

厚生労働科学研究費補助金（non-HDL等血中脂質評価指針及び脂質標準化システムの構築と基盤整備に関する研究）

分担研究報告書

「糖尿病患者における糖負荷後カイロミクロンの分泌亢進および耐糖能異常患者における空腹時カイロミクロンレムナントの増加の検討」

**分担研究者 山下静也 大阪大学大学院医学系研究科
総合地域医療学寄附講座 教授**

研究要旨

食後にカイロミクロンレムナント(CM-R)の蓄積を食後高脂血症といい、多くの基礎研究からこのCM-Rは動脈硬化プラークの形成・進展に繋がること示されている。我々はこのCM-Rの定量的マーカーであるapoB-48濃度測定を実用化し、その空腹時高値は動脈硬化惹起的であることを突き止めた。糖尿病(DM)患者においては空腹時・食後中性脂肪(TG)が高値となりCM-Rの蓄積が予想されるが、過血糖状態がCM-Rの蓄積に関与するのか、また耐糖能異常(IGT)の状態においてもCM-Rの蓄積があるについては不明であったことから、OGTTで採取された検体を用いて検討を行った。正常耐糖能(NGT)と比較してDM群では負荷後apoB-48濃度が有意に高値に推移しiAUC-apoB-48値はHOMA-IRおよびapoC-2/apoC-3比との相関が特に有意であり、後者はiAUC-apoB-48濃度の増加に独立して関連していた。さらに、NGT、IGT、DM群を比較すると空腹時の資質やapoB100には差がなかったが、log-apoB-48値およびlog-apoB-48/TG比はIGT群およびDM群においてNGT群より有意に高値であり、空腹時apoB-48濃度は各群においてapoC-3と強く相関した。IGT群ではapoB-48濃度高値の決定因子はAUC-インスリンおよびapoC-3であり、IGTにおけるレムナント代謝異常の存在が示唆された。以上のことから、糖尿病患者において糖負荷後にCMの産生増加およびCM-Rの血中への蓄積が存在すること、IGTの状態においてもCM-Rの代謝異常が存在していることが判明し、これらのCM-Rの増加は糖尿病患者における動脈硬化惹起性の増加につながっているものと考えられた。

共同研究者

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座 特任助教 増田大作
大阪大学医学部附属病院 臨床検査部 花田浩之、大久保学

A . 研究目的

糖尿病および耐糖能異常 (Impaired glucose tolerance, IGT) は動脈硬化性疾患の強力なリスク因子である。虚血性心疾患の罹患率は糖尿病の罹患により増加し、心筋梗塞の既往のある患者では糖尿病の罹患により虚血性心疾患での死亡率が2-4倍増加する¹。虚血性心疾患イベントのリスクは糖尿病患者において高いのと同時に耐糖能異常 (impaired glucose tolerance, IGT) においても高率である。IGT患者における全死亡および虚血性心疾患による死亡はIGT患者において高率であり hazard ratiosも1.35 [1.03-1.77] および1.27 [0.86-1.88] と高値である²。糖尿病患者では脂質代謝異常のうち高中性脂肪 (TG) 血症の合併が高率であり、その背景には食後の TG-rich リポ蛋白 (TRL) 代謝異常が存在している。耐糖能異常患者における高TG血症の有無については今のところ検討がなされていない。

空腹時高TG血症の背景には食後高脂血症が存在しており、動脈硬化のハイリスク状態であると考えられている。食後高脂血症の背景には小腸由来のカイロミクロン (CM) およびその水解産物であるカイロミクロンレムナント (CM-R) の食後の蓄積が存在するが、このCM-Rは血管壁に直接浸潤し、マクロファージの泡沫化や血小板凝集能の促進作用を有し動脈硬化惹起性を有している。このCMおよびCM-Rの定量的評価のため我々は世界に先駆けてCM1粒子に1分子存在するapoB-48の測定系を開発した (ELISA法³・CLEIA法⁴)。apoB-48濃度は食後高脂血症を反映しIIb型高脂血症⁵・CD36欠損症⁶・高CM血症²で高値でありIII型高脂血症に対してはスクリーニングに使用しうる⁷。さらに、apoB-48濃度は慢性腎臓病 (CKD) の病期の進行に伴い血中濃度が増加し⁸、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度⁹や冠動脈有意狭窄罹患率¹⁰と強く相関し動脈硬化惹起性を評価しうる。以上のように空腹時apoB-48濃度は、動脈硬化惹起性を有するCM-Rの蓄積に強く相関しておりレムナント蓄積を評価しうる事が判明した。

