

Ca拮抗薬を基礎薬とした場合の併用薬

Ca拮抗薬は降圧作用が確実であり、血圧を低下させる意味においては降圧治療の中心に位置する薬剤である。欧州高血圧学会-欧州心臓病学会 (ESH-ESC) の2003年の高血圧治療ガイドライン¹⁾では、望ましい併用薬の組み合わせを図1のように示している。β遮断薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、A II 受容体拮抗薬 (ARB) は、いずれもCa拮抗薬との併用が有用とされている。同じく2003年に発表されたJNC7では、ベースとしての降圧利尿薬の使用に、Ca拮抗薬の追加を推奨しているが、Ca拮抗薬の併用治療に関する情報は少ない²⁾。2004年に発表された英国のガイドラインでは、Ca拮抗薬は、ACE阻害薬、ARB、β遮断薬のいずれかと併用し、降圧が不十分な場合は、さらに利尿薬を追加するとしている³⁾。2004年12月に発表された日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン (JSH2004)⁴⁾は、ESH-ESCと同様の併用薬を推奨している。

以下に、Ca拮抗薬を基礎薬とした場合の併用治療について述べる (図2)。

1. β遮断薬

Ca拮抗薬は血管拡張作用が主な作用機序であり、反射性に交感神経の賦活化が生じることがある。そのため心拍数や心収縮力の増加が生じ、降圧が減弱する可能性がある。Ca拮抗薬の併用薬として、交感神経を抑制するβ遮断薬は、降圧のみならず副作用としての動悸や頻脈の予防に優れている。ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は、血管特異性が高く、心臓への抑制が少ないため、心拍数の増加を生じることが多く、β遮断薬との併用は特に効果的である。一方、ベンゾチアゼピン系およびフェニールアルキルアミン系Ca拮抗薬は、洞結節を含め刺激伝導系の抑制作用があるため、β遮断薬の併用使用でのメリットはジヒドロピリジン系Ca拮抗薬に比較すると小さい。むしろ、徐脈や心抑制がみられる可能性があり、心ブロックを有する患者や高齢者では、注意が必要である。

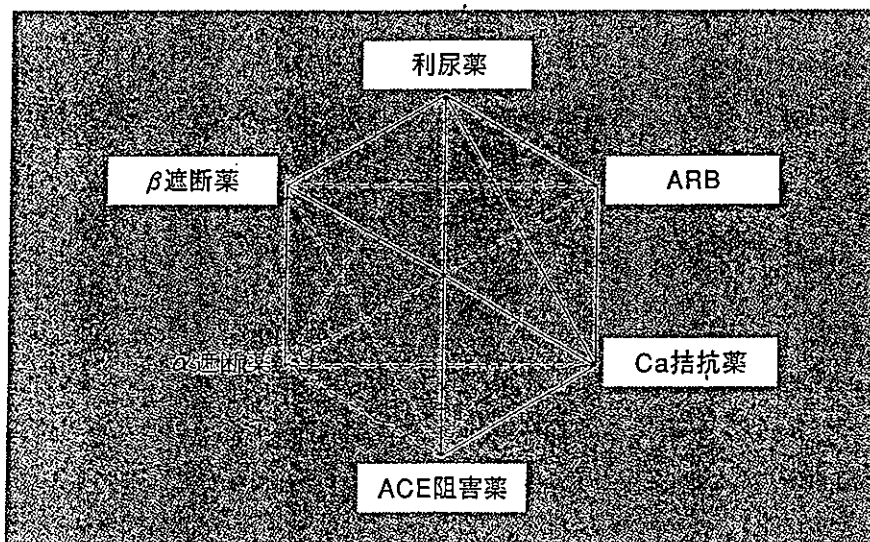


図1 高血圧管理指針
異なる種類の降圧薬の併用療法を示す。合理的な併用は実線で表す。
破線は有用性が必ずしも確立されていない組み合わせである。
□ は対照介入試験で有用性が証明された降圧薬を示す。

(文献1より)

