糖尿病治療薬による 心血管疾患予防効果

平野 勉

要 旨

糖尿病治療の目標は、合併症の発症・進展を阻止し、健康な人と変わらない日常生活の質の維持と寿命の確保である。しかし、糖尿病治療薬（血糖低下薬）の中には心血管疾患（cardiovascular disease：CVD）による死亡を増やしてしまうものもある。その中であって、glucagon-like peptide（GLP）-1 受容体作動薬とsodium glucose cotransporter 2（SGLT2）阻害薬には、CVDイベントや死亡を有意に低下させるものが報告され、大きな話題となっている。高血糖は血管内皮の傷害など、動脈硬化のプロセスを促進させるため、基本的に血糖低下薬は動脈硬化と、それに基づくCVDを抑制する。しかし、重症低血糖、体重の増加を伴うとむしろCVDを増加させてしまう。メトフォルミンや最近の糖尿病治療薬はこれらの懸念が少ない薬物である。高血圧や脂質異常症などに対する包括的なリスク管理がCVD予防には効果的であるが、糖尿病治療薬の特性を考慮して上手に使うこともさらなるCVD予防につながる。

〔日内会誌 106：1029～1036, 2017〕

Key words 心血管疾患, 血糖, 経口糖尿病治療薬, 動脈硬化, 大規模臨床研究

はじめに

糖尿病治療の目標は、合併症の発症・進展を阻止し、健康な人と変わらない日常生活の質の維持と寿命の確保である。糖尿病治療薬（血糖低下薬）も当然この目的のために使用される。しかし、その中には心血管疾患（cardiovascular disease：CVD）による死亡を増やしてしまうものもあり、米国では、最近発売された糖尿病治療薬の全てに対してCVDを有意に増やさないことを臨床介入試験で確かめることが義務づけられている。その中であって、glucagon-like peptide（GLP）-1 受容体作動薬（RA（receptor agonists））とsodium glucose cotransporter 2（SGLT2）阻害薬にはCVDを増やさないどころ

か、有意に低下させるものが報告され、大きな話題になっている。インスリンは、糖代謝のみならず脂質代謝、血圧ならびに血管内皮機能に大きな影響を及ぼすため、インスリン作用が低下している糖尿病では、治療薬の血糖低下効果のみならず、CVDに関連する諸因子に与える影響にも注目する必要がある。本稿では、代表的な糖尿病治療薬のCVDに及ぼす影響について大規模臨床研究から得られたエビデンスを中心に概説する。

1. 高血糖と大血管合併症

糖尿病は、慢性高血糖の病気であり、高血糖が大血管合併症であるCVDの原因となることは

昭和大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科学部門

The Cutting-edge of Medicine；Protective effect of anti-diabetic drugs on cardiovascular diseases.

Tsutomu Hirano：Division of Diabetes, Metabolism, and Endocrinology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine, Japan.

疑いのない事実である。事実、高血糖は血管内皮細胞の機能を低下させ、血管平滑筋の増生を促し、マクロファージの泡沫化を促進するなど、一連の動脈硬化のプロセスを促進する。しかし、このプロセスは高血糖以外にも喫煙、脂質異常症、高血圧、血液凝固線溶異常などでも促進される。このため、動脈硬化を基盤に発症するCVDは高血糖の程度と必ずしもパラレルに生じるわけではない。血糖低下療法にも同様のことがいえる。すなわち、血糖低下と緊密に比例してCVDが抑制されるとは限らない。このことを鮮明に印象づけたのが米国で行われた大規模介入研究のACCORD、ADVANCE、VADTである。HbA1c (hemoglobin A1c) 正常化を目指したアルゴリズムに従って血糖低下薬を増やしても有意なCVD抑制は達成されなかった。この理由に、治療薬の強化による体重の増加や重症低血糖の頻発が挙げられている。CVD抑制には、血糖低下を体重増加や低血糖を来たさない条件で行うことが必要と認識されたわけである。また、食後血糖値の増加、血糖変動の増大が空腹時血糖やHbA1cと独立してCVDと強く関連することが指摘されている。以下に列举した糖尿病治療薬がCVDに影響を及ぼした場合、それがどのような血糖低下様式と関連しているのか、あるいは血糖低下とは直接関係のない多面的作用なのかにも着目する必要がある。

