

対象は男性 114 名、女性 165 名の合計 279 名、平均年齢は 56.9 ± 15.3 歳であった。平均 BMI は $22.6 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ 、平均収縮期血圧は $128 \pm 20 \text{ mmHg}$ 、平均拡張期血圧は $75 \pm 11 \text{ mmHg}$ 、平均 BNP は $18.2 \pm 18.1 \text{ pg/ml}$ 、平均シスタチン C は $0.86 \pm 0.17 \text{ mg/l}$ 、平均 eGFR は $75.3 \pm 14.2 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、平均アディポネクチンは $11.8 \pm 5.8 \mu\text{g/ml}$ 、平均高分子量アディポネクチンは $4.45 \pm 2.81 \mu\text{g/ml}$ であった。BNP は年齢 ($r=0.42$)、収縮期血圧 ($r=0.23$)、アディポネクチン ($r=0.30$)、高分子量アディポネクチン ($r=0.27$) と有意な正の相関を示し、BMI ($r=-0.16$) と有意な負の相関を示した。重回帰分析において BNP を目的変数としたところ、年齢、アディポネクチン、尿中 8-OHdG、尿中アルブミン・クレアチニン比が独立した説明変数となっていた。この重回帰分析における重相関係数 (R^2) は 0.41 であった。

D. 考察

地域住民を対象に組織ドプラ心エコーを用いた検討において、拡張能障害を規定する因子として性別、年齢、BMI、収縮期血圧であることが示された。中隔 $e' < 8 \text{ cm/s}$ かつ側壁 $< 10 \text{ m/s}$ を拡張能障害と定義すると、対象の 26% が基準に合致した。明らかな心血管疾患を有していない地域一般住民においても、潜在的な左室機能低下例は少なくないことが報告されている。Framingham Heart Study の結

果では対象の一般住民のうち、5% に左室収縮能低下がみられ、36% に左室拡張能低下がみられたと報告されている。ベルギーの地域一般住民を対象とした研究において、対象の 27.3% に左室拡張能低下がみられたとの報告もある。さらに、Rotterdam study では一般住民の 30.4% に左室拡張能低下がみられたとされている。しかしこれらの研究では、拡張能障害の指標として組織ドプラ法による e' を用いてはいない。

平均 e' を目的変数とした重回帰分析において、BNP が独立した説明因子とならなかった理由として、本対象では BNP と年齢、BNP と血圧の間に相関があり、交絡因子となったことが一因と考えられる。

これまで、BNP とアディポネクチンが正相関することは、心不全症例について報告されていた。今回、明らかな心疾患のない一般住民においても同様の結果となっており、さらに他の因子を補正しても有意な相関が観察された。一般健診対象者の心血管イベントリスク層別化における BNP ならびにアディポネクチン測定の意義について、今後さらなる検討が必要と考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

Circulating levels of fatty acid-binding protein family and metabolic phenotype in the general population.

Ishimura S, Furuhashi M, Watanabe Y, Hoshina K, Fuseya T, Mita T, Okazaki Y, Koyama M, Tanaka M, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Saitoh S, Miura T. PLoS One. 8(11): e81318, 2013.

Comparative effects of telmisartan and valsartan as add-on agents for hypertensive patients with morning blood pressure insufficiently controlled by amlodipine monotherapy. Yoshida H, Akasaka H, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T; SPEED investigators. Hypertens Res. 37(3): 225-31, 2013.

Glucagon-like peptide-1 secretory function as an independent determinant of blood pressure: analysis in the Tanno-Sobetsu study.

Yoshihara M, Akasaka H, Ohnishi H, Miki T, Furukawa T, Yuda S, Saitoh S, Miura T. PLoS One. 8(7): e67578, 2013.

The impact of elevation of serum uric acid level on natural history of GFR and its sex difference. Nephrol Dial Transplant. 2014. in press

2. 学会発表

第110回日本内科学会総会・講演会
(2013年4月東京)
尿酸値と腎機能の経年変化との関連

赤坂憲、吉田英昭、斎藤重幸、滝沢英毅、埴なぎさ、浦信行、三浦哲嗣

第56回日本糖尿病学会年次学術集会
(2013年5月熊本)

地域一般住民における正常高値血糖と血圧高値との組み合わせによる新規糖尿病発症予測に関する検討 端野・壮瞥町研究より

大西浩文、斎藤重幸、赤坂憲、森満、三浦哲嗣

第36回日本高血圧学会総会
(2013年10月大阪)

GLP-1 分泌能は独立した血圧規定因子である 端野・壮瞥町研究

吉原真由美、赤坂憲、大西浩文、三木隆幸、古川哲章、湯田聡、斎藤重幸、三浦哲嗣

一般住民において血中脂肪酸結合タンパク4濃度の上昇は左室肥大ならびに拡張能障害と関連する

伏屋敬博、古橋真人、湯田聡、村中敦子、石村周太郎、美田知宏、大野紘平、田中希尚、赤坂憲、大西浩文、吉田英昭、齋藤重幸、三浦哲嗣

第34回日本肥満学会
(2013年10月東京)

脂肪酸結合タンパク4の脂肪細胞からの分泌機構の検討

石村周太郎、古橋真人、美田知宏、伏屋

敬博、大野紘平、田中希尚、赤坂憲、吉田英昭、平光伸也、石井潤一、三浦哲嗣

第17回日本心不全学会

(2013年11月さいたま)

Predictors of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population: Analysis in the Tanno-Sobetsu Study

赤坂憲、村中敦子、湯田聡、三浦哲嗣

F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

G. 研究協力者

赤坂憲、斎藤重幸、大西浩文、
吉原真由美

厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
特定健診・保健指導におけるメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出に関する横断・縦断研究
分担研究報告書

地域住民における心血管病発症の予測因子としてのヘモグロビン A1c の意義:久山町研究

研究分担者 清原 裕 (九州大学大学院医学研究院環境医学分野・教授)

研究要旨

わが国の地域住民における追跡調査の成績をもとに、ヘモグロビン A1c (HbA1c) の心血管病発症の予測能を検討した。40~79 歳の住民 2,851 人を HbA1c レベルと糖尿病治療状況別に 5 群に分け (HbA1c: $\leq 5.0\%$ 、5.1-5.4%、5.5-6.4%、 $\geq 6.5\%$ 、糖尿病治療中)、2002 年から 2009 年にわたり前向きに追跡した。追跡期間内に 119 例が心血管病を発症した。心血管病発症の多変量調整ハザード比は、HbA1c $\leq 5.0\%$ 群に比べ、5.5-6.4% 群、 $\geq 6.5\%$ 群、糖尿病治療群で有意に高かった (5.1-5.4% 群 1.60 [95% 信頼区間 0.90-2.85]、5.5-6.4% 群 2.26 [1.29-3.95]、 $\geq 6.5\%$ 群 4.43 [2.09-9.37]、糖尿病治療群 5.15 [2.65-10.0])。心血管病を病型別にみると、HbA1c レベルと虚血性心疾患および脳梗塞の発症リスクの間に有意な正の相関がみられたが、出血性脳卒中とは明らかな関連を認めなかった。心血管病発症の予測因子としての HbA1c の有用の検討では、心血管病の主な危険因子を含む多変量モデルに HbA1c を加えると、C 統計量は 0.762 から 0.789 ($p=0.006$)、純再分類改善度 (net reclassification improvement, NRI) は 0.105 ($p=0.004$) とそれぞれ有意に改善した。以上の成績より、HbA1c の上昇は心血管病、特に虚血性心疾患および脳梗塞の発症リスクと有意に関連し、HbA1c は心血管病発症の明らかな予後予測因子であることが示唆される。

