

【原 著】

糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームと C 反応性蛋白質との関連性 —全身持久力と内臓脂肪面積が及ぼす影響—

岸本 裕代¹⁾ 佐々木 悠²⁾ 熊谷 秋三²⁾

1) 九州大学人間環境学府 2) 九州大学健康科学センター

【要約】背景：メタボリックシンドローム (MS) の出現には、C 反応性蛋白質 (CRP) の増加が関連する。しかしながら、この関連性には、全身持久力 ($\dot{V}O_2\max$) や内臓脂肪面積 (VFA) が影響するのかどうか明らかでない。

方法：腹部内臓脂肪型肥満を伴う男性が本研究に参加した (平均 50.7 ± 13.1 歳)。彼らは、境界型糖尿病 (IGT, 18 名) または 2 型糖尿病 (T2D, 76 名) と新規に診断され、過去に薬物および食・運動による介入治療を受けていない。高感度 CRP (hs-CRP) は、免疫比濁法にて測定した。 $\dot{V}O_2\max$ は、自転車エルゴメータによる多段階運動負荷試験により推定した。VFA は、CT スキャンにより腹部臍位で測定した。MS の診断基準として、修正した WHO 基準を用いた。

結果：MS と non-MS 群の血中 hs-CRP 濃度には、有意な群間差が認められなかった。すべての被験者を hs-CRP 濃度の低い順に 1st, 2nd および 3rd の 3 群に分けた。3 群間の VFA には有意な群間差が認められなかったけれども、 $\dot{V}O_2\max$ は有意に異なった。年齢調整後の MS 出現のオッズ比 (95% 信頼区間) は、1st 群と比較して、2nd および 3rd 群で有意に高値であった。しかし、2 群のオッズ比の有意性は、VFA を調整因子に加えることでその一部が消滅し、更に、 $\dot{V}O_2\max$ を加えることですべての有意性が消滅した。

結論：MS 出現は、CRP よりも全身持久力や内臓脂肪面積に依存している可能性が示唆された。

Key words: newly diagnosed diabetic patient, estimated $\dot{V}O_2\max$, metabolic syndrome, C-reactive protein

1. はじめに

我が国の 2 型糖尿病患者の約 50% は、メタボリックシンドローム (MS) を併発していることが報告されている¹⁾。MS 発症の基盤である脂肪細胞の過剰な蓄積は、心血管系疾患 (CVD) の発症をも高める要因である²⁾。脂肪細胞は、種々の生理活性を有する蛋白質 (アディポサイトカイン) を分泌し、生体内の代謝を調節している。アディポサイトカインには、動脈硬化への進展に関与する前駆炎症性サイトカインが含まれる。前駆炎症性サイトカインは、C 反応性蛋白質 (CRP) の分泌を促す³⁾。CRP は、肝臓由来の炎症反応蛋白で、CVD

の予測マーカーの 1 つである。このことから、アディポサイトカイン分泌の変化は、肥満や 2 型糖尿病が CVD を併発する機序の 1 つとして考えられている⁴⁾。CRP に関する研究は、欧米諸国から報告されたものが多く、邦人を対象とした検討は数少ない。

Ishikawa ら⁵⁾ は、30 代から 70 代の一般男女を対象に、MS 出現と CRP との関連を検討し、CRP 濃度高値群の MS 出現は、低値群に比べ約 6 倍高いことを報告している。したがって、CRP の血中濃度は MS であるか否かで異なり、CVD を予測するだけでなく、MS 出現の予測マーカーとしても有用であることが示唆される。しかしながら、彼らの成績は、健常な一般集団が対象であり、比較的発症早期で未治療・未介入な糖尿病患者においては検討されていない。

