

岩手医科大学
審査学位論文
(博士)

2 型糖尿病患者における血流依存性血管拡張反応と 高レプチン血症の関連

中川理友紀¹⁾, 高橋義彦¹⁾, 村井智美¹⁾,
八代 諭¹⁾, 中野理恵子¹⁾, 長澤 幹¹⁾, 梶原 隆¹⁾,
武部典子¹⁾, 佐藤 譲²⁾, 石垣 泰¹⁾

¹⁾ 岩手医科大学医学部, 内科学講座: 糖尿病代謝学分野

²⁾ NTT 東日本東北病院

(Received on January 15, 2016 & Accepted on February 5, 2016)

要旨

2 型糖尿病患者では血管内皮細胞が障害されている。2 型糖尿病入院患者 202 名の血流依存性血管拡張反応 (FMD) と血糖コントロール, 酸化ストレス, 肥満関連因子の関連を検討する横断研究を行った。うち 107 名が空腹時検査である。FMD 値は予想に反して肝脾 CT 値比 (LS 比) と負の相関, 一方レプチンとは正の相関を示した。内臓脂肪面積・皮下脂肪面積やその他の交絡因子を強制投入した多変量解析で, FMD と関連する有意な因子は LS 比であっ

た。しかし, ステップワイズ法を用いた場合, 最終回帰モデルにはレプチン, LS 比, ACE / ARB 薬の内服が有意な因子として選択され, レプチンは LS 比よりも強い関連を示した。また男性と比較し女性は有意に高レプチン血症を認めた。脂肪肝は従来 FMD を障害すると報告されてきたが, 同時に高レプチン血症も認める。レプチンは血管内皮依存性 NO 非依存性血管拡張作用のあることが報告されており, 特に女性で血管内皮機能に有益な可能性がある。

Key words : *flow-mediated dilatation, type 2 diabetes, leptin, liver spleen CT value ratio*

I. 緒 言

糖尿病は慢性高血糖を主たる病態とする代謝異常で, 網膜症・腎症・神経障害といった細小血管障害だけでなく虚血性心疾患や脳梗塞, 末梢動脈疾患といった大血管障害のハイリスク状態である。その血管障害の進展因子として最近酸化ストレスマーカーが注目され, 高血糖による酸化ストレスによって血管内皮細胞障害が惹起されることが血管合併症の進展の病態のひとつと考えられている¹⁾。耐糖能障害による酸化

ストレスのメカニズムとして, 最近では慢性高血糖によるミトコンドリアへの代謝負荷だけでなく, 血糖の日内変動幅の大きいことが酸化ストレス物質を増加させ, 血管内皮障害に関与することが示唆されている^{1, 2)}。一方メタボリックシンドロームは内臓脂肪肥満を基礎としたインスリン抵抗性によって, 虚血性心疾患のハイリスク状態と考えられ, やはり血管内皮障害を認める。2 型糖尿病患者では肥満の合併頻度が高く, 同時にメタボリックシンドローム状態にあることがしばしばである。さらに 2 型糖尿病と共存することの少なくない病態として脂肪肝があり, 非アルコール性脂肪肝炎において血管

Corresponding author: Yasushi Ishigaki
ishigaki@iwate-med.ac.jp

内皮機能が低下することが報告されている³⁾。これらを考慮すると、2型糖尿病患者においては慢性高血糖だけでなく、他の要因によっても血管内皮機能障害がもたらされる可能性がある。

これらのいずれの病態においても、将来の血管合併症対策に向けた血管内皮機能の評価は有意義であり、現在簡便に実施できる検査の一つとして血流依存性血管拡張反応検査 (Flow-Mediated Dilatation, 以下 FMD) が一般化され、保険診療での実施が認められている。本研究においては、2型糖尿病患者における血管合併症の評価の一つとして FMD 検査を行い、FMD 値に与える因子について多面的な検討を行った。仮説として 1) 血糖管理指標としてとくに血糖日内変動幅の大きいことが酸化ストレスを亢進させ、血管内皮を障害する可能性と 2) メタボリックシンドローム関連因子としてのアディポサイトカインが血管内皮機能に影響する可能性を考えた。そして特に脂肪肝および内臓脂肪蓄積、皮下脂肪蓄積に関する定量的指標として腹部 CT によって得た肝脾 CT 値比と臍レベルの内臓脂肪面積、皮下脂肪面積を用いて可能な限り交絡因子を調整して FMD 値に有意に影響する因子の抽出を試みた。

II. 研究材料および方法

1. 対象

本研究は単一施設の入院患者を対象とした横断研究である。研究対象は 2012 年 9 月から 2015 年 8 月までに岩手医科大学糖尿病・代謝内科に入院した患者のうち 1) 2型糖尿病患者であること 2) FMD 検査が実施可能であることを条件とした。除外基準としては、1) 喘息その他で入院時にステロイド治療中であったもの、2) 急性感染症のもの、3) 糖尿病ケトアシドーシス等の重篤な代謝失調状態にあるものとした。本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (厚生労働省)」, 「ヘルシンキ

宣言 (世界医師会 [2013 年 WMA フォルタレザ総会 (ブラジル) 改訂])」を遵守して施行された。この研究は後ろ向きであり、既存資料等のみを用いる観察研究に該当するため、インフォームドコンセントは必須ではなく、外来での情報公開を行っている。また、岩手医科大学倫理委員会の承認を 2015 年 8 月 13 日に受けている (H27-42)。

