

Dietary salt restriction improves cardiac and adipose tissue pathology independently of obesity in a rat model of metabolic syndrome

食塩摂取制限はメタボリック症候群ラットモデルにおいて、肥満とは無関係に心臓および脂肪組織の病態を改善する

名古屋大学大学院 医学系研究科 医療技術学専攻  
服部拓哉

*Background*—Metabolic syndrome (MetS) enhances salt sensitivity of blood pressure and is an important risk factor for cardiovascular disease. The effects of dietary salt restriction on cardiac pathology associated with MetS remain unclear.

*Methods and Results*—We investigated whether dietary salt restriction might ameliorate cardiac injury in DahlS.Z-*Lepr<sup>fa</sup>/Lepr<sup>fa</sup>* (DS/obese) rats, which are derived from a cross between Dahl salt-sensitive and Zucker rats and represent a model of MetS. DS/obese rats were fed a normal-salt (0.36% NaCl in chow) or low-salt (0.0466% NaCl in chow) diet from 9 weeks of age and were compared with similarly treated homozygous lean littermates (DahlS.Z-*Lepr<sup>+</sup>/Lepr<sup>+</sup>*, or DS/lean rats). DS/obese rats fed the normal-salt diet progressively developed hypertension and showed left ventricular hypertrophy, fibrosis, and diastolic dysfunction at 15 weeks. Dietary salt restriction attenuated all of these changes in DS/obese rats. The levels of cardiac oxidative stress and inflammation and the expression of cardiac renin-angiotensin-aldosterone system genes were increased in DS/obese rats fed the normal-salt diet, and dietary salt restriction down-regulated these parameters in both DS/obese and DS/lean rats. In addition, dietary salt restriction attenuated the increase in visceral adipose tissue inflammation and the decrease in insulin signaling apparent in DS/obese rats without reducing body weight or visceral adipocyte size. Dietary salt restriction did not alter fasting serum glucose levels but it markedly decreased the fasting serum insulin concentration in DS/obese rats.

*Conclusions*—Dietary salt restriction not only prevents hypertension and cardiac injury but also ameliorates insulin resistance, without reducing obesity, in this model of MetS.

背景—メタボリック症候群(MetS)は血圧の食塩感受性を高めるとともに心血管疾患の重要な危険因子である。MetSに関連した心筋傷害に及ぼす食塩制限の効果については不明な点が多い。

方法および結果—Dahl 食塩感受性ラットと Zucker ラットの交配に由来する MetS モデルである DahlS.Z-*Lepr<sup>fa</sup>/Lepr<sup>fa</sup>* (DS/obese)ラットに生後 9 週齢より正食塩食(0.36% NaCl 含)または低食塩食(0.0466% NaCl 含)を投与し、生後 15 週齢において種々の解析を行った。ヘテロ同士の交配で生まれる DahlS.Z-*Lepr<sup>+</sup>/Lepr<sup>+</sup>* (DS/lean)ラットに同様の処置を施し比較した。正食塩食を投与した DS/obese ラットでは収縮期血圧は進行性に上昇し、9 週齢以降 15 週齢まで DS/lean ラットに比べて高値を示し、さらに左室肥大・線維化、左室弛緩障害および拡張期スティフネスの増大も認められた。また、心筋の酸化ストレス、炎症、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) の遺伝子発現の増加もみられた。DS/obese ラットに対する食塩制限は、血圧上昇、左室肥大・線維化および左室拡張障害を軽減した。心筋の酸化ストレス、炎症、RAAS 遺伝子発現の抑制は DS/obese ラットと DS/lean ラットの両系統で認められた。加えて、食塩制限は DS/obese ラットの体重や脂肪重量および内臓脂肪細胞のサイズに影響しなかったが、内臓脂肪の炎症の増加とインスリンシグナルの低下を有意に抑制した。DS/obese ラットにおいて食塩制限は空腹時血糖値には影響しなかったが、空腹時血中インスリン濃度を低下させた。

結論—本 MetS モデルにおいて食塩摂取制限は、肥満に影響することなく、高血圧、心筋傷害およびインスリン抵抗性を改善する。