A. 研究目的

これまでの疫学研究により、高血糖は心血管病発症の有意な危険因子であることが明らかにされている。高血糖の指標には、空腹時血糖値や 75g 経口糖負荷試験時の 2 時間後血糖値が主に用いられているが、HbA1c も空腹時採血が不要であることや、血糖値に比べ個人内変動が少ないことから広く使用されている。HbA1c と心血管病の関連について検討した欧米の一般住民を対象としたコホート研究は散見されるが、アジア人を対象とし、この問題を検討した研究は一つのみである。また、これまで明らかにされた心血管病の主な危険因子に HbA1c を加えると、心血管病発症の予測能は改善するか否かについてはほとんど検証されていない。そこで本研究では、日本人地域住民の追跡調査の成績をもとに、HbA1c と心血管病発症の関連と、HbA1c が心血管病の高リスク者を識別する能力について検討した。

B. 研究方法

2002 年に久山町の循環器健診を受診した 40~79 歳の住民のうち、心血管病の既発症者を除いた 2,851 人 (男性 1,223 人、女性 1,628 人、平均年齢 58.8 歳) を本研究の対象者とした。この集団を 2009 年まで 7 年間追跡した結果、追跡期間内の脱落例はなく、死亡例は 144 例 (うち剖検例 95 例、剖検率 66.0%) であった。HbA1c はラテックス凝集反応法を用いて測定し、JDS 値から NGSP 値の変換は以下の換算式を使用した [HbA1c (%) (NGSP 値) = $1.02 \times \text{HbA1c} (\%) (\text{JDS 値}) + 0.25 (\%)$]。心血管病の発症は、虚血性心疾患または脳卒中の初回発症と定義した。

HbA1c $\geq 6.5\%$ を糖尿病と定義する米国糖尿病学会の勧告をもとに、追跡開始時の HbA1c レベルと糖尿病治療状況別に対象者を 5 群に分け (HbA1c: $\leq 5.0\%$ 、5.1-5.4%、5.5-6.4%、 $\geq 6.5\%$ 、糖尿病治療中)、HbA1c レベルが心血管病発症に与える影響を Cox 比例ハザードモデルで求めたハザード比で検討した。さらに、C 統計量 (ROC 曲線下面積に相当)、純再分類改善度 (net reclassification improvement, NRI)、統合判別改善度 (integrated discrimination

improvement, IDI)を用いて、HbA1cの心血管病発症に対する予測能を検討した。

倫理面の配慮

本研究は、わが国の「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の承認のもとで行われた。研究に関するインフォームドコンセントは、参加者全員から取得した。

C. 研究結果

1. HbA1c レベルと心血管病発症の関連

年齢・性調整後の心血管病発症率は、HbA1cレベルの増加に伴い有意に高くなり、HbA1c \leq 5.0%のレベルに比べ、5.5-6.4%のレベルから有意に上昇した(図)。心血管病を病型別に分けて解析すると、虚血性心疾患および脳梗塞の発症率はHbA1cレベルが高いほど上昇したが、出血性脳卒中についてはこのような関連は認めなかった。年齢、性、高血圧、心電図異常、body mass index、血清総コレステロール値、血清HDLコレステロール値、喫煙、飲酒、運動習慣を調整した多変量解析においてもこの傾向は変わらず(表)、心血管病および脳梗塞発症のハザード比はHbA1c \leq 5.0%のレベルに比べ、5.5-6.4%のレベルから、虚血性心疾患発症のハザード比は \geq 6.5%のレベルからそれぞれ有意に上昇した(心血管病:HbA1c 5.5-6.4%では2.26 [95%信頼区間 1.29-3.95]、 \geq 6.5%では4.43 [2.09-9.37]、脳梗塞:3.57 [1.27-10.0]、9.65 [2.81-33.1]、虚血性心疾患:2.11 [0.90-4.95]、3.55 [1.11-11.3])。

2. HbA1cの心血管病発症に対する予測能

HbA1cが心血管病発症の予測因子として有用か否かについて検討すると、心血管病の主な危険因子にHbA1cを加えた統計モデルでは、C統計量は0.762から0.789と有意に増加した(p=0.006)。さらに、NRIは0.105(p=0.004)に、IDIは0.021(p=0.004)にそれぞれ有意に改善した。

D. 考察

日本人一般住民を前向きに追跡した本研究の成績では、HbA1cの上昇は、糖尿病の診断基準に満たないレベルでも心血管病、特に虚血性心疾患および

脳梗塞の独立した危険因子であった。また、心血管病の主な危険因子にHbA1cを加えると、心血管病発症の予測能は有意に改善した。

① HbA1cと心血管病の関係について

一般住民や患者を対象としたいくつかのコホート研究から、HbA1cの上昇と心血管病および総死亡のリスクは正の相関を示すことが報告されている。本研究の成績では、HbA1c \leq 5.0%のレベルに比べ、 \geq 5.5%のレベルから虚血性心疾患および脳梗塞のリスクが上昇する傾向にあった。しかし、これまでの報告をみると、糖尿病の診断基準に満たないレベルのHbA1cと心血管病リスクの関係については、関連があるとする報告と関連がないとする報告がある。この結果の違いは報告間で対象集団や研究方法が異なるためと考えられる。

心血管病を病型別に分け、HbA1cが出血性脳卒中に及ぼす影響を検討した報告は極めて少なく、本研究以外にこれまでに報告されているのは一つのみである。その成績をみると、HbA1cと出血性脳卒中の間に明らかな関連はなく、われわれの成績と同様であった。HbA1cと出血性脳卒中の間に関連がみられない理由として、出血性脳卒中は一般に血管壁の破綻が原因であり、高血糖は血管壁の破綻にほとんど影響しないことがあげられる。

② HbA1cが心血管病発症の予測因子となる機序について

高血糖と動脈硬化の因果関係を説明する上で、重要な経路の一つは糖化反応である。HbA1cは、糖化反応の過程で初期糖化産物として生成され、後期糖化産物(AGEs)の前駆物質になることが知られている。AGEsは血管の弾力性を弱め、血管壁の炎症や血栓形成を惹起するため、AGEsレベルの上昇は心血管病リスクを高めることがいくつかの臨床研究から報告されている。したがって、糖化反応は、HbA1cと心血管病の関連を説明する機序の一つと考えられる。