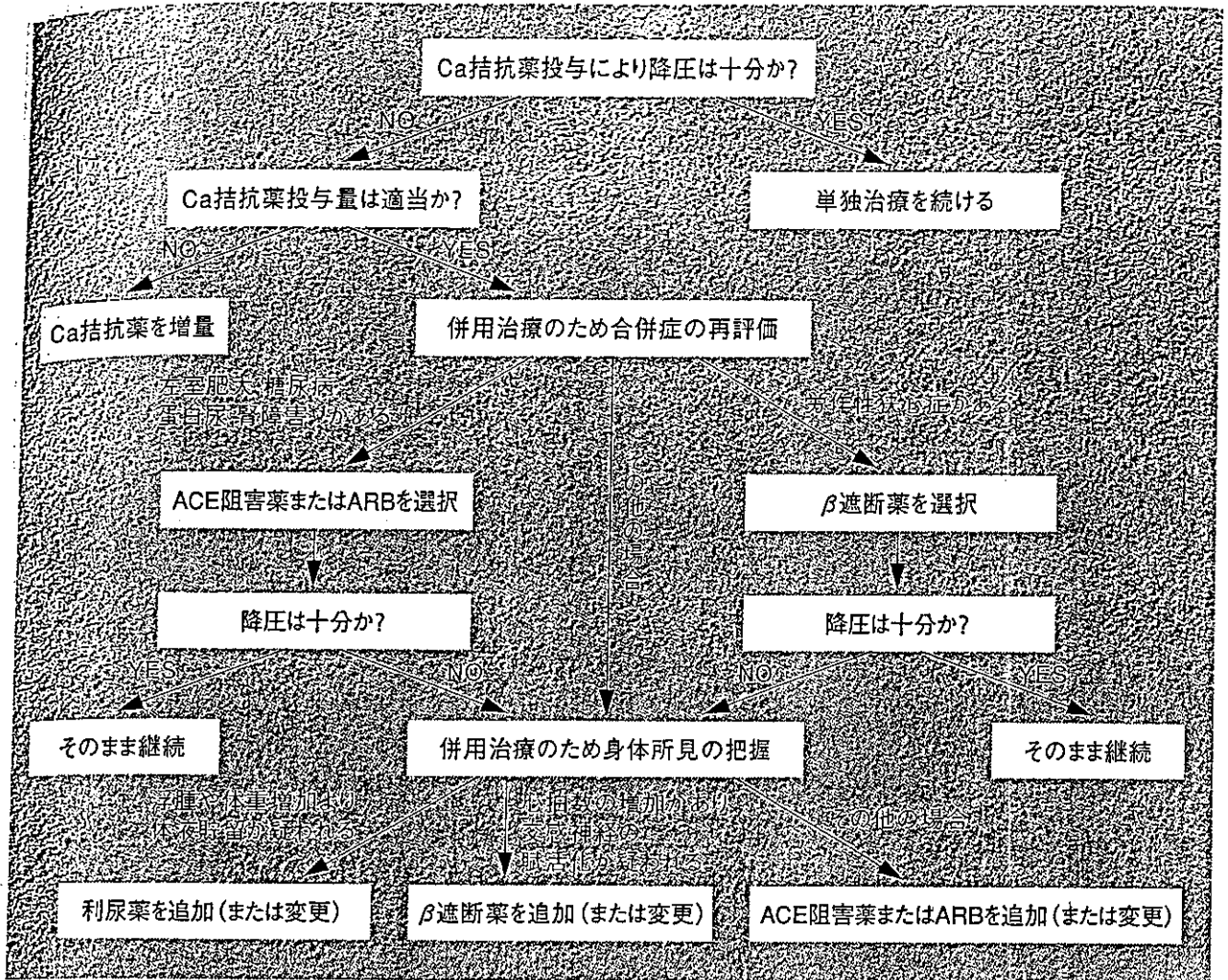


図2 Ca拮抗薬服用者への併用治療の選択チャート

*1: 高カリウム血症がコントロールされ、腎障害が進行していないなどACE阻害薬やARBが使用可能な場合。

2. 利尿薬

一般に、血管拡張薬の投与により体液が貯留傾向となり、降圧の減弱や浮腫などの副作用がみられることがある。一部のCa拮抗薬では、利尿作用があるため、このような現象はみられにくいですが、全体としてはCa拮抗薬も例外ではない。Ca拮抗薬と利尿薬の併用により降圧効果が増強するという報告と増強しないとする報告があるが、両者の併用下での予後改善のエビデンスがあることからJNC7では有用な併用として推奨されている。Ca拮抗薬単独治療で降圧が減弱する際や浮腫が生じた際には、減塩指導の強化や利尿薬の併用を考慮する必要がある。

3. ACE阻害薬およびARB

Ca拮抗薬の投与により交感神経とレニン・アンジオテンシン系の賦活化がみられることがある。そのため、レニン・アンジオテンシン系を抑制するACE阻害薬とARBは、Ca拮抗薬との併用に優れている。また、Ca拮抗薬は細胞へのCa流入阻害を介して、ACE阻害薬やARBはAIIの働きの抑制を介して降圧作用や臓器保護作用を現しているため、異なった作用機序を有する両者の併用は、降圧と臓器保護のいずれにおいても優れている。

エビデンスでも、両者の併用により良好な降圧、心血管病の抑制、腎保護効果の増強、Ca拮抗薬による末梢性浮腫などの副作用の軽減、運動耐容能の改善(心不全例)が認められている。さらに、いずれのガイドライン¹⁾⁻⁴⁾でも、糖尿病(および糖尿病性腎症)、腎障害、心不全などの高リスク群の高血圧患者の

治療において、ACE阻害薬またはARBを選択することを推奨している。しかし、このような患者は、ACE阻害薬またはARBの1薬のみでは十分な降圧が得られないことが多く、確実な降圧作用を有するCa拮抗薬を併用薬として選択することが実際の臨床では不可欠である。

4. 臓器保護の観点からの併用

1) 心疾患

Ca拮抗薬は、降圧作用のみならず冠血流の増加作用、冠攣縮抑制作用を有する。Ca拮抗薬の作用は、 β 遮断薬による交感神経抑制作用やACE阻害薬とARBによるAIIの作用抑制を介する肥大やリモデリング改善、炎症や線維化の抑制作用などと異なるため、Ca拮抗薬を併用薬として選択することは、心保護にとっても有用と考えられる。

心肥大の退縮には、降圧とレニン・アンジオテンシン系の抑制が必要である。従来はACE阻害薬が肥大の退縮に最も優れているとされていた。しかし、最近の報告では、レニン・アンジオテンシン系を同じく抑制するARBや、一部のCa拮抗薬もほぼ同等に肥大の退縮作用を有することが報告されている。

虚血性心疾患を有する患者では、 β 遮断薬は労作性狭心症に特に有用であり、Ca拮抗薬(ベンゾチアゼピン系およびジヒドロピリジン系)は冠動脈攣縮による狭心症に特に有用である。狭心症患者ではたびたび両者のメカニズムが存在することがあり、Ca拮抗薬と β 遮断薬の併用が有用であることがある。エビデンスでも抗狭心症効果が両者の併用により増強されることが報告されている。

心不全に関しては、Ca拮抗薬単独では他薬より有効であるとのエビデンスは得られていない。しかし、Ca拮抗薬の確実な降圧作用を考えると、発症に高血圧の関与が考えられる心不全(高血圧性心疾患、一部の拡張期心不全など)では、利尿薬、ACE阻害薬、ARBなどにCa拮抗薬を併用することで、発症抑制や予後改善が期待できる。

2) 脳血管障害

Ca拮抗薬には脳血流量の増加作用があり、ACE阻害薬やARBには脳血管のリモデリングの改善作用があり、いずれも脳保護に優れているとされる。一方、Ca拮抗薬、利尿薬、ACE阻害薬、ARBには脳卒中発症抑制のエビデンスがある(ACE阻害薬は再発予防)。これらのうち、メカニズムの異なる薬剤を組み合わせることが脳卒中発症予防や脳循環の改善に有効と考えられる。

3) 腎疾患

腎保護には、十分な降圧とレニン・アンジオテンシン系の抑制が必要とされている。レニン・アンジオテンシン系を抑制するACE阻害薬やARBは、糸球体輸出細動脈を拡張し、糸球体内圧を低下させ、腎保護作用を現すとされている。この両薬剤には蛋白尿の低下や腎障害の進行抑制のエビデンスがあり、ガイドラインにおいて糖尿病性腎症をはじめ腎疾患での選択が推奨されている。一方、Ca拮抗薬は血圧を低下させることで腎保護を現すと考えられている。Ca拮抗薬は糸球体輸入細動脈を拡張させるため、糸球体内圧を上昇させる可能性があるが、糸球体輸出細動脈を拡張させるACE阻害薬やARBと併用することでその可能性が減少する。

一般に、腎機能低下のある患者では目標血圧までの降圧が困難であり、大規模臨床試験のエビデンスでも3剤以上の併用が行われている。腎機能低下のある患者では水・Na貯留が高血圧に寄与しているため、利尿薬が必要であることが多いが、確実な降圧の得られるCa拮抗薬も不可欠であることが多い。

<文献>

- 1) European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee : J Hypertens 21 : 1011-1053, 2003
- 2) Chobanian AV, et al : Hypertension 42 : 1206-1252, 2003
- 3) Williams B, et al : BMJ 328 : 634-640, 2004
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編 : 高血圧治療ガイドライン2004年版, 東京, 日本高血圧学会, 2004