2. インスリン注射

血中インスリン濃度はインスリン抵抗性があると代償的に上昇し、メタボリックシンドロームなどで生じる高インスリン血症・インスリン抵抗性は動脈硬化を促進させる。しかし、外因性のインスリン注射が動脈硬化促進性に働くわけではない。むしろ、確実に高血糖を改善し血管内皮機能に好影響を与える。UKPDS研究においてスルホニル尿素 (sulfonylurea : SU) 薬やインスリン注射で血糖コントロールを強化すると

CVDを低下させる傾向にあった¹⁾。その延長研究では、早期にこれらの薬剤で血糖低下を目指した群で有意にCVDや死亡率が低下していた。ORIGINトライアルでは、耐糖能障害や早期糖尿病に持効型インスリンを投与してもCVDは増加しなかった²⁾。したがって、インスリン注射の導入が糖尿病患者のCVDを増加させる懸念は少ない。ただし、不適切な投与で引き起こされる重症低血糖や肥満の助長はCVD増加につながる。

3. スルホニル尿素 (SU) 薬

SU薬はインスリン分泌を強く持続的に促進し、高血糖を改善して血管内皮機能に好影響を与えるが、重症低血糖や肥満を助長する危険性があり、CVDリスクを高める場合もある。古い世代のSU薬には心筋に存在するSU受容体を介して直接的に心筋虚血を増悪させるものがあり、薦められない³⁾。短時間作用型であるグリニド薬は大規模臨床研究 (NAVIGATOR) で糖尿病発症前の対象に対してCVDを抑制しなかった⁴⁾。タイムリーなインスリン分泌促進による食後高血糖の改善は、酸化ストレスを低減させ血管保護的に作用すると思われるが、体重増加の危険性があり、総合的なCVDに対する有用性は確定していない。

4. α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -glucosidase inhibitor : α -GI)

日本では、炭水化物の摂取が多いため、好んで使用されるが、消化器症状がほぼ必発し、かつHbA1c低下が軽微であるため、欧米での使用頻度は少ない。このため、CVDに対する研究は少ないが、STOP NIDDMトライアルでは耐糖異常者のCVDを半減させている⁵⁾。最近、血糖連続モニターの普及で本薬の食後血糖、血糖変動抑制作用が再評価され、CVD抑制につながることが期待されている。体重増加を来たさないこと

も好感される。日本ならではの介入研究が必要と思われる。

5. チアゾリジン (thiazolidine derivative : TZD) 薬

インスリン抵抗性改善薬であり、高血糖、高インスリン血症を改善し、抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンを増加させる本薬はCVDを著明に低下させることが期待されていた。予想通り、ピオグリタゾンではCVDが有意に低下したが⁶⁾、ロシグリタゾンではむしろ心血管死を増やすことが判明した⁷⁾。この結果を受けて、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) は新規の糖尿病治療薬にCVDに対する臨床研究を課すこととなった。チアゾリジン薬の欠点は体重増加作用があることである。脂肪細胞増生を促進する以外に、ナトリウム貯留による循環血漿量を増加させることが原因とされている。このため、心不全の増悪を来すこともある。動脈硬化のプロセスは抑制しても、心機能が低下すればCVD全般の抑制には結びつかない。

6. ビグアナイド薬 (メトフォルミン)