E. 結論

日本人一般住民において、HbA1cの上昇は心血管病、特に虚血性心疾患および脳梗塞の独立した危険因子であった。さらに、HbA1cは、心血管病発症の

予測能をより一層改善させた。今後、特に糖尿病患者が急増しているアジア諸国において、病型別にみた心血管病とHbA1cの関連を明らかにする研究が必要と考えられる。

F.健康危険情報

心血管病発症リスクは糖尿病の診断基準に満たないHbA1cレベルから上昇する。

G.研究発表

1. 論文発表

1. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, Yonemoto K, Kitazono T, Kiyohara Y: Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr* 97: 1076-1082, 2013
2. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Doi Y, Yonemoto K, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y: White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the Hisayama Study. *Stroke* 44: 1512-1517, 2013
3. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Onimaru M, Fujii H, Itabe H, Nakashima Y, Sueishi K, Tsuruya K, Oda Y, Kitazono T, Kiyohara Y: Chronic kidney disease is associated with neovascularization and intraplaque hemorrhage in coronary atherosclerosis in elders: results from the Hisayama Study. *Kidney Int* 84: 373-380, 2013
4. Usui T, Ninomiya T, Nagata M, Takahashi O, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y: Angiopoietin-like protein 2 is associated with chronic kidney disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Circ J* 77: 2311-2317, 2013
5. Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Hata J, Ikeda F, Mukai N, Tsuruya K, Oda Y, Kitazono T, Kiyohara Y: Temporal trends in sudden unexpected death in a general population: the Hisayama Study. *Am Heart J* 165: 932-938, 2013
6. Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Yoshida D, Yonemoto K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y: Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation* 128: 1198-1205, 2013
7. Sekita A, Arima H, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Hirakawa Y, Fukuhara M, Hata J, Yonemoto K, Ga Y, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y: Elevated depressive symptoms in metabolic syndrome in a general population of Japanese men: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 13: 862-868, 2013
8. Hata A, Doi Y, Ninomiya T, Mukai N, Hirakawa Y, Hata J, Ozawa M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y: Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study. *Diabet Med* 30: 1487-1494, 2013
9. Ninomiya T, Nagata M, Hata J, Hirakawa Y, Ozawa M, Yoshida D, Ohara T, Kishimoto H, Mukai N, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y: Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 231: 261-267, 2013
10. Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y: Trends in the incidence and survival of intracerebral hemorrhage by its location in a Japanese community. *Circ J* 78: 403-409, 2014

11. Izumaru K, Ninomiya T, Nagata M, Usui T, Yoshida D, Yonemoto K, Fukuhara M, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y: Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and the development of kidney dysfunction in a Japanese community: the Hisayama Study. *Circ J* 78: 732-737, 2014
12. Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Nagata M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y: Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 233: 343-348, 2014
13. Mukai N, Yasuda M, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T, Kiyohara Y: Thresholds of various glycemic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 13: 45, 2014
14. Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Yoshida D, Hata J, Fukuhara M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y: Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Journal of Diabetes Investigation* 5: 162-169, 2014

2. 学会発表

1. 清原 裕. 変貌する心血管病の危険因子: 久山町研究. 第 77 回日本循環器学会学術集会 <ランチョンセミナー>. 横浜市. 2013.3
2. 清原 裕. 糖尿病と癌—久山町研究から—. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 <シンポジウム>. 熊本市. 2013.5
3. 清原 裕. 変貌する心血管病の危険因子: 久山町研究. 第 126 回日本循環器学会北陸

地方会 <ランチョンセミナー>.金沢市.
2013.6

4. 清原 裕. 日本人の生活習慣病の時代的変遷～半世紀に及ぶ久山町からのメッセージ～. 第 9 回日本食品免疫学会学術大会 <特別講演>. 東京. 2013.10
5. 清原 裕. 糖尿病と癌の臨床疫学のエビデンス. 第 51 回日本糖尿病学会中国四国地方会総会 <教育講演>. 岡山市. 2013.11
6. 清原 裕. 循環器疾患発症リスクと検査値の未病域:久山町研究. 第 20 回日本未病システム学会学術総会 <シンポジウム>. 東京. 2013.11

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

I. 研究協力者

池田文恵 (九州大学大学院医学研究院 環境医学)
永田雅治 (同 地域医療教育ユニット)

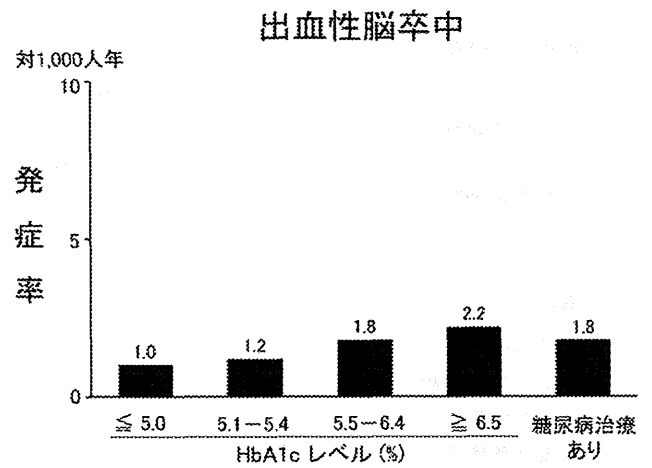
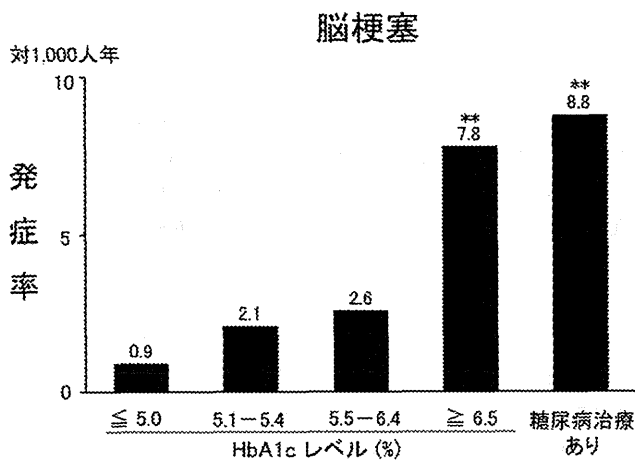
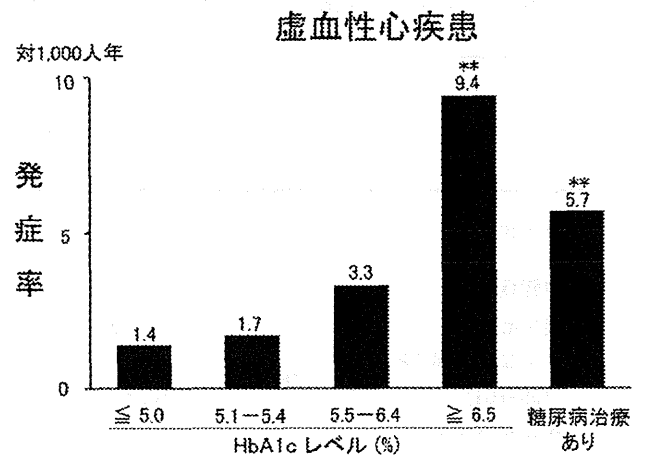
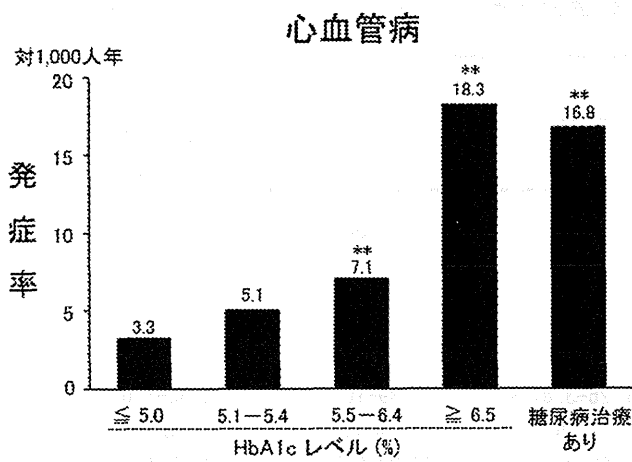


