

## 耐糖能異常患者におけるアンジオテンシン受容体拮抗薬の アディポネクチン増加を介したインスリン抵抗性改善効果

<sup>1</sup>東京女子医科大学東医療センター内科

<sup>2</sup>元 東京女子医科大学東医療センター内科・血液浄化部

<sup>3</sup>社会福祉法人仁生社江戸川病院生活習慣病CKDセンター

<sup>4</sup>医療法人社団韮生会メディカルプラザ篠崎駅西口

ニシムラ ヒデキ サナカ ツトム  
西村 英樹<sup>1</sup>・佐中 孜<sup>2~4</sup>

(受理 平成24年5月28日)

### Plasma Adiponectin Level and Insulin Sensitivity Improve after Angiotensin II Receptor Antagonist Treatment in Patients with Impaired Glucose Tolerance

Hideki NISHIMURA<sup>1</sup> and Tsutomu SANAKA<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

<sup>2</sup>Former Affiliation; Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

<sup>3</sup>Lifestyle Disease and CKD Center, Edogawa General Hospital

<sup>4</sup>Medical Plaza of Shinozaki Station Site West

Adiponectin is an adipocyte-derived hormone that ameliorates insulin resistance and prevents diabetes mellitus (DM). Since the prevalence of DM has increased explosively in recent years in Japan, prevention of DM development is especially important in terms of preventing its complications. Impaired glucose tolerance (IGT) is considered to be a pre-diabetic stage, and patients with IGT are at high risk of developing diabetes. Several randomized controlled clinical trials have shown that angiotensin receptor blockers (ARB) prevent or delay the progression of IGT to DM, as well as prevent cardiac and renal events. Apart from RAS blockade, increasing plasma adiponectin concentration has recently been proposed to be a new mechanism by which ARB improves insulin sensitivity. Since diabetes and hypertension are commonly associated with insulin resistance as an underlying cause, the importance of ARB therapy in targeting adiponectin has to be recognized in patients with IGT.

**Key Words:** adiponectin, insulin resistance, impaired glucose tolerance, angiotensin receptor blockers

#### はじめに

糖尿病は、様々な動脈硬化、心血管疾患、腎臓病の主なリスクファクターである<sup>1)</sup>。2型糖尿病患者は我が国において増加の一途を辿っており、糖尿病の新規発症を抑制することは重要と考えられる<sup>2)</sup>。2型糖尿病は、遺伝的背景をもとに生活習慣の乱れにより発症するといわれており、耐糖能異常 (IGT)、肥満、高血圧、低 HDL 血症および糖尿病の家族歴がリスクファクターとして挙げられている<sup>3)</sup>。特に、IGT は糖尿病の前段階と考えられており、2型糖尿病への移行は年間 5.8% とされ、将来的に糖尿病に

発展する可能性が高い<sup>4)</sup>。また、IGT は心血管病のリスクファクターでもあるため、動脈硬化性疾患の罹患率と死亡率を下げるためにも重要な課題である<sup>1)</sup>。

ところで、アンジオテンシン II 拮抗薬 (ARB) は高血圧治療に幅広く使われているが、同時にインスリン感受性を改善し、心臓病や糖尿病の発症を 19~25% 予防するとされる<sup>5)6)</sup>。ARB によるインスリン抵抗性の機序は、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) の抑制、交感神経系の抑制、抗酸化ストレス機序、抗炎症反応機序などが考えられているが、新たにアディポネクチンを介する機序が検討されてい

る<sup>7)8)</sup>。

アディポネクチンは、脂肪細胞から産生される蛋白質で、その他のアディポカインと異なり、糖尿病のようなインスリン抵抗性を有する病態において低下<sup>9)</sup>、逆にアディポネクチンの投与でインスリンの感受性が改善する<sup>10)</sup>。最近、アディポネクチンの血中濃度の減少は日本人の2型糖尿病発症の独立した危険因子であると報告され<sup>11)</sup>、こうしたことからアディポネクチンにターゲットをおくことは、糖尿病や動脈硬化性疾患を減少させるのに有用である可能性がある<sup>12)13)</sup>。

