

糖代謝異常の病態と管理

荒木 栄一 豊永 哲至

要 旨：生活習慣の乱れによるエネルギー過剰状態は内臓脂肪を蓄積させる。肥大した脂肪細胞からはインスリン抵抗性を悪化させるアディポカインの分泌が増加し、インスリン抵抗性を改善させるアディポカインの分泌が低下する。糖尿病発症予防の有効な方策としてメタボリックシンドロームをターゲットとした生活習慣の是正が重要である。一方、すでに糖尿病を発症している場合は、糖尿病として厳格に管理する必要がある。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 449-455)

Key words: diabetes, insulin resistance, adipokine, biguanide, thiazolidinedione

はじめに

過食・運動不足といったエネルギー過剰状態は肥満を引き起こす。特に内臓脂肪(腹腔内脂肪)はインスリン抵抗性を増大させ、糖尿病、高血圧、高脂血症等の誘因となるが、これらの疾患の診断基準に達しない段階においても動脈硬化を発症進展させる可能性が示されている。日本においても2005年に「メタボリックシンドロームはインスリン抵抗性、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、血圧高値を個人に合併する心血管病易発症状態」と定義され、糖代謝異常が診断基準の1項目として規定された¹⁾。ここでは、メタボリックシンドロームにみられる耐糖能異常の成因・病態・治療について記述する。

メタボリックシンドロームにみられる耐糖能異常の位置づけ

糖尿病は絶対的あるいは相対的なインスリン作用不足に由来する慢性高血糖を主徴とする代謝症候群と定義されている。糖尿病の診断は「インスリン作用の不足による慢性高血糖に代表される種々の特徴的な代謝異常が認められる」か否かを確認することであるが、その診断には血糖値が大きな役割を果たす。75g経口ブドウ糖負荷試験は軽い耐糖能障害の検出に最も鋭敏な方法であり、糖尿病の判定が困難な軽症例の診断に有用である。この経口ブドウ糖負荷試験の結果が空腹時血糖

値126mg/dl以上あるいは負荷後2時間血糖値200mg/dl以上を糖尿病型とし、空腹時血糖値110mg/dl未満かつ負荷後2時間血糖値140mg/dl未満を同時に満たすものを正常型としている。糖尿病型にも正常型にも含まれないものが境界型となる。この境界型は、将来糖尿病を発症する可能性が高い、糖尿病性細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)を来すことはほとんどない、虚血性心疾患などの動脈硬化症のリスクは糖尿病と変わらない、といった特徴がある。久山町スタディ²⁾や舟形町スタディ³⁾においても境界型の時期から心血管病発症のリスクや死亡のリスクは増加しており、心血管病易発症状態であると考えられる。

一方、メタボリックシンドロームにおける耐糖能異常は検診でスクリーニングすることを念頭に設定されており、日本では空腹時血糖値が110mg/dl以上で診断する。血糖値の上限は設けられていないため、メタボリックシンドロームの耐糖能異常は境界型の病態か、あるいはすでに糖尿病を発症している病態の場合もあり、糖代謝異常の程度は軽症から重症までさまざまな病態が混在している。糖尿病には特有の細小血管合併症が発症するので、いったん糖尿病が発症すれば、大血管障害のみならず細小血管合併症の予防が必要である。したがって著者はメタボリックシンドロームの基準には血糖値の上限を設ける必要があると考えている。また、IDF(International Diabetes Federation)におけるメタ

