

学位論文（博士）

Effects of pemafibrate on left ventricular diastolic  
function in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot  
study

(パイロットスタディによる2型糖尿病患者の左室拡張機能に対するペマフィブラートの効果の検討)

氏名 山本 薫

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 病態制御内科学講座

令和6年1月

## 目 次

1. 要旨	3
2. 研究の背景	3～4
3. 目的	4
4. 研究方法と研究対象	4～6
(1) 研究対象	4～5
(2) 研究方法	6
(3) 統計解析	6
5. 結果	6～13
6. 考察	14～15
7. 結語	15
8. 謝辞	15
9. 参考文献	16～18

## 1. 要旨

糖尿病性心筋症(DCM)は、左室拡張機能障害を特徴とする心不全の一病型であると考えられている。DCMを発症する機序の一つとして心筋でのエネルギー基質利用の変化があるとされている。最近のマウスを用いた研究などでは、PPAR $\alpha$ の活性化の低下が脂肪毒性あるいは脂肪蓄積性心筋症の発症や進展に関わっていることが報告されている。一方、ヒトを対象としたPPAR $\alpha$ のアゴニストであるフェノフィブラートの投与では拡張機能障害の明らかな改善が得られなかったことが報告されている。そこで我々は選択的PPAR $\alpha$ モジュレーターであるペマフィブラートに着目し、2型糖尿病(T2D)患者に対してペマフィブラートを投与することで拡張機能の改善が得られるのではないかと仮説を立て、パイロットスタディを行なった。高中性脂肪血症を有するT2D患者17名をスクリーニングし8~16週間ペマフィブラート0.1mgを1日2回投与した。服薬率が低かった症例などを除外した計14名を解析対象とし、投与前後における心エコー検査や血液生化学検査の変化を解析した。心エコー検査において拡張期初期の最大弁輪速度( $e'$ )は投薬後で有意に増加し、拡張期初期充満速度と $e'$ の比( $E/e'$ )は有意に減少した。 $e'$ の増加は空腹時血糖および血中遊離脂肪酸の変化と有意な相関が認められたが、空腹時血糖や血中遊離脂肪酸が変化しないもしくは増加した方が、 $e'$ が増加することがわかった。本研究はT2D患者において左室拡張機能に対するペマフィブラートの影響を分析した最初の研究である。今回の研究により、ペマフィブラートが直接的な血糖コントロールを介することなくPPAR $\alpha$ の活性化を介してDCM初期の進行を防止し、左室拡張機能が改善することが示唆された。

本研究は少数例によるパイロット研究であり、DCMと心筋代謝の詳細な関係を解明するために今後更なる研究が必要である。

## 2. 研究の背景

心不全の発症率は増加傾向にあり、特に糖尿病患者における心不全の転帰は不良である。心不全はしばしば冠動脈疾患を契機に発症するが、非虚血性の心不全の割合も増加してきている。糖尿病と心不全の強い関連性は20世紀初頭には十分に認識されていたが、近年、糖尿病性心筋症(DCM)という疾患概念が提唱されている<sup>1)</sup>。DCMは初期段階では通常無症候性であり、初期の所見の一つは拡張期早期充満障害と等容性弛緩の延長を特徴とする左心室コンプライアンスの低下である<sup>2)</sup>。DCMの発症には、糖尿病に伴う高血糖やインスリン抵抗性、心臓でのインスリンシグナル伝達障害など様々な要因が関与するとされており<sup>3)</sup>、また、拡張機能障害が心臓の代謝シグナル伝達の障害と関連しているとの報

告もある<sup>4)</sup>。一般的に正常な心臓は代謝におけるエネルギー需要や基質可用性の変化に高度に適応し<sup>5)</sup>、成人の心臓においては心筋細胞の体積の約 1/3 はミトコンドリアで占められるが、これはエネルギーを供給するのに十分な酸化能力を反映していると考えられる<sup>6),7)</sup>。DCMを要因とするものも含めて、病的な心肥大を呈している状態では、エネルギー代謝が脂肪酸からグルコースへの依存度を増加するという明らかな変化が生じていることが知られている<sup>8),9)</sup>。