2. 疾患の定義

2型糖尿病の診断については、病歴、インスリン分泌能 (尿中 C ペプチドなど)、抗 GAD 抗体などから専門医が診断した。高血圧の診断については、1) 入院時収縮期血圧 140 mmHg 以上、2) 入院時拡張期血圧 90 mmHg 以上、3) 降圧薬の内服、の少なくとも 1 つを満たす場合を高血圧と定義した。脂質異常症については、入院翌日の空腹時採血検査を用いて 1) Friedewald 式による LDL コレステロール 140 mg/dl 以上、2) 同式が使用できない場合には non-HDL コレステロール 170 mg/dl 以上、3) HDL コレステロール 40 mg/dl 未満、4) トリグリセリド 150 mg/dl 以上、5) スタチン製剤またはフィブラート製剤の内服、の少なくとも 1 つを満たす場合に脂質異常症と定義した。脂肪肝の診断について、本研究ではのちに述べるように腹部 CT による定量的な肝脾 CT 値比を算出していることから、既報における NAFLD の診断基準を参照し⁴⁾、肝脾 CT 値比 1.1 またはそれ未満である場合を画像診断上の脂肪肝と定義した。糖尿病網膜症については、眼科医のカルテ記載に基づき国際分類によって増殖網膜症と非増殖網膜症とに分類した。これは非増殖網膜症に比べて増殖網膜症が冠動脈石灰化スコアの上昇など有意な大血管障害リスクの上昇をみるという既報に基づいている⁵⁾。糖尿病腎症の病期分類については既報に従った⁶⁾。神経障害については、日本国内で主として用いられている「糖尿病神経障害を考える会」作成の糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準を用いた⁷⁾。

メタボリックシンドロームの診断基準については、2005年内科学会診断基準に従った⁸⁾。

3. FMD 検査の実施

全体としてFMD検査を実施したのは242名で、そのうち2012年9月から2013年9月末までの117名は昼食後の検査であり、2013年10月から2015年8月までの125名は12時間の絶食(カフェイン、ニコチン、アルコールなど)を条件とし、当日は降圧剤を含め全ての薬剤は検査終了後まで服用しないことにした。FMD検査実施に当たっては検査前に15分以上仰向けで安静とした。FMD検査は一貫して1名の術者が行った。7名の健常者で同時再現性を評価し、各被検者に20分以上の間隔をおいて3回の反復測定を行った。その変動係数の中央値は7.6% (inter-quartile range (IQR) 6.1 – 11.6) だった。

4. アディポサイトカインと酸化ストレスマーカーの測定

高分子量アディポネクチンとレプチン、MDA-LDLについては入院翌日の早朝空腹時に採血し、血清分離後凍結し、外部の検査機関(SRL)に測定を委託した。酸化ストレスマーカーの測定については、入院翌朝の早朝尿を用い、SRLに測定を委託しクレアチニン排泄1g当たりの排泄量に換算して解析に使用した。測定方法については、高分子量アディポネクチンはラテックス免疫比濁法、レプチンはRIA2抗体法、尿中8-イソプロスタニン、尿中8-OHdGはEIA法、MDA-LDLはELISA法である。

5. 血糖日内変動の評価

血糖の日内変動の測定については、一部の患者において持続血糖モニタリング(CGM)が実施できなかったため、入院後2日目での食直前、食後2時間、就寝前の7回の血糖値を用いて評価した。CGMを実施した患者は78名で、その患者のうちCGMで得られた血糖平均値と血糖日内変動7回の平均値との相関係数は0.500 ($p < 0.001$)、また血糖日内変動幅の

標準的指標である mean amplitude of glycemic excursion (MAGE) と血糖日内変動SD値との相関係数は0.370 ($p = 0.001$)であった。これに基づき、血糖日内変動幅はSD値で評価した。

6. 腹部CTによる内臓脂肪面積・皮下脂肪面積計測

腹部CTは(Aquilion 64, Advance, Toshiba Medical, 東京)にて撮影し、CT体脂肪測定ソフト[ZIOSTATION2 (アミン) Ver2.1.5.2]にて内臓脂肪面積・皮下脂肪面積を測定した。脂肪測定閾値は0から-150とした。

7. 冠動脈石灰化スコア Coronary artery calcification score (CACS) と動脈硬化のサロゲートマーカーの計測

CACは64列 Multi-detector computed tomography (MDCT) (Aquilion ONE, Toshiba Medical, 東京)を用いて評価された。CACS (AU)の算出はAgatston法によって行われ、ワークステーションを用いて算出した。撮影法として、prospective electrocardiogram (ECG)-gatingを用いた。標準的な撮影条件として、ガントリー回転速度は0.5秒/回転、出力は120 kV, 300 mAを用いた。CACSではスライスごとに冠動脈の石灰化部分に関心領域を設定し、CT値が130 Hounsfield unit以上で、かつ石灰化面積が0.51 mm² (2ピクセル)以上のものを有意な石灰化とした。頸動脈内中膜複合体厚(IMT)は超音波(LOGIQ 500, GE Yokogawa Medical Systems Corp, 東京)を用いて測定した。Brachial-ankle Pulse-Wave Velocity (baPWV)は血圧脈波検査装置(form BP-203RPE III, OMRON COLIN, 東京)にて測定した。

8. 統計解析

連続変数については、その分布により適宜対数変換を行って、正規分布に近似できる場合には対数変換した値を用いた。相関係数については、2変数が正規分布しているとみなされる場

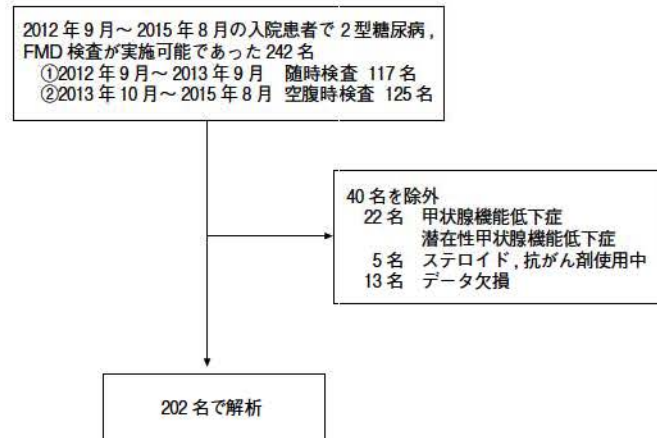


図1. 対象集団選定の過程

合には Pearson の積率相関係数, そうでない場合には Spearman の順位相関係数を計算した. 2 群間の平均値の差の検定は, 分布に応じて t 検定または Mann-Whitney の U 検定を用いた. 2 群間の頻度の検定は Fisher の正確確率検定を用い, 3 群以上についてはカイ 2 乗検定を用いた. FMD に影響する因子の多変量解析には, 一般化線形モデル (Generalized Linear Model) を用い, モデルの構築に際しては最初に仮説に基づく強制投入法とし, その後 p 値に基づくステップワイズ法によって有意な変数からなる最終モデルを得た. 説明変数は必要に応じて対数変換した. 二値変数を結果変数として関連する因子を検討する場合に二項ロジスティック回帰を用い, この場合には説明変数の対数変換は行わなかった. 解析には SPSS version 15.0 を用い, 統計学的に $p < 0.05$ を有意とみなした.

