2008

アルツハイマー型認知症の発症病因

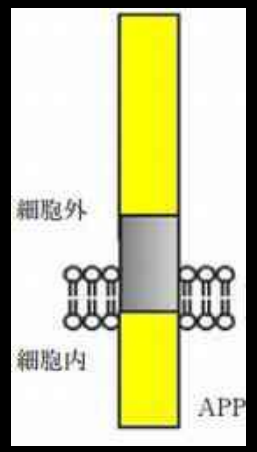
アルツハイマー型の
脳病変の特徴

- 大脳皮質の萎縮：神経細胞の消失
- 老人斑：アミロイドβが神経細胞外に蓄積したもの
- 神経原線維変化：タウタンパクが高度に
  リン酸化し細胞内に蓄積





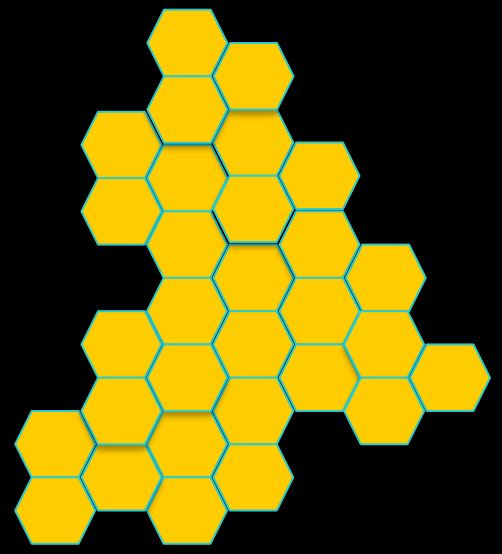
アルツハイマー型認知症の発症病因



アミロイド
前駆体

加齢などで
分解されにくい
形に解体

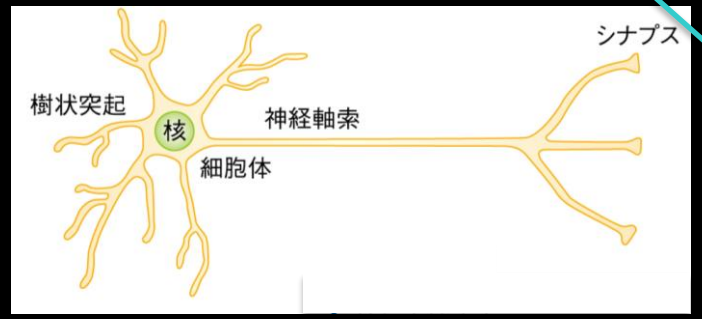
アミロイドβ
の沈着



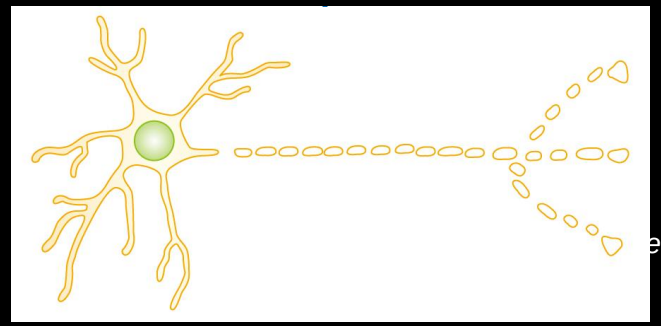
老人斑の形成

・ミクログリア
の異常
・タウ蛋白の蓄積

正常では
分解されやすい
形に解体される



神経細胞の変成、脱落、消失



アルツハイマーを簡単にまとめると

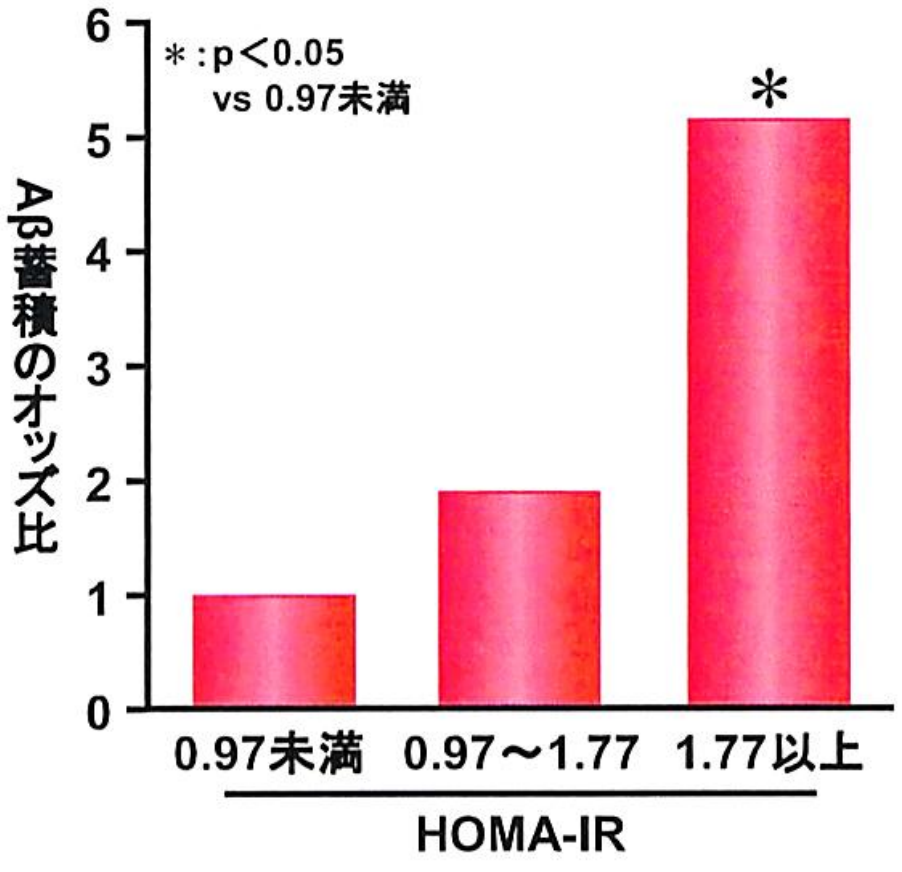
- 加齢などの変化で
- 原因物質（アミロイドβ）が分解されず蓄積
- 原因物質が記憶に必要な神経細胞を壊す
- 記憶に関係する神経が減ってしまう
- 認知症を発症

アルツハイマーと糖尿病の関係

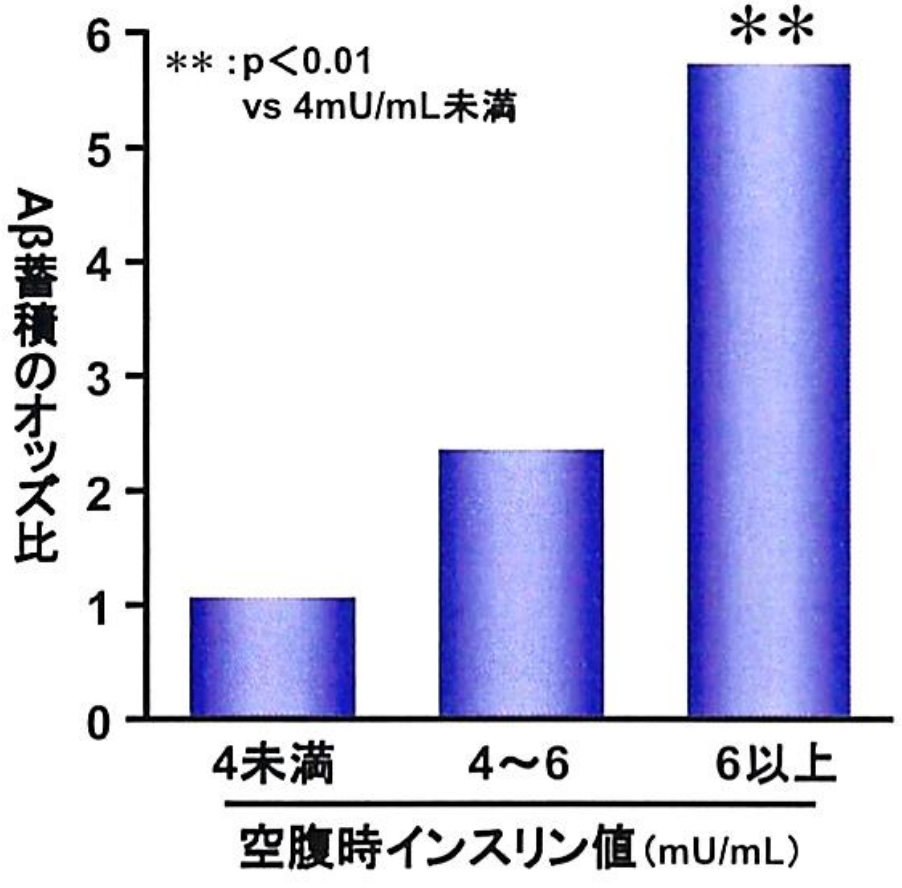
Saku Central Hospital Advanced Care Center
Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology

インスリン抵抗性と高インスリン血症は Aβの蓄積を促進させる（久山町研究）

HOMA-Rと Aβ蓄積リスクとの関係



空腹時インスリン値と Aβ蓄積リスクとの関係



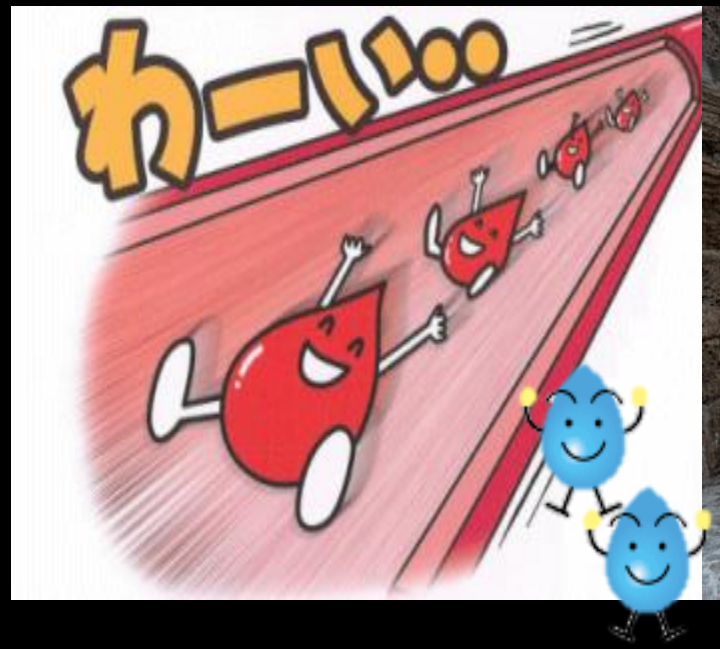
久山町研究で脳の剖検を実施した135名を対象に血糖値、インスリン値、インスリン抵抗性とアルツハイマー病理との関係について検討した。

