

冠動脈硬化病変進展における低ヘパリン静注前血清リポ蛋白リパーゼ mass 血症と低アディポネクチン血症の臨床的意義

櫃本 孝志, 高橋 真生, 飯塚 卓夫, 白井 厚治

【目的】冠動脈硬化病変進展における低ヘパリン静注前血清リポ蛋白リパーゼ mass 血症と低アディポネクチン血症の臨床的意義を検討した。【方法・成績】冠動脈造影検査を施行した 172 名の男性(正常冠動脈(NCA)症例 43 例, 冠動脈疾患(CAD)症例 139 例)を対象とした。CAD 症例のヘパリン静注前血清リポ蛋白リパーゼ mass(preheparin LpL mass)濃度および血清アディポネクチン濃度は NCA 症例に比べ有意に低値(NCA vs CAD, preheparin LpL mass 濃度: 47.8 ± 11.3 ng/ml vs 39.3 ± 11.0 ng/ml, $p < 0.0001$, 血清アディポネクチン濃度: 7.8 ± 3.0 μ g/ml vs 6.2 ± 3.4 μ g/ml, $p < 0.01$)であった。一方, preheparin LpL mass 濃度と血清アディポネクチン濃度との間には有意な正相関($r=0.45$, $p < 0.0001$)を認めたが, 多変量解析の結果, preheparin LpL mass 濃度の低値($p=0.03$)と血清アディポネクチン濃度の低値($p=0.04$)はともに CAD に対する独立した寄与因子として選択された。【結論】低 preheparin LpL mass 血症と低アディポネクチン血症とは互いに関連する一方で, それぞれが独立して冠動脈硬化病変進展に関与しているものと考えられた。

KEY WORDS: coronary artery disease, lipoprotein lipase, adiponectin, metabolic syndrome, risk factor

Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K: Clinical significance of low preheparin lipoprotein lipase mass concentrations in serum and hypo adiponectinemia in the progression of coronary atherosclerosis. J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 109-116

I. はじめに

リポ蛋白リパーゼは中性脂肪代謝の中心的役割を担っている酵素である¹⁾。従来はヘパリンを静注すると血中に遊離してくる作用を利用し, ヘパリン静注後の活性や蛋白量を測定することによりその機能を評価してきた。しかしながら近年, 感度のよいリポ蛋白リパーゼ蛋白定量法の開発により, ヘパリン静注前の血中にもリポ蛋白リパーゼ蛋白(ヘパリン静注前血清リポ蛋白リパーゼ: preheparin LpL mass)が存在することが明らかになった²⁾。さらにわれわれは, preheparin LpL mass 濃度の冠動脈硬化病変進展における意義を検討した結果, 低 preheparin LpL mass 血症が重視すべき冠危険因子であることを確認した³⁾。

以前より, リポ蛋白リパーゼはインスリンの作用によって脂肪細胞や骨格筋から産生されることが知られており¹⁾, 内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性の病態下においてはリポ蛋白リパーゼの産生が低下し, preheparin LpL mass 濃度も低値を示すことが報告されている⁴⁾。一方, 脂肪細胞から分泌される蛋白質の一つであるアディポネクチンもリポ蛋白リパーゼと同様に内臓脂肪蓄積やイン

スリン抵抗性の病態で産生が低下し^{5,6)}, さらに血中のアディポネクチン濃度の低下と冠動脈疾患の関連を示す報告も散見される^{7,8)}。故に, 低 preheparin LpL mass 血症と低アディポネクチン血症ともに, 最近世界的に注目されているメタボリックシンドロームの病態の根幹と関係する互いに似通った意義を示す冠危険因子であると考えられる。しかしながら, 冠動脈硬化病変進展機構における低 preheparin LpL mass 血症と低アディポネクチン血症の意義を両者の関係も含めて検討した報告はない。そこで, 本研究において冠動脈硬化病変進展における低 preheparin LpL mass 血症と低アディポネクチン血症の臨床的意義について検討を行ったのでここに報告する。

II. 対象と方法

1. 対象

東邦大学医療センター佐倉病院にて虚血性心疾患診断目的で初回冠動脈造影検査を施行し, 同時期に preheparin LpL mass 濃度と血清アディポネクチン濃度を計測し得た 172 名の男性を対象に検討を行った。なお, 対象者全員に対して本研究の趣旨を十分説明し, 口頭および文書による同意を得た。

2. 方法

a. 冠動脈造影検査

大腿動脈もしくは上腕動脈からのアプローチでディヤードキンス法により冠動脈造影検査を行った。冠動脈造影

東邦大学医療センター佐倉病院内科(〒285-8741 千葉県佐倉市下志津 564-1)(本論文の要旨は第 20 回日本冠疾患学会学術集会, 2006 年 12 月・東京にて発表した)
(2008.12.1 受付, 2009.2.13 受理)