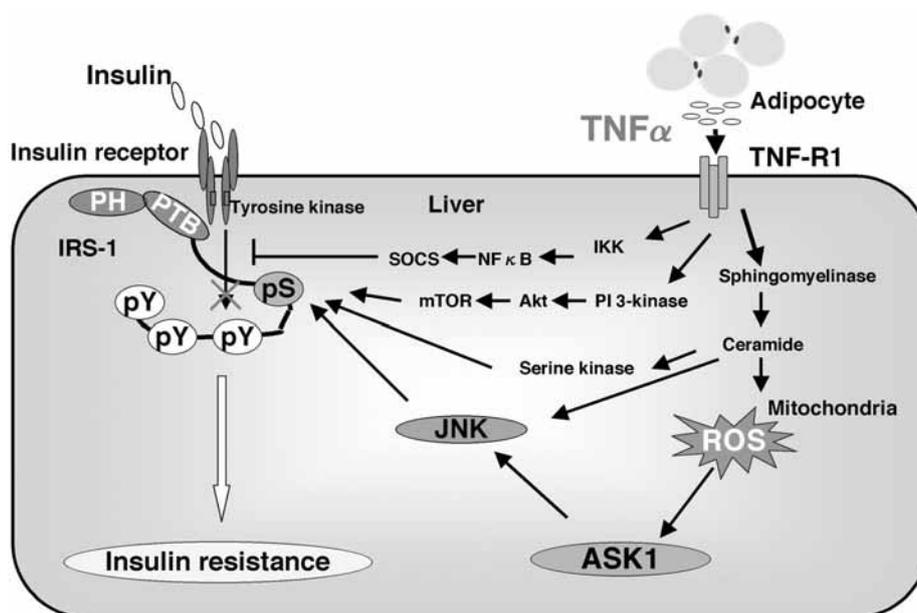


Figure 1 Mechanisms of insulin resistance induced by $\text{TNF}\alpha$.

TNF : tumor necrosis factor, PH: pleckstrin homology, PTB: phosphotyrosine binding, IRS-1: insulin receptor substrate-1, pY: phosphorylated tyrosine, pS: phosphorylated serine, IKK: inhibitor of κB kinase, $\text{NF}\kappa\text{B}$: nuclear factor κB , SOCS: suppressor of cytokine signaling, PI3: phosphatidylinositol 3, mTOR: mammalian target of rapamycin, ROS: reactive oxygen species, ASK1: apoptosis signal-regulating kinase 1, JNK: c-jun N-terminal kinase

ポリリックシンドロームの診断基準 The IDE Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome 2005 (<http://www.idf.org>) では、空腹時血糖値が100mg/dl以上で診断することになっており、より軽度の耐糖能異常から診断するようになっている。一方、Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE) study⁴⁾で示されたように食後高血糖も心血管病の危険因子であるが、現在の診断基準では食後の高血糖に関する診断基準は設けられていない。

成 因

メタリックシンドロームはその診断基準で示されるように、内臓脂肪(腹腔内脂肪)が引き起こす代謝異常症候群である。日本人は欧米人に比較して、人種的にインスリン分泌能が低い特徴があり、糖代謝異常の発症の仕方でもインスリン分泌能が高い欧米人とは異なる場合も多い。すなわち、欧米人のように肥満境界型糖尿病という発症の様式をとる症例もあれば、著明な肥満がみられないにもかかわらず境界型糖尿病

という発症の様式をとる症例も数多く存在する。メタリックシンドロームは主に欧米型(前者)の病態であると考えられる。

食生活の欧米化や、運動不足に伴う肥満は近年の耐糖能異常者の急増と密接に関係していると考えられる。肥満の判定にはBMI (body mass index) が一般に用いられるが、BMIが24~25程度の軽度肥満でもBMIが22未満であったものに比べて糖尿病発症率は5倍に増加したという報告がある⁵⁾。肥満者の肥大した脂肪細胞、特に内臓脂肪からはサイトカインであるTNF (tumor necrosis factor) α や遊離脂肪酸などが大量に分泌される。

$\text{TNF}\alpha$ は $\text{TNF}\alpha$ 受容体に結合し、細胞内酸化ストレスを誘導し、ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1) の活性化と引き続くJNK (c-Jun N-terminal kinase) 活性化⁶⁾、中性および酸性スフィンゴミエリナーゼ活性化によるセラミド生成とセリンキナーゼの活性化⁷⁾、phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR pathwayを活性化すること⁸⁾、など複数の経路からIRS (insulin receptor substrate) 1をセリンリン酸化することでインスリン作

用伝達を阻害することが報告されている(Fig. 1)。また, $TNF\alpha$ は脂肪細胞のアポトーシス誘導作用や分化抑制作用により脂肪細胞の数を調節すること, アディポネクチンなどのアディポカインの発現を調節すること, 糖輸送担体の遺伝子発現を低下させることが明らかとなっている。すなわち脂肪細胞から分泌された $TNF\alpha$ が筋肉, 脂肪細胞, 肝臓でのインスリン抵抗性を起こし耐糖能異常をもたらす。一方, 遊離脂肪酸の増加は筋肉や肝臓の脂肪蓄積を招き, これらのインスリン標的臓器においてインスリン抵抗性を増大させる。

