

インスリン抵抗性心筋症の概念と実態

丸山, 徹
九州大学健康科学センター

酒井, 由美子
福岡市健康づくりセンター

永淵, 正法
九州大学大学院医学研究院保健学部門

<https://doi.org/10.15017/27203>

出版情報 : 健康科学. 35, pp.1-8, 2013-03-29. 九州大学健康科学センター
バージョン :
権利関係 :

インスリン抵抗性心筋症の概念と実態

丸山 徹^{1)*}, 酒井由美子²⁾, 永渕正法³⁾

Concept and Real World of Insulin-Resistant Cardiomyopathy

Toru MARUYAMA^{1)*}, Yumiko SAKAI²⁾, Seiho NAGAFUCHI^{3)*}

Abstract

Myocardium selects metabolic substrates, and energy cost efficiency is different among these substrates. The general concept that is widely accepted to date is that myocardial substrate selection (so-called metabolic switch) is impaired under the pathological conditions such as heart failure and myocardial ischemia. So far, direct correlation between insulin resistance and mechanical cardiac performance has been poorly understood. Insulin resistance causes hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia and sympathetic acceleration, and all these abnormalities increase cardiac workload. Therefore, cardiac energy demand-supply imbalance occurs due to impairment of myocardial glucose uptake and subcellular insulin signaling. Such myocardial metabolic dysregulation causes subclinical heart failure, and this situation is currently defined as insulin-resistant cardiomyopathy. This type of cardiomyopathy is visualized by cardiac imaging techniques such as positron emission tomography and magnetic resonance imaging, showing myocardial triglyceride accumulation (cardiac steatosis) and impaired glucose uptake in spite of preserved coronary perfusion. Therapeutic intervention to this cardiomyopathy is expected by life style normalization and drug intervention such as glucagon-like peptide-1 (DLP-1) agonists and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) antagonists.

Key Words: Cardiomyopathy, Heart failure, Insulin resistance, Myocardial substrate metabolism

(Journal of Health Science, Kyushu University, 35: 1-8, 2013)

1) 九州大学健康科学センター Institute of Health Science, Kyushu University

2) 福岡市健康づくりセンター Fukuoka Health Promotion Center, AIREF

3) 九州大学大学院医学研究院保健学部門 Department of Health Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

*連絡先：九州大学健康科学センター 〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1 Tel: 092-583-7685, Fax: 092-592-2866

*Correspondence to: Institute of Health Science, Kyushu University, Kasuga-kohen 6-1, Kasuga, Fukuoka 816-8580, Japan

Tel: +81-92-583-7685, Fax: +81-92-592-2866, e-mail: maruyama@ihs.kyushu-u.ac.jp

はじめに

近年わが国ではメタボリック症候群の蔓延によってインスリン抵抗性という概念が社会的にも普及しつつある。インスリン抵抗性は代謝面で糖尿病を発症させ、循環系では血圧を上昇させ動脈硬化を進展させる。これらの一連の変化は心筋梗塞をはじめとする冠動脈疾患の発症につながる。しかしインスリン抵抗性と心筋疾患の直接的な関連はこれまでさほど注目されてこなかった。最近インスリン抵抗性が心筋のエネルギー源である基質の選択を誤らせ、糖の取り込みとインスリンシグナルを阻害し、また心筋への脂肪沈着を介して心機能を低下させ、これらは心不全の一因となることが知られるようになってきた。一方で心筋自体に病因が存する肥大型心筋症や拡張型心筋症などの特発性心筋症においても広くインスリン抵抗性が存在し、これら心筋症の予後を左右している。今回このような現状を踏まえてインスリン抵抗性と心筋疾患の複雑な関係を見直して、インスリン抵抗性心筋症の概念と実態を探ってみたい。

心筋のエネルギー基質

心臓は生体で最もエネルギー代謝が活発な臓器であり、一日5 kgのATPを消費している。心筋のエネルギー代謝の特徴はそれだけでなく、複数のエネルギー基質を利用できることにある。一般に心筋が利用する基質は遊離脂肪酸 (FFA) が60-70%、単糖類が20%、乳酸が10%程度である¹⁾。すなわち心筋は代謝環境によってエネルギー基質を選択できる特性を備えており、空腹時にはFFAを、満腹時には摂取したグルコースを、運動後には骨格筋で生成された乳酸を主に利用し、状況に応じて利用すべき基質を変換している (metabolic switch)。