近年、PPAR $\alpha$ の作動薬であるフェノフィブラートを投与によってGSK-3 $\alpha$ によるPPAR $\alpha$ のSer280リン酸化が阻害され、心筋細胞内のPPAR $\alpha$ の活性化によって、高脂肪食によって誘発された拡張機能障害を伴う脂肪毒性心筋症が改善することがマウスの実験によって示された<sup>10)</sup>。一方で、2型糖尿病及び左室拡張機能障害を有する患者においてフェノフィブラートによる拡張機能への効果が検証されたが、拡張機能を有意に改善するという結果には至っていない<sup>11)</sup>。また、正常な心筋ではグルコース依存の増加による悪影響は生じないが<sup>12)</sup>、グルコース依存度の増加に伴う代謝リモデリングが心臓の可塑性に悪影響を及ぼすことも示唆されている<sup>5)</sup>。ペマフィブラートは選択的PPAR $\alpha$ モジュレーターに分類される新規のPPAR $\alpha$ 活性化物質であり、肝臓においては脂肪酸酸化を促進して脂肪肝を改善させるとの報告がある<sup>14)</sup>。PPAR $\alpha$ の多彩な作用の一つとして、リポタンパク質リパーゼによる中性脂肪の分解も促進と $\beta$ 酸化の増強により脂質のエネルギー利用を促すと考えられる<sup>15)</sup>。以上のことから、ペマフィブラートを介した心筋細胞における脂質エネルギー利用促進がDCMの拡張障害に対して有効なのではないかという仮説を立て、本研究を計画し、行った。

### 3. 目的

本研究の目的は高中性脂肪血症を伴う2型糖尿病患者において、ペマフィブラートの拡張機能に対する効果を明らかにすることである。ペマフィブラート投与前後での心エコー検査による拡張障害の変化並びに血液検査による代謝パラメーターとの関連について分析を行った。

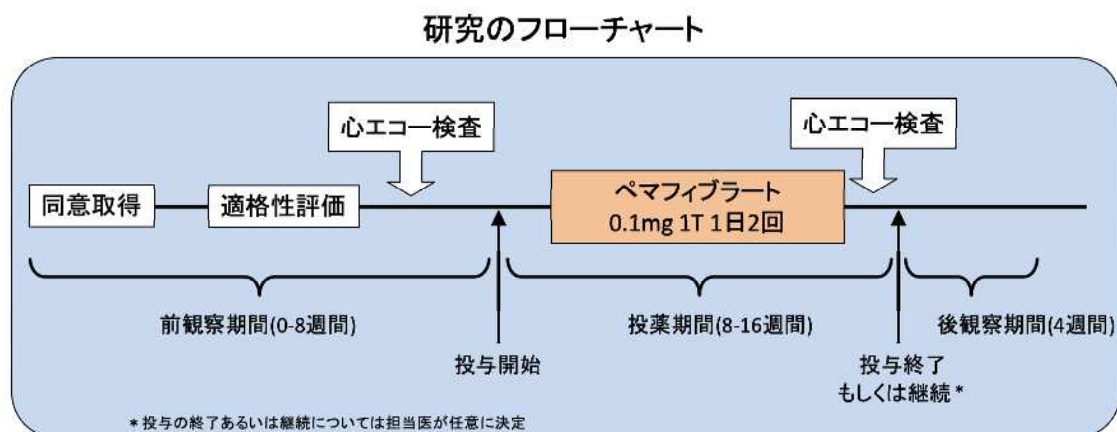
### 4. 研究対象と研究方法

#### (1) 研究対象

山口大学医学部附属病院糖尿病・内分泌・糖尿病・代謝内科に通院している2型糖尿病及び高トリグリセリド血症の患者から試験参加の同意が得られた患者を

対象とした。過去 6 か月以内にフィブラート系薬剤を服用した患者はこの研究から除外した。試験参加者に対して 8~16 週間の期間ペマフィブラート 0.1mg を 1 日 2 回投与し、ペマフィブラート前後で身体診察、血液生化学検査、心エコー検査を実施した（図 1）。

本研究は介入を伴う臨床試験であるため、すべての試験参加者に対して本研究の目的及び実施について十分な説明を行い書面による同意を得て、血液検査、心エコー検査ならびにペマフィブラートの投与を行った。本研究では、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守した。実施に先立ち研究計画書について山口大学医学部附属病院倫理審査委員会の審査及び承認(H2020-083)を取得し、さらに、公開データベースへ研究情報を登録した(University hospital Medical Information Network Clinical Trial Registry Number: UMIN 000041707)。本研究の一部は日本学術振興会科学研究費補助金（19K09006、19H03710）の支援をもとに行われた。



