



Title	Impaired early insulin secretion in Japanese type 2 diabetes with metabolic syndrome
Author(s)	秋田, 悦子
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48869">https://hdl.handle.net/11094/48869</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	あきた ふうだ えつ こ 秋田 (福田) 悦 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 8 0 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学 位 論 文 名	Impaired early insulin secretion in Japanese type 2 diabetes with metabolic syndrome (日本人のメタボリックシンドローム合併 2 型糖尿病患者におけるインスリン分泌能の特徴)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 下村伊一郎  (副査) 教 授 楽木 宏実 教 授 堀 正二

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔 目 的 〕

メタボリックシンドローム (MS) とインスリン抵抗性に関する研究は今まで多く発表されているのに比べ、MS の合併の有無で 2 型糖尿病におけるインスリン分泌に違いがあるかは不明である。そこで今回入院患者に対して食事療法、運動療法、インスリン治療等で糖毒性を軽減した後に、経口糖負荷試験 (OGTT) を行うことで日本人の 2 型糖尿病患者のインスリン分泌能を評価し、MS の有無で 2 型糖尿病患者のインスリン分泌に影響があるかを検討した。またドック受診者を対象に OGTT を行い、正常耐糖能者や、境界型症例、未治療の糖尿病症例についてもインスリン分泌能を検討した。

#### 〔 方法ならびに成績 〕

〈方法〉大阪大学医学部附属病院に入院した 2 型糖尿病患者 (n=192) に対して食事療法、運動療法、インスリン治療等で空腹時血糖を 126 mg/dl 以下に改善し、糖毒性を軽減した後、75 g OGTT を行い、ドック受診者である MS を合併しない正常耐糖能者 (NGT : n=275) における OGTT と比較検討した (グループ 1)。また OGTT を施行した検診の結果を用いて 45 歳以上の正常耐糖能者 (n=441)、境界型症例 (n=167)、未治療の 2 型糖尿病症例 (n=65) に対しても同様の検討を行った (グループ 2)。

#### 〈成績〉

①グループ 1 では、MS(+) 2 型糖尿病患者は 88 名、MS(-) 2 型糖尿病患者は 104 名であった。入院時の腹囲、VFA、BMI、s BP、d BP、TG、HDL-cho、adiponectin は両群で有意差を認めたが、FPG および HbA1c は有意差を認めなかった。

②OGTT における糖応答性インスリン初期分泌の指標である Insulinogenic Index (I.I.) は、MS(-) 群に比して MS(+) 群で有意に高値であったが、NGT と比較すると有意に低下していた。

MS(+) :  $0.21 \pm 0.02$ 、MS(-) :  $0.13 \pm 0.02$ 、 $P=0.0012$

MS(+):  $0.21 \pm 0.02$ , NGT:  $0.77 \pm 0.04$ ,  $P < 0.0001$

③OGTTにおける糖応答性インスリン総分泌の指標であるインスリン AUC は、MS(-) 群に比して MS(+) 群で有意に高値であったが、MS(+) 群におけるインスリン AUC は NGT 群と比して有意差を認めなかった。

MS(+):  $71.1 \pm 5.7$ , MS(-):  $52.2 \pm 5.0$ ,  $P = 0.013$

④MS(+) 群では、ステップワイズ重回帰分析にて MS の有無を規定する因子の中で BMI が最も独立したインスリン初期分泌の説明因子であった。

standardized regression coefficient = 0.38, standard error = 0.007,  $P = 0.0004$

⑤グループ 2 の検討では、正常耐糖能者、境界型糖尿病群、未治療糖尿病群のいずれにおいても MS(+) 群の方が MS(-) 群より有意に高い I.I. を呈するという結果が得られた。しかし、境界型糖尿病群や未治療糖尿病群の MS(+) 群の I.I. は、正常耐糖能者の MS(-) 群の I.I. よりも低下していた。

未治療糖尿病群: MS(+):  $0.16 \pm 0.02$ , MS(-):  $0.10 \pm 0.01$ ,  $p = 0.0397$

境界型糖尿病群: MS(+):  $0.42 \pm 0.04$ , MS(-):  $0.31 \pm 0.03$ ,  $P = 0.0305$

正常耐糖能者: MS(+):  $0.91 \pm 0.11$ , MS(-):  $0.57 \pm 0.03$ ,  $P < 0.0001$

#### [ 総 括 ]

MS を合併する 2 型糖尿病患者において糖応答性インスリン初期分泌は、MS を合併していない 2 型糖尿病患者に比して保たれているものの、正常耐糖能者と比較すると著明に低下していた。未治療糖尿病、境界型糖尿病においても同様であった。また MS を合併する 2 型糖尿病患者では、MS の有無を規定する因子の中で、BMI が最も独立してインスリン初期分泌を説明する因子であった。MS を合併する 2 型糖尿病患者において、糖応答性インスリン初期分泌能と BMI は有意な正相関を示しており、肥満に伴うインスリン抵抗性悪化に対して膵  $\beta$  細胞の代償機構が作用すると考えられたが、正常者と比べると境界型のときからインスリン分泌能は低下していることが明らかとなった。

#### 論文審査の結果の要旨

2 型糖尿病患者に対し、入院加療にて糖毒性を軽減した後 OGTT を行い、メタボリックシンドローム (MS) 合併の有無によりインスリン分泌能に違いがあるかを検討、さらにドック受診者に対しても OGTT を行い、正常耐糖能者、境界型、未治療糖尿病症例に分け、それぞれ MS 合併の有無についてもインスリン分泌能に違いがあるか比較検討した論文である。

MS 合併 2 型糖尿病患者における糖応答性インスリン初期分泌能 (I.I.) は、MS 非合併 2 型糖尿病患者に比べ保たれているものの、正常耐糖能者 (MS 非合併) と比較すると有意に低下していた。一方、糖応答性インスリン総分泌量は、MS 合併患者において、非合併患者に比し保たれており、正常耐糖能者 (MS 非合併) と比較しても有意差はなかった。ドック受診者における境界型や未治療糖尿病症例についても同様の結果であった。また 2 型糖尿病患者において、I.I. は複数の MS 関連因子と相関していたが、BMI が最も独立して相関する説明因子であった。このことから、肥満に伴うインスリン抵抗性悪化に対するインスリン分泌の代償機構が、2 型糖尿病患者においても働いている可能性が考えられた。

MS 合併 2 型糖尿病患者におけるインスリン分泌能の特徴及びその説明因子を明らかにしており、学位の授与に値すると思われる。