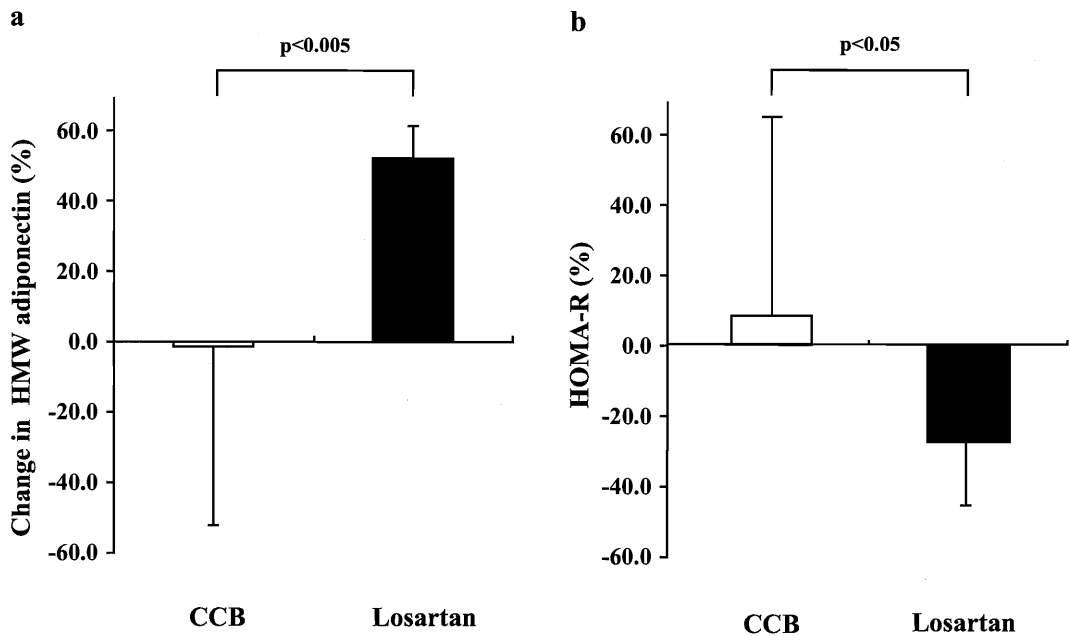
### 1. IGT からの糖尿病新規発症を抑制する必要性

我が国における2007年の国民健康・栄養調査において糖尿病が強く疑われる人は890万人、糖尿病の可能性が否定できない人は1,320万人と報告され<sup>14)</sup>、さらに年々糖尿病患者は増え続けており、現時点では1,000万人を超えていると予想されている。糖尿病の合併症を防ぐ意味においてこの爆発的な糖尿病の増加を食い止めることは、医療関係者にとって喫緊の課題といえる。そのためには糖尿病を発症するリスクのある人を早期に発見し、適切な予防手段を講じることが重要と考える。なかでもIGT患者は、10年以内にその50%が糖尿病に移行するといわれ<sup>15)</sup>、またDECODE study<sup>16)</sup>や日本のFunagata study<sup>17)</sup>の知見により、単独で心血管疾患の発症リスクを増加させることから治療介入が必須な病態といえる。このIGTは、膵臓のβ細胞が機能障害を起こすことでインスリンの初期分泌が低下・遅延する、あるいはインスリンの感受性低下を来す状態で、75g経口ブドウ糖負荷試験により空腹時血糖110mg/dl以上126mg/dl未満あるいは2時間後の血糖値が140mg/dl以上200mg/dl未満で定義される。これまでIGT患者の糖尿病への進展防止を目的とした大規模比較試験がいくつか実施されている。DPS試験では生活習慣介入によって糖尿病発症をプラセボと比較して52%減少し<sup>18)</sup>、DPP試験では生活習慣介入で糖尿病発症を58%減少、あるいはビッグアナイド薬であるメトホルミン投与によって糖尿病発症を31%減少できることを示した<sup>19)</sup>。STOP-NIDDM試験ではαグルコシダーゼ阻害剤であるアカルボースの投与により、糖尿病の新規発症を25%低下させた<sup>20)</sup>。また、日本で行われた同様の研究でもプラセボ投与群と比較して、ボグリボースの投与により糖尿病型への移行が40.5%有意に低下し、逆に正常型へ改善する人が59%であったことが示され<sup>21)</sup>、この

