

2型糖尿病患者の安静時エネルギー消費量に及ぼす DPP-4阻害薬の影響

著者名	塚原 丘美, 岡田 巳紀, 立花 詠子, 渡邊 源市
雑誌名	名古屋栄養科学雑誌
号	1
ページ	63-69
発行年	2015-03
URL	http://doi.org/10.15073/00000814



《原著》

2型糖尿病患者の安静時エネルギー消費量に及ぼす DPP-4阻害薬の影響

塚原丘美¹ 岡田巳紀² 立花詠子¹ 渡邊源市²

要旨

近年、2型糖尿病患者の経口血糖降下薬として dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) 阻害薬が使用されるようになった。われわれは、これまでの研究で、2型糖尿病患者に対するスルフォニル尿素薬 (SU 薬) 療法は安静時エネルギー消費量 (REE) を低下させることを明らかにした。しかしながら、DPP-4 阻害薬も SU 薬と同様にインスリン分泌を促進する薬剤であり、REE を低下させる可能性がある。そこで、2型糖尿病患者の REE に及ぼす DPP-4 阻害薬の影響について検討した。

糖尿病内科クリニックを受診した2型糖尿病患者125名を対象とした。REE は間接カロリーメーターを用いてマスク方式にて測定し、群間の比較には、実測値を Harris-Benedict の式を基に算出した基礎エネルギー消費量 (BEE) に対する増減パーセント (%BEE) として評価した。服用している経口血糖降下薬の種別で %BEE に違いがあるか検討した。

その結果、同一の患者で比較した場合、DPP-4 阻害薬の服用による影響はみられなかった。SU 薬を服用している患者の %BEE は食事療法のみの患者に比べて有意に低下したのに対し、DPP-4 阻害薬を服用している患者の %BEE は食事療法のみの患者及びその他の薬物を服用している患者と差はみられなかった。以上のことから、DPP-4 阻害薬は SU 薬のように REE を低下させる可能性は低いことが示唆された。

索引用語：安静時エネルギー消費量、DPP-4 阻害薬、インクレチン、2型糖尿病

序論

2型糖尿病は、インスリン分泌の不足とインスリン抵抗性の亢進によって、継続的な高血糖をきたす疾患である。治療の原則は合併症予防のための血糖コントロールであり、食後の高血糖に対しては食事量の制限と食後高血糖改善薬である α -グルコシターゼ阻害薬 (α -GI 薬) などが使用される。インスリン抵抗性に対しては食事療法と運動療法によるウェイトコントロールが中心に行われるが、チアゾリジン薬 (TZD 薬) やビグアナイド薬 (BG 薬) などのインス

リン抵抗性改善薬も使用される。インスリン分泌能の低下に対してはスルフォニル尿素薬 (SU 薬) やフェニルアラニン誘導体薬などのインスリン分泌促進薬が使用される¹⁾。

しかしながら、インスリンやインスリン分泌促進薬による血糖コントロールは、血糖値の低下と引きかえに体重を増加させることが指摘されており、DCCT^{2, 3)} (Diabetes Control and Complications Trial) や WESDR⁴⁾ (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) などのインスリン強化療法に関する大規模調査研究でも報告されている。経口血糖降下薬につ

¹名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科

²健翔会わたなべ内科クリニック

いても、以前より、2型糖尿病患者に対してSU薬を使用した場合、血糖値は改善するものの体重が増加してしまう場合があると報告されていた^{5, 6)}。体重増加はインスリン抵抗性を促進させ、そのために投与薬剤の増加につながり、さらなる体重増加を引き起こすという悪循環が生じる。われわれは、その体重増加の原因の一つとして、安静時エネルギー消費量 (REE) が低下していることが関与すると考えている。われわれは、これまでの研究において、インスリン療法やSU薬の服用によって2型糖尿病患者のREEが低下することを明らかにした⁷⁻⁹⁾。これは、薬物療法によって血中インスリン濃度が高く保持されてしまうことにより、インスリンの生理作用からREEが低下すると推測される。