**血液生化学:**

トリグリセリド、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、BUN、 $\gamma$ GTP、クレアチニン、LDH、ALP、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP、(空腹時)血糖、HbA1c、血中Cペプチド、血中遊離脂肪酸、BNP

**心エコー検査:** 左室流入圧波形(E波速度、A波速度、E/A比、E波DT)、僧帽弁輪部TDI(E'速度)

図 1. 研究方法の概要

## (2) 研究方法

### 心エコー検査：

午前中に安静時に経胸壁心エコー検査を実施した。心尖四腔像で僧帽弁輪組織ドップラーと僧帽弁および肺静脈流量を測定した。僧帽弁輪運動速波形拡張早期波( $e'$ )は側壁と中隔での速度の平均として算出した。心尖 2 腔像で左室拡張終期および収縮終期容積を推定し、左室駆出率(LVEF)を算出した。

### 血液検査：

遊離脂肪酸(NEFA)を除くすべての血液検査は山口大学医学部附属病院臨床検査部で施行した。血漿グルコースはフッ化ナトリウム採血管を用いてサンプルを回収した。NEFAは SRL 社 (東京、日本) に依頼し測定した。

## (3) 統計解析

検査値について、ペマフィブラート投与後の値からベースラインの値を減じたものを  $\Delta$  値と定義した。また、特に明記しない限り、データは平均値±標準偏差として記載した。ベースライン値と投与終了値に対して対応のある両側 t 検定を使用して比較した。拡張機能の指標の変化量 ( $e'$ と  $E/e'$ ) と代謝パラメーターの変化量との相関性は単回帰分析を用いて解析した。統計分析では  $p < 0.05$  を統計的有意とした。

## 5. 結果

### 試験参加者の臨床的特徴

合計 17 人の 2 型糖尿病患者が臨床試験に参加し、心電図検査及び心エコー検査により心房細動と診断された 1 名は除外された。2 名については服薬アドヒアランスが不良であり以後の分析から除外された。最終的に 14 人を最終的な分析対象とした。対象集団 ( $n = 16$ ) の平均年齢は  $61.5 \pm 12.5$  歳で、18.8%が男性であった (表 1)。参加者の 100%、37.5%、43.8%、50%に対して、それぞれ経口抗糖尿病薬、インスリン、スタチン系薬、降圧薬が日常診療において処方されていた。試験参加時の LVEF は  $68.9 \pm 5.8\%$ であった。

Parameter	N = 16
Age (years)	61.5 ± 12.5
Male sex [no, (%)]	3 (18.8)
Weight (kg)	61.5 ± 12.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.2 ± 5.05
Heart rate (bpm)	72.9 ± 11.7
Systolic BP (mmHg)	140 ± 21.7
Diastolic BP (mmHg)	78.0 ± 7.05
Left ventricular ejection fraction (%)	68.9 ± 5.76
Oral antidiabetic medications [no, (%)]	16 (100)
Insulin therapy [no, (%)]	6 (37.5)
Statin medication [no, (%)]	7 (43.8)
Antihypertensive medications [no, (%)]	8 (50)

表 1. 研究対象患者の身体的ならびに臨床的特徴と理学的所見。データは平均値 ± 標準偏差で示している。

### ペマフィブラート投与の効果

すべての対象患者において研究期間中に薬物療法の変更は行われなかった。ペマフィブラートの投与前後で、体重や心拍数、血圧に有意な変化は認められなかった。表 2 にペマフィブラート投与前後での血液生化学検査の変化を示す。ペマフィブラート投与前後で空腹時血糖値や HbA1c に有意な変化は認められなかった。ペマフィブラート投与前後でトリグリセリドは 2.41 ± 1.03 mmol/L から 1.39 ± 0.89 mmol/L へ有意に減少し (p < 0.001)、HDL コレステロールは 1.42 ± 0.23 mmol/L から 1.58 ± 0.31 mmol/L へ有意に増加した (p = 0.00657)。NEFA は低下する傾向を示したが、有意な差は認めなかった (0.643 ± 0.298 mmol/L から 0.522 ± 0.206 mmol/L、p = 0.0953)。ALT (25.0 ± 9.0 U/L から 19.4 ± 8.0 U/L、p < 0.001) 及び γGTP (41.8 ± 23.1 U/L から 25.7 ± 16.7 U/L、p = 0.0089) の有意な低下が認められたが、AST の低下は認められなかった。ペマフィブラート投与前後の心エコー検査指数を表 3 および図 1 に示す。ペマフィブラート投与前後で僧帽弁口血流速波形の拡張早期波 (E)、僧帽弁口血流速波形の心房収縮期波 (A)、ならびに E/A には有意な変化は認められなかった。e' は 7.24 ± 2.18 cm/s から 7.94 ± 2.49 cm/s (p = 0.019) と有意に増加し、E/e' は 9.01 ± 3.52 から