データをもとに保険診療が唯一可能な薬剤となっている。これらの成績から得られた重要な点は、適切な生活習慣改善が糖尿病の一次予防に最も効果的であるということと、経口血糖低下薬もこの時期から効果があることがわかった点である。

### 2. 糖尿病の発症抑制を考慮した降圧療法の必要性

経口血糖降下薬以外の薬物、特にRAS抑制薬で糖尿病の一次予防に効果があることが、様々な大規模臨床研究で明らかになってきた。そもそも高血圧と糖尿病は、インスリン抵抗性を病因の基盤とするため合併しやすく、それが心血管系イベントの発現リスクを相乗的に高める。実際、正常血圧患者に比較し高血圧患者では、3.3倍も糖尿病発症リスクが高まるとされる<sup>22)</sup>。そのため糖尿病の一次予防に効果がある降圧薬は、高血圧患者にとって単なる降圧以上の大きな福音となる。降圧療法中の糖尿病新規発症を抑制する初めてのエビデンスがHOPE試験で、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が他剤と比較し、糖尿病の発症を32%も抑制することがわかり<sup>23)</sup>、類似薬であるARBでも解析されるようになった。β遮断薬と比較したLIFE試験<sup>24)</sup>、プラセボが対照のCHARM試験<sup>24)</sup>、そしてVALUE試験<sup>24)</sup>やCASE-J試験<sup>25)</sup>ではCa拮抗薬と比較し、いずれも、ARB群が糖尿病の新規発症を有意に抑制した。さらに、ネットワーク・メタ解析という信頼性の高い方法で各種降圧薬の糖尿病発症リスクが報告され、それによると、糖尿病の発症抑制効果は、ARBで43%、ACE阻害薬で33%、Ca拮抗薬で25%だった<sup>26)</sup>。但し、これらの研究はLIFE試験(耐糖能を悪化させるβ遮断薬と比較)を除いてすべて事後解析であるため過大評価の可能性は否定できない。ところが、最近日本で行われたHIJ-CREATE試験は最初から副次評価項目に糖尿病の新規抑制が含まれており、高血圧を伴う冠動脈疾患患者において標準治療群と比較し、ARBであるカンデサルタンで63%の糖尿病発症のリスク低下を認めている点は評価される<sup>27)</sup>。さらにNAVIGATOR試験<sup>28)</sup>とDREAM試験<sup>29)</sup>では、糖尿病の発症を一次エンドポイントとしてそれぞれバルサルタンとプラセボ、ラミプリルとプラセボをIGT患者において比較したものである。前者では14%の有意な糖尿病発症リスク低下を認めしたが、後者では糖尿病の発症抑制は認めなかったものの、糖代謝は改善した。以上より高血圧症の治療は、血圧を下げるのが最も重要だが、IGT患者



**Figure** Percent changes in (a) plasma high molecular weight (HMW) adiponectin concentration and (b) HOMA-R index before and 3 months after the treatment with losartan or Ca channel blocker (CCB)<sup>39)</sup>  
Values are expressed as mean  $\pm$  SD.

