

表 1 体重増加群と体重維持群の臨床的背景因子

	体重増加群	体重維持群	p値
年齢(歳)	56.5±10.2	60.1±10.4	ns
性別(男/女)	18/3	21/0	ns
身長(cm)	165.6±8.4	168.7±7.1	ns
体重(kg)	65.6±8.3	70.3±11.5	ns
BMI(kg/m ²)	24.0±2.1	24.7±3.2	ns
LVEF(%)	55.1±11.3	48.9±9.8	ns
peak CK(IU/L)	3,266±3,255	4,544±3,530	ns
Brinkman指数(本・年)	859±540	1020±529	ns
peak $\dot{V}O_2$ (mL/分/kg)	16.0±3.7	15.4±3.1	ns
回復期CR参加(例)	10(47%)	13(62%)	ns
高血圧症(例)	14(66%)	12(57%)	ns
脂質異常症(例)	16(76%)	15(71%)	ns
糖尿病(例)	7(33%)	3(14%)	ns

BMI; body mass index, LVEF; 左室駆出率, peak CK; 最高クレアチンキナーゼ値, peak $\dot{V}O_2$; 最高酸素摂取量, CR; 心臓リハビリテーション, ns; not significant

2. CO濃度, 体組成, 血圧, 脂質代謝および糖代謝の経時的変化

体重増加群と体重維持群のCO濃度, 体組成, 血圧, 脂質代謝および糖代謝の経時的変化を表3に示す。

① CO濃度

両群ともにCO濃度は退院時から退院後4カ月時にかけて有意な変化を認めず, 全例禁煙継続を示す7ppm未満に保たれていた。

② 体組成

体脂肪率およびBMIは体重変化と測定時期の2要因の間にそれぞれ有意な交互作用を認め($F=22.2$: $p<0.001$, $F=46.9$: $p<0.001$), 体重維持群の体脂肪率およびBMIは退院時から退院後4カ月時にかけて有意な変化を認めなかったのに対し, 体重増加群の体脂肪率およびBMIは退院時から退院後4カ月時にかけて, それぞれ有意な増加を認めた(それぞれ, $p<0.05$)。

③ 血圧

SBPは両群ともに退院時から退院後4カ月時にかけて有意な変化を認めなかった。DBPは体重変化と測定時期の2要因の間に有意な交互作用を認め($F=$

表 2 体重増加群と体重維持群における退院時の内服薬

	体重増加群	体重維持群	p値
抗血小板薬/抗凝血薬(例)	21(100%)	21(100%)	ns
β 遮断薬(例)	12(57%)	16(76%)	ns
カルシウム拮抗薬(例)	4(19%)	1(5%)	ns
ACEI/ARB(例)	20(95%)	18(86%)	ns
利尿薬(例)	3(14%)	6(28%)	ns
脂質代謝異常治療薬(例)	20(95%)	20(95%)	ns
経口糖尿病治療薬(例)	6(29%)	3(14%)	ns
インスリン製剤(例)	1(5%)	0(0%)	ns

ACEI; アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB; アンジオテンシンII受容体拮抗薬, ns; not significant

5.6: $p<0.05$), 体重維持群のDBPは退院時から退院後4カ月時にかけて変化を認めなかったのに対し, 体重増加群のDBPは退院時から退院後4カ月時にかけて有意な増加を認めた($p<0.05$)。

④ 血清脂質

TCは体重変化と測定時期の2要因の間に有意な交互作用を認め($F=9.0$: $p<0.01$), 体重維持群のTCは退院時から退院後4カ月時にかけて変化を認めなかったのに対し, 体重増加群のTCは退院時から退院後4カ月時にかけて有意な増加を認めた($p<0.05$)。HDLcは両群ともに退院時から退院後4カ月時にかけて有意な増加を認めた($p<0.05$)。LDLcは体重変化と測定時期の2要因の間に有意な交互作用を認め($F=4.6$: $p<0.05$), 体重維持群のLDLcは退院時から退院後4カ月時にかけて有意な低下を認めたのに対し($p<0.05$), 体重増加群のLDLcは退院時から退院後4カ月時にかけて有意な変化を認めなかった。N-HDLcは体重変化と測定時期の2要因の間に有意な交互作用を認めた($F=6.1$: $p<0.05$)。また, TC, LDLcおよびN-HDLcは, 退院時の2群間に差を認めなかったのに対し, 退院後4カ月時においては, 体重増加群が体重維持群に比べ有意に高値を示した($p<0.05$)。

⑤ 糖代謝

HbA_{1c}は両群ともに退院時から退院後4カ月時にかけて有意な変化は認めなかった。

表 3 体重増加群と体重維持群のCO濃度, 体組成, 血圧, 脂質および糖代謝の経時的変化

	体重増加群		体重維持群	
	退院時	退院後 4 カ月時	退院時	退院後 4 カ月時
CO濃度(ppm)	1.33±0.81	2.5±2.1	1.85±0.96	2.0±1.6
体重(kg)	65.6±8.3	69.1±8.9*	70.3±11.5	70.0±11.3
体脂肪率(%)	21.6±4.5	23.3±5.0*	20.8±4.0	19.7±4.6
BMI(kg/m ²)	24.0±2.1	25.3±2.3*	24.7±3.2	24.6±3.2
SBP(mmHg)	122.2±11.8	128.2±12.1	119.6±15.2	121.4±17.0
DBP(mmHg)	69.6±7.6	73.7±8.7*	72.4±9.6	72.4±8.7
TC(mg/dL)	147.3±19.5	178.3±36.1*	145.9±23.5	147.3±18.3 [†]
HDLC(mg/dL)	33.2±10.4	50.8±11.6*	29.8±8.2	45.6±8.9*
LDLC(mg/dL)	95.2±16.5	99.4±30.2	92.4±22.5	80.7±12.0* [†]
N-HDLC(mg/dL)	121.5±19.4	130.8±35.6	116.3±22.9	103.8±17.3 [†]
HbA _{1c} (%)	6.4±2.1	5.9±0.86	5.5±0.66	5.4±0.47

CO濃度; 呼気一酸化炭素濃度, SBP; 収縮期血圧, DBP; 拡張期血圧, TC; 総コレステロール, HDLC; HDLコレステロール, LDLC; LDLコレステロール, N-HDLC; Non-HDLコレステロール, HbA_{1c}; グリコヘモグロビン
* ; 退院時 vs 退院後 4 カ月時 p<0.05, † ; 体重増加群 vs 体重維持群 p<0.05

表 4 体重増加群と体重維持群における内服薬の増量または新規に処方された割合

	体重増加群	体重維持群	p値
高血圧治療薬の増量(例)	5(23.8%)	2(10%)	ns
脂質異常症治療薬の増量(例)	7(33.3%)	0(0%)	*
糖尿病治療薬の増量(例)	3(14.3%)	0(0%)	ns

* ; p<0.05, ns ; not significant

3. 内服薬の増量または新規に処方された患者数の割合

退院後 4 カ月の間に, 内服薬の増量または新規に処方された患者数の割合を表 4 に示す. 脂質異常症治療薬の増量または新規に処方された患者数の割合は, 体重増加群は体重維持群に比べて有意に高い結果であった(p<0.05). なお, 高血圧治療薬と糖尿病治療薬については, 増量または新規に処方された患者数の割合は, 2 群間に有意な差を認めなかった.

● 考察

喫煙は心筋梗塞の強力な危険因子にあげられているが, 1 年間の禁煙継続により再梗塞と死亡のリスクは継続喫煙者と比べて50%軽減するとされている¹⁴⁾.

そのため心筋梗塞後の禁煙指導は 2 次予防に極めて重要であり, 禁煙指導後に禁煙を継続する患者は多い. しかし近年, 禁煙は心疾患後の体重増加の最も強力な要因であると報告されており¹¹⁾, 体重増加の理由としては, 視床下部の摂食中枢開放による摂取カロリー増加に加え, ニコチン代謝に使用されるエネルギーが不要となるために基礎代謝が低下し, 結果としてエネルギー出納のアンバランスが生じることが報告されている¹⁵⁾. 一般的に体重増加は内臓脂肪の増加と関連し, 内臓脂肪の増加は腫瘍壊死因子である TNF- α を産生することが知られている. TNF- α はインスリン抵抗性の増大を引き起こすだけでなく, さらに中性脂肪を遊離脂肪酸に分解することで, 超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein; VLDL)の産生を助長すると報告されている¹⁶⁾. また, 内臓脂肪の増加はアンジオテンシノーゲンを過剰に産生させることにより, 交感神経を賦活化させ血圧の上昇を引き起こすことが報告されている¹⁷⁾.

そこで本研究では, 心筋梗塞後の禁煙により体重が 3%以上増加した体重増加群と, 3%未満の体重維持群の 2 群に分類し, 退院後 4 カ月間における血圧, 脂質代謝および糖代謝の経時的変化を比較検討

した。すると、体重増加群におけるDBPとTCは、退院後4カ月時に有意な増加を示し、さらに体重増加群における退院後4カ月時のTC、LDLCおよびN-HDLCは、体重維持群と比較して有意に高値となることが認められた。

アジア人男性を対象に、禁煙後1.5年時の血圧、脂質代謝および糖代謝の変化を調査した結果によると、禁煙後の体重増加が1.3kg(体重変化率2.3%)以上の者は、1.3kg未満の者と比べて、SBP、DBP、TC、N-HDLCおよび空腹時血糖(fasting plasma glucose; FPG)が有意に上昇したと報告しており¹⁰⁾、本結果とほぼ一致する結果となった。また邦人男性を対象に、禁煙後1年時の血圧、脂質代謝および糖代謝の変化を調査した結果によると、禁煙後の体重増加が1.8kg(体重変化率2.7%)以上の者は、継続喫煙者と比べて、SBP、DBP、TC、LDLC、FPGが有意に上昇したと報告している⁹⁾。上述の先行研究は、体重変化率の大きさと冠危険因子の増悪の程度を検討した報告ではないが、本研究において3%以上の体重増加を認めた体重増加群が、先行研究と同等の結果を示したのを考え合わせると、禁煙を継続している心筋梗塞患者の体重の増加を3%未満に保つことが、体重管理の1つの目安となると考えられる。

一方、先行研究と異なる点として、本研究における体重増加群の血圧および脂質代謝の変化が短期間に生じていることがあげられる。この要因の1つとして、先行研究では禁煙後1年間に平均1.7kgの体重増加が生じたと報告されているのに対し⁹⁾、本研究では4カ月間に平均1.6kgの体重増加を示していることから、短期間の体重増加が血圧および血清脂質の増加を早めたと考えられた。また、短期間に体重が増加した理由として、心筋梗塞患者は治療の一環として、入院期ならびに退院後の数カ月の期間は高強度の運動や長時間の運動は避けるといった身体活動量を制限する指導が行われるなど、心筋梗塞という疾患の特徴が影響していると考えられた。

