

REFERENCES

1. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1:1175-9.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
5. Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate blood pressure control in NIDDM (ABCD) trial. *Diabetologia* 1996;39:1646-54.
6. Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension* 2000;35:155-63.
7. Zafari AM, Ushio-Fukai M, Akers M, Yin Q, Shah A, Harrison DG, et al. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H₂O₂ in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. *Hypertension* 1998;32:488-95.
8. Hostetter TH. Mechanisms of diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1994;23:188-92.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
10. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
12. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
13. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:1256-61.
14. Katayama S, Kikkawa R, Isogai S, Sasaki N, Matsuura N, Tajima N, et al. Effect of captopril or imidapril on the progression of diabetic nephropathy in Japanese with type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled study (JAPAN-IDDM). *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55:113-21.
15. Liu YH, Yang XP, Sharov VG, Nass O, Sabbah HN, Peterson E, Carretero OA. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 1997;99:1926-35.
16. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan (MARVAL) study investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
17. Hebert LA, Falkenhain ME, Nahman NS Jr, Cosio FG, O'Dorisio TM. Combination of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 1999;19:1-6.
18. Stergiou GS, Skeva II, Baibas NM, Kalkana CB, Roussias LG, Mountokalakis TD. Does the antihypertensive response to angiotensin converting enzyme inhibition predict the antihypertensive response to angiotensin receptor antagonism? *Am J Hypertens* 2001;14:688-93.
19. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J Hypertens* 2000;18:89-95.
20. Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 2004;109:2492-9.
21. Leehey DJ, Singh AK, Alavi N, Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;77:S93-8.
22. Manley HJ. Role of angiotensin-converting-enzyme inhibition in patients with renal disease. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:S12-8.
23. Fujisawa T, Ikegami H, Ono M, Nishino M, Noso S, Kawabata Y, Ogiwara T. Combination of half doses of angiotensin type 1 receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor in diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 2005;18:13-7.
24. Song JH, Cha SH, Hong SB, Kim DH. Dual blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in chronic kidney disease. *J Hypertens* 2006;24:S101-6.
25. Matos JPS, de Lourdes Rodrigues M, Ismerim VL, Boasqueviscue EM, Genelhu V, Francischetti EA. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in hypertensive type 2 diabetic patients with nephropathy. *Clin Nephrol* 2005;64:180-9.

Elevation of serum adiponectin and CD146 levels in diabetic nephropathy

Takako Saito^a, Osamu Saito^b, Takahisa Kawano^a, Hiroyuki Tamemoto^a,
Eiji Kusano^b, Masanobu Kawakami^a, San-e Ishikawa^{a,*}

^a Department of Medicine, Jichi Medical University, Omiya Medical Center,
1-847 Amanuma, Omiya-ku, Saitama 330-8503, Japan

^b Division of Nephrology, Jichi Medical University, Tochigi 329-0498, Japan

Received 13 July 2006; received in revised form 28 December 2006; accepted 8 February 2007

Available online 9 May 2007

Abstract

Objective: The present study was undertaken to measure serum levels of adiponectin and CD146, an endothelial cell injury marker, and to clarify the property of adiponectin and CD146 in patients with diabetic nephropathy.

Design: A total of 280 diabetic patients, and 49 control subjects were enrolled. Serum levels of adiponectin and CD146 were measured by ELISA.

Results: Serum adiponectin levels were relatively low in the diabetic patients as compared to the control subjects. Inversely, serum adiponectin levels were significantly greater in those with stages IV and V of diabetic nephropathy than the control subjects. Serum CD146 levels were gradually increased according to the progression of diabetic nephropathy, and that in the stages IIIb–V was significantly greater than that in the control group. Serum adiponectin positively correlated with serum creatinine and negatively correlated with 1/creatinine. Similar results were obtained with serum CD146 levels. However, there was no relationship between serum adiponectin and CD146 levels.

Conclusion: These results indicate that serum adiponectin levels seem to reduce in the diabetic patients, and finally increase in end stage of diabetic nephropathy. In contrast, serum CD146 may closely associate with development of micro- and macrovascular complications in diabetic patients. Further study is required to elucidate the exact role of adiponectin and CD146 in the development of vascular complication in end stage of diabetic nephropathy.

© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Adiponectin; CD146; Diabetic nephropathy; Vascular disease

1. Introduction

Diabetes mellitus is known to be a risk factor of atherosclerosis. Recent studies have shown that inflammatory changes in vascular wall are involved in developing atherosclerosis [1]. Damaged endothelial

cells release cytokines and growth factors and then macrophages and adhesion molecules accumulate into the subendothelial space of the injured region, promoting the atherogenic change [2]. Diabetic nephropathy is the major microvascular complication of diabetes mellitus, which could progressively develop renal impairment. It is evident that atherosclerosis is accompanied in end stage renal diseases including diabetic nephropathy. Endothelial dysfunction may be responsible for accelerated atherosclerosis in patients with chronic renal failure.

* Corresponding author. Tel.: +81 48 647 2111;
fax: +81 48 648 5166.

E-mail address: saneiskw@jichi.ac.jp (S. Ishikawa).

Adiponectin is an adipose tissue-derived cytokine that was identified in a human adipose tissue cDNA library [3,4]. Experimental data suggest that adiponectin may have various potential effects, including anti-diabetic effect, anti-inflammatory effects, anti-atherogenic effect, and others [5–9]. Indeed, it has been shown that adiponectin accumulates in injured vessel walls and dose-dependently inhibits TNF α -induced cell adhesion in human aortic endothelial cells, which is an early step of atherosclerosis [5]. Clinically, serum adiponectin levels are reduced in various pathological states, including obesity, diabetes mellitus, ischemic heart disease and arteriosclerosis obliterans [10–14]. On the other hand, serum adiponectin levels are elevated in end stage renal diseases [15,16]. Atherosclerotic changes might affect serum adiponectin levels in hemodialyzed patients, because serum adiponectin levels were lower in hemodialyzed patients with cardiovascular events than in those without the events [15].

In term of endothelial dysfunction, recently Malyszko et al. [16] reported that adiponectin is related to CD146, a novel marker of endothelial cell activation/injury, and CD146 is increased in renal impairment. They suggested that CD146 might mitigate endothelial cell damage and cardiovascular risk in renal failure. However, a relationship between adiponectin and endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy has not been fully elucidated. There is no report showing an association between serum adiponectin and CD146 levels in the diabetic nephropathy. We therefore measured the levels of serum adiponectin and CD146 in diabetic patients. Furthermore, we studied the relationship between circulating adiponectin levels and CD146 concentrations in diabetic patients.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

Two hundred and eighty patients with type 2 diabetes mellitus were enrolled in the present study between June 2003 and December 2004. They were collected from the outpatient clinic of Jichi Medical University Omiya Medical Center. They were 194 males and 86 females, with the ages of 61.1 ± 12.1 years (mean \pm S.D.) ranging from 30 to 86 years. One hundred and sixty-one subjects had hypertension, 92 subjects had hyperlipidemia, and 101 subjects had obesity. Sixty-two subjects had ischemic heart disease (IHD), 27 subjects had cerebral vascular diseases (CVD), and 32 subjects had arteriosclerosis obliterans (ASO). We summarized the numbers taking medications for diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia in Table 1. According to the progression of nephropathy, the diabetic subjects were divided

into stage I–V based on the classification of diabetic nephropathy by Research Committee of the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare for Disorders of diabetes mellitus [17]. Namely, stage I, no microalbuminuria; stage II, microalbuminuria (>30 mg/g creatinine, <300 mg/g creatinine); stage IIIA, microalbuminuria (>300 mg/g creatinine) or positive urinary protein analysis (<1 g urinary protein/g creatinine/day); stage IIIb, proteinuria (>1 g urinary protein/g creatinine/day) and normal serum creatinine level; stage IV, elevated serum creatinine level; stage V, under dialysis treatment. Also, 49 age- and gender-matched control subjects served as a control group. The control subjects were collected from the subjects examining their medical status. They were 35 males and 14 females, with the ages of 62.5 ± 8.2 years (mean \pm S.D.) ranging 32–85 years. Sixteen subjects had hypertension, 11 subjects had hyperlipidemia, and 9 subjects had obesity. Five subjects had IHD, two subjects had CVD, and three subjects had ASO.

Blood samples were collected after an overnight fast to determine fasting plasma glucose, hemoglobin A1c, serum total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, creatinine, uric acid, serum adiponectin and CD146 levels. In the patients on hemodialysis, blood samples were collected before dialysis treatment. Urine samples were collected in the morning at medical check in the outpatient clinic, and 24 h urine collections at home were made in some patients with advanced nephropathy. Abdominal fat mass CT on umbilical line was examined to evaluate fat mass in 88 patients whether they have metabolic syndrome or not. The present study was approved by the Ethical Committee of Jichi Medical University for human studies. We obtained informed consent from the subjects who joined the present protocol.

2.2. Measurements

Blood was collected in tubes and centrifuged at 3000 rpm at 4 °C for 15 min. The supernatants were decanted and frozen at -80 °C until assayed. Adiponectin was measured by ELISA using Adiponectin ELISA kits (Otsuka Pharmaceutical Co., Osaka). CD146 was assayed by ELISA using Cy-Quant™ ELISA kits (Biocytex, Marseille, France). Mean value of serum CD146 in healthy adults (male and female) is 273 ± 70 ng/ml according to the manufacture's instruction. Fasting plasma glucose, hemoglobin A1c, serum total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, and uric acid were measured by standard laboratory methods.