図: HbA1c レベルと糖尿病治療状況別にみた年齢・性調整後の心血管病発症率

HbA1c: ヘモグロビン A1c

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. HbA1c $\leq 5.0\%$

表. HbA1c レベルと糖尿病治療状況別にみた心血管病の調整ハザード比

	HbA1c				糖尿病治療あり
	≤5.0%	5.1-5.4%	5.5-6.4%	≥6.5%	
対象者数	955	923	736	104	133
心血管病					
症例数	19	31	39	12	18
性・年齢調整 HR (95%CI)	1.00	1.56 (0.88-2.78)	2.19 (1.26-3.81)**	4.94 (2.39-10.2)**	4.53 (2.36-8.69)**
多変量調整 HR† (95%CI)	1.00	1.60 (0.90-2.85)	2.26 (1.29-3.95)**	4.43 (2.09-9.37)**	5.15 (2.65-10.0)**
虚血性心疾患					
症例数	8	10	17	5	8
性・年齢調整 HR (95%CI)	1.00	1.24 (0.49-3.16)	2.28 (0.98-5.31)	4.63 (1.51-14.2)**	4.30 (1.651-11.5)**
多変量調整 HR† (95%CI)	1.00	1.15 (0.45-2.93)	2.11 (0.90-4.95)	3.55 (1.11-11.3)*	4.39 (1.60-12.0)**
脳梗塞					
症例数	5	13	15	6	7
性・年齢調整 HR (95%CI)	1.00	2.42 (0.86-6.82)	3.19 (1.15-8.83)*	9.47 (2.88-31.1)**	6.99 (2.18-22.4)**
多変量調整 HR† (95%CI)	1.00	2.57 (0.91-7.26)	3.57 (1.27-10.0)*	9.65 (2.81-33.1)**	8.33 (2.54-27.3)**
出血性脳卒中					
症例数	6	8	10	2	3
性・年齢調整 HR (95%CI)	1.00	1.26 (0.44-3.66)	1.77 (0.64-4.91)	2.58 (0.52-12.8)	2.38 (0.58-9.66)
多変量調整 HR† (95%CI)	1.00	1.42 (0.48-4.14)	1.87 (0.66-5.25)	2.41 (0.46-12.5)	2.70 (0.65-11.3)

HbA1c: ヘモグロビン A1c、HR: ハザード比、CI: 信頼区間

*p<0.05, **p<0.01 vs. HbA1c ≤5.0%

†調整因子: 年齢、性別、高血圧、心電図異常、body mass index、血清総コレステロール、血清 HDL コレステロール、喫煙、飲酒、運動習慣

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清原 裕	II 章 総論 認知症の疫学	日野原重明 宮岡 等 池田 学	脳とこころのプライマ リケア 2 知能の衰え	シナジー	東京	2013	12-24
清原 裕	臨床研究のススメ 5.コホート研究-久山町スタ ディの最近の成果-	井村裕夫	臨床研究のススメ	最新医学社	大阪	2014	49-55
清原 裕	II.臨床医に必要な脳血管障 害の基礎知識 5.脳血管障害の疫学と高齢 化社会における課題	橋本信夫 清水宏明	脳神経外科診療プラ クティス 1 脳血管障害の急性 期マネジメント	光文堂	東京	2014	31-35
坂田智子 福原正代 清原 裕	日本人の高血圧の治療実 態について教えてください	北風政文	高血圧診療 Q&A155 エキスパートからの 回答	中外医学社	東京	2014	36-37
福原正代 清原 裕	高血圧症に緯度や人種差 で頻度の違いはありますか (黒人, ヒスパニック, アジア など)?	北風政文	高血圧診療 Q&A155 エキスパートからの 回答	中外医学社	東京	2014	38-40

原著論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ozawa M, et al.	Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study.	Am J Clin Nutr	97	1076-1082	2013
Fukuhara M, et al.	White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the Hisayama Study.	Stroke	44	1512-1517	2013
Nakano T, et al.	Chronic kidney disease is associated with neovascularization and intraplaque hemorrhage in coronary atherosclerosis in elders: results from the Hisayama Study.	Kidney Int	84	373-380	2013
Usui T, et al.	Angiotensin-like protein 2 is associated with chronic kidney disease in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Circ J	77	2311-2317	2013
Nagata M, et al.	Temporal trends in sudden unexpected death in a general population: the Hisayama Study.	Am Heart J	165	932-938	2013
Hata J, et al.	Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009).	Circulation	128	1198-1205	2013

Sekita A, et al.	Elevated depressive symptoms in metabolic syndrome in a general population of Japanese men: a cross-sectional study.	BMC Public Health	13	862-868	2013
Hata A, et al.	Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study.	Diabet Med	30	1487-1494	2013
Ninomiya T, et al.	Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study.	Atherosclerosis	231	261-267	2013
Gotoh S, et al.	Trends in the incidence and survival of intracerebral hemorrhage by its location in a Japanese community.	Circ J	78	403-409	2014
Izumaru K, et al.	Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and the development of kidney dysfunction in a Japanese community: the Hisayama Study.	Circ J	78	732-737	2014
Imamura T, et al.	Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study.	Atherosclerosis	233	343-348	2014
Mukai N, et al.	Thresholds of various glycemic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study.	Cardiovasc Diabetol	13	45-54	2014
Mukai N, et al.	Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study.	Journal of Diabetes Investigation	5	162-169	2014

メタボリックシンドローム関連リスク因子の重積と生活習慣との関連

分担研究者 大門 真 弘前大学大学院内分泌代謝内科 教授

研究要旨

メタボリックシンドローム (MetS) 関連リスク因子の重積と生活習慣との関連を肥満の有無を考慮して解析した。[方法]山形県高島町の 40 歳以上の男女 1601 人(男/女: 710/891; 平均年齢 61.9 歳)を対象に質問票を用いて食生活及び身体活動を調べた。MetS の非必須診断項目の 3 項目のうち 2 つ以上を有する場合をリスク因子重積有りとした。[結果]食生活には各群に有意差はなかった。身体活動では男性では肥満群、非肥満群両群において重積のある群が重積のない群に対して、1 日の総身体活動量の平均が少なく、仕事での身体活動量 (METs × 時間) は有意に少なかった (非肥満群 (9.0 ± 8.2 vs 11.3 ± 9.3 P=0.025)、肥満群 (9.0 ± 7.9 vs 11.6 ± 9.4 P=0.017))。エネルギー摂取量などの交絡因子で補正した多重ロジスティック回帰分析では 1METs × 時間あたりのオッズ比は非肥満群では 0.970 (p=0.032)、肥満群では 0.962 (p=0.043) であった。[結語]日本人男性において動脈硬化性疾患のリスク因子が重積する群は肥満の有無に関わらず重積しない群に比べ身体活動量が少なかった。動脈硬化性疾患危険因子の重積予防には日常生活での活動量の増加が有用と思われた。