8.20±3.40 (p = 0.0406) と有意に減少した。左室拡張末期径(LVDd)、LVEF には有意な変化は認められなかった。

Parameter	N	Baseline	After pema-fibrate administration	Change	p-value
Fasting glucose (mmol/l)	14	8.03 ± 1.87	7.59 ± 1.61	-0.44	0.136
HbA1c (%)	14	7.36 ± 1.30	7.44 ± 1.49	0.08	0.515
Fasting C-peptide (nmol/l)	14	0.799 ± 0.349	0.628 ± 0.309	-0.171	0.117
Total cholesterol (mmol/l)	14	5.31 ± 0.96	4.97 ± 0.93	-0.34	0.0877
Triglycerides (mmol/l)	14	2.41 ± 1.03	1.39 ± 0.89	-1.02	< 0.001
HDL cholesterol (mmol/l)	14	1.42 ± 0.23	1.58 ± 0.31	0.16	0.00657
LDL cholesterol (mmol/l)	14	3.04 ± 0.77	2.83 ± 0.85	-0.21	0.221
NEFA (mmol/l)	14	0.643 ± 0.298	0.522 ± 0.206	-0.121	0.0953
AST (U/l)	14	22.7 ± 8.2	22.2 ± 6.7	-0.5	0.768
ALT (U/l)	14	25.0 ± 9.0	19.4 ± 8.0	-5.6	< 0.001
γGTP (U/l)	13	41.8 ± 23.1	25.7 ± 16.7	-16.1	0.0089
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	14	74.6 ± 22.7	71.4 ± 17.7	-3.2	0.339
BNP(ng/l)	13	10.5 ± 10.3	16.3 ± 21.4	5.8	0.126

表 2. ペマフィブラート投与前後での血液生化学検査。データが平均値±標準偏差で示している。投与前後での有意差の検定には対応のある両側 t 検定を用いた。



Parameter	N	Baseline	After pema fibrate administration	Change	p-value
E (cm/s)	14	60.9 ± 15.8	59.6 ± 12.4	-1.3	0.614
A (cm/s)	14	75.6 ± 23.6	71.9 ± 17.4	-3.7	0.314
e' (cm/s)	14	7.24 ± 2.18	7.94 ± 2.49	0.70	0.019
E/A ratio	14	0.852 ± 0.279	0.878 ± 0.319	0.026	0.339
E/e' ratio	14	9.01 ± 3.52	8.20 ± 3.40	-0.81	0.0406
DT (ms)	14	217 ± 58.4	228 ± 44.3	11.5	0.587
LVDd (cm)	14	4.53 ± 1.22	4.48 ± 1.12	-0.043	0.138
LVEF (%)	14	68.9 ± 5.6	66.7 ± 5.3	-2.2	0.186

表 3. ペマフィブラート投与前後の心エコーを用いた臨床的パラメーター。データは平均値±標準偏差で示している。投与前後での有意差の検定には対応のある両側 t 検定を用いた。

