

耐糖能異常者および 2 型糖尿病患者における NEAT (Non
Exercise Activity Thermogenesis) と糖・脂質代謝マーカ
ーとの相関についての研究

論文の区分：課程博士

著者名：濱崎秀崇

指導教員：加計正文 教授

所属：自治医科大学医学研究科

地域医療学系 総合医学 内科系総合医学

「2016 年 1 月 8 日 申請の学位論文」

目次

I. はじめに

II. 目的

III. 3次元活動量計で測定した日常生活行動（NEAT）と血糖値，血清脂質プロファイルなどの代謝パラメーターとの関連

1. 方法

2. 結果

3. 考察

IV. 耐糖能異常者および 2 型糖尿病患者における日常生活行動と血漿 B-type natriuretic peptide（BNP）値との関連

1. 方法

2. 結果

3. 考察

V. おわりに

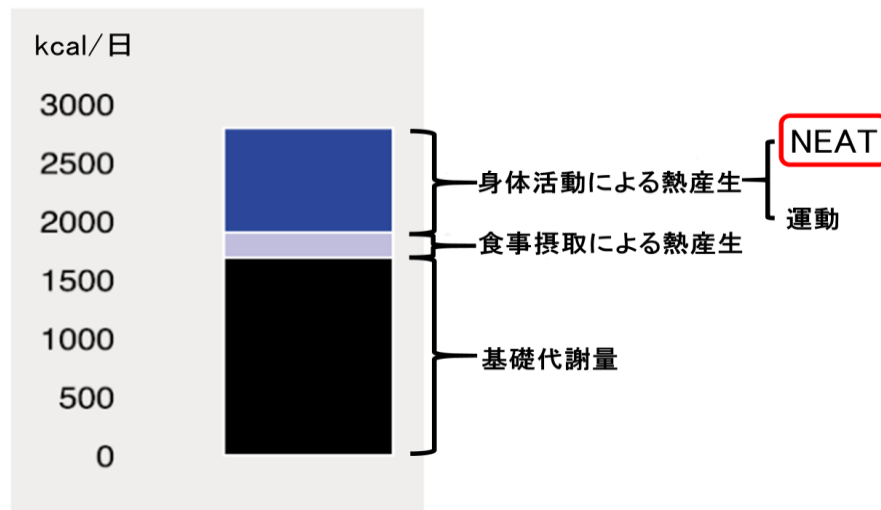
VI. 参考文献

I.はじめに

2 型糖尿病患者の治療において運動療法は重要な位置を占め[1], American Diabetes Association と American College of Sports Medicine 合同のポジション・ステートメントでは, 中強度から高強度 (最大酸素摂取量の 50%以上) の運動を少なくとも 3 日/週以上, 150 分/週以上行うことが推奨されている[2].

一方, 2 型糖尿病患者は肥満や合併症およびその他の併存疾患のため, 体力が低下し, 十分な強度・頻度の運動療法を行えない可能性がある. 2 型糖尿病患者において, 日常生活行動程度の低強度の身体活動が, 糖・脂質代謝マーカーとどのような関連を示すか検討した研究は少なく, また, ほとんどの先行研究では質問紙法による主観的データを用いて身体活動量を評価しているため[3-8], 2 型糖尿病患者における代謝性疾患のリスク因子と低強度の身体活動との関連を調べるためには, 身体活動量を客観的に測定することが重要と考えられる. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT)は, 積極的なスポーツ活動や筋力トレーニング以外の自発的な日常生活行動による熱産生である (図 1) [9].

図1 1日の総エネルギー消費量に占めるNEATの位置づけ



NEATには通学・通勤，掃除・洗濯，買い物など非常に多様な身体活動が含まれ [9]，最大で2,000kcal/日もの個人差があると報告されている [10]．肥満患者はNEATが低く，NEATを高めることが肥満の改善に有効であることが明らかとなっているが [11]，NEATが，耐糖能異常，2型糖尿病，脂質異常症，高血圧症などの代謝性疾患とどのような関連をもつのかは十分に研究されていない．また，脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)はメタボリックシンドロームとの関連が注目されているバイオマーカーであり，肥満やインスリン抵抗性との関連が指摘されている [12-16]．心不全患者において，有酸素運動と筋力トレーニングはBNPを下げるが [17]，健常者においては，運動強度が高くなるに従いBNPが上昇すると報告されており [18, 19]，心不全を合併していない耐糖能異常者

および2型糖尿病患者における身体活動とBNPの関係についてはよく分かっていない。

我々は身体活動によるエネルギー消費量を正確に測定できる3次元活動量計[20-23]を用いて、耐糖能異常者および2型糖尿病患者のNEATを客観的に評価し、NEATと糖・脂質代謝マーカー、さらにBNPとの関連について調べることを本研究の目的とした。

II. 目的

本研究の目的は、前述のように、耐糖能異常者および 2 型糖尿病患者における NEAT と糖・脂質代謝マーカーとの関連について調査することであるが、次の 2 つに分けて検討した。

1. 3次元活動量計で測定した日常生活行動（NEAT）と血糖値，血清脂質プロファイルなどの代謝パラメーターとの関連について調べる [24, 25]
2. 3次元活動量計で測定した日常生活行動（NEAT）と血漿 BNP 濃度との関係について調べる [26]

Ⅲ. 3次元活動量計で測定した日常生活行動（NEAT）と血糖値、血清脂質プロファイルなどの代謝パラメーターとの関連

Ⅲ-1. 方法

研究デザインと方法

国立国際医療研究センター国府台病院糖尿病・内分泌科および総合内科外来を2012年8月から2013年12月までに受診された耐糖能異常者および2型糖尿病患者を対象とした。経口血糖降下薬、脂質異常症治療薬を内服している者は対象より除外した。定期的に運動（有酸素運動と筋力トレーニング）を行っている者や膝関節症、重篤な心疾患・呼吸器疾患などADLを低下させるような併存疾患のある患者も除外した。研究期間中に意図的なスポーツ活動を行わないように指示し、日常生活におけるNEATのみを測定することを試みた。食事摂取量を調整するために初回外来受診時に25-30 kcal/kg(理想体重)/日の栄養指導を行った。

2型糖尿病の診断基準は、HbA1c \geq 6.5%、空腹時血糖値（FPG） \geq 126 mg/dl、随時血糖値 \geq 200 mg/dl、または75gブドウ糖負荷試験（OGTT）において2時間値が200 mg/dl以上とした[27]。耐糖能異常者の診断基準として、IFG（Impaired Fasting Glucose）は空腹時血糖値が110-125 mg/dl、OGTTの2時間値が140 mg/dl未満の者、IGT（Impaired Glucose Tolerance）は空腹時血糖値が110 mg/dl未満で、OGTTの2時間値が140 mg/dl以上199 mg/dl以下の者とした[27]。

本研究は国立国際医療研究センター倫理委員会の審査により認可を得て実施

された（承認番号：NCGM-G-001212）。また、すべての参加者から書面による同意を得て、研究はヘルシンキ宣言に則って実施された。

身体測定および生理学的・生化学的検査

初回外来受診時に身長、体重、腹囲（立位臍高位）の測定を行った。また、オムロン社製の自動血圧測定器（HEM-762）を用い、上腕の血圧測定を行った。

血液検査は12時間以上の空腹状態で施行し、FPG（Glucose Assay Kit；和光純薬工業株式会社）、HbA1c（HA-8180；アークレイ）、総コレステロール（Tcho-1；和光純薬工業株式会社）、中性脂肪（TG-LH；和光純薬工業株式会社）、high-density lipoprotein（HDL）コレステロール（Cholestest N HDL；第一化学薬品株式会社）、low-density lipoprotein（LDL）コレステロール（Cholestest LDL；第一化学薬品株式会社）、血清インスリン（E-test TOSOH II；東ソー株式会社）を測定した。さらに、インスリン抵抗性の指標として、homeostasis model of assessment-insulin resistance（HOMA-IR）を次の計算式を用いて算出した。
$$\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{血清インスリン} / 405 \quad [28].$$

