

糖尿病での心機能障害 —糖尿病性心筋症とは—

米持 英俊

愛媛県立医療技術大学紀要 第11巻 第1号抜粋

2014年12月

糖尿病での心機能障害 —糖尿病性心筋症とは—

米持 英俊*

Impaired Cardiac Function Related to Diabetes Mellitus : Diabetic Cardiomyopathy.

Hidetoshi YONEMOCHI

キーワード：心不全 高血糖 拡張能 酸化ストレス

はじめに

糖尿病とその予備軍は年々増加しており心血管障害を併発することで生命予後が著しく不良となり医療と経済の両面で大きな社会的損失をもたらしている。逆に心不全患者では糖尿病の有病率が高いことも知られている。さらなる健康寿命の延伸を実現するにはこれらの病態や疾患を併発している患者に対する有効な治療法の開発が不可欠である。しかし、現状では十分な成果が得られているとは言い難い。その大きな理由の一つは糖尿病による心機能障害をきたす機序が十分には解明されていないことである。これまで糖尿病での心筋障害は動脈硬化による大血管障害に起因するとされていたが、それ以外の要因として糖尿病性心筋症が浮上している。ここでは最新のACCF/AHA¹⁾、ESC/EASD²⁾のガイドラインにはじめて記載された糖尿病性心筋症について概説する。

糖尿病と心不全：“a deadly intersection”

糖尿病と心不全はしばしば共存し互いに負の影響を及ぼすことから“a deadly intersection”の関係とみなされている。糖尿病患者では心筋梗塞発生頻度が高く心不全に陥りやすいことが疫学的研究で明らかにされている。Framingham研究³⁾によると糖尿病群では非糖尿病群より心筋梗塞の発症率は男性で約2倍、女性で約3倍高く、死亡率は1.5から3倍高い。冠動脈形成術、血栓溶解療法や冠動脈バイパス術後の生命予後も糖尿病患者で不良である。Iribarrenら⁴⁾によれば糖尿病では血糖コントロールが悪いほど心不全による入院と死亡例が多く、HbA1cが10%以上の群は7%以下の群の約2倍である。最近の報告⁵⁻¹⁰⁾では75gOGTTの2時間値(2h負

荷血糖値)、空腹時血糖値とHbA1cは心血管病の予測因子であるが2h負荷血糖値が最も強固な因子であると報告されている。糖尿病の心血管病発生リスクは血糖コントロールの指標間で異なる。

糖尿病を合併した心筋梗塞患者では心機能が低下して心不全の発症率や死亡率が高い。しかし、この心機能低下は梗塞領域の大きさ、経皮的冠動脈形成術の成績とは直接関連していない¹¹⁻¹³⁾。梗塞範囲は同じでも、糖尿病群は非糖尿病群より非梗塞領域の壁運動が低下し左室拡張終期圧が上昇し¹¹⁾、再梗塞と心不全の発症率も高かった¹²⁾。また経皮的冠動脈形成の治療成績は同じでも9年間の追跡調査では院内死亡率と心筋梗塞再発率が高く最終的な死亡率も糖尿病群で高かった¹³⁾。動脈硬化と無関係の機序での心不全が糖尿病で起こる可能性が示唆される。

糖尿病は動脈硬化を介する機序と、そうでない機序の両者により心不全に至る(図1)。

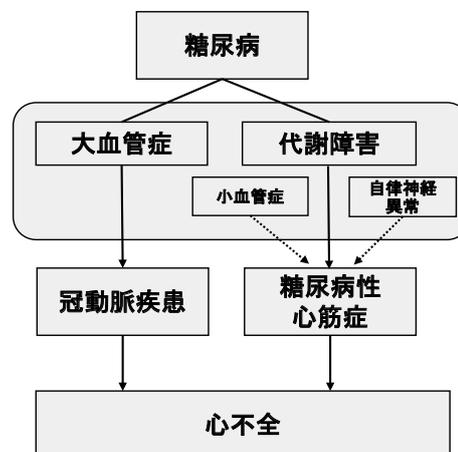


図1 糖尿病と心不全 (文献⁵⁶⁾より引用・改変)