心筋代謝の基質である糖質と脂質を比較すると、そのエネルギー効率の違いが明らかである。脂質はほとんど炭素鎖 ($[\text{CH}_2]_n-$) で構成され酸素原子が少ない。そのため分解されるには多くの酸素を要する。換言すると酸素消費量の割りに CO_2 の産生量が少ないため呼吸商が小さい。逆に炭素原子が多いため単位重量当たりに発生する熱量が高く、好气的条件下で安定的に供給されれば優れたエネルギー基質であるといえる。一方の単糖類 ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) は酸素原子が多いため酸素消費量が少なく呼吸商が大きい。しかし相対的に炭素の含有量が少ないために単位重量当たりの熱量産生は小さい (表1)。すなわちストレス環境下でも利用しやすい

当座のエネルギー基質であり、生理的に血中酸素飽和度が低い胎児の心筋も酸素をさほど必要とせず利用できる単糖類をエネルギー源とする。すなわち心臓は自身や全身の状況に応じてmetabolic switchを常に調節していることになる。しかし心筋は自身が病的な状態であったり、全身性の代謝疾患で基質のアンバランスが生じると基質選択性が低下したり (metabolic switchの変調)、基質選択の余地が無くなったり、基質の細胞内への取り込みが障害されたり、細胞内での利用障害が起きて中間代謝産物が心筋細胞内へ蓄積することにより心機能障害をきたすことになる²⁻³⁾。

インスリン抵抗性と心筋代謝

インスリン抵抗状態になると交感神経系が活性化され、肥満が生じ、血液粘度は上昇して血液凝固能が亢進する。これらは心負荷となって心仕事量を増加させる。同時にインスリン抵抗性は心筋を高血糖や高FFA血症の代謝環境に曝すことになる。このようなストレス環境下では呼吸商が高くエネルギーコストが良い単糖類を基質として利用する方が心筋は有利である。したがって心筋は単糖類要求性にmetabolic shiftを起こすことになる。しかし実際にはインスリン抵抗状態のもとで心筋細胞膜上のグルコース輸送担体 (GLUT4) の発現は抑制され、グルコースの取り込みが低下している。実際、GLUT4をノックアウトした遺伝子改変動物では心筋細胞肥大と線維化、心筋細胞内の Ca^{2+} ハンドリングの異常と心収縮力の低下が見られる⁴⁾。またインスリン抵抗状態ではインスリンシグナルの下流にあるAkt-1活性が阻害される。このためFFAの代謝酵素の活性化が起こり、心筋はエネルギーコストの悪いFFAを基質として利用しやすくなり、その脂質中間代謝産物も細胞内に蓄積しやすくなる (脂肪毒性)⁵⁻⁶⁾。

インスリン抵抗性と心筋症

インスリン抵抗状態における心筋代謝の概要が今日明らかになりつつあるが、心筋自体に病因をもつ種々の心筋症がインスリン抵抗性を有するか否かは重要な問題である。心筋症には特発性心筋症と二次性心筋症があるが、狭義の心筋症である特発性心筋症とは心筋自体に病因があり、これによる心機能障害をきたす疾患群である。特発性心筋症の代表格は肥大型心筋症と拡張型心筋症である。Murakamiらは明らかな糖尿病や高血圧のない肥大型心筋症で、HOMA-IRを指標とした

表1. 三大栄養素の基質としてのエネルギー効率

三大栄養素	呼吸商*	単位重量当たりの発生熱量 (kcal/g)
脂質	0.71	9.3
糖質	1.00**	4.1
タンパク	0.85	5.3

* 単位時間当たりのCO₂排出量/単位時間当たりのO₂消費量
 ** 単糖類では、
 $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$ となり呼吸商は1