さらに、心臓自律神経機能を評価するためにNIHON KOHDEN社製の心電計（ECG-1550）を用い、coefficient of variation of R-R intervals（CVR-R）を計測した。オムロン社製の自動血圧測定器（HEM-9000AI）を用い、動脈スティフネスの指標としてaugmentation index（AI_{x75}）と推定中心血圧（cSBP）を計測した。

身体活動量（PAL：physical activity level）の測定

日常生活における身体活動量はオムロン社製の3次元活動量計(Active Style Pro HJA-350IT)を用いて測定した。被験者は、入浴や就寝時を除き、腰に3次元活動量計を装着し、身体活動量は自由行動下に連続して7日間測定された。3次元活動量計装着時間が1日8時間に満たない場合、そのデータは解析より除外した。

本研究で使用した3次元活動量計は垂直・前後・左右方向の加速度を正確に検知し、歩行主体の身体活動および歩行主体でない身体活動いずれにおいても、日常生活における身体活動量を正確に測定可能である。二重標識水法で計測した身体活動量との比較において極めて高い妥当性が確認されている[20]。

総エネルギー消費量(TEE: total energy expenditure)は3次元活動量計で測定されたmetabolic equivalent values (METs)から活動量計に内蔵された回帰方程式から算出された。基礎代謝量(BMR: basal metabolic rate)は年齢、性別、身長、理想体重を変数とする次の重回帰方程式で求めた。BMR(kcal/日) = $\{(0.1283 + 0.0481 \times \text{理想体重 (kg)} + 0.0234 \times \text{身長 (cm)} - 0.0138 \times \text{年齢} - 0.5473 \times \text{性係数 (男性: 1, 女性: 2)} \times 293)\}$ [29]。NEATの指標として、PAL=TEE/BMRを求めた。

統計解析

すべてのパラメーターは平均値±標準偏差で示した。身体計測データおよび生化学的データの男女差について、Mann-WhitneyのU検定およびt検定を用いて解析した。PALと各パラメーターとの独立した関係を調べるために重回帰分析

を行った。年齢と BMI で調整したモデルを用いて解析した。PAL と代謝性疾患のリスク因子との相関における男女差を調べるため、男性と女性の 2 群に分けて解析を行った。統計解析には SPSS version 19 (IBM Co., Ltd., Chicago, IL) を使用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。

Ⅲ-2. 結果

被験者は計 80 名、男性 38 名、女性 42 名だった。平均年齢 57.6 ± 13.6 歳、平均 BMI は $26.2 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$ であった。44 名が未治療の 2 型糖尿病患者であり、17 名が IFG、19 名が IGT であった。

表 1 被験者の特徴

	全体	男性	女性	性差に関する p値
n	80	38	42	
年齢 (歳)	57.6 ± 13.6	56.2 ± 13.4	58.9 ± 13.9	0.39
身長 (cm)	160.6 ± 9.1	168.0 ± 6.0	153.9 ± 5.6	< 0.001
体重 (kg)	68.0 ± 15.2	74.2 ± 14.7	62.4 ± 13.6	< 0.001
BMI (kg/m ²)	26.2 ± 4.6	26.1 ± 3.8	26.3 ± 5.2	0.89
腹囲 (cm)	92.0 ± 11.8	92.6 ± 10.8	91.4 ± 12.7	0.66
収縮期血圧 (mmHg)	129.5 ± 17.2	127.8 ± 13.5	131.1 ± 20.0	0.40
拡張期血圧 (mmHg)	79.2 ± 12.5	78.5 ± 11.2	79.8 ± 13.6	0.64
空腹時血糖値 (mg/dl)	121.1 ± 25.0	122.6 ± 26.6	119.7 ± 23.6	0.61
HbA1c (%)	6.7 ± 1.1	6.7 ± 1.2	6.6 ± 1.0	0.74
総コレステロール (mg/dl)	213.6 ± 38.3	203.9 ± 33.6	222.3 ± 40.6	0.03
中性脂肪 (mg/dl)	132.1 ± 92.5	124.1 ± 62.2	139.4 ± 113.5	0.46
HDLコレステロール (mg/dl)	53.5 ± 15.7	50.6 ± 17.2	56.1 ± 13.9	0.12
LDLコレステロール (mg/dl)	127.3 ± 44.2	128.5 ± 28.1	126.3 ± 54.3	0.20
血清インスリン (μ U/ml)	9.7 ± 6.6	9.8 ± 7.5	9.6 ± 5.7	0.84
HOMA-IR	3.0 ± 2.4	3.2 ± 3.0	2.9 ± 1.8	0.56
METs・時間/日	3.1 ± 2.3	3.3 ± 2.5	2.9 ± 2.1	0.85
PAL	1.64 ± 0.17	1.63 ± 0.16	1.64 ± 0.17	0.49
基礎代謝量 (kcal/day)	1318.9 ± 272.4	1499.9 ± 225.5	1115.3 ± 198.4	< 0.001

データは平均値±標準偏差. BMI: body mass index; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance; METs: metabolic equivalent values; PAL: physical activity level

身長，体重，基礎代謝量は女性よりも男性の方が高く，総コレステロール値は男性よりも女性の方が高かった．年齢，BMI，腹囲，収縮期血圧，拡張期血圧，空腹時血糖値，HbA1c，中性脂肪，HDL コレステロール，LDL コレステロール，血清インスリン，HOMA-IR，1日あたりの METs×時間 (METs・時間/日)，PAL に男女差は見られなかった (表 1)．

表 2 に PAL と各代謝パラメーターとの相関係数について示す．PAL は腹囲，中性脂肪，血清インスリン，HOMA-IR と負の相関を示した．PAL と年齢の間に有意な関連は見られなかった．一方，METs・時間/日と代謝パラメーターとの間にそのような有意な関連は認めなかった．

表2 PALと代謝パラメーターとの相関関係

	相関係数	p値
年齢 (歳)	0.113	0.32
BMI (kg/m ²)	-0.173	0.13
腹囲 (cm)	-0.27	0.02
収縮期血圧 (mmHg)	-0.05	0.66
拡張期血圧 (mmHg)	-0.163	0.15
空腹時血糖値 (mg/dl)	-0.075	0.51
HbA1c (%)	0.153	0.18
総コレステロール (mg/dl)	0.134	0.24
中性脂肪 (mg/dl)	-0.262	0.02
HDLコレステロール (mg/dl)	0.12	0.29
LDLコレステロール (mg/dl)	0.047	0.68
血清インスリン (μU/ml)	-0.311	0.01
HOMA-IR	-0.271	0.02

BMI: body mass index; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein;
HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance

次に，年齢調整モデル，年齢および BMI 調整モデルを用いて行った重回帰分析

の結果を示す.