II型糖尿病患者においては空腹時apoB-48濃度が頸動脈プラーク¹¹あるいは無症候性末梢血管疾患¹²を有する場合に高値であると報告されている。糖尿病患者における空腹時の糖負荷に伴うCMおよびCM-Rの代謝に関しては未だに解明されていない。このapoB-48濃度の測定を中心として、今回の臨床研究では我々は以下の2つの検討を実施した。

研究1、糖尿病患者におけるoral glucose tolerance test (OGTT) を用いたCM-R蓄積の評価；OGTTにおいて糖負荷後血清apoB-48濃度を測定しカイロミクロンレムナントの蓄積と耐糖能について相関が認められるかについて検討する。

研究2、耐糖能障害 (IGT) および糖尿病 (DM) 患者におけるレムナント代謝異常の評価；OGTTにより診断された耐糖能障害 (IGT) および糖尿病 (DM) 患者における空腹時apoB-48濃度の有意差や他の測定項目との相関について検討する。

以上の検討により、耐糖能障害や糖尿病におけるカイロミクロンレムナントの蓄積が存在するか、またどのような特性があるかについて研究を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の内容は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認されている。研究内容は公開され、今回検討したいずれの参加者からも検体測定および解析に関して非承諾は見られなかった。測定データ及び生体材料は匿名化され研究終了時に破棄され、研究実施中も参加者が希望する場合には対象から除外することが自由にできるよう配慮した。

B . 研究方法

大阪大学医学部附属病院臨床検査部において作成した研究計画を臨床研究倫理審査委員会において倫理審査を受審し病院長より研究の承認を受けた。通院中あるいは入院中で臨床検査部においてその検体の測定が実施された患者を対象とした。

研究1、糖尿病患者におけるoral glucose tolerance test (OGTT) を用いたCM-R蓄積の評価；対象は大阪大学医学部附属病院にてII型糖尿病の疑いがあると考えられた連続85症例を用いた。早朝空腹時に75gグルコースを経口負荷し負荷前および30、60、120分後に採血を行った。空腹時および120分後の血糖値により耐糖能正常群 (空腹時126 mg/dL未満および120分値140 mg/dL未満、28名) および糖尿病群 (空腹時126 mg/dL以上あるいは120分値200 mg/dL以上、57名)。遠心による血清分離ののち血糖値 (mutarotase glucose oxidase法)、血清インスリン (ELISA法)、HbA1c (HPLC法)、TC、TG、HDL-C (酵素法)、LDL-C (直接法)、血清apoA-1、apoA-2、apoB、apoC-2、apoC-3、apoE (免疫比濁法)、NEFA (酵素法)、LPL量 (ELISA)、クレアチニン (測光法) を測定した。血清apoB-48濃度

はCLEIA法によりLumipulse *f*による自動測定を行った。HOMA-IR(=空腹時インスリン×空腹時血糖/405)、HOMA-β(=360×空腹時インスリン/(空腹時血糖-63))、insulinogenic index(=Δインスリン0-30/Δ血糖0-30)、Matsuda index(=10000/(空腹時血糖×空腹時インスリン×平均血糖値×平均インスリン値)0.5)、apoB-100濃度(=apoB濃度-apoB-48濃度、eGFR(=194×クレアチニン-1.094×age-0.287、女性は×0.739)を計算した。さらにthe areas under the curve (AUC)およびincremental AUC (iAUC)を計算した。NGTとDM群で測定値はmean+SDで表示し、年齢、eGFR、各時間の血糖値・インスリン値、HbA1c、HOMA-R、insulinogenic index、TC、TG、HDL-C、LDL-C、NEFAを2群で比較した(Mann-Whitney's U test)。性別はχ²検定で検討した。iAUC-apoB-48値と他の項目との相関をSpearman's rank correlation coefficientで検討し、stepwise multiple logistic regression analysisを実施した。検討はJMP8 softwareを用い(SAS Institute, Cary, NC)統計学的有意差はP<0.05を採用した。