インスリン抵抗性がみられることを報告している。インスリンにはtrophic effectがあり、慢性的な高インスリン血症ではインスリンシグナルを介して、心筋細胞の肥大や間質の線維化が生じると考えられる。さらにMurakamiらは肥大型心筋症におけるインスリン抵抗性が左室内圧較差や突然死とも相関することを示した⁷⁾。一方われわれは拡張型心筋症におけるインスリン抵抗性を検討してきた。明らかな心筋虚血がなくインスリン抵抗性を修飾する薬剤も投与されていない特発性拡張型心筋症、これと同程度の心機能を有する心臓弁膜症および健常者の三群でHOMA-IRを比較すると、拡張型心筋症でHOMA-IRが有意に高く、これは年齢やBMIで補正しても同様であった⁸⁾。同様の報告は他にもあり、拡張型心筋症におけるインスリン抵抗性は拡張型心筋症の第一選択薬であるβ遮断薬で改善されることも明らかとなっている⁹⁾。したがってインスリン抵抗性は特発性心筋症で広く存在し、それらの病態や予後に深く関与することが推察される。

インスリン抵抗性心筋症

既存の特発性心筋症の多くはインスリン抵抗性を示す一方でインスリン抵抗性と心不全には密接な関連があり、インスリン抵抗性は心不全のリスク要因となりその予後を規定する。一般に心負荷状態では糖質を主なエネルギー源とし、胎児心筋がそうであることから「胎児化現象」と呼ばれる。しかしインスリン抵抗状態では心筋細胞膜におけるGLUT4の発現が低下し、グルコースの心筋への取り込みが抑制される。加えて心筋細胞内のインスリンシグナルも阻害されるため、熱量発生の高い脂質を主に基質として利用している。これは心筋酸素消費量を増大させ、脂質中間代謝物を心筋細胞内へ蓄積させ、その脂肪毒性は心筋細胞のアポトーシスを惹起し、心機能を障害する¹⁰⁾。すなわちインスリン抵抗状態においては高血糖状態や心筋にお

表2. 日本人の諸疾患におけるインスリン抵抗性

対象	n	M/F	age	HOMA-IR
HOCM ¹⁾	20	16/4	57.3 ± 2.1	3.57 ± 0.34
HNOCM ¹⁾	35	30/5	56.7 ± 1.7	2.52 ± 0.14
DCM ²⁾	14	9/5	57.9 ± 2.0	3.54 ± 0.53
透析例 ⁵⁾	52	41/11	63.8 ± 1.4	—
{ A B	40	—	—	2.6 ± 0.5
	12	—	—	3.6 ± 1.4
健常者 ²⁾	15	9/6	62.2 ± 1.9	1.52 ± 0.51

A: インスリン非使用例、B: metabolic syndrome、DCM: 拡張型心筋症、HNOCM: 非閉塞性肥大型心筋症、HOCM: 閉塞性肥大型心筋症、HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance. (means ± SEM)。

るmetabolic switchのグルコース要求性(胎児化現象)にもかわらず脂質を利用せざるを得ない状況にあり、酸素消費量は増大してエネルギーコストが悪化することになる。これらは臨床的にもPETやNMRを用いた画像診断で明らかになりつつある。インスリン抵抗状態では血流豊富な心筋組織でもグルコースの取り込みが低下する現象がPETにより確認されている¹¹⁾。また心機能障害がない段階でもNMRで評価した心筋の中性脂肪含量は耐糖能障害例で健常者の2.3倍、糖尿病例で2.1倍であることが報告され、インスリン抵抗性が糖尿病の発症や心機能障害に先行して心筋に中性脂肪の蓄積を引き起こしている実態も明らかになった¹²⁾。これらの画像診断を利用した臨床研究から、インスリン抵抗性心筋症という概念は心不全が顕在化する前の前臨床段階で、われわれがすでに遭遇していた病態と考えられるようになった¹¹⁾。

インスリン抵抗性心筋症と心不全

近年、心不全の疾患概念が変わりつつある。従来自覚症状が出現してから初めて診断された心不全は現在、その危険因子を有するステージA、無症候性のステージB、有症候性のステージC、難治性心不全のステージDとステージ分類され、治療介入がなされなければより重症のステージへと移行する進行性の病態であると考えられている¹³⁾。画像診断技術の進歩でインスリン抵抗状態での心筋代謝異常を視覚的にとらえることが可能になった現在、インスリン抵抗性心筋症は潜在性心不全のリスク要因というより心不全自体の早期ステージを表現しているといえよう。