またアディポネクチンの分泌は脂肪細胞の肥大に伴い減少する。アディポネクチンはアディポネクチン受容体に結合することでAMPキナーゼやPPAR(peroxisome proliferation activated receptor) α を活性化させる。AMPキナーゼは蛋白リン酸化酵素の一種であり, AMPキナーゼの活性化により肝臓ではPEPCK(phosphoenolpyruvate carboxy kinase)とG6Paseの低下による糖新生の抑制, CPT(carnitine palmitoyl transferase)-1の活性上昇による脂肪酸酸化の亢進を起こし, 骨格筋では糖輸送担体の細胞膜上への移行を促進することなどにより筋肉内へのブドウ糖取り込みを増加させ, また肝臓と同様の機構で脂肪酸酸化の亢進を起こす⁹⁾。PPAR α の活性化は肝臓と骨格筋におけるCPT-1の量を増加させ, 脂肪酸酸化の亢進を起こす。さらにアディポネクチンは骨格筋のp38MAPK(mitogen-activated protein kinase)の活性化を起こし糖取り込みを増加させる作用や, 脂肪細胞での $TNF\alpha$ の産生を転写レベルで抑制する作用が報告されている。したがってアディポネクチン分泌低下はインスリン抵抗性を増悪させる。

これらの機序が改善されることなく長期にわたって存在すると, 糖代謝を正常型から境界型, そして糖尿病へと進行させることとなる。また, 同時に高血圧, 脂質代謝異常を引き起こす誘因となる。

病 態

インスリン抵抗性はメタボリックシンドロームの多くの症例にみられる主要コンポーネントと考えられている。インスリン抵抗性をメタボリックシンドロームの上流因子として捉える考え方もあるが, 日本における診断基準では内臓脂肪の蓄積をインスリン抵抗性の上流因子として捉えている。

2型糖尿病における高血糖はインスリン分泌低下と

インスリン抵抗性の2つの特徴的異常によりもたらされるが, この2つの関与の程度は個々の症例によって異なる。メタボリックシンドロームにおける糖代謝異常は内臓脂肪が引き起こすインスリン抵抗性のため, インスリン抵抗性を代償するためのインスリン過分泌(高インスリン血症)を伴うことが多い。インスリン過分泌により抵抗性が代償されれば, 慢性高血糖は成立しない。しかしながら, 長期にわたる代償性のインスリン過分泌は高濃度インスリンへの慢性暴露によりインスリン作用伝達分子の発現量を減少させたり, 脂肪細胞でのアディポカインの発現を変化させることでインスリン作用を低下させ, 高血糖を起こす。いったん生じた高血糖はそれ自体もインスリンの分泌低下やインスリン抵抗性の悪化を引き起こす(糖毒性)。このような悪循環が形成され, 2型糖尿病発症へとつながっていく。

成 因・病態からみたメタボリックシンドロームでの耐糖能異常の治療戦略

メタボリックシンドロームが内臓脂肪の蓄積とそれによる脂肪細胞の機能異常により発症する病態であることを考えると, これらを改善させることが治療戦略ということになるが, 現時点では内臓脂肪を直接的に減少させ脂肪細胞の機能を改善するような薬は存在しない。そのため, 環境因子, 特に過食, 高脂肪食や運動不足を生活習慣の改善により是正して肥満の減少, とくに内臓脂肪の減少を図ることが重要になる。

メタボリックシンドロームにみられる耐糖能異常では, 慢性高インスリン血症や高血糖が病態の悪循環を形成している。この悪循環を断つ目的においても, 単純糖質の摂取制限による必要インスリン量の減量と, 脂質摂取制限, 運動療法などによるインスリン抵抗性改善は有効である。すなわち, 治療の根本は, 食事療法と運動療法にある。

日本人における耐糖能異常者に対する生活習慣介入研究である日本糖尿病予防研究(Japan Diabetes Prevention Program: JDPP)では, 検診で見いだされた運動習慣を持たない耐糖能異常298名(年齢: 51 ± 6 歳, BMI: 24.5 ± 3.0)を普通介入群と強力介入群の2群に分け, 後者には 適正な体重の達成(BMI: 22)と過体重・肥満者には5%以上の減量, 運動習慣の獲得(700kcal/週以上)を行った。本研究では男性の64.7%, 女性の30.5%がメタボリックシンドロームに該当していた。介入1年