表3 耐糖能異常者および2型糖尿病患者80名におけるPALと代謝パラメーターとの標準化係数

	年齢調整モデル		年齢およびBMI調整モデル	
	標準化係数 (95% CI)	p値	標準化係数 (95% CI)	p値
腹囲 (cm)	-0.238 (-0.448 to -0.028)	0.03	-0.124 (-0.226 to -0.022)	0.02
収縮期血圧 (mmHg)	-0.063 (-0.290 to 0.204)	0.58	-0.021 (-0.243 to 0.201)	0.85
拡張期血圧 (mmHg)	-0.133 (-0.352 to 0.086)	0.23	-0.093 (-0.304 to 0.118)	0.38
空腹時血糖値 (mg/dl)	-0.063 (-0.291 to 0.165)	0.58	-0.044 (-0.273 to 0.185)	0.70
中性脂肪 (mg/dl)	-0.253 (-0.473 to -0.033)	0.02	-0.239 (-0.461 to -0.017)	0.04
血清インスリン (μ U/ml)	-0.279 (-0.486 to -0.072)	0.01	-0.224 (-0.414 to -0.034)	0.02
HOMA-IR	-0.240 (-0.451 to -0.029)	0.03	-0.193 (-0.392 to 0.006)	0.06

データは平均値±標準偏差. PAL: physical activity level; BMI: body mass index; CI: confidence interval; HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance

全被験者において、年齢で調整後も PAL は腹囲、中性脂肪、血清インスリンおよび HOMA-IR と負の関連を示していた。これらの関連は、HOMA-IR を除いて、年齢と BMI で調整後も有意であったが、PAL と血圧の間に関連は認めなかった (表 3)。

表4 男性および女性におけるPALと代謝パラメーターとの標準化係数

	年齢調整モデル		年齢およびBMI調整モデル	
	標準化係数 (95% CI)	p値	標準化係数 (95% CI)	p値
男性 (n = 38)				
腹囲 (cm)	-0.290 (-0.602 to 0.022)	0.07	-0.098 (-0.216 to 0.02)	0.11
収縮期血圧 (mmHg)	-0.381 (-0.722 to -0.04)	0.03	-0.351 (-0.693 to -0.009)	0.04
拡張期血圧 (mmHg)	-0.309 (-0.646 to 0.028)	0.07	-0.269 (-0.611 to 0.073)	0.12
空腹時血糖値 (mg/dl)	-0.422 (-0.739 to -0.15)	0.01	-0.369 (-0.689 to -0.049)	0.03
中性脂肪 (mg/dl)	-0.348 (-0.680 to -0.105)	0.04	-0.302 (-0.641 to 0.037)	0.08
血清インスリン (μ U/ml)	-0.279 (-0.486 to -0.016)	<0.01	-0.362 (-0.640 to -0.084)	0.01
HOMA-IR	-0.460 (-0.761 to -0.159)	<0.01	-0.371 (-0.652 to -0.09)	0.01
女性 (n = 42)				
腹囲 (cm)	-0.241 (-0.571 to 0.089)	0.15	-0.161 (-0.327 to 0.005)	0.06
収縮期血圧 (mmHg)	-0.037 (-0.377 to 0.303)	0.83	-0.001 (-0.255 to 0.253)	0.99
拡張期血圧 (mmHg)	-0.067 (-0.390 to 0.256)	0.68	-0.034 (-0.341 to 0.273)	0.82
空腹時血糖値 (mg/dl)	0.104 (-0.243 to 0.035)	0.55	0.108 (-0.244 to 0.46)	0.54
中性脂肪 (mg/dl)	-0.243 (-0.578 to 0.092)	0.15	-0.237 (-0.578 to 0.104)	0.17
血清インスリン (μ U/ml)	-0.098(-0.415 to 0.219)	0.54	-0.059 (-0.348 to 0.23)	0.68
HOMA-IR	-0.038 (-0.359 to 0.283)	0.81	-0.006 (-0.333 to 0.321)	0.97

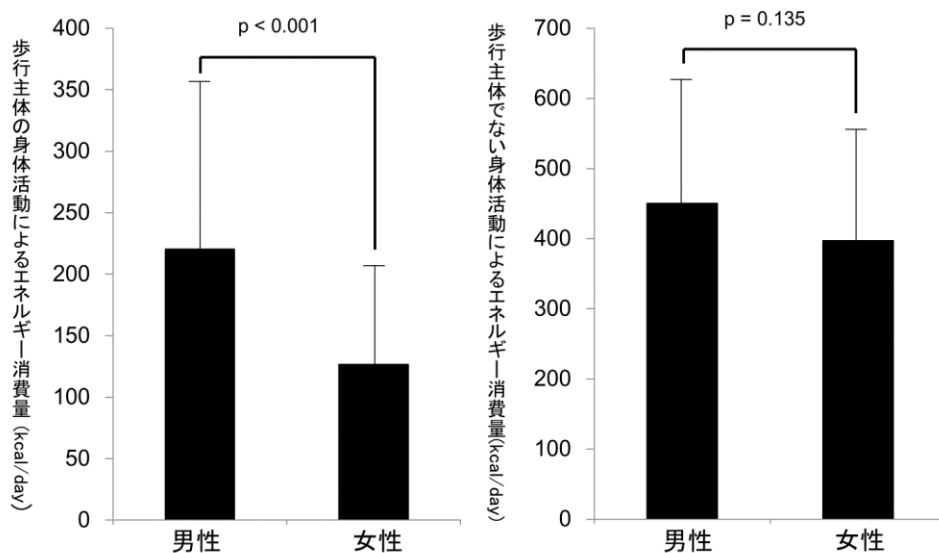
データは平均値±標準偏差. PAL: physical activity level; BMI: body mass index; CI: confidence interval; HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insulin resistance

表4に男性(38名)と女性(42名)に分けて解析した結果を示す。男性において、年齢を調整後にPALは収縮期血圧、空腹時血糖値、中性脂肪、血清インスリンおよびHOMA-IRと負の関連を示していた。年齢とBMI調整後においてもPALは収縮期血圧、空腹時血糖値、血清インスリンおよびHOMA-IRと負の関連が見られた。一方、女性においてはPALと代謝パラメーターとの間に有意な関連を認めなかった。

さらに、歩行主体の身体活動によるエネルギー消費量は女性よりも男性の方が高かったが、歩行主体でない身体活動によるエネルギー消費量に男女差は認

めなかった (図 2).

図2 歩行主体の身体活動および歩行主体でない身体活動によるエネルギー消費量の男女比較



また、cSBP および AI_{x75} は女性よりも男性において有意に低かった (表 5)。CVR-R に男女差は認めなかったが、男性において、CVR-R と歩行主体の身体活動によるエネルギー消費量は正の相関 ($r = 0.419$, $p = 0.009$) を示していた。

表5 動脈スティフネスおよび心臓自律神経機能の男女差

	男性 (n = 38)	女性 (n = 42)	性差に関する p値
cSBP (mmHg)	130.3 ± 14.6	139.4 ± 22.3	0.04
AI_{x75}	69.7 ± 13.3	86.6 ± 9.7	<0.001
CVR-R (%)	3.7 ± 2.2	3.4 ± 2.1	0.55

データは平均値±標準偏差 BMI: body mass index; cSBP: central systolic blood pressure; AI_{x75} : the heart rate-corrected augmentation index; CVR-R: the coefficient of variation of R-R intervals

III-3. 考察

本研究において、我々は 3 次元活動量計を用いて客観的に測定した日常生活の PAL (=NEAT) と様々な代謝パラメーターとの関連について調べた。年齢および BMI を調整したモデルにおいても PAL と腹囲、血清インスリン、中性脂肪との間に負の関連が見られたことから、NEAT が高いことは腹部肥満、高インスリン血症、高中性脂肪血症に対して好ましい関連があると示唆される。

