

《原著》

非糖尿病一般住民における肥満が糖代謝関連項目に及ぼす影響

本田勝義¹、高橋一平¹、沢田かほり¹、
秋元直樹¹、塚本利昭¹、平川裕一²、
岩間孝暢³、柴田信行¹、岩淵健輔¹、
大下喜子^{1,4}、中路重之¹

1 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座
2 弘前大学大学院保健学研究科健康支援科学領域健康増進科学分野
3 弘前医療福祉大学作業療法科
4 熊本県立大学環境共生学部食・健康環境学専攻

キーワード

1. メタボリックシンドローム
2. 腹囲
3. 糖代謝指標
4. 肥満指標
5. 閉経

糖尿病と診断されていない一般住民を対象に肥満指標と糖代謝指標の関係を検討した。対象者は 2011 年度岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診を受診し、空腹時血糖値 126 mg/dl または HbA1c 6.1%以上の対象者を削除した 537 名 (男性 213 名、女性 324 名) で、測定項目は、腹囲、体脂肪率、BMI、HbA1c、血糖、C-peptide、TNF- α 、IL-1 β 、Resistin であった。男性において、体格指数と TNF- α 、IL-1 β に正の相関関係を認めた。閉経後女性において、体格指数と空腹時血糖、HbA1c、C-peptide、TNF- α 、IL-1 β に正の相関関係を認めた。また、男女ともにメタボリックシンドロームの腹囲基準を超える前から、腹囲と糖代謝に有意な関係がみられた。男性や閉経後女性において、体格指数の増大は TNF- α ・IL-1 β の上昇を介して糖代謝異常を引き起こす可能性が示唆された。また、女性のライフステージを考えると、閉経後からの肥満対策ではなく、若年期からの運動や栄養管理による適正な体重維持が重要であると考えられた。

体力・栄養・免疫学雑誌 第 24 卷 第 3 号 127-134 頁 2014 年

緒言

現在、肥満は先進国や途上国を問わず世界的な健康問題である¹⁻⁵⁾。我が国でも、男性を中心に body mass index (BMI)が 25kg/m²以上の肥満者が増加しており、2013 年の調査によると、20~60 歳代男性の 31.7%が肥満に該当すると報告された⁶⁾。

肥満が 2 型糖尿病・耐糖能障害などの疾患と関連していることは明らかである⁷⁻⁹⁾。Kuczmarski らは NHANES(The National Health and Nutrition Examination Surve; 全国健康栄養調査)の調査を分析し、肥満の増加が糖尿病の増加と関連していることを疫学的に指摘している⁴⁾。一方、最近の調査より、日本でも初診時で肥満が認められる糖尿病患者が増えており、若い世代ほどその傾向が強まっていることが報告されている¹⁰⁾。つまり、糖尿病のリスクである肥満は、中高年層の問題だけではなく、若年層においても増加してきており、全年齢層における問題となっている。

近年、メタボリックシンドロームの概念でも示唆されるように、肥満の中でもとくに腹部肥満は、インスリン抵抗性を惹起し、高血糖、高血圧、脂質異常が複数重なることによって動脈硬化を引き起こし、動脈硬化性疾患 (冠動脈疾患、脳血管疾患など) の危険性を高めることが知られている¹¹⁾。動脈硬化対策として、糖尿病、さらには遡って腹部肥満の予防が重要視され

る所以である。

しかし、(腹部) 肥満と糖尿病対策には、年齢と肥満の程度による考察が必要である。この場合の“対策”にはもちろん予防対策が含まれる。

まず、年齢である。糖尿病は男女ともに加齢により増加する。また、女性では閉経後に増加することが知られている^{12,13)}。具体的には、女性では糖尿病と腹囲の関係は 55 歳以上で強まることが報告されており¹⁴⁾、その要因として、閉経に伴う腹部肥満の増加が考えられている¹⁵⁾。このため、糖尿病と肥満の関係も閉経前後で異なることが推測される。一方、我が国において加齢による肥満の状況は男女で異なり、男性では中年期 (40 歳前後) に肥満出現頻度のピークを見るが、女性ではほぼ加齢とともに増加する¹⁶⁾。また、男性には腹部肥満が多く、女性では皮下脂肪型肥満が多い¹⁷⁾。このように歴然とした男女差が存在するため、男女差を念頭においた対策も必要である。