さらに、血圧の変化が短期間で生じたほかの要因としては、先行研究では高血圧症の合併が約3割で

あったのに対し、本研究の対象は高血圧症の合併が約6割であり、高血圧症の合併が高率であることが影響していると考えられる。高血圧者は正常血圧者と比較して、体重増加によって引き起こされる血圧上昇が早まることが指摘されており¹⁸⁾、特に高血圧を合併している心筋梗塞患者は、禁煙後の体重管理が重要であると考えられた。

次に、退院後4カ月時の血圧、脂質代謝、糖代謝およびBMI値に注目してみると、体重維持群は、内服薬を増量した症例がわずかであったにもかかわらず、すべての項目において日本循環器学会が作成した「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン」⁴⁾に示されている目標値以内に管理されていた。一方、体重増加群は体重維持群と比べて、高血圧治療薬および糖尿病治療薬が増量されている症例の割合は多く、さらに脂質異常症治療薬が増量されている症例の割合は有意に高値を示した。これら内服薬の増量は血圧の上昇、血清脂質および糖代謝の悪化を抑制した可能性があるが、体重増加群のSBPならびにLDLCの値はガイドラインの目標値の上限に達しており、さらに、N-HDLCおよびBMIの値に関しては目標値を超えていた。本結果は、厳格な冠危険因子の管理が必要とされる心筋梗塞患者に対しては内服薬のみならず、禁煙後の体重を十分に管理する必要があることを示していると考えられる。

禁煙は、虚血性心疾患を含むさまざまな疾患の発症に対して効果的な予防方法となる一方で、本研究では心筋梗塞後の禁煙患者において、退院後4カ月という短期間に血圧および脂質代謝を悪化させることが示唆された。また、二次予防ガイドラインが掲げる目標値との比較からも、禁煙後の体重増加は、特に血清脂質の管理を難渋させることが明らかとなった。このことから、心筋梗塞患者に対して禁煙指導をする際には、単に禁煙を継続させるための指導法だけでなく、食事療法と運動療法をあわせて実施し、禁煙後の体重を管理していく必要があると考えられた。

本研究の限界は、調査中に内服薬の増量または新

規に処方された対象が含まれていることである。内服薬の増量は、体重増加が冠危険因子に与える影響を純粹に捉えることができない可能性がある。しかし、本対象は心筋梗塞後であり2次予防を主体としているために、内服薬に変化がない対象だけを調査することは困難であった。また、今回は体重増加の原因に関しては調査していないため、禁煙後の体重増加を抑制するための具体的な指導や介入は明らかとしていない。今後これらに関するさらなる研究が必要であると考えられる。

文 献

- 1) LaCroix AZ, Lang J, Scherr P, et al : Smoking and mortality among older men and women in three communities. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1619-1625
- 2) Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events : final report of the pooling project. The pooling project research group. *J Chronic Dis* 1978 ; 31 : 201-306
- 3) Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, et al : Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988 ; 259 : 1025-1029
- 4) 石川鉄司, 上島弘嗣, 小川久雄, ほか : 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン(2006年改訂版). 2006 : http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_ishikawa_h.pdf : (cited2010Dec16)
- 5) Williamson DF, Madans J, Anda RF, et al : Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 739-745
- 6) Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández-Cruz A : Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 2004 ; 5 : 95-103
- 7) United States Department of Health and Human Services : The health benefits of smoking cessation. Washington DC : Government Printing Office, 1990
- 8) Pisinger C, Jorgensen T : Waist circumference and weight following smoking cessation in a general population : the Inter99 study. *Prev Med* 2007 ; 44 : 290-295
- 9) Mitumune T, Senho E, Kayashima E : The complications accompanied by weight gain subsequent to smoking cessation in Japanese males. *総合検診* 2005 ; 32 : 355-358
- 10) Yoon C, Goh E, Park SM, Cho B : Effects of smoking cessation and weight gain on cardiovascular disease risk factors in Asian male population. *Atherosclerosis* 2010 ; 208 : 275-279
- 11) Fadl YY, Krumholz HM, Kosiborod M, et al : Predictors of weight change in overweight patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 2007 ; 154 : 711-717
- 12) 藤原久義, 阿彦忠之, 飯田真美, ほか : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2003-2004年度合同研究班報告) 禁煙ガイドライン. *Circ J* 2005 ; 69 (Suppl. IV) : 1005-1103
- 13) Irving JM, Clark EC, Crombie IK, Smith WC : Evaluation of a portable measure of expired-air carbon monoxide. *Prev Med* 1988 ; 17 : 109-115
- 14) Kinjo K, Sato H, Sakata Y, et al : Impact of smoking status on long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2005 ; 69 : 7-12
- 15) Moffatt RJ, Owens SG : Cessation from cigarette smoking : changes in body weight, body composition, resting metabolism, and energy consumption. *Metabolism* 1991 ; 40 : 465-470
- 16) Chapman MJ : Metabolic syndrome and type 2 diabetes : lipid and physiological consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2007 ; 4 (Suppl 3) : S5-S8
- 17) Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A : Pathways from obesity to hypertension : from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 ; 26 (Suppl 2) : S28-S38
- 18) Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML : Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension* 2000 ; 35 : 1135-1140

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease

Minako Yamaoka-Tojo*¹, Taiki Tojo², Naonobu Takahira¹, Atsuhiko Matsunaga¹, Naoyoshi Aoyama², Takashi Masuda¹ and Tohru Izumi²

Abstract

Background: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is an incretin hormone that has a wide range of effects on glucose metabolism and cardiovascular function (e.g., improving insulin sensitivity, reduction in appetite, modulation of heart rate, blood pressure and myocardial contractility). Metabolic syndrome (MetS) is associated with an increased risk of developing atherosclerotic cardiovascular diseases. Novel glycemic control drugs, the dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, work by inhibiting the inactivation of incretin hormones, GLP-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). In spite of good effects of these drugs in diabetic patients, circulating levels of incretins and their role in MetS are largely unknown.

Methods: To examine relationships between incretin hormones and MetS risk factors, we measured circulating levels of incretins in obese high-risk patients for cardiovascular disease. Fasting serum GLP-1 and GIP levels were measured by ELISA. We performed a cross-sectional analysis of metabolic variables in the fasting state in two subject groups: with MetS ($n = 60$) and pre-MetS ($n = 37$).

Results: Fasting levels of Serum GLP-1 in the peripheral circulation were significantly increased correlated with the accumulation of MetS risk factors components ($r = 0.470$, $P < 0.001$). There was a significant interaction between circulating GLP-1 and GIP, serum high-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, and serum uric acid concentrations but not waist circumference, fasting glucose, HbA1c, or presence of diabetes.

Conclusion: Circulating levels of GLP-1 in relation to the accumulation in MetS factors suggested that MetS patients with elevated levels of GLP-1 are high-risk patients for cardiovascular disease, independent with the presence of diabetes.

Background

The metabolic syndrome (MetS) is a major public health problem [1] and a multiple risk factor for cardiovascular disease [2,3]. It consists of atherogenic dyslipidemia (elevated triglycerides and low high-density lipoprotein [HDL]), and elevations of blood pressure and glucose, and abdominal obesity with pro-thrombotic and proinflammatory states [1]. MetS is associated with a 5-fold

higher risk of developing type 2 diabetes and 2.6- to 3-fold high risk of cardiovascular disease [4,5]. The pathophysiology of MetS is not well defined, and several investigators have sought to identify a unifying factor that could explain all the components of the syndrome. In addition to insulin resistance/hyperinsulinemia, investigators have found several biomarkers to be associated with MetS including leptin [4], catecholamine [6], brain natriuretic peptide (BNP) [7], oxidized low-density lipoprotein cholesterol (LDL) [8], uric acid [9], C-reactive protein (CRP) [4], plasminogen activator inhibitor-1 [4], aldosterone [4], cyctatin C [10], and carboxy-terminal prevasopressin

* Correspondence: myamaoka@med.kitasato-u.ac.jp

¹ Department of Rehabilitation, Kitasato University School of Allied Health Sciences, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, 252-0373, Japan
Full list of author information is available at the end of the article



(copeptin)[11], highlighting diverse pathophysiological perturbations in MetS [11].

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a hormone derived from the prepro-glucagon molecule and is secreted by intestinal L cells [12]. It is the most potent stimulator of glucose-induced insulin secretion and also suppresses *in vivo* acid secretion by gastric glands. Intracerebroventricular GLP-1 is powerfully inhibited in fasting rats [13]. In addition, injection of a specific antagonist of GLP-1 blocked the inhibitory effect of GLP-1 on food intake. GLP-1 receptor is expressed in the central nervous system or in the stomach except β cells of the pancreas, and its every function such as inhibition of insulin secretion, appetite suppression and gastric motor inhibition has a hypoglycemic effect. Thus, the development of GLP-1-related study as a diabetic drug (e.g., GLP-1 analogs and the dipeptidyl-peptidase-4 [DPP-4] inhibitors) is progressing.

We therefore hypothesized that circulating GLP-1 would be associated with insulin resistance/hyperinsulinemia and MetS. To examine relationships between incretin hormones and MetS components, we measured circulating levels of incretins, GLP-1 and gastric inhibitory polypeptide (GIP), in high-risk patients for cardiovascular disease.

Methods

Subjects

The study included 97 Japanese high-risk outpatients for cardiovascular disease with abdominal obesity (40% female) in the Obesity/Metabolic Syndrome Clinic, Department of Cardioangiology, Kitasato University Hospital. The only exclusionary criterion at enrolment was the treatment with antidiabetic drugs including insulin and oral agents. All subjects gave informed consent before participating in this study, and the ethics committee of the Kitasato University Hospital approved the study design. Body mass index (BMI) was calculated as weight divided by height squared. Systolic and diastolic blood pressure was measured after a rest for at least 15 minutes with a sphygmomanometer in sitting position. Homeostasis model assessment (HOMA-IR) was used as a measure of insulin resistance and was calculated as fasting plasma insulin ($\mu\text{U/mL}$) \times glucose (mg/dL)/405 [14].

Metabolic scores were calculated using MetS components according to the Japanese MetS criteria [15]. The score consisted of four independent components as abdominal obesity, defined as a waist circumference ≥ 85 cm in men or ≥ 90 cm in women, hypertriglyceridemia and/or low HDL-cholesterolemia, hypertension, and elevated fasting glucose. The diagnosis of hypertension was established based on blood pressure levels measured at the study visit ($\geq 130/85$ mmHg) or a prior diagnosis of hypertension and current treatment with antihyperten-

sive medications. Diabetes/impaired fasting glucose (IFG) was considered present if the subject had history of diabetes or had a fasting glucose level of 110 mg/dL or greater.