一方、血糖コントロールに対する新薬としてインクレチン関連薬が開発され¹⁰⁾、2009年より日本でも承認、販売されるようになった。インクレチンとは、食事摂取に伴って小腸から分泌され、血糖値の上昇とともに膵臓β細胞からのインスリン分泌を促進するとともに、膵臓α細胞からのグルカゴン分泌を抑制することで血糖の低下にはたらく消化管ホルモンであり、血糖依存的に作用する。現在、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) と glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) の2種類が知られている。インクレチンは dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) により速やかに分解され不活性化される。現在はGLP-1アナログ製剤とDPP-4阻害薬が多種販売され、低血糖が起きにくいインスリン分泌促進薬として多くの2型糖尿病治療に使用されている。特にDPP-4阻害薬の使用が急増している。

インクレチン関連薬はSU薬とは異なり、血糖依存的にインスリンの分泌を促進するため、必要以上に血中インスリン濃度を高めることはない。そのためREEに影響を及ぼしにくいと考えられるが、インスリン分泌を促進する薬剤であるという点ではSU薬と同様である。したがって、インクレチン関連薬も食後に血中インスリン濃度を高め、SU薬と同様に全身のエネルギー代謝に影響を与えている可能性がないとは言いきれない。そこで、インクレチン関連薬

がREEに影響を与えるか検討した。

方法

対象者

平成23年4月から平成23年10月の期間に糖尿病内科クリニックを受診した2型糖尿病患者125名を対象にREEを測定した。インスリン療法を行なっておらず、またDPP-4阻害薬とSU薬を併用して服用していないことを条件とした。さらに、本研究ではHarris-Benedictの式より算出したBEEを基準に用いるために、BMIが25 kg/m²未満の肥満でないこともエントリーの条件とした。研究内容は名古屋学芸大学研究倫理委員会によって承認され、対象者に研究内容を十分に説明し、同意を得て測定を行なった。

安静時エネルギー消費量 (REE) の測定

医師 (糖尿病専門医) の指示・監督の下で、栄養食事指導時に間接カロリーメーター (電子スパイロメーター エアロモニタ AE-300S: ミナト医科学株式会社) を用いてREEをマスク式にて測定した。REEを測定するにあたっては、できる限り時間をかけて一定の呼吸量に安定させた。測定前には30分間以上の安静を保ち、呼吸換気量が安定してから測定を開始し、開始12分より15分の3分間の平均値をREEとした。また間接カロリーメーター測定の前に、身体計測と血液検査を行い、BMI及びグリコヘモグロビンA1c (HbA1c) を測定した。

研究プロトコール

本研究期間中にDPP-4阻害薬の単独服用を開始し、前回測定時に食事療法のみであった患者で、かつその間の年齢差2歳以下、体重の増減が5 kg未満である6名を抽出し、患者ごとのREE変化を対応のあるt検定を用いて比較検討した。

次に、125名すべてを対象として、服用している経口血糖降下薬ごとに以下に示す群分けを行った。①食事療法のみもしくはα-GI薬を服用している患者 (Diet群)、②TZD薬を服用している患者 (TZD群)、③BG薬を服用している患者 (BG群)、④SU薬またはフェニルア

ラニン誘導体薬を服用している患者 (SU 群)、⑤ DPP-4 阻害薬を服用している患者 (DPP-4 群) として振り分けた。この①から④の番号はインスリン分泌を高める作用が強い薬剤を優先して、複数の経口血糖降下薬を併用して服用している場合は、数が大きい群に振り分けた。例えば、TZD 薬と BG 薬、SU 薬を併用して服用している場合は④の SU 群に振り分けた。本研究では④と⑤の併用がないことを条件としている。この群間の比較では、性別、体格及び年齢による影響をなくす為に、Harris-Benedict の式を基に算出した基礎エネルギー消費量 (BEE) の増減パーセント (%BEE) として一元配置分散分析を用いて比較検討した。本研究では、経口血糖降下薬を単独で服用している場合 (単独服用) と、複数の経口血糖降下薬を併用して服用している患者を加えた場合 (併用服用) の2パターンで比較した。