次に、糖尿病と肥満の程度である。近年、糖尿病になる前の糖尿病前症 (境界型) がすでに糖尿病の合併症のリスクとなることが報告されており、発症前からの血糖値の維持改善が重要であると示唆されている¹⁸⁻²⁰⁾。すなわち、糖尿病になる前からすでにインスリン抵抗性や糖代謝異常がみられ始めており、肥満対策は糖尿病になる前から始める必要がある²¹⁾という指摘である。一方、肥満や腹部肥満も、いわゆる日本肥満

学会の提唱する肥満の基準やメタボリックシンドロームで設けられている腹部肥満の基準で肥満対策を論じるには不十分である。つまり、予防という観点から見ればそれらの基準の前後、とくに基準以下に視点を置く必要がある。

以上の背景を考慮し、本研究では、糖尿病でない(糖尿病と診断されていない)青森県一般住民を対象に肥満指標と糖代謝指標の関係を、男性および閉経前女性、閉経後女性で調査・検討した。

対象および方法

(1) 対象者

対象者は2011年度岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診を受診した一般成人809名(男性307名、女性502名)である。このうち、欠損値のある者、がん、虚血性心疾患、脳卒中、慢性肝疾患、慢性腎疾患、リウマチ、そして糖尿病の罹患者およびステロイドの服用者、さらに空腹時血糖値126mg/dl²²⁾およびHbA1c6.1%²³⁾以上の対象者を削除した537名(男性213名、女性324名)を解析対象とした。平均年齢は男性55.1±13.7歳、閉経前女性39.9±7.9歳、閉経後女性64.0±7.9歳であった。

(2) 測定項目と測定方法

1. アンケート調査

対象者には予め自己記入式のアンケートを配布し、健診受診当日に個人面接を行い、回答の確認後に回収した。調査項目は年齢、性別、現病歴、既往歴、服薬状況、閉経の有無、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、運動習慣の有無であった。

2. 血液生化学検査

採血は早朝空腹時に上肢の肘静脈より採取された。血糖、HbA1cの測定は採取された全血を速やかに遠心し血清分離を行った後、三菱化学メディエンスへ外部委託し測定した。HbA1cはキット試薬であるサンクHbA1cを用いて測定した(JCA-BM9030; JEOL Ltd, Tokyo, Japan)。

C-peptide、TNF- α 、IL-1 β およびResistinの測定は、採取した血清を氷冷後、-80°Cで保存し、独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構果樹研究所に委託しBio-Plex 200 サスペンションアレイシステム(BIO-RAD社)により定量測定した。

測定方法は血清を解凍後、14000rpm×10min(4°C)で上清を分離した後、4倍希釈した血清50 μ lを96ウェルに加え、ビーズ溶液と攪拌、反応させた。一時間後、洗浄し、検出抗体を加え、30分混合した後ストレ

プトアビジン-フィコエリスリン溶液を50 μ l加え、10分間反応させ、洗浄後、BioPlexで測定した。

3. 体格・身体組成計測

身体組成値としては、身長、体重、腹囲、体脂肪率、Body mass index (BMI)を測定した。体脂肪率の測定はTanita MC-190 body composition analyzer (Tanita Corp., Tokyo, Japan)を用い、生体電気インピーダンス法により測定を行った。

(3) 統計解析

各群の値は平均値±標準偏差値で示した。また、群間の平均値の差の検定には一元配置分散分析とTurkey検定を用いた。また、群間の頻度の差の検定にはカイ二乗検定を用いた。

対象は、男女別で分け、さらに女性は閉経前後で糖代謝に顕著な変化がみられる¹²⁻¹⁵⁾ことから閉経前後で分けた。各群において糖代謝関連項目と肥満指標の相関関係を重回帰分析により検討した。糖代謝関連項目は血糖、HbA1c、C-peptide index、TNF- α 、IL-1 β 、Resistinであり、肥満指標としてはBMI、体脂肪率、腹囲を用いた。この際、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、そして運動習慣を独立変数に加えて調整した。

さらに、腹囲と糖代謝関連項目との関係を調べるために、腹囲80cm未満、80-84cm、85-89cm、90cm以上の4群に分類し、各群間における血糖、HbA1c、C-peptide index、TNF- α 、IL-1 β 、Resistinの測定値を共分散分析法により比較検討した。この際、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣を共変量に加えて補正し、事後検定としてBonferroni法により多重比較した。腹囲区分はメタボリックシンドローム基準が国際糖尿病連合(2005年)²⁴⁾において男性90cm、女性80cmとされ、日本肥満学会(2005年)²⁵⁾においては男性85cm、女性90cmであり、このような背景から本研究では上記区分とした。