また、PAL と代謝パラメーターとの関連において男女差が見られたことについては、身長、体重といった体格の違いや基礎代謝量の男女差が関与している可能性が考えられた。しかし、男性においては、年齢、身長、体重を調整した後も PAL と収縮期血圧、血清インスリン、HOMA-IR との好ましい関連を認めた一方、女性においてはそのような関連は認めず、男女の体格の違いだけでは男女差を説明することはできないと考えられる。さらに、PAL は総エネルギー消費量を基礎代謝量で除した指数であり、PAL には男女差が見られなかったことから、基礎代謝量の差が結果に影響を及ぼしているとも考えにくい。女性において、PAL と代謝パラメーターとの間に好ましい関連が見られない理由の一つとして、比較的サンプルサイズが小さいことが挙げられるが、Figure 1 に示したように、歩行主体の身体活動によるエネルギー消費量が男性よりも女性において有意に小さいことが関与していると考えられる。歩行は心血管イベントのリスク低下に関連し[30, 31]、24 時間の血糖コントロールを改善させることが明らかとなっている[32]。歩行主体の身体活動によるエネルギー消費量が多いことは代謝性疾患のリスク因子に有益な影響があると考えられる。また、cSBP および AI_{x75} が女性

よりも男性において有意に低いという結果から、歩行は動脈ステイフネスに対しても好ましい関連をもつと示唆される。2型糖尿病患者における高血圧には交感神経活動の活発化が影響しており[33]、augmentation index と交感神経活動は正の関係にあると報告されている[34]。したがって、歩行は自律神経機能を改善し、中心血圧や augmentation index の低下を導くのかもしれない。最近のメタアナリシスでは、歩行が体重、腹囲、BMI、体脂肪率、血圧を有意に改善させることが明らかとなっている[35]。しかし、過去の研究では歩行強度や歩行時間に注目し解析されており、3次元活動量計で測定した歩行によるエネルギー消費量との関連について検討した研究は本研究が初めてである。NEAT と代謝パラメーターの関係や歩行主体の身体活動によるエネルギー消費量における男女差について、その確かなメカニズムは不明であり、今後の研究が必要である。

本研究の限界について述べる。cross-sectional 研究のため NEAT と代謝パラメーターの変化における因果関係について言及することはできない。年齢、性別、BMI、薬物療法、スポーツや筋力トレーニングへの従事など NEAT に影響を与えると考えられる交絡因子を調整したが、食事摂取量の変化や遺伝因子などの影響を排除できていない。被験者集団が耐糖能異常者と 2 型糖尿病患者を含んだ不均質な集団であることも研究の限界として考えられる。IFG、IGT および 2 型糖尿病患者それぞれの集団においては、NEAT と代謝パラメーターとの間に有意な関連は認めなかった。今後、よりサンプルサイズの大きい研究が必要だろう。我々が研究に使用した 3 次元活動量計は日常生活における自由行動下で極めて正確に身体活動量を測定できる機器であるが[36, 37]、Leenders らは歩行中の加

速度から推算されるエネルギー消費量に誤差が生じる可能性について指摘している[38]. 3次元活動量計で測定した身体活動量が必ずしも NEAT と一致しない可能性についても考慮すべきと考えられる.

IV. 耐糖能異常者および 2 型糖尿病患者における日常生活行動と血漿 B-type natriuretic peptide (BNP) 値との関連

IV-1. 方法

研究デザインと方法

国立国際医療研究センター国府台病院糖尿病・内分泌科および総合内科外来を 2012 年 8 月から 2013 年 12 月までに受診された耐糖能異常者および 2 型糖尿病患者を対象とした。経口血糖降下薬、脂質異常症治療薬および降圧薬を内服している者は対象より除外した。BNP と代謝パラメーターに対する NEAT の影響のみを評価するため、定期的なスポーツ活動や筋力トレーニングに従事している者は除外した。心不全や腎機能障害を合併している者も除外した。

本研究は国立国際医療研究センター倫理委員会の審査により認可を得て実施された（承認番号：NCGM-G-001212）。また、すべての参加者から書面による同意を得て、研究はヘルシンキ宣言に則って実施された。

身体測定および生理学的・生化学的検査

初回外来受診時に身長、体重、腹囲（立位臍高位）の測定を行った。また、オムロン社製の自動血圧測定器（HEM-762）を用い、上腕の血圧測定を行った。

血液検査は 12 時間以上の空腹状態で施行し、FPG, HbA1c, 総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール, LDL コレステロール, 血清インスリンを測定した。インスリン抵抗性の指標として、HOMA-IR を算出した。血漿 BNP 濃度は免疫

放射定量測定法を用いて測定した(アーキテクト®・BNP-JP, アボットジャパン)
[39].

身体活動量 (PAL : physical activity level) の測定

日常生活における身体活動量はオムロン社製の3次元活動量計(Active Style Pro HJA-350IT)を用いて測定した。被験者は、入浴や就寝時を除き、腰に3次元活動量計を装着し、身体活動量は自由行動下に連続して7日間測定された。3次元活動量計装着時間が1日8時間に満たない場合、そのデータは解析より除外した。NEATの指標として、 $PAL = TEE/BMR$ を求めた。

統計解析

すべてのパラメーターは平均値±標準偏差で示した。BNP、年齢、BMI、腹囲、血圧、FPG、HbA1c、血清インスリン、HOMA-IRとPALとの相関関係について、Spearmanの順位相関係数を用いて評価した。PALとBNPの独立した相関関係を調べるため、重回帰分析を行った。BNPの中央値により、高BNP群(≥ 8.0 pg/ml)と低BNP群(< 8.0 pg/ml)の2群に分け、血清インスリン、HOMA-IRおよびPALの差について、Mann-WhitneyのU検定を用いて解析した。統計解析にはSPSS version 19 (IBM Co., Ltd., Chicago, IL)を使用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。

IV-2. 結果

本研究の組み入れ基準・除外基準により、80名中降圧薬を内服している者18名、心不全の既往がある者1名、腎機能障害のある者1名、計20名が除外され、60名（男性28名、女性32名）が対象となった。

表6 被験者の特徴

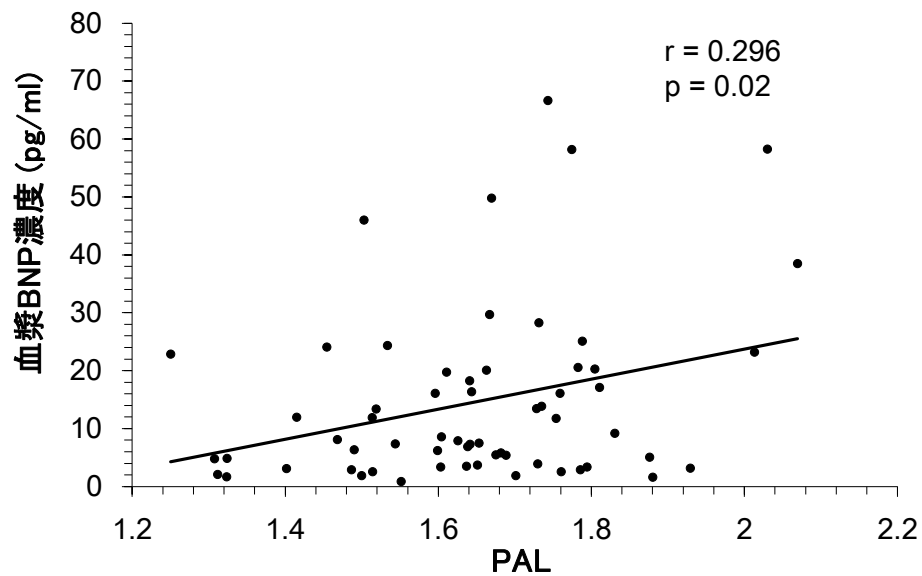
n	60
年齢(歳)	54.7 ± 12.2
身長(cm)	161.3 ± 8.9
体重(kg)	69.2 ± 16.1
BMI(kg/m ²)	26.5 ± 5.1
腹囲(cm)	92.4 ± 13.1
収縮期血圧(mmHg)	128.8 ± 17.6
拡張期血圧(mmHg)	80.5 ± 12.5
総コレステロール(mg/dl)	217 ± 39.4
中性脂肪(mg/dl)	136.5 ± 101.4
HDLコレステロール(mg/dl)	53.8 ± 16.6
LDLコレステロール(mg/dl)	129.5 ± 45.2
空腹時血糖値(mg/dl)	122.9 ± 25.6
HbA1c(%)	6.7 ± 1.1
BNP(pg/ml)	14.0 ± 14.6
血清インスリン(μ U/ml)	9.6 ± 6.9
HOMA-IR	3.0 ± 2.6
METs・時間/日	3.2 ± 2.5
PAL	1.67 ± 0.19
基礎代謝量(kcal/day)	1344.4 ± 269.9