III. 結 果

1. 対象

FMD 検査を実施した 242 名のうち, 入院直後の甲状腺ホルモン検査において甲状腺機能低下症または潜在性甲状腺機能低下症と診断されたものが 22 名あった. 甲状腺機能異常患者では FMD 値が有意に影響を受けることが報告されているため^{9, 10)}, これらの患者を解析から除

外した. さらに酸化ストレスマーカー検査など必要な検査データの欠損例, ステロイドや抗がん剤を検査時に投与されていたものを除き, 最終的には合計 202 名を解析対象とした. 糖尿病薬や降圧薬等の使用については除外の対象とはしなかった.

前述のように研究時期によって検査条件が異なるため, 対象者の基礎データを検査条件 (空腹時, 随時) に分けて表 1 に示す. FMD 値は午後に検査した群 (随時検査群) に比べて空腹時で実施した群の方が, 対数化 FMD 値を用いた t 検定において有意に高かった ($p = 0.036$). 空腹時検査群と随時検査群とではほかに, 男女比・脂質異常症を有する者・糖尿病神経障害を有する者の頻度が有意に異なっていた. 血糖コントロール状態 (HbA1c, 血糖日内変動の平均値および SD 値) とインスリン分泌能を表す C ペプチドインデックスについては 2 群では有意差はなく, 脂質代謝データについては中性脂肪が空腹時検査群で高い傾向を見たものの有意差はなかった. LDL- コレステロールは随時検査群で有意に高かった. 降圧薬の使用頻度には差はなかった. 糖尿病薬については, インスリン治療中の患者の頻度には有意差はなかったが, チアゾリジン薬の内服については随時検査群の方が有意に頻度は少なかった. DPP4 阻

表 1. 患者背景

項目	空腹時検査群 (n=107)	随時検査群 (n=95)	p 値
女性 (n)	30	39	0.036
年齢 (year)	56.3 ± 13.9	57.0 ± 15.2	0.754
糖尿病罹病期間	8 (2-16)	7 (2-14)	0.473
Ccr (24hr) (ml/min/1.73m ²)	88.4 ± 35.5	99.9 ± 38.7	0.029
HbA1c (%)	10.1 ± 2.14	10.2 ± 2.29	0.652
血糖日内変動平均 (mg/dl)	210.7 ± 71.9	208.5 ± 65.9	0.826
血糖日内変動SD (mg/dl)	47.8 ± 16.7	45.8 ± 16.8	0.396
Cペプチド Index	1.06 (0.66-1.54)	0.92 (0.53-1.52)	0.457
LDL コレステロール (mg/dl)	103.8 ± 33.0	115.2 ± 34.6	0.018
HDL コレステロール (mg/dl)	45.0 ± 12.0	47.0 ± 12.3	0.258
中性脂肪 (mg/dl)	138 (94-183)	116 (91-153)	0.069
糖尿病家族歴 (n)	65	56	0.453
高血圧症 (n)	80	72	0.499
脂質異常症 (n)	93	69	0.009
喫煙 (n) 過去	29	23	0.528
現在	42	32	
飲酒歴あり (n)	69	58	0.36
冠動脈疾患あり (n)	14	12	0.547
脳卒中既往あり (n)	7	7	0.517
BMI (kg/m ²)	26.8 ± 5.6	27.5 ± 6.9	0.438
腹囲 (cm)	93.7 ± 15.3	94.7 ± 15.9	0.652
内臓脂肪面積 (cm ²)	168.2 ± 71.5	161.4 ± 79.2	0.523
皮下脂肪面積 (cm ²)	188.0 ± 108.1	218.3 ± 140.7	0.086
肝脾 CT 値比	1.14 (0.94-1.29)	1.15 (0.98-1.29)	0.575
NAFLD (n)	47	38	0.337
高感度 CRP (mg/L)	0.066 (0.034-0.218)	0.116 (0.044-0.269)	0.136
メタボリックシンドローム (n)	75	57	0.087
レプチン (ng/ml)	6.6 (3.6-13.8)	6.0 (3.7-16.8)	0.946
アディポネクチン (μg/ml)	2.2 (1.27-4.22)	2.3 (1.42-4.23)	0.795
尿中 8 イソプロスタニン (pg/mgCr)	205 (151-295)	120 (95-174)	< 0.001
尿中 8-OHdG (ng/mgCr)	8.9 (7.2-11.6)	9.9 (7.9-13.7)	0.041
MDA-LDL (U/L)	126.3 ± 41.5	141.9 ± 53.5	0.021
糖尿病網膜症 (n)			
なし	59	58	0.697
非増殖網膜症	30	23	
増殖網膜症	18	14	
糖尿病腎症 (n)			
1期	56	65	0.119
2期	34	19	
3期	14	8	
4期	3	3	
糖尿病神経障害 あり (n)	61	35	0.004
径変化率 (FMD) (%)	5.1 (2.7-7.3)	4.4 (2.2-6.3)	0.064
対数化 FMD	0.75 ± 0.25	0.67 ± 0.26	0.036
検査時最高血圧 (mmHg)	130.4 ± 17.8	133.4 ± 19.9	0.265
検査時最低血圧 (mmHg)	79.0 ± 10.4	80.4 ± 11.9	0.364
検査時脈拍数 (/分)	67.3 ± 10.4	70.4 ± 11.0	0.045
ACE / ARB 薬あり (n)	51	38	0.17
Ca拮抗薬あり (n)	37	23	0.072
インスリン治療 (n)	65	55	0.394
DPP-4 阻害薬 (n)	47	24	0.004
チアゾリジン薬 (n)	16	2	0.001
スタチン治療 (n)	44	32	0.173
baPWV 左右平均 (cm/秒)	1563.0 ± 351.7 #1	1529.4 ± 316.4 #4	0.486
ABI 左右平均 (%)	1.15 (1.105-1.2) #2	1.12 (1.08-1.185) #5	0.094
冠動脈石灰化スコア (AU)	18.5 (0-240.25) #3	9 (0-487) #6	0.61

データは (n) もしくは平均 ± SD, 中央値 (IQR;inter-quartile range) で表示

"Ccr, Creatinine Clearance; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; MDA-LDL, malondialdehyde-LDL; ACE/ARB, angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; ABI, ankle-brachial index.