データの入力および解析はSPSS version 18.0J(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)により行われた。統計学的な有意水準は $p < 0.05$ とし、 $p < 0.1$ を有意傾向ありとした。

(4) 倫理的配慮

対象者には、研究の趣旨、研究協力の中絶の保証、匿名性の確保およびデータの管理方法について文書および口答にて本人に説明した。その上で、本人に研究協力の承諾を文書で得た。岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施された。

Table 1. Subject's background

		Male (N=213)	Pre-female (N=97)	Post-female (N=227)
Age	(years) ^a	55.1 ± 13.7	39.9 ± 7.9**	64.0 ± 7.9**††
BMI	(kg/m ²) ^a	23.6 ± 3.0	21.5 ± 2.8**	22.9 ± 3.0**††
%body fat	(%) ^a	19.7 ± 5.2	27.5 ± 5.9**	30.2 ± 6.5**††
Waist circumference	(cm) ^a	84.6 ± 8.5	77.2 ± 7.7**	83.1 ± 9.0††
Blood glucose	(mg/dl) ^a	89.1 ± 11.0	81.4 ± 7.3**	88.8 ± 9.6††
HbA1c	(%) ^a	5.3 ± 0.3	5.1 ± 0.3**	5.3 ± 0.3††
C-peptide index	^a	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.3
TNF-α	(pg/ml) ^a	37.0 ± 15.5	36.8 ± 18.7	37.2 ± 15.8
IL-1β	(pg/ml) ^a	2.6 ± 1.3	2.5 ± 1.4	2.6 ± 1.2
Resistin	(ng/ml) ^a	4.4 ± 2.4	4.4 ± 2.2	3.8 ± 2.1*
Tobacco use	(%) ^b	29.6	13.4**	6.2**††
Alcohol use	(%) ^b	75.6	46.4**	17.2**††
Exercise habit	(%) ^b	34.7	21.6*	33.0†

^a Values are mean ± SD, One-way analysis of variance, Tukey.

^b Chi-square test.

*p<0.05, **p<0.01: vs male.

†p<0.05, ††p<0.01: vs pre-female.

Pre-female is premenopausal female. Post-female is postmenopausal female.

Table 2. The association between obesity indices and glucose metabolism indices

	Male (N=213)			Pre-female (N=97)			Post-female (N=227)		
	β	P-value	R ²	β	P-value	R ²	β	P-value	R ²
Blood glucose									
BMI	0.05	0.412	0.19	0.11	0.278	0.06	0.28	<0.001	0.08
%body fat	0.08	0.224	0.20	0.11	0.300	0.06	0.26	<0.001	0.07
Waist circumference	0.11	0.078	0.20	0.09	0.413	0.05	0.29	<0.001	0.08
HbA1c									
BMI	0.17	0.009	0.14	0.14	0.175	0.08	0.31	<0.001	0.13
%body fat	0.14	0.036	0.13	0.07	0.525	0.07	0.28	<0.001	0.11
Waist circumference	0.23	0.001	0.16	0.10	0.336	0.07	0.28	<0.001	0.11
C-peptide index									
BMI	0.44	<0.001	0.23	0.42	<0.001	0.30	0.38	<0.001	0.16
%body fat	0.43	<0.001	0.23	0.43	<0.001	0.31	0.40	<0.001	0.17
Waist circumference	0.44	<0.001	0.24	0.31	0.002	0.23	0.39	<0.001	0.16
TNF-α									
BMI	0.12	0.096	0.04	0.02	0.860	0.03	0.09	0.173	0.02
%body fat	0.16	0.024	0.05	-0.03	0.793	0.03	0.13	0.061	0.03
Waist circumference	0.09	0.179	0.04	0.02	0.867	0.03	0.15	0.029	0.03
IL-1β									
BMI	0.13	0.072	0.03	0.16	0.134	0.03	0.11	0.118	0.02
%body fat	0.17	0.012	0.04	0.10	0.346	0.02	0.14	0.037	0.03
Waist circumference	0.10	0.151	0.02	0.15	0.179	0.03	0.14	0.040	0.03
Resistin									
BMI	0.12	0.099	0.02	-0.06	0.536	0.05	-0.07	0.275	0.03
%body fat	0.14	0.046	0.03	-0.04	0.675	0.05	-0.08	0.258	0.03
Waist circumference	0.13	0.055	0.03	-0.03	0.755	0.05	-0.06	0.399	0.03

Values are adjusted for age, tobacco use, alcohol use, exercise habit.