血液透析例では心筋症類似の心行動態を示す例が

ある。その多くは拡張型心筋症様の病態を呈しており、広く透析心と呼ばれている。これには高血圧、腎性貧血や動静脈シャントによる容量負荷などの様々な要因が関係している。しかし透析例の死亡原因の約2割が心不全で、その多くは無症候性の心不全である。血行再建術がなされても突然死などの心臓死を引き起こしやすいので透析心の病態解明は急務であるといえる。Nishimuraらは透析例における心臓死の関連因子を多変量解析で検討している。その結果、脂肪酸アナログであるBMIPPを用いたSPECTでのBMIPPスコアとインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRの二つの指標および年齢とBMI低値が心臓死の関連因子であったと報告している¹⁴⁾。これから明らかな点は、透析例ではインスリン抵抗性による糖利用の抑制とFFAの代謝障害の両者があるために利用可能なエネルギー基質が大きく制限され、心筋エネルギー産生が著しく低下しているこ

とであろう。

表2に日本人の心腎疾患におけるインスリン抵抗性を示す。先に述べた肥大型心筋症や拡張型心筋症以外にも透析例では明らかなインスリン抵抗性を示しており、この現象はメタボリック症候群を合併した透析例ではさらに顕著になるとされている¹⁵⁾。しかしこのインスリン抵抗性は透析自体に起因するのか、透析導入にいたる腎疾患にも起因するのか、広い意味での心腎相関をみているのかは不明である。また透析心不全にインスリン抵抗性心筋症がどの程度関与しているのか、実態は明らかではない。透析心では動静脈シャントによる心臓への容量負荷、二次性アミロイドシスの影響、副甲状腺ホルモンによる心筋細胞内へのCa²⁺の過剰負荷など透析特有の影響もあり、病態は複雑であるが早急な病態解明が必要である¹⁶⁾。

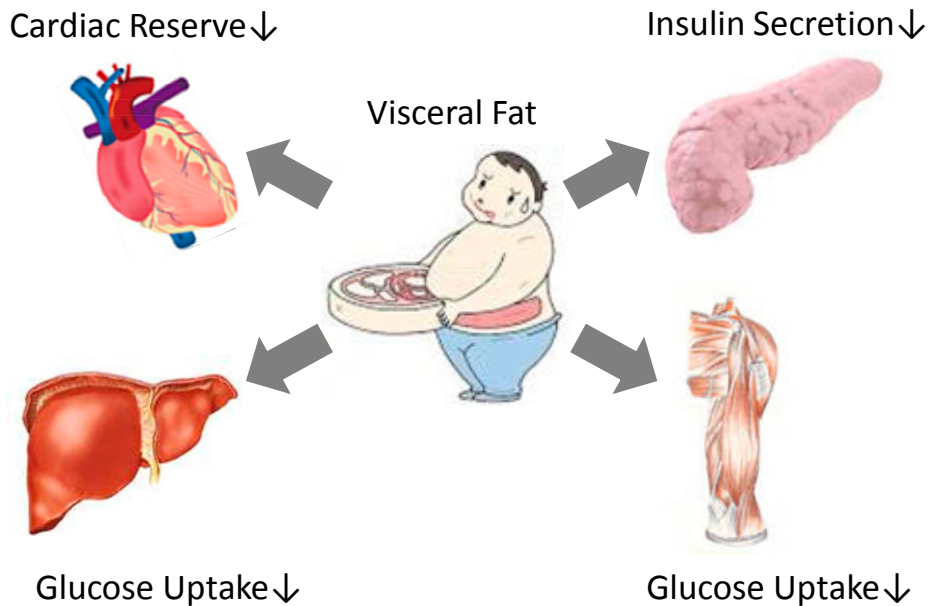


Figure 1: Physiological effects of visceral fat on various organs.