#1 n=106 #2 n=107 #3 n=94 #4 n=90 #5 n=91 #6 n=88"

害薬の内服は、空腹時検査群で有意に頻度が多かった。喫煙歴と飲酒歴について有意差はなかった。心血管イベントの既往については、冠動脈疾患・脳卒中とも発症頻度に有意差はなかった。肥満関連因子について、BMI、腹囲、CTで計測された脂肪面積には有意差はなかった。高感度CRPについては、随時検査群のほうがやや高い傾向を見たもののやはり有意差はなく、メタボリックシンドロームの頻度、レプチンと高分子量アディポネクチンについても有意差はなかった。酸化ストレスマーカーについては、尿中8イソプロスタンが空腹時検査群において有意に高かった。

なお本研究の主たる曝露因子である肥満関連因子について一般に性差のあることが知られているが、本研究対象者においては、内臓脂肪面積は男女差を認めなかったものの、皮下脂肪面積は女性の方が有意に男性よりも大きく(男性 vs 女性, $173.81 \pm 109.29 \text{ cm}^2$ vs $257.09 \pm 135.7 \text{ cm}^2$, $p < 0.0001$)、レプチンも女性の方が有意に高かった[男性 vs 女性, 4.7 ng/ml (IQR 3.25 - 7.9) vs 14.6 ng/ml (IQR 7.2 - 25.3), $p < 0.001$]。アディポネクチンについても女性の方が有意に高値であった[男性 vs 女性, $2.11 \mu\text{g/ml}$ (IQR 1.16 - 3.25) vs $2.8 \mu\text{g/ml}$ (IQR 1.74 - 4.51), $p = 0.015$]。

2. FMD, 肥満関連因子, 酸化ストレスマーカーの間の単相関

表2に対数化FMD値とBMI, 内臓脂肪面積, 皮下脂肪面積, 対数化肝脾CT値比, 対数化レプチン, 対数化アディポネクチン, MDA-LDL, 対数化尿中8イソプロスタン, 対数化尿中8-OHdGとこれらの間のPearson積率相関係数を示す。Spearmanの順位相関係数についても同様に計算したが皮下脂肪面積を除いていずれもPearson積率相関係数と同様の結果であった(データ省略)。対数化FMDは年齢と負の相関を示す一方、BMIおよび対数化レプチンとは強い正の相関を示した。これは

表2. 対数化FMDと肥満関連因子, 酸化ストレスマーカー, 大血管障害の間の単相関

因子	対数化FMD	
	Pearson 相関	p 値
年齢	- 0.193	0.006
HbA1c	0.022	0.758
血糖日内変動平均	0.054	0.446
血糖日内変動 SD	- 0.095	0.178
BMI	0.183	0.009
内臓脂肪面積	0.132	0.062
皮下脂肪面積	0.163	0.021
対数化レプチン	0.188	0.007
対数化アディポネクチン	- 0.073	0.303
対数化肝脾 CT 値比	- 0.228	0.001
対数化尿中 8 イソプロスタン	0.107	0.129
対数化尿中 8-OHdG	- 0.115	0.104
MDA-LDL	0.003	0.962
LDL コレステロール	- 0.018	0.804
HDL コレステロール	0.008	0.909
対数化高感度 CRP	0.093	0.188
IMT 左右平均	- 0.246	0.001
baPWV 左右平均	- 0.118	0.101
冠動脈石灰化スコア (*)	- 0.204	0.006

Pearson の積率相関係数 (*) Spearman の順位相関係数

MDA-LDL, malondialdehyde-LDL; LDL, low density lipoprotein;

HDL, high density lipoprotein; IMT, Intia Media Thickness;

baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity.

Morioka らによる肥満合併2型糖尿病患者における成績と合致していた¹¹⁾。本研究においてはさらに、FMDが皮下脂肪面積と正の相関を示し、内臓脂肪面積とは相関を示さなかった。また対数化肝脾CT値比と対数化FMDは予想に反して有意な負の相関係数を示した。このことは、画像診断上の脂肪肝の程度が強いほどFMD値が良好であったことを意味する。一方、対数化FMD値は血糖コントロール指標であるHbA1c, 血糖日内変動の平均血糖値, その変動指標であるSD値とは相関しなかった。

肥満関連因子の間の相関係数を表3に示す。肥満関連因子はお互いに有意に相関をもってい

表 3. 肥満関連因子間の相関係数

	BMI	内臓脂肪面積	皮下脂肪面積	対数化肝脾 CT 値比	対数化レプチン	対数化アディポネクチン
BMI	1	0.672 #1	0.896 #1	- 0.403 #1	0.753 #1	- 0.252 #1
内臓脂肪面積		1	0.566 #1	- 0.386 #1	0.585 #1	- 0.317 #1
皮下脂肪面積			1	- 0.387 #1	0.802 #1	- 0.170 #2
対数化肝脾 CT 値比				1	- 0.346 #1	0.340 #1
対数化レプチン					1	- 0.160 #2
対数化アディポネクチン						1

Pearson の積率相関係数

#1 p<0.001 #2 p<0.01 #3 p<0.05

表 4. 酸化ストレスマーカーと血糖関連の相関係数

	対数化 FMD	対数化尿中 8 イソプロスタノール	対数化尿中 8-OHdG	MDA-LDL	HbA1c	血糖日内変動平均	血糖日内変動 SD
対数化 FMD	1	0.107	- 0.115	0.003	0.022	0.054	- 0.095
対数化尿中 8 イソプロスタノール		1	0.125	- 0.112	0.077	0.153#3	0.175#3
対数化尿中 8-OHdG			1	- 0.091	0.157#3	0.24#2	0.086
MDA-LDL				1	0.092	0.133	- 0.073
HbA1c					1	0.558#1	0.319#1
血糖日内変動平均						1	0.497#1
血糖日内変動平均 S D							1

Pearson の積率相関係数

#1 p<0.001 #2 p<0.01 #3 p<0.05

た。酸化ストレスマーカーと血糖関連の相関係数を表 4 に示す。尿中 8 イソプロスタノールは血糖日内変動の SD 値との間に正の相関を認め、血糖日内変動 7 回測定の前平均レベルとの間に弱い正の相関を呈した。また、尿中 8-OHdG は、血糖日内変動 7 回測定の前平均レベルと正の相関を示し、HbA1c 値と弱い正の相関を示した。なお表 2 に示すように、一部の症例に実施した大血管障害指標としての IMT, CACS はいずれも FMD と有意な負の相関を呈した [IMT との Pearson 積率相関係数 - 0.246, p< 0.001 (n=195), CACS との Spearman 順位相関係数 - 0.204, p=0.006 (n=182)].