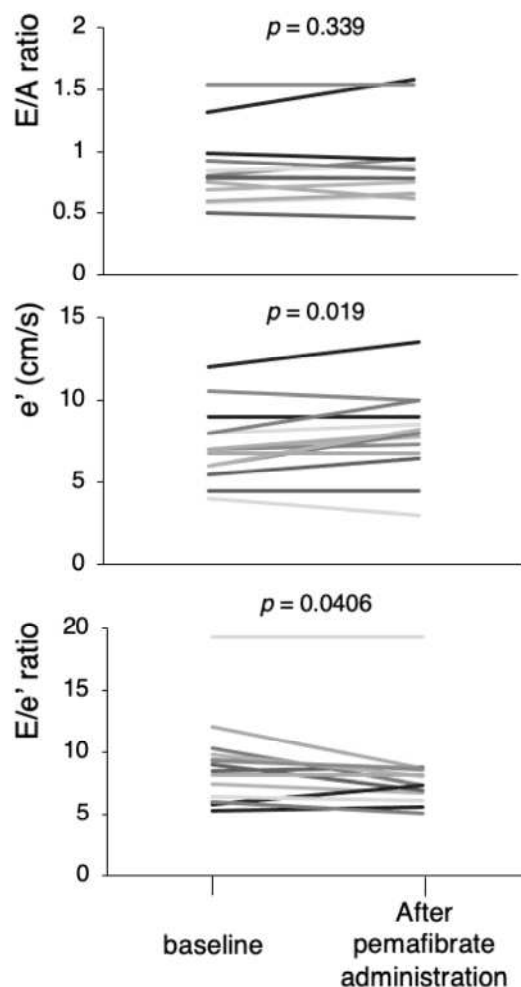


図 1. ペマフィブラート投与前後での拡張機能のパラメーターの変化。投与前後での有意差の検定には対応のある両側 t 検定を用いた。

### 生化学検査データと拡張機能のパラメーター (e' または E/e' ) の相関性の検討

ペマフィブラート投与前後で e' および E/e' の有意な変化が認められたため、生化学パラメーターと e' (表 4) および E/e' (表 5) の関連性を解析した。単回帰分析を用いると、e' の変化量と空腹時血糖値 ( $r = 0.607$ ,  $p = 0.021$ ) および NEFA ( $r = 0.592$ ,  $p = 0.026$ ) の変化量との間には有意な相関があることが示された (図 2)。E/e' の変化量と本研究で測定した血液生化学検査パラメーターの変化量との間には有意な相関関係は認められなかった。

<b>Parameter</b>	<b>N</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Δ Fasting glucose (mmol/l)	14	0.607	0.021
Δ HbA1c (%)	14	0.163	0.578
Δ Total cholesterol (mmol/l)	14	0.497	0.071
Δ Triglycerides (mmol/l)	14	-0.156	0.593
Δ HDL cholesterol (mmol/l)	14	0.063	0.832
Δ LDL cholesterol (mmol/l)	14	0.459	0.099
Δ Fasting C-peptide (nmol/l)	14	-0.029	0.923
Δ NEFA (mmol/l)	14	0.592	0.026
Δ AST (IU/l)	14	0.201	0.49
Δ ALT (IU/l)	14	0.035	0.905
Δ γGTP (IU/l)	13	-0.276	0.361
Δ eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	14	0.014	0.961
Δ BNP (ng/l)	13	0.268	0.375

表 4. e' の変化量と血液生化学検査パラメーターの変化量（Δ）との相関関係。単回帰分析を用いて解析した。

<b>Parameter</b>	<b>N</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Δ Fasting glucose (mmol/l)	14	-0.313	0.276
Δ HbA1c (%)	14	-0.434	0.121
Δ Total cholesterol (mmol/l)	14	-0.81	0.536
Δ Triglycerides (mmol/l)	14	0.455	0.102
Δ HDL cholesterol (mmol/l)	14	-0.056	0.848
Δ LDL cholesterol (mmol/l)	14	-0.309	0.283
Δ Fasting C-peptide (nmol/l)	14	0.193	0.508
Δ NEFA (mmol/l)	14	-0.379	0.181
Δ AST (IU/l)	14	-0.123	0.675
Δ ALT (IU/l)	14	-0.207	0.478
Δ γGTP (IU/l)	13	0.334	0.265
Δ eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	14	-0.191	0.513
Δ BNP (ng/l)	13	-0.358	0.230

