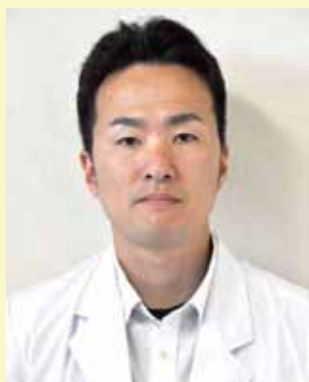


## 冠動脈疾患合併糖尿病患者においてα-GIはFMDを改善する

兵庫県立姫路循環器病センター 循環器内科 澤田隆弘 先生



α-グルコシダーゼ阻害薬(α-GI)は糖質の吸収を抑制し、インスリン分泌を刺激することなく食後高血糖を軽減する作用があります。STOP-NIDDM試験では、α-GIは2型糖尿病患者において心筋梗塞や心疾患リスクを減少させ、冠動脈疾患を有する糖尿病患者の不安定プラークを安定させるなどといった報告があります。一方、9,000名以上が参加した高血圧治療薬バルサルタンのランダム試験であるNAVIGATORの結果によると、食後のインスリン分泌を促進させ食後高血糖を抑える作用を持つナテグリニドでは、心血管疾患または心血管リスクのある耐糖能異常患者において、心血管イベントリスクや冠動脈プラークの発生率は影響しなかったとの報告もあります。そこで作用の異なる食後高血糖改善薬α-GIとグリニドについて、比較検討を行いました。

対象は冠動脈疾患を有する糖尿病患者104名、ミグリトールによる加療を行ったミグリトール群(n=47、70.4±8.4歳)とナテグリニドで加療を行ったナテグリニド群(n=46、69.1±9.7歳)の2群に分けました。4ヶ月治療を続行し、その前後で血糖、脂質マーカー、酸化ストレスマーカー(d-ROMs test)、血管内皮機能の指標である%FMDを測定しました。

4ヶ月後の結果を表1に示します。HbA1cと1,5-AGは両群で共に改善したのに対し、ミグリトール群でのみインスリン抵抗性を示すHOMA-Rと、動脈硬化を惹起するsmall dense LDLの指標であるTG/HDL比が有意に改善していました。さらに、ミグリトール群でのみCRPとd-ROMs test、%FMDが有意に改善していました。

表1. 投薬4ヶ月後の各指標の変化

	ナテグリニド群(n=46)			ミグリトール群(n=47)		
	Baseline	4 months	P-value	Baseline	4 months	P-value
FPG(mg/dl)	123.1±19.1	109.7±16.4	0.001	118.2±23.5	108.4±14.3	0.003
HemoglobinA1c(NGSP;%)	7.0±0.4	6.4±0.4	<0.0001	6.9±0.5	6.4±0.4	<0.0001
1,5-AG(μg/dl)	15.5±7.7	18.5±8.1	0.001	13.8±8.0	20.1±8.5	<0.0001
Fasting insulin(μU/ml)	9.3±5.8	9.7±7.9	0.98	10.8±5.2	8.3±4.6	0.007
HOMA-R	2.3(1.3-3.8)	1.7(1.1-3.3)	0.12	3.0(2.4-3.9)	2.1(1.1-3.0)	<0.0001
Total cholesterol(mg/dl)	175.8±32.2	166.2±33.6	0.02	172.7±31.4	159.6±31.7	0.01
LDL-C(mg/dl)	103.7±28.5	95.6±26.6	0.02	104.3±26.8	92.9±26.3	0.01
HDL-C(mg/dl)	55.8±14.7	54.6±20.4	0.6	51.1±11.7	53.4±13.6	0.06
TG(mg/dl)	128.9±73.6	137.5±74.6	0.27	128.8±56.6	104.3±48.0	<0.0001
Non-HDL cholesterol(mg/dl)	119.8±30.7	111.5±29.2	0.03	121.6±29.2	106.1±29.0	0.0005
TG/HDL-C ratio	2.1(1.2-3.2)	2.2(1.6-3.8)	0.2	2.2(1.5-3.9)	1.8(1.1-2.8)	0.0002
RLP-C(mg/dl)	7.1±4.9	7.4±5.1	0.47	6.9±3.9	6.9±3.9	0.8
C-reactive protein(mg/dl)	0.05 (0.02-0.20)	0.04 (0.02-0.11)	0.1	0.09 (0.04-0.23)	0.05 (0.02-0.13)	0.001
d-ROMs test(U.CARR)	338.9±79.5	350.5±88.7	0.28	373.1±56.2	351.1±58.6	0.004
%FMD(%)	3.00±1.73	3.29±1.84	0.11	<b>3.30±1.27</b>	<b>5.27±2.05</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Baseline diameter of brachial artery(mm)	4.25±0.56	4.24±0.63	0.98	4.18±0.70	4.17±0.70	0.91
Absolute change in brachial artery diameter(mm)	0.12±0.07	0.14±0.07	0.06	0.13±0.06	0.20±0.08	<0.0001