研究2、耐糖能障害(IGT)および糖尿病(DM)患者におけるレムナント代謝異常の評価；研究1と同様に対象は大阪大学医学部附属病院にてII型糖尿病の疑いがあると考えられた連続85症例を用いた。OGTTによりNGT群(耐糖能正常、27名)、IGT群(耐糖能異常、空腹時126 mg/dL未満および120分値140-199 mg/dL、19名)、およびDM群(糖尿病、39名)の3群に分けた。脂質異常症治療薬を内服している患者は除外した。空腹時検体をすべての症例で集め、研究1と同様の測定を実施した。比正規分布を示すTG・LPL量・apoB-48濃度は対数変換して検討を行った。3群間の測定項目の相違に関して検討を行った(ANOVAによる群間比較およびBonferroni correctionによる他項目比較)。空腹時血糖、2時間値、AUC-血糖、インスリン、AUC-インスリン、HOMA-IR、insulinogenic index、apoC-2、apoC-3について空腹時apoB-48濃度との相関をSpearman's rank correlation coefficientで検討し、stepwise multiple logistic regression analysisを実施した。統計学的有意差の検討は研究1と同様に行った。

C . 研究結果

研究1、糖尿病患者におけるoral glucose tolerance test(OGTT)を用いたCM-R蓄積の評価；表1にNGT・DM各群における背景を示す。BMI、各時間の血糖値、AU

C-plasma glucose、空腹時および2時間後インスリン、HOMA-IRおよびHbA1c値は全てDM群で有意に高値、30分・1時間後インスリン値、AUC-インスリン、HOMA-β、insulinogenic indexおよびmatsuda indexは有意に低値であった。表2に示す2群間の比較では空腹時HDL-C・apoA-1・apoA-2・log-LPL量はDM群で有意に低値であり、空腹時NEFA、apoB-100、apoC-2/apoC-3比は有意に高値であった。OGTTに伴う脂質の変化としては、図1に示すようにTC、TG、HDL-C、LDL-CおよびNEFA値が有意に高値に推移したがapoB-100濃度は何の群でも変化を示さなかった。これに対してapoB-48濃度はDM群で有意に高値に推移しiAUC-apoB-48も高値であった。さらにiAUC-apoB-48濃度と他のparameterの相関を検討したところ(表3)、AUC-血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR、HDL-C、log-LPL量およびapoC-2/apoC-3比が全例での検討で相関し、multiple regression analysisではHOMA-IRとapoC-2/apoC-3比がiAUC-apoB-48濃度を増加させていた(表4)。DM群では空腹時インスリン、HOMA-IRおよびapoC-2/apoC-3比がiAUC-apoB-48濃度の高値と相関していたが、NGT群では認められなかった。さらにmultiple regression analysisの結果空腹時インスリンとapoC-2/apoC-3比はiAUC-apoB-48濃度の増加に関連していた(表4)。

研究2、耐糖能障害(IGT)および糖尿病(DM)患者におけるレムナント代謝異常の評価；表5にNGT・IGT・DM各群における背景を示す。空腹時および2時間後血糖、空腹時インスリン、AUC-血糖、HOMA-IRはIGT群およびDM群で有意に高値であり、insulinogenic indexは有意に低値であった。HOMA-βはNGTおよびIGT群と比べてDM群で有意に低値であったが、IGT群とDM群で有意差は見られなかった。さらに、これら3群を年齢性別でmatchさせてparameterの相違を検討した(表5)。NGT群に比較してIGT群およびDM群ではNEFAは有意に高値でありHDL-C値は有意に低値であった。log-TG値はIGT群において高値であった。TC、LDL-CやapoB-48濃度を除くアポたんぱく濃度は各群で有意差が見られなかった。しかし、log-apoB-48値およびlog-apoB-48/TG比はIGT群およびDM群においてNGT群より有意に高値であった。さらに、Pearson's correlation analysisでは空腹時apoB-48濃度は各群においてapoC-3と強く相関した(表6)。また、apoB-48濃度はNGT群でapoB-100濃度と、IGT群で2時間後インスリンおよびAUCインスリンと、DM群では空腹時および2時間

血糖・AUC-血糖およびHOMA-IRと強く相関していた。これに対してapoB-100濃度はNGT群において年齢、log-apoB-48、apoC-2およびapoC-3と相関するが、IGT群やDM群ではapoC-3との相関が見られなかった。空腹時apoB-100濃度はIGT群では2時間後血糖、AUC-血糖およびapoEと相関しており、DM群では年齢、eGFR、apoA1、apoC-2およびlog-LPL量と相関していた。log-apoB-48とapoB-100濃度の間には相関は見られなかった。Stepwise multiple regression analysisの検討の結果、apoB-48濃度の決定因子はNGT群ではapoB-100濃度であり、IGT群およびDM群ではApoC-3濃度であった。apoC-3に加え、apoB-48濃度高値の決定因子はIGT群ではAUC-インスリンでありDM群ではAUC-血糖であった。これに反してapoB-100濃度高値の決定因子はNGT群ではapoB-48濃度の高地ではなくapoC-3濃度であった。