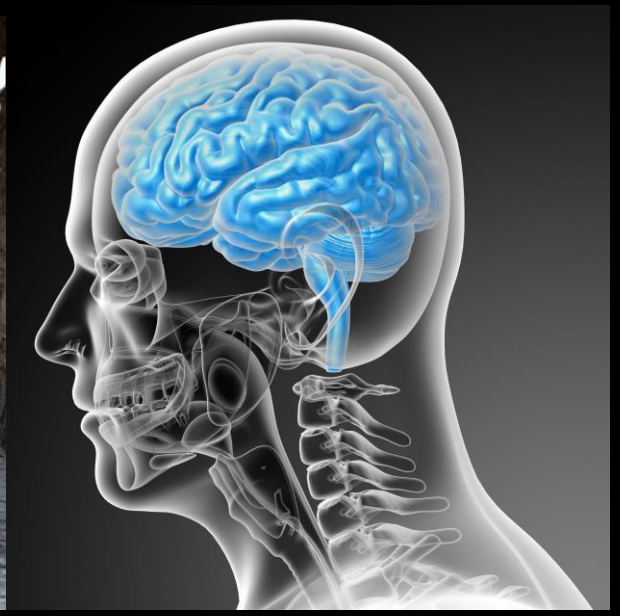
Matsuzaki T et al; Neurology, 2010;75:764.

脳内インスリンの働き

- インスリンは脳の神経機能や、構造などの変化を誘導する
- 脳神経にインスリンとブドウ糖が適正量で投与されると記憶が促進
- インスリンの刺激でインスリンを分解する酵素も増える
- インスリンは記憶に関する海馬や大脳皮質に高濃度に局在

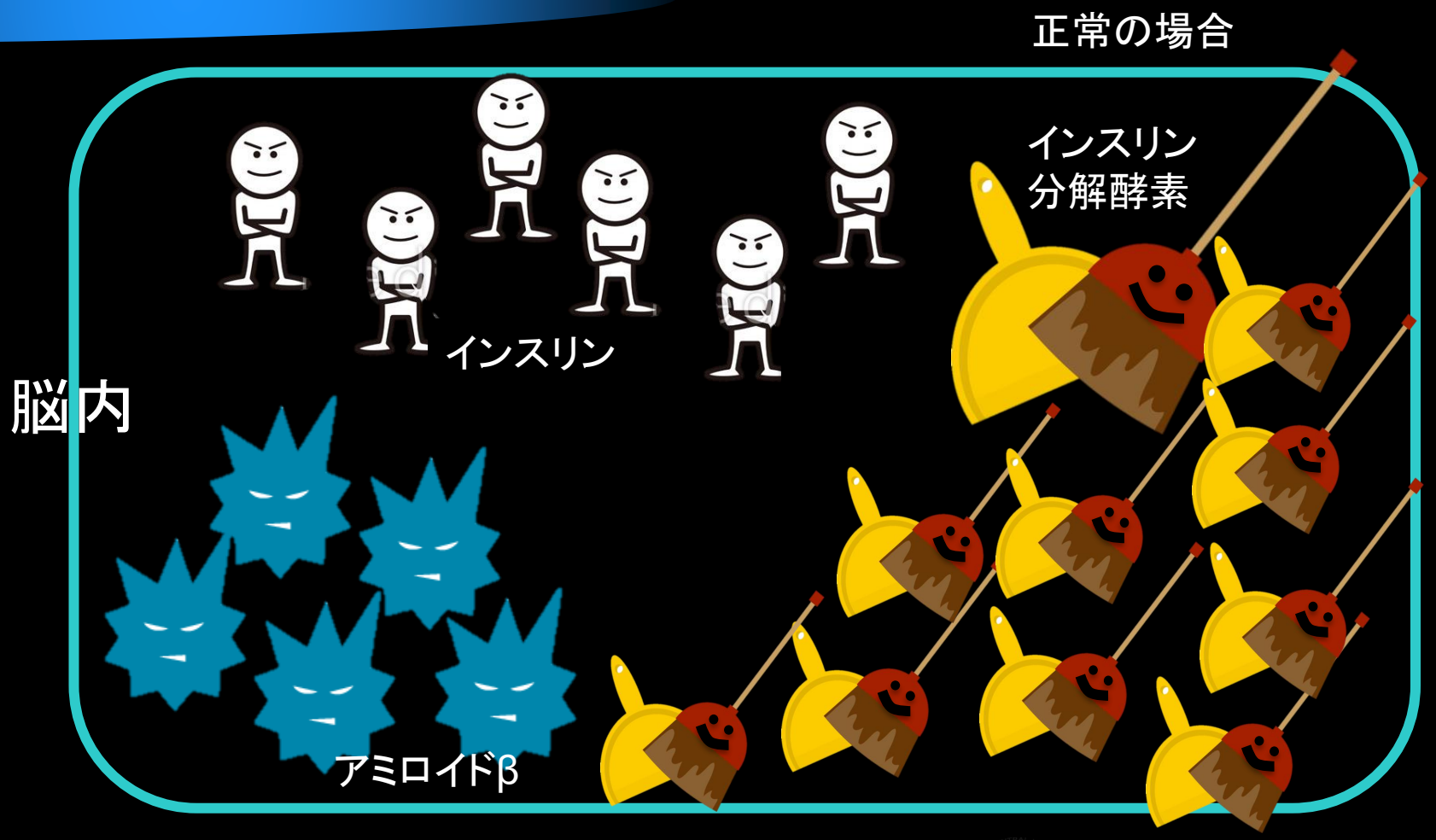
インスリンは、脳の入り口で門番の許可をもらって脳に入る





糖尿病では、脳に入れる血液中のインスリン量が減らされてしまう

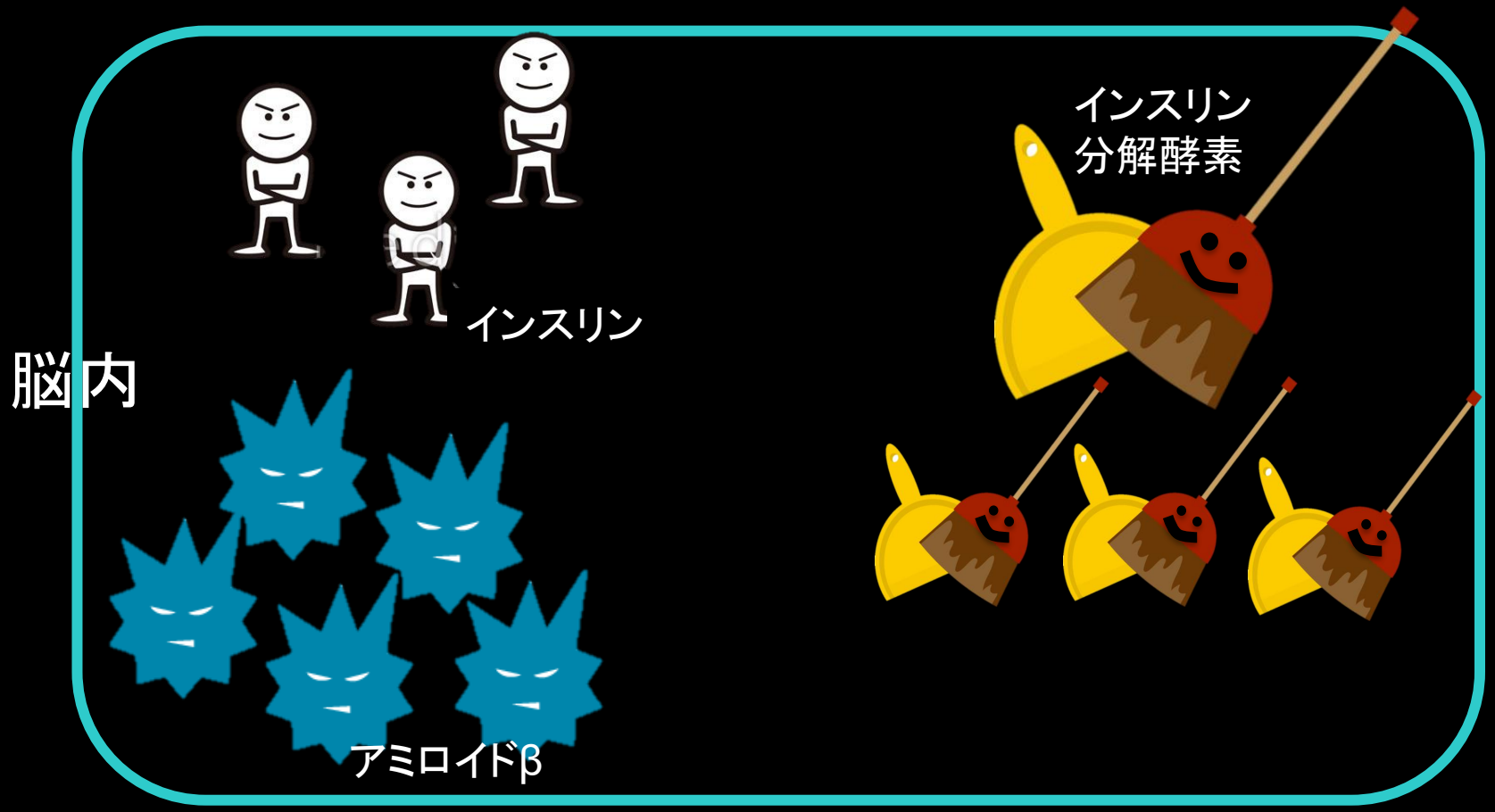
脳内インスリンが少ないと
アルツハイマーの原因物質が増える



Saku Central Hospital Advanced Care Center
Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology

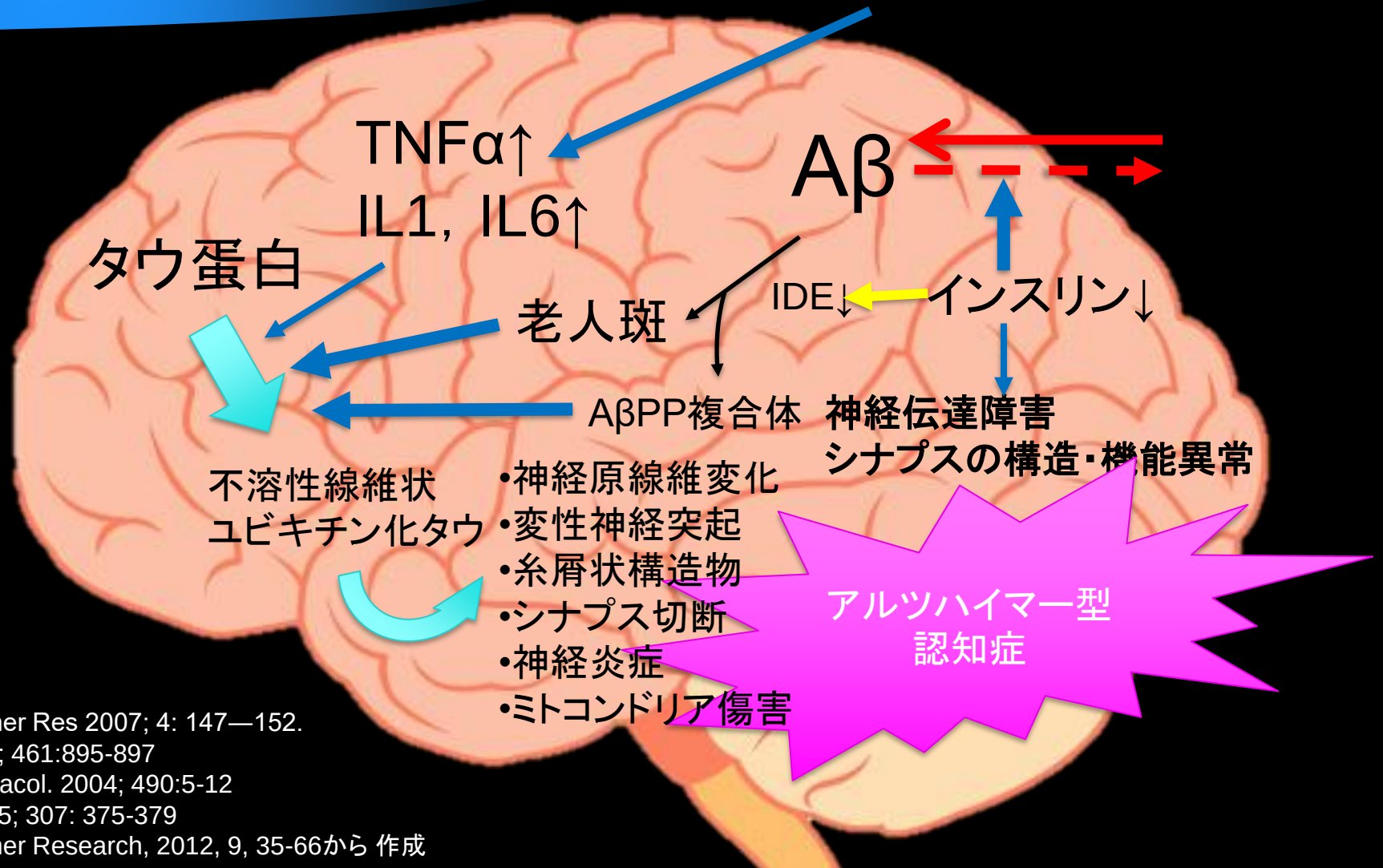
脳内インスリンが少ないと
アルツハイマーの原因物質が増える

糖尿病のある場合



Saku Central Hospital Advanced Care Center
Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology

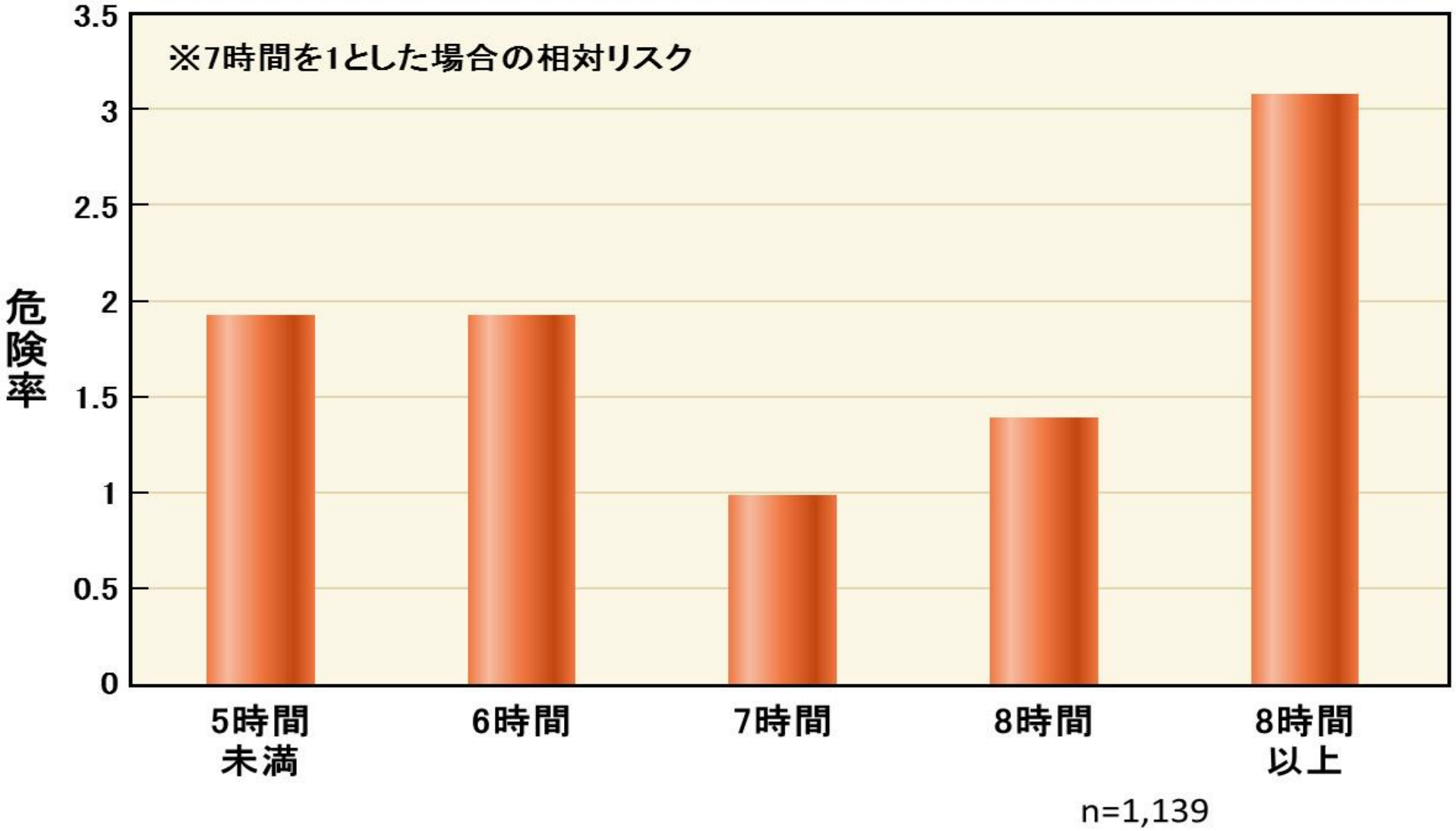
脳内のインスリン濃度が低くなるので



Curr Alzheimer Res 2007; 4: 147—152.
Nature.2009; 461:895-897
Eur J Pharmacol. 2004; 490:5-12
Science.2005; 307: 375-379
Curr Alzheimer Research, 2012, 9, 35-66から 作成