3. 多変量解析

内臓脂肪面積と皮下脂肪面積との比は年齢と

ともに上昇するなど、本研究の対象となる臨床指標は年齢の影響を強く受ける。また肥満関連指標はお互いに有意な相関をもつ場合が多かった。そこで、可能性のある交絡因子を調整した多変量解析を行った。モデル構築は最初仮説に基づいて構築した。前述のように検査の時期・条件によって FMD の値が有意に異なっていたため、性、年齢、検査条件、肥満関連因子のうち内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、対数化レプチン、対数化アディポネクチン、酸化ストレスマーカーのうち尿中 8 イソプロスタノール、血糖管理指標、インスリン治療の有無、内服薬のうちもっとも FMD に影響すると思われるカルシウム拮抗薬、ACE / ARB 薬、内皮機能改善作用の報告されているスタチン製剤¹²⁾、動脈硬

表 5. 対数化 FMD を目的変数とした多変量解析

説明変数	強制投入法		ステップワイズ法	
	B (95%信頼区間)	p 値	B (95%信頼区間)	p 値
性 (男性)	-0.082 (-0.159-0.071)	0.449		
年齢	-0.103	0.278		
空腹検査	0.168	0.048	0.158	0.018
内臓脂肪面積	0.097 (0.000-0.001)	0.348		
皮下脂肪面積	-0.070 (-0.001-0.000)	0.603		
対数化肝脾 CT 値比	-0.159 (-0.671-0.002)	0.049	-0.16	0.025
対数化レプチン	0.187 (-0.072-0.315)	0.217	0.219	0.004
対数化アディポネクチン	0.053 (-0.073-0.149)	0.506		
対数化尿中 8 イソプロスタノール	-0.009 (-0.192-0.172)	0.913		
血糖日内変動平均	0.138 (0.000-0.001)	0.145		
血糖日内変動 SD	-0.094 (-0.004-0.001)	0.271		
HbA1c	-0.032 (-0.026-0.017)	0.726		
インスリン治療	-0.049 (-0.101-0.050)	0.508		
ACE / ARB 薬	-0.151 (-0.164- -0.009)	0.08	-0.25	0.001
Ca 拮抗薬	-0.118 (-0.153-0.021)	0.138		
スタチン薬	-0.091 (-0.131-0.035)	0.255		
喫煙歴 なし	(referent)			
過去	0.018 (-0.092-0.114)	0.832		
現在	0.054 (-0.070-0.129)	0.558		
糖尿病罹病期間	0.073 (-0.003-0.007)	0.373		

化と関連する喫煙歴, 推定糖尿病罹病期間を説明変数として一般化線形モデルの手法により対数化 FMD に関連する因子を検討した. その結果, 表 5 に示すように全体として有意な因子は検査条件と肝脾 CT 値比であった. しかしながら肥満指標は互いに強く関連しており, この仮説に基づくモデルが最適とは限らない. そこで, ステップワイズ法を用いてモデルを再構築すると, 最終モデルとして選択されたのは ACE / ARB 薬の内服, レプチン, 肝脾 CT 値比, 検査条件であった. ACE / ARB 薬の内服は FMD 値と負の関連, レプチンは正の関連, 肝脾 CT 値比は負の関連を示した. 特にレプチンは肝脾 CT 値比よりも強い関連を示した ($p = 0.004$ vs 0.025).

4. 高レプチン血症の性差

FMD に対しては, 仮説に基づく強制投入多変量調整モデルでは性差が認められず, ステッ

プワイズ法では性は最終モデルに選択されなかった. しかし, 前述のように単変量解析では皮下脂肪面積, レプチン, アディポネクチンの血中濃度に性差を認めた. そこで, レプチンを含む肥満関連因子の性差について, 多変量調整のもとで女性であることと有意に関連する因子をロジスティック回帰モデルにより解析した. 表 6 に示すように年齢を調整因子として, 肥満関連因子を投入すると, 内臓脂肪面積が小さいこととレプチンが高値であることが有意な因子であった.

IV. 考 察

1. 本研究の主たる知見

本研究は横断研究であり, 対象者の投薬状況など血管内皮機能に影響しうるものを除外してはいないため, 因果関係については結論づけることはできないが, 既報の臨床論文¹¹⁾ および

表 6. 女性であることを結果変数とした二項ロジスティックモデル

変数	オッズ比	p 値
年齢	1.052 (1.019 - 1.086)	0.002
内臓脂肪面積	0.985 (0.977 - 0.993)	< 0.0001
皮下脂肪面積	1.004 (0.999 - 1.009)	0.159
レプチン	1.159 (1.084 - 1.239)	< 0.0001
アディポネクチン	1.011 (0.887 - 1.152)	0.87
肝脾 CT 値比	0.374 (0.069 - 2.023)	0.254

基礎研究論文¹³⁾の成績を考慮すると、本研究の結果をもっとも説明する病態は、高レプチン血症がもたらす、レプチンの直接作用による血管内皮依存性の血管拡張機能改善効果である。レプチンは、従来は交感神経系の活動亢進や全身の炎症反応を介して動脈硬化を進展させる可能性が考えられていたが、ごく最近血管内皮における硫化水素産生亢進を介することで NO 非依存性血管内皮依存性の血管拡張をもたらすことが示唆された。それを裏付ける臨床研究である Morioka らの成績では¹¹⁾、レプチンは 2 型糖尿病患者でかつ肥満を呈している場合 (BMI25 以上) に限って有意に FMD と正の関連を示したが、本研究では BMI25 未満の患者も含めた結果である。しかしながら、肥満を対象にする場合のレプチン作用を解析するうえで問題となるのが、脂肪肝特に NAFLD レベルの患者が含まれる場合である。この場合、脂肪肝そのもので一般に高レプチン血症を呈するため、複数の病態の総体としての全身的なレプチンの影響を検出することになる点が問題である。Morioka らの研究においては、肥満に合併することの多い NAFLD が FMD に及ぼす影響を考慮してはいないが、本研究においては、最終モデルにおいて肝脾 CT 値比とレプチンが変数選択され、脂肪肝の程度と独立して高レプチン血症が有意に FMD を改善することが示唆された。高レプチン血症が、むしろ血管合併症に対して防御的な役割を持つ面もあることが示