*愛媛県立医療技術大学健康保健学部臨床検査学科

1. 糖尿病患者での心不全の有病率と頻度

心不全の有病率は年齢とともに上昇し、糖尿病患者群では12-30%と一般集団の1-4%より高率である^{14,15)}。Framingham研究^{16,18)}によれば年齢、喫煙、高コレステロール血症で補正後も糖尿病は心不全の独立した危険因子であり、その度合いは非糖尿病群より男性で2倍、女性で6倍である。またHe¹⁹⁾らのNHANESI epidemiologic follow-up studyでは糖尿病は心不全の独立した危険因子でハザード比は1.85であった。心不全の新規発症率も糖尿病群で高い。Nicols²⁰⁾らによれば心不全の新規発症は30ヶ月の追跡観察期間では糖尿病患者群で7.7%、非糖尿病群で3.4%である。最近のドイツでの60歳以上の2型糖尿病581名を対象とした研究では新たに心不全と診断されたのは28%で、その内訳は3%が駆出率が低下したHF-REF、25%が保たれたHF-PEFであった²¹⁾。

糖尿病患者での心不全の有病率と発症率は高く年齢とともに上昇し、心不全に占めるHF-PEFの割合が非常に高い。また、HF-PEFには性差があつて女性で多い。急激な高齢化と糖尿病とその予備軍の増加に直面している日本ではこの点に特に留意する必要があるだろう。

2. 心不全患者での糖尿病の有病率と頻度

糖尿病の有病率は症状のある心不全群では12-30%、入院を要する心不全群では40%と、一般集団の糖尿病の有病率の6-8%より高い^{2,22)}。糖尿病の新規発症率は3年の観察期間で心不全群では29%で心不全のない群の18%に比して高値で²³⁾、NYHA分類による重症度が高いほど新規糖尿病の累積発症率が高い²⁴⁾。一方で、Reykjavik Studyでの30年以上の追跡調査では空腹時血糖、BMI (body mass index) と耐糖能障害は心不全の独立した予測因子であったが、糖尿病と心不全は互いの独立した予測因子ではないとの報告もある²⁵⁾。日本の大規模臨床試験では心不全患者での糖尿病の有病率はCHARE-2²⁶⁾で23.3%、CHARE-CARD²⁷⁾で29.8%と欧米と同様に高い。心不全のカテゴリー、重症度とバイオマーカーとの関連も検討されている。CHARE-2ではHF-REFとHF-PEF間で糖尿病の合併率には差がなかった。Kim²⁸⁾らはNYHA分類Ⅱ～Ⅲ度の心不全患者(拡張型心筋症EF<30%)と、性別と年齢をマッチングした対照群で75gOGTTを実施して耐糖能を評価している。心不全群でIGT(耐糖能異常)が26.8%、糖尿病型が50%と対照群の7.7%と14.3%より耐糖能障害が多く認められ、NYHA分類の重症度とともに糖尿病型の割合が増加している。さらに、血糖値(空腹時血糖と2h負荷血糖値)と心不全マーカーの脳性ナトリウム利尿ホルモン間に良い相関が認められている。

糖尿病性心筋症

糖尿病は動脈硬化の危険因子の一つであり、高血圧等の他の危険因子を合わせ持つことから心機能障害は冠動脈硬化によるものとされていた。これに対して冠動脈硬化によらない心機能障害として、Rubler²⁹⁾は糖尿病自体で生じる糖尿病性心筋症を提唱した。異論はあるが、最新のACCF/AHAとESCのガイドライン^{1,2)}によれば冠動脈硬化と高血圧のない糖尿患者で心室障害が認められる場合に糖尿病性心筋症と臨床的に診断される。