統計解析

統計処理は、解析ソフト SPSS Base14.0J for windows を用いて、平均値の差の検定は対応のある t 検定、あるいは 3 群以上の比較には一元配置分散分析 (ANOVA) の後、Bonferroni の検定を行なった。有意確率 (p) が 0.05 未満を有意差ありとした。

結果

REE に及ぼす DPP-4 阻害薬の影響 (同一患者での比較)

DPP-4 阻害薬を単独服用している患者のインクレチン関連薬使用時とそれ以前の食事療法のみを行っていたときの REE を比較したところ、明らかな差はみられなかった (Figure 1)。BMI 及び HbA1c ともに Table 1 に示すように有意差は認めなかった。

REE に及ぼす経口血糖降下薬の影響 (群間での比較)

それぞれ食事療法あるいは単独の経口血糖降下薬を服用している患者における %BEE は、食事群と SU 群に有意な差はみられなかったものの、SU 群で低い傾向がみられた。一方、食事群と DPP-4 群の間にほとんど差はみられなかつ

た。このとき、BMI 及び HbA1c にも明らかな差は認めなかった (Figure 2、Table 2)。

しかし、この結果は被験者数が十分ではないと考えられたため、複数の経口血糖降下薬を併用して服用している患者も含めて比較したところ、SU 群は食事群に比べて %BEE が有意に低値を示した ($p < 0.05$)。それに対して、DPP-4 群は食事群及びその他 SU 薬以外の群に明らかな差はみられず、また SU 群と比較すると %BEE は高くなる傾向がみられた (Figure 3)。このとき、BMI 及び HbA1c にも明らかな差はなかった (Table 3)。

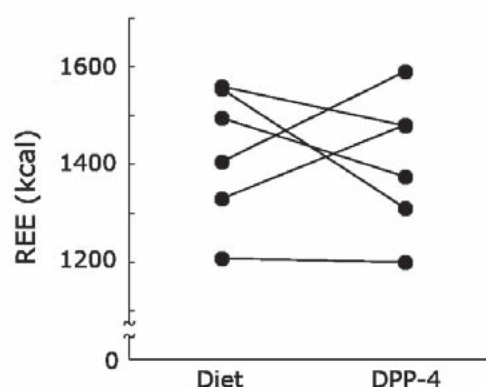


Figure 1 Effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors on resting energy expenditure in type 2 diabetic patients.

REE: resting energy expenditure, Diet: diet therapy, DPP-4: dipeptidyl peptidase-IV inhibitor therapy.

Table 1 Characteristics of subject

	Diet (6)	DPP-4 (6)
Age	60±2	61±2 *
BMI (kg/m ²)	22.8±1.9	22.7±1.9
REE (kcal)	1424±126	1400±135
HbA1c (%)	7.1 ±0.4	6.7±0.5

Number of patients is given in parentheses. Data are presented as mean ± SD. * $p < 0.05$ vs Diet, paired t-test. Diet: diet therapy, DPP-4: dipeptidyl peptidase-IV inhibitor therapy. BMI: body mass index, REE: resting energy expenditure, HbA1c: glycosylated hemoglobin.

考察

2型糖尿病患者のREEに及ぼす経口血糖降下薬の影響について検討した結果、SU群のREEはDiet群に比べて有意に低値を示したのに対し、DPP-4群のREEはDiet群とほぼ同程度であり、SU群よりも高くなる傾向が見られた。また、DPP-4群のREEは他の群と明らかな違いはみとめられなかった。

SU薬とREEの関連についてはこれまでに報告されているが、SU薬の服用によってエネルギー消費量が低下する報告^{11,12)}と低下しない報告¹³⁾が存在し、未だに一致した見解は得られていない。しかしながら、われわれが行なった先行研究⁷⁻⁹⁾ではいずれもSU薬やインスリンの使用によってREEが低下し、同一患者でそれらの影響を検討した研究⁹⁾では、その使用量が多いほどREEが低下することも認めている。これは過度の薬物使用によって高インスリン状態が続き、インスリンの生理作用から、筋肉・脂肪組織でのグルコースの取り込み促進、肝臓でのグリコーゲン合成促進と肝臓からのグルコースの放出抑制などにより、REEが減少する状態であったと推測される。このことが体重増加の一つの要因である可能性は高い。