Urinary microalbumin and creatinine were measured. Urinary microalbumin concentration was assayed using Eiken U-ALBII kit (Eiken Science, Tokyo, Japan). The level of urinary protein excretion per 24 h was measured using a U-Mate P (Akita Sumitomo Bakelite, Akita, Japan), a 24 h urine-measuring device with a proportional sampling method, and was analyzed by a colorimetric method.

We evaluated the presence of truncal obesity by analyzing visceral fat mass more than 100 cm² in abdominal fat mass CT scan in some patients or by measuring waist circumference in control subjects.

Table 1
Clinical characteristics of 280 patients with diabetes mellitus and 49 control subjects

	Control subjects	Diabetic patients					
		Stage I	Stage II	Stage IIIA	Stage IIIB	Stage IV	Stage V
N	49	76	70	36	28	22	48
Sex (male/female)	35/14	52/24	48/22	24/12	19/9	15/7	36/12
Age (years)	62.5 ± 2.5	60.1 ± 1.1	61.6 ± 1.3	59.4 ± 2.3	59.3 ± 2.4	60.1 ± 2.7	63.5 ± 1.4
BMI	23.4 ± 0.5	24.7 ± 0.4	24.7 ± 0.4	25.4 ± 0.8	25.1 ± 0.9	23.4 ± 1.0	22.2 ± 0.4
Systolic blood pressure (mmHg)	130.3 ± 3.2	129.9 ± 1.4	135.5 ± 1.7	139.5 ± 3.3	142.6 ± 3.8*	143.0 ± 4.6*	140.6 ± 3.0*
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.1 ± 3.0	74.0 ± 1.0	75.7 ± 1.1	79.8 ± 1.5	78.5 ± 3.1	82.2 ± 3.3	80.1 ± 3.3
Total cholesterol (mg/dl)	193.7 ± 6.6	193.4 ± 4.3	191.7 ± 5.1	204.5 ± 6.5	231.0 ± 15.5	182.3 ± 9.7*	172.3 ± 6.2*
HDL cholesterol (mg/dl)	45.4 ± 2.0	47.6 ± 1.4	49.3 ± 2.5	45.1 ± 2.1	47.3 ± 2.6	42.5 ± 5.4	42.4 ± 2.8
Triglyceride (mg/dl)	120.6 ± 17.2	136.2 ± 7.3	136.1 ± 8.5	172.1 ± 17.4	198.2 ± 35.1	151.4 ± 23.0	116.4 ± 12.8
Fasting plasma glucose (mg/dl)	101.7 ± 3.8	173.9 ± 5.9*	162.2 ± 7.1*	181.0 ± 15.4*	182.7 ± 22.6*	147.6 ± 12.5*	138.2 ± 20.6
HbA1c (%)	4.9 ± 0.1	8.4 ± 0.2*	7.9 ± 0.2*	8.6 ± 0.3*	8.5 ± 0.3*	7.5 ± 0.4*	7.0 ± 0.2*
Creatinine (mg/dl)	0.69 ± 0.04	0.61 ± 0.02	0.69 ± 0.03	0.76 ± 0.04	0.99 ± 0.07*	1.95 ± 0.26*	10.39 ± 0.38*
1/creatinine	1.62 ± 0.07	1.76 ± 0.05	1.58 ± 0.06	1.47 ± 0.08	1.11 ± 0.08*	0.68 ± 0.10*	0.10 ± 0.01*
Uric acid (mg/dl)	5.6 ± 0.3	4.9 ± 0.1	5.1 ± 0.2	5.5 ± 0.2	6.2 ± 0.3	6.4 ± 0.4	5.6 ± 0.5
Medications							
Diabetes mellitus (only diet/drug/insulin)	0	29/41/6	6/46/19	0/19/17	0/12/16	3/5/14	20/12/16
Hypertension	16	32	33	25	22	19	30
Hyperlipidemia	11	29	25	12	14	8	4
The frequency of metabolic syndrome	16/49	11/25	13/28	6/10	4/9	2/8	2/12
Ischemic heart disease (IHD)	5	14	15	6	4	8	15
Cerebral vascular disease (CVD)	2	6	7	3	2	4	5
Arteriosclerosis obliterans (ASO)	3	6	2	5	3	5	11

Values are mean ± S.E.M. **P* < 0.05 vs. the control subjects analysis was performed by ANOVA with post hoc testing.

2.3. Statistical analysis

All values are expressed as means ± S.E.M. The data were analyzed by one-way ANOVA test to compare the difference among the stage of diabetic nephropathy. Single regression analysis was performed to evaluate correlations between the parameters. We checked the independence of parameter by stepwise regression analysis. Statistical package Stat-View®5.0 for Macintosh was used for these analyses. A *P*-value less than 0.05 was considered significant.

3. Results

We compared clinical features in the diabetic patients and control subjects (Table 1). Systolic blood pressure was significantly greater in the patients with stages IIIb–V than the controls. Hypocholesterolemia was found in the patients with stages IV and V. There was no significant difference in the prevalence of macrovascular diseases among all stages of diabetic nephropathy.

Fig. 1 shows serum adiponectin levels in the patients with diabetic nephropathy and the control subjects. Serum adiponectin levels were relatively low in the patients with stages I and IIIb compared with the control

subjects. On the contrary, serum adiponectin levels were significantly greater in those with stages IV and V than the control subjects (stage IV: 12.4 ± 1.2 and stage V: 15.6 ± 0.9 versus control: 9.0 ± 0.6 $\mu\text{g/ml}$, *P* < 0.01).

Fig. 2 shows serum CD146 levels in the patients with diabetic nephropathy and the control subjects. Serum CD146 levels were somewhat high in the diabetic subjects. According to the progression of diabetic

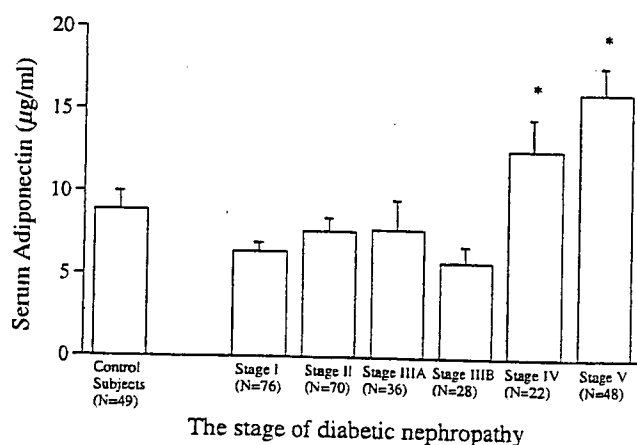


Fig. 1. Serum adiponectin levels in the diabetic patients (*n* = 280) and the control subjects (*n* = 49). Values are means ± S.E.M. **P* < 0.01 vs. the control subjects.

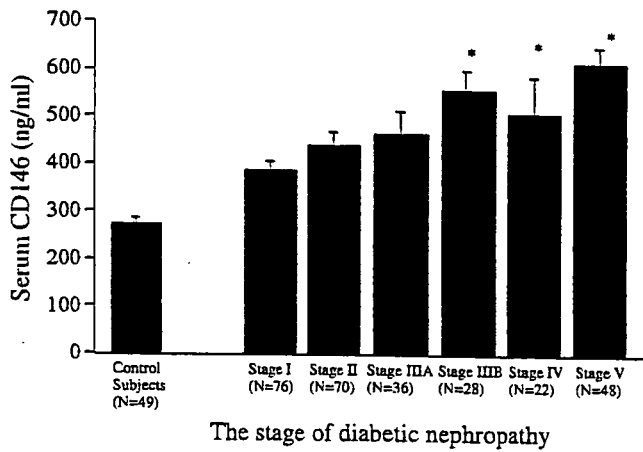


Fig. 2. Serum CD146 levels in the diabetic patients ($n = 280$) and the control subjects ($n = 49$). Values are means \pm S.E.M. * $P < 0.05$ vs. the control subjects.

nephropathy, serum CD146 levels were gradually elevated in the patients, and were significantly greater in those with stages IIIb–V than the control subjects (stage IIIb: 558.6 ± 87.5 , stage IV: 519.3 ± 80.8 , stage

V: 619.7 ± 32.5 versus control: 268.0 ± 45.0 ng/ml, $P < 0.05$).

Table 2 shows the relationship of serum adiponectin level with varying parameters in the diabetic patients and the control subjects. Serum creatinine positively correlated, and $1/\text{creatinine}$ negatively correlated, with serum adiponectin levels in the diabetic patients ($P < 0.01$) (Fig. 3). Otherwise, any other parameters except for serum creatinine did not correlate with serum adiponectin levels in the diabetic patients. In the control subjects, only serum HDL cholesterol had a positive correlation with serum adiponectin levels ($P = 0.037$). In stepwise multiple regression analysis, triglyceride, diastolic blood pressure, and serum creatinine were selected to be independent determinants of serum adiponectin levels in the diabetic patients (data not shown).