唆された点が本研究から得られた知見である。

しかしながら、最終モデルの解釈には問題点がある。ヒト NAFLD において一般に FMD が低下することが報告されている³⁾が、本研究における最終モデルにおいては、レプチン濃度に独立して肝脾 CT 値比が FMD 値と負の相関を呈していた。すなわち脂肪肝の程度の強いほうが FMD 値がよいという結果であった。残念ながら本研究の範囲では、既報と逆の結果をみたそのメカニズムを十分には明らかにすることはできなかったが、一つの解釈を提示したい。従来 NAFLD の病態の存在が動脈硬化すなわち血管障害を進行させるメカニズムとしては、炎症・脂肪毒性・酸化ストレスによって、NAFLD が NASH に進行するとともに脂質代謝、糖代謝、インスリン抵抗性、フィブリンノーゲンや PAI-1 などの血液凝固系などの異常によると想定されている¹⁴⁾。すなわちこれは肝臓における代謝障害の総合的な効果で、血管系への間接的な影響と解釈される。一方で、本研究の結果を説明する可能性のあるものすなわち肝臓の脂肪蓄積と正の相関をもち、かつ血管内皮機能を改善させる因子として、我々が既存の研究を調べた範囲においてはレプチンのみがその候補であった。これらを考慮するとき、二つの因子と FMD との関連に関する一見矛盾する効果は、レプチンの血管内皮への直接的な効果が NAFLD のもたらす間接的な負の効果を上まわると考えれば説明可能である。

脂肪肝特に非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) においては、高レプチン血症を呈するとする報告と正常者と変わらないとする報告とがあり、いまだ一致を見ていないという¹⁴⁾。本研究においては、肝脾 CT 値比とレプチンは有意な負の相関を呈し、脂肪肝とレプチンレベルの強い正の相関が確認された。しかしながら、レプチンと脂肪肝の病態との関連についてはいまだに議論が多い。実験動物モデルにおいては、レプチンは抗脂肪蓄積に働く面と、

炎症を惹起し線維化を進行させるという両面の作用が報告されている¹⁴⁾。脂肪萎縮症はヒトにおいても動物モデルにおいても、しばしば高度の脂肪肝を呈し、その脂肪肝はレプチンを投与することでほぼ完全に治癒することが知られている¹⁵⁾。一方で、脂肪萎縮を伴わない脂肪肝においてレプチンは無効であるという¹⁶⁾。このように臨床研究においても動物モデルにおいてもレプチンと脂肪肝との関連については一貫した結論が得られておらず、本研究においては検査条件の異なる集団を解析しているため、今後患者背景をそろえた規模の大きい研究が必要である。

2. メタボリックシンドロームとの関連

日本人女性のメタボリックシンドローム診断基準においてはウエストの基準が他国の女性よりも10 cmほど大きく、その理由としてウエストがそれだけ大きくなると心血管疾患合併リスクを上昇させるほどの内臓脂肪蓄積に至らないためであるとされている⁸⁾。たとえば端野杜警町研究においても女性のほうが有意にレプチンレベルは高かったことが報告された¹⁷⁾。よって、高レプチン血症が肥満の性差を特徴づけるもので、冠動脈疾患リスクに関する性差をもたらす可能性を考えた。ごく最近の研究によれば、男性においても女性においても、レプチンは皮下脂肪組織由来の脂肪細胞の方が内臓脂肪組織由来のそれよりもmRNA発現量が大きいことが示されている¹⁸⁾。これらのことから、皮下脂肪優位の肥満においては、高レプチン血症の状態になりやすいことが想定される。本研究においては、内臓脂肪蓄積の性差および血中レプチン濃度の性差に関しては既報と合致するものであった。FMDに関連する因子として、ステップワイズモデルにおいて内臓脂肪面積と皮下脂肪面積、肝脾CT値比を多変量調整した場合にレプチンが独立した因子であることを証明することはできなかったが、肥満の病態に関する男女の相違点として、少なくと

も本研究対象者においては高レプチン血症が脂肪分布と独立して女性の特徴であることが示唆された。すなわち、女性の血中レプチン濃度の高いことは皮下脂肪優位の肥満以外にも女性に何らかの因子のあることが示唆された。日本人女性が男性に比して同年代であれば冠動脈疾患の発症が少ないことが知られているが、その機序として高レプチン血症による血管内皮機能改善が寄与している可能性が考えられる。しかし、本研究ではFMDに関しては女性においてわずかに値が高いものの有意差はなかった($p=0.182$)。本研究においては空腹時検査条件であるほうが有意にFMDの値が良好であったが、女性の数が空腹時検査群において有意に少なかったことが影響している可能性もあり、対象をすべて空腹時検査で統一していれば、FMD検査における男女差が明確になった可能性もある。随時検査群に限ってみると、女性のほうがFMD値がよい傾向であった($p=0.054$)。これらの点については、やはり背景が均一でより標本数の大きな研究を行う必要があり、また現在脂肪萎縮症の治療薬としてメトレプチンが入手可能であることから、これを用いた介入的研究を行うことも考えられる。

3. レプチン抵抗性の問題

本研究で認められた高レプチン血症について、実際にレプチンがそれに見合って過剰に作用発現しているかどうかについては本研究では検討できていない。一般に肥満者においてはレプチン抵抗性があるといわれ、高レプチン血症を呈するにもかかわらず食欲は抑制されない¹⁹⁾。しかしながら、たとえばインスリン抵抗性という病態を考える場合、肝や筋といったブドウ糖取り込みの主要臓器において抵抗性のある結果高インスリン血症を呈するわけであるが、その高インスリン血症が他の臓器においてはインスリンの過剰作用をもたらすという病態も知られており²⁰⁾、同様の機序によって血管内皮においては高レプチン血症による血管拡張