表 5. E/e' の変化量と血液生化学検査パラメーターの変化量（Δ）との相関関係。単回帰分析を用いて解析した。

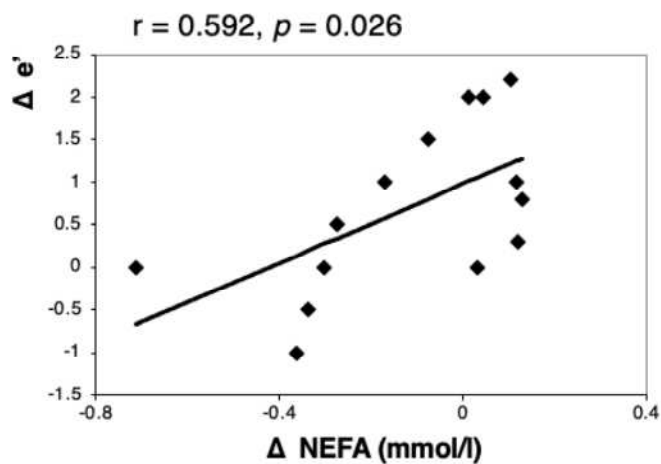
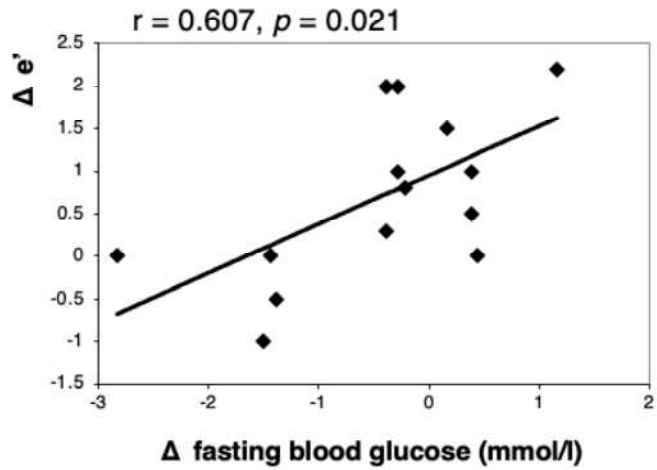


図 2.  $e'$  の変化量 ( $\Delta$ ) と、空腹時血糖値ならびに NEFA の変化量 ( $\Delta$ ) との単回帰分析。

## 6. 考察

本研究は高中性脂肪血症を合併した T2DM 患者において左室拡張機能に対するペマフィブラートの効果を解析した最初の研究であるといえる。心エコー検査によって評価した拡張機能パラメーターに対する 8~16 週間のペマフィブラート投与の効果を解析し、ペマフィブラートが  $e'$  を有意に増加させ、 $E/e'$  を

有意に減少させることを実証した。この結果は、ペマフィブラートの投与によって T2DM 患者の拡張機能障害が改善する可能性があることを示唆している。さらに、 $e'$  の変化量と空腹時血糖および NEFA の変化量の間には有意な相関があることがわかった。一方、 $e'$  の変化量とトリグリセリドの変化量の間には有意な相関関係は認めなかった( $p=0.593$ )。予想外なことに、ペマフィブラート投与による拡張機能の改善はペマフィブラート投与後に空腹時血糖が上昇するにつれてより大きくなることが判明した。このことは血糖コントロールへの影響とは無関係にペマフィブラートが心臓拡張機能への保護効果を及ぼす可能性があることを示唆している。24 ヶ月シタグリプチンの投与を受けた患者群における  $E/e'$  の変化は HbA1c を含む他の臨床変数とは独立していたことが報告されている<sup>16)</sup>。また、リラグルチドに対するスタディでも、 $e'$  と HbA1c の変化の間に関連性は認められなかった<sup>17)</sup>。これらの結果は、血糖コントロールと心臓拡張機能の間に直接的な関係がないことをさらに裏付けるものであるといえる。その一方で、12 ヶ月以上の持続した血糖コントロール改善により左室拡張機能の改善が得られたとの報告もある<sup>18), 19)</sup>。以上のことから、高血糖と拡張機能障害との関連性を考慮すると、リラグルチドを含む糖尿病治療薬の拡張機能への効果を期待する場合には少なくとも1年間以上の投薬期間が推奨される。