表1 患者背景

| | NCA (n=43) | CAD (n=139) |
|------------------|---------------|----------------|
| 年齢(歳) | 62±9 | 66±10* |
| 高血圧 | 16(37) | 70(50) |
| 糖尿病 | 6(14) | 26(19) |
| 肥満(BMI≥25) | 12(28) | 44(32) |
| 喫煙 | 22(49) | 70(50) |
| 虚血性心疾患の家族歴 | 6(14) | 18(13) |
| 総コレステロール値(mg/dl) | 217±38 | 215±34 |
| LDL-C値(mg/dl) | 127±36 | 125±30 |
| 中性脂肪値(mg/dl) | 142±103 | 144±53 |
| HDL-C値 | 55±13 | 45±13** |
| LDL-C/HDL-C | 2.7±0.9 | 3.1±1.2* |
| スタチン服用 | 8(19) | 33(24) |
| 血糖値(mg/dl) | 105±19 | 108±18 |
| インスリン値(μg/ml) | 5.8±2.5 | 7.1±3.6* |
| HOMA-IR | 1.5±0.7 | 1.9±1.1* |

*p<0.05, **p<0.01

NCA, normal coronary artery; CAD, coronary artery disease; BMI, body mass index; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis assessment insulin resistance

測定値は平均値±標準偏差にて表記した。(): %

所見は、定量的評価により行い、American Heart Association (AHA) の分類に従い狭窄度 50% 以上を有意狭窄病変と判定し、有意狭窄病変を有する場合を冠動脈疾患 (CAD; n=139) と定義した。一方、有意狭窄病変を認めない症例は全例、アセチルコリンの冠動脈内投与による冠攣縮試験を行い、心電図変化および攣縮反応を示さなかった場合を正常冠動脈(normal coronary artery, NCA; n=43) と定義した。なお、今回の対象例から急性冠症候群症例および冠攣縮性狭心症症例は除外した。

b. 冠危険因子の評価

古典的冠危険因子に加え preheparin LpL mass 濃度、血清アディポネクチン濃度、LDL コレステロール / HDL コレステロール^{9,10)}、インスリン抵抗性、腹腔内脂肪量を評価した。採血は、冠動脈造影検査前の早朝空腹時に末梢静脈より行った。Preheparin LpL mass 濃度および血清アディポネクチン濃度は患者血清を用い酵素免疫法 (preheparin LpL mass 濃度: 第一化学, 血清アディポネクチン濃度: 大塚アッセイ) で測定した。インスリン抵抗性の指標として HOMA-IR (空腹時血糖値×空腹時インスリン値 / 405) を求めた¹¹⁾。なお、HOMA-IR は明らかに空腹時血糖値の上昇を示した糖尿病患者¹²⁾やチアゾリジン系の薬剤の使用¹³⁾で、信頼性が低くなることが報告されており、このため、本研究において空腹時血糖値が 170 mg/dl を超えた症例およびチアゾリジン系の薬剤の使用例は対象から除外した。また、腹腔内脂肪量は腹部 CT

表2 腹腔内脂肪面積の比較

| | NCA (n=43) | CAD (n=139) | p 値 |
|--------------------------|---------------|----------------|-------|
| BMI(kg/m ²) | 23±2 | 23±2 | NS |
| 内臓脂肪面積(cm ²) | 116±48 | 144±53 | <0.01 |
| 皮下脂肪面積(cm ²) | 132±37 | 132±43 | NS |
| 内臓脂肪面積 / 皮下脂肪面積 | 0.9±0.3 | 1.1±0.4 | <0.01 |

測定値は平均値±標準偏差にて表記した。

にて測定した臍レベルの内臓脂肪面積および皮下脂肪面積にて評価した。

c. 統計学的検討

データの数値は平均値±標準偏差で表した。連続する数値の比較は Student の t 検定を用い、2 群間の割合の比較には Mann-Whitney U test にて評価した。相関係数は Pearson の相関係数を用い、多変量解析は重回帰分析もしくはロジスティック回帰分析を用いて評価した。統計上の有意性は p 値が 0.05 未満とした。