アルツハイマー型認知症は
「脳」の糖尿病である

睡眠時間と糖尿病発症の危険率



Yaggi HK et al, Diatets care 2006

健常者

不　眠

昼間のQOL低下

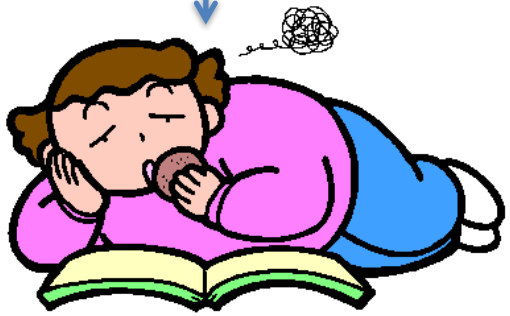
摂食に関連するホルモンの異常

交感神経の亢進

カテコラミン↑ コルチゾール↑

‖

インスリンに対する
カウンターホルモン
の増加



運動量減少

食事量増加

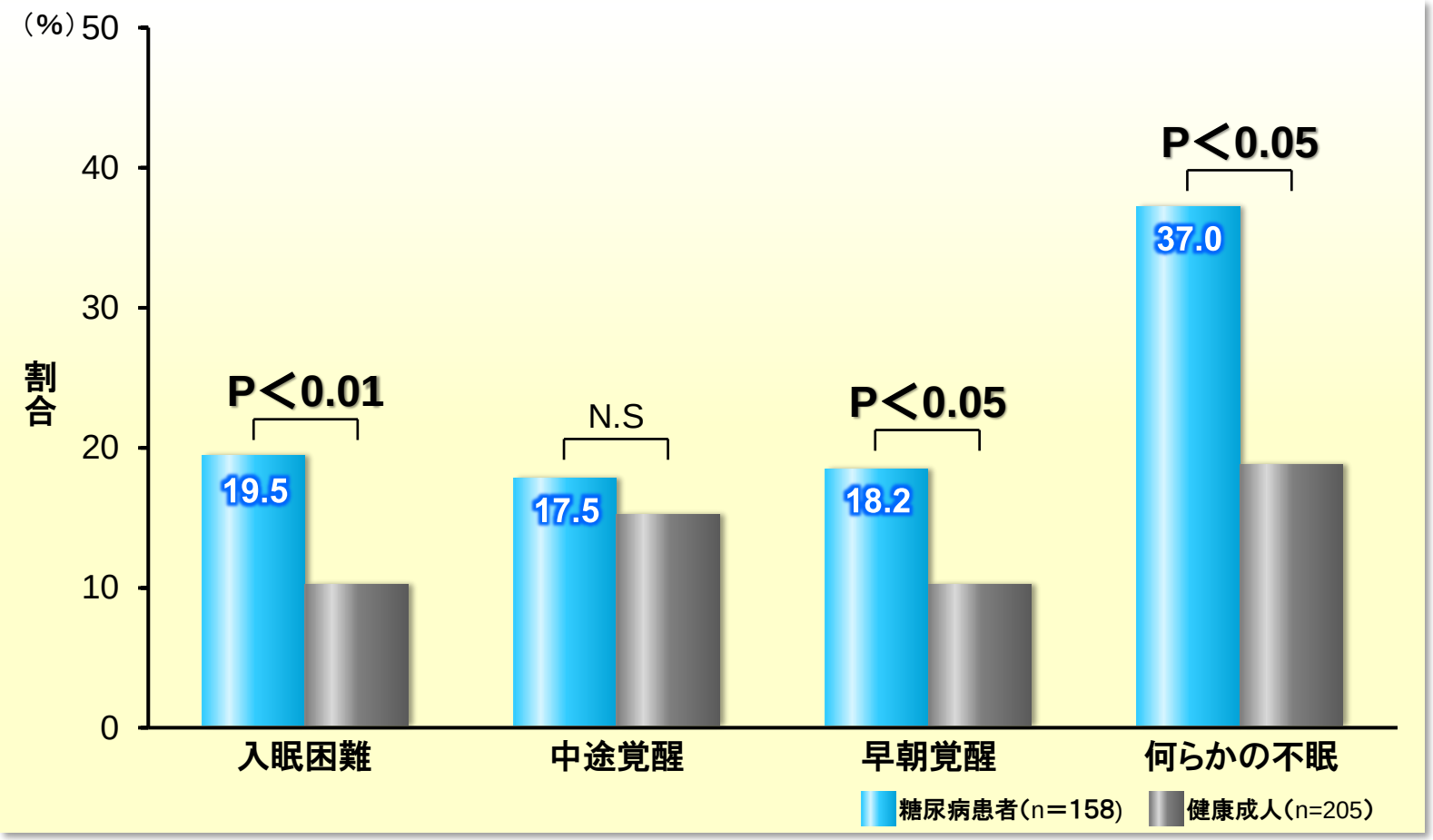
肥満、メタボリック症候群

インスリン抵抗性↑↑↑、インスリン分泌　↓

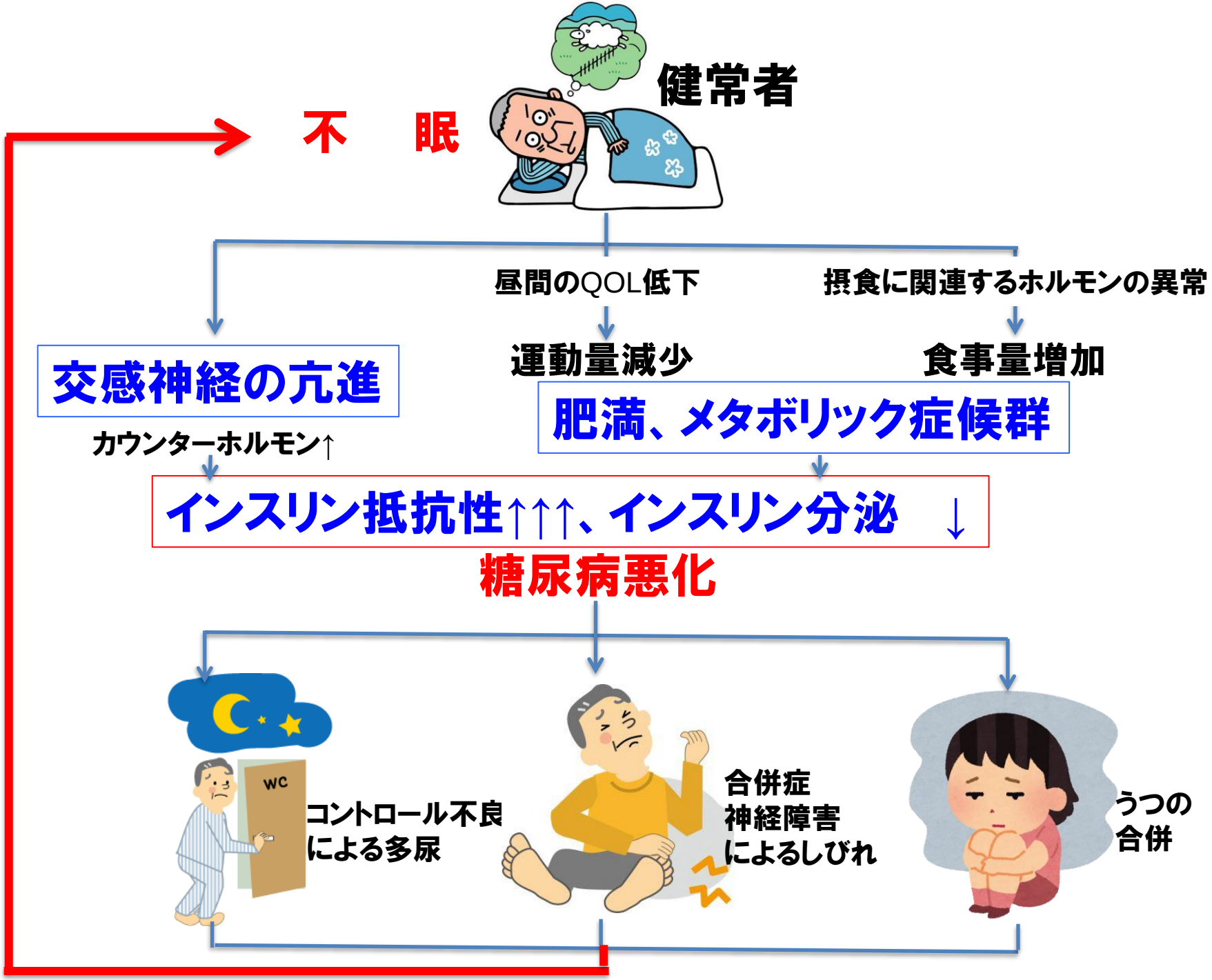
糖尿病発症・増悪

糖尿病患者の約4割が何らかの頻回な不眠を経験している

不眠を訴えた割合



小路眞 護ら:PROGRESS IN MEDICINE, 24:987-992(2004)

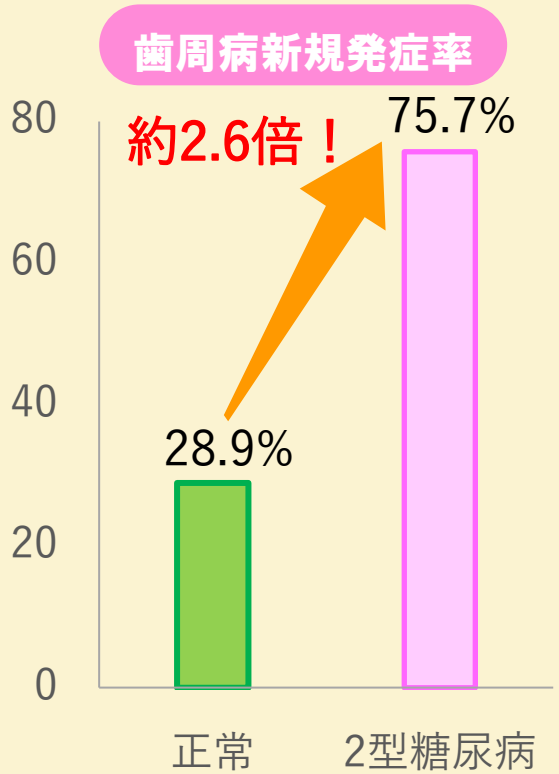

健常者
不　眠
昼間のQOL低下
摂食に関連するホルモンの異常
運動量減少
食事量増加
交感神経の亢進
肥満、メタボリック症候群
カウンターホルモン↑
インスリン抵抗性↑↑↑、インスリン分泌　↓
糖尿病悪化
WC
コントロール不良
による多尿
合併症
神経障害
によるしびれ
うつの
合併