Table 3 shows the relationships of serum CD146 level with varying parameters in the diabetic patients and the control subjects. No correlation was found in the controls between serum CD146 and other parameters.

Table 2

Linear regression analysis of plasma adiponectin levels with varying parameters in the patients with diabetic mellitus and control subjects

	Diabetic patients		Control subjects	
	<i>r</i>	<i>P</i> -value	<i>r</i>	<i>P</i> -value
Adiponectin vs. age	0.016	0.848	0.072	0.685
Adiponectin vs. BMI	-0.163	0.055	-0.32	0.06
Adiponectin vs. systolic blood pressure	-0.05	0.558	0.114	0.518
Adiponectin vs. diastolic blood pressure	-0.135	0.113	-0.146	0.405
Adiponectin vs. total cholesterol	-0.071	0.408	0.051	0.775
Adiponectin vs. HDL cholesterol	0.104	0.221	0.353	0.037
Adiponectin vs. triglyceride	-0.158	0.062	-0.328	0.053
Adiponectin vs. fasting plasma glucose	0.032	0.707	-0.216	0.215
Adiponectin vs. HbA1c	-0.071	0.405	-0.151	0.388
Adiponectin vs. creatinine	0.319	<0.001	-0.39	0.153
Adiponectin vs. $1/\text{creatinine}$	-0.262	0.002	0.5	0.057
Adiponectin vs. uric acid	-0.092	0.282	-0.086	0.624
Adiponectin vs. CD146	0.106	0.214	-0.165	0.563

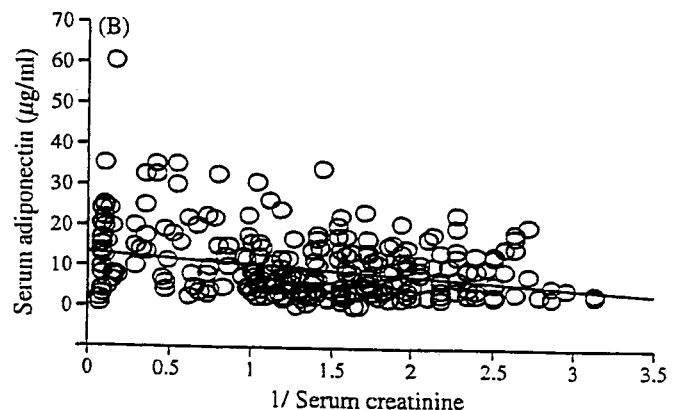
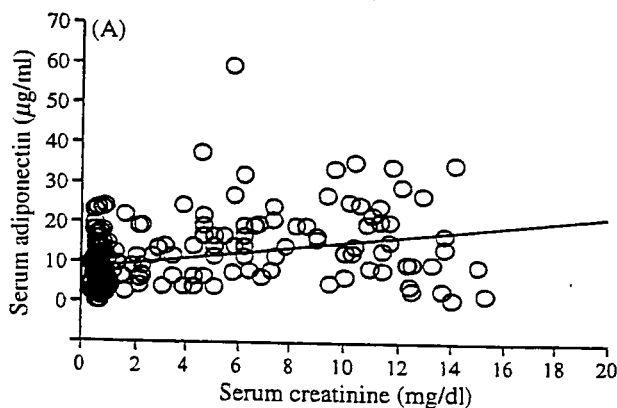


Fig. 3. The relationship of serum adiponectin levels with serum creatinine levels (A) and $1/\text{creatinine}$ (B) in the diabetic patients. (A) Adiponectin = $8.132 + 0.663 \times \text{serum creatinine}$, $R = 0.32$, $P < 0.001$. (B) Adiponectin = $13.477 - 2.893 \times 1/\text{serum creatinine}$, $R = -0.26$, $P < 0.01$.

Table 3

Linear regression analysis of plasma CD146 levels with varying parameters in the patients with diabetic mellitus and control subjects

	Diabetic patients		Control subjects	
	<i>r</i>	<i>P</i> -value	<i>r</i>	<i>P</i> -value
CD146 vs. age	0.261	0.002	-0.398	0.145
CD146 vs. BMI	-0.197	0.019	-0.265	0.347
CD146 vs. systolic blood pressure	0.232	0.005	0.36	0.191
CD146 vs. diastolic blood pressure	0.268	0.013	0.408	0.134
CD146 vs. total cholesterol	-0.065	0.447	0.292	0.298
CD146 vs. HDL cholesterol	-0.013	0.882	-0.092	0.742
CD146 vs. triglyceride	0.002	0.981	-0.026	0.927
CD146 vs. fasting plasma glucose	0.047	0.578	-0.073	0.804
CD146 vs. HbA1c	0.042	0.624	0.07	0.808
CD146 vs. creatinine	0.363	<0.001	-0.199	0.485
CD146 vs. 1/creatinine	-0.356	<0.001	0.108	0.707
CD146 vs. uric acid	0.153	0.071	0.264	0.349
CD146 vs. adiponectin	0.106	0.214	-0.165	0.563

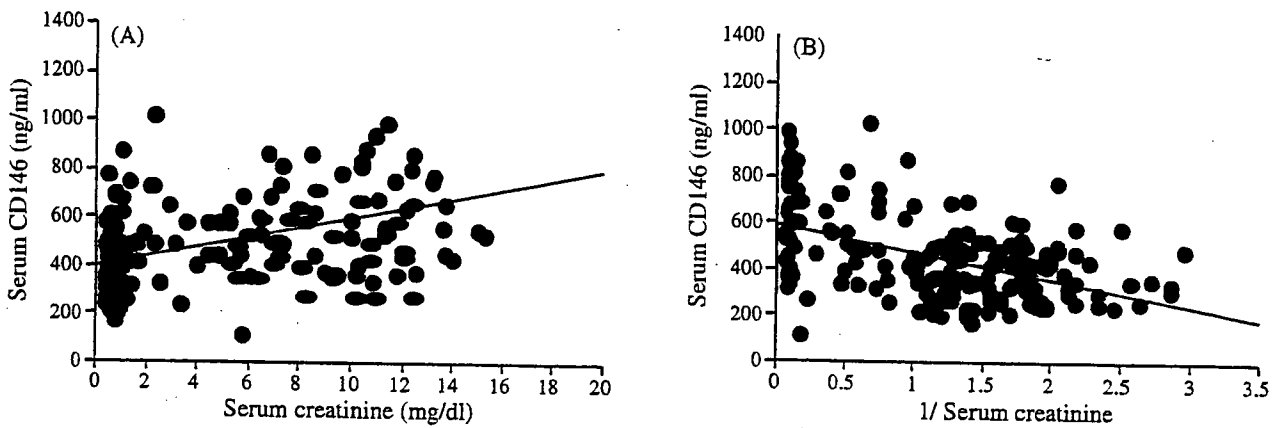


Fig. 4. The relationship of serum CD146 levels with serum creatinine levels (A) and 1/creatinine (B) in the diabetic patients. (A) $CD146 = 388.22 + 20.54 \times \text{serum creatinine}$, $R = 0.36$, $P < 0.001$. (B) $CD146 = 591.47 - 117.49 \times 1/\text{serum creatinine}$, $R = -0.36$, $P < 0.001$.

Among the various parameters serum CD146 levels positively correlated with age ($P = 0.002$), systolic blood pressure ($P = 0.005$), diastolic blood pressure ($P = 0.013$), and serum creatinine levels ($P < 0.001$), and negatively correlated with BMI ($P = 0.019$) and 1/creatinine ($P < 0.001$) in the diabetic patients (Table 3 and Fig. 4). In stepwise multiple regression analysis, age, diastolic blood pressure, and serum creatinine were selected to be independent determinants of serum CD146 levels in the diabetic patients (data not shown).

Fig. 5 shows the relationship between serum CD146 levels and serum adiponectin levels in the diabetic patients. There was no significant correlation between serum CD146 levels and serum adiponectin levels.

Fig. 6 shows serum levels of adiponectin and CD146 in the patients with stage V diabetic nephropathy in the presence and absence of macrovascular diseases. A group of patients ($n = 21$) had either of IHD, CVD or ASO, and the other had no macrovascular disease

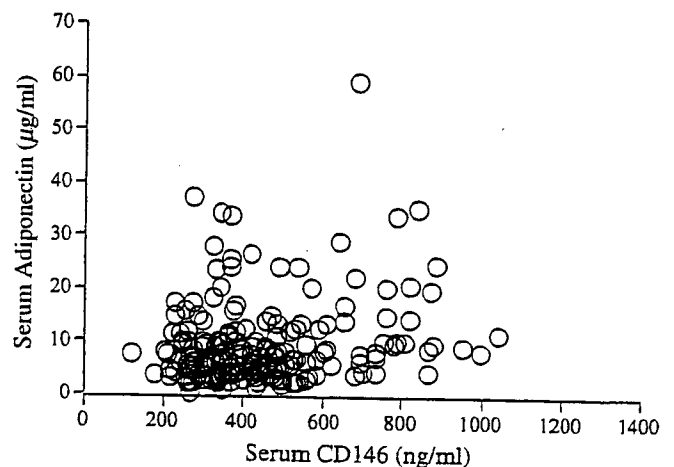


Fig. 5. The relationship between serum CD146 levels and serum adiponectin levels in the diabetic patients. There was no significant correlation between serum CD146 levels and serum adiponectin levels.