一方、BG群のREEはDiet群と違いはなく、われわれの先行研究^{8,9)}と同じ結果となった。BG薬はその使用によって体重が減少するとする報告^{14,15)}があり、Mäkimmattilaら¹⁶⁾はBG薬の

服用によって体重が減少したのはエネルギー摂取量が低下したためで、REEに変化はなかったと報告している。しかし、Lehtovirtaら¹⁷⁾は2型糖尿病患者40名の6か月 randomized studyでBG薬の効果呼吸商(RQ)から評価したところ、BG薬は糖質酸化を増し、REEは増加傾向にあったと報告している。このようにBG薬とREEの関係については未だ明らかにされていないが、体重を増加させる薬物でないことから、REEを低下させる可能性は少ないと考えられる。

TZD薬とREEの関係のみた研究はほとんどなく、Stevenら¹⁸⁾は2型糖尿病患者48名の6か月 randomized studyによって、体重は有意に増加したが、REEに影響はなかったと報告し、この原因として水分貯留を指摘している。

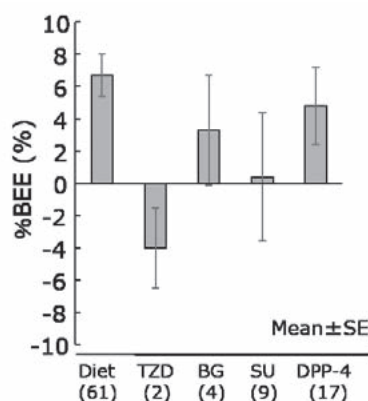


Figure 2 Effect of hypoglycemic agents on resting energy expenditure in type 2 diabetic patients. (single hypoglycemic agents)
%BEE: percentage of basal energy expenditure predicted by the Harris-Benedict equation, Diet: diet or α -glucosidase inhibitor, TZD: thiazolidine derivative, BG: biguanide agent, SU: sulfonylurea agent or phenylalanine derivative, DPP-4: dipeptidyl peptidase-IV inhibitor.

Table 2 Characteristics of subject (single hypoglycemic agents)

	Diet (61)	TZD (2)	BG (4)	SU (9)	DPP-4 (17)
Age	65±12	77±10	67±11	68±10	64±7
BMI (kg/m ²)	22.1±2.0	21.5±1.5	22.4±0.8	21.9±1.7	22.1±2.1
%BEE (%)	6.7±10.4	-4.0±12	3.3±6.8	0.4±11.9	4.8±9.8
HbA _{1c} (%)	6.4±0.7	6.9±0.7	6.4±0.5	7.3±1.2	6.9±0.6

Number of patients is given in parentheses. Data are presented as mean ± SD.
Diet: diet or α -glucosidase inhibitor, TZD: thiazolidine derivative, BG: biguanide agent, SU: sulfonylurea agent or phenylalanine derivative, DPP-4: dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, BMI: body mass index, %BEE: percentage of basal energy expenditure predicted by the Harris-Benedict equation, HbA_{1c}: glycosylated hemoglobin.

本研究における TZD 群の %BEE は低くかったが、これは被験者数が 2 例であることに加えて、他群に比べて極端に高齢であったことが 1 つの要因と考えられた。REE は骨格筋と体脂肪からなる体組成と年齢の影響を強く受ける。そのため群間の比較には、Harris-Benedict の式を基に算出した BEE の増減パーセントを用いて比較した。しかしながら、この算出式は 70 歳までを対象としており¹⁹⁾、高齢になるほど高く見積もられるとされている。そのために TZD 群の %BEE は低い値になった可能性もある。これまでのわれわれの先行研究^{8, 9)}では REE に及ぼす影響を認めていない。TZD 薬は副作用として水分貯留が確認されているため、体重の条件をマッチした研究をさらに継続する必要がある。