III. 結 果

1. 患者背景

患者背景を表1に示した。NCA 症例に比し CAD 症例の年齢は有意に高値であった。血清脂質値に関しては、総(LDL)コレステロールおよび中性脂肪値は両群間で差を認めなかったが、HDL-コレステロール値はCAD症例で有意に低値であり、LDLコレステロール / HDL-コレステロールはCAD症例で有意に高値であった。糖尿病患者の占める割合および血糖値はNCA症例とCAD症例との間で差を認めなかったが、インスリン値およびHOMA-IRはCAD症例において有意に高値であった。腹腔内脂肪面積の比較を表2に示す。体格指数および皮下脂肪面積は2群間で差を認めなかったが、内臓脂肪面積および内臓脂肪面積 / 皮下脂肪面積はNCA症例に比しCAD症例で有意に高値であった。

2. Preheparin LpL mass 濃度および血清アディポネクチン濃度と冠動脈造影所見との関係

NCA 症例と CAD 症例の preheparin LpL mass 濃度および血清アディポネクチン濃度の比較を図 1A に示した。Preheparin LpL mass 濃度、血清アディポネクチン濃度ともに NCA 症例に比し CAD 症例で有意に低値 (NCA 症例 vs CAD 症例, preheparin LpL mass 濃度: 47.8±11.3 ng/ml vs 39.3±11.0 ng/ml, p<0.0001, 血清アディポネクチン濃度: 7.8±3.0 μg/ml vs 6.2±3.4 μg/ml, p<0.01) であった。さらに、病変枝数との関連を検討したところ、preheparin LpL mass 濃度、血清アディポネクチン濃度ともに一枝病変例に比し、多枝病変症例において有意に低値 (一枝病変 vs 多枝病変, preheparin LpL mass 濃度:

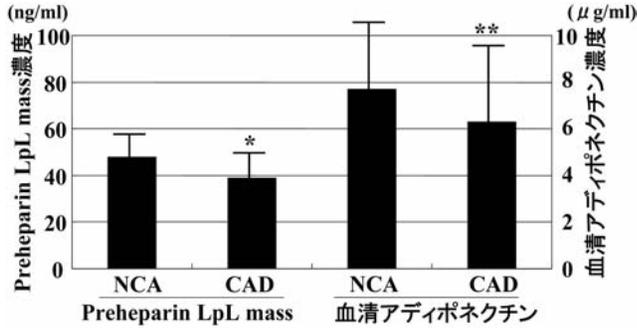


図 1A Preheparin LpL mass 濃度および血中アディポネクチン濃度の比較
* $p<0.0001$, ** $p<0.01$

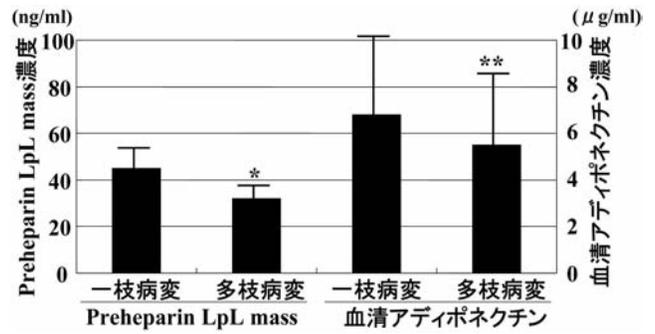


図 1B 有意病変枝数別の preheparin LpL mass 濃度および血中アディポネクチン濃度の比較
* $p<0.0001$, ** $p<0.05$

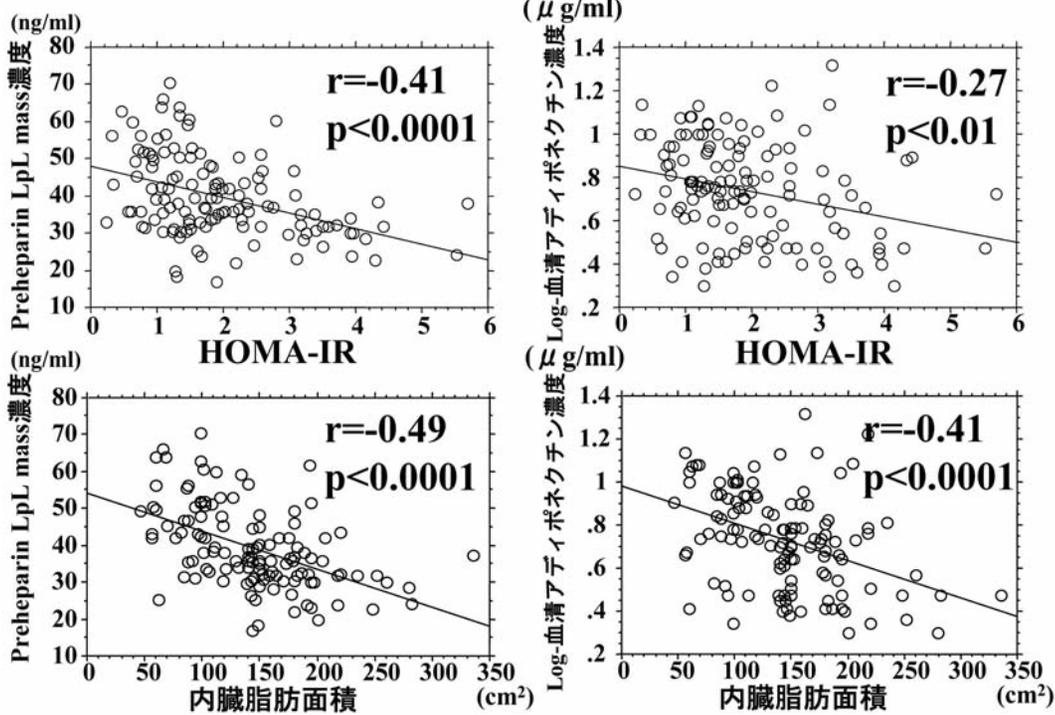


図 2 Preheparin LpL mass 濃度および血中アディポネクチン濃度と内臓脂肪面積および HOMA-IR との相関関係

45.3±10.3 ng/ml vs 32.0±6.5 ng/ml, $p<0.0001$, 血清アディポネクチン濃度 : 6.8±3.5 μg/ml vs 5.4±3.1 μg/ml, $p<0.05$) であった(図 1B)。

3. 冠動脈疾患患者における preheparin LpL mass 濃度と血中アディポネクチン濃度との関係

CAD 症例における preheparin LpL mass 濃度および血清アディポネクチン濃度と内臓脂肪面積および HOMA-IR との相関関係を検討した結果を図 2 に示す。Preheparin LpL mass 濃度, 血清アディポネクチン濃度ともに内臓脂肪面積および HOMA-IR と有意な相関関係を示した。Preheparin LpL mass 濃度と血清アディポネクチン濃度と

の相関関係を図 3 に示す。両者の間には有意な正の相関関係を認めた。CAD 症例における preheparin LpL mass 濃度と血清アディポネクチン濃度との関係を明らかにするために, preheparin LpL mass 濃度を従属変数とし, 血清アディポネクチン濃度を含めた preheparin LpL mass 濃度に関与する可能性のある 5 因子(血清アディポネクチン濃度, 内臓脂肪面積, HOMA-IR, 喫煙¹⁴⁾, 年齢^{15, 16)}) を説明変数として重回帰分析を行った(表 3)。従属変数である preheparin LpL mass 濃度に対して血清アディポネクチン濃度は最も強い寄与因子として選択された。

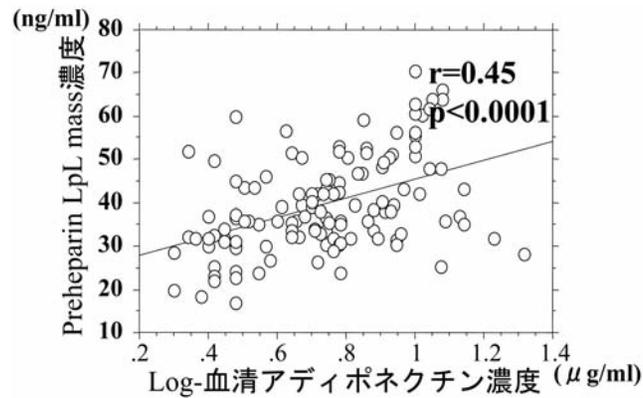


図3 Preheparin LpL mass 濃度と血中アディポネクチン濃度との相関関係

表3 Preheparin LpL mass 濃度に対する重回帰分析 (n=123)

| | 回帰係数 | t 値 | p 値 |
|------------------------|-------|------|--------|
| 説明因子 | | | |
| Log-血清アディポネクチン濃度 | 0.31 | 3.6 | 0.0004 |
| 内臓脂肪面積 | -0.27 | -2.4 | 0.005 |
| HOMA-IR | -0.23 | -2.6 | 0.009 |
| 喫煙 | 0.1 | 1.3 | 0.2 |
| 年齢 | -0.04 | -0.5 | 0.6 |
| 従属変数 | | | |
| Preheparin LpL mass 濃度 | | | |