MS 出現に関連する因子は数多く報告されてい

1) 〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1

2) 〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1

〔論文投稿日：2007 年 12 月 4 日〕
〔論文受理日：2008 年 3 月 29 日〕

る⁶⁾。我々は特に、全身持久力 ($\dot{V}O_2\max$) や内臓脂肪面積 (VFA) の影響に着目している。我々の先行研究では、腹部内臓脂肪型肥満で、かつ発症早期の糖尿病男性を対象に、MS 出現と $\dot{V}O_2\max$ および VFA との関連性を横断的に検討した。その結果、 $\dot{V}O_2\max$ が低く、VFA が大きい群の MS 出現率は、そうでない群に比べ有意に高いことを報告した⁷⁾。更に興味深いことに、VFA が大きいても $\dot{V}O_2\max$ が高値であれば、MS 出現率は低いことも報告した⁷⁾。しかしながら、MS 出現と CRP との関連性について、 $\dot{V}O_2\max$ や VFA が影響するかどうかを検討した研究は、著者らの知る限りない。

そこで本研究では、発症早期の糖尿病男性患者を対象に、MS 出現と CRP との関連性に及ぼす $\dot{V}O_2\max$ と VFA の影響を横断的に検討した。

2. 研究方法

2-1. 対象者

腹部内臓脂肪型肥満を伴う糖尿病男性が本研究に参加した。対象者は、9時間以上の絶食後、75g 経口糖負荷試験 (OGTT) を施行し、その結果、境界型糖尿病 (IGT, 18名) または2型糖尿病 (T2D, 76名) と新規に診断された発症早期の患者である。IGT および T2D の診断基準は、1999年の日本糖尿病学会で策定された糖尿病診断基準 (空腹時血糖値 [FPG] $\geq 126\text{mg/dl}$, および血糖2時間値 [2h-PG] $\geq 200\text{mg/dl}$) に基づいている。対象者は、食事や運動による介入治療を受けた経験がなく、更に、糖・脂質代謝に影響を及ぼす薬剤も服用していない。

対象者は、研究の意義、目的、および方法について説明を受けたうえで研究への参加に同意した。本研究は、九州大学健康科学センター倫理委員会で承認を得た。

2-2. 測定項目および測定方法

2-2-1. 代謝指標

血液サンプルは、早朝空腹の状態ですみ前静脈より採取した。空腹時インスリン (FIRI) は、IRI キット (Pharmacia, Uppsala, Sweden) を用いた放射免疫測定法で分析し、空腹時血糖 (FPG), 総コレステロール (TC), 高比重リポ蛋白コレステロ

ール (HDL-c) および中性脂肪 (TG) は、酵素法により測定した。ヘモグロビン A1c (HbA1c) は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。インスリン抵抗性の指標は、homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) を用い、 $\text{FIRI}(\mu\text{U/mL}) \times \text{FPG}(\text{mmol/L}) / 22.5$ の式⁸⁾より算出した。CRP の測定は、高感度 (hs-CRP) まで測定可能な N-ラテックス'CRP II 測定キット (デイトベーリング社) を用い、ネフェロメトリー法によって分析した。

2-2-2. 形態および肥満指標

身長および体重は、それぞれ 0.1cm, 0.01kg 単位まで測定した。body mass index (BMI) は、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除することで算出した。

腹部内臓脂肪蓄積の評価は、臍位での皮下脂肪面積 (SFA) および内臓脂肪面積 (VFA) を用いた。測定時、対象者は空腹で仰臥位の状態を維持した。内臓脂肪面積が 100cm^2 以上である場合に腹部内臓脂肪型肥満とした。分析機器は、Computed tomography 画像分析器 (東芝社製, Vogor Lau Dator) を用いた。

2-2-3. 体力指標

対象者の安静時の収縮期血圧 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) は、少なくとも30分の安静後、自転車エルゴメータ (モナーク社製, Stockholm, Sweden) に座位の状態ですべて測定された。運動負荷試験の初動負荷は、対象者の性、年齢および体重を考慮して決定した。運動負荷試験中の目標心拍数は、最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_2\max$) の約70%相当とし、負荷は多段階式を用いて4分おきに3回漸増した。第3段階実施中、対象者の心拍上昇が不十分であった場合、第4段階が追加実施された。心電図は常時記録された。血圧は各段階の終了1分前から測定され、心拍数は15秒前から記録された。推定 $\dot{V}O_2\max$ は、各段階に対する心拍数を、Åstrand と Ryhming のノモグラム⁹⁾ に代入し、年齢補正¹⁰⁾を加え算出した。