3. 主な感染症の症状と対策

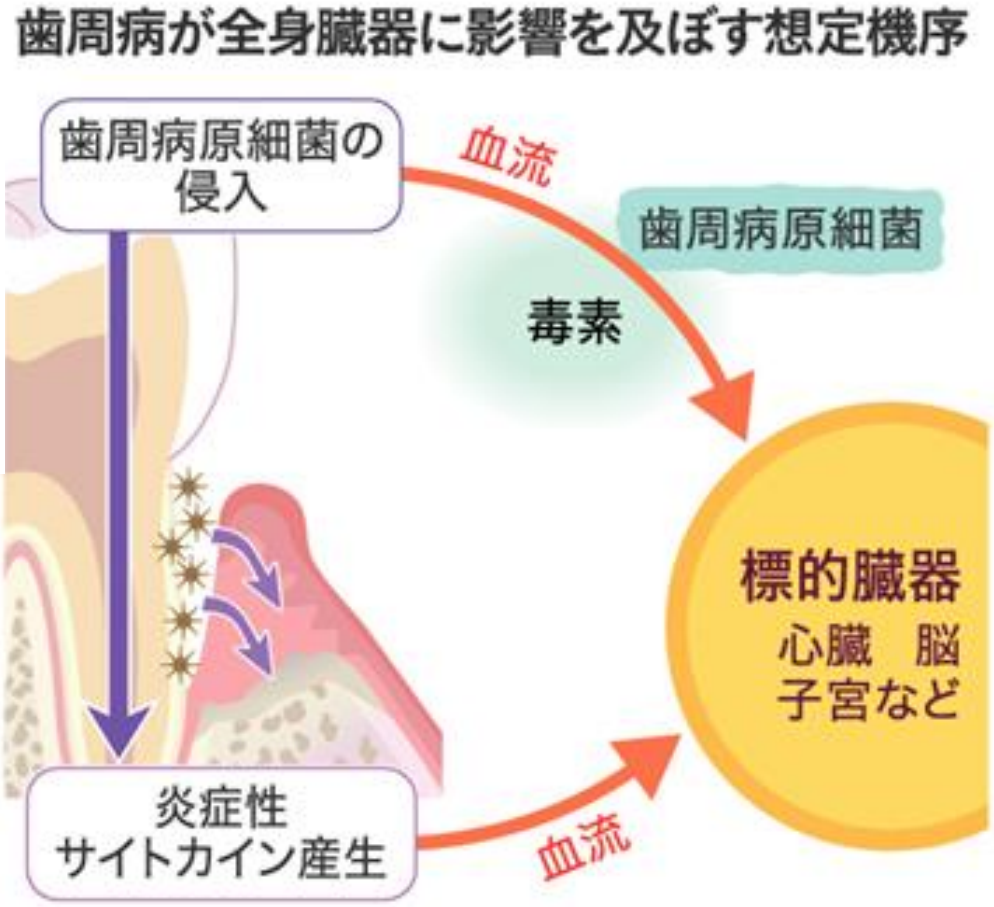
3. 歯周病

症 状 歯茎の腫れ、口臭、歯の動揺など

予 防 歯磨きの徹底、定期的な歯科受診



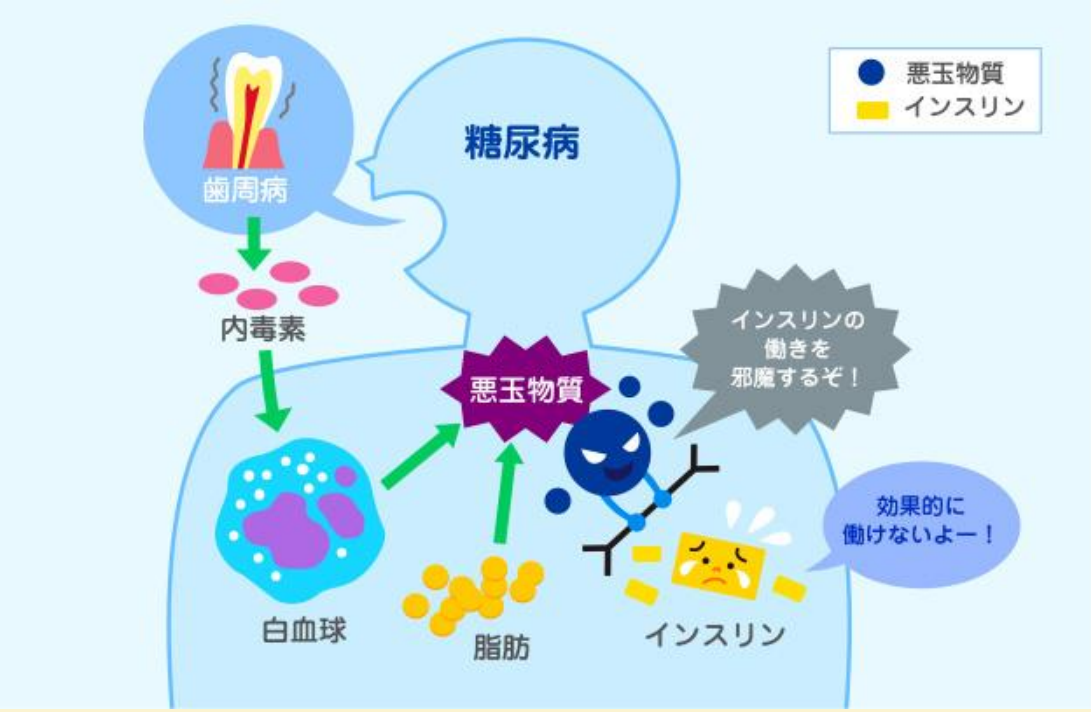
28本の全ての歯に5mmの歯周ポケットがあると、そのポケット上皮の総面積は72cm²となり、おおよそ手のひら大に。そこから歯周病菌が侵入します。