反応の増強が実際に存在する可能性があると考ええる。これについても、今後の検討が必要である。

4. アディポサイトカインと動脈硬化について

また、善玉アディポサイトカインとして知られるアディポネクチンについては、本研究ではFMDとの有意な関連は認められなかった。アディポネクチンは血管平滑筋増殖抑制や接着分子発現抑制、抗炎症作用を介して抗動脈硬化作用をもつといわれている²¹⁾が、本研究において検出したところの血管内皮の機能的改善とは無関係であることが示唆される。一方レプチンについては、前述のように動脈硬化を促進する可能性が考えられていた。実際、肥満と動脈硬化との関連は確立されており、血管内皮は粥状硬化が起こる起点すなわちコレステロールが血管壁に入り蓄積する門戸として重要であるが、今回我々が検出したのは血管内皮へのレプチンの直接作用であって、動脈硬化への間接作用とは異なるものであると考える。FMDとIMTは実際負の相関を呈しており、高レプチン血症の直接作用として内皮機能が改善する部分があったとしても、長期的な肥満の効果としての動脈硬化の促進が避けられるわけではないので、本研究の所見は肥満による慢性的高レプチン血症を許容するものではない。

5. 酸化ストレスや血糖変動

酸化ストレスマーカーとして尿中8イソプロスタン、尿中8-OHdGとMDA-LDLはFMDとの関連を示さなかった。単相関で検討した場合にMDA-LDLは肥満の指標とは正の関連を示した。酸化ストレスそれ自体がFMDを改善することは考えにくく、他の因子特に肥満関連因子との交絡を見ている可能性が考えられ、多変量調整モデルでは最終的に有意ではなくなった。また血糖変動が酸化ストレスマーカーを増加させることが報告されている²²⁾が、本研究においては血糖日内変動のSD値と尿中8イソプロスタンに正の相関を示した。また、血糖日

内変動の平均レベルと正の相関もしくは相関する傾向を呈した(表4)。一方、尿中8-OHdGは、HbA1c値と正の相関を示した。これら単変量解析は慢性高血糖あるいは血糖の急峻な変動による酸化ストレス仮説に合致する。本研究においては持続血糖モニターデータが不足したため解析することができず、検出感度が不十分だった可能性はあるものの、多変量調整モデルの結果からは、血糖変動幅や慢性高血糖という血糖管理指標がFMDを悪化させる可能性については否定的であった。2型糖尿病患者において、FMDに影響する因子は極めて多岐にわたるため、横断的研究では血糖変動の影響を検出するのは困難と考えられる。今後は介入研究の形で、血糖変動指標を改善した時にFMD値がどう変化するかの前後比較が必要と考える。

6. 降圧薬の影響

最終モデルにおいて、ACE/ARB薬とCa拮抗薬の内服はむしろFMDと負の関連があった。一つにはこれらを内服している患者がすでに高血圧や糖尿病腎症など大血管障害のハイリスク状態にあってFMD値が低い結果であって、因果の逆転を見ている可能性がある。もう一点は、薬剤内服によって血管拡張の基礎レベルが上昇し、血流依存性反応の反応幅が結果として小さくなるように修飾された可能性である。血管内皮依存性の血管拡張反応はNO依存性経路と非依存性経路を介する反応であるが、降圧薬は血管平滑筋に直接作用して弛緩作用を発現するため、これらの薬剤の効果のもとでは血管内皮を介する間接的作用を検出するFMDの反応の振幅が小さくなってしまった可能性も考えられる。この点では、ニトログリセリン依存性血管内皮非依存性拡張反応(NMD)を行って最大血管拡張値を得たうえで、FMDの大きさを補正して検討するなどの試みが必要であったと思われる。

7. 本研究の限界

本研究の最大の問題点としては、午後の随時

検査であったものが解析対象 202 名中 95 名と半数近くを占めることが挙げられる。さらに研究期間内に入院した 2 型糖尿病患者の全例には FMD 検査を実施できていないため、そもそもの集団に偏りがある可能性がある。実際、空腹時検査群と随時検査群との間にいくつか有意な背景因子の差があり、FMD 値は随時検査群に比べて空腹時で実施した群の方が、対数化 FMD 値を用いた t 検定において有意に高かった。また、検査者の経験が増えてから空腹時検査に移行したことが、空腹時検査群と随時検査群との差をもたらした可能性がある。また、問題となるのはこの両群間で女性の頻度・脂質異常症の頻度に有意な差を認めた点である。動脈硬化の程度と FMD とが負の関連を示しており、脂質異常症の頻度差が FMD に影響していることは否定できない。本研究では前述のとおり、ニトログリセリン負荷による血流非依存性血管拡張反応テストを実施していないが、Maruhashi らによると、心血管イベント発症以前の患者であれば、FMD 検査結果だけで感度特異度とも良好に血管障害を評価できることが報告されている²³⁾。本研究はまた、日本の中でも肥満者の割合のトップクラスに高い地域での研究であるため、日本人一般に敷衍できるかどうかについてはさらに大きな規模の研究を必要とする。最後に、血管内皮機能に影響を与える薬剤の使用頻度についても空腹時検査群と随時検査群とで複数の薬剤で有意な差がある。特

に DPP4 阻害薬は空腹時検査群で有意に使用頻度が高い。インクレチンは血管内皮細胞において NO の産生を増加させることで血管内皮弛緩反応を改善させ、また PAI-1 や VCAM-1 の発現を増加させることにより抗炎症作用を発揮する²⁴⁾。さらに食後高血糖や終末糖化産物 (advanced glycation end products : AGEs) により誘導された酸化ストレスの発現を抑制する²⁵⁾。またスタチン製剤も血管内皮細胞の一酸化窒素合成酵素の発現を増加し、NO の産生を高め、血管を弛緩させる²⁶⁾。最終モデルではそれを調整できていない点が挙げられる。