データは平均値±標準偏差。BMI: body mass index; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; BNP: B-type natriuretic peptide; HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance; METs: metabolic equivalent values; PAL: physical activity level

表6に被験者の臨床的特徴について示す。31名が2型糖尿病患者であり、14名がIFG、15名がIGTであった。被験者の年齢は27-74歳であった。

PALは血漿BNP濃度と正の相関($r=0.296$, $p=0.02$) (図3)を示した。

図3 血漿BNP濃度とPALの関係



年齢はBMIと負の相関 ($r = -0.431$, $p < 0.001$) を示したが、PALとの有意な相関は認めなかった ($r = 0.096$, $p = 0.46$)。BMIはPALと有意な相関を示さなかった ($r = -0.11$, $p = 0.4$)。PALはShapiro-Wilk検定から正規分布していると考えられたが、血漿BNP濃度は非正規分布であったため ($p < 0.001$)、血漿BNP濃度は対数変換し、年齢とBMIを調整したモデルを用いて重回帰分析を行った。PALは年齢を調整後、また、年齢とBMIを調整後においても、log血漿BNP濃度と正の関連

を示していた（それぞれ、 $\beta = 0.29$, $p = 0.01$ と $\beta = 0.282$, $p = 0.02$ ）。

表7 血漿BNP濃度と代謝パラメーターとの相関関係

	相関係数	p値
年齢(歳)	0.441	<0.001
BMI (kg/m ²)	-0.256	0.05
腹囲 (cm)	-0.279	0.03
収縮期血圧 (mmHg)	0.175	0.19
拡張期血圧 (mmHg)	-0.070	0.60
総コレステロール (mg/dl)	0.116	0.38
中性脂肪 (mg/dl)	-0.186	0.15
HDLコレステロール (mg/dl)	-0.057	0.66
LDLコレステロール (mg/dl)	-0.048	0.72
空腹時血糖値 (mg/dl)	-0.237	0.07
HbA1c (%)	0.050	0.71
血清インスリン (μ U/ml)	-0.350	<0.01
HOMA-IR	-0.363	<0.01

BMI: body mass index; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; BNP: B-type natriuretic peptide; HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance

表7に血漿BNP濃度と代謝パラメーターとの相関関係について示す。血漿BNP濃度と収縮期・拡張期血圧，血清脂質プロファイル，空腹時血糖値，HbA1cとの間には有意な相関は認めなかった。一方，血漿BNP濃度と腹囲，BMI，血清インスリンおよびHOMA-IRとの間には負の相関を認め，年齢との間には正の相関を認めた。PALで調整すると，血漿BNP濃度と血清インスリンおよびHOMA-IRとの間の有意な関連は見られなくなった（それぞれ， $\beta = -0.204$, $p = 0.12$ と $\beta = -0.271$, $p = 0.13$ ）。また，PALと血清インスリンおよびHOMA-IRとの間の関係についても，血漿BNP濃度で調整した場合，有意な関連は認めなかった（それぞれ， $\beta = -0.253$, $p = 0.05$ と $\beta = -0.2$, $p = 0.13$ ）。

血漿BNP濃度とインスリン抵抗性との関係を調べるため，BNPの中央値で被験

者を2群に分け、高BNP群と低BNP群における血清インスリン濃度とHOMA-IRについて比較検討した。高BNP群における血清インスリン濃度 ($8.1 \pm 6.4 \mu\text{U/ml}$) は、低BNP群における血清インスリン濃度 ($11.2 \pm 7.4 \mu\text{U/ml}$) より有意に低く (図4A)、高BNP群におけるHOMA-IR (2.4 ± 1.9) は低BNP群におけるHOMA-IR (3.7 ± 3.0) より有意に低かった (図4B)。

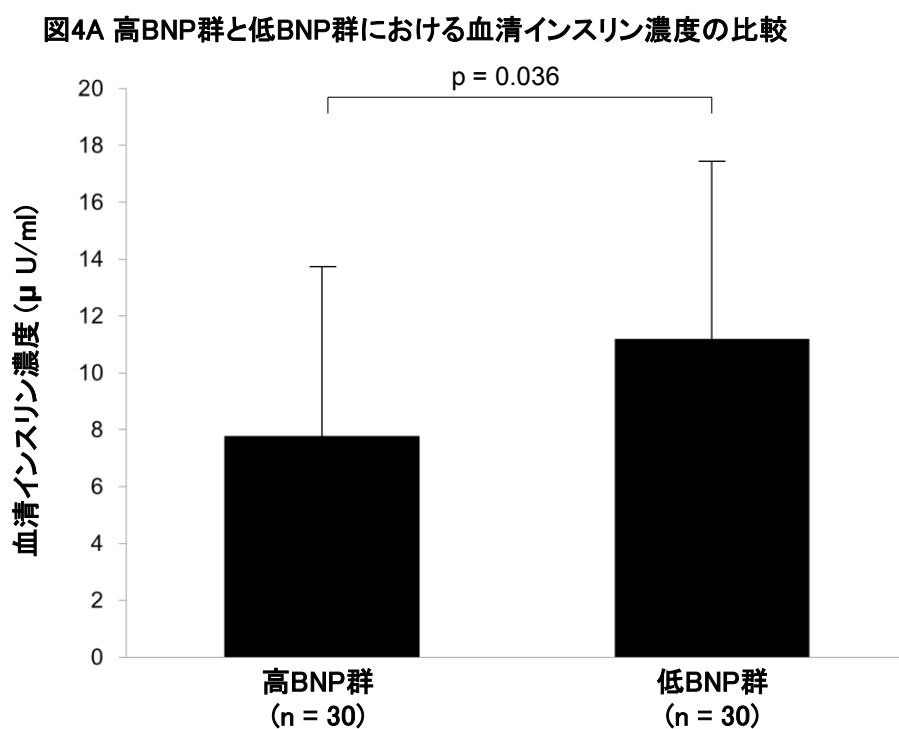
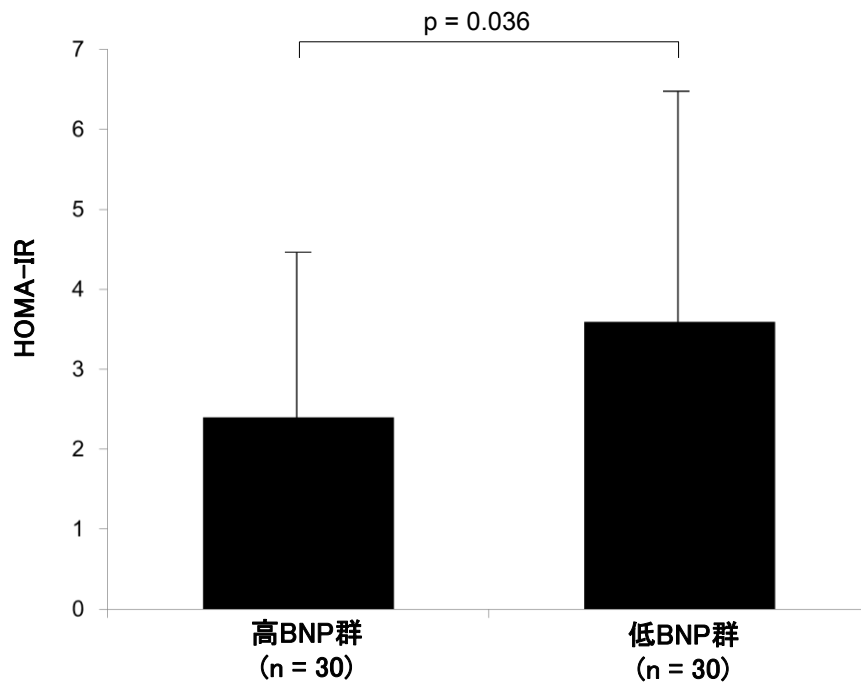