大屋 祐輔
(琉球大学医学部循環系総合内科学)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
島袋充生	胸痛がないから帰宅させてもいい？ (無症候性心筋梗塞)	河盛隆造	シミュレーション内科学 糖尿病を探る	金原出版	東京	2004	153-159
島袋充生	膵β細胞の糖毒性と脂肪毒性	岡 芳知	糖尿病カレントライブラリー、インスリン分泌	文光堂	東京	2004	43-46
島袋充生	糖毒性・脂肪毒性と動脈硬化	門脇 孝 下村伊一郎 小川佳宏	糖尿病・代謝症候群 state of arts 2004-2006	医歯薬出版	東京	2004	1
島袋充生	糖尿病予防の食事ガイドライン	日本抗加齢医学会専門医・指導医認定委員会	アンチエイジング医学の基礎と臨床	メディカルレビュー社	東京	2004	156-158
島袋充生	食後高血糖	代田浩之、野出孝	循環器医が治療する糖尿病と大血管障害	メディカルレビュー社	東京	2004	298-299
島袋充生	膵β細胞の糖毒性と脂肪毒性	岡 芳知	糖尿病カレントライブラリー、インスリン分泌	文光堂	東京	2004	
島袋充生	血管不全と糖尿病	野出孝一	血管不全フロンティア	メディカルレビュー社	東京	2004	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimabukuro M, Higa N, Takasu N, Tagawa T, Ueda S.	A single dose of nateglinide improves postprandial endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients.	Diabet Med	21	983-986	2004

Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N.	Fluvastatin Improves Endothelial Dysfunction in Overweight Post-Menopausal Women through Small Dense LDL Reduction	Metabolism	53	733-739	2004
Tohma T, Shimabukuro M, Oshiro Y, Yamakawa M, Shimajiri Y, Takasu N.	Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, reduces microalbuminuria in the insulin-resistant Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats	Metabolism	53	1405-1410	2004
Higa M, Takasau N, Tamanaha T, Nakamura K, Shimabukuro M, Sasara T, Tawata M.	Nitroglycerin spray rapidly improved the pain in a patient with chronic painful diabetic neuropathy.	Diabet Med.	21	1053-1054	2004
Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, and Shimomura I.	Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.	J Clin Invest	114	1752-1761	2004
Higa M, Shimabukuro S, Shimajiri Y, Takasu N, Shinjyo T, Inaba T.	Protein kinase B/Akt signaling is required for palmitate-induced β -cell lipotoxicity.	Diab Obes Metab.	in press		2004
島袋充生	Cutting Edge : 遊離脂肪酸	Medical Science Digest	30	44-46	2004
島袋充生	メタボリックシンドロームの中での 肥満の位置づけ	The Lipid			2004
島袋充生	脂肪毒性によるインスリン分泌障 害	Medical Science Digest	30	272-275	2004

島袋充生	脂質代謝とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系	Angiotensin Research			2004
島袋充生	血管内皮障害と治療効果：肥満	治療学			2004
島袋充生	日本人のメタボリックシンドロームとは、脂肪毒性	Progress in Medicine			2004
島袋充生	メタボリックシンドロームの真実と実際：脂肪毒性と糖尿病：日本人に多い肥満しているがインスリン分泌が低下していく現象とは？	治療			2004
島袋充生	肥満症とメタボリック症候群	日本医事新報			2004
島袋充生	特集脂肪酸代謝と糖尿病（脂肪毒性）狭義の脂肪毒性：高脂肪酸血症と膵β細胞機能	Diabetes Frontier			2004

脂肪毒性と糖尿病：

日本人に多い肥満しているがインスリン分泌が低下していく現象とは？

島袋充生 琉球大学医学部第二内科 講師

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

SUMMARY

- ・ 2型糖尿病の発症増加に、肥満とくに内臓脂肪型肥満が大きく関係する。
- ・ 内臓肥満に伴う高遊離脂肪酸血症がインスリン分泌およびインスリン感受性を障害する可能性がある（脂肪毒性）。
- ・ 高濃度の遊離脂肪酸は、グルコース応答性のインスリン分泌を阻害するとともに、肝臓、骨格筋でインスリン受容体シグナルを阻害し糖利用を阻害する。
- ・ 肥満に伴う糖尿病発症に脂肪毒性がどのように関係するか考察した。

はじめに

2型糖尿病の発症には、インスリン感受性の低下とインスリン分泌能の低下のいずれかあるいは両方が必須である。実際に臨床で出会う2型糖尿病患者は、インスリン感受性とインスリン分泌能を種々の程度に有する不均一な集団であり、その発症様式を一般化することは容易ではない。一方、最近の世界的な2型糖尿病の発症増加には、体重の増加（肥満）が大きく関係することは確かである。肥満患者とくに内臓型肥満をもつ場合、高中性脂肪血症あるいは高遊離脂肪酸血症を有することが多い。遊離脂肪酸は肥満の形成される過程で脂肪細胞に中性脂肪として蓄積する一方各臓器に過剰に持続的に供給される。過剰な遊離脂肪

酸は、肝臓、筋肉での糖利用能が低下させ、同時にインスリン分泌能を障害する可能性がある（図1）。

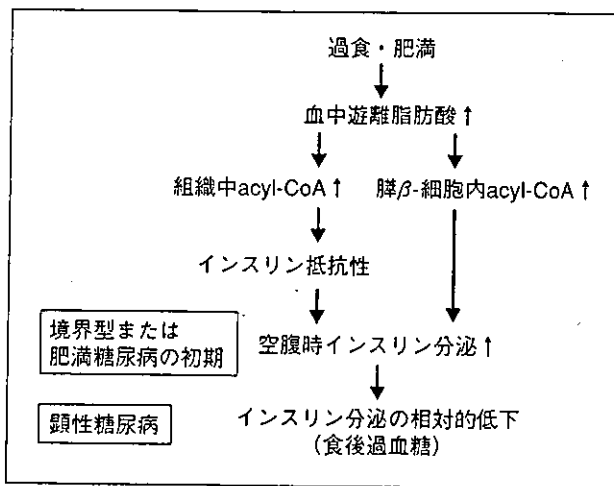


図1 脂肪毒性と2型糖尿病

これを脂肪毒性という。ここでは、肥満がどのよ
うな機序で2型糖尿病の発症に関わるかを脂肪毒
性の観点から考察したい。

I 脂肪毒性は2型糖尿病発症に関係するか

① 肥満と2型糖尿病の発症

肥満あるいは内臓脂肪蓄積が糖尿病発症の危険
因子であることが複数の前向き試験で報告されてい
る^{1,2)}。Fujimotoらによる米国シアトル日系米国人
(2世 290名平均61歳, 3世 230名平均40歳)の