D. 考察

今回の検討は近年、動脈硬化性疾患の独立したリスクであるレムナント蓄積が耐糖能異常や糖尿病の有無によりどのように変化するかを始めて検討した。

研究1の検討では、apoB-48濃度は糖負荷後にNGTもDM群も増加するが、apoB-100濃度は増加しなかった。iAUC-apoB-48は糖尿病群において高値であることから小腸由来リポタンパクは糖負荷によっても産生されNGT群と比較してDM群において特に有意に増加していることが判明した。これに反してCMやCM-Rの構成因子であるTGはNGTおよびDM群においてむしろ低下している。このことはより小粒子のCMが産生されCM-Rが相対的に多くなっていることを示しており糖尿病患者におけるレムナントに伴う動脈硬化惹起性に関与しているものと考えられた。さらに、我々はHOMA-IRが糖負荷後のapoB-48濃度の増加に最も相関していることを見出した。近年の検討ではIGT患者においては小腸由来リポたんぱくの分泌は増加しておりCMおよびCM-Rの血中濃度は増加していることが示唆されている^{13,14,15}。さらに、iAUC-apoB-48とLPL量には相関がないもののapoC2/apoC3比には相関が存在した。ApoC-2はLPLの活性化因子でありapoC-3は阻害因子であり^{16,17}、apoC-2/apoC-3比の高値は高いLPL活性を招くものと考えられる。さらに、インスリン抵抗性はLRPの活性低下をきたすことからLPL活性の増加とLRPの低下がCMクリアランスの低下を招いているものと考えられた。これらのことから、空腹時apoB-48濃度は糖

負荷後の糖尿病患者において増加しており、iAUC-apoB-48の高値はHOMA-IRおよびapoC2/apoC3比に相関していることが判明した。この糖負荷後のCM-Rの増加は潜在的に糖尿病患者における動脈硬化惹起性に関与しているものと考えられた。

研究2の検討では、CM-Rの蓄積とIGTとの関連について検討した。食後の状態で、レムナントリポたんぱくはHOMA-IRと強く相関し動脈硬化惹起性に関連するものと考えられている¹⁸。今回の検討ではIGT群において空腹時apoB-48濃度が高値であり、DM群のみならずIGT群においてもCM-Rが蓄積していることが判明した。IGT症例において既にTG・apoB及びTG-richリポたんぱくが増加していることは示されているが、今回はこれが小腸由来リポたんぱくにおいても認められることを初めて示した^{19,20}。空腹時log-apoB-48値およびlog-apoB-48/TG比はDM群のみならずIGTでも有意に高値を示していたがapoB-100にはその傾向はなかった。これらのことはインスリン抵抗性や糖尿病の罹患はVLDL・LDLによる内因性経路よりもCM・CM-Rによる外因性経路に影響を与えることが判明した。近年の検討ではインスリン抵抗性動物モデルにおいて小腸由来CMの産生亢進が起こっており、特に比較的小粒子のCMの産生が亢進していることが示されている²¹。これらのモデルではインスリン受容体活性に変わりはないが細胞外シグナル関連キナーゼ(ERK)経路は活性化されており(PI3K、protein tyrosine phosphatase-1B、phosphorylated ERKの増加)、リポタンパクの産生亢進に関わっているものと想像される。これらのことから、インスリン抵抗性が存在する状況ではCMの産生とCM-Rの代謝およびクリアランスに変化をきたしており、食後にCM-Rが血管内で増加しておりIGTやDMにおける動脈硬化惹起性に関連しているものと考えられた。

E. 結論

糖尿病患者においては糖負荷後にCMの産生が増加しておりCM-Rの血中への蓄積が見られた。さらに、これらCM-Rの増加はDMのみならずIGTの状態においてもすでに認められていた。しかしながら肝臓由来VLDLやVLDLレムナントの増加とは関連していなかった。これらのCM-Rの増加は糖尿病患者における動脈硬化惹起性の増加につながっているものと考えられた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表 現在投稿中
2. 学会発表 日本動脈硬化学会・学術集会
ポスター発表（宮城県仙台市・仙台国際セ

ンター、2015年7月9-10日）

**H . 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
3. その他

表 1

Table 1. Clinical characteristics of the subjects with NGT and DM.