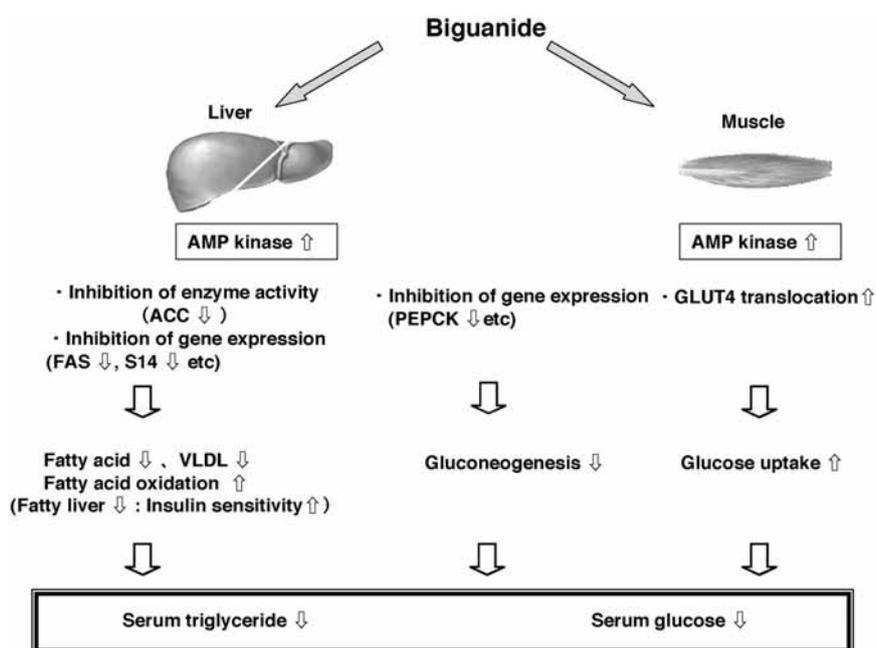


Figure 2 Metabolic effects of biguanide.

AMP: adenosine monophosphate, ACC: acetyl-CoA carboxylase, FAS: fatty acid synthase, S14: spot-14, PEPCK: phosphoenolpyruvate carboxykinase, GLUT4: glucose transporter 4, VLDL: very low density lipoprotein

後には強力介入群では1日あたり総摂取エネルギーが185kcal減少し総消費エネルギーは99kcal増加していた。体重の変化は普通介入群に比べて強力介入群で有意に大きく(-0.7kg vs -1.5kg), 5年間の糖尿病累積発症率は普通介入群に比べ、強力介入群ではほぼ半減していた¹⁰⁾。以上の結果は生活習慣の改善が糖尿病発症の予防に非常に有効であることを示している。

食事療法の基本は、適正なエネルギー摂取量の設定とバランスの取れた食品構成にある。エネルギー摂取量は、標準体重をもとに、身体活動度、性、年齢、肥満度などを考慮して算出される。設定したエネルギー摂取量の55~60%を炭水化物、標準体重1kg当たり1.0~1.2gを蛋白質、残りを脂質で取るのが一般的な食品構成である。食事療法の指導には、『糖尿病食事療法のための食品交換表』(日本糖尿病学会編, 文光堂)を用いると便利である。

運動療法は、ブドウ糖や脂肪酸利用の促進などの急性効果と、糖輸送担体(glucose transporter 4: GLUT4)の増加などを介したインスリン抵抗性の改善といった慢性効果、さらに心肺機能の向上や爽快感をもたらすな

ど、種々のメリットを持つ。ただし、運動療法を制限あるいは禁止するほうが良い場合があることを常に念頭に置く必要がある。

メタボリックシンドロームの病態を併せ持つ糖尿病の場合は、動脈硬化性疾患のリスクがさらに増加する。食事療法と運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合は、薬物療法にて血糖のコントロールを行う必要がある。これに加え、高血圧、高脂血症、肥満、喫煙などの危険因子のコントロールを十分に行うことが必要となる。薬物治療においては、メタボリックシンドロームの耐糖能異常の主因がインスリン抵抗性であることを考慮した治療薬の選択が望まれる。すなわちピグアナイド薬やチアゾリジン系薬などのインスリン抵抗性改善作用を有する薬剤を選択する必要がある。