2-2-4. MS の診断基準

世界保健機構 (WHO)¹¹⁾ 基準をもとに、 $\text{FPG} \geq 110\text{mg/dL}$ に加え、次の①から③のうちいずれか2つ以上に該当する者とした。① $\text{BMI} \geq 25\text{ kg/m}^2$ あるいは $\text{WHR} \geq 0.9$, ② $\text{SBP} \geq 140\text{ mmHg}$ と $\text{DBP} \geq 90\text{ mmHg}$ のどちらかまたは双方, ③ $\text{TG} \geq 150$

mg/dL と HDL-c < 35mg/dL のどちらかまたは双方である。WHO における BMI の基準値は 30 kg/m² 以上である¹¹⁾。しかし、我々は、人種差を考慮して¹²⁾、日本肥満学会の診断基準¹³⁾を採用した。我が国が策定した MS 診断基準は、腹囲のカットオフ値に関して議論の余地があることに加え¹⁴⁾、早期耐糖能異常者が本研究の対象であることから、インスリン抵抗性の存在を重視する WHO 基準を一部修正した基準を採用した。

2-2-5. 統計処理

MS の有無 (MS 群と non-MS 群) における諸特性は、対応のない t 検定を用いて比較した。群間の人数、喫煙および飲酒者の割合は、 χ^2 検定、または Fischer's Exact Test を用いて比較し、等分散性を認めない因子は、Aspin-Welch 検定を用いた。対象者の hs-CRP 濃度は、正規分布でなかったため、対数変換値を解析に用いた。hs-CRP 濃度の違いによる諸特性の差異を検討するため、hs-CRP 濃度の低い順に 1st、2nd および 3rd 群として対象者を

3 群に分けた。諸特性の群間比較には、一元配置の分散分析 (One-way ANOVA) を用いて解析した。有意性が認められた項目は、Tukey posthoc test により解析した。更に、1st、2nd および 3rd 群の MS 出現率には、ロジスティック回帰分析により算出されたオッズ比 (OR) とその 95% 信頼区間 (95% CI) を用いて比較した。有意水準はすべて 5% 未満とし、解析システムは、九州大学情報基盤センターの研究用計算機 (SAS バージョン 8.2, SAS Institute, NC, USA) を使用した。

3. 結 果

3-1. MS および non-MS 群における諸特性の比較

MS および non-MS 群の年齢には有意差が認められなかった。MS 群の血中 hs-CRP 濃度は、non-MS 群との間に有意な群間差を認めなかった (MS 群 : 1.1±0.1 mg/L, non-MS 群 : 1.2±0.2 mg/L, p=0.452)。MS 群の VFA, FIRI, HOMA-IR は、

表 1 General characteristics of subjects with or without MS

	MS	non-MS	p
T2D / IGT number ^a	39 / 4	37 / 14	0.004
hs-CRP (mg/L) ^b	1.1 (0.1)	1.2 (0.2)	0.452
VO ₂ max (mL/kg/min)	32.3 (0.8)	35.3 (0.9)	0.014
VFA (cm ²) ^b	202.5 (11.3)	148.5 (7.7)	<0.001
Age (yrs)	50.6 (1.7)	53.3 (1.8)	0.293
BMI (kg/m ²)	26.1 (0.6)	24.2 (0.7)	0.043
SBP (mmHg) ^b	137.7 (2.8)	124.8 (1.9)	<0.001
DBP (mmHg)	88.1 (1.7)	77.9 (1.2)	<0.001
HbA1c (%)	7.1 (0.2)	6.4 (0.2)	0.024
TC (mg/dL)	224.3 (5.9)	205.6 (5.0)	0.016
TG (mg/dL) ^b	215.6 (19.9)	122.7 (9.6)	<0.001
HDL-c (mg/dL)	46.8 (1.6)	51.8 (1.8)	0.044
FPG (mg/dL)	153.5 (5.0)	131.3 (4.8)	0.002
2-h PG (mg/dL)	297.4 (11.3)	250.0 (12.6)	0.007
FIRI (μU/mL) ^b	9.6 (1.4)	5.9 (0.6)	0.019
2-h IRI (μU/mL)	50.3 (8.4)	49.3 (8.9)	0.939
SFA (cm ²) ^b	150.9 (11.8)	139.0 (15.2)	0.549
HOMA-IR ^b	3.8 (0.6)	1.8 (0.2)	0.002
Alcohol n(%) ^a	18 (41.9)	19 (37.3)	0.677
Smoking n(%) ^a	12 (27.9)	8 (15.7)	0.206
Number of MS risk factors	4.4 (0.2)	2.1 (0.1)	<0.001