	NGT	DM	P-value ^a
Age (years)	54±15	58±14	0.18
Sex (m/f)	12/16	26/31	0.81
BMI (kg/m ²)	22±3	25±6	<0.05
Fasting plasma glucose (mg/dl)	89±14	128±23	<0.05
Plasma glucose 30 min (mg/dl)	147±34	214±43	<0.05
Plasma glucose 60 min (mg/dl)	152±51	273±51	<0.05
Plasma glucose 120 min (mg/dl)	111±21	290±74	<0.05
AUC plasma glucose (mg/dl*2h)	266±55	489±91	<0.05
Fasting serum insulin (μU/ml)	5±2	8±5	<0.05
Serum insulin 30 min (μU/ml)	52±35	25±21	<0.05
Serum insulin 60 min (μU/ml)	58±29	39±30	<0.05
Serum insulin 120 min (μU/ml)	39±23	47±43	0.29
AUC serum insulin (μU/ml*2h)	92±36	69±51	<0.05
HbA1c (%)	5.8±0.3	7.8±0.2	<0.05
HOMA-IR	1.1±0.6	2.5±1.8	<0.05
HOMA-β	83±56	51±44	<0.05
Insulinogenic Index	1.0±1.0	0.2±0.3	<0.05
Matsuda index	8.4±4.2	6.1±4.6	<0.05

Data represent the mean ± S.D. Comparisons between patients were divided into two groups based on oral glucose tolerance test (OGTT). NGT, normal glucose tolerance; DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; AUC, area under the blood concentration curve; HOMA-IR, homeostasis model assessment as an index of insulin resistance; HOMA-β, homeostatic model assessment beta cell function; ^a p values for by Mann-Whitney's U test or χ^2 test.

表 2

Table 2. Fasting lipid parameters of the subjects with NGT and DM.

	NGT	DM	P-value ^a
TC (mg/dl)	182±36	188±38	0.45
TG (mg/dl)	78±34	89±41	0.20
HDL-C (mg/dl)	62±12	53±18	<0.05
LDL-C (mg/dl)	99±30	112±33	0.08
NEFA (μEq/L)	578±321	917±533	<0.05
Log-LPL mass	1.90±0.14	1.82±0.19	<0.05
ApoA1 (mg/dl)	149±24	135±31	<0.05
ApoA2(mg/dl)	27±5	25±4	<0.05
ApoB-100 (mg/dl)	82±20	96±25	<0.05
ApoC2 (mg/dl)	3.7±1.3	4.3±1.4	0.05
ApoC3 (mg/dl)	8.4±2.3	8.2±2.2	0.76
ApoC2/ApoC3	0.44±0.13	0.53±0.15	<0.05
ApoE (mg/dl)	3.5±0.7	3.9±1.8	0.20
ApoB-48 (μg/ml)	3.2±1.8	3.5±2.9	0.67

Data represent the mean ± S.D. Comparisons between patients were divided into two groups based on oral glucose tolerance test (OGTT). NGT, normal glucose tolerance; DM, diabetes mellitus; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; NEFA, non-esterified free acids; LPL, lipoprotein lipase; AUC, incremental areas under the curve; ^a p values for by Mann-Whitney's U test or χ^2 test.

表 3

Table 3. Correlation coefficients (r) between the iAUC-apoB-48 concentrations and various parameters.

	ALL		NGT		DM	
	r	p value	r	p value	r	p value
Fasting plasma glucose	0.12	0.26	-0.15	0.43	0.01	0.99
AUC plasma glucose	0.28	<0.05	0.06	0.77	0.20	0.14
Insulin	0.29	<0.05	-0.07	0.74	0.30	<0.05
AUC serum insulin	0.05	0.65	0.31	0.09	-0.10	0.45
HOMA-IR	0.29	<0.05	-0.09	0.66	0.29	<0.05
HOMA-β	0.10	0.38	0.04	0.85	0.25	0.06
Insulinogenic Index	-0.16	0.15	0.05	0.81	-0.20	0.14
Matsuda index	0.16	0.14	-0.02	0.90	-0.15	0.27
TC	0.01	0.94	-0.28	0.15	0.07	0.59
TG	0.16	0.14	0.06	0.76	0.16	0.23
HDL-C	-0.25	<0.05	-0.11	0.58	-0.23	0.08
LDL-C	0.10	0.39	-0.20	0.31	0.15	0.26
NEFA	0.16	0.14	0.01	0.96	0.13	0.32
Log-LPL mass	-0.23	<0.05	-0.06	0.76	-0.24	0.07
ApoC2/ApoC3	0.29	<0.05	0.07	0.71	0.30	<0.05

A univariate analysis was performed using Pearson's correlation analysis. Abbreviations : AUC, area under the blood concentration curve; HOMA-IR, homeostasis model assessment as an index of insulin resistance; HOMA-β, homeostatic model assessment beta cell function; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; NEFA, non-esterified free acids; LPL, lipoprotein lipase; iAUC, incremental areas under the curve.