では特に糖代謝に好影響を与える RAS 抑制薬は第一選択薬に入るべきだと考えられる。

### 3. ARB がインスリン感受性を改善する機序

ARB がインスリン感受性を改善する機序として一つには RAS の阻害があげられる。すなわち ARB は、グルコース輸送体 GLUT4 の細胞質から細胞膜への移動を促進させることによりアンジオテンシン II によるインスリンシグナルの阻害を改善する<sup>30)</sup>。その上、ほかの薬剤と同様に ARB は血管拡張作用により骨格筋の血流を増やし、インスリン感受性を増す<sup>31)</sup>。またその他の機序として、膵臓の  $\beta$  細胞機能の改善や細胞保護作用を有していることが考えられる<sup>32)</sup>。さらには、ARB は肝臓において中性脂肪や遊離脂肪酸 (FFA) の過剰産生を抑制し、それがインスリン感受性と関連していると考えられている<sup>33)34)</sup>。また、アンジオテンシン II は酸化ストレスを増大させ、炎症を惹起し、組織の血流量を低下させ、交感神経の刺激を介して糖代謝に悪影響を与える。さらには、インスリンの細胞内シグナル伝達を抑制し、膵臓の機能、脂肪細胞の分化を抑制する<sup>34)</sup>。ところが、最近これらに加えて別の機序として、本態性高血圧患者において低アディポネクチン血症が将来の糖尿病・メタボリック症候群の予測因子であり、RAS 阻害によるアディポネクチンの上昇がインスリン感受性を改善するという機序が推測されてい

る<sup>7)35)</sup>。

### 4. アディポネクチンはインスリン感受性と関連する

近年脂肪組織は、単なるエネルギーの貯蔵庫として機能しているのみならず、様々な液性因子を産生する内分泌器官であることが明らかになった。これらの液性因子はアディポカインと呼ばれ、その一つであるアディポネクチンは、インスリン抵抗性を促進する腫瘍壊死因子 (TNF $\alpha$ ) やレジスチンと異なり、その抗糖尿病効果および抗動脈硬化作用により善玉アディポカインとして広く認識されている<sup>12)</sup>。アディポネクチンは、主に骨格筋と肝臓において作用し、インスリン感受性を亢進させる。そのメカニズムの一つとして、アデノシン 1 リン酸 (AMP) 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の刺激による糖新生の抑制があげられる。AMPK は細胞内のエネルギーが欠乏して AMP/アデノシン 3 リン酸 (ATP) の比率が高まると活性化され、活性化された AMPK はエネルギー浪費経路を遮断し、反対に産生経路の効率を高める方向に作用する。エネルギー浪費経路とは、細胞増殖やそれに必要なタンパク・脂質合成経路であり、エネルギー産生経路とは、ミトコンドリアでの酸化的リン酸化経路で、AMPK は糖や脂質の燃焼を増加させる<sup>10)</sup>。もう一つの機序としてアディポネクチンによるベルオキシゾーム増殖剤

応答性受容体- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) の刺激を介したグルコキナーゼの抑制や脂肪酸燃焼経路の活性化, 酸化ストレスの抑制が考えられている<sup>36)</sup>. アディポネクチンの受容体は, 現在のところ二つ知られており, それぞれ AMPK はアディポネクチン受容体 (AdipoR) 1 により, PPAR $\alpha$  は AdipoR2 を介した作用によって活性化される<sup>37)</sup>. さらに最近の知見として, アディポネクチンが AdipoR1 および AdipoR2 によらず肝臓のインスリン受容体基質 (IRS) 2 を増加させ, インスリン感受性を亢進させる新しい機序も報告されている<sup>38)</sup>. 実際, 臨床において我々は, IGT 患者群においてベースラインでアディポネクチンが肥満指数 (BMI), homeostasis model assessment ratio (HOMA-R), 中性脂肪と負の相関があり, HDL コレステロールと正の相関があり, 血圧とは関係のないことを見だし<sup>39)</sup>, これらの知見は, 本態性高血圧患者における知見と一致した<sup>40)41)</sup>. また, アディポネクチンはインスリン抵抗性と関連し, 肥満, 2 型糖尿病といったインスリン抵抗性の病態で低下する<sup>42)</sup>が, IGT 患者においてもアディポネクチンはインスリン感受性と正の相関があった.