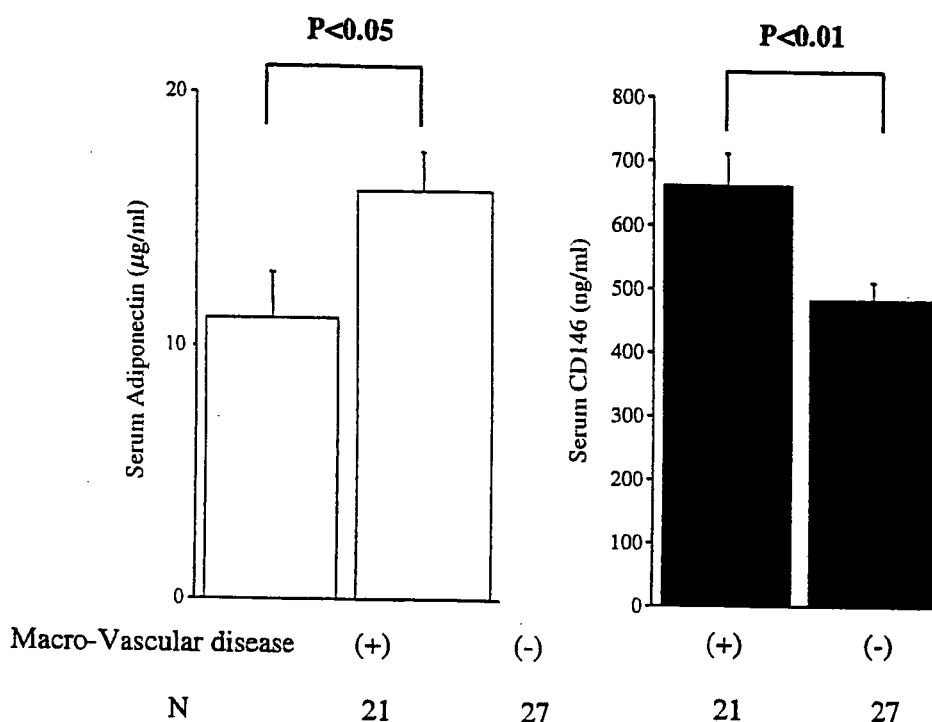


Fig. 6. Serum levels of adiponectin and CD146 in the patients with stage V diabetic nephropathy in the presence or absence of macrovascular disorders. Values are means \pm S.E.M.

($n = 27$). In the patients who had macrovascular diseases serum adiponectin was significantly lower, and serum CD146 was significantly greater than those without macrovascular diseases.

4. Discussion

The present study demonstrated that serum adiponectin levels were basically reduced in the diabetic subjects, compared with the controls. However, in the advanced renal impairment with stages IV and V serum adiponectin levels were inversely elevated. It is well known that serum adiponectin is decreased in pathological states of diabetes mellitus, hypertension, obesity and atherosclerotic disorders [10–14]. Advanced renal failure has generally been associated with hypertension and atherosclerosis. These additional factors could facilitate the reduction in serum adiponectin levels. Elevation of serum adiponectin was found in diabetic and non-diabetic end stage renal diseases by other investigators [15,16]. There was no difference in the increase in serum adiponectin levels between the diabetic and non-diabetic patients with end stage renal disease (data not shown). Taken together, an unknown factor may be involved in the elevation of serum adiponectin levels in the diabetic patients with advanced renal impairment.

What mechanisms of hyperadiponectinemia are underlain in end stage of diabetic nephropathy? There could be two possibilities of renal and extrarenal

factors. First, there was a positive correlation between serum creatinine and serum adiponectin levels. Serum adiponectin negatively correlated with $1/\text{creatinine}$. In the stages IV and V serum adiponectin levels were practically increased, that serum creatinine levels reached to more than 2 mg/dl. This means that the increment in serum adiponectin appears after creatinine clearance should be less than 20 ml/min. Renal impairment could participate in elevating serum adiponectin levels [18]. As kidney degrades adiponectin and excrete adiponectin into urine [19], renal dysfunction may reduce the degradation or clearance of adiponectin, thus elevating serum adiponectin levels [20]. Second, systemic atherosclerosis has to be developing under chronic renal failure, accompanying with endothelial cell damage. It is known that hypo adiponectinemia is found in atherosclerotic disorders, including ischemic heart disease and arteriosclerosis obliterans [12–14]. Because adiponectin has anti-inflammatory and anti-atherogenic properties, adiponectin may play some pathological roles in chronic renal failure. In this study, there was a significant difference in serum adiponectin levels between the diabetic hemodialyzed patients with and without macrovascular disease. Zoccali et al. [15] suggested that downregulation of adiponectin receptor may reset serum adiponectin concentration to a higher level. The mechanism for increasing serum adiponectin in the end stage of diabetic nephropathy could not be determined yet, but elevated adiponectin may be the

expression of a counterregulatory response aimed at mitigating the endothelial damage and cardiovascular risk in renal failure. Further study will have to be necessary to elucidate the exact mechanisms for hyperadiponectinemia in advanced renal impairment.

It is well known that hyperglycemia is closely associated with endothelial damage. CD146 is a novel cell adhesion molecule in the control of cell–cell adhesion [21], and can be characterized clinically as a marker of endothelial cell activation and injury [22]. Serum CD146 levels were gradually elevated according to the progression of diabetic nephropathy, and the statistical significance was obtained at stages IIIb–V. Also, serum CD146 levels had a positive correlation with serum creatinine, and a negative correlation with 1/creatinine. Elevation of serum CD146 in patients with chronic renal failure could be due to an increased release or to a reduced elimination [22]. In contrast, as noted earlier serum adiponectin levels reduced in the diabetic subjects, followed by an increase in serum adiponectin in those with the advanced renal impairment. We did not find any correlation between the serum adiponectin and CD146 levels in the subjects with diabetic nephropathy, a finding inconsistent with the study of Melyszko et al. [16] in the end stage renal disease. As shown in Fig. 6, the hemodialyzed diabetic subjects with macrovascular disorders had a lower serum adiponectin and a higher serum CD146 level than those without macrovascular disorders. The atherosclerotic change is not always related to the progression of diabetic nephropathy. An increase in serum CD146 levels may be probably related to endothelial junctional alteration [16]. The present study may indicate that the elevation of serum CD146 associates with development of macrovascular complication rather than impairment in renal function per se in the diabetic subjects.

In summary, the present study demonstrated that serum adiponectin levels were reduced in the diabetic subjects, and they became markedly elevated in the end stage of diabetic nephropathy. Serum CD146 levels were gradually increased according to the progression of renal impairment. The present findings suggested that the increment in serum adiponectin and CD146 is not due to reduced renal degradation or clearance of adiponectin and CD146, but also may be underlain on compensatory mechanism ameliorating the cardiovascular derangement in advanced renal failure. Further study will be necessary to elucidate the exact roles of adiponectin and CD146 in the development of vascular complications in the diabetic nephropathy.

Acknowledgments

All authors declare no conflict of interest. The part of present study was supported by grants from the Ministry of Education, Science and Culture of Japan (No. 16590798). We thank Ms. Taeko Otani for her technical assistance.

References

- [1] R. Ross, Atherosclerosis: an inflammatory disease, *N. Engl. J. Med.* 40 (1999) 115–126.
- [2] R. Libby, R.M. Ridker, A. Maseri, Inflammation and atherosclerosis, *Circulation* 105 (2002) 1135–1143.
- [3] R.E. Scherer, S. Williams, M. Fogliano, G. Baldini, H.F. Lodish, A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes, *J. Biol. Chem.* 270 (1995) 26746–26749.
- [4] K. Maeda, K. Okubo, I. Shimomura, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, K. Matsubara, cDNA cloning and expression of a novel adipose collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 221 (1996) 286–289.
- [5] Y. Okamoto, Y. Arita, M. Nishida, M. Muraguchi, N. Ouchi, M. Takahashi, et al., An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls, *Horm. Metab. Res.* 32 (2000) 47–50.
- [6] N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita, Y. Okamoto, K. Maeda, H. Kuriyama, et al., Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway, *Circulation* 102 (2000) 1296–1301.
- [7] T. Yokota, K. Oritani, I. Takahashi, J. Ishikawa, A. Matsuyama, N. Ouchi, et al., Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages, *Blood* 96 (2000) 1723–1732.
- [8] N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita, K. Maeda, H. Kuriyama, Y. Okamoto, et al., Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages, *Circulation* 103 (2001) 1057–1063.
- [9] N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita, K. Maeda, H. Kuriyama, Y. Okamoto, et al., Novel modulator for endothelial adhesion molecule: adipocyte-derived plasma protein adiponectin, *Circulation* 100 (1999) 2473–2476.
- [10] Y. Arita, S. Kihara, Y. Okamoto, N. Ouchi, M. Takahashi, K. Maeda, et al., Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257 (1999) 79–83.
- [11] K. Hotta, T. Funahashi, Y. Arita, M. Takahashi, M. Matsuda, Y. Okamoto, et al., Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein adiponectin, in type 2 diabetic patients, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20 (2000) 1595–1599.
- [12] M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji, T. Kawamoto, S. Matsumoto, N. Ouchi, et al., Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 (2003) 85–89.
- [13] T. Pichon, C.J. Girman, G.S. Hotamisligil, N. Rifai, F.B. Hu, E.B. Rimm, Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men, *JAMA* 291 (2004) 1730–1737.