ピグアナイド薬は肝細胞および骨格筋のAMPキナーゼ活性を濃度依存性に増強させる。前述のごとく、AMPキナーゼは骨格筋においてGLUT4の細胞膜上への移行促進により筋肉内へのブドウ糖取り込みを増加させるとともに、肝臓においては糖新生系酵素の発現を

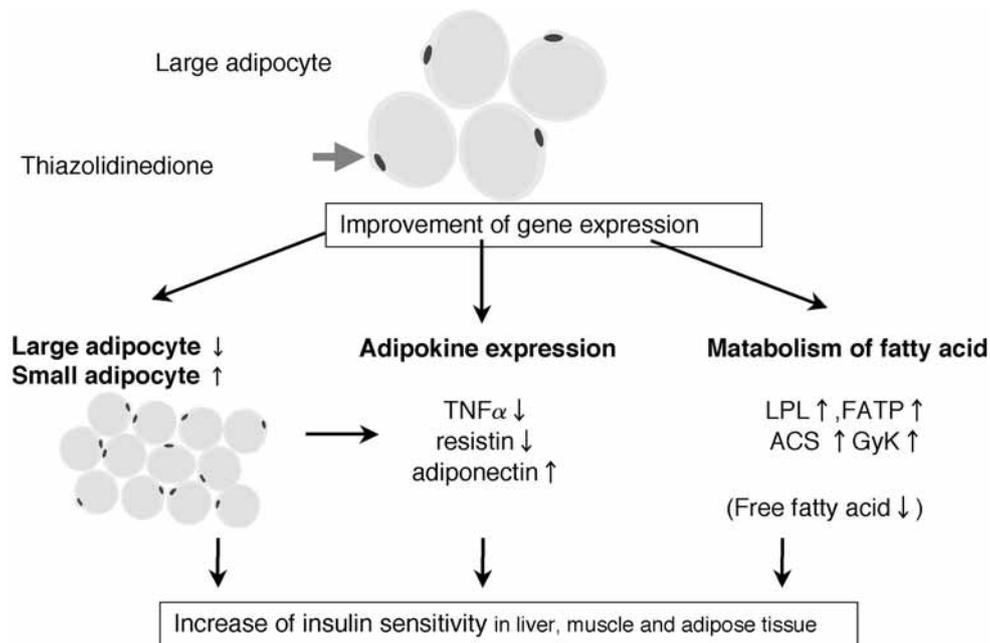


Figure 3 Effects of thiazolidinedione on adipose tissue.
 TNF α : tumor necrosis factor α , LPL: lipoprotein lipase, FATP: fatty acid transport protein, ACS: acyl-coA synthetase, GyK: glycerol kinase

抑制することで肝ブドウ糖放出を低下させる。またAMPキナーゼの活性化を介して、脂肪酸酸化に関する酵素acetyl-CoA carboxylase(ACC)の活性や、脂肪酸合成酵素fatty acid synthase(FAS)発現抑制、脂質合成系酵素であるspot-14等の発現抑制により、肝臓での脂肪蓄積減少や血中脂質の改善をもたらすと考えられる。以上の作用機序からピグアナイド薬は体重を増加させることなく血糖値を低下させ、血清脂質改善(総コレステロール, LDL(low density lipoprotein)コレステロール, 中性脂肪の低下と, HDL(high density lipoprotein)コレステロールの増加), 高血圧の改善, 血小板凝集能抑制, 脂肪肝の改善など多彩な薬理作用を示す(Fig. 2)。

現在市販されているピグアナイド薬はメトホルミン[グリコラン錠(日本新薬製),メルピン錠(大日本住友製)]とブフォルミン[ジベトスB錠(日医工製)]があり,通常は1日1~2錠(メトホルミン250~500mg,ブフォルミン50~100mg)から開始し,適宜増量する。日本での1日最大用量はメトホルミン750mg,ブフォルミン150mgである。欧米での1日用量はメトホルミンで2,000~3,000mgと日本より遙かに多く,日本での常用量では

