

食塩感受性ラットにおける血圧変動増大による糖代謝への影響

坂本 昌也

東京慈恵会医科大学附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科

概要

1. 研究目的

糖尿病状態, 及び高血圧状態に血圧変動を合併した場合に血糖値及びインスリン抵抗性が影響を受けるかの有無を検討した。

2. 研究方法

GK/Slc に対し Sino-aortic denervation (以下 SAD) を施行し静脈内ブドウ糖負荷試験 (以下 IVGTT) によって耐糖能を確認した。DIS/Eis (Dahl-Iwai S) に対し SAD を施行し, グルコースクランプ法にてインスリン感受性を確認した。

3. 研究結果

SAD を行った GK/Slc では IVGTT による血糖の増悪は認められなかった。DIS/Eis (Dahl-Iwai S) では SAD を行うことでグルコースクランプの GIR, Rd が低下し, インスリン感受性の低下を認めた。

4. 考察

平均血圧が正常域の場合には血圧変動を増大させても血糖値にまで影響を及ぼす程のインスリン抵抗性は生じないが, 血圧の平均値が大きく上昇している状態に血圧変動増大が加わると, 更なるインスリン抵抗性が惹起されることより, 圧受容器反射が低下している高血圧合併2型糖尿病患者では血糖コントロールの観点からも血圧を治療する必要があることが示唆された。

1. 研究目的

近年, 血圧変動の増大が血圧絶対値の上昇と独立して心血管イベント及び死亡率に影響を与えることが明らかとなり, 血圧変動に注目が集まっている。また2型糖尿病を対象とした ADVANCE 試験の解析からは, 2型糖尿病患者では血圧変動の増大が死亡のみならず, 大血管障害, さらには糖尿病合併症である細小血管障害にも関連することが報告された⁽¹⁾。2型糖尿病では血圧変動増大が発生しているが⁽²⁾, その原因は病早期から低下する圧受容器反射が問題であると考えられている。しかし圧受容器反射低下により引き起こる血圧変動増大が, 糖代謝及びインスリン抵抗性に与える影響は不明である。

一方, 糖尿病では高血圧の合併が多く, さらにその合併する高血圧が死亡に係る重要な因子である⁽³⁾。高血圧

症はインスリン抵抗性と関連することが知られているが⁽⁴⁾, 血圧の平均値が高い高血圧症の状態に血圧変動増大が合併した, 最も質の悪い高血圧状態が更なるインスリン抵抗性を引き起こすかも不明である。

そのため本検討では糖尿病状態, 及び高血圧状態に血圧変動を合併した場合に血糖及びインスリン抵抗性が影響を受けるかの有無を確認することを目的とした。

2. 研究方法

Experiment1

12 週齢の GK/Slc に対し SAD を施行し, SAD 後 11 週で総頸静脈にカテーテルを挿入し, 1 週間の間隔を置いた後に静脈内ブドウ糖負荷試験として 20%ブドウ糖を 0.5 g/kg で投与し, 投与後 2, 5, 10, 20, 30, 60 分の血糖を測

定した。

Sino-aortic denervation

麻酔はケタミン 75 mg/kg と塩酸デトミジン 0.5 mg/kg を腹腔内投与とした。SAD として頸部正中を 3 cm 切開し、頚動脈を剥離し迷走神経幹を特定した後に、迷走神経から分岐している上咽頭神経、大動脈減圧神経を切除した。次に交感神経幹を切除し、さらに頚動脈洞神経を確認しながら、内頚動脈と外頚動脈を周囲組織から十分剥離した。反対側に対しても同様の処置を行った。迷走神経障害を除外するために通常使用されている 10%フェノールは使用しなかった。

Experiment2

12 週齢の DIS/Eis (Dahl-Iwai S) に対し SAD を施行し、さらに 8%高塩分食負荷を開始。SAD 後 5 週で総頸静脈及び総頸動脈にカテーテルを挿入し、1 週間の間隔を置いた後にグルコースクランプを施行した。

Euglycemic-hyperinsulinemic clamp

クランプ施行の 3 時間前より絶食とした。速攻型ヒトインスリンを 30 mU/kg/min で投与し、5 分毎に血糖値を測定し、6-6, d2 グルコースを含んだ 50%ブドウ糖の投与を行った。ブドウ糖投与前、投与後 90, 105, 120 分それぞれのブドウ糖注入量から GIR を算出した (Fig. 1)。6-6, d2 グルコースの検出には GC/MS を用い、特定された 6-6, d2 グルコースの濃度からコンパートメントモデルを使用し Rd, HGP を算出した。

3. 研究結果

Experiment1

GK/Slc に対し SAD を施行することで、血圧変動は SBP-SD 9 ± 2 から 14 ± 3 に上昇した (Fig. 2)。

IVGTT では血糖値の Peak 値及び AUC に明らかな変化を認めることはできなかった。またインスリン値についても Sham と比較し SAD 群においても変化を認めなかった (Fig. 3)。