ビグアナイド薬で最も頻用されるメトフォルミンは、欧米のガイドラインでは2型糖尿病治療の第一選択薬である。欧米の2型糖尿病は、インスリン抵抗性を主体として発症することが多いが、メトフォルミンはインスリン抵抗性改善系で強力な血糖低下作用が得られ、しかも廉価であることが第一選択の理由に挙げられる。UKPDS研究では、肥満2型糖尿病に対して強化療法の薬剤として用いられた。その結果、従来療法 (食事、運動療法のみ) に比してCVDを有意に低下させた⁸⁾。その後の延長研究においても初期からメトフォルミンを使用していると、その後のCVDが抑制される、いわゆるレガシー

エフェクトが得られている。ただし、最近の大規模臨床研究に比較すると症例数が少なく、エビデンスレベルが高いとはいえない。メトフォルミンの標的分子であるAMP (adenosine monophosphate) 活性化キナーゼは血管内皮細胞やマクロファージで抗炎症、抗動脈硬化的に作用することが多くの基礎研究から確認されており、臨床的なCVD予防効果の再確認は今後の課題として残っている。

7. GLP-1 受容体作動薬 (RA)

腸管ホルモンであるGLP-1は膵島以外にもその受容体が存在し、心血管系にも影響を及ぼす。GLP-1RAは動物の心筋梗塞モデルの梗塞巣の縮小と反応性の心肥大を抑制することが示された。しかし、最近の研究ではGLP-1受容体は心室筋には存在せず、血管拡張など血流を介した間接的な作用であると考えられている⁹⁾。なお、GLP-1受容体は洞結節に分布していて心拍数増加に作用する。GLP-1およびGLP-1RAには血管保護作用があり、マウスの動脈硬化を抑制することが報告されている。その機序として、血管内皮細胞で一酸化窒素 (nitric oxide : NO) 合成酵素が活性化され、NOが産生されること、血管平滑筋の増殖、遊走が抑制される、マクロファージの酸化LDL (low density lipoprotein) による泡沫化が抑制されることなどが示されている。ただし、血管内皮やマクロファージのGLP-1受容体についてはその存在が疑問視されており、直接作用があるか否か、さらなる研究が求められる。表1にGLP-1RAが使用された大規模臨床研究の概要を示す。うち2つの研究により、GLP-1RAのCVD抑制効果が示された。リラグルチドを用いたLEADER試験¹⁰⁾では3つの主要心血管イベント (major adverse cardiac events : MACE) が13%低下した。後述するDPP (dipeptidyl peptidase)-4阻害薬の一部にみられた心不全の増加はなく、心血管死、総死亡も有意に低

表1 GLP-1 受容体作動薬の心血管疾患への影響 (文献10, 11, 12より引用・編集)

	ELIXA		LEADER		SUSTAIN6			
対象患者	急性冠動脈疾患発症直後		心血管疾患高リスク		心血管疾患高リスク			
平均観察期間	25 カ月		3.8 年		2.1 年			
平均年齢	60 歳		64 歳		65 歳			
平均罹病期間	9 年		13 年		14 年			
二次予防の比率	100%		80%		72%			
介入前 HbA1c	7.7%		8.7%		8.7%			
介入方法	リキシセナチド 20 ug	プラセボ	リラグルチド 1.8 mg	プラセボ	セマグルチド 0.5 mg	セマグルチド 1.0 mg	プラセボ 0.5 mg相当	プラセボ 1.0 mg相当
症例数	3,034 名	3,034 名	4,668 名	4,672 名	826 名	822 名	824 名	825 名
介入後 HbA1c	7.1%*	7.4%	プラセボとの差 -0.4%*		7.6%*	7.3%*	8.3%	8.3%
主要評価項目	13.4%	13.2%	13.0%*	14.9%	6.6%*		8.9%	
心血管疾患死亡	5.1%	5.2%	4.7%*	6.0%	2.7%		2.8%	
非致死的心筋梗塞	8.9%	8.6%	6.0%	6.8%	2.9%		3.9%	
非致死の脳梗塞	2.2%	2.0%	3.4%	3.8%	1.6%*		2.7%	
全死亡	7.0%	7.4%	8.2%*	9.6%	3.8%		3.6%	
心不全	4.0%	4.2%	4.7%	5.3%	3.6%		3.3%	
重症低血糖	0.46%*	0.79%	2.4%*	3.3%	23.1%	21.7%	21.5%	21.0%
体重増加	-0.6 kg*	0 kg	プラセボとの差 -2.3 kg*		-3.6 kg*	-4.9 kg*	-0.7 kg	-0.5 kg

*, p<0.05 対プラセボ.