A. 研究目的

メタボリックシンドローム (MetS) は内臓脂肪の蓄積があり、血糖の上昇、血圧の異常、脂質の異常などの動脈硬化性疾患の危険因子が重積している状態である。MetS と診断することは、心血管系疾患の高リスク症例として特定の患者に注意を促し、各危険因子の早期かつ総合的な管理を介して、効率的・効果的な動脈硬化性疾患の予防を可能にする点で重要である。MetS の診断基準は国により異なり、日本を含むいくつかの国では肥満が必須項目で肥満がなければ MetS とは診断されない。しかしながら、肥満がなくとも動脈硬化性疾患の

危険因子が重積する集団も存在する。これら集団も MetS と同様に動脈硬化性疾患の高リスク群だが、その生活習慣には MetS と異なる特異的なものがあるのだろうか？この疑問を解決するため、我々は肥満、非肥満の両群で動脈硬化性疾患の危険因子が重積している集団と重積していない集団に分け生活習慣に違いがあるのかを解析した。

B. 研究方法

山形県高島町の 40 歳以上の男女 1601 人 (男性 710 人女性 891 人 平均年齢 61.9 歳 (40-87 歳)) を対象に質問票を用いて食生活や身体活動について調査した。食生活につ

いては簡易型自記式食事歴法質問票を身体活動については日本動脈硬化予防研究基金統合研究身体活動質問紙を用いた。理学検査、血液検査から、MetS の非必須診断項目の 3 項目のうち 2 つ以上を有する場合を動脈硬化性疾患の危険因子の重積ありとして、重積のないグループと食生活、身体活動について比較、検討した。

危険因子の重積と有意に関係しておりそれはエネルギー摂取量などの交絡因子で補正しても有意でありその 1METs×時間あたりのオッズ比は非肥満群では 0.970 (95%信頼区間 0.944-0.997;P=0.032)、肥満群では 0.962 (95%信頼区間 0.926-0.999 P=0.043) であった。同様の傾向は非肥満女性でも認められた。

Table 5 – Logistic regression analysis of energy expenditure as a predictor of clustering of metabolic risk factors

	Univariate		Model 1		Model 2	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Men ^a						
Non-obese	0.971 (0.949–0.994)	.013	0.971 (0.945–0.997)	.026	0.970 (0.944–0.997)	.032
Obese	0.966 (0.937–0.997)	.029	0.957 (0.923–0.992)	.018	0.962(0.926–0.999)	.043
Women ^b						
Non-obese	0.956 (0.932–0.981)	<.001	0.973 (0.947–1.000)	.049	0.975 (0.948–1.003)	.076
Obese	0.979 (0.949–1.010)	.185	0.991 (0.959–1.025)	.606	0.992 (0.958–1.028)	.663

^aEnergy expenditure at work, ^bEnergy expenditure at work and for housework

ORs are presented per 1 METs. Model 1: adjusted for age and BMI. Model 2: adjusted for age, BMI, total energy intake, and alcohol intake.

C. 研究結果

食生活面では肥満/非肥満、男女別で解析しても重積のある群で摂取カロリーや脂質摂取量が多いということはなかった。身体活動面では男性では肥満群、非肥満群両群において重積のある群が重積のない群に対して、1日の総身体活動量の平均が少なく、仕事での身体活動量(METs×時間)は有意に少なかった(非肥満群(9.0±8.2 vs 11.3±9.3 P=0.025)、肥満群(9.0±7.9 vs 11.6±9.4 P=0.017))。多重ロジスティック回帰分析でも仕事での身体活動量は

D. 考察

日本人男性において動脈硬化性疾患の危険因子が重積する群は非肥満か肥満かに関わらず重積しない群に比べエネルギーの過剰摂取ではなく身体活動量が少ないということがリスクになっていた。動脈硬化性疾患危険因子の重積予防には日常生活での活動量の増加が有用と思われる。

E. 結論

日本人男性においては動脈硬化性疾患の危険因子が重積を予防するには、エネルギー

一の過剰摂取を抑える取り組みより、身体活動量、特に日常生活での身体活動量を増やす取り組みが有用と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaino W, Daimon M, Sasaki S, Karasawa S, Takase K, Tada K, Wada K, Kameda W, Susa S, Oizumi T, Fukao A, Kubota I, Kayama T, Kato T. Lower physical activity is a risk factor for a clustering of metabolic risk factors in non-obese and obese Japanese subjects: the Takahata study. *Endocr J*. 2013;60:617-628.
2. Pereira TV, Kimura L, Suwazono Y, Nakagawa H, Daimon M, Oizumi T, Kayama T, Kato T, Li L, Chen S, Gu D, Renner W, März W, Yamada Y, Bagos PG, Mingroni-Netto RC. Multivariate meta-analysis of the association of G-protein beta 3 gene (GNB3) haplotypes with cardiovascular phenotypes. *Mol Biol Rep*. 2014 Jan 30. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 大泉 俊英, 海野 航, 多田 杏子, 柄澤 繁, 神部 裕美, 和田 輝里子, 亀田 亘, 諏佐 真治, 大門 真, 加藤 丈夫: 山形県舟形町における糖尿病有病率および耐糖能とテレビ視聴時間の関係と諸相. 第56回日本糖尿病学会学術総会(熊本) 2012年5月17日
2. 大門 真, 佐藤秀則, 海野 航, 多田 杏子, 柄澤 繁, 神部 裕美, 和田 輝里子, 亀田 亘, 諏佐 真治, 大泉 俊英, 嘉山孝正, 村松正明, 加藤 丈夫: GNB3 遺伝子 C825T 多型は糖尿病、高血圧と独立した大血管障害の危険因子. 第56回日本糖尿病学会学術総会(熊本) 2012年5月17日

H. 知的財産権の出願・登録状況

無

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍 (0)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌 (3)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kainow W, Daimon M, et al.	Lower physical activity is a risk factor for a clustering of metabolic risk factors in non-obese and obese Japanese subjects: the Takahata study.	Endocr J.	60	617-628	2013
Pereira TV,..Daimon M, et al.	Multivariate meta-analysis of the association of G-protein beta 3 gene (GNB3) haplotypes with cardiovascular phenotypes.	Mol Biol Rep.	2014 Jan 30. [Epub ahead of print]		2014

ORIGINAL

Lower physical activity is a risk factor for a clustering of metabolic risk factors in non-obese and obese Japanese subjects: The Takahata study

Wataru Kaino¹⁾, Makoto Daimon^{1), 2)}, Satoshi Sasaki³⁾, Shigeru Karasawa¹⁾, Kaoru Takase¹⁾, Kyouko Tada¹⁾, Kiriko Wada¹⁾, Wataru Kameda¹⁾, Shinji Susa¹⁾, Toshihide Oizumi¹⁾, Akira Fukao²⁾, Isao Kubota²⁾, Takamasa Kayama²⁾ and Takeo Kato^{1), 2)}

¹⁾The Department of Neurology, Hematology, Metabolism, Endocrinology and Diabetology (DNHMED), Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan

²⁾Global Center of Excellence Program Study Group, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan

³⁾Department of Social and Preventive Epidemiology, School of Public Health, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan

Abstract. In several countries including Japan, people without obesity but with a clustering of metabolic risk factors (MetRFs) were not considered to have the metabolic syndrome (MetS). Here, we examined whether lifestyle characteristics differed between non-obese and obese subjects with or without a clustering of MetRFs. From a population-based cross-sectional study of Japanese subjects aged ≥ 40 years, 1,601 subjects (age: 61.9 ± 10.3 years; 710/891 men/women) were recruited. Physical activity status and daily nutritional intake were estimated using questionnaires. A clustering of MetRFs was defined based on the presence of at least two non-essential risk factors for the diagnosis of the MetS in Japan. Energy intake was not higher in subjects with a clustering of MetRFs compared with those without. Among men, energy expenditure at work was significantly lower in non-obese (9.0 ± 8.2 vs. 11.3 ± 9.3 metabolic equivalents (METs), $P = 0.025$) and obese (9.0 ± 7.9 vs. 11.6 ± 9.4 METs, $P = 0.017$) subjects with a clustering of MetRFs than in those without. Multiple logistic regression analysis showed that energy expenditure at work was significantly associated with a clustering of MetRFs after adjusting for possible confounding factors including total energy intake. The ORs (per 1 METs) were 0.970 (95% CI, 0.944–0.997; $P = 0.032$) in non-obese men and 0.962 (0.926–0.999; $P = 0.043$) in obese men. Similar associations were not observed in women. In Japanese males, lower physical activity, but not excessive energy intake, is a risk factor for a clustering of MetRFs independent of their obesity status.

Key words: Nutritional intake, Metabolic syndrome, Population-based study, Physical activity, Obesity

LIFESTYLE FACTORS, such as physical activity levels and diet, either independently or in combination, have been reported to be associated with obesity and with the metabolic syndrome (MetS) [1-11]. The MetS is a complex of interrelated risk factors for cardiovascular disease (CVD), including elevated fasting plasma glucose (FPG) levels, elevated blood pressure (BP), elevated triglyceride (TG) levels, reduced high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels, and

obesity [11]. Obesity seems to be a central metabolic risk factor (MetRF) because insulin resistance, which is generally related to obesity, represents a potential pathophysiologic linking among the MetRFs. In this context, obesity, which may be represented by abdominal adiposity and increased waist circumference, is included as an essential factor for the diagnosis of MetS by the International Diabetes Federation (IDF) and the Japanese Examination Committee for Criteria of Metabolic Syndrome [12, 13]. Obesity is also considered as non-essential, or one of five major factors, in the criteria developed by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATPIII) and the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) [14,

Submitted Sep. 20, 2012; Accepted Dec. 27, 2012 as EJ12-0351
Released online in J-STAGE as advance publication Jan. 22, 2013

Correspondence to: Makoto Daimon, Department of Endocrinology and Metabolism, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan
E-mail: mdaimon@cc.hirosaki-u.ac.jp

©The Japan Endocrine Society

15]. Therefore, since the diagnosis criteria for MetS differ in terms of obesity as an essential/non-essential factor, the characteristics of subjects included in studies examining the associations between lifestyle factors and MetS differed substantially, depending on the diagnostic criteria used. In particular, in some studies, non-obese subjects were not considered as having MetS, even though they had multiple MetRFs, whereas, in others, some of the subjects defined as having MetS were not obese. Consequently, the results of these studies showed different associations between lifestyle factors and MetS [1-8].

Although the pathogenesis of MetS is not well understood, it is largely attributable to lifestyle factors. For example, low physical activity levels and excessive energy intake were reported to be associated with obesity and MetS [1-11]. Therefore, such lifestyle factors seem to be ideal therapeutic targets for obesity and MetS. However, to our knowledge, no study has examined the associations between lifestyle factors with obesity and MetS separately. As described above, in studies that applied diagnosis criteria with obesity as an essential factor, all the subjects with MetS were obese. Therefore, in these studies it is possible that some factors might be associated with obesity rather than MetS itself. Conversely, in studies that used diagnosis criteria in which obesity is a non-essential factor, the lifestyle factors reported as being associated with MetS might include factors associated with a clustering of non-essential MetRFs in non-obese subjects and/or with MetS itself. To our knowledge, no study has examined the lifestyle factors associated with a clustering of MetRFs in non-obese subjects separately from those in obese subjects.

Lifestyle factors, such as physical activity and energy intake, have been assessed in epidemiological studies most commonly by questionnaires. In such studies, accuracies of the questionnaires are fundamental. The Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Physical Activity Questionnaire (JALSPAQ) and the brief self-administered diet history questionnaire (BDHQ) were established for Japanese adults [16, 17] and, thus, seem to be suitable for epidemiological studies with Japanese subjects. However, these questionnaires, particularly, the BDHQ, provide large numbers of variables, and, thus, when they were used for exploratory purposes, the consequences may have resulted in false-positive results due to multiple comparisons. Limiting the variables to those of interest may be appreciated to mini-

mize such possibility of false-positive results.

We here examined the association of lifestyle factors with a clustering of MetRFs in non-obese subjects in a relatively large population of Japanese subjects to determine whether the lifestyle factors associated with a clustering of MetRFs differed between non-obese and obese subjects using the questionnaires described above with limited numbers of variables. In the study, obesity was defined according to BMI instead of waist circumference, which is normally used as criterion for assessing MetS, since waist circumference was not measured in many subjects. We also sought to determine the potential therapeutic targets for lifestyle interventions, if any, those may be specific for non-obese subjects with a clustering of MetRFs.

Subjects and Methods

Subjects

The Takahata study is a population-based cross-sectional study of Japanese people ≥ 40 years old that was performed to determine risk factors for lifestyle-related conditions, including diabetes and obesity [18, 19]. Takahata is an agricultural and suburban area about 300 km north of Tokyo. In 2005, there were 15,819 people aged ≥ 35 years living in Takahata. The study cohort consists of subjects recruited from participants in the regular health check-up program for residents. Between 2004 and 2005, 3,165 residents participated in the Takahata study. Of these, 1,601 subjects (age: 61.9 ± 10.3 years; 710/891 men/women) who completed questionnaires recording physical activity status were included in this study. In men, clinical characteristics including age, BMI, and those related to MetRFs were not different between the subjects and those of the participants who were not included in the study, while these clinical characteristics were different between them in women (e.g. age: 61.2 ± 10.2 vs. 64.5 ± 9.8 years, $P < 0.0001$; BMI: 23.3 ± 3.4 vs. 23.8 ± 3.5 , $P = 0.0037$). This study was approved by the Ethics Committee of the Yamagata University School of Medicine, and written informed consent was obtained from all of the participants. This study did not breach Declaration of Helsinki.

Study design

The subjects were stratified according to body mass index (BMI) as non-obese (BMI < 25 kg/m², 483/640 men/women) or obese (BMI ≥ 25 kg/m², 227/251 men/women) as previously described [20]. The subjects

were also divided into those with or without a clustering of MetRFs, defined as the presence of at least two of the following three non-essential risk factors for the diagnosis of MetS in Japan: (1) elevated TG (≥ 150 mg/dL) and/or reduced HDL-C (< 40 mg/dL), (2) elevated BP (systolic [S] BP ≥ 130 and/or diastolic [D] BP ≥ 85), and (3) elevated FPG (≥ 110 mg/dL). Obesity was not included in the definition of clustering of MetRFs. The numbers of obese and non-obese men/women with a clustering of MetRFs were 133/127 and 92/83, respectively.