本研究においては、ペマフィブラートが非常に短い投与期間で拡張機能を改善したことは注目すべき点であると考えている。心筋は心機能を維持するため常時大量のエネルギーを消費しており、そのエネルギーは主にミトコンドリアの酸化的リン酸化に代表される効率的な代謝機構によって賄われている<sup>20)</sup>。正常な心臓は継続的にエネルギー供給を確保するためにさまざまな基質をそれらの利用可能性に応じてエネルギー源として迅速に切り替えるという重要な能力を有していると考えられている<sup>21)</sup>。PPAR $\alpha$  は心筋でも高発現しており、脂肪酸の取り込みと $\beta$ 酸化に関連する遺伝子の転写を活性化することが知られている<sup>22)</sup>。今回の研究においてペマフィブラートの投与期間が短いにもかかわらず心筋拡張能の改善が得られる理由の一つとして、ペマフィブラートが新規の選択的 PPAR $\alpha$  モジュレーターであり、短期間で心筋のエネルギー基質を炭水化物から脂質にシフトさせた可能性が考えられる。フェノフィブラートはペマフィブラートよりも PPAR $\alpha$  に対する選択性が低い<sup>11)</sup>ため拡張機能の有意な改善が認められなかったという可能性が考えられる<sup>11), 23)</sup>。

リラグルチド投与においては心拍数の増加が拡張機能を悪化させた可能性が

指摘されているが、本研究ではペマフィブラートによる心拍数の変化は認められなかった<sup>17)</sup>。また e' の変化量と NEFA の変化量に有意な相関が認められたことは先に述べた通りであるが、ペマフィブラート投与後に NEFA がより上昇した患者で拡張機能の改善を示すことが示された。

脂質代謝には概日リズムとの関連性に関しては、当科の研究グループからの論文で、ヒトの血清 NEFA は夕方が高く、朝に低くなることが報告されている<sup>24)</sup>。心筋細胞の脂質代謝について NEFA を用いて評価する方法は確立されておらず、NEFA の朝晩での変動はその評価の一つになる可能性があるかもしれない。今回の研究では、血清 NEFA が朝食前の 1 時点のみで測定されており、本研究の **limitation** の 1 つとなっているため、今後は血清 NEFA の朝と晩の変動をみることで心筋細胞での脂質代謝と拡張機能との関連性がより詳細に検討できる可能性がある。また本研究の最大の **limitation** は少数の患者を対象としたパイロット研究であることであり、より正確にペマフィブラートの拡張障害に対する効果を評価するためには、対照群を含んだより大規模なランダム化比較試験が必要である。

心不全の予防や治療は、糖尿病管理において最も重要な課題の 1 つであり、DCM の最大の特徴である拡張機能障害は、糖尿病における心不全の病態に関与している可能性が極めて高い。本研究では、全く新たな視点から糖尿病患者の心筋代謝と拡張機能障害の関連性を解明することを試みた。本研究が、DCM に関連した心不全の病態解明と新たな治療戦略の開発へのきっかけの一つになることを強く期待している。

## 7. 結語

本研究は T2D 患者においてペマフィブラートが直接的な血糖コントロールを介することなく比較的早期の段階で拡張機能を改善し DCM の発症を予防する可能性があることを明らかにした。DCM と心筋代謝の詳細な関係を解明するため、更なる研究が求められる。

## 8. 謝辞

本研究を進めるにあたり、病態制御内科学講座 太田康晴教授、谷澤幸生先生(現山口大学学長)、循環病態内科学講座 矢野雅文前教授をはじめご指導頂きました先生方、また心エコー検査技術協力を頂いた山口大学医学部附属病院

検査部の検査技師の方々及びすべての研究参加者の方々に心より感謝申し上げます。なお、本学位論文の主要部分は、Kaoru Yamamoto, Yasuharu Ohta, Akihiko Taguchi, Masaru Akiyama, Hiroko Nakabayashi, Yuko Nagao, Hatanaka Ryoko, Yasuaki Wada, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano, Yukio Tanizawa. Effects of pemafibrate on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Diabetology International* 2023 July 19. doi.org/10.1007/s13340-023-00645-x. に原著論文として発表したものです。