研究では、CTで計測した内臓脂肪面積が2型糖尿
病発症のリスクとなることを示した(図2)³⁾。

興味深いことは日系2世より3世で脂肪蓄積が
より糖尿病発症のリスクとなっていることであ
る。すなわち2世では内臓脂肪蓄積(非発症 97
vs 発症 116cm², 1標準偏差増加あたりオッズ比

図2 日系米国人における糖尿病発症の危険因子

Characteristic	日系2世			
	糖尿病非発症	糖尿病発症	オッズ比 (95% CI)	P値
n	211	65	—	—
Age (years)	61.1 (5.8)	63.3 (5.8)	1.7 (1.2-2.3)	0.003
Female sex (%)	105 (50)	25 (39)	1.2 (0.7-2.1)	0.593
Family history of diabetes (%)	74 (35)	34 (52)	2.2 (1.3-3.6)	0.004
IGT at baseline (%)	82 (39)	53 (82)	6.5 (3.4-12.5)	< 0.001
Fasting insulin (nmol/L)	74.0 (33.0)	78.3 (34.7)	1.3 (1.0-1.6)	0.067
Fasting C-peptide (pmol/L)	0.86 (0.26)	0.98 (0.28)	1.3 (1.0-1.6)	0.022
Incremental insulin response	46.7 (34.6)	32.4 (24.7)	0.4 (0.2-0.7)	0.003
Fasting glucose (mmol/L)	5.3 (0.5)	5.8 (0.6)	2.8 (2.0-3.9)	< 0.001
Intra-abdominal fat (cm ²)	96.5 (46.8)	115.9 (52.9)	1.4 (1.1-1.8)	0.018
Subcutaneous abdominal fat (cm ²)	163.1 (78.2)	160.2 (65.4)	1.0 (0.8-1.3)	0.887
Non-intra-abdominal fat (cm ²)	395.6 (66.2)	384.5 (145.4)	1.0 (0.7-1.3)	0.758
Total fat (cm ²)	494.1 (187.6)	500.7 (166.0)	1.0 (0.8-1.4)	0.780
BMI (kg/cm ²)	24.1 (3.1)	24.9 (3.3)	1.1 (0.8-1.4)	0.664

Characteristic	日系3世			
	糖尿病非発症	糖尿病発症	オッズ比 (95% CI)	P値
n	192	13	—	—
Age (years)	40.0 (4.2)	43.1 (5.0)	1.9 (1.1-3.2)	0.015
Female sex (%)	95 (50)	3 (23)	0.3 (0.1-1.2)	0.079
Family history of diabetes (%)	60 (31)	8 (62)	3.5 (1.1-11.2)	0.033
IGT at baseline (%)	41 (21)	11 (85)	20.3 (4.3-95.0)	< 0.001
Fasting insulin (nmol/L)	83.7 (47.7)	140.8 (70.4)	2.0 (1.3-2.9)	0.001
Fasting C-peptide (pmol/L)	0.80 (0.26)	1.17 (0.29)	2.7 (1.7-4.4)	< 0.001
Incremental insulin response	57.8 (42.2)	68.9 (45.9)	1.2 (0.8-2.0)	0.365
Fasting glucose (mmol/L)	4.9 (0.5)	5.5 (0.4)	3.9 (1.9-8.0)	< 0.001
Intra-abdominal fat (cm ²)	56.3 (35.4)	117.5 (57.5)	3.4 (1.9-5.9)	< 0.001
Subcutaneous abdominal fat (cm ²)	149.5 (80.1)	205.9 (63.0)	1.7 (1.1-2.8)	0.018
Non-intra-abdominal fat (cm ²)	337.3 (178.2)	498.6 (186.3)	1.8 (1.1-2.8)	0.019
Total fat (cm ²)	427.3 (195.8)	616.0 (214.5)	2.1 (1.3-3.3)	0.002
BMI (kg/cm ²)	23.7 (3.2)	27.7 (3.4)	2.8 (1.6-4.7)	< 0.001

平均(標準偏差)または数(%). オッズ比は1標準偏差当たりで算定. Intra-abdominal fat: 内臓脂肪面積, Non-intra-abdominal fat: 非内臓脂肪面積, Total fat: 総脂肪. 胸郭, 大腿レベルのCT画像より算出した脂肪面積の総和 (文献2)より引用

1.4) が糖尿病発症のリスクとなるが、皮下脂肪 (163 vs 160), BMI (24.1 vs 24.9) はリスクとならない。しかし3世では、内臓脂肪蓄積 (56 vs 118, オッズ比 3.4) だけではなく、皮下脂肪蓄積 (150 vs 206, オッズ比 1.7), BMI (23.7 vs 27.7, オッズ比 2.8) がリスクとなっている。さらに興味深いことに、2世では空腹時インスリン高値は糖尿病発症の危険因子 (74.0 vs 78.3nmol/L) とならずむしろ糖負荷後インスリン増加の低値 (46.7 vs 32.4, オッズ比 0.4) が危険因子となるが、3世では空腹時インスリン高値は糖尿病発症の危険因子 (83.7 vs 140.8, オッズ比 2.0) となり糖負荷後インスリンはむしろ増加している (57.8 vs 68.9)。

1989年の報告で Fujimoto らは日系2世の2型糖尿病有病率は男性 20%, 女性 16% と同じ年代の日本人より4倍高値であることを示した (日本人男性 5%, 女性 4%)³⁾。また、OGTTによる比較で、日系2世の糖尿病患者は糖負荷後インスリン分泌増加が高値であることを示した⁴⁾。

このようにインスリン分泌能に関して同じ遺伝素因をもつと思われる日本人と日系米国人の比較から、欧米型の生活により肥満とくに内臓肥満が糖尿病発症の誘因となること、とくに若い世代での糖尿病発症に肥満の影響が強く空腹時インスリ

ン高値が関係することを示している。

② 遊離脂肪酸と2型糖尿病

肥満が2型糖尿病発症のリスクとなることは確かだがその機序は必ずしも明らかではない。現在、遊離脂肪酸とその貯蔵型である中性脂肪の臓器での過剰状態 (脂肪毒性) が肥満に関連した糖尿病発症の機序のひとつとして有力である。