Mean (SE) . p < 0.05 by Student's t-test. ^a, χ^2 or Fisher's exact test; ^b, Aspin-Welch test.

BMI; body mass index, VO₂max; maximal oxygen uptake, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, HbA1c; hemoglobin A1c, TC; total cholesterol, HDL-c; high density lipoprotein cholesterol, TG; triglyceride, FPG; fasting plasma glucose, FIRI; fasting immunoreactive insulin, VFA; visceral fat area, SFA; subcutaneous fat area, HOMA-IR; homeostasis model assessment of insulin resistance.

non-MS 群と比較して有意に高かったが、 $\dot{V}O_2\max$ は有意に低かった (表 1)。

3-2. hs-CRP 濃度の違いによる諸特性の比較

対象者を、hs-CRP 濃度の低い順に 1st, 2nd および 3rd 群に分けて解析した。1st, 2nd および 3rd 群の血中 hs-CRP 濃度は、それぞれ 0.28 ± 0.0 mg/L, 0.72 ± 0.0 mg/L, および 2.42 ± 0.2 mg/L であった。3 群間の年齢, 糖・脂質代謝指標, VFA, SFA, インスリン抵抗性, 喫煙および飲酒頻度には、有意な群間差が認められなかった。3rd 群の BMI は、1st 群と比較して有意に高かった。1st, 2nd および 3rd 群の $\dot{V}O_2\max$ は、それぞれ 36.0 ± 1.0 mL/kg/min, 33.9 ± 0.9 mL/kg/min および 31.9 ± 1.2 mL/kg/min であり、hs-CRP 濃度の高い群ほど有意に低かった (表 2)。

3-3. 1st, 2nd および 3rd 群における MS 出現の比較

MS 出現の OR および 95%CI の算出には、年齢を調整したモデル (年齢調整モデル) を用いた。年齢調整モデルによる MS 出現の OR (95%CI) は、1st 群の OR を 1 とした場合、2nd 群で 2.93 (1.003

~8.577), 3rd 群で 5.33 (1.622~17.548) と有意に高かった。年齢調整モデルに VFA を追加した際の MS 出現の OR では、2nd 群で 1.38 (0.444~4.302) と有意性は消失したが、3rd 群で 3.74 (1.122~12.438) と有意性は維持された。一方、年齢調整モデルに $\dot{V}O_2\max$ を追加した際の MS 出現の OR は、2nd 群で 2.09 (0.633~6.928), 3rd 群で 3.06 (0.781~11.996) と双方ともに有意性が消失した。年齢調整モデルに VFA と $\dot{V}O_2\max$ の 2 因子を同時に投入した際の MS 出現の OR は、2nd 群で 1.15 (0.361~3.674), 3rd 群で 2.45 (0.727~8.280) と双方の有意性が消失した (表 3)。

4. 考 察

本研究では、腹部内臓脂肪型肥満を伴う発症早期の糖尿病患者において、MS 出現と C 反応性蛋白質 (CRP) との関連性には、全身持久力 ($\dot{V}O_2\max$) および内臓脂肪面積 (VFA) が影響するか否かを横断的に検討した研究である。その結果、以下の 3 点が明らかとなった。