（図）歯周病の総面積のイメージ（サンスター歯科財団より引用）

歯周病と糖尿病はともに悪化させる関係

注意！ 歯周病があると血糖値が下がりにくい
血糖値が高いと歯周病が重症になりやすい



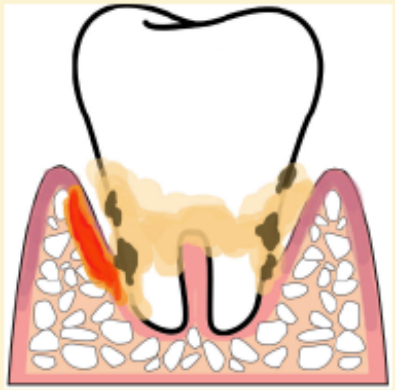
歯周病と糖尿病の双方向の関係性

糖尿病

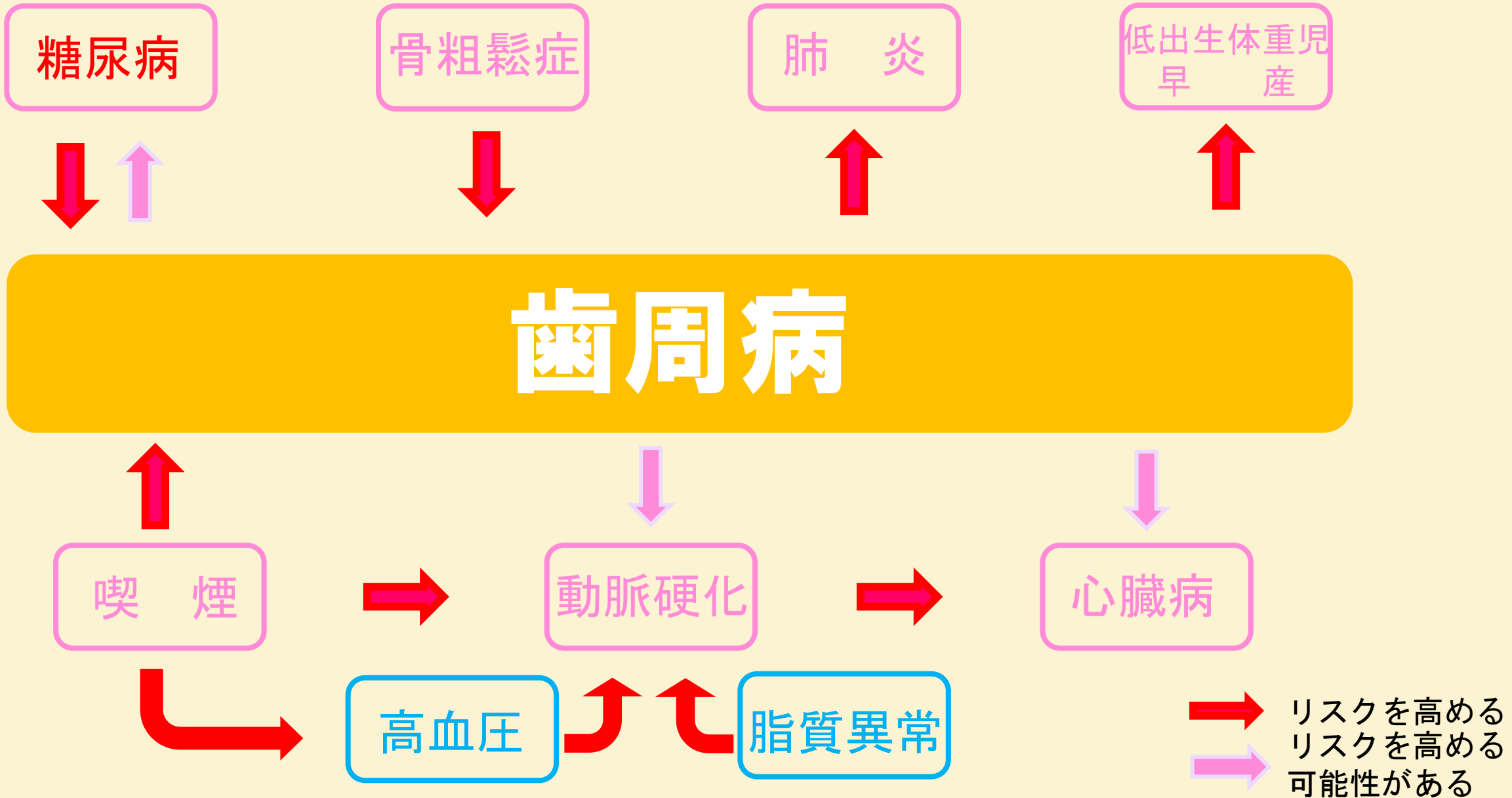
高血糖によって
歯を支える骨の吸収が
促進

歯周病

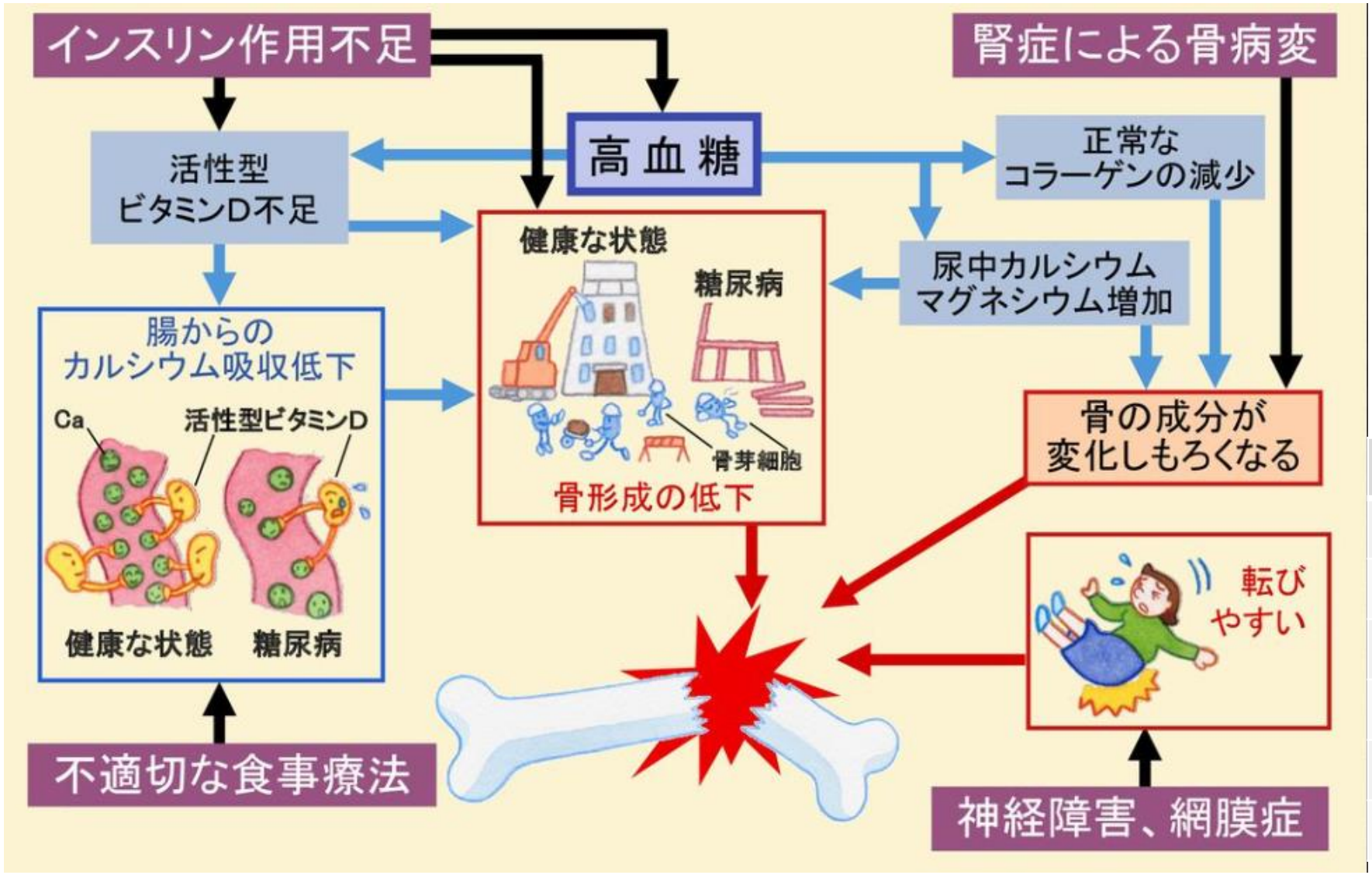
歯茎の炎症によって
血糖コントロールが悪化



歯周病は全身疾患である



骨粗鬆症と生活習慣病の関連

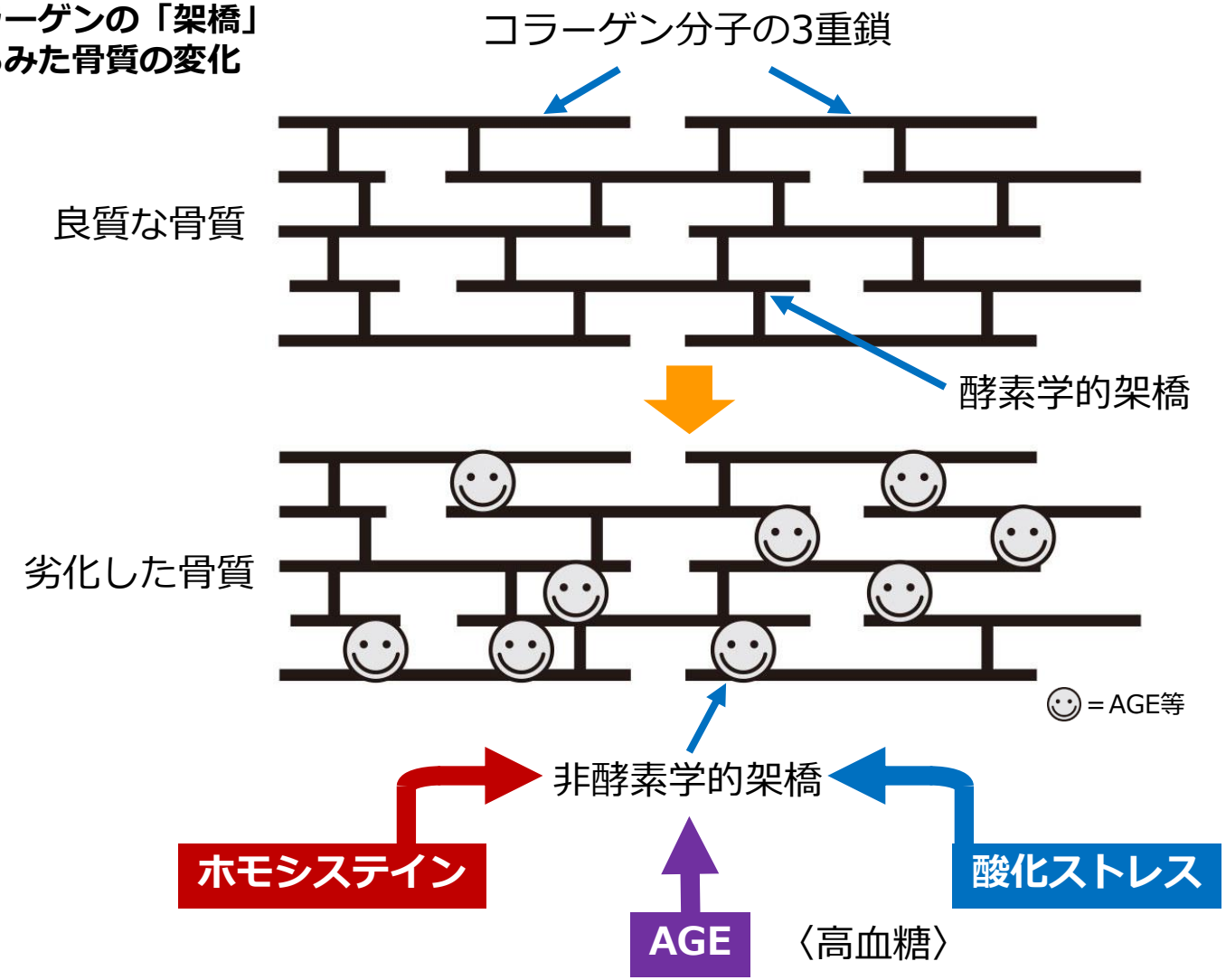


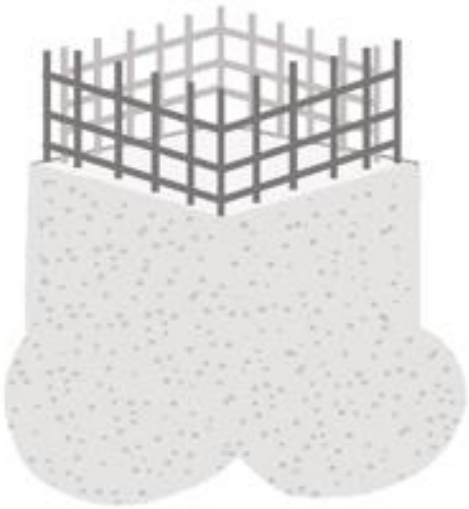
日本骨粗鬆症学会
「生活習慣病骨折リスクに関する
診療ガイドライン」より

危険因子	条件
糖尿病罹病期間	10年以上