血中遊離脂肪酸の上昇は、肥満に関連した糖尿病発症の予知因子であることが報告されている。2年毎の経口血糖負荷試験で糖尿病の発症因子を調べた Paris Policemen Prospective 研究 (7,540名) は、血中遊離脂肪酸が高値であるほど、正常型から境界型、糖尿病型への移行が多いことを示した⁵⁾。この成績は、脂肪毒性が臨床的に糖尿病発症に関わる可能性を示唆するが、遊離脂肪酸や中性脂肪蓄積が、耐糖能障害に先行するのか、インスリン抵抗性に伴う二次的な結果であるかは明らかではない。前述の Fujimoto らの日系米国人の研究でも、遊離脂肪酸と糖尿病発症の関係について言及されていない。しかし、日系2世の糖尿病発症者で動物性脂肪摂取が明らかに多いことを別に示しており脂肪摂取による肥満、すなわち遊離脂肪酸の過剰が糖尿病増加に関係することを示唆している⁶⁾。

II 過剰な遊離脂肪酸がなぜ糖尿病を発症させるのか

① 遊離脂肪酸とインスリン分泌

内臓肥満患者では、内臓周囲の脂肪細胞に過剰の遊離脂肪酸が中性脂肪として蓄積している。脂肪細胞から血中に放出される遊離脂肪酸の程度 (リポリーシス) は、主にインスリンがホルモン感受性リパーゼ活性を介して調節している。リポリーシス活性は、内臓脂肪、皮下脂肪、骨格筋脂

肪でそれぞれ違い、内臓脂肪で最も亢進しているという⁷⁾。リポリーシス活性の亢進した状態では血中遊離脂肪酸が増加する (高遊離脂肪酸血症)。

生理的濃度の遊離脂肪酸 (または acyl-CoA) はインスリン分泌に必須である。グルコース応答性のインスリン分泌 (glucose-stimulated insulin secretion: GSIS) は、腓ランゲルハンス島内の acyl-CoA (遊離脂肪酸の活性型) を枯渇させる

と消失するが、遊離脂肪酸を補うと回復する。遊離脂肪酸 (1~2mM) は、正常動物の膵ランゲルハンス島で基礎インスリン分泌量を増加させる。遊離脂肪酸により GSIS は短期的に増加するが長期的に低下する⁸⁾。肥満糖尿病モデルである ZDF ラットでは、遊離脂肪酸負荷で基礎インスリン分泌量が低下し、GSIS が消失する。正常動物でも遊離脂肪酸が GSIS を障害すること、糖尿病の発症素因をもつ場合、遊離脂肪酸のインスリン分泌障害の程度が強くなることが考えられる。遊離脂肪酸によるインスリン分泌障害の程度は、膵ラ氏島中の中性脂肪蓄積の程度とよく相関する⁹⁾。血中から取り込まれた遊離脂肪酸は、acyl-CoA となった後ミトコンドリア内で酸化されるか、中性脂肪となり細胞質内に蓄積される。しかし、遊離脂肪酸の利用障害があると、acyl-CoA あるいは中性脂肪の蓄積がインスリン分泌を阻害する⁹⁾。

Kashyap らは、正常耐糖能の若年者で 2 型糖尿病の家族歴のあるものとならないもので、4 日間脂肪製剤を静脈注射したとき (遊離脂肪酸 0.5~0.8 mmol/L) のインスリン分泌能を検討した (図 3)¹⁰⁾。脂肪製剤負荷 + 食事負荷では C-ペプチドの一日排泄量は家族歴なし群で 28% 増加し家族歴あり群で 30% 低下した。また高血糖クランプのときのインスリン分泌能は脂肪製剤負荷後第 1 相 (+75 vs -60%)、第 2 相 (+25 vs -35%) とも家族歴あり群で低下した。以上のことは、高遊離脂肪酸血症が糖尿病発症の遺伝素因をもつ例でインスリン分泌を障害することを示し、臨床的な脂肪毒性の存在を示唆している。

② 遊離脂肪酸とインスリン抵抗性

過剰の脂肪摂取は、全身の糖取り込み率を低下させる (インスリン抵抗性)。健常者に脂肪製剤を 48 時間静脈注入するとインスリン感受性低下とともにインスリン過分泌、高血糖を来す¹¹⁾。急性の遊離脂肪酸増加が、骨格筋 glucose-6-phosphate の上昇を抑制し、ついで糖酸化、グリコーゲン合成を抑制する¹¹⁾。Perseghin らは、糖尿病の家族歴を有する若年者で NMR を用いた骨格筋の細胞内中性脂肪含量と血中遊離脂肪酸濃度が最もインスリン感受性 (全身の糖取り込み) と相関することを示した¹²⁾。

正常ラットに動物性脂肪 (飽和脂肪酸) あるいは大豆脂肪 (不飽和脂肪酸) を 4 週間負荷すると、動物性脂肪負荷群でのみ骨格筋内の中性脂肪含量と相関してインスリン感受性 (M 値) が低下する。骨格筋内の脂肪蓄積は、インスリン受容体以降のシグナルを複数サイトで阻害する。脂肪製剤静注後、ヒト骨格筋では phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) 活性が抑制される¹³⁾。PI3K 活性の低下は、骨格筋 diacylglycerol (DAG) 量、膜分画 PKC- β II および PKC- δ 増加と相関し、IkB- α 減少と相関する¹³⁾。脂肪細胞由来の生理活性物質アディポネクチンは内臓型肥満で血中レベルが低下する。アディポネクチン作用の低下が、骨格筋で遊離脂肪酸のクリアランスを低下させ組織内遊離脂肪酸の蓄積を介してインスリン抵抗性を惹起している可能性がある¹³⁾。

以上より遊離脂肪酸はとくに骨格筋で過剰になるとインスリン感受性を低下させ耐糖能障害を悪化させる。

おわりに

過剰な脂肪摂取が肥満とくに内臓肥満を惹起し、遊離脂肪酸を膵 β 細胞および肝臓、骨格筋に

Day 0 admission at 1700 h LIPID or SAL started

Day 1 2 3 4

Metabolic Profile:
 - glucose
 - insulin
 - C-peptide
 - FFA q 2 hr

Hyper-glycemic clamp +125mg/dL
 Euglycemic insulin clamp (40 mU/m²/min)