V. 結 語

以上、本研究においては高レプチン血症が FMD 値と正の相関を示し、同様に高レプチン血症を呈するといわれる脂肪肝と独立して関連することが示唆された。それは現在まで報告されたレプチンの血管内皮機能改善作用に合致するものであるが、研究デザインに限界があり、今後検査条件などをより厳格に制御しサンプルサイズを大きくした研究や、治療用レプチンを用いた介入的研究が必要である。

利益相反：著者には開示すべき利益相反はない。

References

- 1) **Ceriello A**: Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* **54**, 1-7, 2005.
- 2) **Risso A, Mercuri F, Quagliari L, et al.**: Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **281**, E924-E930, 2001.
- 3) **Fargion S, Porzio M and Fracanzani AL**: Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. *World J Gastroenterol* **20**, 13306-13324, 2014.
- 4) **Rachakonda VP, Reeves VL Aljammal J, et al.**: Serum autotaxin is independently associated with hepatic steatosis in women with severe obesity. *Obesity* **23**, 965-972, 2015.
- 5) **Yamada T, Itoi T, Kiuchi Y, et al.**: Proliferative diabetic retinopathy is a predictor of coronary artery disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **96**, e4-e6, 2012.

- 6) **Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, et al.:** A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Inv* **6**, 242-246, 2015.
- 7) 日本糖尿病学会: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013, 2 版, p.117, 南江堂, 東京, 2013.
- 8) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* **94**, 188-203, 2005.
- 9) **Guang-da, Hong-yan C and Xian-mei Z:** Changes in endothelium-dependent arterial dilation before and after subtotal thyroidectomy in subjects with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* **61**, 400-404, 2004.
- 10) **Napoli R, Guardasole V, Zarra E, et al.:** Impaired endothelial- and nonendothelial-mediated vasodilation in patients with acute or chronic hypothyroidism. *Clin Endocrinol* **72**, 107-111, 2010.
- 11) **Morioka T, Emoto M, Yamazaki Y, et al.:** Leptin is associated with vascular endothelial function in overweight patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* **13**, article 10, 2014.
- 12) **Takemoto M and Liao JK:** Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **21**, 1712-1719, 2001.
- 13) **Jamroz-Wisniewska A, Gertler A, Solomon G, et al.:** Leptin-induced endothelium-dependent vasorelaxation of peripheral arteries in lean and obese rats: role of nitric oxide and hydrogen sulfide. *PLOS ONE* **9**, e86744, 2014.
- 14) **Polyzos SA, Kountouras J and Mantzoros CS:** Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Metabolism* **64**, 60-78, 2015.
- 15) **Reitman ML:** Leptin in the liver: a toxic or beneficial mix? *Cell Metab* **16**, 1-2, 2012.
- 16) **Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, et al.:** Leptin's Role in Lipodystrophic and Nonlipodystrophic Insulin-Resistant and Diabetic Individuals. *Endocrine Rev* **34**, 377-412, 2013.
- 17) **Takizawa H, Ura N, Saitoh S, et al.:** Gender difference in the relationships among hyperleptinemia, hyperinsulinemia, and hypertension. *Clin Exp Hypertens* **23**, 357-368, 2001.
- 18) **Zhang Y, Zitsman JL, Hou J, et al.:** Fat cell size and adipokine expression in relation to gender, depot, and metabolic risk factors in morbidly obese adolescents. *Obesity* **22**, 691-697, 2014.
- 19) **Zhou Y and Rui L:** Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med* **7**, 207-222, 2013.
- 20) **Samuel VT and Shulman GI:** Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* **148**, 852-871, 2012.
- 21) **Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al.:** Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* **100**, 2473-2476, 1999.
- 22) **Monnier L, Mas E, Ginet C, et al.:** Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* **295**, 1681-1687, 2006.
- 23) **Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, et al.:** Nitroglycerine-induced vasodilation for assessment of vascular function: a comparison with flow-mediated vasodilation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **33**, 1401-1408, 2013.
- 24) **Nakamura K, Oe H, Kihara H, et al.:** DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor equally improve endothelial function in patients with type 2 diabetes: EDGE study. *Cardiovasc Diabetol* **13**, article 110, 2014.
- 25) **Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al.:** Sitagliptin augments protective effects of GLP-1 against advanced glycation end product receptor axis in endothelial cells. *Horm Metab Res* **43**, 731-734, 2011.
- 26) **Mason RP, Corbalan JJ, Jacob RF, et al.:** Atorvastatin enhanced nitric oxide release and reduced blood pressure, nitroxidative stress and rantes levels in hypertensive rats with diabetes. *J Physiol Pharmacol* **66**, 65-72, 2015.

A potential relationship between flow-mediated
dilatation and serum leptin levels in
patients with type 2 diabetes

Riyuki NAKAGAWA¹⁾, Yoshihiko TAKAHASHI¹⁾,
Tomomi MURAI¹⁾, Satoshi YASHIRO¹⁾, Rieko NAKANO¹⁾,
Kan NAGASAWA¹⁾, Takashi KAJIWARA¹⁾, Noriko TAKEBE¹⁾,
Jo SATOH²⁾ and Yasushi ISHIGAKI¹⁾

¹⁾Division of Diabetes and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Iwate Medical University, Morioka, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, NTT-East Tohoku Hospital, Sendai, Japan

(Received on January 15, 2016 & Accepted on February 5, 2016)

Abstract

Endothelium-dependent vascular relaxation is known to be defective in patients with type 2 diabetes. We conducted a cross-sectional study on the relationship between flow-mediated dilatation (FMD) and glycemic control, oxidative stress, and obesity-related factors among 202 in-patients with type 2 diabetes in our hospital department. Of those analyzed, 107 patients experienced the test in a fasting state. Unexpectedly, FMD values were negatively associated with liver-spleen CT value ratio (LSR), but positively associated with serum leptin levels. In generalized linear model analysis including potential confounders such as visceral and subcutaneous fat areas, LSR was significantly

associated with FMD. When multivariate analysis with the stepwise reduction method was employed, however, the final model included leptin, LSR, and angiotensin II blockades as significant factors associated with FMD. Importantly, leptin had a stronger association with FMD than LSR did. Furthermore, women were more hyperleptinemic than men. FMD has been reported to impair FMD, but it often accompanies hyperleptinemia. Endothelium-dependent nitric oxide-independent vascular relaxation has recently been reported as a novel function of leptin. Taking these factors into consideration, leptin might have a beneficial role in vascular function, especially in women.