HbA1c	7.5%以上
喫煙	あり
糖尿病治療薬	インスリン・チアゾリジン
転倒リスク	あり
サルコペニア	あり

糖尿病で骨が弱くなる理由

コラーゲンの「架橋」からみた骨質の変化





健康な骨では、骨組も密度も、しっかりしています。

骨粗鬆症では、構造はもろくなり、密度は減って壊れやすくなります。

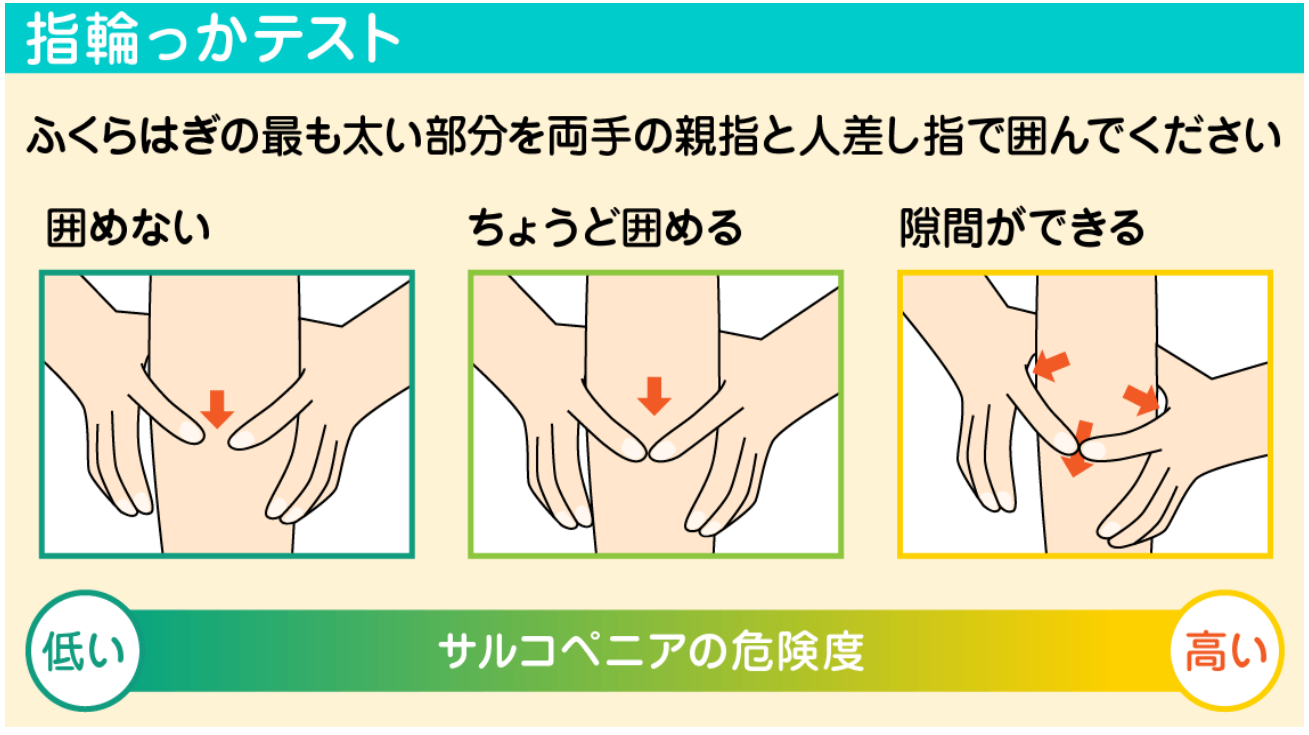
糖尿病療診療ハンドブック2 P275

生活習慣病の根本原因＝筋肉の衰え

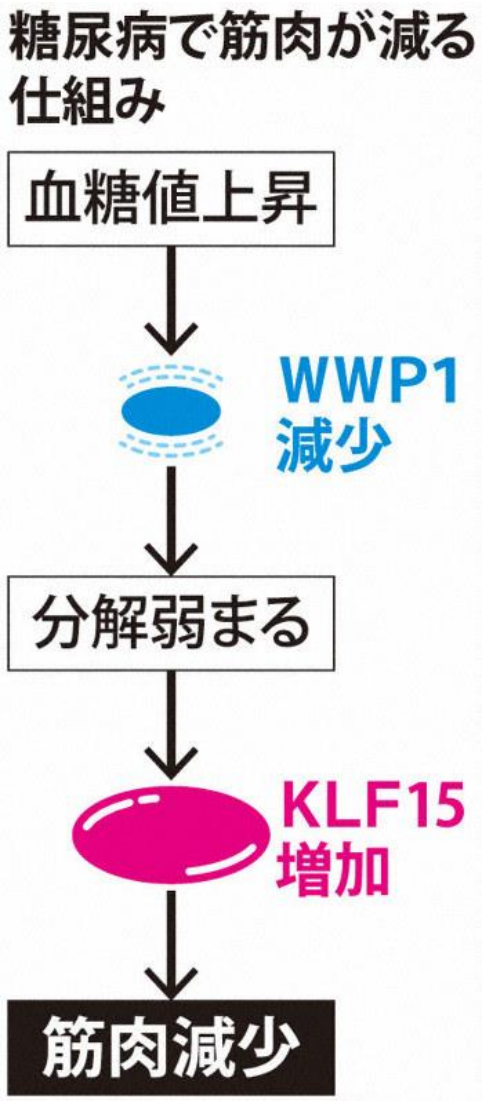
サルコペニア

（老人性筋萎縮症）

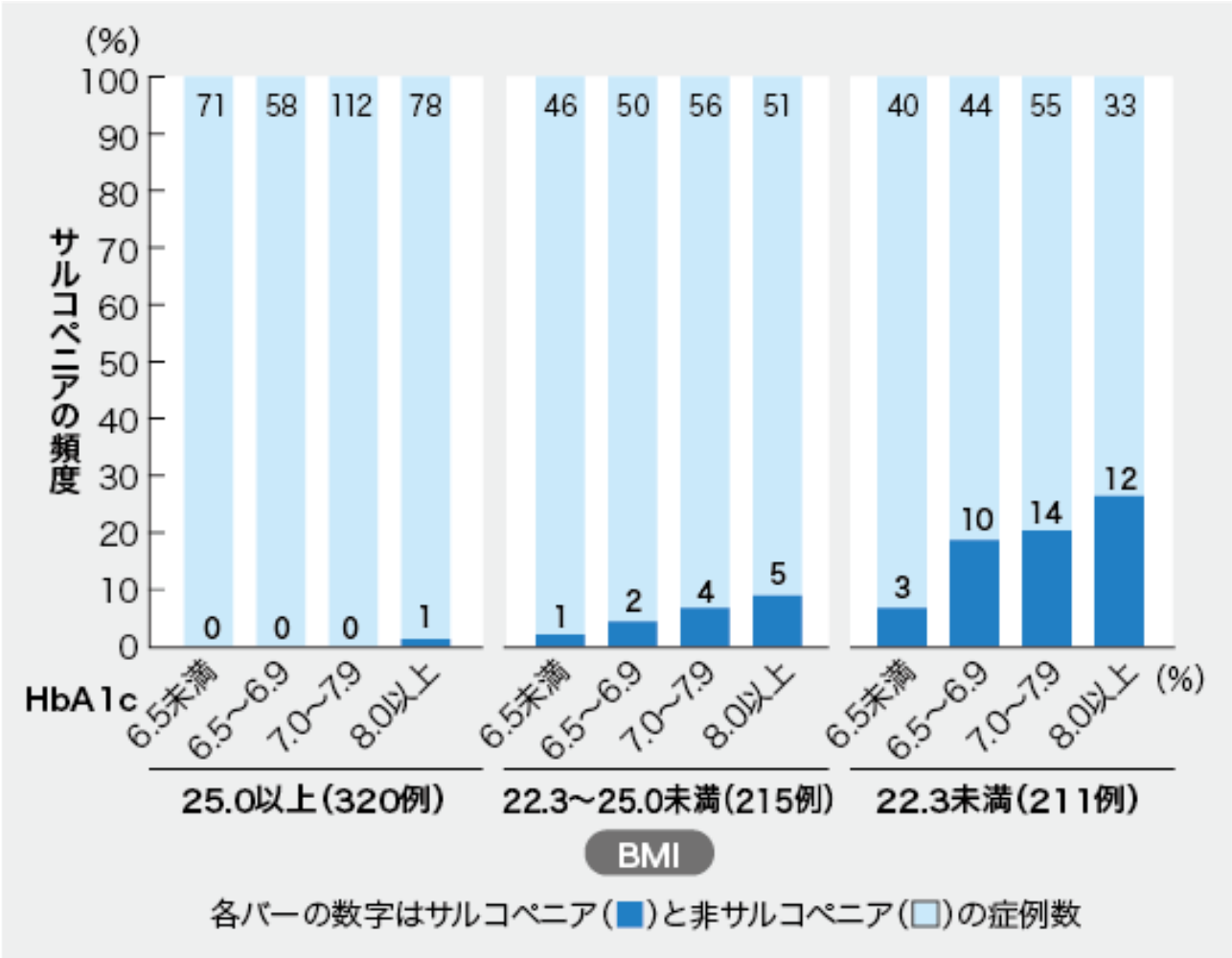
- 一言で言うと
  「筋肉量が減る」こと
- 30代からサルコペニアは始まっている
- 運動不足・食生活の影響が大きい
- 筋肉低下→転倒しやすい
- 筋肉低下→動く量が減る→更に筋力が低下する
- 生活習慣病悪化も起こしやすい