重相関係数 0.36, F 値 13.1, $p < 0.0001$

4. 冠動脈疾患の存在に対する多変量解析

CAD に対する独立した寄与因子を検討するために、preheparin LpL mass 濃度と血清アディポネクチン濃度に NCA と CAD で有意差を認めた 5 因子 (年齢, HDL- コレステロール値, LDL コレステロール / HDL- コレステロール, 内臓脂肪面積, HOMA-IR) を加えた計 7 因子を説明因子としてロジスティック回帰分析を行った (表 4)。Preheparin LpL mass 濃度の低値と血清アディポネクチン濃度の低値はともに CAD に対する独立した寄与因子として選択された。低 preheparin LpL mass 血症と低アディポネクチン血症の冠危険因子としての臨床的有用性を検討するため、低 preheparin LpL mass 血症¹⁷⁾ および低アディポネクチン血症⁷⁾ のカットオフ値として報告されている濃度 (preheparin LpL mass 濃度: 40 ng/ml, 血清アディポネクチン濃度: 4.0 μg/ml) で対象を 3 群に分け、ロジスティック回帰分析を用いて CAD に対する相対危険度を求めた (図 4)。低 preheparin LpL mass 血症と低アディポネクチン血症のいずれか一方を認める症例のオッズ比は 2.5 (95% 信頼区間: 1.1–6.3) であり、低 preheparin LpL mass 血症と低アディポネクチン血症が合併した症例のオッズ比は 5.6 (95% 信頼区間: 1.4–19.7) であった。

VI. 考 察

NCA 症例に比し、CAD 症例の preheparin LpL mass 濃度および血清アディポネクチン濃度は有意に低値であり、両指標は冠動脈病変の重症度に従い低値を示した。一方、CAD 症例において preheparin LpL mass 濃度と血清アディポネクチン濃度との間には有意な正の相関関係を認めたが、多変量解析の結果、preheparin LpL mass 濃度の低値と血清アディポネクチン濃度の低値はそれぞれが CAD に対する独立した寄与因子として選択された。さらに、低 preheparin LpL mass 血症と低アディポネクチン血症の合併により、CAD に対する相対危険度は上昇した。

1. 冠動脈疾患患者における preheparin LpL mass 濃度と血清アディポネクチン濃度との関係

高コレステロール血症、特に高 LDL コレステロール血症は最も重要な冠危険因子の一つとして知られている^{18, 19)}。しかしながら、本邦における冠動脈イベントを発症した患者の検討では必ずしも血中のコレステロール濃度は高値を示さず、むしろ低 HDL- コレステロール血症の重要性を示す報告が多く認められる^{20, 21)}。一方、低 HDL- コレステロール血症の背景にはインスリン抵抗性や内臓脂

表4 冠動脈疾患に対するロジスティック回帰分析

| | オッズ比(95%信頼区間) | p 値 |
|------------------------|-----------------|------|
| Preheparin LpL mass 濃度 | 0.97(0.93-0.99) | 0.03 |
| 年齢 | 1.06(1.01-1.08) | 0.01 |
| Log-血清アディポネクチン濃度 | 0.88(0.77-0.99) | 0.04 |
| HDL-C 値 | 0.99(0.94-1.03) | 0.06 |
| 内臓脂肪面積 | 1.00(0.99-1.01) | 0.4 |
| LDL-C/HDL-C | 1.14(0.68-1.94) | 0.6 |
| HOMA-IR | 1.15(0.72-1.94) | 0.6 |

肪蓄積の存在がしばしば認められ^{22, 23)}、近年、インスリン抵抗性や内臓脂肪蓄積と心血管イベントの関連を示した研究結果が報告されている^{24, 25)}。本研究結果においても、CAD 症例と NCA 症例の血清 LDL コレステロール濃度は差を認めなかったが、CAD 症例は NCA 症例に比し有意な低 HDL- コレステロール血症を認め、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR および内臓脂肪面積は有意に高値であった。したがって冠動脈疾患発症予防のためには、血中 LDL コレステロール値以上に、低 HDL- コレステロール血症の存在や背景にある内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性の病態、すなわちメタボリックシンドロームの病態を考慮し診断および治療法を考えていく必要があるものと考えられた。一方、近年脂肪細胞は単に脂肪を貯蔵しているのではなく、様々な分泌蛋白を産生することが明らかにされている²⁶⁾。リポ蛋白リパーゼやアディポネクチンは脂肪細胞から分泌される蛋白質として知られており、preheparin LpL mass 濃度および血中アディポネクチン濃度の低下が内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性と関係することが報告されている⁴⁻⁶⁾。本研究結果においても、CAD 症例において preheparin LpL mass 濃度と血中アディポネクチン濃度はともに内臓脂肪蓄積およびインスリン抵抗性と有意な関連を認めたことから、冠動脈疾患患者における低 preheparin LpL mass 血症と低アディポネクチン血症はメタボリックシンドロームの病態を反映しているものと考えられる。さらに、内臓脂肪量およびインスリン抵抗性で補正した後も CAD 症例における preheparin LpL mass 濃度と血中アディポネクチン濃度との間には有意な正の相関関係を認めた。近年、ヒトを対象とした臨床研究においても preheparin LpL mass 濃度もしくはヘパリン静注後のリポ蛋白リパーゼ活性と血中アディポネクチン濃度との間には有意な関連を示すことが報告されている²⁷⁻²⁹⁾。一方、マウスを用いた検討においてアディポネクチンがリポ蛋白リパーゼ活性に関与する機序が報告されている³⁰⁻³²⁾。Combs らはトランスジェニックマウスを用いた検討で、アディポネクチンを過剰発現させることにより脂肪細胞におけるリポ蛋白リパーゼ活性の有意な上昇が認められ