今回の検討では、DPP-4 阻害薬は REE に影響は与えず、%BEE は SU 群に比べると高い傾向があった。これまでの報告によると、Tan ら²⁰⁾は健康な 10 人を被験者としてグルカゴンと GLP-1 を注入しながら REE を測定したところ、グルカゴンの場合は REE が上昇したが、GLP-1 のみを注入した場合に REE は変化しなかったと報告している。また、Pannacciulli ら²¹⁾は 46 人の被験者に 75gOGTT を行なった時の血中 GLP-1 濃度とエネルギー消費量 (EE) 及び呼吸商 (RQ) を測定し、血中 GLP-1 濃度と EE は正の相関 ($r=0.410$, $p=0.004$) を示し、血中 GLP-1 濃度と RQ は負の相関 ($r=-0.400$, $p=0.007$) を示したことから、GLP-1 療法は脂肪を分解し、エネルギー消費量を増やすことで肥満症の治療に有効

である可能性を示唆している。さらに、Heruc ら²²⁾は DPP-4 阻害薬とプラセボ薬の double blind crossover study で、DPP-4 阻害薬によって REE が高くなったと報告している。本研究結果とこれらの報告より、血中 GLP-1 濃度が高くなる状態で REE は変化しないかあるいは上昇すると考えられ、少なくとも REE が低下する可能性は極めて低いと推測される。

以上のことから、2 型糖尿病患者において、SU 薬を服用している患者の REE は低下し、DPP-4 阻害薬を服用している患者の REE は変化しないと考えられた。つまり、インクレチン関連薬は SU 薬のように REE を低下させることで体重増加につながる危険性は少ないと考えられる。

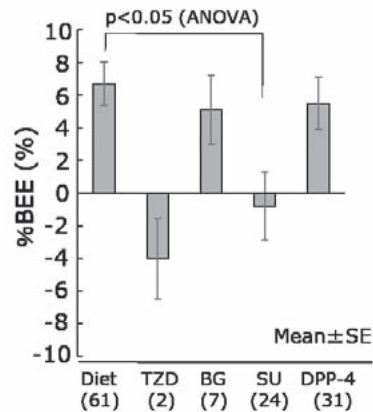


Figure 3 Effect of hypoglycemic agents on resting energy expenditure in type 2 diabetic patients.

(multiple hypoglycemic agents)

%BEE: percentage of basal energy expenditure predicted by the Harris-Benedict equation, Diet: diet or α -glucosidase inhibitor, TZD: thiazolidine derivative, BG: biguanide agent, SU: sulfonylurea agent or phenylalanine derivative, DPP-4: dipeptidyl peptidase-IV inhibitor.

Table 3 Characteristics of subject (multiple hypoglycemic agents)

	Diet (61)	TZD (2)	BG (7)	SU (24)	DPP-4 (31)
Age	65±12	77±10	67±9	69±9	65±9
BMI (kg/m ²)	22.1±2.0	21.5±1.5	22.7±0.9	21.5±2.5	22.3±2.1
%BEE (%) [*]	6.7±10.4	-4.0±3.5	5.1±5.6	-0.8±10.2	5.5±9.0
HbA _{1c} (%)	6.4±0.7	6.9±0.7	6.4±0.4	7.3±1.0	6.9±0.6

Number of patients is given in parentheses. Data are presented as mean ± SD. * $p < 0.05$, ANOVA. Diet: diet or α -glucosidase inhibitor, TZD: thiazolidine derivative, BG: biguanide agent, SU: sulfonylurea agent or phenylalanine derivative, DPP-4: dipeptidyl peptidase-IV inhibitor BMI: body mass index, %BEE: percentage of basal energy expenditure predicted by the Harris-Benedict equation, HbA_{1c}: glycosylated hemoglobin.