ミグリトール群でFMDが有意に改善

%FMDの結果を図1に示します。ナテグリニド群では4か月間で変化は見られませんでした。ミグリトール群で%FMDは有意に改善していました。更に多変量解析では、ミグリトール群において1,5-AGとTG/HDL比の改善は%FMDの改善を規定する独立した因子であることがわかりました。

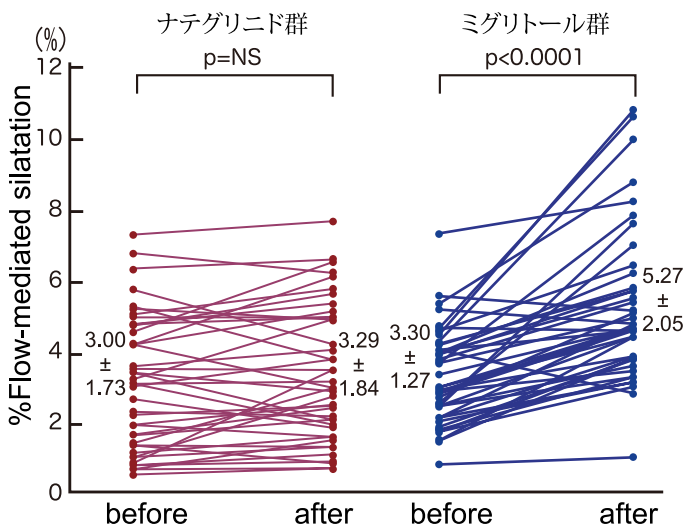


図1. 投薬4ヶ月間のFMDの変化

FMDは1,5-AGの改善と強く関連する

更に1,5-AGの改善との相関関係を調べ、ミグリトールとナテグリニドの違いを検討しました。その結果、ミグリトール群において1,5-AGの改善と%FMDの改善が有意に相関していることがわかりました。HOMA-RとTG/HDL比の改善についても%FMDほどではありませんが、ミグリトール群において相関していました(図2)。今回の研究により、 $\alpha$ -GIとグリニドいずれも食後高血糖を含む血糖コントロールは改善されましたが、%FMDやHOMA-R、TG/HDL比については $\alpha$ -GIで有意に改善が認められました。このことから $\alpha$ -GIのインスリン分泌を促進させない食後高血糖改善効果は、インスリン抵抗性の改善や脂質異常症の改善をもたらすことで、血管内皮機能改善に良い影響を与えており、心血管リスクの低下に重要な役割を果たしていると考えられます。よって $\alpha$ -GIは、種々の代謝障害を改善することでグリニドより強い抗動脈硬化作用を持ち、冠動脈疾患を有する糖尿病患者において有用である可能性があると考えられます。

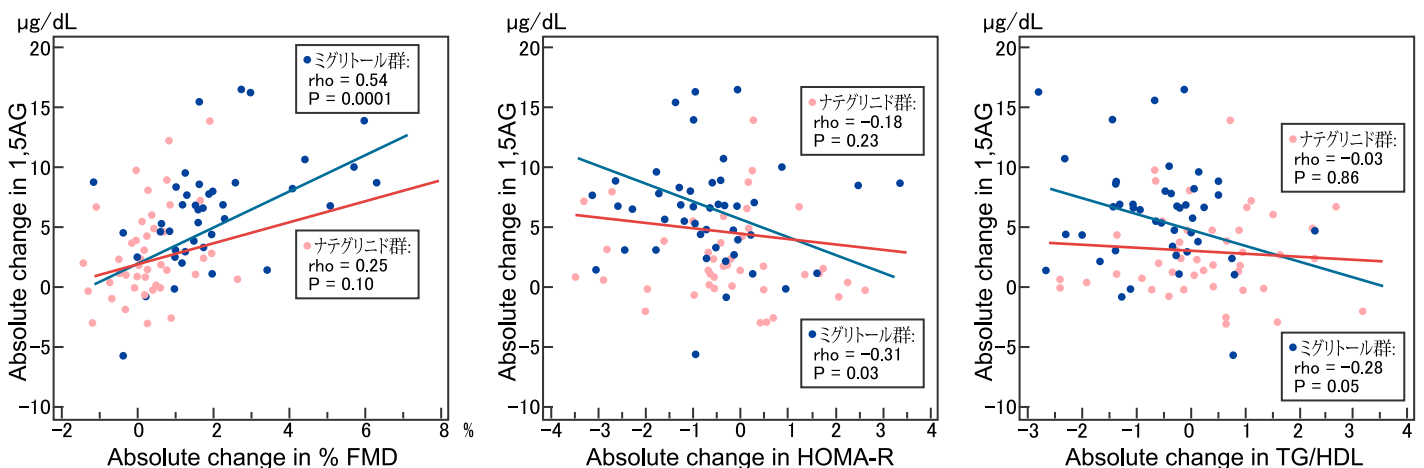


図2. 1,5-AGの改善とFMD、HOMA-R、TG/HDLの改善関係

「健康へ 血管を意識し 大切な未来へ」



株式会社 ユネクス  
www.unex.co.jp

〒460-0008  
名古屋市中区栄2-6-1 RT白川ビル401  
TEL : 052-229-0821 FAX : 052-229-0823