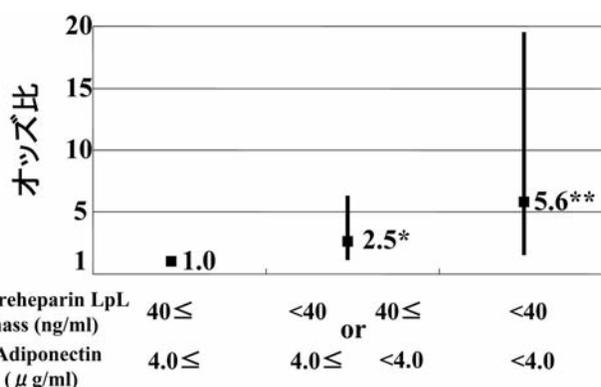


図4 低 preheparin LpL mass 血症および低アディポネクチン血症の冠動脈疾患に対する相対危険度
*p<0.05, **p<0.01
年齢, HDL- コレステロール値, LDL コレステロール / HDL- コレステロール, 内臓脂肪面積, HOMA-IR にて補正した。縦線は 95%信頼区間を示す。

ることを報告した³⁰⁾。また、Qiao らはアディポネクチンが骨格筋におけるリポ蛋白リパーゼ活性を上昇させることを報告した³²⁾。したがって、本研究結果で示された preheparin LpL mass 濃度と血清アディポネクチン濃度との有意な関係は脂肪細胞や骨格筋におけるアディポネクチンの増減を介したリポ蛋白リパーゼとアディポネクチンの直接的な関係を表している可能性が示唆される。一方、現時点ではリポ蛋白リパーゼがアディポネクチンの産生機構や活性に関与するか否かの報告はなく、今後リポ蛋白リパーゼからみた両指標の関係も明らかにされることが望まれる。

2. 冠動脈硬化病変進展における低 preheparin LpL mass 血症と低アディポネクチン血症の意義

多変量解析の結果、preheparin LpL mass 濃度および血清アディポネクチン濃度の低下は内臓脂肪量やインスリン抵抗性で補正した後もそれぞれが CAD に対する独立した寄与因子として選択された。したがって、生体において preheparin LpL mass 濃度と血清アディポネクチン濃度は互いに関連する指標であるものの、冠動脈硬化病

変進展機構に対しては、リポ蛋白リパーゼとアディポネクチンのそれぞれが独立して関与しているものと考えられる。

Furuhashiらは、大動脈と冠状静脈洞の同時採血を行い、冠動脈および心筋内のアディポネクチンの利用低下が冠動脈硬化を引き起こす可能性を報告した³³⁾。一方、リポ蛋白リパーゼも、心筋細胞内や冠血管内皮上で酵素活性を示すことが報告されている³⁴⁾。したがって、これらの報告より、リポ蛋白リパーゼとアディポネクチンは脂肪細胞や骨格筋のみならず、心筋や冠血管内皮上においても生理活性を示し、冠動脈硬化病変進展機構に対して直接的に関与しうるものと考えられる。Qiaoらはアディポネクチンがマウスの骨格筋におけるリポ蛋白リパーゼ活性を上昇させる一方で腎臓や心臓におけるリポ蛋白リパーゼ活性には影響を及ぼさないことを示した³²⁾。したがって本研究結果と併せて考えると、生体の部位によりアディポネクチンとリポ蛋白リパーゼの関連する程度が異なり、特に心筋や冠血管においては両者が互いに影響を及ぼさず、それぞれが冠動脈硬化病変進展に関与している機序が示唆される。しかしながら、心筋や冠動脈内におけるリポ蛋白リパーゼとアディポネクチンの動態についての詳細は不明であり、今後心筋や冠動脈内におけるリポ蛋白リパーゼとアディポネクチンの意義を両者の関係も含めて明らかにしていく必要があるものと考えられる。