インスリン抵抗性心筋症と異所性脂肪蓄積症

元来農耕民族を祖先にもつ日本人は、欧米人と異なり皮下にのみ過剰の脂肪組織を蓄えることは困難である。余剰な脂肪は内蔵脂肪として蓄積し、さらに骨格筋、肝臓、膵臓、心臓などにも異所性に蓄積し、各臓

器本来の機能を障害する(図1)。骨格筋の脂肪沈着は糖の取り込みを阻害し、インスリン感受性をさらに低下させる。膵臓の脂肪沈着は膵β細胞のインスリン分泌を低下させるのみならず、急性膵炎を引き起こし、時に致命的となる。インスリン抵抗性心筋症も異所性脂

肪蓄積症のひとつとしてとらえることができるが、近年この観点からインスリン抵抗性心筋症と類似した概念が提唱されている。McGavockらは2型糖尿病の発症時期におけるインスリン抵抗性と潜在性の左心機能低下、心筋中性脂肪含量の増加を特徴とする cardiac steatosis という概念を提唱した¹⁷⁾。心筋への過剰な中性脂肪浸潤が心機能を著明に低下させることは、細胞内脂肪分解酵素 adipose triglyceride lipase の欠損症である中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy) が拡張型心筋症様の重症心不全を呈し、2008年に初めて本邦での心移植待機例から見出されたことから理解される¹⁸⁾。

1970年代から高血圧や冠動脈病変のない糖尿病における心機能低下例に対して糖尿病性心筋症という概念が用いられてきた¹⁹⁻²¹⁾。糖尿病性心筋症の病因には微小

冠循環障害、糖尿病に起因する心筋の酸化ストレス、心臓自律神経障害など複数の要因が指摘されている。近年Rubinらは冠動脈疾患と顕在性心不全のない例でHbA1cと高感度心筋トロポニンT (hs-cTnT) の関係を解析し、両者には有意な正相関があり、既知の冠危険因子を補正するとHbA1cが5.7%未満の群に対して、HbA1cが5.7~6.4%の群と6.5%以上の群はhs-cTnT上昇のオッズ比がそれぞれ1.26と1.97であったと報告している²²⁾。すなわちこれから持続する高血糖と無症候性の心筋障害との直接的な関係が示唆される(糖毒性)。慢性的な高血糖の基盤にインスリン抵抗性があり、インスリン抵抗性が心筋の metabolic shift を起こして心機能を低下させるという点で、インスリン抵抗性心筋症とは糖尿病性心筋症をより踏み込んだ形で表現した病態概念であるといえる²³⁾。

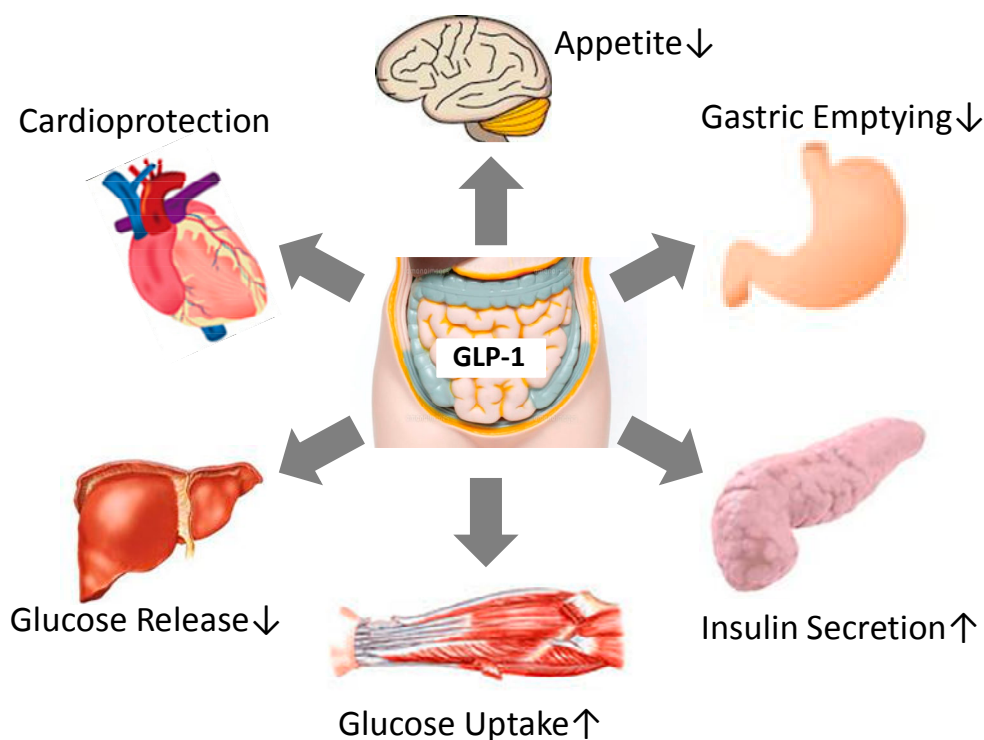


Figure 2: Physiological effects of GLP-1 on various organs.