糖尿病とサルコペニアはお互いに悪化し合う



毎日新聞　2019年2月21日



J Diabetes Investig 2019年5月9日オンライン版

フレイル（虚弱）という考え方

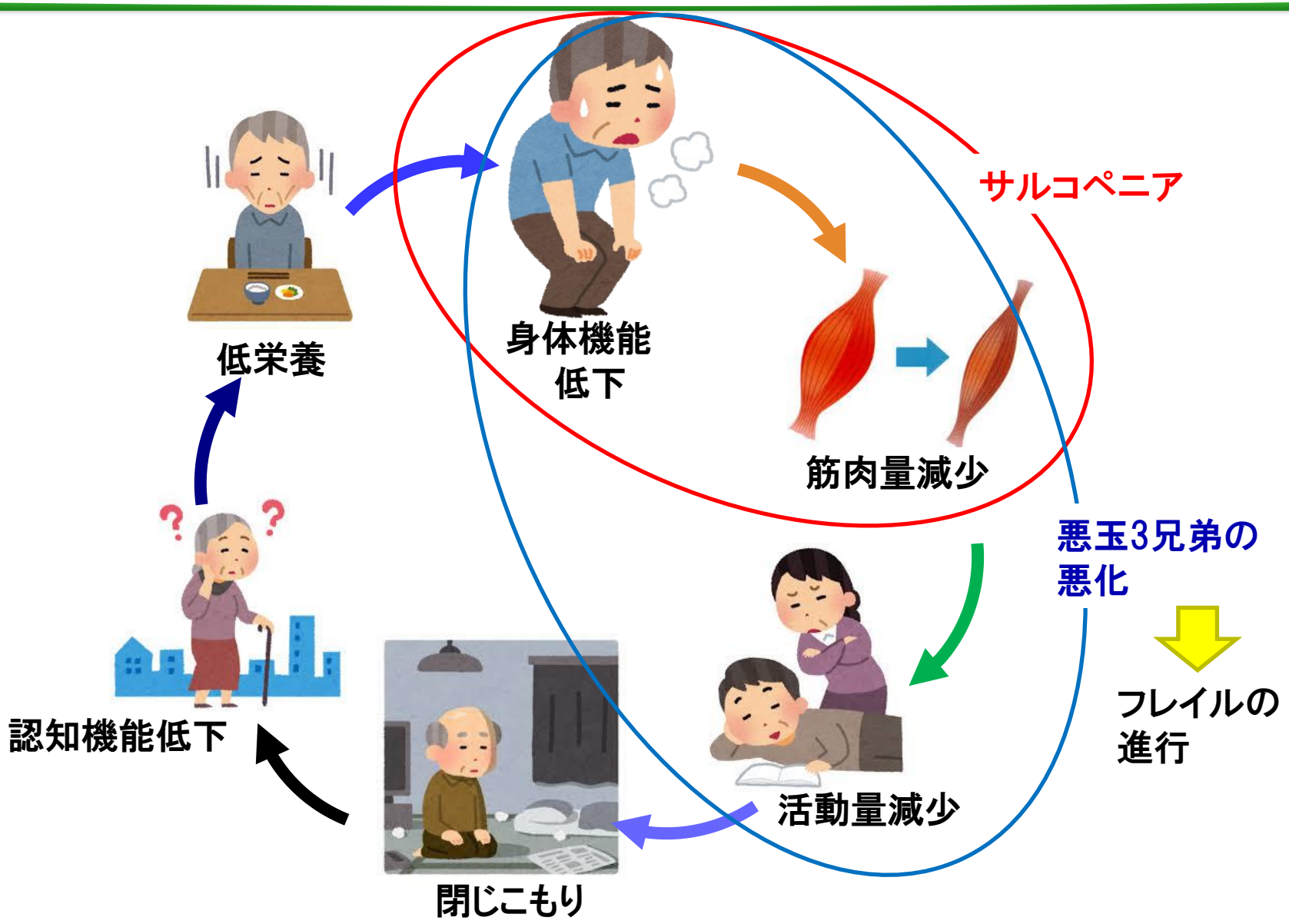
糖尿病の末に待つものは？

脳梗塞後遺症

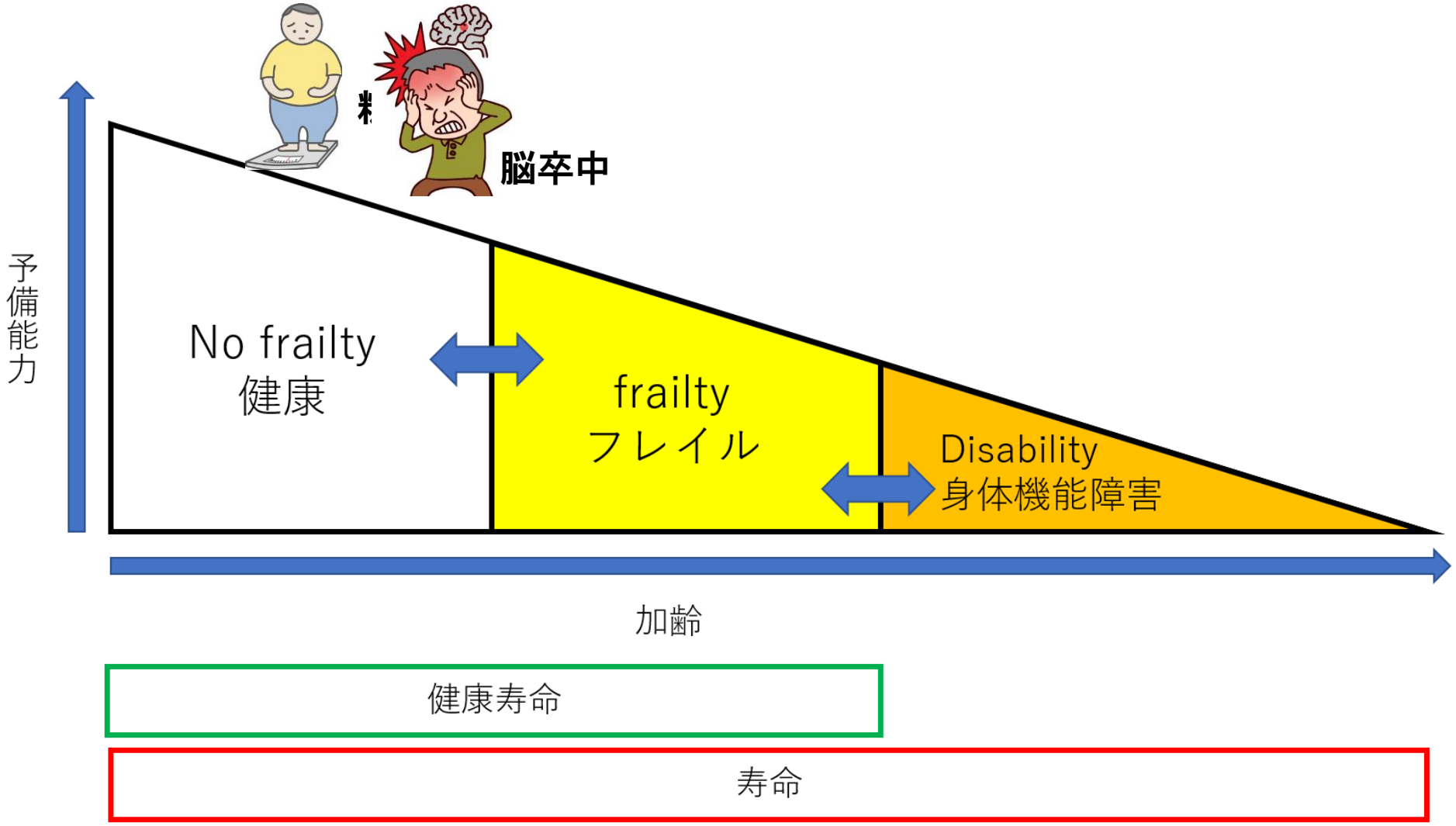
心疾患の後遺症

糖尿病合併症 ➡ 介護が必要 寝たきり

サルコペニアは、フレイル・寝たきりを加速させる



糖尿病及びその合併症が寝たきりになる



糖尿病は寝たきりの最も大きなリスクである

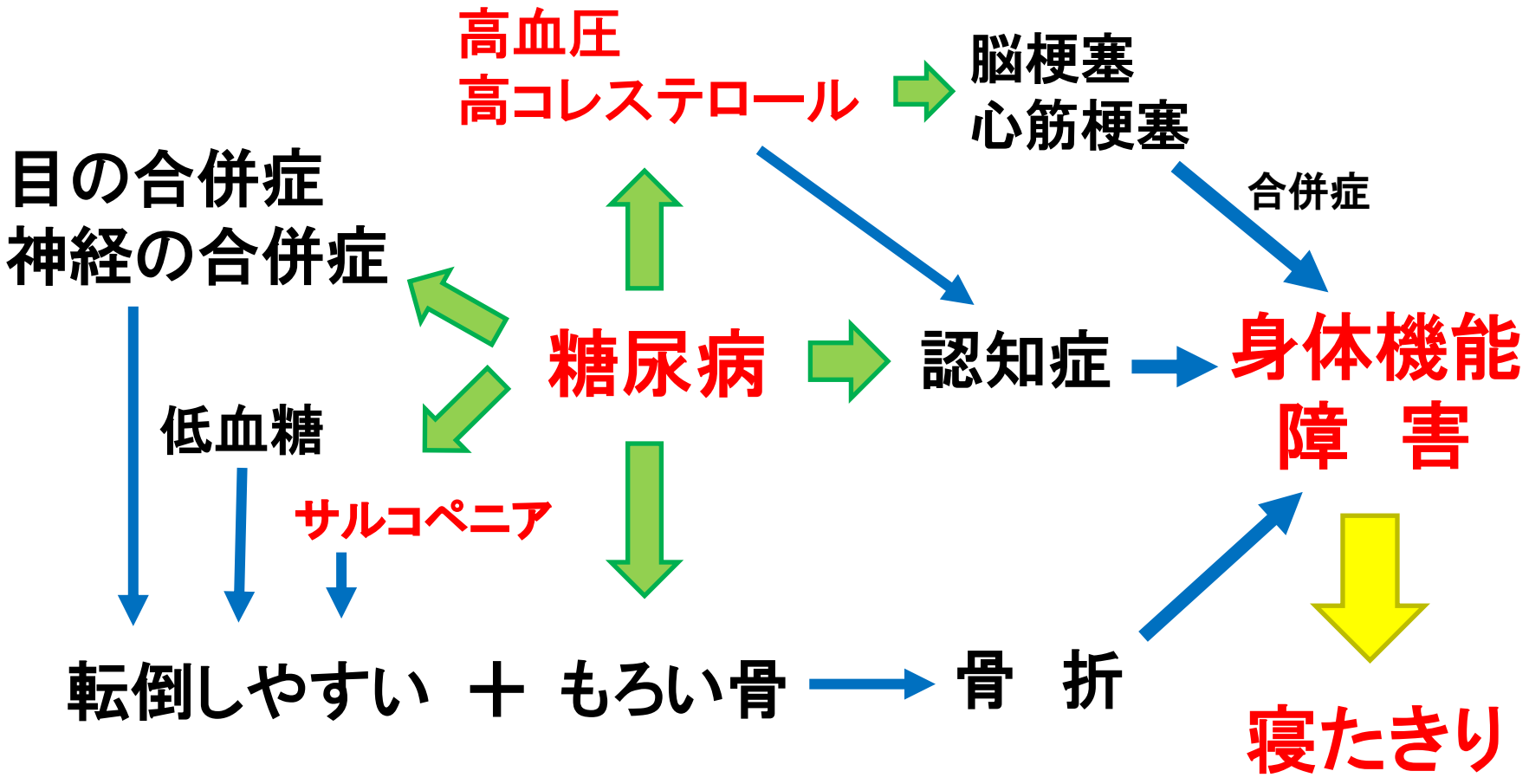
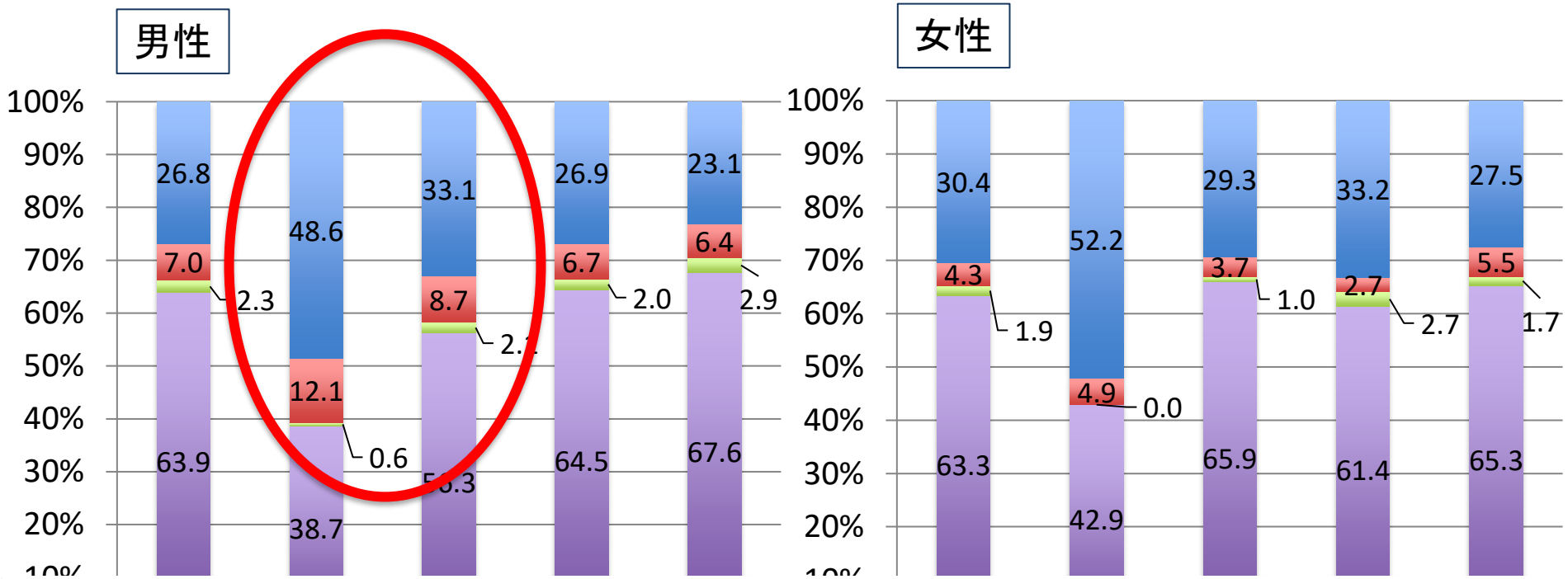


図1 「平成24年糖尿病が強く疑われる者」における治療の状況
(40歳以上、性・年齢階級別、全国補正値)



40～50歳の半数以上、全体でも3人に1人は検診異常があっても放置している！

痛くもかゆくもない高血糖は
本当に治療しないといけないのか？

痛くもかゆくもない

↓

ゆっくり・ゆっくり蝕んでいくから痛くもかゆくもない

↓

だからこそ早くに見つけて、早くに治療が必要

↓

治療しないで放っておくと、気づいたら・・・

あなたのすぐ後ろに悪魔と死神が！を回避すること

まとめ

- 糖尿病は多様な合併症を起こすことが大きな問題ではある
- 合併症には、糖尿病固有のものと、糖尿病以外でも起こりうる合併症を悪化させるものがある。
- 糖尿病の合併症がゆえに、ADLもQOLも低下し健康寿命が低下することに繋がりうる。
- 健康寿命低下に繋がる合併症は、糖尿病を早期発見し、早期治療によって予防していくしかない
- 検診時の適切な指導により受診者の将来を守っていく必要がある。