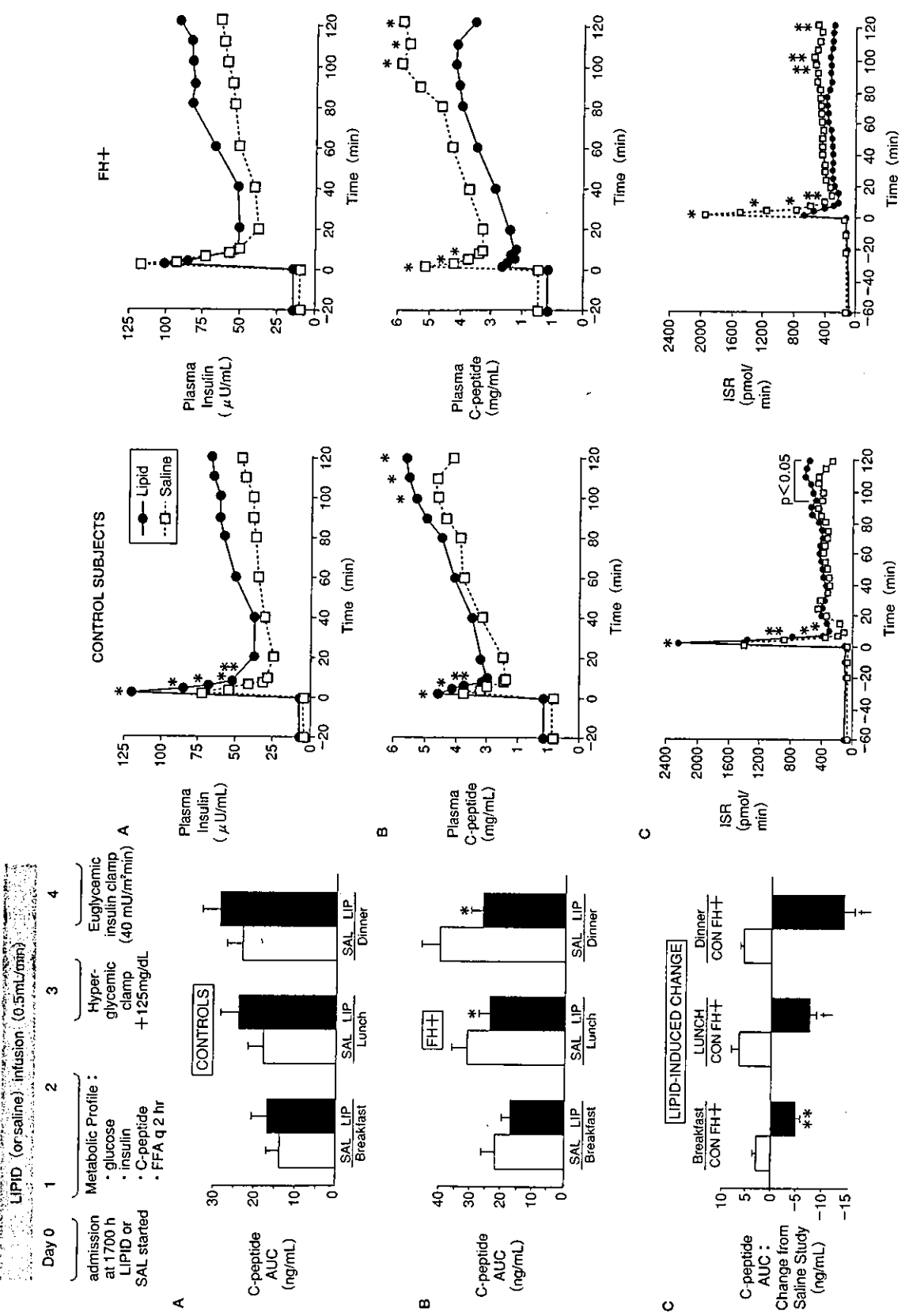


図3 脂質製剤持続静注の食事前後 (左パネル) および高血糖クランプ時 (右パネル) インスリン分泌に及ぼす影響
 FH+ : 家族歴あり, controls : 家族歴なし, ISR : insulin secretion rate, * p < 0.01, ** p < 0.05 saline

供給する。遊離脂肪酸が組織中に増加し中性脂肪として蓄積することと平行してインスリン感受性が低下して必要量が増大する。膵β細胞は組織でのインスリン必要量増大のシグナルを遊離脂肪酸の増加（および食後血糖の増加）として受けとり初期にはインスリン分泌の増加で補おうとする。インスリン分泌予備能は遺伝的に規定されており人種差がある。一般に日本人を含めたアジア人は

欧米人ほどインスリン分泌予備能が十分ではなく極端な高インスリン血症を呈することは少ない。しかしそのことが遊離脂肪酸の関与を除外するわけではない。肥満に伴う糖尿病の増加には、内臓肥満とそれに伴う高遊離脂肪酸血症がインスリン分泌およびインスリン感受性を障害することが少なからず影響していると考えられる。

(参考文献)

- 1) Willett WC, Dietz WH, Colditz GA : Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*, 5 ; 341 : 427-434, 1999.
- 2) Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L : Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes : a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*, 23 : 465-471, 2000.
- 3) Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL, Newell-Morris L, Shuman WP, Stolov WC, Wahl PW : Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among second-generation Japanese-American men. *Diabetes*, 36 : 721-729, 1987.
- 4) Fujimoto WY, Akanuma Y, Kanazawa Y, Mashiko S, Leonetti D, Wahl P : Plasma insulin levels in Japanese and Japanese-American men with type 2 diabetes may be related to the occurrence of cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 15 ; 6 : 121-127, 1989.
- 5) Charles MA, Eschwege E, Thibault N, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Girard J, Balkau B : The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasian subjects : results of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*, 40 : 1101-1106, 1997.
- 6) Tsunehara CH, Leonetti DL, Fujimoto WY : Diet of second-generation Japanese-American men with and without non-insulin-dependent diabetes. *Am J Clin Nutr*, 52 : 731-738, 1990.
- 7) Smith U, Hammersten J, Bjorntorp P, Kral JG : Regional differences and effect of weight reduction on human fat cell metabolism. *Eur J Clin Invest*, 9 : 327-332, 1979.
- 8) Shimabukuro M, et al : *Proc Natl Acad Sci USA*, 94 : 4637-4641, 1997.
- 9) Zhou YT, Shimabukuro M, Wang M-Y, Lee Y, Higa M, Unger RH : Role of peroxisome proliferator-activated receptor α in disease of pancreatic β cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95 : 8898-8903, 1998.
- 10) Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, Bajaj M, Mandarino L, DeFronzo R, Cusi K : A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes*, 52 : 2461-74, 2003.
- 11) Shulman GI : Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest*, 106 ; 171-176, 2000.
- 12) Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, Vanzulli A, Testolin G, Pozza G, Del Maschio A, Luzi L : Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans : a ^1H - ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes*, 48 : 1600-1606, 1999.
- 13) Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al : Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*, 8 : 731-737, 2002.

A single dose of nateglinide improves post-challenge glucose metabolism and endothelial dysfunction in Type 2 diabetic patients

M. Shimabukuro, N. Higa, N. Takasu, T. Tagawa* and S. Ueda*

Second Department of Internal Medicine, and
*Department of Clinical Pharmacology and
Therapeutics, Faculty of Medicine, University of the
Ryukyus, Okinawa, Japan

Accepted 3 November 2003

Abstract

Aims This randomized crossover placebo-controlled study aimed to assess the efficacy of nateglinide, a phenylalanine-derived insulin secretagogue, on forearm endothelial function in diabetic subjects before and after an oral glucose load.