1. 定義と歴史的背景

歴史的には、1972年にRubler²⁹⁾らは糖尿病性糸球体硬化症の27例のうちで、心拡大、うっ血性心不全と心電図上での左室肥大の臨床所見と、剖検で心筋肥大とびまん性心筋線維化が認められた心不全を来す基礎疾患の高血圧、弁膜症と冠動脈硬化等のない4例を新たなタイプの心筋症として報告した。その後、Regan³⁰⁾らは心不全をきたす基礎疾患のない家族性糖尿病患者17例うち左室駆出率が低下したうっ血性心不全の4例の剖検所見の特徴としてコラーゲンと脂質の蓄積を指摘している。17年間追跡調査されたHonolulu Heart Studyで剖検された1515名の検討では糖尿病患者に冠動脈硬化とは無関係の、細小血管障害と凝固能異常による心筋病変が報告されている³¹⁾。剖検例に続いて、超音波検査による知見も報告されている^{32,33)}。超音波ドプラ検査で拡張機能低下の左室流入パターンが若年の心不全症状のない糖尿病患者で認められ、この拡張能障害は糖尿病の罹患期間、心筋虚血、高血圧、細小血管障害とは無関係であった³²⁾。心機能障害がなく無症状のⅠ型糖尿病患者26名での超音波の後方散乱シグナル解析の検討では、コラーゲン蓄積が年齢と性を一致させた対照群より多く、かつ糖尿病性網膜症や腎症との関連はなかった³³⁾。2000年までは主に剖検例から糖尿病性心筋症の所見として心筋肥大、繊維化、細小血管障害と心機能障害(収縮と拡張)が報告されている。これ以後、Bandoら³⁴⁾によれば糖尿病性心筋症に関する論文が急激に増加している。その多くは機序と治療に関するもので、互いに危険因子となる糖尿病と心不全を併せ持つ患者の治療への関心の高さを反映している。2013年に糖尿病性心筋症が冠動脈硬化と高血圧のない糖尿患者の心機能障害とACCF/AHAとESCで定義されたのを契機に関心が集まっている。しかし、現在でもこの病態について異論があるのも事実である³⁴⁻³⁸⁾。

2. 臨床経過と特徴

糖尿病性心筋症の特徴の一つは早期に心肥大や拡張機能障害が生じることであり、引き続いて心室リモデリングを経て心不全に至るのが典型的な臨床経過とされている。

る³⁹⁻⁴¹⁾。Janert⁴²⁾らによればⅡ型糖尿病の早期から左室コンプライアンスが低下している。正常血圧で無症状の糖尿病で、これに加えて血糖コントロールも良好な糖尿病でも拡張能障害が非糖尿病よりも高頻度に存在する^{43,44)}。From⁴⁵⁾らによれば、無症状の糖尿病患者の拡張能障害は年齢、BMI、性、高血圧や冠動脈とは独立した心不全発症と5年間の累積死亡率の予測因子である。一方、若年の心不全症状のない糖尿病患者の拡張能障害は糖尿病の罹患期間とは無関係であり³²⁾、また無症状の段階で収縮機能障害が糖尿病ですでに存在するとの報告もある⁴⁶⁻⁴⁸⁾。それぞれの臨床研究の対象の糖尿病のタイプ、合併症、年齢、心機能検査法、血糖コントロールの指標の相違が得られる結果に反映されているのであろう。

3. 病態と機序

図2に糖尿病性心筋症のメカニズムを示す。病態の基礎は代謝障害である高血糖、インスリン抵抗性と高インス

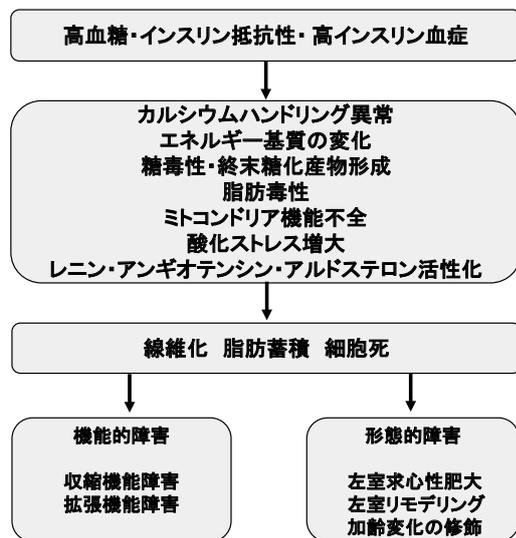


図2. 糖尿病性心筋症のメカニズム
(文献⁴⁹⁾、⁵⁰⁾より引用・改変)