Measurement of clinical biomarkers

Blood samples were collected by venipuncture after an overnight fast. Serum was centrifuged (1500 g for 15 min at 4°C) and stored at 4°C until measurement within couple days for biochemical markers, such as triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, insulin, plasma glucose, glycated haemoglobin (HbA1c), uric acid, CRP, and BNP were measured enzymatically in the clinical laboratory of Kitasato University Hospital.

Measurement of incretin hormones

Circulating levels of human GLP-1 and GIP were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the GLP-1 (7-36) amide/prepro-glucagon (98-127) amide enzyme immuno assay EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Burlingame, CA) and the human GIP assay kit (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd., Takasaki, Japan), respectively.

Statistical analysis

Continuous data were summarized as either mean \pm SD or median and quartiles, and categorical data were expressed as percentages. Data were compared by unpaired *t*-test or Mann-Whitney *U*-tests where appropriate. Differences in proportions of variables were determined by chi-squared analysis. To evaluate the correlations between GLP-1 and selected variables, we calculated Spearman correlation coefficients between circulating levels of fasting GLP-1 and the following variables: 1) conventional risk factors for cardiovascular disease (LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, HbA1c, presence of hypertension, and current smoking), and history of coronary artery disease; 2) measures of adiposity and insulin resistance (BMI, waist circumference, fasting blood glucose, insulin level, and HOMA-IR); and 3) metabolic risk scores (abdominal obesity, hypertension, high triglyceride and/or low HDL cholesterol, and glucose intolerance or diabetes) and MetS-related co-morbidity (hyper uric acidemia, fatty liver disease, chronic kidney disease, and sleep apnea syndrome). Participants having low metabolic scores (0, 1, or 2) was termed the pre-MetS whereas patients having high metabolic scores (3 or 4) were defined as MetS.

To evaluate the association of GLP-1 with MetS, we constructed multivariable logistic regression models to assess whether circulating GLP-1 was independently associated with MetS. We calculated the odds ratio for the presence of MetS in quartiles of GLP-1 with participants in the lowest quartile of GLP-1 considered the referent group. Adjustments were performed for age and

sex; and age, sex, and beta-blocker use. Two-sided *P*-values < 0.05 were considered significant.

Results

Clinical characteristics and metabolic variables

Sixty patients of MetS and 37 patients of pre-MetS with atherosclerosis-prone conditions participated in the study. The patients with MetS were older than pre-MetS patients but the proportion of women was not different between the groups (Table 1). In MetS patients, BMI was greater than in pre-MetS patients (average BMI 32.1 vs. 29.0, *P* = 0.015). Thirty-seven of patients (62%) with MetS were hypertension and used one or more antihyperten-

sive drugs. A half of the patients with MetS were treated with calcium-channel blockers. Twelve patients with MetS and three patients with pre-MetS were diagnosed IFG or type 2 diabetes. None of patients received antidiabetic drugs including insulin. Fasting plasma glucose levels were higher in patients with pre-MetS than with MetS (*P* = 0.025). Predictably, HDL cholesterol was lower in the patients with MetS compared with pre-MetS (*P* = 0.001). Thirty-eight of the patients with MetS were diagnosed dyslipidemia and 45% of the patients received statins whereas only 19% of the patients with pre-MetS used statins (*P* = 0.016). The proportion of participants who have previous and/or current coronary artery disease was sig-

Table 1: Participant characteristics (n = 97).

	MetS (n = 60)	Pre-MetS (n = 37)	<i>P</i> -value
Age (year)	52.8 ± 14.2	50.3 ± 16.6	0.494
Sex, female (%)	22 (36.7%)	17 (45.9%)	0.333
BMI (kg/m ²)	32.1 ± 6.5	29.0 ± 4.9	0.015
Waist circumference (cm)	103 ± 15	98 ± 11	0.093
Plasma glucose (mg/dL)	114 ± 28	130 ± 41	0.025
Plasma insulin (IU/mL)	33.0 ± 36.4	33.4 ± 37.5	0.961
HOMA-IR	4.8 ± 6.6	4.7 ± 7.0	0.944
LDL cholesterol (mg/dL)	129 ± 33	121 ± 36	0.366
HDL cholesterol (mg/dL)	50.5 ± 11.9	61.1 ± 12.4	0.001
Triglyceride (mg/dL)	235 ± 224	151 ± 128	0.200
HbA1c (%)	5.7 ± 0.9	5.8 ± 1.0	0.605
CRP (µg/dL)	254 ± 575	156 ± 226	0.323
Smoking, n (%)	14 (23.3%)	11 (29.7%)	0.484
Hypertension, n (%)	37 (61.7%)	20 (54.1%)	0.623
Diabetes/IFG, n (%)	21 (35.0%)	14 (37.8%)	0.658
Dyslipidemia, n (%)	38 (63.3%)	18 (48.6%)	0.236
Coronary artery disease, n (%)	13 (21.7%)	2 (5.4%)	0.027
Hyper uric acidemia	14 (23.3%)	10 (27.0%)	0.596
Fatty liver disease	10 (16.7%)	11 (29.7%)	0.102
Chronic kidney disease	5 (8.3%)	2 (5.4%)	0.627
OSAS, n (%)	4 (6.7%)	1 (2.7%)	0.416
Statin use, n (%)	27 (45.0%)	7 (18.9%)	0.016
Diuretic use, n (%)	12 (20.0%)	6 (16.2%)	0.658
β-blockers, n (%)	21 (35.0%)	13 (35.1%)	0.899
RAAS inhibitors, n (%)	10 (16.7%)	6 (16.2%)	0.985
Ca-channel blockers, n (%)	31 (51.7%)	14 (37.8%)	0.326
Aspirin, n (%)	21 (35.0%)	7 (18.9%)	0.117
Metabolic score (0, 1, 2, 3, and 4)	3.3 ± 0.5	1.5 ± 0.7	<0.001

Continuous variables are presented as mean ± SD whereas categorical variables are presented as counts and percentages. BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostatis model assessment; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; HbA1c, glycated haemoglobin; IFG, impaired fasting glucose; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; RAAS, rennin-angiotensin-aldosterone system; Ca-channel, calcium channel.

nificantly greater in patients with MetS than those in pre-MetS ($P = 0.027$). However, circulating levels of BNP, a useful biomarker for heart failure, did not differ between the 2 groups.

Circulating levels of GLP-1 are increased in MetS

As shown in Figure 1, the serum GLP-1 concentration was on average 28% higher in MetS patients (7.7 ± 1.9 ng/mL) compared to pre-MetS subjects (6.0 ± 1.6 ng/mL, $P < 0.001$). This difference remained significant after controlling for age and sex ($P = 0.010$). When the data from the patients with MetS and pre-MetS were combined, GLP-1 levels were similar in men (7.0 ± 2.0 ng/mL) and women (7.2 ± 2.0 ng/mL) ($P = 0.709$). We next compared patient groups on the basis of the number of MetS criteria that were concomitantly present (Figure 2). Serum GLP-1 levels elevated with increasing number of MetS components ($P < 0.001$; Figure 2A). Among MetS components, the presence of dyslipidemia (high triglyceride and/or low HDL cholesterol) was significantly related to circulating

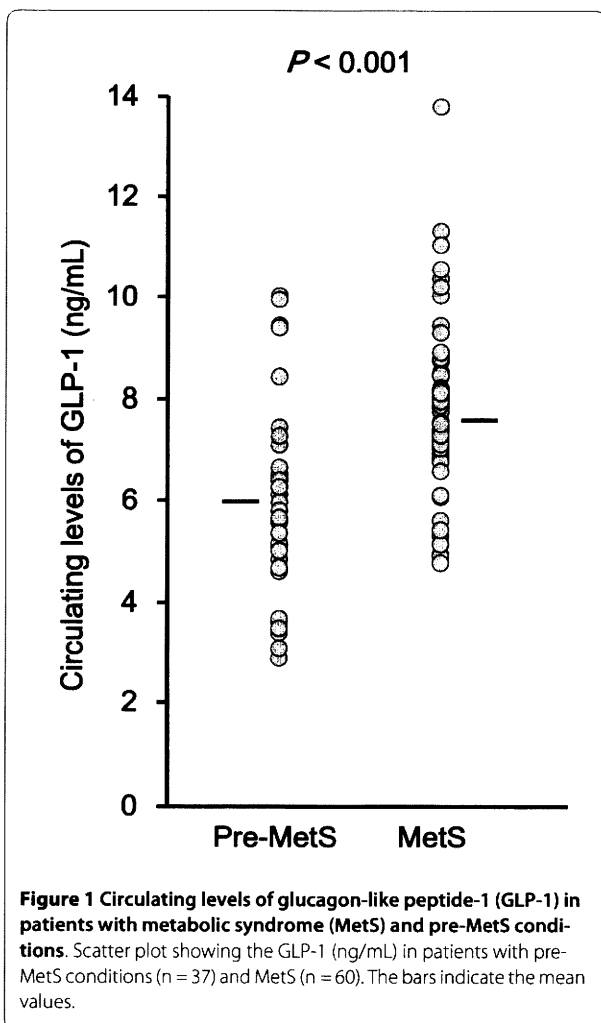


Figure 1 Circulating levels of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in patients with metabolic syndrome (MetS) and pre-MetS conditions. Scatter plot showing the GLP-1 (ng/mL) in patients with pre-MetS conditions ($n = 37$) and MetS ($n = 60$). The bars indicate the mean values.

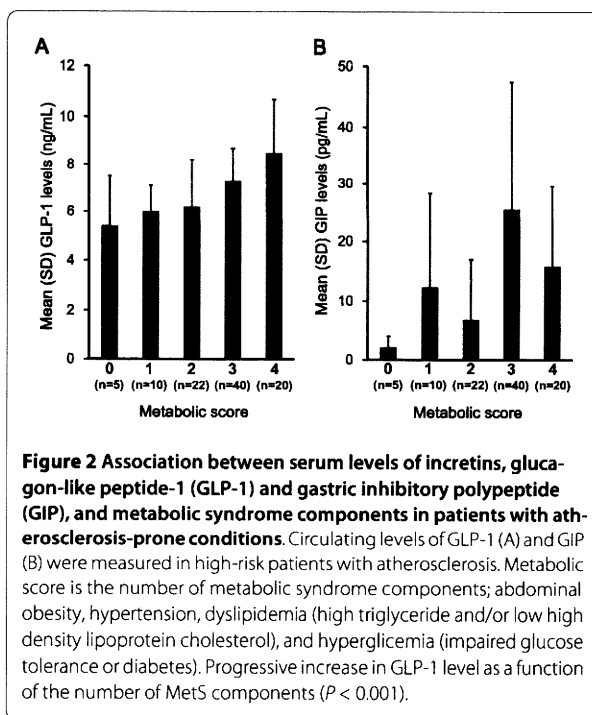


Figure 2 Association between serum levels of incretins, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and gastric inhibitory polypeptide (GIP), and metabolic syndrome components in patients with atherosclerosis-prone conditions. Circulating levels of GLP-1 (A) and GIP (B) were measured in high-risk patients with atherosclerosis. Metabolic score is the number of metabolic syndrome components; abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia (high triglyceride and/or low high density lipoprotein cholesterol), and hyperglycemia (impaired glucose tolerance or diabetes). Progressive increase in GLP-1 level as a function of the number of MetS components ($P < 0.001$).

levels of GLP-1. On the other hand, there was no correlation between the accumulation of MetS components and serum levels of GIP (Figure 2B).