図4B 高BNP群と低BNP群におけるHOMA-IRの比較



さらに、血漿 BNP 濃度の四分位で血清インスリン濃度と HOMA-IR について群間比較を行った。Kruskal-Wallis 検定により、血清インスリン濃度と HOMA-IR の平均値に血漿 BNP 濃度の四分位群間で有意な差を認めた ($p=0.02$)。Q4 における血清インスリン濃度は Q1 における血清インスリン濃度より有意に低く ($p=0.02$) (図 5A)、同様に、Q4 における HOMA-IR は Q1 における HOMA-IR より有意に低かった ($p=0.02$) (図 5B)。

図5A 血漿BNP濃度の四分位群における血清インスリン濃度の比較

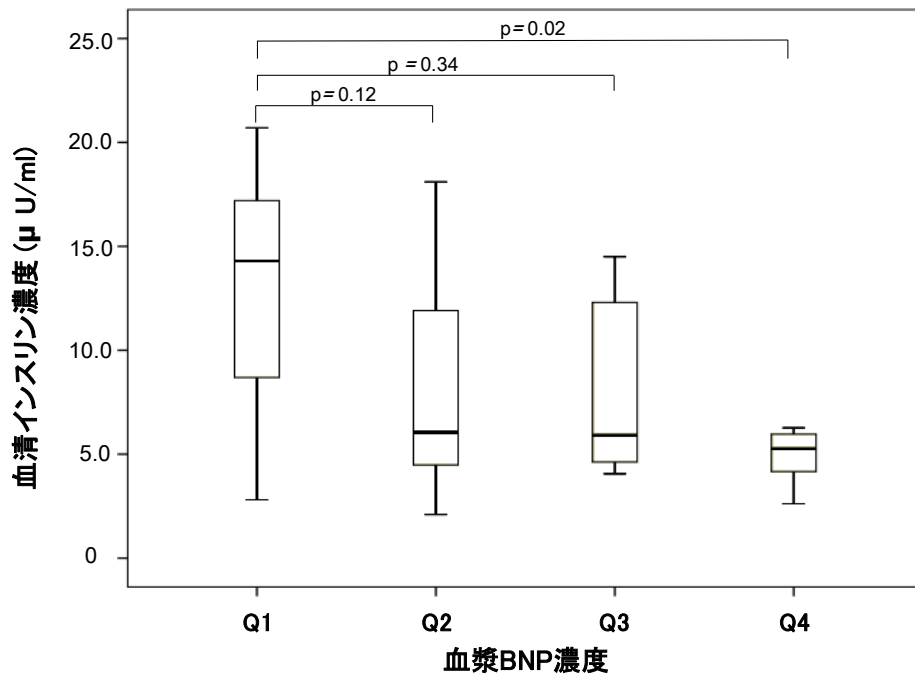
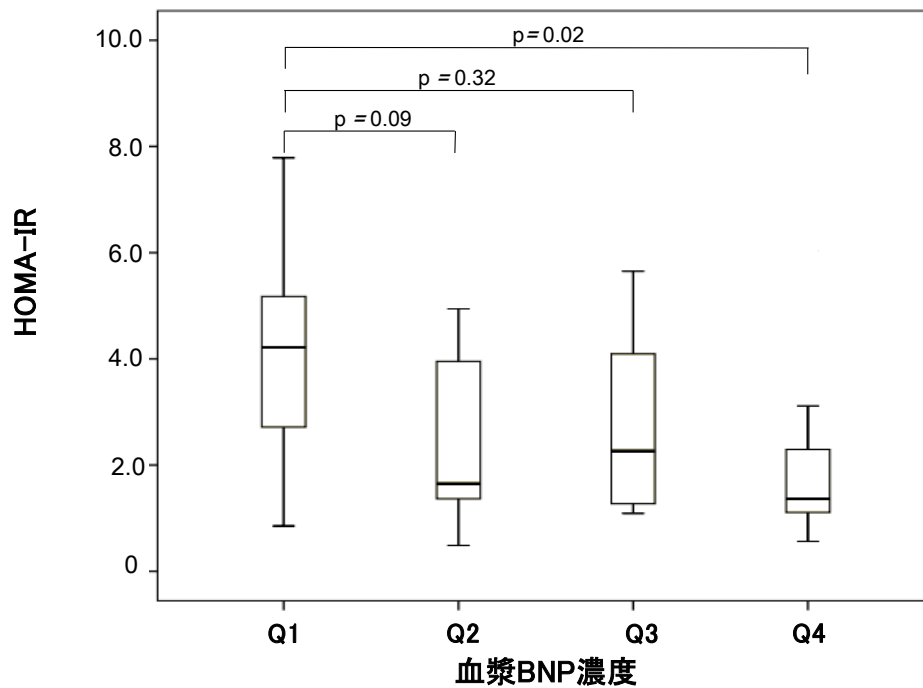


図5B 血漿BNP濃度の四分位群におけるHOMA-IRの比較



2型糖尿病患者（男性13名，女性18名），IFG（男性5名，女性9名），IGT

(男性 10 名, 女性 5 名)における血漿 BNP 濃度は, それぞれ 14.3 ± 13.5 pg/ml, 12.9 ± 17.2 pg/ml, 14.5 ± 15.1 pg/ml であり, PAL は, それぞれ 1.66 ± 0.22 , 1.65 ± 0.15 , 1.66 ± 0.2 であった. 血漿 BNP 濃度および PAL に関して, 2 型糖尿病患者, IFG, IGT の集団で有意な差は認めなかった.

IV-2. 考察

最近の cross-sectional 研究によって, 血漿 BNP 濃度あるいは NT-proBNP 濃度が内臓脂肪[16]や BMI, 腹囲, 血清インスリン濃度と負の関連を示すことが明らかとされた[13, 14]. しかし, 日常生活における身体活動 (NEAT) が BNP に与える影響については分かっていない. また, 過去の研究に耐糖能異常者や 2 型糖尿病患者を対象としたものはなく, 薬物治療を行っていない耐糖能異常者や初期 2 型糖尿病患者における NEAT と BNP の関係を調べた本研究は, 2 型糖尿病患者の運動療法に関する新たな知見として資するところがある. 散歩, 炊事, 洗濯など低強度の身体活動である NEAT[9]が BNP に与える影響について検討した研究は本研究が初めてである. Chainani-Wu らはライフスタイルが BNP に与える影響についてコホート研究を行った. 彼らは, 介入後 3 か月における BNP の変化が BMI の変化率を調整した後も運動スコアの改善と有意に関連していることを示したが, 本研究における PAL と血漿 BNP 濃度との間の正の関連と合致した結果である. また, 介入後 3 か月において BNP の変化は BMI およびインスリンの変化と負の関連を示しており, BNP 上昇とインスリン抵抗性改善の関係が示唆されている[40].