- [14] T. Kawano, T. Saito, T. Yasu, T. Saito, T. Nakamura, K. Namai, et al., Close association of hypoadiponectinemia with arteriosclerosis obliterans and ischemic heart disease, *Metabolism* 54 (2005) 653–656.
- [15] C. Zoccali, R. Mallamaci, G. Tripepi, R.A. Benedetto, S. Cutrupi, S. Parlongo, et al., Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 13 (2002) 134–141.
- [16] J. Malyszko, J.S. Malyszko, S. Brzosko, S. Wolczynski, M. Mysliwiec, Adiponectin is related to CD146, a novel marker of endothelial cell activation/injury in chronic renal failure and peritoneally dialyzed patients, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (2004) 4620–4627.
- [17] The research committee of diabetic nephropathy: the renewal of classification by Research Committee of the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare for Disorders of diabetes mellitus. *J. Jpn. Diab. Soc.* 44 (2001) 623.
- [18] H.C. Looker, J. Krakoff, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, S. Tanaka, R.G. Nelson, et al., Adiponectin concentration are influenced by renal function and diabetes duration in Pima Indians with type 2 diabetes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (2004) 4010–4017.
- [19] J. Koshimura, H. Fujita, T. Narita, T. Shimotomai, M. Hosoba, N. Yoshioka, et al., Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 316 (2004) 165–169.
- [20] J. Chudek, M. Adamczak, H. Karkoszka, G. Budzinski, W. Ignacy, T. Funahashi, et al., Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation, *Transplant. Proc.* 35 (2003) 2186–2189.
- [21] N. Bardin, F. Anfosso, J.M. Masse, E. Cramer, F. Sabatier, A. Le Bivic, et al., Identification of CD146 as a component of the endothelial junction involved in the control of cell–cell cohesion, *Blood* 98 (2001) 3677–3684.
- [22] N. Bardin, V. Moal, F. Anfosso, L. Daniel, P. Brunet, J. Sampol, et al., Soluble CD146, a novel endothelial junctional marker, is increased in physiological setting linked to endothelial junctional alteration, *Thromb. Haemost.* 90 (2003) 915–920.

糖尿病 (血圧管理 vs 血糖管理)

川上 正舒

ポイント

- 糖尿病患者では血圧は 130/80mmHg 未満を目標とする。
- 厳格な降圧療法は腎症、網膜症、心血管障害の発症・進展を抑制する。
- 3~6カ月の生活習慣療法で 130/80mmHg 以上なら薬物療法を開始する。
- 薬物療法はまず ACEI あるいは ARB から始める。
- ACEI あるいは/および ARB で降圧目標に到達できない場合は少量のサイアザイド利尿薬を加える。
- ただし、妊婦では ACEI, ARB は禁忌である。

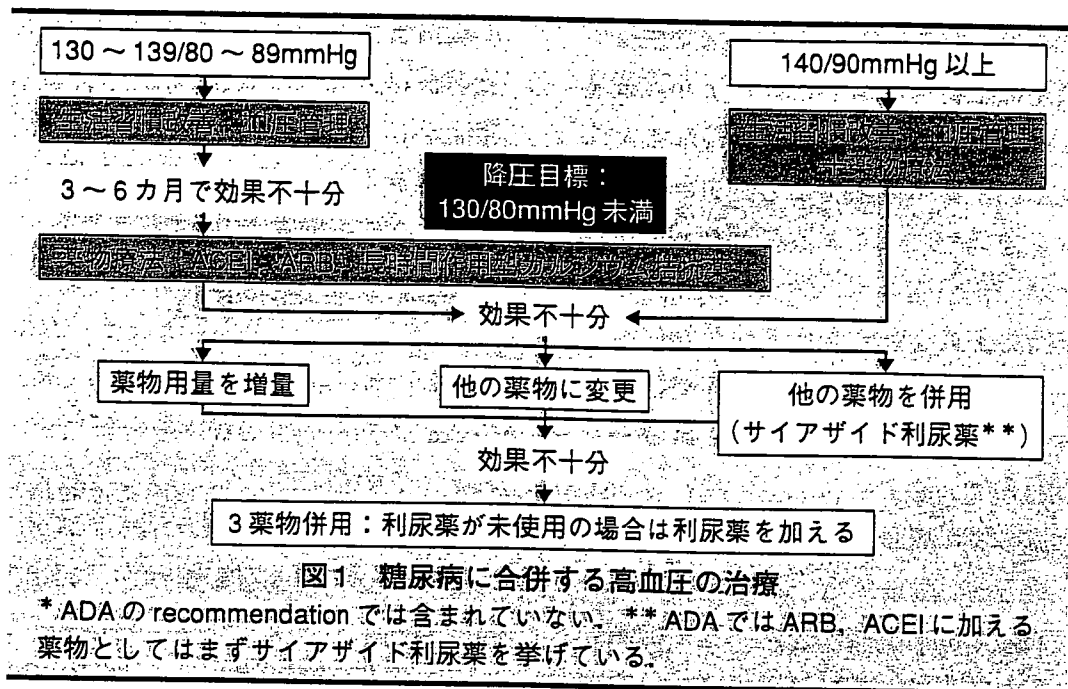
糖尿病と高血圧

高血圧治療の目的は動脈硬化性疾患の発症・進展を抑制することであるが、糖尿病患者においてはいくつかの点に留意する必要がある。まず、第一には、糖尿病患者では高血圧を合併する頻度は高く、逆に高血圧患者における糖尿病の合併頻度も正常血圧者の2倍以上であり、2型糖尿病と高血圧の成因にはインスリン抵抗性などの共通の背景があると考えられるので、その対策に留意する必要がある。また、糖尿病は動脈硬化の危険因子のなかでも最も重要なものの1つであり、したがって、高血圧の管理は非糖尿病患者に比しきわめて厳格に行う必要がある。糖尿病に特徴的な網膜症や腎症の発症・進展にも血圧の影響は非常に大きく、特に腎症の予防にはアンジオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin converting enzyme inhibitor:

ACEI), アンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker: ARB)が他の降圧薬に比し有用性が高いということも忘れてはならない。さらに、降圧薬によっては糖や脂質の代謝に影響を与えることがあることに注意する必要がある。

治療目標

多くの疫学研究から糖尿病患者では血圧が 115/75 mmHg 以上になると心血管障害のイベントおよび死亡率が増加することが明らかにされている。したがって、日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド 2006~2007」および日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン 2004」では、どちらも糖尿病患者の降圧目標値は、130/80 mmHg 未満としている。また、糖尿病腎症を伴った患者ではさらに厳格な降圧が必要とされ、尿蛋白 1g/日以上患者においては 125/



75 mmHg 未満を目標としている。

■ 血圧測定

血圧の測定は、30分以内のカフェイン含有物の摂取および喫煙を禁止し、座位で少なくとも5分間の安静の後に測定する。糖尿病患者では自律神経障害による起立性低血圧の場合もあることから、座位に加えて、臥位、立位の血圧も測定する。特に、立ちくらみなどの訴えのある場合には体位による血圧の変動の有無を必ず測定する。

■ 治療(図1)

■ 生活習慣の改善

1カ月以内に2回以上測定した血圧が130/80 mmHg 以上(収縮期/拡張期のどちらかがこの値以上、本文中以下同意)であれば、食事療法・運動療法による生活習慣の改善を指導する。高血圧治療に対する食事・運動療法の効果については、糖尿病患者では確立していない

が、非糖尿病患者では減塩(食塩摂取量6g/日未満)、体重減量(肥満の場合)、アルコール摂取の制限(男性20~30g/日、女性10~20g/日以下)、果物と野菜および低脂肪乳製品の摂取の増加および運動の増加が血圧を下げる事が証明されており、糖尿病患者においてもこれらの生活習慣改善により降圧が期待できる。また、これらの生活習慣の改善は血糖のコントロールおよび高脂血症の是正に有効であることはいうまでもない。

■ 薬物療法

開始時期

生活習慣の修正を3~6カ月指導し、効果が不十分な場合には降圧薬による薬物療法を開始する。また、140/90 mmHg 以上(160/100 mmHg 以上では別の診療日での再検査を待たずに直ちに)の高血圧では、生活習慣の改善と同時に薬物療法を開始する。

薬物の選択

『糖尿病治療ガイド』では、ACEI、ARB、長時間作用型カルシウム拮抗薬の3つを第一選択薬としている。「高血圧治療ガイドライン」

でも、これらの3薬物はインスリン感受性を改善し脂質代謝に影響を及ぼさないことから積極的に推奨されるとし、一方、 β 遮断薬はインスリン感受性の低下と中性脂肪の上昇をきたし、低血糖症状を自覚しにくくすることから慎重投与とすべきで、利尿薬もインスリン感受性の低下と中性脂肪の上昇を起こしうることから糖代謝には不利であるとしている。 α 遮断薬は糖・脂質代謝改善作用を示すが臓器保護のエビデンスが少ないとしている。