β: standardizing coefficient. R²: coefficient of determination. BMI: body mass index.

Pre-female is premenopausal female. Post-female is postmenopausal female.

(5) 利益相反申告

本研究は、農業・食品産業技術総合研究機構果樹研究所より資金援助を受けて実施されているが、弘前大学医学部社会医学講座の研究グループによって公正に

行われた。この研究の利害関係については弘前大学臨床研究利益相反マネジメント委員会へ提出されている。

結果

(1) 対象者の基本属性と生活習慣および血液生化学検査結果 (表1)

BMIは、男性は女性より高値であり(ともに $p < 0.05$)、閉経後女性は閉経前女性より高値であった ($p < 0.01$)。体脂肪率は、男性は女性より低値であり(ともに $p < 0.01$)、閉経後女性は閉経前女性より高値であった ($p < 0.01$)。一方、腹囲は、男性および閉経後女性より閉経前女性が低値であった (ともに $p < 0.01$)。

血糖とHbA1cについては、男性および閉経後女性より閉経前女性が低値であった (ともに $p < 0.01$)。C-peptide index、TNF- α 、IL-1 β については、男性、閉経前女性、閉経後女性において有意な差はみられなかった。一方、Resistinは男性より閉経後女性で低値であった ($p < 0.05$)。

喫煙習慣割合および飲酒習慣割合は、男性より閉経後女性および閉経前女性で小さく (ともに $p < 0.01$)、さらに、閉経後女性が閉経前女性より小さかった (喫煙は $p < 0.05$ 、飲酒は $p < 0.01$)。運動習慣割合は、男性および閉経後女性より閉経前女性が低値であった (ともに $p < 0.05$)。

(2) 糖代謝関連項目と肥満指標との関係 (表2)

血糖とHbA1cは、男性と閉経後女性において多くの肥満指標と正の相関関係がみられたが、閉経前女性においては関係はみられなかった。すなわち、閉経後女性では肥満指標のBMI、体脂肪率、腹囲のすべてで血糖およびHbA1cと有意な正の相関を示したが(いずれも $p < 0.001$)、男性においては腹囲と血糖と正の相関傾向がみられ ($p = 0.078$)、BMI、体脂肪率、腹囲すべてでHbA1cと有意な正の相関を示した (順に $p = 0.009$, $p = 0.036$, $p = 0.001$)。一方、C-peptide indexは男性、閉経

前女性、閉経後女性のすべてにおいて肥満指標と正の相関関係がみられた (いずれも $p < 0.01$)。TNF- α とIL-1 β は、男性および閉経後女性において肥満指標と正の相関傾向がみられたが、閉経前女性においては関係はみられなかった。しかし、これらのサイトカインと男性の腹囲および閉経後女性のBMIの間には関連はみられなかった。

Resistinは、男性のみにおいて肥満指標と正の相関傾向がみられたが (BMI $p = 0.099$, 体脂肪率 $p = 0.046$, 腹囲 $p = 0.055$)、閉経前女性および閉経後女性では関連はみられなかった。

(3) 腹囲と糖代謝関連項目の関係 (表3-1, -2, -3)

男性において、HbA1cは80cm未満群と比べて85-89cm群および90cm以上群で有意に高値であった (順に $p < 0.05$, $p < 0.01$)。 (表3-1) また、C-peptide indexは80cm未満群と比べて80-84cm群、85-89cm群、90cm以上群で (順に $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$)、80-84cm群と比べて90cm以上群で有意に高値であった ($p < 0.01$)。

閉経前女性では、C-peptide indexは80cm未満群と比べて90cm以上群で有意に高値であった ($p < 0.05$)。 (表3-2)

一方、閉経後女性では、血糖は80cm未満群と比べて85-89cm群および90cm以上群で有意に高値であった (ともに $p < 0.01$)。 (表3-3) また、HbA1cは80cm未満群、80-84cm群、85-89cm群と比べて90cm以上群で有意に高値であった (順に $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$)。C-peptide indexは80cm未満群および80-84cm群と比べて90cm以上群で有意に高値であった (ともに $p < 0.01$)。TNF- α は80cm未満群、80-84cm群と比べて85-89cm群で有意に高値であった (順に $p < 0.05$, $p < 0.01$)。IL-1