ナトリウム利尿ペプチドと肥満およびインスリン抵抗性との負の関連は多くの研究で明らかとされてきた[12-16, 41]. 肥満者におけるナトリウム利尿ペプチド低値は, 脂肪組織で豊富に発現しているナトリウム利尿ペプチド受容体Cによるクリアランスの増加と心臓からのナトリウム利尿ペプチド分泌低下によると報告されている[42-44]. BNP は脂肪組織に発現しているナトリウム利尿ペプチド受容体に結合し脂肪分解を促進し[45], ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ (PPAR γ) の遺伝子発現を活性化させることで脂肪組織の分化を調節し[46], アディポネクチンの分泌を増加させ[47], インスリン抵抗性を改善する.

一方, 耐糖能異常と BNP の関係についてのエビデンスは非常に少ない. 糖尿病は血漿 BNP 濃度の低下と関連する (男性におけるオッズ比 1.51, 女性におけるオッズ比 1.95) という研究報告があるが[12], 耐糖能異常者や 2 型糖尿病患者において血漿 BNP 濃度が低いことのメカニズムは不明である. 本研究において, PAL が血漿 BNP 濃度と正の相関を示し, BNP がインスリン抵抗性の指標や BMI, 腹囲と負の相関を示したことから, さらに, 血清インスリン濃度と HOMA-IR が低 BNP 群よりも高 BNP 群において低かったことから, PAL (=NEAT) が高くなることは肥満の改善と関連し, インスリン抵抗性の改善と血漿 BNP 濃度の上昇に關与する可能性が示唆される. 血漿 BNP 濃度の上昇は, 酸化ストレスを低減し[48], 全身の炎症を低下させ[49], 脂肪分解を促進し[45], PPAR γ 遺伝子を活性化させアディポネクチンの分泌を増加させる[46, 47]. NEAT を高めることは糖・脂質代謝マーカーと好ましい関連を示すことに加え, 血漿 BNP 濃度の上昇を介して多様な代謝性疾患のリスクを小さくするかもしれない. 最近, 血漿 BNP の濃度お

よび生物活性の上昇が、骨格筋だけでなく白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞においてもミトコンドリアの脂肪酸化能を高め、インスリン抵抗性を改善させると報告された[50, 51]. しかし、心駆出率は血漿 BNP 濃度と負の関連を示し[52-57], 心不全患者において BNP は脂肪分解により血中に過剰な脂肪酸を放出し、インスリン抵抗性上昇に関連するとの報告も見られる[58, 59]. 耐糖能異常者および 2 型糖尿病患者における PAL, BNP, インスリン抵抗性の関係については不明な点が多く、今後、サンプルサイズの大きなさらなる研究が必要である.

本研究の限界として、cross-sectional 研究のため因果関係については分からない点が第一に挙げられる. また、遺伝要因などの潜在的な交絡因子が研究結果に影響を与えている可能性は否定できない. さらに、我々は IFG, IGT, 2 型糖尿病患者を被験者として調査したが、本研究の結果を健常者に当てはめることはできないだろう. 被験者が耐糖能異常者と 2 型糖尿病患者を含んだ不均質な集団でありサンプルサイズも小さいため、それぞれの集団における PAL, BNP, インスリン抵抗性の関係が同様であるかについて分からない. IFG, IGT, 2 型糖尿病患者における PAL, BNP, インスリン抵抗性の関係の相違について調査するために、やはりサンプルサイズの大きな研究が求められる. 我々が研究に使用した 3 次元活動量計は日常生活における自由行動下で極めて正確に身体活動量を測定できる機器であるが[36, 37], Leenders らは歩行中の加速度から推算されるエネルギー消費量に誤差が生じうる可能性について指摘している[38]. 3 次元活動量計で測定した身体活動量が必ずしも NEAT と一致しない可能性についても考慮すべきと考えられる.

V. おわりに

本研究により，耐糖能異常者および2型糖尿病患者において，3次元活動量計で評価したNEATは，腹部肥満，高インスリン血症，高中性脂肪血症に対して好ましい関連を示し，特に歩行主体のNEATは動脈スティフネスに対しても好ましい関連をもつと示唆された．さらに，NEATと糖・脂質代謝マーカーの間の有益な関係性に加え，NEATが血漿BNP濃度の上昇と関連し，BNPを介して肥満やインスリン抵抗性を改善する可能性が考えられた．2型糖尿病患者の治療において運動療法は食事療法と並び必須の治療法である．低強度から中強度の身体活動であるNEATが，運動療法の一助となる可能性が示唆された．

VI. 参考文献

- [1] Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2014;44(4):487-99.
- [2] Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care.* 2010;33(12):e147-67.
- [3] Bertrais S, Beyeme-Ondoua JP, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Oppert JM. Sedentary behaviors, physical activity, and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. *Obes Res.* 2005;13(5):936-44.
- [4] Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res.* 2005;13(3):608-14.
- [5] Dunstan DW, Salmon J, Owen N, Armstrong T, Zimmet PZ, Welborn TA, Cameron AJ, Dwyer T, Jolley D, Shaw JE; AusDiab Steering Committee. Associations of TV viewing and physical activity with the metabolic

- syndrome in Australian adults. *Diabetologia*. 2005;48(11):2254-61.
- [6] Healy GN, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, Owen N. Beneficial associations of physical activity with 2-h but not fasting blood glucose in Australian adults: the AusDiab study. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2598-604.
- [7] Hamasaki H, Yanai H, Mishima S, Mineyama T, Yamamoto-Honda R, Kakei M, Ezaki O, Noda M. Correlations of non-exercise activity thermogenesis to metabolic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):26.
- [8] Hamasaki H, Yanai H, Kakei M, Ezaki O, Noda M. Non-exercise activity thermogenesis is associated with markers for diabetic microangiopathy in Japanese female patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2013;168(5):4836-7.
- [9] Levine JA. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT). *Nutr Rev*. 2004;62(7 Pt 2):S82-97.
- [10] Levine JA, Vander Weg MW, Hill JO, Klesges RC. Non-exercise activity thermogenesis: the crouching tiger hidden dragon of societal weight gain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(4):729-36.
- [11] Villablanca PA, Alegria JR, Mookadam F, Holmes DR Jr, Wright RS, Levine JA. Nonexercise activity thermogenesis in obesity management. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):509-19.

- [12]Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasani RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004;109(5):594-600.
- [13]Koizumi M, Watanabe H, Kaneko Y, Iino K, Ishida M, Kosaka T, Motohashi Y, Ito H. Impact of obesity on plasma B-type natriuretic peptide levels in Japanese community-based subjects. *Heart Vessels*. 2012;27(3):287-94.
- [14]Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Jørgensen T, Hildebrandt P. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2005;46(4):660-6.
- [15]McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, Maisel AS, Hollander JE, Abraham WT, Steg PG, Omland T, Knudsen CW, Sandberg KR, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2247-52.
- [16]Neeland IJ, Winders BR, Ayers CR, Das SR, Chang AY, Berry JD, Khera A, McGuire DK, Vega GL, de Lemos JA, Turer AT. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):752-60.