米国糖尿病学会(ADA)の clinical practice recommendations 2006では、 β 遮断薬、利尿薬にも糖尿病患者の心血管疾患イベント抑制効果があるとしたうえで、糖尿病患者における高血圧の薬物療法にはACEIかARBを必ず用いるべきであり、どちらかが副作用などで使用できにくい場合には、もう一方に変更するとしている。さらに、ACEIあるいはARBで目標血圧値に到達できない場合はサイアザイド系利尿薬を加えるべきであるとしている。このように、日本と米国のガイドラインでは、ACEIとARBの有用性については共通しているが、サイアザイド系利尿薬や β 遮断薬の有用性については米国が肯定的であるのに対し日本はやや否定的であり、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の扱いについては立場が逆転しているニュアンスがある。ADAのガイドラインでは、特に腎症のある患者ではジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は第一選択薬にすべきではないとしている。

薬物療法による心血管疾患イベントの抑制効果

■ 糖尿病患者における降圧治療の効果

2型糖尿病を対象としたUKPDS(united kingdom prospective diabetes study)では血圧

を厳格管理した群(平均144/82 mmHg)は通常管理群(154/87 mmHg)に比べて細小血管症の発症が37%減少したとしている。収縮期血圧を10 mmHg低下させると細小血管症は13%、心筋梗塞は11%減少するとしている。

■ 薬物の選択の根拠

ADAの clinical practice recommendationでACEIあるいはARBを必ず用いるべきであるという根拠の1つは、いくつかの臨床研究がACEIはジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に比べて心血管疾患のイベント抑制効果という点で優れていることを示していることにある。ACEIは心血管疾患のハイリスクの患者においては、高血圧の有無にかかわらず心血管疾患のイベントを抑制することや、心不全患者では、ACEIあるいは他の治療薬にARBを加えることにより心血管死あるいは心不全による入院の必要性を減少することも報告されている。

さらに、ACEIやARBは腎症の予防・改善に有効であり、腎症の予防という目的では高血圧がなくともこれらの薬物を使用することを推奨している。1型糖尿病で高血圧、アルブミン尿の患者では、アルブミン尿の程度にかかわらず、ACEIが腎症の進展を遅らせるとされ、また、2型糖尿病で高血圧と微量アルブミン尿の患者ではARBが蛋白尿への進行を遅らせることが示されている。さらに、2型糖尿病の高血圧患者で蛋白尿があり、すでに腎不全(血清クレアチン >1.5 mg/dl)の兆候が明らかになっている場合でも、ARBは腎症の進展を遅らせることができるということも報告されている。

日本高血圧学会のガイドラインでも、腎症に対するACEIやARBの利点については同様に認めているが、心血管疾患のイベント抑制という観点ではジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の有用性も認められるとしており、ACEIの優位性があるかどうかは今後の検討が必要であ

るとしている。

■ 薬物療法での注意点

ARB, ACEI は腎障害のある患者にも積極的に使用することが勧められているが、血清カリウム(K)の上昇に注意する必要があり、上昇時にはK補正薬を併用する。

妊娠中の血圧は収縮期を110~129 mmHg, 拡張期を65~79 mmHg に保つようにする。これより下げ過ぎると胎児への悪影響が出る可能性がある。また、ARB, ACEI も胎児への影響が知られており、禁忌である。メチルドーパ、ラベタノール、ジルチアゼム、クロニジン、プラゾシンは安全であるとされている。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2006~2007, 文光堂, 2006
- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2004, 日本高血圧学会, 2004
- 3) American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2006. Diabetes Care 29 (Suppl 1): S4-S42, 2006

書 評

● 井口 昭久

エビデンス老年医療



執筆：佐々木英忠

B5 頁184 2006年
定価6,300円(本体6,000円+税5%)
[ISBN 4-260-00209-0]医学書院刊

本書は高齢者の食事から排泄といった日常基本動作にかかわる障害と周辺疾患について、最先端の医療と介護を内外のエビデンスに基づいて解説したものである。18年間にわたり要介護老人を最前線で診療されてきた佐々木先生による老年医療を集大成した一冊である。

このような教科書的な本は多くの場合、複数の著者によるものである。それゆえ通読するのは時間的な余裕が必要であるのはもちろん、読みきるにはかなりの忍耐がいるものである。しかしこの本は佐々木先生が一人で書いているので、一息で読み終えてしまった。

エビデンスを基に医療、介護、看護、医療経済などが軽妙な語り口によって書かれている。エビ

デンスを挙げ、解説し、著者の感想を述べるとした形式で、各々の節が一つの物語として読み、退屈しなかった。

医療や介護に携わる人以外の一般読者にもわかるように書かれている。例えば次のような記述がある。「アルツハイマー病の患者を介護している人の皮膚に傷をつけた場合、その治り方はそうでない人の場合より遅いという報告がある(81頁)」、「介護した人の達成感をもっている人はいくら仕事量が増えても落ち込みはないという(81頁)」これらの事実をエビデンスで示しているので説得力がある。

そうかと思うと学生との交流のような個人的な体験が出てきて佐々木先生の人柄がわかるようになってくる。また、医療と看護、介護、福祉の一貫性が無理なく連続的に記述されている。この連続性にこそ老年医学の本質があるのである。一貫して長生きは医療経済的に、むしろ安く済む、だからなるべく長生きすべきだという主張が貫かれている。老人をいとおしみ、優しく包む医療を書いた本である。老人に対する愛情に満ちあふれた本である。

ぜひ一読をお勧めする。

肥満と炎症

川上正舒*

はじめに

肥満の急増は今日の医学・医療の問題のなかで、最も重要なものの1つである。WHOの報告によれば全世界では10億人の成人が過体重であり、そのうち3億人はBMI 30以上の病的肥満であるという¹⁾。肥満は脂肪細胞の数と大きさの増加により脂肪が過剰に蓄積する状態をいうが、その結果、インスリン抵抗性、高血圧、高脂血症をもたらし、ひいては糖尿病および動脈硬化症の主要な危険因子となり²⁾、さらには認知症や癌の危険因子にもなり得るといわれている³⁾。これら肥満に伴うさまざまな代謝異常や血管障害は、どちらも肥満が全身性の慢性炎症状態を惹起するためであると考えられるようになってきた⁴⁾⁵⁾。

1. 内分泌器官としての脂肪細胞

単にエネルギーの貯蔵庫としか考えられていなかった脂肪組織が非常に多くのホルモン様物質を分泌する内分泌器官であることが明らかになってきた⁶⁾。1993年に脂肪細胞がTNFを産生分泌するということが明らかにされ、その翌年にはレプチンが発見され、脂肪細胞は内分泌器官としてかなり重要な役割を演じていると認識されるようになってきた。以来、TNFやレプチン以外にも、アディポネクチン、レジスチン、MCP-1、RBP 4、PAI-1、IL-1、IL-6などさまざまな生物活性物質が脂肪細胞から分泌されることが明らかにされて

いる。興味深いことにこれらの炎症性サイトカインは脂肪細胞の脂肪蓄積が増加するに伴って増加し、反対にインスリン抵抗性を改善し抗動脈硬化作用を示すとされるアディポネクチンの産生は減少する。

2. 肥満と炎症

脂肪細胞が分泌する生物活性物質にはTNFやIL-1、IL-6などの主要な炎症性サイトカインが含まれていることから脂肪組織と炎症との関係が注目されるようになってきた⁴⁾⁵⁾。上述のようにSpiegelmanらは肥満・糖尿病の4種類の異なる動物モデルを用いて、脂肪組織がTNF- α を産生し、また、この作用を中和することによりインスリン抵抗性と糖尿病を改善することを示し、肥満に伴うインスリン抵抗性は脂肪細胞が産生するTNF- α が原因であると提言した。その後、脂肪細胞はTNF- α 以外にも、IL-6、IL-1 β 、MCP-1などの炎症性サイトカインも産生することが明らかになってきた。

脂肪細胞が分泌する生物活性物質のうちレプチン、アディポネクチン、レジスチンなどは脂肪細胞のみで産生されるといわれているが、TNF- α 、IL-6、IL-1 β などの主たる産生細胞はマクロファージである。マクロファージと脂肪細胞はどちらも中胚葉由来ではあるが、性質のまったく異なる細胞であると考えられていた。したがって、脂肪細胞がマクロファージによく似た遺伝子発現