Methods Forearm blood flow (FBF) was measured using strain-gauge plethysmography during reactive hyperaemia before and after an oral glucose load (75 g) with a prior use of placebo or nateglinide (90 mg) in 15 diet-treated Type 2 diabetic patients or age-matched controls with normal glucose tolerance.

Results The peak FBF response and total reactive hyperaemic flow (flow debt repayment: FDR), indices of resistance artery endothelial function, were decreased after an oral glucose load in diabetic patients, but unchanged in controls. Nateglinide administered to diabetic patients accelerated insulin secretion and reduced post-challenge plasma glucose, and also abolished the post-challenge impairment of endothelial function. The peak FBF and FDR were well correlated with 120-min glucose levels and 30-min insulinogenic index.

Conclusions A single challenge of glucose was shown to impair endothelial function in diabetic patients, and the post-challenge endothelial dysfunction was improved by a prior use of nateglinide. Long-term effects of nateglinide on endothelial function in Type 2 diabetic patients need to be clarified in future studies.

Diabet. Med. 21, 983–986 (2004)

Keywords endothelial function, nateglinide, post-challenge glucose metabolism, Type 2 diabetes

Introduction

Post-prandial hyperglycaemia has been associated with increased risk of macrovascular complications [1–3]. A meta-analysis including 95 783 people from 22 studies demonstrated the association between post-challenge hyperglycaemia and cardiovascular events [1]. Analysis of the prospective DECODE (the Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) data [2] and the Honolulu Heart Program

[3] showed that elevated 2-h glucose was a better predictor of mortality from cardiovascular diseases than fasting glucose alone. In a screened multicentre cohort, the Diabetes Intervention Study showed that poor control of post-prandial glucose increased the risk of myocardial infarction or mortality up to 3-fold, even under good control of fasting glycaemia [4]. Vascular endothelial dysfunction plays a pivotal role in the pathogenesis of atherosclerosis [5] and enhances the risk of future cardiovascular events [6,7]. The presence of vascular endothelial dysfunction has been demonstrated in Type 2 diabetic patients [8], but the contributions of post-prandial hyperglycaemia to endothelial dysfunction is largely unknown [9]. This crossover placebo-controlled study aimed to assess the efficacy of post-challenge hyperglycaemia reduction by nateglinide, which

Correspondence to: Dr Michio Shimabukuro, Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara, Okinawa 903–0215, Japan. E-mail: mshimabukuro-ur@umin.ac.jp or me447945@members.interq.or.jp

rapidly enhances insulin secretion and reduces mealtime glucose excursions [10], on forearm endothelial function in Type 2 diabetic subjects.

Research design and methods

Diet-treated Type 2 diabetic patients (six male and nine female, 60 ± 3 years) without a history of cardiovascular complication were enrolled in this study. Age-matched healthy subjects with normal glucose tolerance were used as controls. The study protocol was approved by the Ethical Committee of the University of the Ryukyus and carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All subjects gave informed consent. No subjects were taking medication, and all abstained from alcohol, tobacco and strenuous physical activity for 24 h and caffeine-containing drinks overnight.

The acute effects of oral glucose loading with placebo or nateglinide on forearm blood flow (FBF) was studied in a double-blinded placebo-controlled crossover design. Studies were done on two separate mornings at least 1 week apart. After overnight fasting, either 90 mg nateglinide (Yamanouchi Pharmaceutical, Tokyo, Japan) or placebo was ingested, followed by an oral 75-g glucose load (Trelan-G, Takeda, Japan). We measured FBF during reactive hyperaemia using a mercury-filled silastic strain-gauge plethysmograph (EC-5R, D. E. Hokanson Inc., Issaquah, WA, USA) before and 120 min after a glucose load [11–13]. Before and after release of a 5-min upper arm cuff occlusion at 200 mmHg (reactive hyperaemia), FBF was measured by repeated inflations of the upper arm at 40 mmHg during a wrist cuff inflation at 200 mmHg [11,12]. We used peak FBF as a combination marker of shear stress and local metabolic factors at early phase of RH, and total reactive hyperaemic flow (flow debt repayment: FDR), as a relatively NO-dependent marker at mid-to-late phase of RH [13].

Values are expressed as the mean \pm SEM. Two-tailed unpaired Student's *t*-test and two-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures on one factor followed by Bonferroni's correction for multiple-paired comparisons, were analysed using StatView J-5.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) software package.

Results

The baseline characteristics of the 15 diabetic subjects are as follows: body mass index 26.1 ± 1.13 (kg/m^2); heart rate 73 ± 3 (beats/min); blood pressure $129/72 \pm 4/2$ (mmHg); total cholesterol 5.39 ± 0.20 (mmol/l); triglyceride 1.63 ± 0.21 (mmol/l); HDL-cholesterol 1.42 ± 0.05 (mmol/l); and glycosylated haemoglobin A_{1c} 7.53 ± 0.30 (%).

With a prior use of placebo, plasma insulin levels were low at 30 min and peaked at ≈ 350 pmol/l between 90 and 120 min after an oral glucose load, and plasma glucose levels remained ≈ 19 mmol/l at 120 min (Table 1). With a prior use of nateglinide, post-challenge insulin levels increased rapidly at 30 min and glucose levels significantly decreased to ≈ 15 mmol/l at 120 min. All medications were well tolerated and no adverse events were observed during the study. Systemic haemodynamics and metabolic parameters at baseline were comparable between two study days.

Table 1 Plasma glucose and serum insulin levels after an oral glucose load during a prior use of placebo or 90 mg nateglinide in 15 diabetic patients

Time (min)	Plasma glucose (mmol/l)		Serum insulin (pmol/l)	
	Placebo	Nateglinide	Placebo	Nateglinide
0	8.8 ± 0.4	8.2 ± 0.4	85 ± 14	64 ± 11
30	14.6 ± 0.6	13.1 ± 0.5	198 ± 19	345 ± 25
60	18.1 ± 0.8	14.9 ± 0.8	309 ± 37	351 ± 51
90	19.4 ± 0.6	15.7 ± 0.8	358 ± 51	403 ± 60
120	19.2 ± 0.8	14.9 ± 0.6	350 ± 45	431 ± 70
<i>P</i> -value	$P < 0.001$		$P = 0.056$	

Data represent the mean \pm SEM. The *P*-values for curve difference by two-way ANOVA were shown.