- [17]Smart NA, Steele M. Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systemic brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal BNP expression in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2010;140(3):260-5.
- [18]Barletta G, Stefani L, Del Bene R, Fronzaroli C, Vecchiarino S, Lazzeri C, Fantini F, La Villa G. Effects of exercise on natriuretic peptides and cardiac function in man. *Int J Cardiol.* 1998;65(3):217-25.
- [19]Nielsen HB, De Palo EF, Meneghetti M, Madsen PL, Ihlemann N, Secher NH. Circulating immunoreactive proANP1-30 and proANP31-67 responses to acute exercise. *Regul Pept.* 2001;99(2-3):203-7.
- [20]Oshima Y, Kawaguchi K, Tanaka S, Ohkawara K, Hikiyama Y, Ishikawa-Takata K, Tabata I. Classifying household and locomotive activities using a triaxial accelerometer. *Gait Posture.* 2010;31(3):370-4.
- [21]Hikiyama Y, Tanaka S, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, Tabata I. Validation and comparison of 3 accelerometers for measuring physical activity intensity during nonlocomotive activities and locomotive movements. *J Phys Act Health.* 2012;9(7):935-43.
- [22]Midorikawa T, Tanaka S, Kaneko K, Koizumi K, Ishikawa-Takata K, Futami J, Tabata I. Evaluation of low-intensity physical activity by triaxial accelerometry. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(12):3031-8.

- [23]Tanaka C, Fujiwara Y, Sakurai R, Fukaya T, Yasunaga M, Tanaka S. Locomotive and non-locomotive activities evaluated with a triaxial accelerometer in adults and elderly individuals. *Aging Clin Exp Res.* 2013;25(6):637-43.
- [24]Hamasaki H, Noda M, Moriyama S, Yoshikawa R, Katsuyama H, Sako A, Mishima S, Kakei M, Ezaki O, Yanai H. Daily Physical Activity Assessed by a Triaxial Accelerometer Is Beneficially Associated with Waist Circumference, Serum Triglycerides, and Insulin Resistance in Japanese Patients with Prediabetes or Untreated Early Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2015;2015:526201.
- [25]Hamasaki H, Yanai H, Kakei M, Noda M, Ezaki O. Higher daily energy expenditure by locomotive activities is favorably associated with cardiac autonomic nervous function and arterial stiffness. *Int J Cardiol.* 2015;194:70-1.
- [26]Hamasaki H, Yanai H, Kakei M, Noda M, Ezaki O. The association between daily physical activity and plasma B-type natriuretic peptide in patients with glucose intolerance: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;5(1):e006276.
- [27]American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1:S62-9.
- [28]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(7):412-9.

[29]Ganpule AA, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Tabata I. Interindividual variability in sleeping metabolic rate in Japanese subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(11):1256-61.

[30]Hakim AA, Petrovitch H, Burchfiel CM, Ross GW, Rodriguez BL, White LR, Yano K, Curb JD, Abbott RD. Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med*. 1998;338(2):94-9.

[31]Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347(10):716-25.

[32]DiPietro L, Gribok A, Stevens MS, Hamm LF, Rumpler W. Three 15-min bouts of moderate postmeal walking significantly improves 24-h glycemic control in older people at risk for impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3262-8.

[33]Coats AJ, Cruickshank JM. Hypertensive subjects with type-2 diabetes, the sympathetic nervous system, and treatment implications. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):702-9.

[34]Casey DP, Curry TB, Joyner MJ, Charkoudian N, Hart EC. Relationship

between muscle sympathetic nerve activity and aortic wave reflection characteristics in young men and women. *Hypertension*. 2011;57(3):421-7.

[35]Murtagh EM, Nichols L, Mohammed MA, Holder R, Nevill AM, Murphy MH. The effect of walking on risk factors for cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Prev Med*. 2015;72:34-43.

[36]Plasqui G, Bonomi AG, Westerterp KR. Daily physical activity assessment with accelerometers: new insights and validation studies. *Obes Rev*. 2013;14(6):451-62.

[37]Ekelund U, Sjöström M, Yngve A, Poortvliet E, Nilsson A, Froberg K, Wedderkopp N, Westerterp K. Physical activity assessed by activity monitor and doubly labeled water in children. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(2):275-81.

[38]Leenders NY, Sherman WM, Nagaraja HN. Energy expenditure estimated by accelerometry and doubly labeled water: do they agree? *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(12):2165-72.

[39]Mongia SK, La'ulu SL, Apple FS, Ler R, Murakami MM, Roberts WL. Performance characteristics of the Architect brain natriuretic peptide (BNP) assay: a two site study. *Clin Chim Acta*. 2008;391(1-2):102-5.

- [40]Chainani-Wu N, Weidner G, Purnell DM, Frenda S, Merritt-Worden T, Kemp C, Kersh E, Ornish D. Relation of B-type natriuretic peptide levels to body mass index after comprehensive lifestyle changes. *Am J Cardiol.* 2010;105(11):1570-6.
- [41]Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, Frohlich ED. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1590-5.
- [42]Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, Moraca A, Espinosa E, Cola G, Giantomassi L, Rappelli A. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens.* 1997;15(12 Pt 2):1695-9.
- [43]Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, Canham RM, Chung AK, Leonard D, Wians FH Jr, de Lemos JA. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2005;112(14):2163-8.
- [44]Costello-Boerrigter LC, Burnett JC Jr. A new role for the natriuretic peptides: metabolic regulators of the adipocyte. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(22):2078-9.
- [45]Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J.

Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes.

FASEB J. 2000;14(10):1345-51.

[46]Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, Tamura N, Fukunaga Y, Sone M, Yamahara K, Taura D, Inuzuka M, Sonoyama T, Nakao K. Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. Diabetes. 2009;58(12):2880-92.

[47]Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, Okazaki H, Asai M, Nagamachi Y, Maeda N, Shintani Y, Minamino T, Asakura M, Kishimoto I, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009;53(22):2070-7.

[48]Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, Harrison DG. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. J Clin Invest. 1996;97(8):1916-23.

[49]Moro C, Klimcakova E, Lolmède K, Berlan M, Lafontan M, Stich V, Bouloumié A, Galitzky J, Arner P, Langin D. Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked

to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia*. 2007;50(5):1038-47.

[50]Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessì-Fulgheri P, Zhang C, Takahashi N, Sarzani R, Collins S. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest*. 2012;122(3):1022-36.

[51]Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, Bourlier V, Louche K, Viguerie N, Thalamas C, Montastier E, Larrouy D, Harant I, de Glisezinski I, Lieske S, Reinke J, Beckmann B, Langin D, Jordan J, Moro C. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4675-9.

[52]Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1587-93.

[53]Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350(7):655-63.

[54]Alehagen U, Lindstedt G, Levin LA, Dahlström U. Risk of

cardiovascular death in elderly patients with possible heart failure. B-type natriuretic peptide (BNP) and the aminoterminal fragment of ProBNP (N-terminal proBNP) as prognostic indicators in a 6-year follow-up of a primary care population. *Int J Cardiol.* 2005;100(1):125-33.

[55]Kroon MH, van den Hurk K, Alsema M, Kamp O, Stehouwer CD, Henry RM, Diamant M, Boomsma F, Nijpels G, Paulus WJ, Dekker JM. Prospective associations of B-type natriuretic peptide with markers of left ventricular function in individuals with and without type 2 diabetes: an 8-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2510-4.

[56]Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens.* 2004;22(8):1597-604.

[57]Schirmer H, Omland T. Circulating N-terminal pro-atrial natriuretic peptide is an independent predictor of left ventricular hypertrophy in the general population. The Tromsø Study. *Eur Heart J.* 1999;20(10):755-63.

[58]Polak J, Kotrc M, Wedellova Z, Jabor A, Malek I, Kautzner J, Kazdova

L, Melenovsky V. Lipolytic effects of B-type natriuretic peptide 1-32 in adipose tissue of heart failure patients compared with healthy controls. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(11):1119-25.

[59]Tekes S, Cikim AS. The association of brain natriuretic peptide and insulin resistance in obesity-related hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007;21(7):546-50.