#### 5. ARB は IGT 患者においてアディポネクチン増加と同時にインスリン感受性を改善する

本態性高血圧患者と同様に IGT 患者においても, Ca 拮抗薬と比較し, ARB が有意にアディポネクチンを増加し, インスリン感受性を改善した (Figure)<sup>39)</sup>. しかしながら, RAS 阻害によるアディポネクチン上昇の機序が明らかなわけではない. 脂肪組織は, アンジオテンシン II 産生のための RAS 構成要素をすべて備えているため, Sharma らは, 局所で産生されたアンジオテンシン II が脂肪細胞の分化と増殖に関与しているとの仮説を立てている<sup>43)</sup>. すなわち, 局所の RAS 阻害により, 脂肪細胞の分化を促し, 小型の脂肪細胞を産生する. 小型脂肪細胞は, 大型の脂肪細胞に反し, アディポネクチン分泌を亢進するため, 血漿中のアディポネクチンが上昇する. しかしながら, この仮説は今のところ臨床において明らかにされているわけではない. 最近, ARB の一つであるテルミサルタンが PPAR $\gamma$  を活性化し, インスリン感受性を改善することが<sup>44)</sup>, *in vitro*, 動物実験で確認された<sup>44)45)</sup>. PPAR $\gamma$  の活性化によりインスリン抵抗性が改善される機序はまだよくわかっていないが, 脂肪細胞のリモデリングが重要と考えられている<sup>46)</sup>. 臨床的にも ARB が血漿中のアディポネクチン濃度を増加させ, PPAR $\gamma$  を介してインスリン感

受性を改善させると報告されているが<sup>47)</sup>, 今後大規模な無作為抽出試験により確認される必要がある. ちなみに, ARB がインスリン抵抗性を改善する他に膵 $\beta$ 細胞でのインスリン分泌を改善するという動物実験もあるが, 現在までのところ臨床的には証明されていない<sup>32)</sup>.

#### おわりに

血漿アディポネクチンの低下は, IGT 患者においてインスリン抵抗性と関連し, ARB は血漿アディポネクチンを増加させ, 同時にインスリン感受性を改善する. 高血圧を合併した IGT 患者においては, 糖尿病への移行を抑制する目的に ARB を積極的に使用することが重要である.

開示すべき利益相反状態はない.

#### 文 献

- 1) Donahue RP, Orchard TJ: Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* **15**: 1141-1155, 1992
- 2) Kahn CR, Weir GC, King GL et al: *Joslin's Diabetes Mellitus*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia (2004)
- 3) von Eckardstein A, Schulte H, Assmann G: Risk for diabetes mellitus in middle-aged Caucasian male participants of the PROCAM study: implications for the definition of impaired fasting glucose by the American Diabetes Association. *Prospective Cardiovascular Munster. J Clin Endocrinol Metab* **85**: 3101-3108, 2000
- 4) Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP et al: Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* **46**: 701-710, 1997
- 5) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* **359**: 995-1003, 2002
- 6) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* **363**: 2022-2031, 2004
- 7) Furuhashi M, Ura N, Higashiura K et al: Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* **42**: 76-81, 2003
- 8) Watanabe S, Okura T, Kurata M et al: The effect of losartan and amlodipine on serum adiponectin in Japanese adults with essential hypertension. *Clin Ther* **28**: 1677-1685, 2006
- 9) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 1930-1935,