SUSTAIN6 では心血管イベントはセマグルチドの 0.5 mg と 1.0 mg が統合して解析されている

主要評価項目は心血管死+非致死的心筋梗塞+非致死の脳梗塞 (3point MACE)

下させた。1 週間製剤であるセマグルチドを用いた SUSTAIN6 試験¹¹⁾では、わずか2年のフォローアップにもかかわらず、3つのMACEを26%も抑制した。とりわけ脳卒中や血行再建術施行の減少など、動脈硬化と関連が深い予防効果が示された。しかし、心血管死、総死亡は抑制しなかった。両研究以前に行われた短時間作用型のリキシセナチドを用いた ELIXA 研究¹²⁾では、この GLP-1RA に優位性が示されなかったことから、GLP-1RA の血中持続時間が長いことが CVD 抑制に結びついた可能性が指摘されている。

8. DPP-4 阻害薬

DPP-4 は GLP-1 を分解する酵素であり、DPP-4 阻害薬は内因性の GLP-1 濃度を上昇させる。DPP-4 欠損マウスでは、実験的心筋梗塞の病変面積が縮小することが報告されている。DPP-4 阻害薬は GLP-1RA と同様に実験動物において動脈硬化を抑制することが数多く報告されている。GLP-1 の増加の他に DPP-4 の基質となる glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) や stromal cell-derived factor (SDF)-1 α の

表2 DPP-4受容体作動薬の心血管疾患への影響 (文献13, 14, 15より引用・編集)

	SAVOR-TIMI53		EXAMINE		TECOS	
対象患者	心血管疾患高リスク		急性冠動脈疾患発症直後		心血管疾患高リスク	
平均観察期間	2.1 年		1.5 年		3.0 年	
平均年齢	65 歳		61 歳		65 歳	
平均罹病期間	10 年		7 年		12 年	
二次予防の比率	79%		100%		74%	
介入前HbA1c	8.0%		8.0%		7.20%	
介入方法	サキサグリブチン 5 mg※1	プラセボ	アログリブチン 25 mg※2	プラセボ	シタグリブチン 100 mg※3	プラセボ
症例数	8,280 名	8,212 名	2,701 名	2,679 名	7,332 名	7,339 名
介入後HbA1c	7.7%	7.9%	-0.33%	+0.03%	プラセボとの差 -0.29%	
主要評価項目	7.3%	7.2%	11.3%	11.8%	11.4%	11.6%
心血管疾患死亡	3.2%	2.9%	3.3%	4.1%	5.2%	5.0%
非致死的心筋梗塞	3.2%	3.4%	6.9%	6.5%	4.1%	4.3%
非致死の脳梗塞	1.9%	1.7%	1.1%	1.2%	2.4%	2.5%
全死亡	4.9%	4.2%	5.7%	6.5%	7.5%	7.3%
心不全による入院	3.5%* *	2.8%	3.1%※4	2.9%	3.1%	3.1%
重症低血糖	2.1%*	1.7%	0.7%	0.6%	2.2%	1.9%
体重増加	-0.4kg	-0.3kg	0.7kg	0.6kg	データなし	データなし

主要評価項目は心血管死+非致死的心筋梗塞+非致死の脳梗塞 (3point MACE)

*, $p < 0.05$ vs. placebo; **, $p < 0.01$ vs. placebo.