Experiment2

DIS/Eis (Dahl-Iwai S)-SAD 群では GIR 29.3 ± 6.1 mg/kg/min, Rd 32.3 ± 10.9 mg/kg/min と Sham 群の GIR 41.6 ± 4.3 mg/kg/min, Rd 50.9 ± 4.3 mg/kg/min と比較して低下を認めた (Fig. 4)。

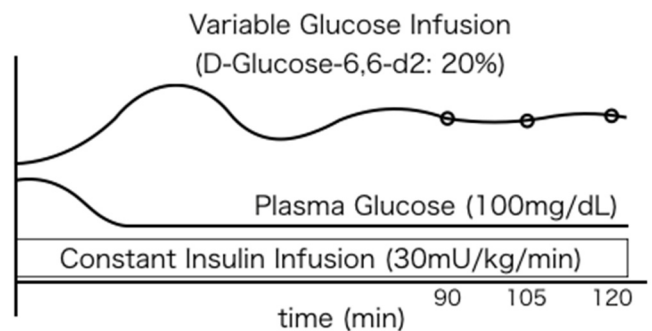


Fig. 1. グルコースクランププロトコール

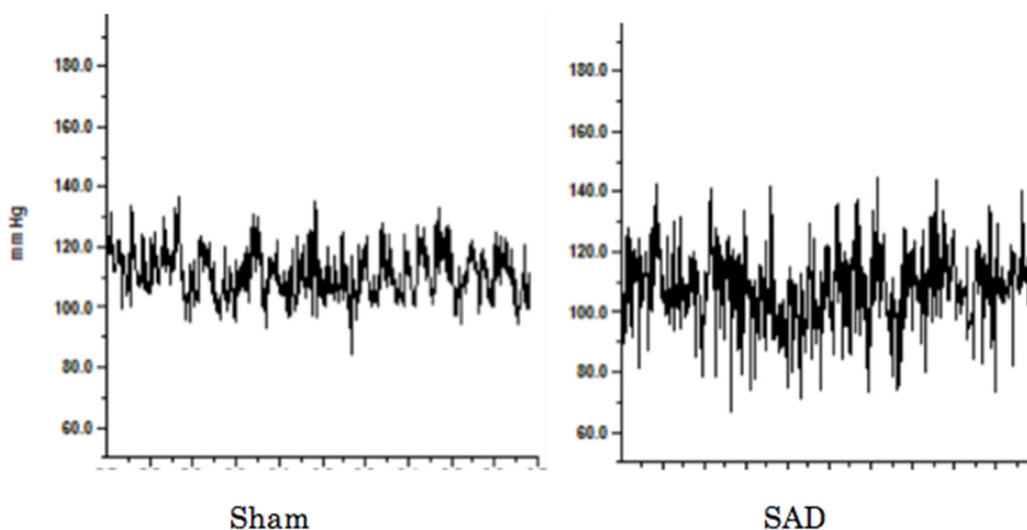


Fig. 2. GK/Slc に対する SAD により 24 時間血圧変動が増大

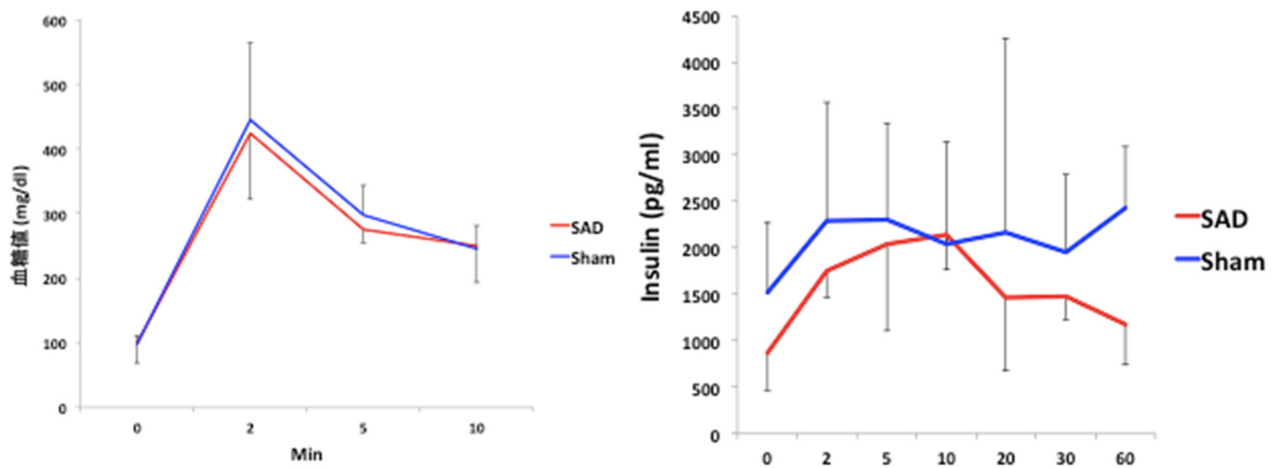


Fig. 3. SADによる血糖値への影響

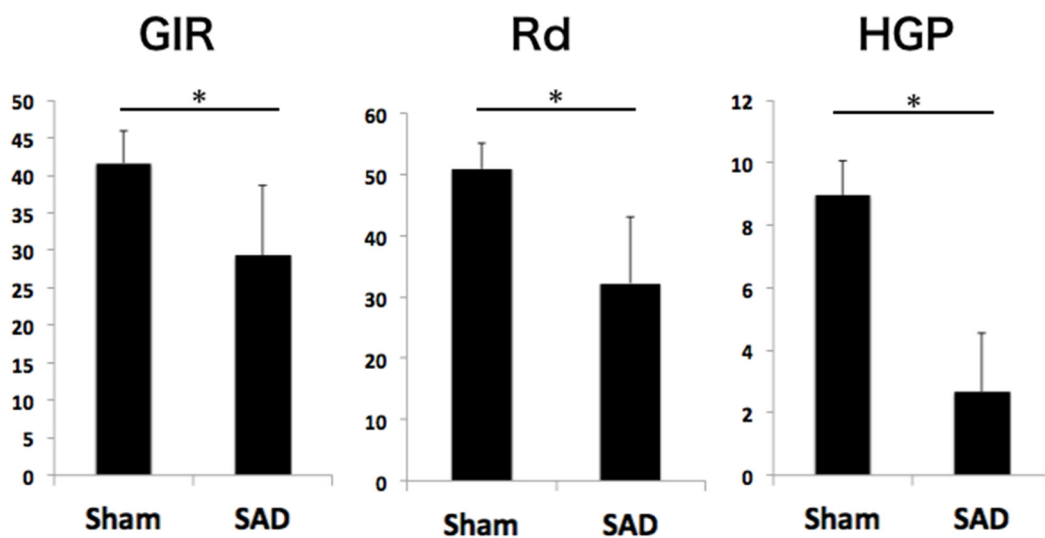


Fig. 4. Dahl ラットに対する SAD を行った場合のグルコースクランプ

4. 考察

2型糖尿病モデルである GK/Slc に SAD を行い、血圧変動を増大させても血糖値の増悪は認めなかった。しかし高血圧モデルである DIS/Eis (Dahl-Iwai S) に SAD を行ったところ、インスリン感受性の低下を認めた。つまり平均血圧が正常域の場合には血圧変動を増大させても血糖値にまで影響を及ぼす程のインスリン抵抗性は生じないが、血圧の平均値が大きく上昇している状態に血圧変動増大が加わると、更なるインスリン抵抗性が惹起されることが明らかとなった。血圧変動が引き起こす糖代謝への影響は、高血圧状態であると引き起こる可能性があり、圧受容器反射が低下した高血圧合併2型糖尿病患者では血

糖値の観点からも血圧をコントロールする必要があると示唆された。

5. 今後の課題

DIS/Eis (Dahl-Iwai S) では心不全の直前の影響を捉えている可能性がある。そのため高血圧モデルとして、食塩感受性高血圧だけでなく、SHR 等での食塩非感受性のモデルでも検討を行う必要がある。また実際に血圧変動増大合併高血圧状態が2型糖尿病において血糖値を増悪させるかを、高血圧と2型糖尿病を合併する、SHR/NDmcr-cp, SHHF 等のモデルで確認することが求められる。

6. 文献等

- [1] Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation*. 2013 Sep 17; 128(12): 1325–34.
- [2] Iuchi H, Sakamoto M, Suzuki H, Kayama Y, Ohashi K, Hayashi T, et al. Effect of One-Week Salt Restriction on Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes. Hosoda T, editor. *PLoS ONE*. 2016 Jan 5; 11(1): e0144921–13.