血糖低下作用がやや弱い点は留意する必要がある。

ピグアナイド薬の最も重篤な副作用は乳酸アシドーシスであり,その頻度は少ないものの,いったん発症すると致命的であるため十分な注意を要する。乳酸アシドーシスを来しやすいと考えられる症例(腎機能障害,肝機能障害,低酸素血症,アルコール多飲者,高齢者)では禁忌となっており,ヨード造影剤や腎毒性の強いゲンタマイシン等の抗生剤を投与する際には一時的な投与中止や減量を行う必要がある。激しい筋肉運動を行う場合も血中乳酸上昇を来しやすく注意を要する。使用開始後は血中乳酸値を測定することが望ましい。その他の副作用として,消化器症状(悪心・嘔吐,食欲低下,下痢)は高頻度に出現するが,薬の減量や休止にて改善することが多い。

チアゾリジン誘導体は,核内受容体型転写因子PPAR γ のリガンドであり,PPAR γ により転写調節を受ける遺伝子の発現を変化させる。PPAR γ は特に脂肪細胞に多く発現していることから,脂肪細胞がチアゾリジン誘導体の主要な標的細胞であると考えられる。チアゾリジン誘導体が脂肪細胞に作用する結果,TNF α や

遊離脂肪酸 (free fatty acid: FFA) などの産生を抑制する一方、アディポネクチンの分泌を増加させ、その結果として脂肪細胞や骨格筋などのインスリン抵抗性を改善する (Fig. 3)。

チアゾリジン誘導体のピオグリタゾンの血糖低下作用は通常容量 (15mg, 30mg) において容量依存的であり、高容量ほど血糖改善効果が高い¹¹⁾。血糖値以外では、インスリン抵抗性改善を反映して高インスリン血症の改善、さらには血中FFAや中性脂肪を有意に低下させ、HDLコレステロールを上昇させる。一方、総コレステロールやLDLコレステロールの低下作用は認めない。

ピオグリタゾンは肝・腎臓で代謝され、経口投与時の血中濃度は投与後約2~3時間で最高となるが、代謝産物にも生物活性があり、生物学的半減期はかなり長い¹²⁾ため、1日1回の服用で有効である。ピオグリタゾン単独投与では低血糖を来すことはほとんどないと考えられる。

副作用で特に注意するものは浮腫の発現や心不全 (体液貯留) である。浮腫は女性に多く、高用量使用例に多い。さらに、食事療法が不徹底の場合には肥満が増悪するおそれがあり、十分注意が必要である。

また、インスリン抵抗性改善薬ではないが、 α グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボースの2型糖尿病における心血管疾患発症抑制効果をメタアナリシスした報告があり¹²⁾、プラセボに対して急性心筋梗塞のリスクが64%、すべての心血管疾患発症が35%抑制されていた。このことは食後高血糖を抑制することが動脈硬化進展阻止に重要であることを示していると考えられる。

単剤で効果が不十分の場合には薬効等を考慮しながら併用療法を行う。さらに糖毒性改善や膵 β 細胞機能保護を目的とした短期間のインスリン療法も有効な治療手段となる。

薬剤による糖尿病発症抑制効果

糖代謝異常の改善は、基本的には既述のごとく生活習慣の是正にあると考えられるが、薬剤の介入により糖代謝異常の進展予防が得られるか否かは興味のあるところである。境界型から糖尿病発症予防のための薬剤の効果に関する大規模臨床試験が明らかとなっており、その結果はメタボリックシンドロームにおける糖代謝異常の進展阻止にも応用できるものと考えられる。

DPP (Diabetes Prevention Program) はアメリカにおいて施行されたimpaired glucose tolerance (IGT) 症例に対する2型糖尿病発症予防の大規模介入試験である。IGTの症例3,234名を対象に生活習慣改善群、メトホルミン投与群、プラセボ投与群の3群に分け、平均2.8年間、糖尿病の発症を比較観察している。生活習慣の改善としては、最低7%の体重減少と1週間あたり最低150分の運動を行うことを目的にプログラムが設定された。メトホルミンの投与量としては毎日850mg \times 2を投与されている。登録症例全体 (平均年齢: 51歳, 平均BMI: 34.0, 女性: 68%) での100人年あたりの糖尿病発症率はそれぞれプラセボ群が11.0、メトホルミン群が7.8、生活習慣改善群が4.8であった。プラセボ群との比較では糖尿病の発症は生活習慣改善群で58%抑制し、メトホルミン投与群では31%抑制した¹³⁾。DPPでは当初、チアゾリジン系薬であるトログリタゾン群585名も設定されていたが、肝障害の危険性のために1998年に中断された。このトログリタゾン短期間投与による成績は、内服中は糖尿病の発症抑制効果が強く、中止後その効果が消失することが報告された¹⁴⁾。