まず 1 点目は、MS の有無で区分された糖尿病

表 2 General characteristics of subjects divided by tertile of CRP

hs-CRP categories	1 st (n=32)	2 nd (n=31)	3 rd (n=31)	p
T2D/IGT number ^a	22 / 10	28 / 3	26 / 5	0.124
hs-CRP (mg/L)	0.28 (0.0)	0.72 (0.0)	2.42 (0.2)*#	<0.001
$\dot{V}O_2\max$ (mL/kg/min)	36.0 (1.0)	33.9 (0.9)	31.9 (1.2)*	0.024
VFA (cm ²)	154.7 (13.6)	170.5 (9.9)	195.3 (11.7)	0.063
Age (yrs)	48.3 (1.9)	55.0 (2.0)	53.0 (2.4)	0.073
BMI (kg/m ²)	23.6 (0.5)	24.8 (0.6)	26.8 (1.1)*	0.015
SBP (mmHg)	128.4 (2.8)	132.6 (3.0)	131.4 (3.3)	0.612
DBP (mmHg)	82.1 (1.9)	83.5 (2.1)	82.2 (2.0)	0.867
HbA1c (%)	6.4 (0.3)	6.7 (0.2)	7.0 (0.3)	0.391
TC (mg/dL)	211.4 (7.5)	212.3 (5.1)	218.8 (7.5)	0.701
TG (mg/dL)	161.6 (14.7)	167.4 (20.4)	166.6 (24.3)	0.975
HDL (mg/dL)	49.2 (2.2)	51.3 (2.1)	48.1 (2.2)	0.583
FPG (mg/dL)	133.6 (5.8)	144.1 (5.3)	147.0 (7.6)	0.285
2-h PG (mg/dL)	243.1 (15.6)	285.5 (11.9)	287.5 (17.2)	0.066
FIRI (μU/mL)	6.7 (1.4)	7.4 (1.0)	8.7 (1.4)	0.535
2-h IRI (μU/mL)	39.5 (3.9)	41.2 (5.8)	68.9 (17.0)	0.091
SFA (cm ²)	122.9 (9.9)	133.6 (9.6)	177.0 (24.3)	0.054
HOMA-IR	2.39 (0.6)	2.74 (0.4)	3.05 (0.5)	0.691
Alcohol n (%) ^a	12 (37.5)	13 (42.0)	12 (38.7)	0.965
Smoking n (%) ^a	9 (28.1)	5 (16.1)	6 (19.4)	0.539

Mean (SE). p < 0.05 by One-way ANOVA. ^a, χ^2 or Fisher's exact test.

* Comparison of 1st group; #Comparison of 2nd group examined by Tukey posthoc test.

Abbreviations see Table 1.

表 3 Proportions of MS divided by tertile of CRP

Adjusting factors	2 nd		3 rd	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Age	2.93	1.003 - 8.577	5.33	1.622 - 17.548
Age + VFA	1.38	0.444 - 4.302	3.74	1.122 - 12.438
Age + $\dot{V}O_2\max$	2.09	0.633 - 6.928	3.06	0.781 - 11.996
Age + VFA+ $\dot{V}O_2\max$	1.15	0.361 - 3.674	2.45	0.727 - 8.280

OR; odds ratio, 95%CI; 95% confidence interval.

患者の hs-CRP 濃度には、有意な群間差が認められないことであった (表 1)。これは、Ishikawa ら⁵⁾の邦人一般集団における成績と異なった。血中 CRP 濃度を高める要因には、MS、インスリン抵抗性、糖尿病、肥満 (特に内臓脂肪蓄積)、およびアディポサイトカイン分泌変化などの関与が報告されている^{15,16)}。我々の対象者では、non-MS 群に比べ、MS 群の VFA、安静時血圧、糖・脂質代謝指標およびインスリン抵抗性は有意に高いにもかかわらず、血中 CRP 濃度には 2 群の差異が認められない。一般集団における MS および non-MS 男性の血中 CRP 濃度は、平均 0.3 mg/L、0.1 mg/L と我々の対象者よりも低値であった⁵⁾。したがって、発症早期の糖尿病患者のような血中 CRP 濃度レベルの高い集団において、血中 CRP 濃度の調節には、MS、インスリン抵抗性および内臓脂肪蓄積以外の要因の関与が示唆された。