Association of serum GLP-1 and GIP with clinical variables

Circulating GLP-1 positively correlated with fasting serum triglycerides, uric acid, and CRP, and inversely correlated with HDL cholesterol (Table 2). Above all, serum GLP-1 was powerfully associated with a useful biomarker for systemic inflammation, serum CRP ($r = 0.550$, $P = 0.026$). In addition, circulating levels of GIP were significantly associated with GLP-1 ($r = 0.383$, $P < 0.001$). Interestingly, serum GIP was positively correlated with serum levels of LDL cholesterol and hyper uric acidemia with or without medications. However, no significant correlation was observed between serum GIP and the statin or allopurinol usage. In addition, there was no correlation between serum GIP and MetS scores. Although each variable has a large dispersion, the serum GIP concentration was on average three times higher in MetS patients (19.0 ± 45.7 pg/mL) compared to pre-MetS subjects (6.5 ± 10.2 pg/mL) ($P = 0.034$).

Association of serum GLP-1 with the presence of MetS

In multivariable logistic regression analyses that adjusted for age and sex, circulating GLP-1 levels in the fourth quartile were significantly associated with higher odds ratios (OR) of having MetS (Table 3). This association remained significant after additional adjustment for statin use, history of coronary artery disease, and diuretic

Table 2: Spearman correlations between GLP-1, GIP, and selected variables in patients with MetS and pre-MetS conditions (n = 97).

	GLP-1 <i>r</i>	<i>P</i> -value	GIP <i>r</i>	<i>P</i> -value
Age (years)	0.004	0.145	0.009	0.938
Sex	0.202	0.046	-0.063	0.603
Waist	0.078	0.464	0.274	0.310
BMI	0.089	0.747	0.486	0.056
LDL cholesterol (mg/dL)	0.204	0.093	0.357	0.003
HDL cholesterol (mg/dL)	-0.229	0.049	-0.009	0.941
Triglyceride (mg/dL)	0.243	0.023	0.041	0.730
Smoking	0.118	0.326	-0.133	0.274
CRP (μg/dL)	0.550	0.026	-0.047	0.694
Plasma glucose (mg/dL)	0.064	0.554	-0.388	0.140
Plasma insulin (IU/mL)	0.069	0.571	0.088	0.499
HOMA-IR	-0.116	0.284	0.013	0.920
Diabetes/IFG	0.049	0.652	-0.132	0.278
HbA1c	-0.303	0.212	-0.029	0.810
Hypertension	0.059	0.589	0.197	0.099
Dyslipidemia	0.031	0.773	0.011	0.925
Coronary artery disease	0.093	0.391	-0.094	0.439
Hyper uric acidemia	0.133	0.219	0.276	0.019
Serum uric acid (mg/dL)	0.245	0.025	-0.023	0.849
Fatty liver disease	-0.054	0.618	-0.115	0.340
Chronic kidney disease	0.029	0.793	-0.046	0.703
OSAS	0.178	0.099	-0.014	0.908
Metabolic score	0.470	<0.001	0.157	0.189
GIP (pg/mL)	0.383	<0.001		

GLP-1, glucagon-like peptide-1; GIP, gastric inhibitory polypeptide; *r*, Spearman correlation coefficients; BMI, body mass index; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; CRP, C-reactive protein; HOMA-IR, homeostatis model assessment; IFG, impaired fasting glucose; HbA1c, glycated haemoglobin; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome.

use, with OR of 8.04 ($P = 0.015$) for the fourth GLP-1 quartile.

Discussion

The present study, to the best of our knowledge, is the first to report that circulating fasting levels of GLP-1 is associated with the accumulation in MetS components. Participants with MetS had higher mean GLP-1 levels than those without MetS and participants in the fourth quartiles for serum GLP-1 had markedly higher odds of MetS compared with those in the bottom quartile (Table 3). In addition, serum GLP-1 levels were increased in participants who had greater clustering of MetS components (Figure 2A). These associations were independent of adiposity or the presence of diabetes/IFG. Furthermore, serum GLP-1 was positively correlated with serum CRP.

These data suggested that MetS patients with elevated levels of GLP-1 are high-risk patients for cardiovascular disease, independent with the presence of diabetes. Gastrointestinal hormones (such as GLP-1 or GIP) that come under incretin, are secreted by intestine in response to nutrient ingestion [16]. Originally, it has been thought that they are gastrointestinal factors involved in post-ingestion augmented secretion of insulin by β cell of the pancreas [17]. According to previous literature, GLP-1 and GIP are both secreted within minutes ingestion and facilitate the rapid disposal of ingested nutrients [18]. GLP-1 promotes satiety and sustained GLP-1 receptor activation is associated with weight loss in both preclinical and clinical studies [19]. As shown in Figure 2A, circulating levels of GLP-1 were correlated with MetS score in patients with MetS. On the other hand, there was no sig-

Table 3: Association of serum GLP-1 with the presence of MetS: logistic regression analyses.

	OR (95% CI)			
	P value			
	First quartile	Second quartile	Third quartile	Fourth quartile
GLP-1 (ng/mL)	<5.7	5.7-7.2	7.2-8.2	>8.2
Unadjusted	1	0.68 (0.14-3.35) 0.643	3.67 (0.87-15.4) 0.076	5.16 (1.23-21.56) 0.025
Age adjusted	1	0.746 (0.15-3.86) 0.746	3.75 (0.89-15.9) 0.072	5.56 (1.30-23.9) 0.021
Fully adjusted	1	0.777 (0.13-4.56) 0.780	3.57 (0.72-17.7) 0.119	8.036 (1.50-42.9) 0.015

The fully adjusted model includes age, sex and body mass index. OR, odds ratios; CI, confidence interval; GLP-1, glucagon-like peptide-1.

nificant correlation between circulating GIP and the MetS score (Table 2). According to a previous report, circulating GIP was not elevated in diabetic patients [20]. One of the reasons why there was no correlation between circulating GIP and MetS component may be due to large dispersion of circulating GIP levels in these patients. Unfortunately, we don't have enough data to determine a role on elevated levels of circulating GIP in patients with MetS. In a previous report about GLP-1 or GIP infusion to human, GLP-1 is a physical incretin and more powerful than GIP [16]. Therefore, we focused on circulating levels of GLP-1 in the present study. Earlier reports showed that GIP receptor is expressed in cells, such as β cells of the pancreas, adipocytes, or osteoblastic cells, and it plays essential roles in reserving ingested nutrients within the body in each cell. It has been reported that the control of the GIP signal can lead to improvement of MetS [21-24]. According to a previous study using mice with an inactivated GIP receptor, the duodenal hormone GIP directly links over-nutrition to obesity [22]. In a previous animal model, double incretin receptor knockout mice (*Glp1r^{-/-}* and *Gipr^{-/-}*) fed a high-fat diet exhibited increased energy expenditure [24]. In recent studies, GLP-1 receptors are expressed in the pancreas, brain, heart, vasculature, lung, kidney, and gastrointestinal tract [17]. These data suggest that circulating levels of GLP-1 may affect to systemic metabolism in multiple organs including cardiovascular systems as a multifunctional hormone.

Recent studies have demonstrated that GLP-1 receptor agonists have wide-ranging cardiovascular actions, such as modulation of heart rate, blood pressure, vascular tone, and myocardial contractility [25]. Importantly, it appears that these agents may also have beneficial effects in the setting of cardiovascular disease. For example, GLP-1 has been found to exert cardioprotective actions in experimental models of dilated cardiomyopathy, hypertensive heart failure, and myocardial infarction. More-

over, preliminary clinical studies also indicate that GLP-1 infusion may improve cardiac contractile function in chronic heart failure patients with and without diabetes, and in myocardial infarction patients after successful angioplasty [26,27]. The precise mechanisms underlying the beneficial effects of GLP-1 in cardiac ischemia have yet to be established [25]. However, several experimental studies indicate that they occur independently of effects on glucose metabolism and may involve activation of cyclic guanosine monophosphate/cyclic adenosine monophosphate-dependent pathways and prosurvival kinases such as PI3K, Akt, glycogen synthase kinase-3 β , p70s6 kinase, ERK1/2, and p38 MAPK [28-33].

Although further basic mechanistic research together with clinical investigations and metaanalyses are required, GLP-1-related drug compounds could exert beneficial effects on not only diabetes but also the cardiovascular system in patients with MetS. Several studies have shown that the magnitude of nutrient-stimulated insulin secretion is diminished in subjects with type 2 diabetes, promoting investigation as to whether incretin secretion and/or incretin action is diminished in diabetic subjects [34]. Plasma levels of GIP appear normal to increased in subjects with type 2 diabetes, whereas meal-stimulated plasma levels of GLP-1 are modestly but significantly diminished in patients with impaired glucose tolerance and in subjects with type 2 diabetes [20,35]. Based on the results of this clinical study, significant differences were found in fasting serum levels of GLP-1 between the MetS group and the pre-MetS group. On the other hand, no significant differences in GLP-1 concentration between the diabetes/IFG group and the control (normal fasting glucose) group (data not shown). The reason of the difference may come from the diabetes/IFG group including only early stage diabetes patients untreated with antidiabetic agents but not moderate to severe diabetes patients treated with oral antidiabetic agents and/or insulin.

Although the mechanism of elevated levels of GLP-1 in MetS is largely unknown, secretion of GLP-1 mostly depends upon the specific nutrient composition of the meal, and it has been reported that a particular caloric threshold or nutrient delivery rate must be reached in order to trigger significant secretion [36]. Generally, MetS patients tend to have a binge-eating disorder and it may be one of the causes of elevated levels of GLP-1 in patients with MetS. Even though the results of the study revealed no significant differences in fasting insulin and HOMA-IR between the MetS group and the pre-MetS, the levels of fasting glucose were significantly increased in the MetS group. Thus, these results suggest that the accumulation of MetS components induces the elevation of serum GLP-1 accompanied by increased levels of CRP (Table 1). Based on these observations, it is thus possible that high levels of GLP-1 may exhibit predictive information for atherosclerosis in patients with MetS.

In the present study, we found serum GLP-1 to be independently associated with several components of MetS including adiposity (BMI) and dyslipidemia (lower HDL cholesterol and/or high triglyceride levels) (Table 2). In our speculation, the association of GLP-1 with higher triglyceride levels may be secondary to increased hepatic synthesis of triglycerides under influence of glucocorticoids, glucagon, and obesity and/or MetS-induced sympathetic nervous system activation [11].

Interestingly, fasting levels of GLP-1 were significantly lower in patients after gastric bypass surgery compared with morbidly overweight controls [37,38]. Gastric bypass causes rapid resolution of insulin resistance and improved insulin secretion, perhaps mediated in part by increased GLP-1 [39], even before major weight loss has been achieved [40]. Although our study cannot demonstrate causation, it is important to note that fasting levels of GLP-1 might be linked to improve insulin resistance in obese patients. In this respect, circulating GLP-1 may be a novel biomarker for improving insulin sensitivity in high-risk patients for cardiovascular disease.

Concerning the glucose metabolism, excess glucagon secretion, abnormally accelerated gastric emptying during hyperglycemia, obesity, and increased food intake all contribute to hyperglycemia [41]. The progressive impairment of β cell function and increased insulin demand as tissue becomes insulin resistance are core pathophysiological defects in the development of hyperglycemia in type 2 diabetes [42,43]. One of the major mechanisms of the genesis and progression of type 2 diabetes is progressive ectopic lipid deposition (e.g., in myocytes and hepatocytes, rather than in adipocytes), which induces insulin resistance, cell lipotoxicity, and diminished cell function, leading to metabolically inadequate insulin secretion [44]. Impaired release or action of GLP-1 increases excessive insulin secretion, and may play a role

in the development and/or progression of type 2 diabetes in patients with MetS [45,46]. Furthermore, postprandial GLP-1 response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans [47]. In a previous report, circulating levels of GLP-1 were decreased in patients with type 2 diabetes [31].

In a recent study, a GLP-1 analog was effective on obese patients compared to a previous anti-obese drug, orlistat. From these data, we speculate that elevating levels of GLP-1 in patients with MetS suggest the presence of systemic hyper GLP-1 concentration-induced "GLP-1 resistance" or "GLP-1 dysfunction" in those patients like as insulin resistance or leptin resistance (Figure 3). This new concept may shed further light upon the mechanisms involved in the GLP-1-inducing effect on the systemic metabolic disorder. In this point, treatment with GLP-1 mimetic agents, including DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogs, may be a novel therapeutic strategy for patients with not only diabetes but also MetS and atherosclerosis-prone conditions.

Conclusions

In summary, higher circulating levels of GLP-1 are associated with accumulations of MetS scores and systemic inflammation, independent of the presence of diabetes. Circulating GLP-1 may be a novel biomarker for high-risk patients with MetS, and further studies are warranted to assess its utility as a predictor of incident MetS and atherogenic conditions. Our findings may suggest a novel pathophysiological mechanism underlying over nutrition, elevated levels of circulating GLP-1, and metabolic syndrome.

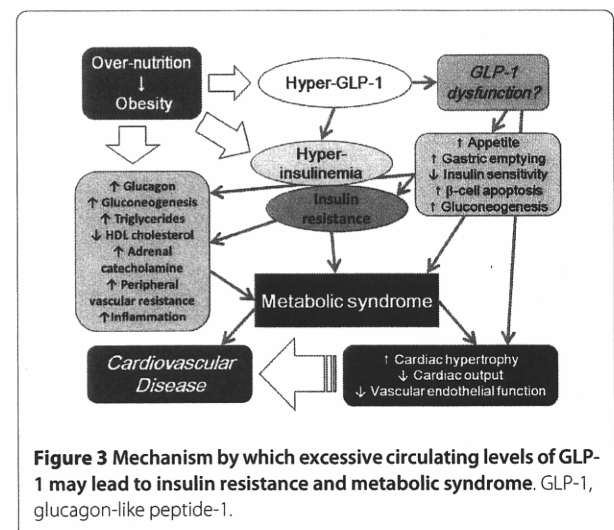


Figure 3 Mechanism by which excessive circulating levels of GLP-1 may lead to insulin resistance and metabolic syndrome. GLP-1, glucagon-like peptide-1.

Competing interests

MY- T has served as a consultant to Bayer Inc. regarding the development of drugs for the treatment of atherosclerosis. The remaining authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

MY- T participated in the design of the study and performed the statistical analysis. TT conceived of the study, and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. Other authors participated in enrolling patients in the study and discussion. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This work was partly supported by Grants 21790743 (MY- T) and 21790744 (to TT) from the Ministry of Education, Culture, Science and Technology of Japan.

Author Details

¹Department of Rehabilitation, Kitasato University School of Allied Health Sciences, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, 252-0373, Japan and

²Department of Cardioangiology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, 252-0374, Japan

Received: 26 March 2010 Accepted: 14 May 2010

Published: 14 May 2010

References

1. Grundy SM: **Metabolic syndrome pandemic.** *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2008, **28**(4):629-636.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F: **Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.** *Circulation* 2005, **112**(17):2735-2752.
3. Grundy SM: **Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007, **92**(2):399-404.
4. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH: **The metabolic syndrome.** *Endocrine reviews* 2008, **29**(7):777-822.
5. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: **The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men.** *JAMA* 2002, **288**(21):2709-2716.
6. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L: **Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system.** *The New England journal of medicine* 1996, **334**(6):374-381.
7. Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS: **Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals.** *Circulation* 2007, **115**(11):1345-1353.
8. Austin MA, Edwards KL: **Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes.** *Current opinion in lipidology* 1996, **7**(3):167-171.
9. Coutinho Tde A, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy PF II, Kullo JJ: **Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis.** *American journal of hypertension* 2007, **20**(1):83-89.
10. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Isnard Bagnis C: **Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome?** *The American journal of medicine* 2008, **121**(5):426-432.
11. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH Jr, Kullo JJ: **Plasma carboxy-terminal proavopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009, **94**(7):2558-2564.
12. Wang Z, Wang RM, Owji AA, Smith DM, Ghatei MA, Bloom SR: **Glucagon-like peptide-1 is a physiological incretin in rat.** *The Journal of clinical investigation* 1995, **95**(1):417-421.
13. Turtton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR: **A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding.** *Nature* 1996, **379**(6560):69-72.
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.** *Diabetologia* 1985, **28**(7):412-419.
15. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Shirahashi N, Kita T: **Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000.** *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2006, **13**(4):202-208.
16. Kreyman B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR: **Glucagon-like peptide-17-36: a physiological incretin in man.** *Lancet* 1987, **2**(8571):1300-1304.
17. Holst JJ: **The physiology of glucagon-like peptide 1.** *Physiological reviews* 2007, **87**(4):1409-1439.
18. Baggio LL, Drucker DJ: **Biology of incretins: GLP-1 and GIP.** *Gastroenterology* 2007, **132**(6):2131-2157.
19. Bray GA: **Gastrointestinal hormones and weight management.** *Lancet* 2009, **374**(9701):1606-16.
20. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ: **Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients.** *Diabetes* 2001, **50**(3):609-613.
21. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, Niwa H, Ban N, Ihara Y, Kubota A, Fujimoto S, Kajikawa M, Kuroe A, Tsuda K, Hashimoto H, Yamashita T, Jomori T, Tashiro F, Miyazaki J, Seino Y: **Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999, **96**(26):14843-14847.
22. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y: **Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity.** *Nature medicine* 2002, **8**(7):738-742.
23. Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, Bessho K, Li M, Amizuka N, Sato M, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Oiso Y, Seino Y: **Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion.** *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)* 2006, **20**(7):1644-1651.
24. Hansotia T, Maida A, Flock G, Yamada Y, Tsukiyama K, Seino Y, Drucker DJ: **Extrapancratic incretin receptors modulate glucose homeostasis, body weight, and energy expenditure.** *The Journal of clinical investigation* 2007, **117**(1):143-152.
25. Grieve DJ, Cassidy RS, Green BD: **Emerging cardiovascular actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1: potential therapeutic benefits beyond glycaemic control?** *British journal of pharmacology* 2009, **157**(8):1340-1351.
26. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, Shannon RP: **Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion.** *Circulation* 2004, **109**(8):962-965.
27. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, Hentosz T, Magovern GJ Jr, Maher TD, Dean DA, Bailey SH, Marrone G, Benckart DH, Elahi D, Shannon RP: **Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting.** *The American journal of cardiology* 2007, **100**(5):824-829.
28. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM: **Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury.** *Diabetes* 2005, **54**(1):146-151.
29. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM: **Myocardial ischaemia-reperfusion injury is attenuated by intact glucagon like peptide-1 (GLP-1) in the in vitro rat heart and may involve the p70s6K pathway.** *Cardiovascular drugs and therapy/sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2007, **21**(4):253-256.
30. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, Bolukoglu H, Poornima I, Shen YT, Shannon RP: **Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts.** *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2006, **317**(3):1106-1113.
31. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M: **Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways.** *Circulation* 2008, **117**(18):2340-2350.

32. Xie Y, Wang SX, Sha WW, Zhou X, Wang WL, Han LP, Li DQ, Yu DM: **Effects and mechanism of glucagon-like peptide-1 on injury of rats cardiomyocytes induced by hypoxia-reoxygenation.** *Chinese medical journal* 2008, **121**(21):2134-2138.
33. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, Baggio LL, Henkelman RM, Husain M, Drucker DJ: **GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice.** *Diabetes* 2009, **58**(4):975-983.
34. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W: **Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1986, **63**(2):492-498.
35. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hillsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, Holst JJ: **Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001, **86**(8):3717-3723.
36. Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, Schafer T, Wank U, Arnold R, Goke B: **Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans.** *The Journal of clinical investigation* 1996, **97**(1):92-103.
37. Borg CM, le Roux CW, Ghatti MA, Bloom SR, Patel AG, Aylwin SJ: **Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety.** *The British journal of surgery* 2006, **93**(2):210-215.
38. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, Schneider BE, Holst JJ, Patti ME: **Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007, **92**(12):4678-4685.
39. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatti MA, Patel AG, Bloom SR: **Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters.** *Annals of surgery* 2006, **243**(1):108-114.
40. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, Knowles G, Stubbs RS: **Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study.** *Obesity surgery* 2005, **15**(4):474-481.
41. Fisman EZ, Tenenbaum A: **A cardiologic approach to non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart disease.** *Cardiovascular diabetology* 2009, **8**:38.
42. Gallwitz B: **The fate of Beta-cells in type 2 diabetes and the possible role of pharmacological interventions.** *Rev Diabet Stud* 2006, **3**(4):208-216.
43. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM: **Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use.** *The American journal of medicine* 2009, **122**(6 Suppl):S37-50.
44. Unger RH: **Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention.** *JAMA* 2008, **299**(10):1185-1187.
45. Krentz AJ, Patel MB, Bailey CJ: **New drugs for type 2 diabetes mellitus: what is their place in therapy?** *Drugs* 2008, **68**(15):2131-2162.
46. Meyer JM, Stahl SM: **The metabolic syndrome and schizophrenia.** *Acta psychiatrica Scandinavica* 2009, **119**(1):4-14.
47. Pannaciuoli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, Krakoff J: **Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans.** *NeuroImage* 2007, **35**(2):511-517.

doi: 10.1186/1475-2840-9-17

Cite this article as: Yamaoka-Tojo *et al.*, Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease *Cardiovascular Diabetology* 2010, **9**:17

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



原 著

動脈硬化を有する生活習慣病患者の Non-HDL コレステロール / HDL コレステロールは機能的動脈硬化度を反映する

亀川大輔¹⁾ 鈴木秀俊¹⁾ 山本壱弥¹⁾ 石井 玲¹⁾
松本卓哉¹⁾ 堀田一樹¹⁾ 原美弥子¹⁾ 清水良祐¹⁾
小倉 彩¹⁾ 高平尚伸¹⁾ 松永篤彦¹⁾ 増田 卓¹⁾

要旨

Non-HDL コレステロール (NHDL-C) / HDL コレステロール (HDL-C) を算出し、NHDL-C / HDL-C が血管内プラークの程度と機能的動脈硬化度の双方を包括的に評価できる指標となり得るか否かについて検討した。対象は、生活習慣病患者のうち、動脈硬化性病変が重度とされる LDL コレステロール (LDL-C) / HDL-C ≥ 2.0 を示す患者 92 例とした。方法は、エルゴメータ運動負荷試験を用いて、動脈硬化促進因子と機能的動脈硬化度を測定し、NHDL-C / HDL-C との関係を検討した。NHDL-C / HDL-C は、血管内プラークの指標である頸動脈内膜中膜複合体肥厚と機能的動脈硬化度の双方と正の相関を、血管内皮機能を反映するトロンボモジュリンとも正の相関を示した。NHDL-C / HDL-C は、血管内プラークと機能的動脈硬化度の両面から動脈硬化の重症度を反映する指標であることが示された。

キーワード Non-HDL コレステロール, 動脈硬化, 生活習慣病

はじめに

動脈硬化の危険因子の1つとして脂質代謝異常が挙げられ、動脈硬化の進展予防には脂質管理が極めて重要であると考えられている¹⁾。動脈壁への過剰なコレステロールの蓄積を基盤としたアテローム性動脈硬化症は、プラークの生成や動脈壁の伸展性低下という2つの病態を形成し、その進行は冠動脈疾患の発症に関与する。この動脈におけるプラーク生成を客観的に評価する指標として、LDL コレステロール (LDL-C) と HDL コレステロール (HDL-C) から算出される LDL-C / HDL-C が推奨されている²⁾。LDL-C / HDL-C は、プラークが血管内腔を占拠する割合、すなわちプラーク占拠率との間に正の相関が認められることが示され、脂質管理では LDL-C / HDL-C を定量的に評価することの有用性が明らかになった³⁾。

一方、最近の臨床研究によって、Non-HDL コレステロール (NHDL-C) も、新たな脂質管理の指標として提案されている。この NHDL-C は、総コレステロールと HDL-C の値から簡便に算出でき、コレステロール中に

含まれる動脈硬化惹起性の強いリポ蛋白 B の動態を総合的に反映する指標と考えられている⁴⁾。さらに、鈴木らは急性心筋梗塞患者において NHDL-C の値が高値であると運動に対する動脈壁の伸展性(機能的動脈硬化度)が低下することを報告した⁵⁾。このように、LDL-C / HDL-C がアテローム性動脈硬化のプラーク生成を、NHDL-C が動脈伸展性の低下を反映することで、それぞれに対する客観的な評価が可能となった。しかし、これら2つの病態を包括的に評価する指標は未だ存在しない。

そこで、我々は LDL-C / HDL-C と NHDL-C の両面の特性を併せ持つ指標として NHDL-C / HDL-C を算出し、この NHDL-C / HDL-C が表す特性と生活習慣病患者の動脈硬化の病態との関係について検討した。

対 象

北里大学病院の内科外来に通院し、トレッドミル運動負荷試験が実施された生活習慣病患者のうち、動脈硬化指数 LDL-C / HDL-C の基準値で重度な動脈硬化性病変を示す「LDL-C / HDL-C ≥ 2.0 」の患者 92 例(男性 69 例, 女性 23 例, 年齢 62.3 ± 8.8 歳)を対象とした。重篤な心不全や心筋虚血を有する患者、中枢神経疾患や骨関節疾患を有する患者は対象から除外した。本研究を施行

1) 北里大学大学院医療系研究科
(受付日 2010年1月20日/受理日 2010年4月16日)

するにあたり、主治医より患者に十分な説明を行い同意を得た上で、患者の人権と守秘義務に十分配慮した。

方 法

1. 患者背景因子

患者背景因子として、年齢、性別、安静時の血圧と心拍数、Body Mass Index (BMI)、生活習慣病の種類(高血圧症：HT、糖尿病：DM、脂質異常症：DL)を診療録より調査した。糖代謝の指標として空腹時血糖(FPG)とヘモグロビンA1C (HbA1c)を測定し、脂質代謝の指標として空腹時の血清総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、LDL-C、HDL-Cを測定した。さらに、TCとHDL-Cからnon-HDLコレステロール(NHDL-C)を式1より算出し、またLDL-C/HDL-CとNHDL-C/HDL-Cを算出した。

$$\text{NHDL-C (mg/dL)} = \text{TC(mg/dL)} - \text{HDL-C (mg/dL)} \dots (\text{式1})$$

2. 血管内皮機能と器質的動脈硬化

血管内皮機能の指標として、安静時の血清高感度C反応性蛋白(hsCRP)、トロポモジュリン(TM)、フォンヴィレブランド因子(vWF)を測定した⁵⁾。器質的動脈硬化の指標として、血管超音波検査から頸動脈内膜中膜複合体肥厚(intima-media thickness：IMT)を測定した。

3. 機能的動脈硬化度

機能的動脈硬化度は、運動負荷に対する動脈伸展性の程度で評価した。すなわち、15分間の安静臥床をとった後に、formPWV/ABI(日本COLIN)を用いて安静時の上腕一足首脈波伝播速度(Pulse Wave Velocity：PWV)を測定した。続いて、自転車エルゴメータ(BE-360、フクダ電子)による運動負荷を行った後に10分間の安静臥位をとり、再び運動負荷後のPWVを測定した。式2を用いて運動負荷前に対する運動負荷後のPWVの変化量(Δ PWV)を算出し、動脈伸展性を表す Δ PWVを機能的動脈硬化度の指標とした⁵⁾。

$$\Delta \text{PWV (cm/sec)} = \text{運動負荷後PWV (cm/sec)} - \text{運動負荷前PWV (cm/sec)} \dots (\text{式2})$$

自転車エルゴメータによる運動負荷プロトコルは、心電図モニター下で3分間のウォーミングアップの後、初めの3分間でトレッドミル運動負荷試験より得られた最高心拍数の75%(target heart rate：THR)に達するまで負荷強度を漸増させた。THRの運動を10分間継続した後、3分間のクールダウンを行って運動負荷を終了した。運動負荷中は1分毎に血圧と心拍数を測定し、5分毎に自覚的運動強度と自覚症状を確認した。

4. 自律神経活動の指標

自律神経活動は、トレッドミル運動負荷試験における最高心拍数と負荷終了1分後の心拍数の差からheart rate recovery(HRR)を求め、副交感神経活動の指標とした⁵⁾。さらに、自転車エルゴメータ運動負荷前の安静時と負荷後10分間の安静臥床の後に、血漿ノルアドレナリン(NA)を測定し、NAの変化量(Δ NA)を交感神経活動の指標とした(式3)。

$$\Delta \text{NA (pg/mL)} = \text{運動後NA (pg/mL)} - \text{運動前NA (pg/mL)} \dots (\text{式3})$$

統計学的解析

脂質代謝の指標と動脈硬化の指標との間の関係は、Pearsonの積率相関係数を用いて検討した。統計解析にはSPSS11.0J for Windowsを使用し、危険率5%未満を有意水準とした。

結 果

1. 患者特性

患者特性を表1に示す。対象患者の75%が高血圧症を有し、48%が糖尿病を、43%が脂質異常症を有していた。IMTは 0.9 ± 0.4 mmと正常範囲を示したが、PWVは同年代の平均値が1,400~1,500cm/secであるのに対して $1,631 \pm 310$ cm/secと高値を示した。

2. 器質的動脈硬化と脂質代謝指標

NHDL-CとIMTとの関係を図1に示す。NHDL-CとIMTの間には有意な相関を認めなかった。

NHDL-C/HDL-CとIMTとの関係を図2に示す。

表1 患者特性

年齢	(歳)	62.3 \pm 8.2
性別	(男/女)	69/23
収縮期血圧	(mmHg)	131 \pm 15
拡張期血圧	(mmHg)	79 \pm 9
心拍数	(beats/min)	66 \pm 11
body mass index	(kg/m ²)	24.6 \pm 2.7
合併症	(%)	
—高血圧症	(有：無)	75：25
—糖尿病	(有：無)	48：52
—脂質異常症	(有：無)	43：57
空腹時血糖	(mg/dL)	124 \pm 50
ヘモグロビンA1C	(%)	6.3 \pm 1.4
総コレステロール	(mg/dL)	218 \pm 35
中性脂肪	(mg/dL)	169 \pm 151
LDLコレステロール	(mg/dL)	142 \pm 30
HDLコレステロール	(mg/dL)	52 \pm 12
高感度C反応性蛋白	(μ g/dL)	169 \pm 286
フォン・ヴィレブランド因子	(%)	162 \pm 55
PWV	(cm/sec)	1,631 \pm 310