The STOP-NIDDMはアカルボースのIGT症例に対する2型糖尿病発症予防の大規模介入試験である。対象者は40~70歳のBMIが25~40のIGTで合計1,368 (男性: 673名, 女性: 695名, 平均年齢: 54歳, 平均BMI: 31) が解析された。介入群では毎日100mg \times 3のアカルボースが投与され、対照群ではプラセボが投与され、平均3.3年間にわたり、糖尿病の発症率が解析された。平均体重は介入群では87.6kgから87.1kgへ減少したが、対照群では87.0kgから87.3kgへ増加した。糖尿病の発症率は介入群で32%、対照群では42%であり、介入群の糖尿病発症減少率は対照群に対して25%減少した。このことより、アカルボースの投与は2型糖尿病発症抑制効果を有するものと考えられた。しかしながら本研究ではエントリー患者の約4分の1が早期に脱落しており、その最も多い原因は鼓腸・下痢・腹痛などの胃腸障害であった¹⁵⁾。

降圧薬やスタチン系薬剤の中にも糖尿病発症予防効果を持つとされるものも報告されているが、詳細は他稿にゆずりたい。

文 献

- 1)メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタ

- ポリックシンドロームの定義と診断基準 . 日本内科学会雑誌 , 2005 , **94** : 794–809 .
- 2)Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I et al : Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes*, 1996, **45** (Suppl 3): S14–16.
- 3)Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al : Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1999, **22**: 920–924.
- 4)The DECODE study group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*, 1999, **354**: 617–621.
- 5)Colditz GA Willett WC, Rotnitzky A et al: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*, 1995, **122**: 481–486.
- 6)Imoto K, Kukidome D, Nishikawa T et al: Impact of mitochondrial reactive oxygen species and apoptosis signal-regulating kinase 1 on insulin signaling. *Diabetes*, 2006, **55**: 1197–1204.
- 7)Csehi SB, Mathieu S, Seifert U et al: Tumor necrosis factor (TNF) interferes with insulin signaling through the p55 TNF receptor death domain. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **329**: 397–405.
- 8)Ozes ON, Akca H, Mayo LD et al: A phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR pathway mediates and PTEN antagonizes tumor necrosis factor inhibition of insulin signaling through insulin receptor substrate-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, **98**: 4640–4645.
- 9)Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002, **8**: 1288–1295.
- 10)坂根直樹, 葛谷英嗣 : 効果的な糖尿病予防プログラムの開発と指導者育成の重要性 . 糖尿病 , 2006 , **49** (Suppl 1) : S48 .
- 11)兼子俊男, 馬場茂明, 豊田隆謙 他 : 食事療法のためのインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) に対する AD-4833 の用量設定試験 4 用量による二重盲検群間比較試験 . 臨床と研究 , 1997 , **74** : 1250–1277 .
- 12)Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T et al: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*, 2004, **25**: 10–16.
- 13)Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, **346**: 393–403.
- 14)Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL et al: Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*, 2005, **54**: 1150–1156.
- 15)Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*, 2002, **359**: 2072–2077.

Pathogenesis and Management of Impaired Glucose Tolerance in Metabolic Syndrome

Eiichi Araki and Tetsushi Toyonaga

Department of Metabolic Medicine, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Key words: diabetes, insulin resistance, adipokine, biguanide, thiazolidinedione

The metabolic syndrome represents a cluster of several risk factors for atherosclerosis, including hyperglycemia. Patients with the metabolic syndrome are at increased risk of future cardiovascular events. The syndrome is characterized by an accumulation of visceral fat which associates with decreased insulin sensitivity by modification of adipokines secretion. Life-style modifications in diet and exercise are the most effective therapy for the metabolic syndrome. If the diabetes mellitus develops, careful and strict controls should be performed to prevent micro- and macro-vascular complications. (*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 449–455)

Online publication September 14, 2006