The following clinical characteristics were also analyzed: height, body weight, FPG, fasting serum insulin (FSI), glycohemoglobin (HbA1c), BMI, SBP, DBP, serum levels of total cholesterol (TC), TG, HDL-C, uric acid, and adiponectin, urine albumin levels, and homeostasis model assessment insulin resistance calculated from FPG and FSI (HOMA-R). Subjects with FPG ≥ 140 mg/dL ($n = 98$) were excluded from the analysis of HOMA-R. HbA1c is presented as a National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) equivalent value (%), calculated using the formula $\text{HbA1c (\%)} = \text{HbA1c (The Japan Diabetes Society [JDS], \%)} + 0.4\%$, considering the relational expression of HbA1c (JDS, %) measured by the previous Japanese standard substance and measurement methods and HbA1c (NGSP, %) [21]. Albuminuria was defined as urine albumin levels ≥ 30 mg/gCr. Diabetes was defined based on the 1998 World Health Organization criteria (FPG ≥ 126 mg/dL) [22]. In subjects whose FPG was not measured, diabetes was defined as postprandial glucose ≥ 200 mg/dL. Subjects with HbA1c levels $\geq 6.5\%$ or receiving anti-diabetic drugs were also defined as diabetic. Subjects known to have type 1 diabetes were excluded from the study. Hypertension was defined as BP $\geq 140/90$ mmHg or current treatment for hypertension. Hyperlipidemia was defined as TC ≥ 240 mg/dL, TG ≥ 150 mg/dL, or current treatment for hyperlipidemia.

Assessments of current physical activity status and daily nutritional intake

Current physical activity status was assessed using the JALSPAQ, in which total energy and activity-specific energy expenditure are quantified in terms of metabolic equivalents (METs) (metabolic equivalent (MET)·h)/day [23, 24]. The JALSPAQ was developed using data from physical activity records for the Japanese population and includes detailed questions on

occupational work, housework, and leisure-time physical activity. A study using the doubly labeled water method, which is often used as the gold standard to validate a physical activity questionnaire revealed that, although the JALSPAQ underestimated total energy expenditure more frequently at higher physical activity levels, it estimated total energy expenditure relatively well compared to most other questionnaires reviewed by Neilson and colleagues [24, 25]. Physical activities were also defined on the basis of the intensity of physical activity as light (< 3.0 MET), moderate to vigorous (≥ 3.0 MET), and vigorous (≥ 6.0 MET) intensity.

Daily nutritional intake was assessed in 661/828 men/women using the BDHQ. The BDHQ is the brief version of self-administered diet history questionnaire (DHQ), which is invented to assess Japanese diet and, use both the food frequency and diet history methodologies over the preceding 1 month [17]. Although dietary questionnaires do not necessarily estimate true food intake, satisfactory validity of the BDHQ among adult Japanese has been reported for a wide range of food groups [26]. Furthermore, satisfactory correlations between the BDHQ and the 16-day semi-weighed dietary records have been reported for the intakes of most nutrients including protein, fat, carbohydrate, salt, and alcohol [27].

Statistical analysis

StatView software (StatView-J 5.0, SAS Institute Inc., NC, USA) was used for all analyses. Data are presented as means \pm SD. The statistical significance of the differences in continuous variables and categorical variables between subjects with or without a clustering of MetRFs was assessed by analysis of variance (ANOVA) and χ^2 tests, respectively. The differences in salt and alcohol intakes were assessed after adjusting for total energy intake (per 1000 kcal). The association between physical activity status and clustering of MetRFs was examined by analysis of covariance (ANCOVA) adjusted for age and BMI. Multiple logistic regression analyses were used to examine the independent association between physical activity status and clustering of MetRFs, adjusted for possible confounding factors, including total energy intake and alcohol intake. For statistical analyses, serum adiponectin and urine albumin levels were log-transformed (\log_{10}) to approximate a normal distribution. Values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Prevalence of a clustering of MetRFs in non-obese and obese subjects

As shown in Fig. 1, although the prevalence of each MetRF was significantly lower in non-obese subjects than in obese subjects (elevated TG and/or reduced HDL-C: 23.2% vs. 34.5%, $P < 0.0001$; elevated BP: 65.2% vs. 81.4%, $P < 0.0001$; elevated FPG: 9.8% vs. 14.2%, $P = 0.0099$), the relative proportion of these factors in non-obese subjects was similar to that in obese subjects ($P = 0.2764$). Although the prevalence of a clustering of MetRFs in non-obese subjects was significantly lower than that in obese subjects (23.2% vs. 36.6%, $P < 0.0001$), it was substantial, even in non-obese subjects.

Clinical characteristics of non-obese and obese subjects with a clustering of MetRFs

The clinical characteristics of the non-obese and obese subjects are shown in Tables 1 and 2 for men and women, respectively. The values of each MetRF were significantly higher in subjects with a clustering of MetRFs than in those without. An association between

insulin resistance and MetS is well established [4-6]. Since obese subjects with a clustering of MetRFs are the same as those with MetS, the associations between insulin resistance indices (*i.e.*, FSI and HOMA-R) and clustering of MetRFs were expected and were observed in obese subjects (Men: FSI and HOMA-R, $P < 0.001$; Women: FSI, $P = 0.002$; HOMA-R: $P < 0.001$). However, similar associations were also observed in non-obese subjects (all, $P < 0.001$), even though the non-obese subjects with a clustering of MetRFs were not considered to have MetS.

Serum adiponectin levels, which are negatively correlated with insulin resistance and obesity, were significantly lower in men and women with a clustering of MetRFs than in those without, even though the subjects were not obese ($P < 0.001$). Although serum adiponectin levels appeared to be lower in obese subjects compared with those in non-obese subjects, the differences in serum adiponectin levels between the subjects with and without a clustering of MetRFs were not statistically significant in obese men or women ($P = 0.056$ and $P = 0.266$, respectively). Urine albumin levels and the prevalence of albuminuria were significantly higher in subjects with a clustering of MetRFs than in those with-

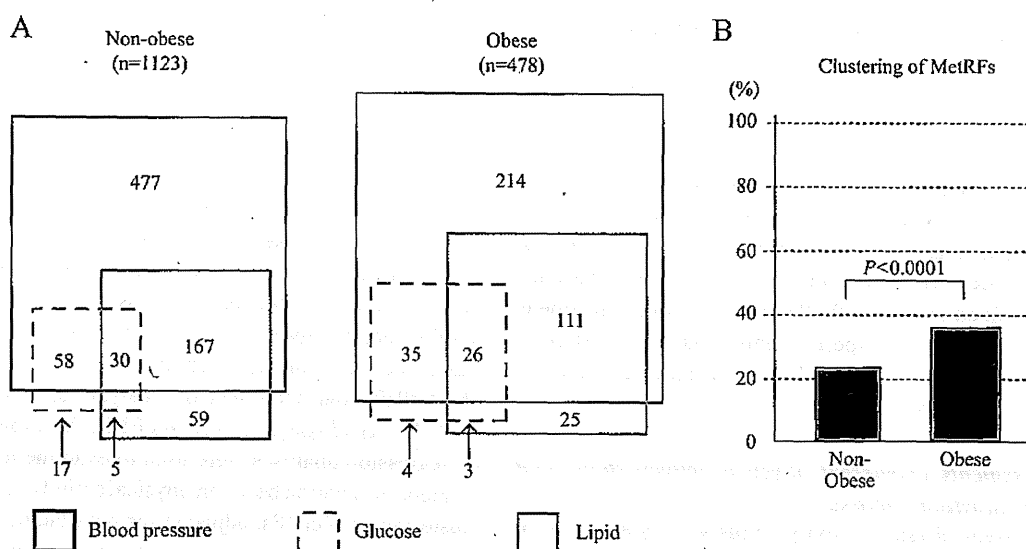


Fig. 1 Clustering of metabolic risk factors (MetRFs) in non-obese and obese subjects