- 2001
- 10) **Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al:** Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* **8**: 1288–1295, 2002
  - 11) **Daimon M, Oizumi T, Saitoh T et al:** Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care* **26**: 2015–2120, 2003
  - 12) **Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al:** Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* **116**: 1784–1792, 2006
  - 13) **Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al:** The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* **7**: 941–946, 2001
  - 14) 厚生労働省. 平成 19 年国民健康・栄養調査結果の概要について. URL : [http://www.mhlw.go.jp/toukei/kouhyo/indexkk\\_4\\_1.html](http://www.mhlw.go.jp/toukei/kouhyo/indexkk_4_1.html)
  - 15) **Simpson RW, Shaw JE, Zimmet PZ et al:** The prevention of type 2 diabetes—lifestyle change or pharmacotherapy? A challenge for the 21st century. *Diabetes Res Clin Prac* **59**: 165–180, 2003
  - 16) **DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group:** Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* **161**: 397–405, 2001
  - 17) **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* **22**: 920–924, 1999
  - 18) **Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group:** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* **344**: 1343–1350, 2001
  - 19) **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* **346**: 393–403, 2002
  - 20) **Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al:** Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. STOP-NIDDM Trial Research Group. *Lancet* **359**: 2072–2077, 2002
  - 21) **Voglibose Ph-3 Study Group:** Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* **373**: 1607–1614, 2009
  - 22) **Conen D, Ridker PM, Mora S et al:** Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Eur Heart J* **28**: 2937–2943, 2007
  - 23) **Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al:** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* **342**: 145–153, 2000
  - 24) **Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al; CHARM Investigators and Committees:** Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* **362**: 759–766, 2003
  - 25) **Fukui T, Rahman M, Hayashi K et al; CASE-J Study Group:** Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients: rationale, design, and methods. *Hypertens Res* **26**: 979–990, 2003
  - 26) **Elliot WJ, Meyer PM:** Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* **369**: 201–207, 2007
  - 27) **The HIJ-CREATE investigators:** Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the heart institute of Japan candesartan randomized trial for evaluation in coronary artery disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* **30**: 1203–1212, 2009
  - 28) **NAVIGATOR Study Group:** Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* **362**: 1477–1490, 2010
  - 29) **The DREAM trial investigators:** Effect of rosiglitazone in the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* **368**: 1096–1105, 2006
  - 30) **Katovich MJ, Pachori A:** Effects of inhibition of the renin-angiotensin system on the cardiovascular actions of insulin. *Diabetes Obes Metab* **2**: 3–14, 2000
  - 31) **Kodama J, Katayama S, Tanaka K et al:** Effect of captopril on glucose concentration. Possible role of augmented postprandial forearm blood flow. *Diabetes Care* **13**: 1109–1111, 1990
  - 32) **Shao J, Iwashita N, Ikeda F et al:** Beneficial effects of candesartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, on beta-cell function and morphology in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* **344**: 1224–1233, 2006
  - 33) **Boden G, Chen X, Ruiz J et al:** Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* **93**: 2438–2446, 1994
  - 34) **Okada K, Hirano T, Ran J et al:** Olmesartan medoxomil, an angiotensin II receptor blocker ameliorates insulin resistance and decreases triglyceride production in fructose-fed rats. *Hypertens Res* **27**: 293–299, 2004
  - 35) **Seino Y, Hirose H, Saito I et al:** High molecular weight adiponectin is a predictor of progression to metabolic syndrome: a population-based 6-year follow-up study in Japanese men. *Metabolism* **58**: 355–360, 2009
  - 36) **Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al:** Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* **278**: 2461–2468, 2003

- 37) **Yamauchi T, Nio Y, Maki T et al:** Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* **13**: 332–339, 2007
- 38) **Awazawa M, Ueki K, Inabe KT et al:** Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metab* **13**: 401–412, 2011
- 39) **Nishimura H, Sanaka T, Otsuka K et al:** Losartan elevates the serum high-molecular weight-adiponectin isoform and concurrently improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism. *Hypertension Res* **31**: 1611–1618, 2008
- 40) **Katz A, Nambi SS, Mather K et al:** Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 2402–2410, 2000
- 41) **Murakami H, Ura N, Furuhashi M et al:** Role of adiponectin in insulin-resistant hypertension and atherosclerosis. *Hypertens Res* **26**: 705–710, 2003
- 42) **Scherer PE, Williams S, Fogliano M et al:** A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* **270**: 26746–26749, 1995
- 43) **Sharma AM, Janke J, Gorzelnik K et al:** Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* **40**: 609–611, 2002
- 44) **Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI et al:** Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR $\gamma$ -modulating activity. *Hypertension* **43**: 993–1002, 2004
- 45) **Kurtz TW, Pravenec M:** Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* **22**: 2253–2261, 2004
- 46) **Picard F, Auwerx J:** PPAR ( $\gamma$ ) and glucose homeostasis. *Annu Rev Nutr* **22**: 167–197, 2002
- 47) **Komiya N, Hirose H, Kawabe H et al:** Effect of telmisartan therapy on metabolic profiles and serum high molecular weight (HMW)-adiponectin level in Japanese male hypertensive subjects with abdominal obesity. *J Atheroscler Thromb* **16**: 137–142, 2009