*KAWAKAMI Masanobu/自治医科大学附属大宮医療センター総合医学第1講座内分泌・代謝科

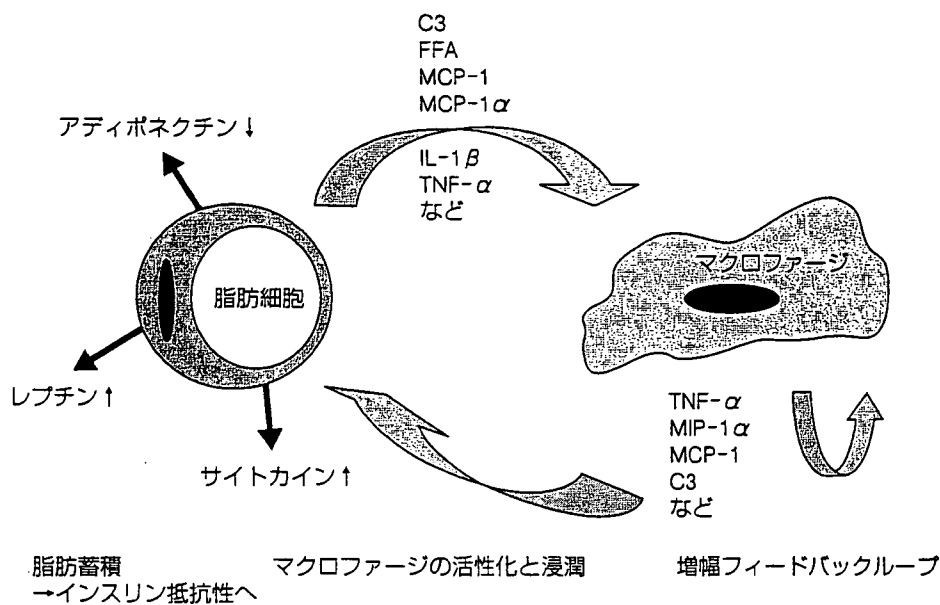


図 1. 脂肪組織の慢性炎症とインスリン抵抗性におけるマクロファージの役割 (Xu H *et al*, 2003⁹⁾より改変引用)

パターンを示すということは予想外のことであった。最近、Weisberg ら⁷⁾と Xu ら⁹⁾の2つのグループは肥満動物の脂肪組織や肥満者の皮下脂肪組織にはマクロファージが多数存在することを示し、また、肥満が高度になるほど脂肪組織中のマクロファージが増加することから、脂肪組織におけるこれらの炎症性サイトカインの産生細胞は主としてマクロファージであるとしている。さらに、遺伝子工学的に骨髄細胞の I κ B キナーゼ (IKK)- β を阻害すると肥満に伴うインスリン抵抗性が軽減することから、肥満に伴うインスリン抵抗性の成因には脂肪細胞自体ではなく脂肪組織におけるマクロファージが主要な役割を演じていると考えられるようになってきた⁹⁾。しかし、単離された脂肪細胞でもサイトカイン遺伝子の発現が認められており、脂肪組織で産生されるサイトカインの少なくとも一部は脂肪細胞によって産生されると考えられている⁹⁾。いずれにしても、脂肪細胞(とくに内臓脂肪組織の)に多量の脂肪が蓄積することが肥満におけるインスリン抵抗性の原因であること

は確かであるので、脂肪細胞が炎症反応を惹起してマクロファージがこれを増幅すると推測されている¹⁰⁾(図1)。

そこで、問題となるのは、肥満状態になるとマクロファージはどのような機序で脂肪組織に動員されるのかということである。単球(マクロファージ)、樹状細胞およびT細胞に対する走化因子としては MCP-1 が知られ、脂肪細胞は細胞内の脂肪蓄積量に応じて MCP-1 の産生も増加させることから、肥満に伴う一連の炎症反応は脂肪細胞による MCP-1 の産生がはじまりであるとの説がある。実際に MCP-1 レセプターをノックアウトしたマウスでは高脂肪食により誘発されるインスリン抵抗性が軽減することが示されている¹¹⁾。ただ、完全には阻止できないことから MCP-1 以外の要因も関与することは確かである。しかし、ここでも脂肪細胞における脂肪の蓄積がどのような機序で MCP-1 の産生を促進するのかということが問題として残る。

肥満した脂肪組織にみられるマクロファージは

1個の脂肪細胞を取り囲むように存在し、また、その形状は結核などの慢性の炎症組織で見られる多核の細胞であることが観察されている。この多核のマクロファージは活性化されていることが知られており、肥満した脂肪細胞はマクロファージを慢性的に刺激して活性化する中心部位になっていると推測されている。最近、ヒトでもマウスでも肥満した脂肪組織にみられる多核のマクロファージは死んだ脂肪細胞に集まっていることが観察され、この死んだ脂肪細胞はアポトーシスではなくネクロトーシスによる死であることも確認されている。壊死細胞の数は脂肪細胞のサイズが大きくなるほど増えることから、肥満に伴いマクロファージが脂肪組織に浸潤する機序として、脂肪細胞に脂肪蓄積が増えて大きくなり過ぎると壊死に陥り、その「死亡」細胞を処理するためにマクロファージが動員されるという流れも推測されている¹²⁾。

3. 炎症とインスリン抵抗性

肥満が炎症反応を誘発することと肥満が代謝異常や血管障害の危険因子となることとはどのように関係するのであろうか？糖尿病患者が感染症や癌にかかると糖尿病が悪化し、インスリンで治療している場合はその必要量が増加するということは古くからよく知られていることである。また、アセチルサルチル酸(アスピリン)が糖尿病を改善するということが50年も前から知られていることであった。これらの臨床経験から炎症と血糖コントロールの悪化の関係は当たり前のこととして知られていたことであるが、「インスリン抵抗性」という明確な概念で認識されるようになったのは比較的最近である。

4. TNF- α とインスリン抵抗性

われわれは、さまざまな感染症やエンドトキシン血症など種類の異なる侵襲に対して宿主側は共

通してインスリン抵抗性を示すことから、これは、生体側の免疫系がインスリン抵抗性を惹起する液性因子を分泌するためであろうと考えた。そこで、エンドトキシン血症の動物モデルを用いて検討し、マクロファージがインスリン抵抗性に関連するさまざまな代謝異常を誘発するペプチドを分泌することを明らかにして、このペプチドをカケクチンと命名した¹³⁾⁻¹⁶⁾。その当時、腫瘍学の分野では、エンドトキシン血症になると腫瘍を選択的に殺傷する物質が産生されるということが話題となっており、この物質は腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)とよばれていた。その後、カケクチンとTNFはまったく独立に精製され、また、きわめて奇遇ではあるが、ちょうど同じ時期にそのペプチドのアミノ酸配列が解明され、両者は同一の物質であることが明らかされた。これが今日でいうTNF- α である。TNF- α /カケクチンがインスリン抵抗性を惹起することをわれわれが報告したのは20年以上も前のことであるが、上述のように、もっぱらマクロファージにより産生されると考えられていたTNF- α が脂肪細胞でも作られ、さらに脂肪の蓄積量が多くなるほど、すなわち肥満になるほどその分泌量は多くなることから、肥満者におけるインスリン抵抗性の原因とし脂肪組織由来のTNF- α が注目されているわけである(図2)。

5. 炎症と動脈硬化

動脈硬化は血管壁にコレステロールが蓄積する病変であるが、その発症と進展の過程は慢性炎症反応であることとらえることができる¹⁷⁾。動脈硬化病変の初期変化としては、まず血管内皮細胞に単球やリンパ球が接着し、ついでこれらの細胞が血管壁の内膜内に移入することが重要であり、この過程には多くの炎症性サイトカインや接着分子、血液凝固因子、細胞増殖因子が関与している。血