リン血症をトリガーとして、脂肪毒性、最終糖化産物、心筋細胞死、カルシウム恒常性とイオン代謝の異常、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系活性化、酸化ストレス、ミトコンドリア機能不全、微小血管障害、心臓自律神経機能障害といったメディエータとエフェクター、さらにターゲットへと連鎖・伝達されて糖尿病性心筋症に至る^{49,50)}。

糖尿病性心筋症へと繋がる代謝障害である高血糖とインスリン抵抗性と、それから派生する多数の経路は酸

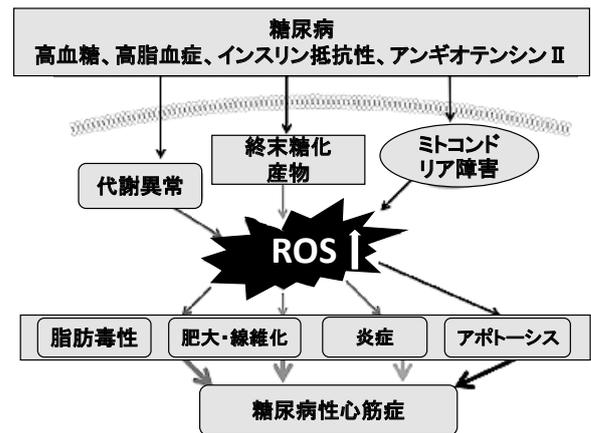


図3 酸化ストレスを介する糖尿病性心筋症の経路
(文献⁵¹⁾より引用・改変)

化ストレスを経由して下流へと展開され、最終的には心筋の機能や構造の障害を生じる⁵¹⁾ (図3)。酸化ストレスは糖尿病性心筋症発症のキープレイヤーであり、ROSの産生と消去のバランスにより生じる。ミトコンドリアとそれ以外でのROSの産生が増加した場合、あるいは消去機構の機能が低下した場合に酸化ストレスが増大する^{52,53)}。Moldavia⁵⁴⁾らによれば多くの糖尿病やその予備軍で見られる過剰な栄養摂取や日常活動の低下によるエネルギー基質の過剰なミトコンドリアへの流入が電子伝達系での電子の産生増加に伴うROSの産生を増加させる⁵⁵⁾。この流れは糖尿病の早期あるいは初期の酸化ストレスの基盤となる^{53,55)}。

高血糖が培養心筋細胞のアポトーシスを誘導するという未発表の私どもの実験結果を紹介する (図4)。生後4日目の新生児ラットの心臓から単離・培養された心筋細胞のROS産生とアポトーシスを蛍光顕微鏡とフローサイトメトリーも用いて評価した。高血糖で培養すると2日後からミトコンドリアでのROS産生が増加し、3日後からアポトーシスによる細胞死が増加した。この高

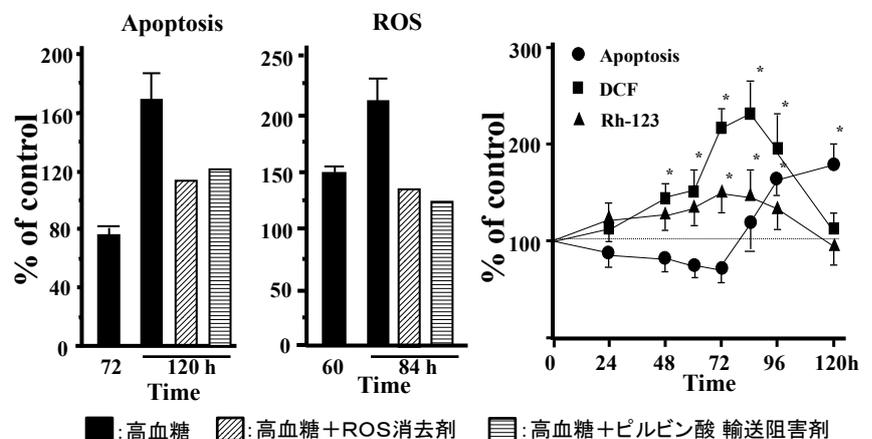


図4. 高血糖によるアポトーシス誘導
DCF(活性酸素種)、Rh-123(ミトコンドリア内膜電位)

