

学 位 論 文 要 旨

氏 名 松下 由美

論 文 名 2型糖尿病患者において起床前後の心拍変動は24時間の血糖変動
および空腹時血中コルチゾールと正に関連した

学位論文要旨

【背景】

持続的な高血糖のみならず、血糖変動が心血管イベントと関連することが知られている。2型糖尿病において、血糖変動は副交感神経活性の低下や夜間交感神経活性の亢進といった心血管自律神経と関連することが指摘されている。

心血管イベントは午前中に好発する。そのメカニズムの一つとして、交感神経活性の亢進が血管内プラークの破綻に関与していることが報告されている。心拍変動解析(Heart rate variability: HRV)で評価した交感神経活性は、夜間に低値となり覚醒後に上昇する日内変動を示す。この覚醒後の急激な上昇が午前中の心血管イベントに関与する可能性がある。

一方、インスリン拮抗ホルモンであるコルチゾールが、起床後に大幅な上昇し心血管イベントと関連するとの報告がある。しかしながら、検索し得た範囲では、起床前後の心血管自律神経活動、血糖変動、コルチゾールの関連についての報告はない。

そこで今回、2型糖尿病患者における24時間または起床前後1時間での心血管自律神経活動、血糖変動、血中コルチゾールとの関連を解析した。

【方法】

2型糖尿病入院患者41名(男性21名、平均年齢64歳)を対象とした。持続血糖モニター(continuous glucose monitoring(CGM))とHolter心電図を同時に24時間装着した。

血糖変動の指標として、CGMからMAGE*を用いた。心血管自律神経活動は、心拍変動解析の周波数解析により評価した。指標としては、交感/副交感神経の両者を反映するlow frequency(LF)、副交感神経活性を反映するhigh frequency(HF)、交感神経活性を反映するLF/HFを用いた。

氏名 松下 由美

血中コルチゾールは、空腹時(AM 7時)に30分以上安静後臥位条件で測定した。統計解析には、従属変数をMAGE、HbA1c、24時間平均血糖値(mean blood glucose: MBG)、コルチゾール、説明変数を起床前後1時間または24時間の自律神経活性(e.g. LF/HF wake-up, LF/HF 24h)とした重回帰分析を用いた。

MAGE*:mean amplitude of glycemc excursion(24時間において、1SDを超える変動幅の平均。大きな血糖変動を捉える指標)

【結果】

対象者は、罹病期間15年、BMI 26.0、HbA1c 9.4%で、約5割に糖尿病合併症を認めた。年齢、性、BMI、罹病期間、 β ブロッカー内服の有無で調整した重回帰分析の結果、起床前後1時間 LF/HF(LF/HF wake-up)はMAGEと正に関連したが、HbA1c、MBGとは関連しなかった。HFはMAGE、HbA1c、MBGのいずれとも関連しなかった。一方、年齢、性、BMIで調整した多変量解析の結果、LF/HF wake-upは空腹時血中コルチゾールと正に関連した。

【考察】

本研究では、LF/HF wake-upがMAGEと正に関連した。血糖変動は炎症性サイトカインの上昇、酸化ストレス、内皮障害と関連するという報告がある。これは、起床前後の交感神経活性の亢進が24時間の血糖変動に影響を与える可能性を示唆する。

低血糖と心血管イベントとの関連が多数報告されている。夜間の低血糖は起床前後の交感神経活性(LF/HF wake-up)をさらに亢進させ、血糖変動、さらには心血管イベントに関与する可能性がある。

一方、LF/HF wake-upは空腹時の血清コルチゾールと正に関連した。コルチゾールが血糖変動と関連することや、心血管イベントの予測因子となりうることが報告されている。起床前後の交感神経活性(LF/HF wake-up)、血糖変動、コルチゾールの密接な関連が午前中に好発する心血管イベントのメカニズムの一部を説明し得る可能性がある。

24時間の交感神経活性の解析では、日中の活動や体位、ストレスによる影響があるが、起床前後ではそれらの影響は少ない。さらにLF/HF wake-upとLF/HF 24hには強い相関があり、LF/HF 24hの約50%をLF/HF wake-upが説明し得る。

【結論】

2型糖尿病患者において、起床前後1時間の交感神経活性(LF/HF wake-up)はMAGEおよび血中コルチゾールと正に関連した。これらの3者の密接な関連が心血管イベント発症のメカニズムの一つである可能性が想定された。

キーワード(3~5)

血糖変動、持続血糖モニター、ホルター心電図、心拍変動、血清コルチゾール