インスリン抵抗性心筋症の治療

インスリン抵抗性心筋症は、その根底にあるインスリン抵抗性の改善が治療の第一歩である。食生活の欧米化や過栄養、運動不足、不規則な生活リズムや睡眠時間の短縮などによりインスリン抵抗性は日本人にますます浸透してきている。そこで食事療法や運動療法

を中心とした生活指導・保健指導が基本的に重要である。これらの生活介入が困難な場合や健康支援のみではインスリン抵抗性の改善を認めない場合、インスリン抵抗性を標的とした薬物治療が必要となる。

PPAR- γ は脂肪細胞の分化や肥大化をコントロールするマスター遺伝子であり、同時に脂肪蓄積を調節する

転写因子もほとんどがPPAR- γ の標的遺伝子である。PPAR- γ をノックアウトした遺伝子改変動物では強いインスリン抵抗性と動脈硬化がみられ、肝臓、骨格筋、心筋などに異所性の脂肪沈着が生じることが知られる²⁴⁾。従ってPPAR- γ を活性化するインスリン抵抗性改善薬は糖尿病に対する追加治療薬として使用されるのみならず、内臓脂肪の蓄積や異所性の脂肪沈着に対する改善効果も期待され¹¹⁾、さらに心保護作用も一部の臨床試験で報告されている²⁵⁻²⁶⁾。同様の効果が期待されているのはインクレチン関連薬である。インクレチンは食事で小腸から分泌される消化管ホルモンで、膵 β 細胞におけるインスリン分泌促進作用と膵 α 細胞におけるグルカゴン分泌抑制作用を示す。インクレチン関連薬にはジペプチジルペプチダーゼ(DPP)-4阻害薬(内服薬)とグルカゴン様ペプチド(GLP)-1受容体作動薬(注射薬)があり、今日糖尿病の臨床では広く使用されている。これらの薬剤は心筋細胞に対する保護作用や心収縮力の改善作用により虚血性ならびに非虚血性の心不全に対する治療効果が期待されている²⁷⁾。図2にGLP-1のさまざまな臓器に対する生理作用を示す。これらインスリン抵抗性改善薬やインクレチン関連薬の心保護効果はインスリン抵抗性の改善により心筋本来のmetabolic switchの機能が正常化し、心筋の基質選択性が回復するために心機能が改善することを示しており、今後の心不全における追加治療薬として期待される。

おわりに

既知の特発性心筋症の多くはインスリン抵抗性を有しており、またインスリン抵抗性がそれらの病態や予後に深く関与している。またインスリン抵抗性はそれ自体が心筋のmetabolic switchを変調させ、エネルギー基質の選択性を阻害し、異所性脂肪沈着を来たして心筋障害や心不全を招くことを述べた。わが国におけるインスリン抵抗性の蔓延によりインスリン抵抗性心筋症は今後心不全の早期ステージの原因疾患として認識されるべきである。しかし一方でインスリン抵抗性改善薬やインクレチン関連薬などがインスリン抵抗性心筋症に対する新たな治療薬として期待されている。インスリン分泌予備能が低い日本人におけるインスリン抵抗性心筋症のさらなる病態解明と早急な対策が望ま

れる。

参考文献

- 1) Coort SLM, Bonen A, van der Vusse GJ, Glatz JFC, Luiken JJFP (2007): Cardiac substrate uptake and metabolism in obesity and type-2 diabetes: role of sarcolemmal substrate transporters. *Mol Cell Biochem* 299: 5-18.
- 2) Neglia D, De Caterina A, Marraccini P, Natali A, Ciardetti M, Vecoli C, Gastaldelli A, Ciociaro D, Pellegrini P, Testa R, Menichetti L, L'Abbate A, Stanley WC, Recchia FA (2007): Impaired myocardial metabolic reserve and substrate selection flexibility during stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol* 293: H3270-H3278.
- 3) Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD (2005): Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 85: 1093-1129.
- 4) Domenighetti AA, Danes VR, Curl CL, Favalaro JM, Proietto J, Delbridge LMD (2010): Targeted GLUT-4 deficiency in the heart induces cardiomyocyte hypertrophy and impaired contractility linked with Ca^{2+} and proton flux dysregulation. *J Mol Cell Cardiol* 48: 663-672.
- 5) Young ME, McNulty P, Taegtmeier H (2002): Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms. *Circulation* 105: 1861-1870.
- 6) Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL (2008): Insulin signaling in the heart. *Cardiovasc Res* 79: 238-248.
- 7) Murakami K, Shigematsu Y, Hamada M, Higaki J (2004): Insulin resistance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 68: 650- 655.
- 8) Sakai Y, Maruyama T, Katsuta H, Kogawa K, Akashi T, Izumi K, Tominaga H, Kono S, Nagafuchi S, Harada M (2006): Patients with dilated cardiomyopathy possess insulin resistance independently of cardiac dysfunction or serum tumor necrosis factor- α . *Int Heart J* 47: 877-887.
- 9) Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, Ohtsuka T,

- Ogimoto A, Higaki J (2003): Effect of beta-blockers on insulin resistance in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 67: 701-704.
- 10) Labbe SM, Grenier-Larouche T, Noll C, Phoenix S, Guerin B, Turcotte EE, Carpentier AC (2012): Increased myocardial uptake of dietary fatty acids linked to cardiac dysfunction in glucose-intolerant humans. *Diabetes* 61: 2701-2710.
- 11) Witteles RM, Fowler MB (2008): Insulin-resistant cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 51: 93-102.
- 12) Witteles RM, Wilson Tang WH, Jamali AH, Chu JW, Reaven GM, Fowler MB (2004): Insulin resistance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 44: 78-81.
- 13) Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure), International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America (2001): ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the evaluation and management of heart failure): Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 104: 2996-3007.
- 14) Nishimura M, Tsukamoto K, Tamaki N, Kikuchi K, Iwamoto N, Ono T (2011): Risk stratification for cardiac death in hemodialysis patients without obstructive coronary artery disease. *Kidney Int* 79: 363-371.
- 15) 佐々木信博、武田真一、斎藤孝子、安藤康宏、草野英二 (2009): 血液透析患者におけるメタボリックシンドロームと脈波伝播速度の検討. *日腎会誌* 51: 476-483.
- 16) 丸山徹、深田光敬、赤司浩一 (2011): インスリン抵抗性心筋症—透析心不全における位置づけ—. *透析会誌* 44: 289-291.
- 17) McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, Levine BD, Raskin P, Victor RG, Szczepaniak LS (2007): Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a ¹H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 116: 1170-1175.
- 18) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, Sakata Y, Matsumiya G (2008): Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy. *N Engl J Med* 359: 2396-2398.
- 19) Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A (1972): New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 30: 595-602.
- 20) Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L (1974): Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 229: 1749-1754.
- 21) Seneviratne BI (1977): Diabetic cardiomyopathy: the preclinical phase. *Br Med J* 6074: 1444-1446.
- 22) Rubin J, Matsushita K, Ballantyne CM, Hoogeveen R, Coresh J, Selvin E (2012): Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury. *J Am Coll Cardiol* 59: 484-489.
- 23) An D, Rodrigues B (2006): Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 291: H1489- H1506.
- 24) Semple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S (2006): PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest* 116: 581-589.
- 25) Petrazzi L, Grassi D, Polidoro L, D'Aurelio A, Croce G, Properzi G, Tiberti S, Desideri G, Ferri C (2008): Cardiovascular risk and cardio-metabolic protection: role of glitazones. *J Nephrol* 21: 826-835.
- 26) Erdmann E, Wilcox R (2010): Pioglitazone and mechanisms of CV protection. *QJM* 103: 213-228.

-
- 27) Fields AV, Patterson B, Karnik AA, Shannon RP (2009): Glucagon-like peptide-1 and myocardial protection: more than glycemic control. Clin Cardiol 32: 236-243.