(A) The prevalence of each MetRF in non-obese and obese subjects is shown in proportion to the prevalence of that MetRF in each group. Blood pressure: systolic blood pressure ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg. Glucose: fasting plasma glucose ≥ 110 mg/dL. Lipids: TG ≥ 150 mg/dL and/or HDL-C < 40 mg/dL. The proportions of each MetRF relative to each other were not significantly different between non-obese and obese subjects ($P = 0.276$). (B) The proportion of subjects with a clustering of MetRFs was significantly different between non-obese and obese subjects (23.2% vs. 36.6%, $P < 0.0001$).

out (52.9 ± 291.7 vs. 23.9 ± 68.8 mg/gCr, $P = 0.002$; 19.4 vs. 13.4% , $P = 0.003$, respectively). However, these differences were not statistically significant when the subjects were stratified by sex and obesity status, except in non-obese females ($P < 0.001$) (Tables 1 and 2).

Comparison of lifestyle factors between subjects with and without a clustering of MetRFs stratified by obesity status

We also examined the differences in lifestyle factors between subjects with and without a clustering of MetRFs for non-obese and obese subjects separately (men, Table 3; women, Table 4). In men (Table 3), total nutritional intake (gross intake and adjusted for body weight) were significantly lower in obese men with a clustering of MetRFs than in those without

(gross intake: $P = 0.034$; adjusted intake: $P = 0.023$), but not in non-obese men. However, the proportions of macronutrient intakes were not different between those with or without a clustering of MetRFs in either non-obese or obese men. Similarly, total energy expenditure tended to be lower in non-obese (35.0 ± 5.0 vs. 36.3 ± 6.3 MET·h/day, $P = 0.083$) and obese (34.4 ± 5.3 vs. 35.9 ± 6.1 MET·h/day, $P = 0.056$) men with a clustering of MetRFs than in those without. Notably, energy expenditure at work was significantly lower in non-obese (9.0 ± 8.2 vs. 11.3 ± 9.3 MET·h/day, $P = 0.025$) and obese (9.0 ± 7.9 vs. 11.6 ± 9.4 MET·h/day, $P = 0.017$) men with a clustering of MetRFs. Since the mean age was relatively old (61.9 years), the frequencies of subjects without work (occupation) might affect the results described above. However, the frequen-

Table 1 Clinical characteristics of males according to clustering of metabolic risk factors (MetRFs) and obesity status

Number of MetRFs	Non-obese (BMI < 25 kg/m ²)			Obese (BMI ≥ 25 kg/m ²)		
	0 or 1	2 or 3	P	0 or 1	2 or 3	P
n	350	133	—	135	92	—
Age (years)	62.6 ± 10.4	64.1 ± 10.3	0.144	62.9 ± 10.4	63.3 ± 10.3	0.977
Height (cm)	163.9 ± 6.6	163.9 ± 6.8	0.957	163.0 ± 6.9	163.9 ± 7.0	0.336
Body weight (kg)	58.5 ± 7.5	60.6 ± 7.4	0.007	70.7 ± 7.1	72.6 ± 8.5	0.079
BMI (kg/m ²)	21.7 ± 2.0	22.4 ± 1.8	< 0.001	26.5 ± 1.49	26.9 ± 1.6	0.087
FPG (mg/dL) ^a	91.1 ± 11.0	105.1 ± 23.7	< 0.001	92.4 ± 8.5	109.9 ± 28.4	< 0.001
HbA1c (%)	5.4 ± 0.4	5.9 ± 0.9	< 0.001	5.6 ± 0.3	6.2 ± 1.1	< 0.001
FSI (μU/mL) ^a	4.2 ± 3.6	6.6 ± 8.0	< 0.001	6.5 ± 3.9	12.7 ± 18	< 0.001
HOMA-R ^a	0.9 ± 0.5	1.3 ± 0.8	< 0.001	1.5 ± 0.8	2.8 ± 2.8	< 0.001
SBP (mmHg)	131 ± 15	139 ± 12	< 0.001	135 ± 15	143 ± 12	< 0.001
DBP (mmHg)	79 ± 9	83 ± 9	< 0.001	81 ± 9.2	85 ± 9.0	0.001
TC (mg/dL)	189 ± 29	196 ± 30	0.019	196 ± 30	198 ± 40	0.676
TG (mg/dL)	87 ± 47	161 ± 123	< 0.001	108 ± 56	199 ± 110	< 0.001
HDL-C (mg/dL)	60 ± 13	52 ± 15	< 0.001	54.6 ± 11.6	46.1 ± 11.7	< 0.001
Serum uric acid (mg/dL)	5.6 ± 1.3	5.8 ± 1.3	0.121	6.0 ± 1.1	6.0 ± 1.4	0.792
Adiponectin (μg/mL)	9.1 ± 4.6	6.9 ± 3.5	< 0.001	7.4 ± 4.5	6.4 ± 3.2	0.056
Urinary albumin (mg/gCr) ^b	26 ± 80	33 ± 99	0.422	38 ± 113	108 ± 594	0.184
Albuminuria, n (%) ^b	24 (18)	46 (13)	0.173	17 (18)	25 (19)	0.994
Hypertension, n (%)	151 (43)	104 (78)	< 0.001	75 (55)	71 (77)	< 0.001
Hyperlipidemia, n (%)	37 (10)	86 (65)	< 0.001	25 (18)	66 (71)	< 0.001
Diabetes, n (%)	7 (2)	39 (29)	< 0.001	2 (1)	34 (37)	< 0.001
Drinking alcohol (n (%))	252 (72)	104 (78)	0.167	100 (74)	67 (72)	0.834
Smoking (never / past / current), n	129/116/105	58/44/31	0.263	59/35/41	35/26/31	0.695
Elevated BP, n (%)	222 (63)	129 (96)	< 0.001	92 (68)	90 (97)	< 0.001
Elevated TG/reduced HDL-C, n (%)	27 (8)	98 (73)	< 0.001	17 (13)	72 (78)	< 0.001
Elevated FPG, n (%)	10 (28)	55 (133)	< 0.001	1 (1)	41 (44)	< 0.001

Data are means ± SD or n (%). ^aSubjects with FPG > 140 mg/dL were excluded (non-obese: n = 16 and 15 for 0 or 1 MetRFs and 2 or 3 MetRFs, respectively; obese: n = 6 and 14 for 0 or 1 MetRFs and 2 or 3 MetRFs, respectively). ^bUrinary albumin levels were not measured in some non-obese subjects (n = 3 and 1 for 0 or 1 MetRFs and 2 or 3 MetRFs, respectively). Serum adiponectin and urine albumin levels were log-transformed for statistical analyses. Differences in the continuous and categorical variables were analyzed by ANOVA and χ^2 tests, respectively.