Table3-1. The association between waist circumference and glucose metabolism indices (males)

		-79cm (N=57)		80-84cm (N=49)		85-89cm (N=54)		90cm- (N=53)		P-value
		Adjusted mean	SE	Adjusted mean	SE	Adjusted mean	SE	Adjusted mean	SE	
Blood glucose	(mg/dl)	86.9 \pm 1.3		88.6 \pm 1.4		90.4 \pm 1.4		90.7 \pm 1.4		0.170
HbA1c	(%)	5.1 \pm 0.0		5.3 \pm 0.0		5.3 \pm 0.0*		5.3 \pm 0.0**		0.001
C-peptide index		0.6 \pm 0.0		0.7 \pm 0.0*		0.8 \pm 0.0**		0.9 \pm 0.0***††		<0.001
TNF- α	(pg/ml)	34.6 \pm 2.1		39.3 \pm 2.2		36.7 \pm 2.1		37.8 \pm 2.1		0.467
IL-1 β	(pg/ml)	2.3 \pm 0.2		2.8 \pm 0.2		2.6 \pm 0.2		2.6 \pm 0.2		0.272
Resistin	(ng/ml)	4.2 \pm 0.3		4.3 \pm 0.3		4.2 \pm 0.3		5.0 \pm 0.3		0.185

Values are adjusted for age, tobacco use, alcohol use, exercise habit. SE are standard error.

P-values are determined using the ANCOVA method and Bonferroni.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: vs -79cm.

†† $p < 0.01$: vs 80-84cm.

Table3-2. The association between waist circumference and glucose metabolism indices (pre-females)

		-79cm (N=64)		80-84cm (N=18)		85-89cm (N=9)		90cm- (N=6)		P-value
		Adjusted mean	SE	Adjusted mean	SE	Adjusted mean	SE	Adjusted mean	SE	
Blood glucose	(mg/dl)	81.2 ± 0.9		81.3 ± 1.8		81.6 ± 2.5		83.3 ± 3.1		0.931
HbA1c	(%)	5.1 ± 0.0		5.2 ± 0.1		5.1 ± 0.1		5.3 ± 0.1		0.332
C-peptide index		0.7 ± 0.0		0.9 ± 0.1		0.8 ± 0.1		1.1 ± 0.1*		0.011
TNF-α	(pg/ml)	36.9 ± 2.4		38.1 ± 4.6		34.0 ± 6.5		34.9 ± 7.9		0.954
IL-1β	(pg/ml)	2.5 ± 0.2		2.7 ± 0.3		2.4 ± 0.5		2.7 ± 0.6		0.950
Resistin	(ng/ml)	4.4 ± 0.3		4.5 ± 0.5		4.2 ± 0.8		4.2 ± 0.9		0.977

Values are adjusted for age, tobacco use, alcohol use, exercise habit.
SE: standard error.
P-values are determined using the ANCOVA method and Bonferroni.
*p<0.05: vs -79cm.

Table3-3. The association between waist circumference and glucose metabolism indices (post-females)

		-79cm (N=88)		80-84cm (N=47)		85-89cm (N=38)		90cm- (N=54)		P-value
		Adjusted mean	SE	Adjusted mean	SE	Adjusted mean	SE	Adjusted mean	SE	
Blood glucose	(mg/dl)	85.6 ± 1.0		88.4 ± 1.4		90.9 ± 1.5**		92.9 ± 1.3**		<0.001
HbA1c	(%)	5.2 ± 0.0		5.3 ± 0.0		5.3 ± 0.0		5.4 ± 0.0***†		<0.001
C-peptide index		0.6 ± 0.0		0.6 ± 0.0		0.8 ± 0.0		0.9 ± 0.0***†		<0.001
TNF-α	(pg/ml)	35.4 ± 1.7		32.7 ± 2.3		43.7 ± 2.5**†		39.6 ± 2.1		0.007
IL-1β	(pg/ml)	2.5 ± 0.1		2.3 ± 0.2		2.9 ± 0.2		2.9 ± 0.2		0.029
Resistin	(ng/ml)	3.9 ± 0.2		3.6 ± 0.3		4.1 ± 0.3		3.7 ± 0.3		0.615

Values are adjusted for age, tobacco use, alcohol use, exercise habit.
SE: standard error.
P-values are determined using the ANCOVA method and Bonferroni.
*p<0.05, **p<0.01: vs -79cm.
†p<0.05, ††p<0.01: vs 80-84cm.
‡p<0.05 :vs 85-89cm.