表 4

Table 4. A stepwise multiple regression analysis of the iAUC-apoB-48 and various parameters.

	ALL		NGT		DM	
	F	p value	F	p value	F	p value
Fasting plasma glucose	-	-	-	-	-	-
AUC plasma glucose	0.5	0.50	-	-	-	-
INS	0.2	0.65	-	-	7.3	<0.05
AUC serum insulin	-	-	-	-	-	-
HOMA-IR	7.8	<0.05	-	-	0.1	0.72
HOMA-β	-	-	-	-	-	-
Insulinogenic Index	-	-	-	-	-	-
Matsuda index	-	-	-	-	-	-
TC	-	-	-	-	-	-
TG	-	-	-	-	-	-
HDL-C	1.0	0.33	-	-	-	-
LDL-C	-	-	-	-	-	-
NEFA	-	-	-	-	-	-
Log-LPL mass	0.3	0.60	-	-	-	-
ApoC2/ApoC3	7.6	<0.05	-	-	7.7	<0.05

A stepwise multiple regression analysis was used to determine log-apoB-48 with the p values-to-remain set at 0.20. Abbreviations: AUC, area under the blood concentration curve; HOMA-IR, homeostasis model assessment as an index of insulin resistance; HOMA-β, homeostatic model assessment beta cell function; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; NEFA, non-esterified free acids; LPL, lipoprotein lipase; iAUC, incremental areas under the curve.

表 5

	NGT	IGT	DM	P value
Age (year)	53±17	55±15	57±14	0.58
Sex (m/f)	12/15	5/14	17/22	0.38
BMI (kg/m ²)	22±4	23±5	25±5	0.06
eGFR (ml/min/1.73m ²)	73±24	77±30	81±26	0.43
Plasma glucose (mg/dl)	89±14	103±12*	132±23*†	<0.001
2-hours plasma glucose (mg/dl)	110±21	172±19*	290±69*†	<0.001
AUC-plasma glucose (mg/dl)	264±57	369±48*	489±85*†	<0.001
Iusulin (μU/ml)	5±3	8±4*	8±5*	<0.05
2-hours insulin (μU/ml)	37±21	84±53*	46±46†	<0.001
AUC-insulin (μU/ml)	86±36	113±77	67±54*†	<0.05
HbA1c (%)	5.8±0.7	6.3±0.8*	7.9±1.5*†	<0.001
HOMA-IR	1.2±0.7	2.1±1.1*	2.5±1.5*	<0.001
HOMA-β	84±60	80±49	48±42*†	<0.05
Insulinogenic index	1.0±1.0	0.4±0.3*	0.3±0.3*†	<0.001
Prevalence of diabetic drug-treated patients (%)	0 (0)	0 (0)	20 (51)	<0.001