Mean \pm SD, PWV：脈波伝搬速度。

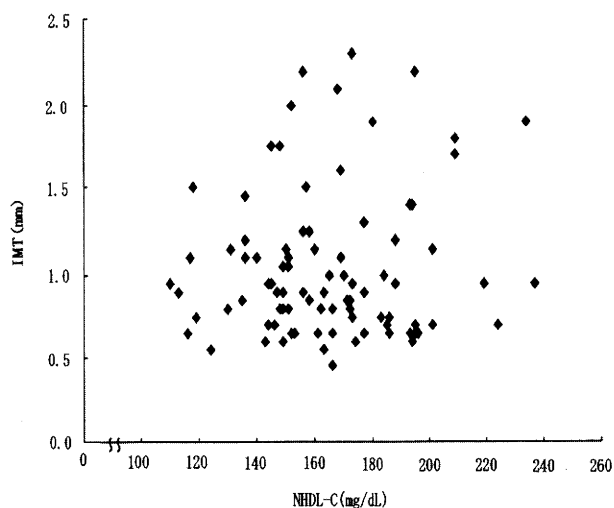


図1 HDL-CとIMTとの関係

IMT：頸動脈内膜中膜複合体肥厚，NHDLC：Non-HDL コレステロール。

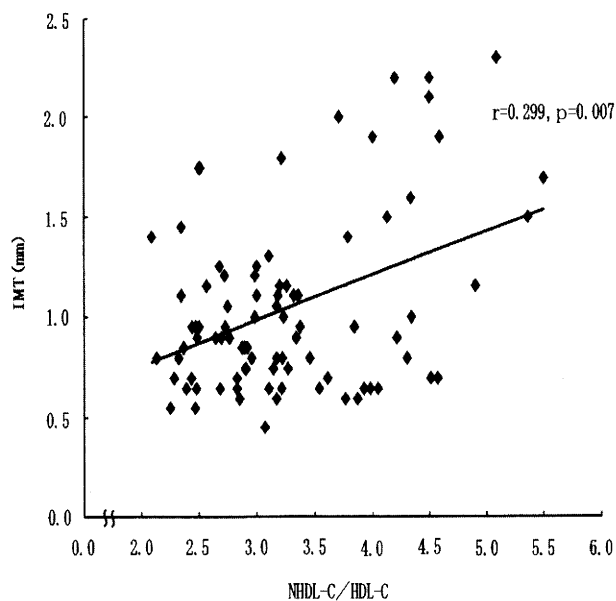


図2 NHDLC / HDL-CとIMTとの関係

IMT：頸動脈内膜中膜複合体肥厚，NHDLC：Non-HDL コレステロール，HDL-C：HDL コレステロール。

NHDLC / HDL-CとIMTの間には正の相関を認めた ($r = 0.299, p = 0.007$)。

3. 機能的動脈硬化と脂質代謝指標

NHDLCと Δ PWVとの関係を図3に示す。NHDLCと Δ PWVの間には正の相関を認めた ($r = 0.227, p = 0.032$)。

LDL-C / HDL-Cと Δ PWVとの関係を図4に示す。LDL-C / HDL-Cと Δ PWVの間には有意な相関を認めなかった。

NHDLC / HDL-Cと Δ PWVとの関係を図5に示す。NHDLC / HDL-Cと Δ PWVの間には正の相関を認めた ($r = 0.303, p = 0.005$)。

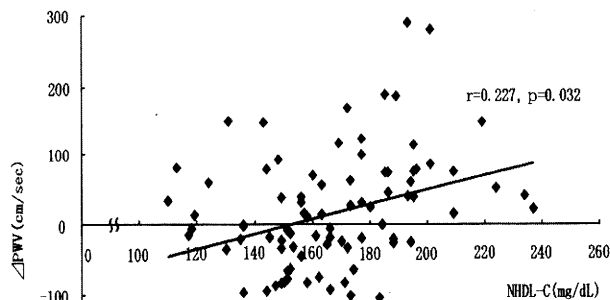


図3 NHDLCと Δ PWVとの関係

PWV：脈波伝搬速度， Δ PWV：運動負荷前PWVに対する負荷後PWV。
NHDLC：Non-HDL コレステロール。

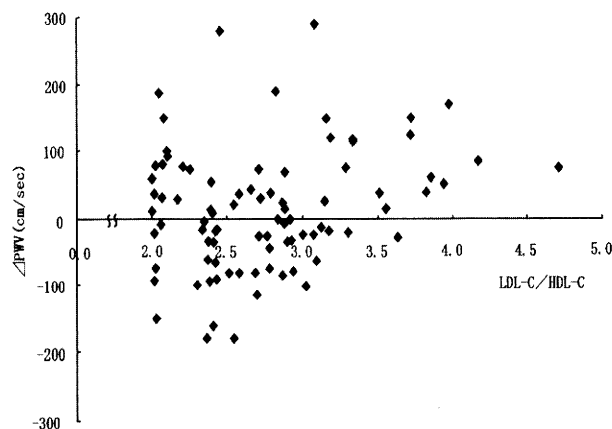


図4 LDL-C / HDL-Cと Δ PWVとの関係

PWV：脈波伝搬速度， Δ PWV：運動負荷前PWVに対する負荷後PWV。
LDL-C：LDL コレステロール，HDL-C：HDL コレステロール。

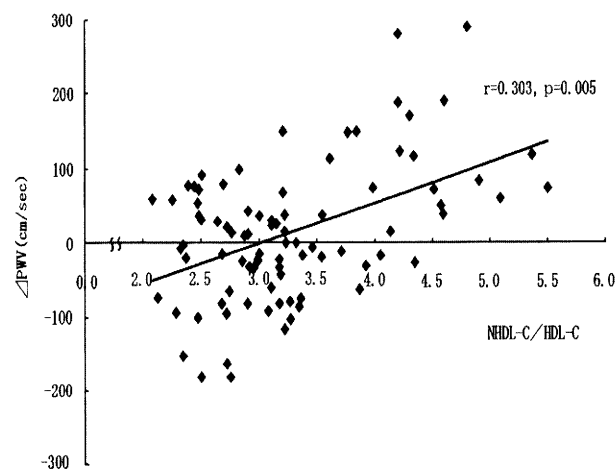


図5 NHDLC / HDL-Cと Δ PWVとの関係

PWV：脈波伝搬速度， Δ PWV：運動負荷前PWVに対する負荷後PWV。
NHDLC：Non-HDL コレステロール，HDL-C：HDL コレステロール。

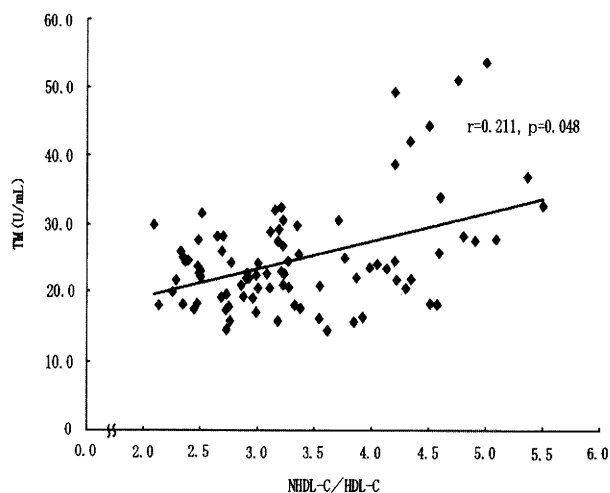


図6 NHDL-C/HDL-CとTMとの関係

TM：トロンボモジュリン，NHDL-C：Non-HDLコレステロール，
HDL-C：HDLコレステロール。

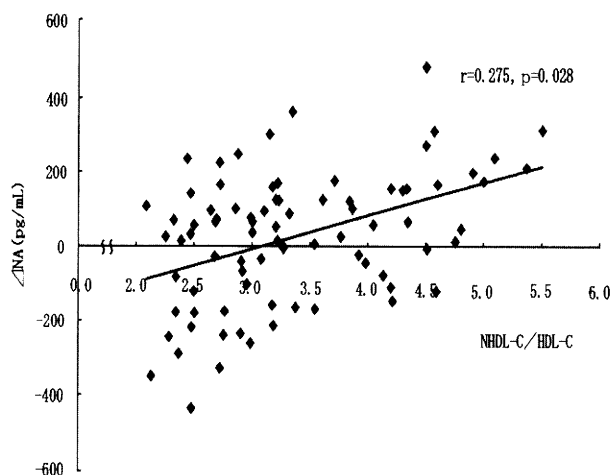


図7 NHDL-C/HDL-CとΔNAとの関係

NA：血漿ノルアドレナリン濃度，ΔNA：運動負荷前NAに対する運動負荷後NA。
NHDL-C：Non-HDLコレステロール，HDL-C：HDLコレステロール。

4. 血管内皮機能と脂質代謝指標

NHDL-C/HDL-CとTMとの関係を図6に示す。NHDL-C/HDL-CとTMとの間には正の相関を認めた ($r = 0.211$, $p = 0.048$)。

5. 自律神経活動と脂質代謝指標

NHDL-C/HDL-CとΔNAとの関係を図7に示す。NHDL-C/HDL-CとΔNAの間には正の相関を認めた ($r = 0.275$, $p = 0.028$)。

考 察

動脈硬化は、動脈の器質的な変化と機能的な変化によって特徴づけられ、動脈硬化に起因する疾患の管理・治療には、その動脈硬化の特徴を把握することが重要と考

えられる²⁾。LDL-C/HDL-Cは血管内プラークの進展を反映し、脂質管理において重要な指標とされている。しかし、本研究ではLDL-C/HDL-CはΔPWVとの間に正の相関が認められなかったため、LDL-C/HDL-Cは機能的動脈硬化度を反映しないと思われた。一方、NHDL-CはΔPWVとの間に正の相関が認められたが、IMTの間には相関が認められなかった。これは、NHDL-Cは機能的動脈硬化を反映するが、血管内プラークに代表される器質的な動脈硬化は反映しないと考えられた。一方、NHDL-C/HDL-Cは、ΔPWVとIMTの両者に対し正の相関が認められたことから、NHDL-C/HDL-Cは血管内プラークの進展と機能的動脈硬化度の双方を反映する指標であることが示された。

生活習慣病に共通する病態として、催動脈硬化作用を発揮する血管内皮障害や酸化ストレスが知られている⁶⁾。血管内皮障害は、血管内皮への慢性的なストレスによる血管内皮の炎症を惹起し¹⁾、酸化ストレスは、LDL-Cをより動脈硬化促進性の強い酸化LDL-Cに変化させる⁷⁾。本研究では、NHDL-C/HDL-Cが血管内皮障害の程度を表すTMと正の相関を示したことから、NHDL-C/HDL-Cは血管内皮障害の程度を反映することが示された。また、NHDL-CはLDL-C以外の催動脈硬化作用の高いリポ蛋白Bなどを含むことから、NHDL-C/HDL-Cは動脈硬化の進展ををより総合的に判断できる指標であると思われた。

一方、生活習慣病患者には自律神経活動の不均衡が生じており、この自律神経活動の不均衡は、それ自体が動脈硬化の促進因子であることが知られている⁹⁾。鈴木らはNHDL-Cの値が高値である急性心筋梗塞患者においても、自律神経活動の不均衡が生じていると報告した⁵⁾。本研究では、NHDL-C/HDL-CとΔNAとの間に正の相関が認められたことから、NHDL-C/HDL-Cは脂質代謝異常による動脈硬化の促進を反映するとともに、自律神経活動の不均衡に基づく動脈硬化の進展を合わせて評価できる指標と考えられた。

今後は、NHDL-C/HDL-Cを広く臨床応用するため、動脈硬化性病変の軽度な患者に対してもその有用性を確認し、さらに生活習慣病患者におけるNHDL-C/HDL-Cと動脈硬化の進行や予後とを対比することが必要であると思われた。以上から、NHDL-C/HDL-Cは、動脈硬化の病態である器質的な病変と機能的な変化の双方を反映し、動脈硬化を包括的に判断することが可能になると思われた。すなわち、NHDL-CやLDL-C/HDL-Cを用いて血管内プラークで代表される器質的動脈硬化を評価する場合には、NHDL-C/HDL-Cを併用することによって機能的動脈硬化度も同時に評価され、動脈硬化の重症度をより正確に判断できると考えられた。

文 献

- 1) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007, 日本動脈硬化学会編, 日本動脈硬化学会, 2007.
- 2) 倉林正彦: 動脈硬化の進展抑制・退縮を目指した治療戦略. *Pharma Medica* 25: 77-80, 2007.
- 3) Nicholls SJ, *et al.*: Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 297: 499-508, 2007.
- 4) 林 俊之・他: small dense LDL 濃度は血清アポBと強く相関する: non-HDL コレステロール, LDL コレステロールとの比較. *臨床病理* 54(6): 569-575, 2006.
- 5) 鈴木秀俊・他: 急性心筋梗塞患者の動脈伸展性と血管内皮障害に対する non-HDL コレステロールの関与について. *臨床理学療法研究* 26: 25-29, 2009.
- 6) 野間玄督・他: 病態と血管内皮機能. *分子心血管病* 10: 51-58, 2009.
- 7) 横山光弘・他: 酸化ストレスと心血管病. 日本医学出版, 2007.
- 8) 金子知代・他: 血管の生理と病態モデル3.酸化ストレスと血管障害. *血管医学* 8: 87-94, 2007.
- 9) 大久典子・他: 2型糖尿病の自律神経障害と動脈硬化症. *臨床病理* 54(5): 453-457, 2006.

心血管病患者における禁煙宣言の受容は 退院後の再喫煙予防において重要な因子となる

Accepting the smoking cessation declaration is essential for patients with cardiovascular disease to prevent smoking resumption after hospital discharge

かわの まり *1, ますだ たかし *2, かみやけんたろう *1, たかはしゆみ *1, みい だかずまさ *1, やまもとしゅうへい *3, ほったかずき *3
河野真理*1, 増田 卓*2, 神谷健太郎*1, 高橋由美*1, 見井田和正*1, 山本周平*3, 堀田一樹*3
きむらまさひこ *2, まつながあつひこ *2, のだちはる *4, いずみ とおる *4
木村雅彦*2, 松永篤彦*2, 野田千春*4, 和泉 徹*4

*1 北里大学病院 心臓リハビリテーション室, *2 北里大学 医療衛生学
*3 北里大学大学院 医療系研究科, *4 北里大学医学部 循環器内科学

抄 録

【目 的】心血管病で入院した喫煙習慣のある患者が、退院後に再喫煙するか否かを予測する因子について検討した。
【方 法】入院中の心血管病患者 40 名を対象に禁煙支援を行い、退院後 3 ヶ月まで禁煙した患者と再喫煙した患者を比較した。入院中にプリンクマン指数と喫煙開始年齢を評価し、禁煙宣言の受容を促した。また入院中と退院後に、タバコ依存症スクリーニング、ファガストロームニコチン依存度テスト、禁煙セルフエフィカシーを評価した。
【結 果】再喫煙に関する因子として、禁煙宣言受容の有無、集中治療室への入室の有無、喫煙開始年齢、職業、禁煙セルフエフィカシーが抽出された（それぞれ $p < 0.05$ ）。
【結 論】禁煙支援において、入院中に行う禁煙宣言は患者の禁煙継続に直接関与するため、その受容の有無は退院後の禁煙支援に際して有用な指標になると考えられた。
(心臓リハビリテーション (JJCR) 15 (2) : 301-305, 2010)

Key words : 禁煙, 禁煙宣言, 患者支援, 心臓リハビリテーション

はじめに

喫煙は、高血圧症や糖尿病、脂質異常症と並んで虚血性心疾患の 4 大危険因子の一つであり、本邦で発表されたコホート研究では、喫煙者は非喫煙者と比較して虚血性心疾患による死亡が、男性で 1.41 倍、女性で 2.72 倍の相対危険度であることが示された¹⁾。また、NIPPON DATA80 では、喫煙者が禁煙をして、それを継続すると虚血性心疾患の死亡リスクが、元々喫煙をしていない者の死亡リスクと同程度まで低下することが示された²⁾。加えて、欧米の報告では、冠動脈バイパス術後に禁煙した患者は、術後も喫煙を続けた患者に比べて心筋梗塞の再発率が半減し、再手術の割合も 70% 減少したことが示された³⁾。また、公共の場での禁煙条例の施行は、心筋梗塞の発症率を顕著に低下させることが系統的

レビューにより明らかとなり⁴⁾、受動喫煙の予防も心臓リハビリテーションにおける重要な教育事項であることが改めて確認された。このように、禁煙は循環器疾患における重要な治療手段と考えられるが、一方では、これらの患者の再喫煙率は 25~70% と高いことが明らかとなっている⁵⁾。米国心臓学会の学術宣言には、心臓リハビリテーションの構成要素の一つとして禁煙治療が含まれているが、本邦における心臓リハビリテーションの研究において、禁煙に関する論文数は運動療法のそれと比べて著しく少ないのが現状である。

北里大学病院の心臓リハビリテーションでは、日本循環器学会のガイドラインに基づいて禁煙支援を積極的に行っているが、退院後に再び喫煙する患者が散見され、それらの患者に対する介入方法は未だ十分に確立していない。そこで、本研究は、循環器疾患で入院した喫煙習

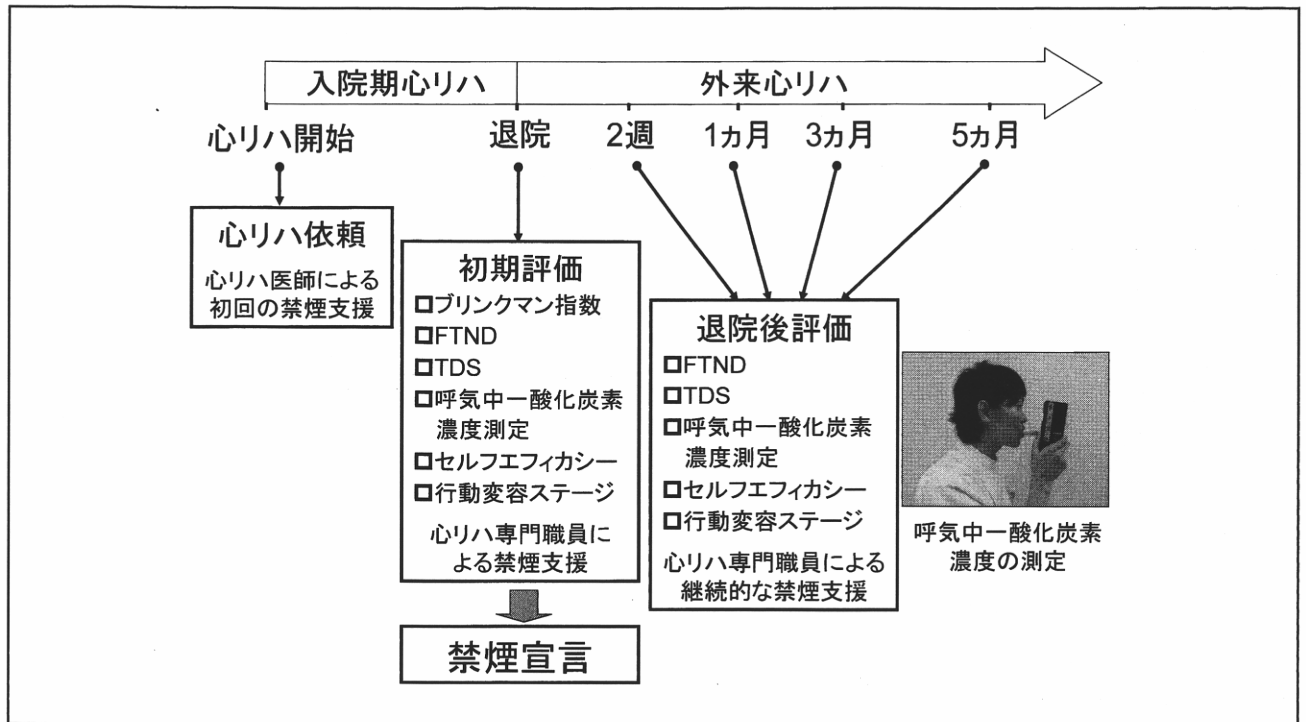


図1 心臓リハビリテーションにおける禁煙支援プログラムの概要
 心リハ：心臓リハビリテーション，FTND：The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence
 TDS：The Tobacco Dependence Screener

慣のある患者が、退院後に再び喫煙するか否かを予測する因子について検討した。

対象および方法

本研究の実施にあたって、北里大学病院倫理委員会の指針を順守し、対象者の個人情報保護に十分配慮した。

北里大学病院に2008年4月～2009年3月に入院し心臓リハビリテーションが処方された患者342例のうち、入院前の1年間に喫煙習慣のあった心血管病患者40例(58.8 ± 10.9歳)を対象とした。対象者のうち、入院中の禁煙を退院後3ヵ月まで継続できた患者を禁煙継続群、退院後に禁煙を継続できなかった患者を再喫煙群として2群に分類した。本研究における再喫煙の定義は、退院後に一度でも再喫煙した場合、または呼気一酸化炭素濃度が7ppm以上を示した場合とした。心臓リハビリテーション処方時に、患者背景因子に加えて、喫煙開始年齢、1日あたりの喫煙本数、プリンクマン指数、家庭や職場での禁煙環境、禁煙経験の有無、タバコ依存症スクリーニング(TDS：Tobacco Dependence Screener)⁶⁾、ファガストロームニコチン依存度テスト(FTND：Fagerstrom Test for Nicotine

Dependence)⁷⁾、禁煙に対するセルフエフィカシー⁸⁾を調査した。喫煙状況の評価のために、退院の2週間後、1ヵ月後、3ヵ月後、5ヵ月後には、喫煙状況とTDS、FTND、禁煙セルフエフィカシーを調査し、さらに呼気一酸化炭素濃度を測定した。禁煙に対するセルフエフィカシーは、喫煙者がタバコをやめることについてどの程度自信をもっているかを質問し、禁煙に対して「全く自信がない」から「大いに自信がある」までを0%から100%までとして回答し、禁煙に対する自己効力感を評価するものである。なお、禁煙セルフエフィカシーの評価に際しては、禁煙治療のための標準手順書第3版の帳票3を用いた⁸⁾。

北里大学病院における禁煙支援プログラムの概要を図1に示す。禁煙支援は、日本循環器学会の禁煙ガイドライン(2003～2004年度)に基づき、心臓リハビリテーションの医師、看護師、理学療法士が入院中ならびに退院後に実施した。実施に際しては、患者の支援者にも同席を求め、日本循環器学会の禁煙パンフレットを用いて行った。入院中は、患者には可能なかぎり禁煙宣言に署名するように勧めた。禁煙宣言は、患者が禁煙開始の意思を書面にて明らかにし、禁煙の意思をより強固にする