βは多重比較で有意差はみられなかったが、共分散分析ではp値が0.029であった。

考察

これまで、糖尿病に罹患していない一般住民を対象に、肥満と糖代謝の関係を閉経前後で検討した研究はみられない。

現在、肥満の評価および脂肪の分布はCTやMRIにより、正確かつ詳細に測定評価可能である。しかし、肥満対策としての食事や運動を成功させるためには、

腹囲や体重測定などの自分で測定でき、日々の評価および目標になる指標を持つことが重要である。すなわち、個人が日々の目標・評価として利用できるのは家庭内で単純に自己測定できる身体計測である。このため、肥満の評価指標は、腹囲やBMIや体脂肪率（インピーダンス法）を用いた。

本結果より、血糖とHbA1cは、男性と閉経後女性において肥満指標と正の相関関係がみられたが、閉経前女性においては関係はみられなかった。このように男性と閉経後女性において同様の関連がみられた要因としては、閉経後女性と男性の肥満が類似した内臓脂肪

型になることが関連すると考えられた²⁶⁾。すなわち、内臓脂肪から多く分泌される TNF- α 、IL-1 β などがインスリン抵抗性を引き起こしたと推測された^{27,28)}。本研究においても男性と閉経後女性においては、肥満指標が大きい者ほど TNF- α や IL-1 β が高値であった。すでに、女性ホルモンの低下により閉経後は腹部肥満になりやすく²⁹⁾、インスリン抵抗性が生じやすいことが知られている^{30,31)}。このため、閉経前女性では肥満指標と血糖・HbA1c および TNF- α や IL-1 β に関連がみられなかったと考えられた。

一方、男性では腹囲と TNF- α ・IL-1 β の間に有意な関係はみられなかった。日本人男性を対象にした先行研究において、腹部肥満の有無にかかわらず、体重の増減は糖代謝や脂質代謝に影響を与えることが報告されている³²⁾。すなわち、男性では脂肪分布によらず肥満は糖代謝を悪化するために、腹囲と TNF- α ・IL-1 β の間に関連がみられなかったと考えられた。

膵臓でのインスリン合成量を反映する C-peptide index は、男性、閉経前女性、閉経後女性の全てにおいて肥満指標と正の相関関係がみられた。C-peptide は健常者では脂肪の分布にかかわらず肥満により上昇することが報告されている³³⁾。また、その合成量に女性ホルモンが及ぼす影響は少ないことが報告されている³⁴⁾。したがって、性や閉経にかかわらず肥満は C-peptide 濃度の上昇を引き起こし、これによって肥満に伴う血糖上昇を抑制しようとしている可能性が推測された。

Resistin は、男性において肥満指標と正の相関関係がみられたが、腹囲別の比較では有意差はみられなかった。Resistin は肥満により血中濃度が増加し、インスリン抵抗性に関与することが知られている。しかし、Resistin と肥満指標の有意な関係を示す研究の多くは、健常な者でも肥満度が高い者をその対象としている^{35,36)}。本調査の対象に BMI が 30 を超える者は男性で 5 人 (2.3%)、女性で 7 人 (2.2%) しかいないため、上記関連がみられなかった可能性が推測された。

本研究では、腹囲 80cm 未満、80-84cm、85-89cm、90cm 以上の 4 群に分けて、糖代謝関連項目の群間比較をおこなった。HbA1c は、男性において 80cm 未満群と比べて 85cm 以上で有意に高値であったが、C-peptide index は 80cm 未満群と比べて 80cm 以上で有意に高値であった。したがって、男性において、体格が糖代謝に及ぼす影響は現在のメタボリックシンドローム基準である 85cm より小さい腹囲から始まっている可能性が考えられた。一方、閉経後女性において、血糖、TNF- α は、80cm 未満群と比べて 85cm 以上で有意に高値であった。したがって、閉経後女性においても、体格が糖代謝に及ぼす影響は現在のメタボリックシンドローム基準である 90cm より小さい腹囲から始まっている

可能性が考えられた^{37,38)}。すなわち、血糖の上昇を抑制するためには男性は 80cm 以下、女性は 85cm 以下に腹囲を保つことが重要であると思われた。