表 6

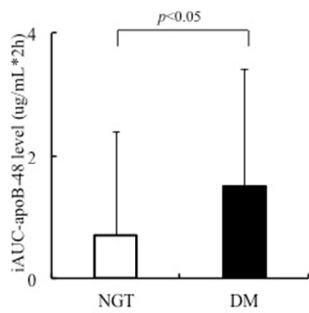
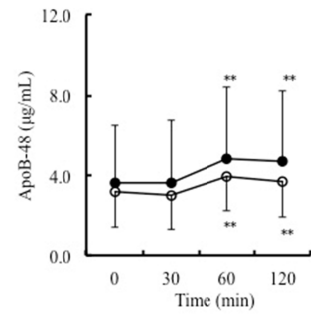
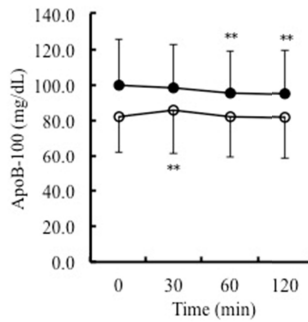
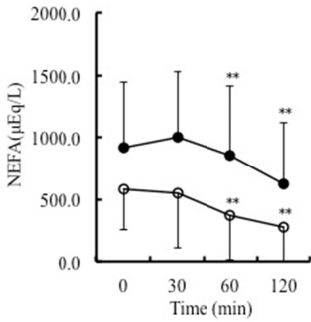
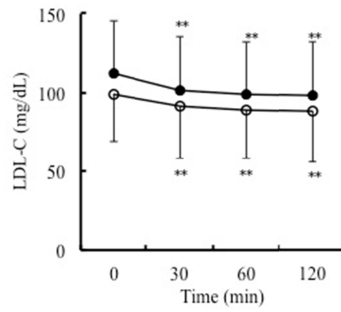
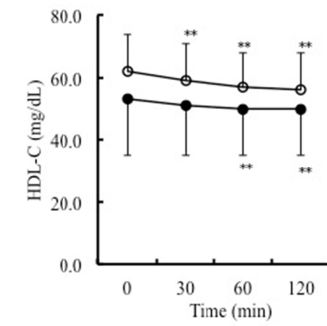
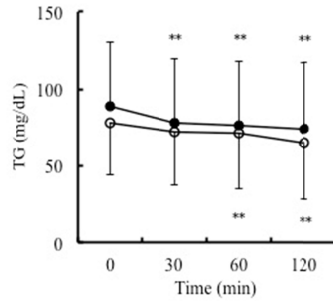
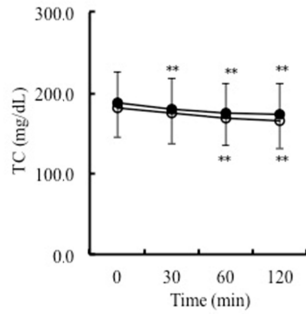
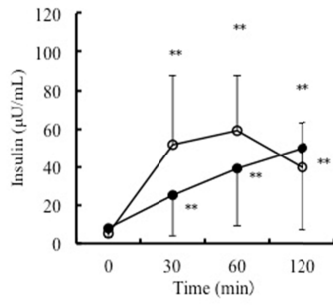
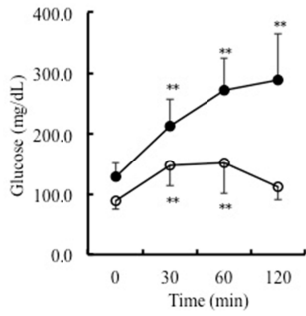
	NGT	IGT	DM	P value
TC (mg/dl)	186±33	182±47	188±32	0.84
Log-TG	1.8±0.2	2.0±0.2*	1.9±0.2	<0.05
HDL-C (mg/dl)	63±12	53±20*	50±12*	<0.05
LDL-C (mg/dl)	102±30	102±36	114±32	0.22
NEFA (mEq/dl)	538±260	802±446*	872±499*	<0.05
ApoA-1(mg/dl)	151±24	145±54	133±30	0.12
ApoA-2 (mg/dl)	27±4	26±9	25±5	0.43
ApoB-100 (mg/dl)	84±21	89±28	98±24	0.07
ApoC-2 (mg/dl)	3.7±1.4	4.2±1.8	4.2±1.4	0.33
ApoC-3 (mg/dl)	8.3±2.2	9.2±4.9	8.5±2.1	0.55
ApoE (mg/dl)	3.4±0.7	3.9±1.5	3.6±0.9	0.26
Log-LPL mass	1.90±0.13	1.88±0.14	1.83±0.19	0.22
Log-ApoB-48	0.39±0.20	0.59±0.41*	0.57±0.25*	<0.05
Log-ApoB-48/TG	0.21±0.01	0.29±0.20*	0.29±0.12*	<0.05

表 7

	Log-apoB-48						apoB-100					
	NGT		IGT		DM		NGT		IGT		DM	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Age	0.27	0.17	0.03	0.9	0.22	0.19	0.41	<0.05	0.04	0.89	-0.45	<0.05
eGFR	-0.33	0.09	-0.15	0.53	-0.24	0.15	0.08	0.7	0.27	0.26	0.35	<0.05
HbA1c	-0.03	0.86	0.15	0.53	-0.05	0.76	-0.06	0.76	0.06	0.81	0.13	0.44
Plasma glucose	-0.04	0.86	-0.07	0.76	0.41	<0.05	0.05	0.79	0.21	0.4	0.01	0.95
2-hrs plasma glucose	0.19	0.34	-0.06	0.82	0.39	<0.05	0.37	0.06	0.51	<0.05	-0.12	0.47
AUC-plasma glucose	0.06	0.78	-0.19	0.45	0.44	<0.05	0.02	0.94	0.56	<0.05	-0.1	0.56
Insulin	0.16	0.43	-0.3	0.2	0.27	0.1	-0.07	0.72	0.08	0.74	0.25	0.12
2-hrs insulin	-0.05	0.81	-0.47	<0.05	-0.28	0.08	0.02	0.91	0.09	0.71	-0.08	0.63
AUC-insulin	0.04	0.84	-0.56	<0.05	-0.24	0.14	-0.03	0.88	0.05	0.84	0.03	0.86
HOMA-IR	0.1	0.61	-0.31	0.2	0.41	<0.05	-0.06	0.78	0.13	0.59	0.21	0.21
HOMA-β	0.26	0.19	-0.2	0.42	0.07	0.68	-0.02	0.91	-0.08	0.74	0.24	0.14
Insulinogenic index	-0.15	0.45	-0.37	0.11	-0.22	0.17	-0.12	0.56	-0.3	0.21	0.14	0.38
apoA1	-0.14	0.47	0.26	0.28	0.13	0.42	-0.2	0.32	0.06	0.81	0.33	<0.05
apoA2	-0.04	0.84	0.27	0.26	0.07	0.69	0.28	0.15	0.15	0.54	0.06	0.71
Log-apoB-48	-	-	-	-	-	-	0.47	<0.05	-0.21	0.38	0.03	0.84
apoB-100	0.47	<0.05	-0.21	0.38	0.03	0.84	-	-	-	-	-	-
apoC-2	0.34	0.08	0.39	0.09	0.25	0.13	0.52	<0.05	0.4	0.09	0.55	<0.001
apoC-3	0.41	<0.05	0.56	<0.05	0.54	<0.001	0.58	<0.05	0.08	0.75	0.15	0.38
apoE	0.03	0.88	0.02	0.95	-0.08	0.63	0.13	0.53	0.57	<0.05	0.21	0.2
Log-LPL mass	-0.14	0.51	0.18	0.45	0.01	0.99	-0.1	0.62	-0.1	0.67	0.45	<0.05

表 8

	Log-apoB-48						apoB-100					
	NGT		IGT		DM		NGT		IGT		DM	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Age	-	-	-	-	-	-	3.3	0.08	-	-	22.8	<0.001
eGFR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.59
HbA1c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Plasma glucose	-	-	-	-	0.04	0.85	-	-	-	-	-	-
2-hrs plasma glucose	-	-	-	-	1.08	0.31	-	-	3.3	0.09	-	-
AUC-plasma glucose	-	-	-	-	6.67	<0.05	-	-	2.0	0.18	-	-
Insulin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-hrs insulin	-	-	1.2	0.29	-	-	-	-	-	-	-	-
AUC-insulin	-	-	15.0	<0.05	-	-	-	-	-	-	-	-
HOMA-IR	-	-	-	-	2.7	0.11	-	-	-	-	-	-
Insulinogenic index	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
apoA1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.8	0.39
Log-apoB-48	-	-	-	-	-	-	1.7	0.21	-	-	-	-
apoB-100	7.1	<0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
apoC-2	-	-	-	-	-	-	0.3	0.61	-	-	32.1	<0.001
apoC-3	1.00	0.34	15.1	<0.05	10.4	<0.05	10.5	<0.05	-	-	-	-
apoE	-	-	-	-	-	-	-	-	4.2	0.06	-	-
Log-LPL mass	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002	0.97



脚注

- ¹ N Engl J Med 1998;339(4):229-234
- ² Diabetologia. 2004;47(3):385-394.
- ³ J Lipid Res. 2003;44:1256-1262.
- ⁴ Clin Chim Acta. 2012;413:160-165.
- ⁵ Eur J Clin Invest. 2009;39(8):689-98.
- ⁶ J Lipid Res, 2009;50(5):999-1011.
- ⁷ J Atheroscler Thromb. 2011;18:1062-70.
- ⁸ J Atheroscler Thromb. 2014;21(9):974-982.
- ⁹ Atherosclerosis. 2011;218:226-32.
- ¹⁰ Eur J Clin Invest. 2012;42(9):992-9.
- ¹¹ Diabetes Res Clin Pract 2008;81:338-44.
- ¹² Atherosclerosis 2012;223:504-6.
- ¹³ Curr Opin Lipidol 2008;19:221-8.
- ¹⁴ Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:1357-63.
- ¹⁵ J Lipid Res 2007;48:1336-42.
- ¹⁶ J Lipid Res 1970; 11:565-70.
- ¹⁷ Clin Sci (Lond) 2008;114:611-24.
- ¹⁸ Atherosclerosis 2004;172:151-154.
- ¹⁹ J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1622-1630.
- ²⁰ J Intern Med 2012;272:562-572.
- ²¹ Diabetes 2006;55:1316-1326.