- [3] Chen G, McAlister FA, Walker RL, Hemmelgarn BR, Campbell NRC. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*. 2011 May; 57(5): 891–7.
- [4] Ogihara T, Asano T, Ando K, Sakoda H, Anai M, Shojima N, et al. High-salt diet enhances insulin signaling and induces insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. Lippincott Williams & Wilkins; 2002 Jul; 40(1): 83–9.

Effect of Blood Pressure Variability to Glucose Metabolism in Salt Sensitive Rats

Masaya Sakamoto

The Jikei University School of Medicine

Summary

Purpose: To investigate the effect of the blood glucose level and insulin resistance when blood pressure variability added to diabetes and hypertension.

Method: Intravenous glucose tolerance test (IVGTT) was performed to GK/Slc with Sino-aortic denervation (SAD) to confirm the glucose tolerance. Glucose clamp technique test was performed to DIS/Eis (Dahl-Iwai S) with SAD to investigate the insulin sensitivity.

Result: There was no change in GK/Slc with SAD in blood glucose by IVGTT. Interestingly, GIR and Rd was reduced in Dahl-Iwai S with SAD which represent decreasing the insulin sensitivity.

Discussion: Although there was no change in blood glucose and insulin resistance in normal tension with blood pressure variability, insulin resistance occurred when hypertension with blood pressure variability.

Conclusion: These result suggest that baroreceptor reflex plays important role in the hypertensive patients with the risk of diabetes.