With placebo, FBF response during reactive hyperaemia decreased significantly after a glucose load ($P < 0.001$ for trend), but, with nateglinide, post-challenge FBF response remained unchanged ($P = 0.137$). The peak FBF response and FDR, indices of resistance artery endothelial function, were both decreased after an oral glucose load in diabetic patients, but not in healthy controls (Fig. 1a). A single ingestion of nateglinide prevented the post-challenge decrease in the peak FBF and FDR. The peak FBF and FDR were well correlated with 120-min glucose levels (Fig. 1b). Peak FBF was negatively correlated with area under the curve for glucose ($\text{AUC}_{\text{glucose}}$, $R = -0.423$, $P = 0.017$) and insulin ($\text{AUC}_{\text{insulin}}$, $R = -0.387$, $P = 0.034$). Peak FBF and FDR were positively correlated with 30 min insulinogenic index ($\Delta\text{insulin}/\Delta\text{glucose}$) ($R = 0.450$, $P = 0.012$ and $R = 0.438$, $P = 0.015$, respectively),

Discussion

This is the first study demonstrating that endothelial function was impaired by acute post-challenge glucose excursion in Type 2 diabetic patients, and a single dose administration of nateglinide abrogated the post-challenge endothelial dysfunction by decreasing the glucose excursion.

The peak FBF and FDR were both decreased after an oral glucose load in diabetic patients, but not in healthy controls with normal glucose tolerance. Kawano *et al.* [14] showed that endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery were decreased after an oral glucose load in patients with Type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. As there was a close negative correlation between indices of endothelial function and plasma glucose levels, post-prandial hyperglycaemia itself could be the culprit for post-prandial endothelial dysfunction [9,14]. Williams *et al.* [15] demonstrated that effects of acute hyperglycaemia on endothelium-dependent vasodilation were similar after blocking insulin release with octreotide, supporting this notion. A potential mechanism by which post-prandial hyperglycaemia impairs endothelial function could be generation of reactive oxygen stress

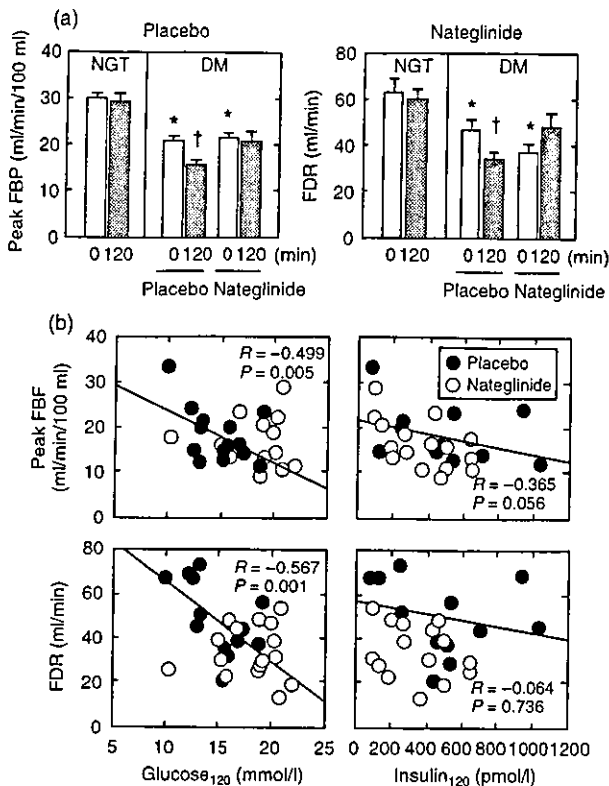


Figure 1 (a) Peak forearm blood flow (FBF) and flow debt repayment (FDR) before (0 min, open bars) and after (120 min, closed bars) an oral glucose load during a prior ingestion of placebo or nateglinide in 15 diabetic patients. For comparison, values in healthy subjects with normal glucose tolerance (NGT) were shown. Data represent the mean \pm SEM. * $P < 0.05$ vs. NGT and † $P < 0.05$ vs. 0 min. (b) Correlation between 120-min glucose and insulin levels and peak FBF and FDR after an oral glucose load in diabetic patients. An ingestion of either placebo (open circles) or 90 mg nateglinide (closed circles) was followed by an oral 75-g glucose load. Pearson's correlation coefficients (R) and P -values were shown.

(ROS) [9,14,16], as antioxidants can restore post-prandial endothelial function [17,18].

A single administration of nateglinide abrogated the post-challenge endothelial dysfunction in diabetic patients. As reported [10], nateglinide recovered early phase insulin secretion and decreased post-challenge glucose levels (Table 1). This raises the question whether the improvement of post-challenge endothelial function by nateglinide is the result of a suppression of post-challenge hyperglycaemia, a rise in insulin, or an effect of the drug itself. As 120-min glucose levels and AUC_{glucose} were well correlated with peak FBF and FDR, suppression of post-challenge hyperglycaemia seemed to be the most likely factor. As peak FBF and FDR were negatively correlated with AUC_{insulin} , insulin resistance also might be involved in the endothelial dysfunction of diabetic patients. Nateglinide significantly increased insulinogenic index, but did not alter AUC_{insulin} and 120-min insulin levels. This suggests that suppression of post-challenge hyperglycaemia by a recovery of early insulin secretion, but not an increase in insulin-mediated

vasodilatation [19,20], explained the improved endothelial function.

In summary, a single glucose challenge impaired endothelial function in Type 2 diabetic patients, which was improved by prior use of nateglinide. Long-term effects of nateglinide on endothelial dysfunction in Type 2 diabetic patients need to be clarified in future studies.

References

- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–240.
- The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397–405.
- Rodriguez BL, Abbott RD, Fujimoto W, Waitzfelder B, Chen R, Masaki K *et al.* The American Diabetes Association and World Health Organization classifications for diabetes: their impact on diabetes prevalence and total and cardiovascular disease mortality in elderly Japanese-American men. *Diabetes Care* 2002; 25: 951–955.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H *et al.* Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577–1583.
- Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546–549.
- Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–1906.
- Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002; 105: 1567–1572.
- McVeigh GE, Brennan GM, Johnstone GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR *et al.* Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 771–776.
- de Koning EJP, Rabelink TJ. Endothelial function in the post-prandial state. *Atherosclerosis* 2002; 3: 11–16.
- Keilson L, Mather S, Walter YH, Subramanian S, McLeod JF. Synergistic effects of nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1081–1086.
- Linder L, Kiowski W, Bühler FR, Lüscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation *in vivo*: blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762–1777.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22–27.
- Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T *et al.* Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3236–3240.
- Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T *et al.* Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 146–154.
- Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans *in vivo*. *Circulation* 1998; 97: 1695–1701.

- 16 Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992; 263: H321–H326.
- 17 Ting MH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996; 97: 22–28.
- 18 Title LM, Cummings PM, Giddens K, Nassar BA. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2185–2191.
- 19 Baron AD. Hemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol* 1994; 267: E187–202.
- 20 Scherrer U, Randin D, Vollenweider P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994; 94: 2511–2515.