文献

- 1) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2014-2015. 文光堂、東京、2014.
- 2) The DCCT Research Group, Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complication trial. *Diabetes Care* 1988; 11: 567-573.
- 3) The DCCT Research Group, Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 1711-1721.
- 4) Wing RR, Klein R, Moss SE. Weight gain associated with improved glycemic control in population-based sample of subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1106-1109.
- 5) Goldner MG, Knaterud GL, Prout TE, Effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes mellitus. III. Clinical implications of UGDP results. *JAMA* 1971; 218: 1400-1411.
- 6) Chaudhry ZW, Gannon MC, Nuttall FQ. Stability of body weight in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 493-497.
- 7) 塚原丘美, 鈴木節子, 岡田希和子 他. 2型糖尿病患者の安静時エネルギー消費量に及ぼす薬剤使用の影響. *栄養学雑誌*2006; 64: p481
- 8) 塚原丘美, 鈴木節子, 岡田希和子 他. 2型糖尿病患者の安静時エネルギー消費量に及ぼす経口血糖降下薬の影響. *栄養学雑誌*2007; 65: p231.
- 9) 塚原丘美, 四本礼子, 寺田桜子 他. 2型糖尿病患者におけるインスリンおよびグリメピリド療法は安静時エネルギー消費量を低下させる. *名古屋学芸大学健康・栄養研究所年報*2009; 3: 17-23.
- 10) Nicolucci A, Rossi MC. Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes. *Acta Biomed* 2008; 79: 184-191.
- 11) Bogardus C, Taskinen M, Zawadzki J et al. Increased Resting Metabolic Rates in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of sulfonylurea therapy. *Diabetes* 1986; 35: 1-5.
- 12) Avignon A, Lapinski H, Rabasa-Lhoret R et al. Energy metabolism and substrates oxidative patterns in type 2 diabetic patients treated with sulphonylurea alone or combination with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 229-235.
- 13) Welle S, Nair KS, Lockwood D, Effect of a sulfonylurea and insulin on energy expenditure in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 593-597.
- 14) Harada S, Nonura M, Nakaya Y et al. Nateglinide with glibenclamide examination using the respiratory quotient(RQ). *J Med Invest* 2006; 53: 303-309.
- 15) Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 550-554.
- 16) Mäkimmattila S, Nikkilä K, Yki-Järvinen H et al. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 406-412.
- 17) Lehtovirta M, Forsen B, Gullstrom M et al. Metabolic effects of metformin in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2001; 18: 578-583.
- 18) Steven SR, Jonge L, Volaufova J et al. Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2005; 54: 24-32.
- 19) Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1918; 4: 370-373.
- 20) Tan TM, Field BC, McCullough KA et al. Coadministration of glucagon-like peptide-1 during glucagon infusion in humans results in increased energy expenditure and amelioration of hyperglycemia. *Diabetes* 2013; 62: 1131-1138.
- 21) Pannacciulli N, Bunt JC, Koska J et al. Higher fasting plasma concentrations of glucagon-like peptide 1 are associated with higher resting energy expenditure and fat oxidation rates in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 556-560.
- 22) Heruc GA, Horowitz M, Deacon CF et al. Effects of dipeptidyl peptidase IV inhibition on glycemic, gut hormone, triglyceride, energy expenditure and energy intake responses to fat in healthy males. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307: E830-837.

Abstract

Effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibitor on resting energy expenditure in type 2 diabetes mellitus

Takayoshi Tsukahara¹, Miki Okada², Eiko Tachibana¹, Genichi Watanabe²

Recently, dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) inhibitor has been widely used in Japan for the treatment of type 2 diabetes. We previously reported that sulfonylurea reduced resting energy expenditure (REE) in patients with type 2 diabetes. DPP-4, insulin secretagogues as well as sulfonylurea may reduce REE. Therefore, we examined the influence of DPP-4 inhibitor on REE in patients with type 2 diabetes.

REE was measured by indirect calorimetry in 125 patients with type 2 diabetes. REE was expressed as the percentage (%BEE) of basal energy expenditure predicted by the Harris-Benedict equation. We examined the influence of DPP-4 inhibitor or other oral hypoglycemic agents on %BEE in patients with type 2 diabetes.

Treatment with DPP-4 inhibitor did not influence REE. The %BEE of patients treated with sulfonylurea significantly decreased compared to patients with diet therapy. On the other hand, %BEE did not differ in the patients treated with DPP-4 inhibitor, the other glucose lowering agents, or diet therapy. These data suggest that the DPP-4 inhibitor does not reduce REE in patients with type 2 diabetes.

Keywords: resting energy expenditure (REE), dipeptidyl peptidase-IV inhibitor (DPP-4 inhibitor), incretin, type 2 diabetes

¹ School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences

² Watanabe Clinic