※1 eGFR $\leq$ 50 ml/minでは2.5 mg

※2 eGFR $<$ 60 ml/minでは12.5 mg, $<$ 30 ml/minでは6.25 mg

※3 eGFR $<$ 50 ml/minでは50 mg

※4 サブ解析の結果

増加がその機序と考えられている。さらに、DPP-4が血管で過剰発現すると炎症を促進するとの仮説があり、DPP-4阻害薬にはDPP-4により増幅された血管炎症を鎮める直接作用も想定されている。表2にDPP-4阻害薬が使用された大規模臨床研究の概要を示す。基礎研究とは裏腹にプラセボに対するDPP-4阻害薬投与群のCVD抑制効果は示されなかった^{13~15)}。逆に、SAVOR試験ではDPP-4阻害薬群で心不全による入院が27%増加し、懸念されている。DPP-4阻害薬投与群が優位性を示せなかった理由として、対象の多くあるいは全員にCVDの既往があり、ほぼCVD再発予防試験であったこと、比較的短い観察期間、スタチンなどCVD抑制が明確な薬剤への上乗せ投与であることなどが挙げら

れる。したがって、長期間に及ぶ一次予防試験ではCVD抑制効果が示されるかもしれない。なお、動脈硬化のサロゲートマーカーである頸動脈内膜中膜複合体 (intima-media thickness: IMT) において、DPP-4阻害薬はその経年的肥厚を抑制する報告¹⁶⁾がある一方で、不変の報告もあり¹⁷⁾、評価が分かれている。

9. SGLT2阻害薬

注目は何といたってもEMPA-REG OUTCOME Study¹⁸⁾で示されたSGLT2阻害薬のCVD抑制効果である(図)。今までのいかなる大規模臨床研究でも心血管死をここまで減少させた糖尿病治療薬はなかった。さらに、既存の糖尿病薬では

図 EMPA-REG OUTCOMEにおける主要心血管イベント (3-point MACE) および心血管死・心不全による入院 (文献18より引用)

得られなかった心不全による入院，死亡も有意に抑制した。CVD抑制効果は投与後の早い段階で観察されており，動脈硬化抑制によるものではなく，血行力学上の好ましい作用が想定されている。ブドウ糖排泄促進による浸透圧利尿とナトリウム利尿はともに心負荷の低減に結びつく¹⁹⁾。EMPA-REG OUTCOME Studyのサブ解析にあたる細小血管合併症のOUTCOMEでは糖尿病性腎症の発症，進展を強く抑制した²⁰⁾。糖尿病性腎症に限らず，慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は主要なCVDリスクである。CKDに対する好ましい影響が二次的にCVDを抑制したとも考えられる。心不全抑制の原因についてはユニークな仮説が提唱されている。すなわち，本薬で上昇するケトン体は障害された心筋においてATP (adenosine triphosphate) 産生に効率のよい基質となる²¹⁾。また，増加するヘモグロビン，ヘマトクリットは心筋により多くの酸素を供給し，これもATP産生に寄与するとし

ている。CVDの抑制に関して以下の仮説もある。心臓を包み込む脂肪組織 (epicardial adipose tissue) は一種の異所性脂肪で内臓脂肪と同様に増生すると脂肪組織内で炎症を起こし，これが近傍の血管，心筋に波及する可能性がある。SGLT2阻害薬は内臓脂肪のみならず，epicardial adipose tissueを減少させることで心血管系に好影響をもたらすかもしれない。このように，SGLT2阻害薬は，様々な見地からCVD減少作用のメカニズム解明が進められているが，CVDの原因となる動脈硬化の予防が可能かどうかは今のところ不明である。体重減少，血圧低下，中性脂肪低下，HDL (high density lipoprotein) コレステロールの増加などは全て動脈硬化抑制に作用するが，重要なCVDリスクであるLDLコレステロールに関しては，これを上昇させる報告が多い。我々はLDLコレステロールが増加してもそれは動脈硬化惹起性の少ない大型LDLの増加に起因し，動脈硬化惹起性の強い小型LDLは