## 9. 参考文献

- 1) Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972; **30**: 595–602.
- 2) Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyper-insulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; **12**: 144–53.
- 3) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; **321**: 405–12.
- 4) Jia G, Habibi J, Aroor AR, Martinez-Lemus LA, DeMarco VG, Ramirez-Perez FI, Sun Z, Hayden MR, Meininger GA, Mueller KB, Jaffe IZ, Sowers JR. Endothelial mineralocorticoid receptor deletion prevents diet-induced cardiac diastolic dysfunction in females. *Hypertension.* 2015; **66**: 1159–67.
- 5) Ritterhoff J, Tian R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters. *Cardiovasc Res.* 2017; **113**: 411–21.
- 6) Kolwicz SC Jr, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circul Res.* 2013; **113**: 603–16.
- 7) Lopaschuk GD, Jaswal JS. Energy metabolic phenotype of the cardiomyocyte during development, differentiation, and postnatal maturation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010; **56**: 130–40.
- 8) Akki A, Smith K, Seymour AM. Compensated cardiac hypertrophy is characterised by a decline in palmitate oxidation. *Mol Cell Biochem.* 2008; **311**: 215–24.
- 9) Allard MF, Schonekess BO, Henning SL, English DR, Lopaschuk GD. Contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in hypertrophied hearts. *Am J Physiol.* 1994; **267**: H742-750.



- 10) Nakamura M, Liu T, Husain S, Zhai P, Warren JS, Hsu CP, Matsuda T, Phiel CJ, Cox JE, Tian B, Li H, Sadoshima J. Glycogen synthase kinase-3 $\alpha$  promotes fatty acid uptake and lipotoxic cardiomyopathy. *Cell Metab.* 2019; **29**: 1119–34.
- 11) Chew GT, Watts GF, Davis TM, Stuckey BG, Beilin LJ, Thompson PL, Burke V, Currie PJ. Hemodynamic effects of fenofibrate and coenzyme Q10 in Type 2 diabetic subjects with left ventricular diastolic dysfunction. *Diabetes Care.* 2008; **31**: 1502–9.
- 12) McCommis KS, Douglas DL, Krenz M, Baines CP. Cardiac-specific hexokinase 2 overexpression attenuates hypertrophy by increasing pentose phosphate pathway flux. *J Am Heart Assoc.* 2013; **2**: e000355.
- 13) Yan J, Young ME, Cui L, Lopaschuk GD, Liao R, Tian R. Increased glucose uptake and oxidation in mouse hearts prevent high fatty acid oxidation but cause cardiac dysfunction in diet-induced obesity. *Circulation.* 2009; **119**: 2818–28.
- 14) Tanaka N, Mukaiyama K, Morikawa A, Kawakami S, Ichise Y, Kimura T, Horiuchi A. Pemafibrate, a novel selective PPAR $\alpha$  modulator, attenuates tamoxifen-induced fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol.* 2021; **14**: 846–51.
- 15) Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR $\alpha$  action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015; **62**: 720–33.
- 16) Yamada H, Tanaka A, Kusunose K, Amano R, Matsuhisa M, Daida H, Ito M, Tsutsui H, Nanasato M, Kamiya H, Bando YK, Odawara M, Yoshida H, Murohara T, Sata M, Node K, PRO-LOGUE Study Investigators. Effect of sitagliptin on the echo- cardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PRO-LOGUE study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; **16**: 63.
- 17) Kumarathurai P, Sajadieh A, Anholm C, Kristiansen OP, Haugaard SB, Nielsen OW. Effects of liraglutide on diastolic function parameters in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a randomized crossover study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; **20**: 12.
- 18) Leung M, Wong VW, Hudson M, Leung DY. Impact of improved glycemic control on cardiac function in Type 2 Diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016; **9**: e003643.
- 19) Kozakova M, Morizzo C, Fraser AG, Palombo C. Impact of glycemic control on aortic stiffness, left ventricular mass and diastolic longitudinal function in Type 2 Diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; **16**: 78.

- 20) Bertero E, Maack C. Metabolic remodelling in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2018; **15**: 457–70.
- 21) Taegtmeyer H, Golfman L, Sharma S, Razeghi P, van Arsdall M. Linking gene expression to function: metabolic flexibility in the normal and diseased heart. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; **1015**: 202–13.
- 22) Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, Welch MJ, Bennett MJ, Kovacs A, Han X, Gross RW, Kozak R, Lopaschuk GD, Kelly DP. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by Diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2002; **109**: 121–30.
- 23) Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR $\alpha$  modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; **22**: 5.
- 24) Fujimoto R, Ohta Y, Masuda K, Taguchi A, Akiyama M, Yamamoto K, Nakabayashi H, Nagao Y, Matsumura T, Hiroshige S, Kajimura Y, Akashi M, Tanizawa Y. Metabolic state switches between morning and evening in association with circadian clock in people without diabetes. *J Diabetes Investig.* 2022; **13**: 1496–505.