今回 preheparin LpL mass 濃度と血清アディポネクチン濃度の測定を同時に行うことの臨床的有用性を見出すため、カットオフ値を用いて評価した結果、低 preheparin LpL mass 血症と低アディポネクチン血症の合併により CAD に対する相対危険度は上昇した。したがって、両指標を同時に測定し評価することで、冠動脈疾患発症のリスクをより鋭敏に反映しうるものと思われる。メタボリックシンドロームに対して適した薬剤としてあげられている、インスリン抵抗性改善剤であるチアゾリジン系の薬剤、フィブラート剤、アンジオテンシン受容体拮抗剤は preheparin LpL mass 濃度と血中アディポネクチン濃度を上昇させることが報告されている^{17, 35-39)}。これらの薬剤は心血管イベントを抑制することが最近の大規模試験で明らかにされているが⁴⁰⁻⁴²⁾、その要因に preheparin LpL mass 濃度と血中アディポネクチン濃度の上昇が寄与している可能性も十分考えられる。故に、両指標ともに低値を示す症例に対して、個々の生活習慣を見直すとともに積極的にこれらの薬剤を用いて介入治療を行うことにより、心血管イベント発症率をさらに低下させることが期待される。

V. 本研究の限界

本研究における正常冠動脈症例は虚血性心疾患を疑われて冠動脈造影検査を行った症例であり、その解釈に注意が

必要である。また、本研究は比較的少数例による断面調査である。したがって、preheparin LpL mass 濃度と血中アディポネクチン濃度の関係および両指標の冠危険因子としての有用性を確立していくためには、今後 preheparin LpL mass 濃度と血中アディポネクチン濃度を指標にした本邦における多数例での前向き調査の施行が望まれる。さらに生体におけるリポ蛋白リパーゼとアディポネクチンの意義を基礎研究および臨床研究の両面からさらに詳細に検討していく必要があるものと考えられた。

VI. 結 語

低 preheparin LpL mass 血症と低アディポネクチン血症はメタボリックシンドロームの病態指標にとどまらず、それぞれが独立して冠動脈硬化病変進展に関与しているものと考えられた。日常診療において preheparin LpL mass 濃度と血中アディポネクチン濃度を測定し、両指標が心血管イベントの発症予防のために活用されることが期待される。

文 献

- 1) Nilsson-Ehle P, Garfinkel AS, Schotz MC: Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism. *Ann Rev Biochem* 1986; **49**: 667-693
- 2) Tornvall P, Olivecrona G, Karpe F, Hamsten A, Olivecrona T: Lipoprotein lipase mass and activity in plasma and their increase after heparin injection are separate parameters with different relations to plasma lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; **15**: 1086-1093
- 3) Hitsumoto T, Ohsawa H, Uchi T, Noike H, Kanai M, Yoshinuma M, Miyashita Y, Watanabe H, Shirai K: Preheparin serum lipoprotein lipase mass is negatively related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000; **153**: 391-396
- 4) Kobayashi J, Nohara A, Kawashiri MA, Inazu A, Koizumi J, Nakajima K, Mabuchi H: Serum lipoprotein lipase mass: clinical significance of its measurement. *Clin Chim Acta* 2007; **378**: 7-12
- 5) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 1930-1935
- 6) Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; **51**: 1884-1888
- 7) Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hirakawa H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Osaka CAD Study Group: Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in