むしろ低下することを見出した²²⁾。したがって、LDLコレステロールが増加してもLDLの質は改善しており、動脈硬化惹起性は低下すると考えている。

おわりに

糖尿病治療薬のCVDに及ぼす影響を大規模臨床研究の成績を中心に述べた。中でも、エビデンスレベルが高く、CVD抑制効果に期待が高まっているのがSGLT2阻害薬とGLP-1RAである。両薬剤の共通点は、体重低下作用を有すること、血圧低下作用を有すること、単独では重症低血糖を来たさないことである。メトフォルミンのCVD抑制作用はUKPDS研究でその有効性が認められているが、肥満者に限定され、比較的少数例の検討に過ぎない。第一選択薬となった現在では、単独でのCVD抑制作用を実証するのはもはや困難であるが、基礎研究からは動脈硬化抑制に働くことが強く示唆される。メトフォルミンにCVD抑制効果がある場合、それに上乗せした糖尿病治療薬のCVDへの影響は補強

される場合もあるが、逆にマスクされてしまう場合もある。糖尿病治療薬は血糖低下薬にとどまらず、合併症予防薬でもありたい。特に大血管合併症は血糖以外の要因に左右されるため、薬剤の多面的作用が血糖低下を超えて有効に作用する可能性がある。直接的に糖尿病合併症を治療できる薬剤がない現状では、使用可能な糖尿病治療薬の未知の可能性を追求することも重要である。今後、続々と発表される予定のCVD予防をターゲットにした介入研究がその重要性を教えてくれそうな気がする。

謝辞 表をご作成いただいた森雄作講師に感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：平野 勉；講演料（アストラゼネカ，MSD，小野薬品工業，第一三共，田辺三菱製薬，日本イーライリリー，日本ベーリンガーインゲルハイム，ノボノルディスクファーマ），寄附金（アストラゼネカ，MSD，小野薬品工業，第一三共，武田薬品工業，日本イーライリリー，ノボノルディスクファーマ）

文献

- 1) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352 : 837–853, 1998.
- 2) ORIGIN Trial Investigators : Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367 : 319–328, 2012.
- 3) Brady PA, Terzic A : The sulfonylurea controversy : more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol* 31 : 950–956, 1998.
- 4) NAVIGATOR Study Group : Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 362 : 1463–1476, 2010.
- 5) Chiasson JL, et al : Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance : the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290 : 486–494, 2003.
- 6) Dormandy JA, et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet* 366 : 1279–1289, 2005.
- 7) Nissen SE, Wolski K : Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356 : 2457–2471, 2007.
- 8) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352 : 854–865, 1998.
- 9) Drucker DJ : The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 24 : 15–30, 2016.
- 10) Marso SP, et al : Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375 : 311–322, 2016.
- 11) Marso SP, et al : Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375 : 1834–1844, 2016.
- 12) Pfeffer MA, et al : Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373 : 2247–2257, 2015.
- 13) Scirica BM, et al : Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369 : 1317–1326, 2013.
- 14) White WB, et al : Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369 : 1327–1335, 2013.
- 15) Green JB, et al : Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373 : 232–242, 2015.
- 16) Mita T, et al : Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes : the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care* 39 : 139–148, 2016.
- 17) Oyama J, et al : The effect of sitagliptin on carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes : the PROLOGUE randomized controlled trial. *PLoS Med* 13 : e1002051, 2016.
- 18) Zinman B, et al : Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373 : 2117–2128, 2015.
- 19) Heerspink HJ, et al : Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus : cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 134 : 752–772, 2016.
- 20) Wanner C, et al : Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375 : 323–334, 2016.
- 21) Ferrannini E, et al : CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial : a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 39 : 1108–1114, 2016.
- 22) Hayashi T, et al : Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes : comparison with sitagliptin. *Cardiovascular Diabetol* 16 : 8, 2017.