2 点目は、hs-CRP 濃度の低い順に 1st、2nd および 3rd 群の 3 群に分けた集団において、hs-CRP 濃度が高い群ほど $\dot{V}O_2\max$ のみが有意に低かったことある (表 2)。Kuo ら¹⁷⁾は、健常男性を CRP 濃度別の 4 群に分けて $\dot{V}O_2\max$ を検討し、高 CRP 濃度群の $\dot{V}O_2\max$ は有意に低いことを報告している。また、Aronson ら¹⁸⁾も同じく、 $\dot{V}O_2\max$ の高低によって血中 CRP 濃度は有意に異なることを報告している。しかし、両者の研究では、交絡因子としての肥満指標に BMI が用いられ、VFA による検討はなされていない。本研究では、肥満指標として BMI に加え VFA を評価した。その結果、血中 CRP 濃度の 1st、2nd および 3rd 群における VFA や糖・脂質代謝指標には有意な群間差が認められなかった。中等度の運動強度での定期的な運動は、CRP を含む抗炎症性サイトカイン分泌を増加させ、局所炎症の沈静化を高める¹⁹⁾。このことから、筋収縮活動が多い、すなわち $\dot{V}O_2\max$ レベルが高い状態では、CRP が組織レベルで多く利用される

ため、血中レベルでは低い可能性がある。著者らの知る限り、本邦における CRP と $\dot{V}O_2\max$ との関連性を検討した知見は得られていないことから、我々の成績は、炎症マーカーと全身持久力との関連性を示した有用な知見と考える。

3 点目は、MS 出現は、CRP よりも全身持久力や内臓脂肪面積に依存していることであった (表 3)。このことは、本研究の重要な知見である。血中 hs-CRP 濃度 1st、2nd および 3rd 群における MS 出現 OR の有意性は、VFA を調整因子に加えることで一部消滅し、 $\dot{V}O_2\max$ を調整することですべて消失した。これにより、MS 出現と CRP との関連性における VFA と $\dot{V}O_2\max$ の相対的貢献度は、 $\dot{V}O_2\max$ のほうがより強いことが示唆された。 $\dot{V}O_2\max$ は、全身持久力の指標であると同時に、骨格筋におけるエネルギー消費能や全身における安静時代謝能の指標でもある²⁰⁻²²⁾。更に、トレーニングによる $\dot{V}O_2\max$ の増加は、インスリン感受性や脂質代謝の改善²³⁾、血圧の低下²⁴⁾、体重・体脂肪量の減少²⁵⁾をもたらしことが多くの研究によって実証されている。したがって、発症早期の糖尿病患者において全身持久力が高いことは、たとえ内臓脂肪蓄積が高い状態であっても、MS 出現に対して抑制的に作用することが推察される。

本研究の限界は、横断研究であること、コントロール群が設定されていないことに加え、CRP 分泌に関与する炎症性サイトカインの測定がなされていないことである。今後、前向きあるいは介入研究によって hs-CRP および $\dot{V}O_2\max$ の変化量と MS 出現率の変化、および性差の検討も必要であろう。