血糖の作用は¹⁾ミトコンドリアへ解糖系由来のピルビン酸の流入の抑制と²⁾ROSの消去で抑制された。正常の心筋細胞が高血糖単独の暴露でROSを介したアポトーシスに陥るとの実験結果は、臨床でも早期に起こり得る現象と考えられる。図5 A, Bは糖尿病の自然歴と、性別と年齢別の血糖パラメータ値を示している。耐糖能異常や早期の糖尿病で負荷2時間血糖値（食後血糖値）の上昇がすでに認められる。負荷後2時間血糖値は加齢で上昇し特に60歳以上の女子で顕著であり、心血管病での死亡リスクとも直線的な関係にある。私どもの実験結果とMoldaviaら⁵⁴⁾の知見を考え合わせると、早期の負荷2時間血糖値（食後血糖値）の増加がROS産生を介して心筋障害をきたすことが早期の糖尿病性心筋症の発生機序の一つと考えられる⁵⁵⁾。

糖尿病による代謝異常を起点としてメドエーターとエフェクターが介在する複雑な過程を経て最終的には心筋障害に至る病態が糖尿病性心筋症で、これらの要因の個々のインパクトは糖尿病のステージ、合併症の有無、年齢や性に左右される。

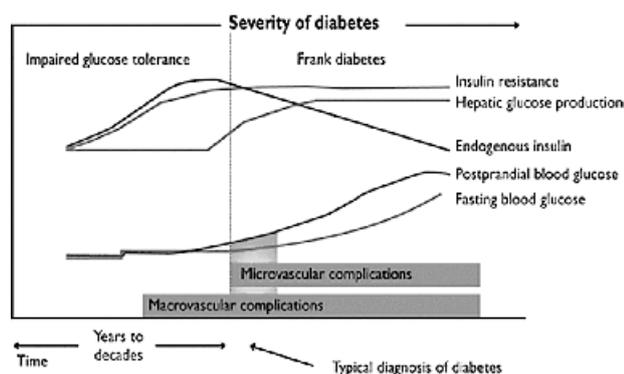


図5 A 糖尿病の自然歴 (文献²⁾より引用・改変)

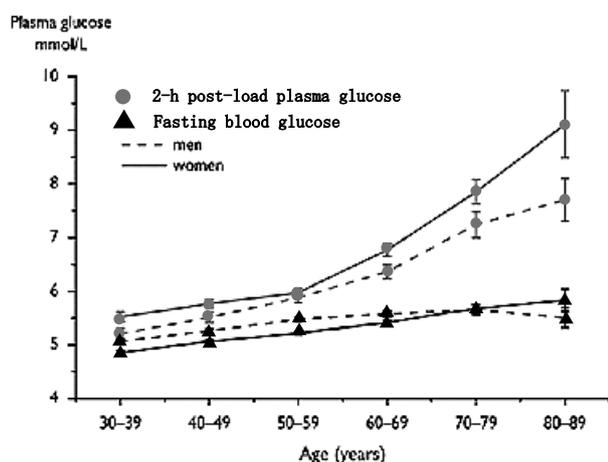


図5 B 血糖値パラメータの年齢と性別の影響 (文献²⁾引用・改変)

終わりに

「糖尿病と心機能障害」⁵⁶⁾で糖尿病心筋症を紹介してから約15年が経過した。更なる知見の集積により心不全と糖尿病、その両者が共存した患者の治療法が確立されることを期待する。