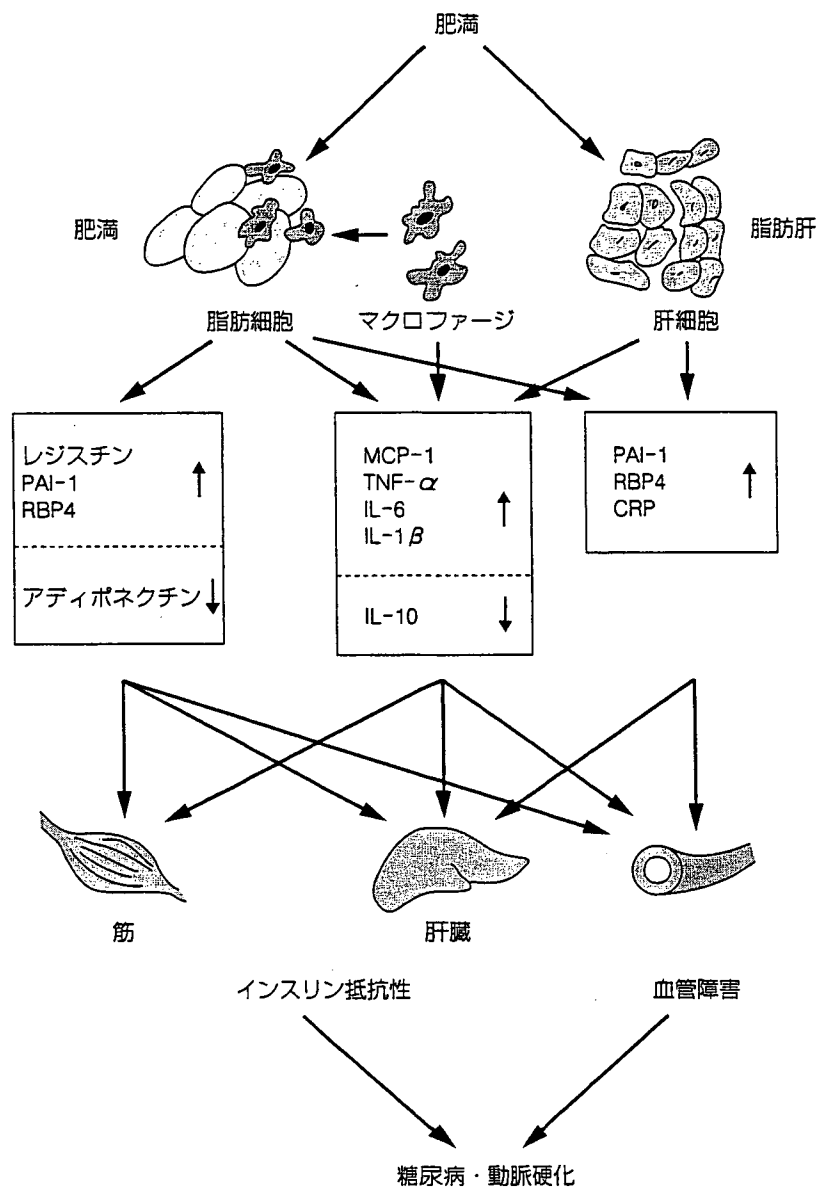


図 2. 脂肪組織由来の液性因子と糖尿病・動脈硬化

管の内膜内で単球はマクロファージに成熟するが、TNF- α /カケクチンやIL-6などのサイトカインはマクロファージや血管平滑筋を活性化し、これらの細胞自身による炎症性サイトカインの産生を刺激する。さらに、血管壁基質のコラーゲンを分解するマトリックスプロテイナーゼの分泌も促進し、これによりプラークは脆弱になる。プラークの破綻は急速な血栓形成をもたらし、いわゆる急性冠動脈症候群を引き起こすので、プラークの脆

弱化は臨床的には重要な問題である。このように、動脈硬化症においてはその初期病変から最終的なイベントに至るまで、多くの炎症性サイトカインが関与している。血管壁に侵入したマクロファージや平滑筋細胞もTNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインを産生するが、肥満においては脂肪組織由来の炎症性サイトカインが動脈硬化の危険因子として重要な意義をもつとされている(図2)。

6. 肥満と肝臓

肥満に伴い肝臓でも炎症関連遺伝子の発現が増加することが知られている。これが、脂肪細胞と同様に肝細胞内の脂肪の蓄積によるものであるのか、あるいは内臓脂肪で作られた起炎性物質が門脈を介して肝臓にはたらき炎症を起こすのかは、不明である。いずれにせよ、脂肪肝ではTNF- α 、IL-6、IL-1の過剰産生がみられる。肝臓はもともとマクロファージ由来のKupffer細胞がある。脂肪組織と異なり脂肪蓄積に伴ってその数が増加するというのではないが、活性化されることが観察されている。肝臓にはKupffer細胞以外にもT、Bリンパ球、樹状細胞、NK細胞などの免疫担当細胞が存在するが、脂肪肝ではNK細胞が減少することが知られ、NKT細胞を外部から補充すると非アルコール性脂肪肝炎(NASH)や耐糖能異常の改善することが観察されている。

おわりに

以上述べたように、肥満に伴う代謝異常や血管障害の基礎となる病態は脂肪組織の慢性炎症であると考えられるようになってきた。この脂肪組織の炎症は、1) 脂肪組織のマクロファージの数と炎症関連遺伝子の発現は脂肪細胞のサイズに相関し、ヒトでは体重の減少に伴いこれらが減ることが観察されていること、2) 脂肪組織におけるTNF- α やIL-6の産生はそのほとんどがマクロファージによるものであること、3) 過栄養による肥満に伴うマクロファージの炎症性遺伝子の発現がインスリン抵抗性の出現に先んじて認められること、4) 遺伝子工学的にマクロファージの炎症性情報伝達系を阻害するとインスリン抵抗性が改善すること、から骨髄由来のマクロファージの向炎症性作用に負うところが大きいとされている。

文献

- 1) *The world health report 2002-Reducing Risks, Promoting Healthy Life*: World Health Organization, Geneva, 2002
- 2) Semenkovich CF: Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* **116**: 1813-1822, 2006
- 3) McMillan DC *et al*: ABC of obesity. Obesity and cancer. *BMJ* **333**: 1109-1111, 2006
- 4) Lehrke M, Lazar M: Inflamed about obesity. *Nat Med* **10**: 126-127, 2004
- 5) Hotamisligil GS: Inflammation and metabolic disorders. *Nature* **444**: 860-867, 2006
- 6) Lazar MA: The humoral side of insulin resistance. *Nat Med* **12**: 43-44, 2006
- 7) Weisberg SP *et al*: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* **112**: 1796-1808, 2003
- 8) Xu H *et al*: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* **112**: 1821-1830, 2003
- 9) Arkan M *et al*: IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* **11**: 191-198, 2005
- 10) Shoelson SE *et al*: Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* **116**: 1793-1801, 2006
- 11) Weisberg SP *et al*: CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* **116**: 33-35, 2006
- 12) Cinti S *et al*: Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* **46**: 2347-2355, 2005
- 13) Kawakami M, Cerami A: Studies of endotoxin-induced decrease in lipoprotein lipase activity. *J Exp Med* **154**: 631-639, 1981
- 14) Kawakami M *et al*: Lipoprotein lipase suppression in 3T3-L1 cells by an endotoxin-induced mediator from peritoneal macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* **79**: 912-916, 1982
- 15) Pekala PH *et al*: Selective inhibition of synthesis of enzymes for de novo fatty acid

-
- biosynthesis by an endotoxin-induced mediator from exudate cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **80** : 2743-2747, 1983
- 16) Pekala P *et al* : Studies of insulin resistance in adipocytes induced by macrophage mediator. *J Exp Med* **157** : 1360-1365, 1983
- 17) Ross R : Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* **340** : 115-126, 1999

メタボリックシンドロームと炎症

肥満と炎症

脂肪組織、特に内臓脂肪組織ではインスリン抵抗性や炎症を誘発するサイトカインと反対にこれを改善するアディポネクチンを産生する。肥満、すなわち脂肪細胞の脂肪蓄積が増加した状態では、炎症性サイトカインの産生が増加し、アディポネクチンの産生は減少する。したがって、メタボリックシンドロームは慢性炎症の状態を誘発する。炎症はインスリン抵抗性と動脈硬化の共通した原因であることから、メタボリックシンドロームは脂肪組織の誘発した慢性の炎症反応がその本態であると考えられることができる。

キーワード 脂肪組織 サイトカイン インスリン抵抗性 動脈硬化

メタボリックシンドロームの臨床的意義はインスリン抵抗性を介して糖尿病や動脈硬化性疾患を起こすということにあるが、その基礎となる病態として肥満による全身性炎症反応の誘発があげられている。

肥満や2型糖尿病患者で血中のフィブリノゲンや急性相蛋白が増加することは50年近く前から観察されていた。しかし、炎症反応が肥満や糖代謝異常の病因に関係するとは考えられていなかった。最近、フィブリノゲンのほか、CRP、インターロイキン(IL-6)、プラスミノゲン活性化因子阻害因子-1 (PAI-1)、シアル酸などさまざまな炎症性マーカーの血中濃度や白血球数の増

加が2型糖尿病の発症と関連することや、代表的な炎症性サイトカインの腫瘍壊死因子(TNF α)がインスリン抵抗性を惹起することなどが明らかになってきた。また、動脈硬化の発症・進展のあらゆる過程で炎症反応が重要な役割を演じていることが知られていることから、メタボリックシンドロームという概念の根幹となるインスリン抵抗性と動脈硬化の両者に共通して炎症が重要な役割を演じていると考えられるようになってきた(図1)。

炎症とインスリン抵抗性

糖尿病患者が感染症や癌にかかるとう血糖のコントロールが悪化し、インスリンで治療している場合はその必要量が増加する。これは糖尿病の診療にかかわる臨床医であれば誰でも知っていることである。また、アセチルサルチル酸(アスピリン)が糖尿病を改善するということが約50年も前にすでに報告されている。これらの臨床経験から炎症と血糖コントロールの悪化の関係は古くから広く知られ

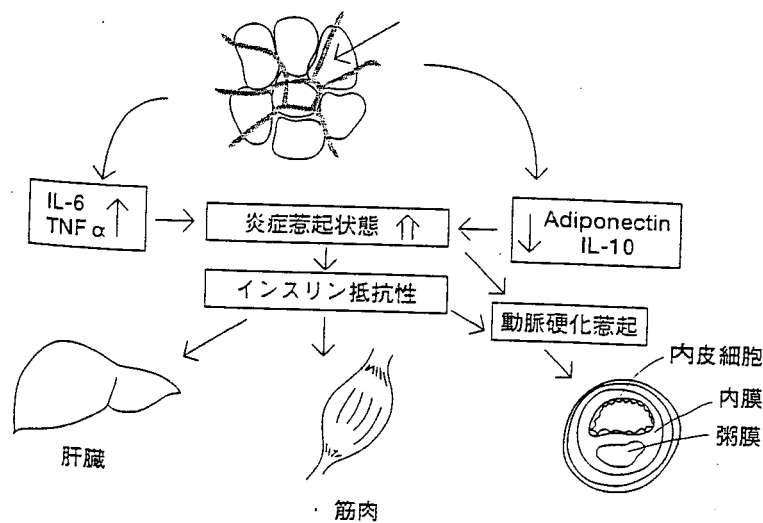


図1 インスリン抵抗性と動脈硬化