- men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 85–89
- 8) von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, Kreuzer J, Kuecherer H, Katus HA, Nawroth PP, Dugi KA: Serum adiponectin levels are an independent predictor of the extent of coronary artery disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2124–2126
 - 9) Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE: Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; **294**: 326–333
 - 10) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapa-dia SR, Nissen SE: Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; **297**: 499–508
 - 11) 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
 - 12) 小野利夫, 志賀伯弘, 種田嘉信, 梅村周香: HOMA 指数の適応範囲について—インスリン抵抗性と空腹時血糖値からの関係の考察—. *糖尿病* 1999; **42**: 1005–1011
 - 13) Nagasaka S, Iwamoto Y, Ishikawa S, Kuzuya T, Saito T: Efficacy of troglitazone measured by insulin resistance index. *Lancet* 1997; **350**: 184
 - 14) Freeman DJ, Caslake MJ, Griffin BA, Hinnie J, Tan CE, Watson TD, Packard CJ, Shepherd J: The effect of smoking on post-heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesterol ester transfer protein and lecithin: cholesterol acyl transferase activities in human plasma. *Eur J Clin Invest* 1998; **28**: 584–591
 - 15) Brodows RG, Campbell RG: Effect of age on post-heparin lipase. *N Engl J Med* 1972; **9**: 969–979
 - 16) Bey L, Areiqat E, Sano A, Hamilton MT: Reduce lipoprotein lipase activity in postural skeletal muscle during aging. *J Appl Physiol* 2001; **91**: 687–692
 - 17) Saiki A, Ohira M, Endo K, Koide N, Oyama T, Murano T, Miyashita Y, Shirai K: The angiotensin II receptor antagonist valsartan enhances lipoprotein lipase mass in pre-heparin serum in type 2 diabetes with hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; **74**: 242–248
 - 18) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalouse-dian S, Kannel WB: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; **256**: 2835–2838
 - 19) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383–1389
 - 20) Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsom AR, Sato S, Kiyama M, Nakamura M, Sankai T, et al: High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994; **89**: 2533–2539
 - 21) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H; J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002; **66**: 1096–1100
 - 22) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; **37**: 1595–1607
 - 23) DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; **14**: 173–194
 - 24) Matsumoto K, Kizaki Y, Fukae S, Tomihira M, Sera Y, Ueki Y, Tominaga T, Miyake S: Insulin resistance and coronary risk factors in Japanese type 2 diabetic patients with definite coronary artery disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; **51**: 181–186
 - 25) Kobayashi H, Nakamura T, Miyaoka K, Nishida M, Funahashi T, Yamashita S, Matsuzawa Y: Visceral fat accumulation contributes to insulin resistance, small-sized low-density lipoprotein, and progression of coronary artery disease in middle-aged non-obese Japanese men. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 193–199
 - 26) Matsuzawa Y: The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006; **580**: 2917–2921
 - 27) von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, Rudofsky G, Schmidt N, Barosch P, Hamann A, Morcos M, Kreuzer J, Bierhaus A, Nawroth PP, Dugi KA: Decreased plasma lipoprotein lipase in hypoadiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2925–2929
 - 28) Inoue M, Yano M, Yamakado M, Maehata E, Suzuki S: Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. *Metabolism* 2006; **55**: 1248–1254
 - 29) Saiki A, Oyama T, Endo K, Ebisuno M, Ohira M, Koide N, Murano T, Miyashita Y, Shirai K: Preheparin serum lipoprotein lipase mass might be a biomarker of metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; **76**: 93–101
 - 30) Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, Nawrocki AR, Rajala MW, Parlow AF, Cheeseboro L, Ding YY, Russell RG, Lindemann D, Hartley A, Baker GR, Obici S, Deshaies Y, Ludgate M, Rossetti L, Scherer PE: A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* 2004; **145**: 367–383
 - 31) Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT: Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007; **18**: 263–270
 - 32) Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J: Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes* 2008; **57**: 1824–1833
 - 33) Furuhashi M, Ura N, Moniwa N, Shinshi Y, Kouzu H, Nishihara M, Kokubu N, Takahashi T, Sakamoto K, Hayashi M, Satoh N, Nishitani T, Shikano Y, Shimamoto K: Possible impairment of transcardiac utilization of adiponectin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2217–2221
 - 34) Pulinilkunnil T, Qi D, Ghosh S, Cheung C, Yip P, Varghese

- J, Abrahani A, Brownsey R, Rodrigues B: Circulating triglyceride lipolysis facilitates lipoprotein lipase translocation from cardiomyocyte to myocardial endothelial lining. *Cardiovasc Res* 2003; **59**: 788–797
- 35) Shirai K, Itoh Y, Sasaki H, Totsuka M, Murano T, Watanabe H, Miyashita Y: The effect of insulin sensitizer, troglitazone, on lipoprotein lipase mass in preheparin serum. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; **46**: 35–41
- 36) Eguchi K, Tomizawa H, Ishikawa J, Hoshide S, Numao T, Fukuda T, Shimada K, Kario K: Comparison of the effects of pioglitazone and metformin on insulin resistance and hormonal markers in patients with impaired glucose tolerance and early diabetes. *Hypertens Res* 2007; **30**: 23–30
- 37) Totsuka M, Miyashita Y, Ito Y, Watanabe H, Murano T, Shirai K: Enhancement of preheparin serum lipoprotein lipase mass by bezafibrate administration. *Atherosclerosis* 2000; **153**: 175–179
- 38) Hiuge A, Tenenbaum A, Maeda N, Benderly M, Kumada M, Fisman EZ, Tanne D, Matas Z, Hibuse T, Fujita K, Nishizawa H, Adler Y, Motro M, Kihara S, Shimomura I, Behar S, Funahashi T: Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands, bezafibrate and fenofibrate, on adiponectin level. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 635–641
- 39) Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M, Fukuhara S, Iwasaka T: Effect of valsartan on monocyte/endothelial cell activation markers and adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res* 2006; **117**: 385–392.
- 40) Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A: PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1647–1653
- 41) The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; **102**: 21–27
- 42) Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N; Jikei Heart Study group: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; **369**: 1431–1439