引用文献

1. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al (2013): ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD : The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Eur Heart J, 34, 3035-3087
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al (2013) : ACCF/AHA guideline for the management of heart failure : A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, J Am Coll Cardiol, 62, e239, doi : 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
3. Kannel WB, McGree DL (1979) : diabetes and cardiovascular risk factors : Framingham study, Circulation, 59, 8-13.
4. Iribarren C. MD, MPH, PhD, Karter, A. J. PhD, Go A. S. MD, et al (2001) : Glycemic Control and Heart Failure Among Adult Patients With Diabetes, Circulation, 2001, 103, 2668-2673.
5. Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology (1999) : Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe, Lancet, 354, 617-621.
6. The DECODE Study Group (2003): Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care, 26, 688-696.
7. Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, et al (2010) : Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range, Diabetes Care, 33, 2211-2216.

8. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al (2010) : Glycated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults, *N Engl J Med*, 362, 800–811.
9. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, et al (2011) : Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia*, 54, 1327–1334.
10. Qiao Q, Dekker JM, de Vegt F, et al (2004) : Two prospective studies found that elevated 2-hr glucose predicted male mortality independent of fasting glucose and HbA1c. *J Clin Epidemiol*, 57, 590–596
11. Iwasaki T, Takahashi N, Nakamura et al (1992) : Residual left ventricular pump function after acute myocardial infarction in NIDDM patients. *Diabetes Care*, 15, 1522–1526.
12. Letho S, Pyorala K, Miettinen H (1994) : Myocardial infarction size and mortality in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Intern Med*, 236, 291–297.
13. Kip KE, Faxton DP, Detre KM, et al (1995) : For the investigators of the NHLBI PTCA reregister: Coronary angioplasty in diabetic patients. *Circulation*, 94, 1818–1825.
14. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al (2005) : The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*, 28, 612–616.
15. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al (2004) : Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*, 27, 699–703.
16. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S (2010) : The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis*, 53, 45–51.
17. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP (1974) : Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*, 34, 29–34
18. Kannel WB, McGee DL (1979) : Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*, 241, 2035–2038.
19. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al (2001) : Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANESI epidemiologic follow-up study, *Arch Intern Med*, 161, 996–1002.
20. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, et al (2001) : Congestive heart failure in type 2 diabetes : prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*, 24, 1614–1619.
21. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al (2012) : High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 55, 2154–2162.
22. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al (2008) : Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 29, 1224–1240.
23. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al (1997) : Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab*, 23, 213–218.
24. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al (2003) ; Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med*, 114, 271–275
25. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Gudnason V, et al (2007) : Increasing glucose levels and BMI predict future heart failure experience from the Reykjavik Study. *Eur J Heart Fail*, 9, (10), 1051–1057.
26. Shiba N, Nochioka K, Miura M, et al (2011) : CHART-2 Investigators: Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan—first report from the CHART-2 study. *Circ J*, 75, 823–833.
27. Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al (2009): JCARE-CARD Investigators : Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARECARD). *Circ J*, 73, 1893–1900.
28. Kim J, Nakatani S, Hashimura K, et al (2006) : Abnormal glucose tolerance contributes to the progression of chronic heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertens Res*, 29, 775–782.
29. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al (1972) : New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis, *Am J Cardiol*, 30, 595–602.
30. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al (1977) :

- Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus, *J Clin Invest*, 60, 884-899.
31. Burchfiel CM, Reed DM, Marcus EB, et al (1993) : Association of diabetes mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions. An autopsy study from the Honolulu Heart Program, *Am J Epidemiol*, 137 (12), 1328-1340.
 32. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, et al (1988) : Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography, *J Am Coll Cardiol*, 12 (1), 114-120.
 33. Di Bello V, Tararico L, Di Muro C, et al (1995) : Increased echodensity of myocardial wall in the diabetic heart : an ultrasound tissue characterization study, *J Am Coll Cardiol*, 25, 1408-1415.
 34. Bando K Y, MD PhD, Murohara T, MD, PhD (2014) : Diabetes-Related Heart Failure-Does Diabetic Cardiomyopathy Exist?-*Circ J*, 78, 576-583.
 35. Ernande L, Derumeaux G (2012) : Diabetic cardiomyopathy : Myth or reality? *Archives of Cardiovascular Disease*, 105, 218-225
 36. Litwin SE (2013) : Diabetes and the heart : Is there objective evidence of a human diabetic cardiomyopathy? *Diabetes*, 62, 3329-3330.
 37. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP (2006) : Diabetic cardiomyopathy : the search for a unifying hypothesis, *Circ Res*, 98, 596-605.
 38. Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P, et al (2007) : Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy, *Eur Heart J*, 2007, 28, 2465-2471.
 39. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH (2004) : Diabetic cardiomyopathy : evidence, mechanisms, and therapeutic implications, *Endocr Rev*, 25, (4), 543-67.
 40. Mandavia CH, Pulakat L, DeMarco V, et al (2012) : Sowers JR. Over-nutrition, obesity and metabolic cardiomyopathy. *Metabolism*, 61, (9), 1205-1210.
 41. Zhang X, Chen C (2012) : A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy, *Endocrine*, 41, (3), 398-409.
 42. Jarnert C, Melcher A, Caidahl K, et al (2008) : Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail*, 10, 1080-1087.
 43. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, et al (2001) : Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus, *Am J Cardiol*, 87, 320-323.
 44. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, et al (2004) : Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 93, 870-875.
 45. From AM, Scott CG, Chen HH (2009). Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. *Am J Cardiol*, 103, 1463-6.
 46. Faden G, Faganello G, De Feo S, et al (2013) : The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: Data from the SHORTWAVE study. *Diabetes Res Clin Pract*, 101, 309-316.
 47. Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C (2010) : Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: A speckle-tracking imaging study, *J Am Soc Echocardiogr*, 23, 1266-1272.
 48. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, et al (2003) : Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease, *J Am Coll Cardiol*, 41, 611-617.
 49. Zhang X, Chen C (2012) : A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy, *Endocrine*, 41, (3), 398-409.
 50. Ernande L, Derumeaux G (2012) : Diabetic cardiomyopathy : Myth or reality? *Archives of Cardiovascular Disease*, 105, 218-225.
 51. Chen J, Zhang Z, Cai L (2014) : Diabetic Cardiomyopathy and Its Prevention by Nrf2 : Current Status. *Diabetes Metab J*, 38, 337-345.
 52. Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR (2012) : Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms, *Heart Fail Clinics*, 8, (4), 609-617.
 53. Mandavia CH, Pulakat L, DeMarco V, et al (2012) : Over-nutrition, obesity and metabolic cardiomyopathy, *Metabolism*, 61, (9), 1205-1210.
 54. Mandavia CH, Annayya R, Vincent G, et al (2013) : Molecular and Metabolic Mechanisms of Cardiac Dysfunction in Diabetes, *Life Sci*, 92, (11), 601-608.
 55. Aroor AR, Mandavia C, Ren J, et al (2012) : Mitochondria and oxidative stress in cardiorenal metabolic syndrome, *Cardiorenal Med*, 2, 87-109.
 56. 米持英俊 (2001) : 糖尿病と心機能. *糖尿病と心機能*

要 旨

糖尿病とその予備軍は年々増加しており心血管障害を併発することで生命予後が著しく不良となり医療と経済の両面で大きな社会的損失をもたらしている。逆に心不全患者では糖尿病の有病率が高いことも知られている。さらに、心不全と糖尿病の有病率は年齢とともに増加しており高齢化が急速に進む日本で健康寿命のさらなる延伸を実現するにはこれらの疾患を併発している患者に対する有効な治療法の開発が不可欠である。しかし、現状では十分な成果が得られているとは言い難い。その大きな理由の一つは糖尿病による心機能障害をきたす機序が十分には解明されていないことである。これまで糖尿病での心筋障害は動脈硬化による大血管障害に起因するとされていたが、それ以外の要因として糖尿病性心筋症が浮上している。ここでは最新のACCF/AHAとESC/EASDのガイドラインにはじめて記載された糖尿病性心筋症について概説する。