本研究の限界点として、本研究の対象者が一般的な住民と比べ、比較的健康意識が高い集団であることが考えられる。そのため、食習慣をはじめ、様々な生活習慣が一般住民よりも、より健康的なライフスタイルであることが推察される。すなわち、より健康的な生活習慣を有する一般住民においても、腹囲が糖代謝異常に影響を与えることが示唆されたため、一般的な住民においては更なる健康的な生活習慣を喚起していく必要があると考えられる。また、糖代謝に対して食習慣の影響が多分に考えられるが、本研究では、食習慣の影響を調整することができなかった。さらに、女性ホルモンの測定を行っていないために、閉経後女性で糖代謝と肥満指標に関連がみられた要因を特定できなかった。

まとめ

男性や閉経後女性において、肥満の評価指標値の上昇は TNF- α ・IL-1 β の上昇を介して糖代謝異常を引き起こす可能性が考えられた。また、男女共にメタボリックシンドロームの腹囲基準を超える前から、腹囲は糖代謝に影響を与える可能性が示唆された。女性の健康的なライフステージを考えると、閉経後からの肥満対策ではなく、若年期からの運動や栄養管理による適正な体重維持ができるよう支援する必要があると考えられた。

謝辞

本研究の遂行に当たり、農林水産省委託プロジェクト研究「農林水産物・食品の機能性等を解析・評価するための基盤技術の開発」の協力を頂いたことに深謝いたします。本研究は JSPS 科研費 22249019 の助成を受けたものです。(受稿 2013/11/26 受理 2013/12/27)

文献

- 1) World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic; Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5, June 1997. Geneva: WHO, 1998.
- 2) Popkin BM, Doak CM: The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev* 1998;56:106-14.
- 3) Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL: Overweight and obesity in the United States: Prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:39-47.

- 4) Kuczmarski RJ, Carrol MD, Flegal KM, Troiano RP: Varying body mass index cutoff points to describe overweight prevalence among U.S. adults; NHANES III(1988 to 1994). *Obes Res* 1997;5:542-48.
- 5) Wolf AM, Colditz GA: Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res* 1998;6:97-106.
- 6) 厚生労働統計協会: 人口動態. 国民衛生の動向・厚生 の指標, (増刊).2013;60:88-92.
- 7) Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS: Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-9.
- 8) Maison P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ: Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? Evidence supporting obesity as the central feature. *Diabetes Care* 2001; 24: 1758-63.
- 9) Gumbiner B, Polonsky KS, Beltz WF, Griver K, Wallace P, Brechtel G, Henry RR: Effects of weight loss and reduced hyperglycemia on the kinetics of insulin secretion in obese non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1594-602.
- 10) Kushiya A, Yoshida Y, Kikuchi T, Suzawa N, Yamamoto M, Tanaka K, Okayasu M, et al: Twenty-year trend of increasing obesity in young patients with poorly controlled type 2 diabetes at first diagnosis in urban Japan. *J Diabetes Investig* 2013;4:540-5.
- 11) Kiyohara Y, Doi Y, Ninomiya T: Actual evidence of metabolic syndrome. *J Jpn Soc Intern Med* 2006;95:1710-5.
- 12) Alexander CM, Landsman PB, Grundy SM: The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:246-50.
- 13) Catalano D, Trovato GM, Spadaro D, Martines GF, Garufi G, Tonzuso A, Grasso D, et al: Insulin resistance in postmenopausal women: concurrent effects of hormone replacement therapy and coffee. *Climacteric* 2008; 11:373-82.
- 14) Meisinger C, Döring A, Thorand B, Heier M, Löwel H: Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:483-9.
- 15) Hernandez-Ono A, Monter-Carreola G, Zamora-Gonzalez J, Cardoso-Saldana G, Posadas-Sanchez R, Torres-Tamayo M, Posadas-Romero C: Association of visceral fat with coronary risk factors in a population-based sample of postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:33-9.
- 16) 厚生労働省.平成 24 年「国民健康・栄養調査」の結果. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html> (平成 26 年 1 月 5 日確認)
- 17) Wardle J, Wrightson K, Gibson L: Body fat distribution in South Asian women and children. *Int J Obes* 1996;20:267-71.
- 18) DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
- 19) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.
- 20) Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M: Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379: 2279-90.
- 21) Tsenkova VK, Carr D, Schoeller DA, Ryff CD: Perceived weight discrimination amplifies the link between central adiposity and nondiabetic glycemic control (HbA1c). *Ann Behav Med* 2011;41:243-51.
- 22) 葛谷健, 中川昌一, 佐藤謙, 金澤康徳, 岩本安彦, 小林正, 南條輝志男他: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 1999; 42:385-404.
- 23) 清野裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 門脇孝, 柏木厚典, 荒木栄一, 伊藤千賀子他: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 2010;53:450-67.
- 24) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
- 25) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 2005;94:188-203.
- 26) Lu Q, Cheng LT, Wang T, Wan J, Liao LL, Zeng J, Qin C, et al: Visceral fat, arterial stiffness and endothelial function in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18:495-502.
- 27) Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ: The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112:91-100.
- 28) Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
- 29) Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, Chandler WL, et al: Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1104-10.
- 30) Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H: Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002;23:90-119.
- 31) Chu MC, Cospser P, Orio F, Carmina E, Lobo RA: Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of

- adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:100-4.
- 32) Oda E: Weight reduction may be beneficial for Japanese men with cardiometabolic risk factors even if they are not abdominally obese. *Diabetes Care* 2010;33:e95.
- 33) Li Y, Meng L, Li Y, Sato Y: Associations of Serum C-Peptide Level with Body Fat Distribution and Ever Stroke in Nondiabetic Subjects. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;15:1-7.
- 34) Lutoslawska G, Niedbalska M, Skierska E, Keska A, Szpocinska- Byszewska E, Zołnowska M: Plasma proinsulin, C-peptide and sex hormone concentrations in regularly menstruating premenopausal females with ovulatory and anovulatory menstrual cycles. *J Sports Med Phys Fitness* 2006;46:138-42.
- 35) Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, Orlova C, et al: Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4848-56.
- 36) Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shibata A, Saruta T: Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003;11:997-1001.
- 37) Yu Y, Ma JX, Xu AQ, Yin AT, Li WK, Liu JY, He GS: Application of 'waist circumference cutoff point' in screening diabetes mellitus among rural residents in mid-western area of Shandong Province, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2008;29:865-8.
- 38) Shibata K, Suzuki S, Sato J, Ohsawa I, Goto S, Hashiguchi M, Tokudome S: Abdominal circumference should not be a required criterion for the diagnosis of metabolic syndrome. *Environ Health Prev Med* 2010;15:229-35.

Influence of Obesity on Glucose Metabolism in Adults

Katsuyoshi HONDA¹, Ippei TAKAHASHI¹, Kaori SAWADA¹, Naoki AKIMOTO¹, Toshiaki TSUKAMOTO¹, Yuichi HIRAKAWA², Takanobu IWAMA³, Nobuyuki SHIBATA¹, Kensuke IWABUCHI¹, Yoshiko OSHITA^{1,4}, Shigeyuki NAKAJI¹

- 1 Department of Social Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine
 2 Division of Health Sciences, Department of Health Promotion, Hirosaki University Graduate School of Health Sciences
 3 School of Health Sciences, Hirosaki University of Health and welfare/Junior College
 4 Department of Food and Health Sciences, Faculty of Environmental & Symbolic Sciences, Prefectural University of Kumamoto

The association between obesity indices and glucose metabolism indices were investigated among non-diabetic members of the general population. After eliminating those with a fasting blood glucose level higher than 126 mg/dl or with HbA1c of greater than 6.1%, a total of 537 adult subjects (213 males and 324 females) participated in this study. For analysis, their waist circumference, body fat percentage, BMI, and levels of HbA1c, blood glucose, C-peptide, TNF- α , IL-1 β and Resistin were measured. In males and post-menopausal females, increases in obesity indices caused levels of TNF- α and IL-1 β to increase, and exacerbated glucose metabolism indices. Also, a significant association between waist circumference and HbA1c was observed in both genders, even in those whose waist circumferences were below 85 cm for males and 90 cm for females, which are the diagnostic standards for the metabolic syndrome. In addition, commencing appropriate maintenance of body weight in females by managing diet and physical exercise was considered important from a young age, rather than from the menopause.

Keywords: metabolic syndrome, waist circumference, obesity indices, glucose metabolism indices, menopause

別刷請求先：高橋一平

弘前大学医学部大学院医学研究科社会医学講座

TEL: +81-172-39-5041

FAX: +81-172-39-5038

E-mail: ippei@cc.hirosaki-u.ac.jp (2015年4月より ippei@hirosaki-u.ac.jp)