本研究の結論として、発症早期の糖尿病男性患者における MS 出現は、血中 CRP 濃度よりも全身持久力や内臓脂肪面積に依存している可能性が示唆された。

文 献

- 1) Sone H, Mizuno S, Fujii H, et al. Japan Diabetes Complications Study. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1463-1471.
- 2) Haffner SM. Abdominal adiposity and cardio-metabolic risk: do we have all the answers? *Am J Med*. 2007; 120: S10-S17.
- 3) Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. 2003; 108: 1930-1932.
- 4) Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002; 25: 2016-2021.
- 5) Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura S, Kajii E. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population - JMS Cohort Study - . *Circ J*. 2007; 71: 26-31.
- 6) Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathol Biol (Paris)*. 2006; 54: 375-386.
- 7) Kumagai S, Kai Y, Nagano M, Zou B, Kishimoto H, Sasaki H. Relative contributions of cardio-respiratory fitness and visceral fat to metabolic syndrome in patients with diabetes mellitus. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2005; 3: 213-220.
- 8) 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: 412-419.
- 9) Åstrand PO, Rhyming I. A nomogram for calculation of the aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work. *J Appl Physiol*. 1954; 7: 218-221.
- 10) Siconolfi SF, Cullinane EM, Carleton RA, Thompson PD. Assessing $\dot{V}O_2$ max in epidemiologic studies: modification of the Åstrand-Rhyming test. *Med Sci Sports Exerc*. 14: 335-338, 1982.
- 11) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-553.
- 12) Yoshiike N, Matsumura Y, Zaman MM, Yamaguchi M. Descriptive epidemiology of body mass index in Japanese adults in a representative sample from the National Nutrition Survey 1990-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22: 684-687.
- 13) Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan. Japan Society for the Study of Obesity, New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J*. 2002; 66: 987-992.
- 14) 清原 裕. 肥満に伴う合併症と生命予後. 臨床と研究. 2007; 84: 16-20.
- 15) Yip J, Facchini FS, Reaven GM.: Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2773-2776.
- 16) Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996; 334: 952-957.
- 17) Kuo HK, Yen CJ, Chen JH, Yu YH, Bean JF. Association of cardiorespiratory fitness and levels of C-reactive protein: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Int J Cardiol*. 2007; 114: 28-33.
- 18) Aronson D, Sella R, Sheikh-Ahmad M, Kerner A, Avizohar O, Rispler S, Bartha P, Markiewicz W, Levy Y, Brook GJ. The association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2003-2007.
- 19) Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005; 98: 1154-1162.
- 20) Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, Mueckler M, Sovijarvi A, Koivisto VA. Koivisto VA. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase

- activity. *J Clin Invest.* 1993; 92: 1623-1631.
- 21) Poehlman ET, Melby CL, Badylak SF, Calles J. Aerobic fitness and resting energy expenditure in young adult males. *Metabolism.* 1989; 38: 85-90.
- 22) Poehlman ET, Horton ES. The impact of food intake and exercise on energy expenditure. *Nutr Rev.* 1989; 47: 129-137.
- 23) Despres JP, Lamarche B. Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *J Intern Med.* 1994; 236: 7-22.
- 24) Matsusaki M, Ikeda M, Tashiro E, Koga M, Miura S, Ideishi M, Tanaka H, Shindo M, Arakawa K. Influence of workload on the antihypertensive effect of exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1992; 19: 471-479.
- 25) Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI, Napolitano M, Lang W. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 290: 1323-1330.

Relationship between Metabolic Syndrome and C-reactive Protein in Japanese Diabetic Men: Impacts of Cardiorespiratory Fitness and Visceral Fat Area

Hiroyo Kishimoto ¹⁾, Haruka Sasaki ²⁾, and Shuzo Kumagai ²⁾

Abstract

Background: It is still unknown whether relationship between prevalence of metabolic syndrome (MS) and C-reactive protein (CRP) is affected by cardiorespiratory fitness ($\dot{V}O_2\text{max}$) and/or visceral fat area (VFA).

Methods: Ninety-four Japanese men with visceral fat accumulation were participated in this study. They were newly diagnosed patients with either impaired glucose tolerance (IGT, n=18) or type 2 diabetes mellitus (T2D, n=76). They have not been received any medical and interventional therapies before participation of this study. High sensitivity CRP (hs-CRP) was measured by immunonephelometry. $\dot{V}O_2\text{max}$ was estimated by indirectly multistage exercise test using cycle ergometer. VFA was measured using CT scanner. Definition of MS was used a modified WHO criteria.

Results: Concentrations of hs-CRP did not significantly differ in the MS and non-MS groups. All subjects were divided three groups (1st, 2nd, and 3rd groups) based on the hs-CRP concentrations. $\dot{V}O_2\text{max}$ differed significantly among three groups, while visceral fat area did not. Odds ratio for the prevalence of MS was significantly higher in the 2nd and 3rd groups than that of 1st group as reference. VFA as adjusting factor disappeared a part of these significances, moreover, $\dot{V}O_2\text{max}$ disappeared all of those.

Conclusions: Our study suggested that prevalence of MS might be depend on cardiorespiratory fitness and/or visceral fat area more than CRP.

Key words: newly diagnosed diabetic patient, estimated $\dot{V}O_2\text{max}$, metabolic syndrome, C-reactive protein

1) Graduate School of Human-Environment Studies, Kyushu University, Fukuoka, Japan

2) Institute of Health Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan