

<特集「糖尿病診療 他科との連携 診断と治療 Update」>

糖尿病合併症

田中 武兵*, 福井 道明

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

Diabetic Complications

Muhei Tanaka and Michiaki Fukui

*Department of Endocrinology and Metabolism,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

糖尿病は現代社会の大きな健康問題の1つである。糖尿病合併症の発症や進展を防ぐことや生活の質(QOL)を維持することが、糖尿病の管理目標でもある。良好な血糖コントロールを達成し維持することは、良好な長期予後につながる。厳しすぎる血糖管理や急激な血糖低下は重篤な低血糖症の原因になり、細小血管障害の悪化や突然死を招く。さらに、食後高血糖の治療は、大血管障害の発症や進展を防ぐ重要な要素である。したがって、血糖管理に関しては低血糖を起こすことなく、血糖変動を最小限にしながら、HbA1cを低下させることが、糖尿病合併症を抑制するために重要である。また、血糖管理目標は、各患者の状態を考慮して、個々に決定される必要がある。

キーワード：糖尿病合併症, 食後高血糖, 低血糖, 血糖変動。

Abstract

Diabetes mellitus is one of the major world health problems of modern society. The aims of diabetes management are to prevent development or progression of diabetic complications and to enable affected individuals to maintain their quality of life. Achieving and maintaining good glycemic control early after initiation of treatment is likely to lead to favorable long-term outcomes. Too stringent or radical glycemic control may often lead to serious hypoglycemia, worsening of existing microangiopathy or sudden death. In addition, treatment of postprandial hyperglycemia is a key to prevent development or progression of macroangiopathy. Therefore, it is crucial for the prevention of development and progression of diabetic complications to lower HbA1c with less hypoglycemia and blood glucose variability. Besides, the goal of glycemic control should be determined individually considering the patient's condition.

Key Words: Diabetic complications, Postprandial hyperglycemia, Hypoglycemia, Blood glucose variability.

平成29年 8月24日受付

*連絡先 田中武兵 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
muhei-t@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

糖尿病治療の目標は、糖尿病症状を除くことと、糖尿病に特徴的な合併症の発症や増悪を防ぎ、健康な人と同様なQOLを維持し、健康な人と変わらない寿命を全うすることである(図1)。しかし、生活習慣の欧米化にともない糖尿病患者数は、現在もなお増え続けている。糖尿病の慢性合併症には脳血管障害・虚血性心疾患・閉塞性動脈硬化症などの大血管障害、また網膜症・腎症・神経障害などの細小血管障害、これら以外に糖尿病足病変・歯周病・認知症・非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)・非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などがある(表1)。これらの合併症を予防するためには厳格な血糖コントロールが重要である。1型糖尿病患者で行われたDCCT試験¹⁾のトライアル終了後の経過観察スタディであるEDIC試験²⁾や2型糖尿病患者を対象としたUKPDS試験³⁾などの大規模研究から、治療初期の厳格な血糖管理が後年の細小血管障害や大血管障害を引き続き減少させていることが報告されている。このことは、“metabolic memory”とも呼ばれ注目されている。さらには、血糖値だけでなく生活習慣改善および薬物治療による多因子(血糖、血圧、脂質)の

厳格なコントロールが重要であることがSteno-2試験⁴⁾で証明され総合的な管理が重要である。さらには、継続的治療・教育の重要性が指摘されており、慢性疾患である糖尿病においては、これらの合併症の発症・増悪を防ぐためには、継続治療が重要であり、チーム医療による糖尿病患者教育は治療の根幹をなしている。

細小血管症の成因・病態

DCCTやUKPDSなどより細小血管症の成因として高血糖が重要であることは、厳格な血糖管理がこれらの合併症の発症や進展を抑制することから明らかにされている。そのため、高血糖状態が血管組織やその構成細胞に及ぼす影響について解明することが細小血管症の克服につながると思われる。高血糖状態により過剰に取り込まれたブドウ糖の細胞内代謝異常が次のような状態をひきおこす。①ポリオール経路の亢進②ジアシルグリセロール-プロテインキナーゼC活性の異常③ヘキサミン経路の亢進④酸化ストレスの亢進⑤終末糖化産物(AGEs)-AGEs受容体系の亢進⁵⁻⁷⁾。これらの細胞内代謝異常は図2に示すように細小血管症の発症・進展要因として重要な因子である。

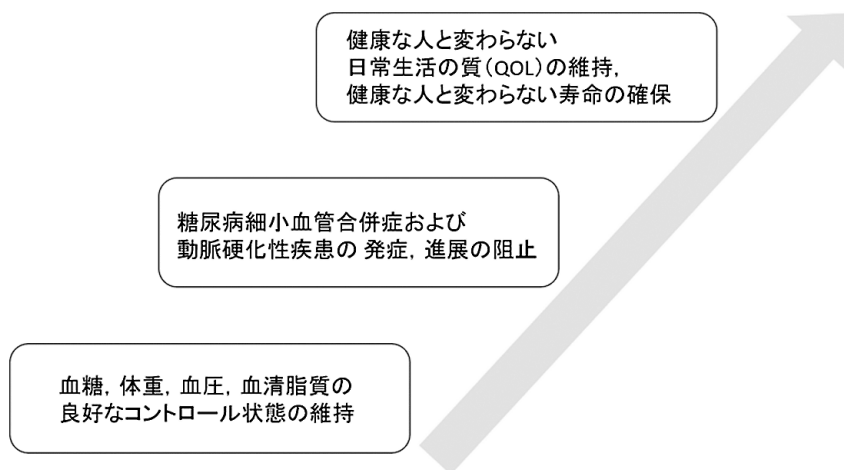


図1 糖尿病治療目標

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド 2016-2017, P.26, 文光堂, 2016 より引用・
改変

表1 糖尿病の急性合併症と慢性合併症

急性合併症		
感染症	糖尿病ケトアシドーシス	高血糖高浸透圧症候群
慢性合併症		
(細小血管障害)	(大血管障害)	(その他)
糖尿病網膜症	脳梗塞	糖尿病足病変
糖尿病腎症	狭心症、心筋梗塞など	歯周病
糖尿病神経障害	末梢動脈疾患	認知症
		高血圧症
		NAFLD・NASH
		勃起障害
		骨病変

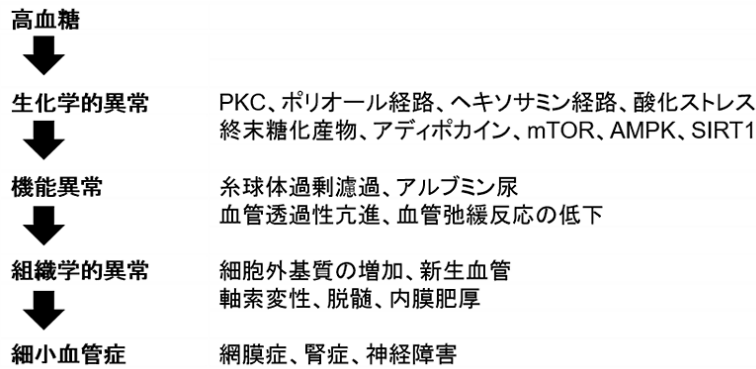


図2 細小血管症：発症・進展機構
日本糖尿病学会 編・著：糖尿病専門医研修ガイドブック（改訂第7版），P280，診断と治療社，2017より引用・改変

大血管症の成因・病態

大血管症は動脈硬化症と言い換えることができるが、その成因として高血糖により発生する変性LDLなどの脂質異常やAGEs、インスリン抵抗性と高インスリン血症などが血管障害に関与していると言われている。さらには、耐糖能異常 (Impaired Glucose Tolerance; IGT) や軽症糖尿病でも大血管症の発症・進展を認めるため、食後高血糖やメタボリックシンドロームも重要な成因と考えられている。血糖値以外にも、高中性脂肪血症や低HDLコレステロール血症による血管壁細胞での酸化ストレス、内皮型一酸化窒素 (nitric oxide; NO) 合成酵素活性化障害

による内皮依存性血管弛緩反応障害、平滑筋細胞の増殖や遊走、血液凝固促進により動脈硬化が引き起こされる (図3)⁸⁾。さらには、血管内皮機能の障害はPKC活性化と関係しており、PKC活性化は①NO産生低下②血管収縮ペプチドのエンドセリンの発現増強③単核球の内皮細胞への接着亢進に関係している。

血糖値と合併症

高血糖状態の持続が糖尿病合併症の進行を招くことは周知の事実であり、良好な血糖管理は細小血管障害や大血管障害の発症・進展を抑制するが、その一方でインスリンやSU薬などで厳格な血糖管理を目指す と低血糖の頻度が増え

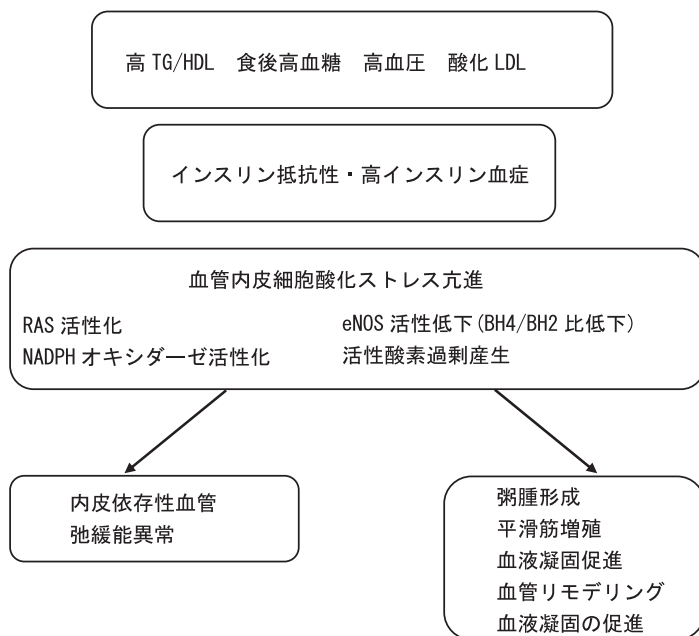


図3 大血管症：発症・進展機構

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病専門医研修ガイドブック（改訂第7版），P. 282, 診断と治療社，2017より引用・改変

てくる。血糖管理の指標としてHbA1cが重要視されているが、HbA1cはあくまでも中・長期的な血糖値の平均の指標であり、細かな血糖変動は十分に反映していない。そのため、HbA1cだけの評価では低血糖を把握できない。低血糖は治療アドヒアランスやQOLの低下、合併症の増悪などの原因となるばかりでなく、グルコース投与によっても神経症状が改善しない低血糖脳症をもひきおこす。中枢神経系はそのエネルギーの大部分をブドウ糖より得ており、血糖の低下は中枢神経系の機能低下を招く。一般的には血糖値が低下すると自律神経系が働いて低血糖の警告症状が現れる。さらに低血糖に対する拮抗調節反応で血糖を上昇させ、低血糖昏睡にならないように調節されている。しかし、交感神経刺激症状が無く、前駆症状を伴わずに精神症状や中枢神経症状などの意識障害が出現することがあり、これを無自覚低血糖と呼ぶ。無自覚低血糖の原因は、自律神経障害によるアドレナリンの分泌不全や低血糖に対する拮抗ホルモ

ンの反応閾値の低下が考えられている。したがって、無自覚低血糖は1型糖尿病や高齢者、自律神経障害を有する患者などに起こりやすいとされる。特に高齢者糖尿病患者の増加に伴い、高齢者に糖尿病薬を使用する機会が多くなっており、低血糖を起こしにくい薬剤の選択や血糖管理目標値の設定が重要となる。また、心疾患などが原因の脳虚血と異なり、低血糖による脳障害の多くは可逆的で脳障害を残すことは少ない。通常は数時間の低血糖昏睡後でも、他に重篤な疾患がなければ、グルコース投与によって速やかに昏睡から回復する。一方、4時間以上の昏睡状態が持続すると脳浮腫をきたし、後遺症を残すことや、死亡するとも報告されている。また、20時間以上の意識障害後に完全回復した例もあるが、数時間の意識障害で死亡した症例も報告されている。後遺症が残るかは、低血糖持続時間以外に、脳血流量・年齢・栄養状態・合併疾患の有無などの多くの要因が影響し個人差が大きい。

また、頻回の低血糖は神経障害に伴う疼痛の悪化や糖尿病網膜症の増悪を引き起こす可能性があり、さらには交感神経系の反応亢進により血管収縮や不整脈をまねき、特に動脈硬化進行例や高齢者などでは急性冠症候群や突然死を起こす可能性がある。UKPDS などよりさらに厳格な血糖コントロールが心血管イベントの発症を抑制できるか否かを検証した ACCORD 試験⁹⁾では、厳格な血糖コントロール療法群 (HbA1c 目標値 < 6.0%) に心血管イベントの抑制効果が期待されたものの、むしろ死亡リスクが上昇したため試験は途中で中止となった。この試験の死亡患者では急激な血糖低下による重症低血糖が多く認められたため、低血糖と死亡リスクとの関係を問いかける契機となった。また、同時期に報告された ADVANCE 試験¹⁰⁾や VADT 試験¹¹⁾でも同様の傾向がみられ、低血糖は高血糖と同様に死亡リスクが高いことが報告されている。また、平均年齢 65 歳の 2 型糖尿病患者 16667 例の追跡調査では、入院が必要な重症低血糖を過去に 1 回生じた患者ではその後の認知症発症リスクは 1.26 倍に上昇し、2 回および 3 回以上ではそれぞれ 1.80 倍および 1.94 倍に上昇しており、重症低血糖による認知症リスクの上昇が報告されている¹²⁾。さらに基礎実験でも、繰り返す低血糖刺激によるアドレナリン作用の増加は、 $\alpha 1$ 受容体を介して血管平滑筋細胞の増殖をもたらし、血管障害後の新生内膜形成をすることが報告されている。

以上のように、低血糖と死亡や合併症発症の関係が報告されているが、さらには急激な血糖変動の繰り返しが酸化ストレスを増加させ、またラットでは大動脈内皮への単球接着能亢進により動脈硬化を引き起こすことが報告されている。一過性高血糖の影響を調べるために、血管内皮細胞を異なるグルコース濃度 (5 mmol/l, 20 mmol/l, 5 または 20 mmol/l を毎日交互に変化させる) の培地で 14 日間培養すると、グルコース濃度が毎日変化する培地で血管内皮細胞が一番傷害されたことより、グルコーススパイクの有害性が示されている¹³⁾。また、著しい血糖変動は、インスリンを分泌する β 細胞機能の低下と

も関係していることや¹⁴⁾、75 g 経口グルコース負荷試験に伴う高血糖により内皮弛緩機能が低下することが報告されている。一過性高血糖による内皮機能障害は、酸化ストレスや、酸化ストレスによる転写因子 NF- κ B の活性化に起因する炎症性サイトカインの増加によると考えられている。疫学研究でも一過性高血糖、特に食後高血糖の有害性が報告されている。DECODE 試験¹⁵⁾や DECODA 試験¹⁶⁾などより、空腹時血糖値よりも食後血糖値のほうが心血管死もしくは動脈硬化との関連が深いことが示されている。久山町研究¹⁷⁾でも、食後高血糖が、大血管障害以外にもアルツハイマー型認知症と関係すると示されており、食後高血糖管理の重要性が示唆されている。また、糖尿病発症前の耐糖能異常 (impaired glucose tolerance; IGT) の段階でも動脈硬化症は発症、進展することが知られている。舟形町研究¹⁸⁾では、耐糖能正常群と比較して、IGT 群でも心血管死が増加していた。IGT ではすでにインスリン抵抗性の増加とそれに伴う高インスリン血症が生じることが多く、それらによる食後一過性高血糖が心血管イベントの増加に関与している可能性が考えられている。一般に、IGT 群と耐糖能正常群の HbA1c には大きな差はなく、IGT 群で増加する心血管イベントを抑制するためには HbA1c の値だけでは不十分であり、食後血糖値などの血糖変動も考慮する必要がある。これらより、糖尿病合併症予防を視野に入れた血糖管理は、HbA1c の低下だけでなく、血糖変動を減らし、低血糖を回避した良質な血糖コントロールが重要であることが示唆されている。

インスリンと合併症

インスリン抵抗性は、糖尿病に至らなくても、境界型や正常型でも高インスリン血症が存在する状態ではすでに認めており、細胞・臓器・個体レベルでインスリン作用を得るのにインスリンを多く必要とするものと考えられている。特に、肥満を誘因としたインスリン抵抗性亢進により、糖代謝異常・高血圧・脂質異常症など複数の全身性代謝異常をまねき、さらには糖尿病合

併症の発症・悪化が引き起こされる。そのため、病態のおおもとであるインスリン抵抗性の改善が重要であり、特に体重の管理が重要である。インスリン抵抗性は、全身性の作用だけでなく、合併症発症過程で重要な役割をはたす血管構成細胞にも局所的な影響を与える。マウスではマクロファージのインスリンシグナル低下はコレステロールの取り込みの増加によりアポトーシスや壊死を増加させ、動脈硬化促進的に働く。また、インスリンは血管内皮に作用してNO産生を増加させ¹⁹⁾、NOは血管の弛緩反応を誘導する以外にもさまざまな生理活性があり抗動脈硬化的に働く。反対に、インスリンは血管平滑筋にも作用し、炎症性サイトカインの誘導、アミノ酸の取り込み促進により、動脈硬化促進的に働く²⁰⁻²¹⁾。正常例ではインスリン濃度を増加させても、内皮からのNO産生によりインスリンの動脈硬化促進作用は打ち消されるが、全身のインスリン抵抗性をともなう高インスリン血症では血管内皮でのNOの産生低下があるため、その状況ではインスリンは動脈硬化促進的に作用すると考えられている²²⁾。また、高血糖によるIGF-1受容体を介するシグナル伝達の亢進がインスリンによる動脈硬化促進作用を亢進し、その状態での高インスリン血症が動脈硬化促進的に働く可能性も指摘されている。つまり、インスリン抵抗性による血管内皮でのインスリン作用減弱と高インスリン血症による血管平滑筋での作用亢進の両面から動脈硬化促進的に働いていると考えられている。その他に高インスリン血症の作用として、間脳での食欲中枢刺激や、肝臓での脂肪合成促進が考えられている。一方で、高インスリン血症自体は悪くなく、インスリン抵抗性の代償の結果であるという意見もある。その根拠の一つに特殊な病態ではあるがインスリンノーマの研究がある。インスリンノーマでは、インスリン抵抗性はなく、高インスリン血症のみを認めているが、動脈硬化、心血管イベントを起こすような発症リスク因子との関係はないという報告がある。さらに外因性のインスリンである、インスリン治療は以前より、「高インスリン血症を惹起して動脈

硬化を促進する」のではないかと心配されていたが、ORIGIN試験²³⁾では否定されている。

合併症予防としての血糖管理

糖尿病患者の血糖コントロール目標は、年齢、糖尿病罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性などを考慮して個別に目標を設定することが推奨されている。合併症予防のためには、一般的にはHbA1c: 7.0%未満を目標とし、高齢者や合併症がすでに進行している患者では、低血糖の発症を避けることを重視し、症例によってはHbA1c: 8~8.5%未満の管理目標を設定することが推奨されている。近頃、糖尿病治療薬で心血管イベントを抑制する可能性のある薬剤として複数の報告がなされ、特にSGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬が注目されている。

SGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンを用いた心血管イベントの二次予防試験であるEMPA-REG試験²⁴⁾では、エンパグリフロジンによる心血管イベント抑制効果が示されている。また、その効果発現が6ヵ月後と早期であること、またイベント抑制効果として心不全悪化抑制、心臓血管死抑制が顕著であったことなどが今までの他の糖尿病薬とは異なり、エンパグリフロジンの効果が動脈硬化の抑制よりもイベント抑制、特に心不全抑制に対する効果が大きいことが示されている。この結果は、血糖値の低下だけでなく、血圧・脂質・尿酸・体重・酸化ストレス・交感神経活性など多因子の改善が複合的に作用したと考えられている。また、一次予防例を多数含むカナグリフロジンを用いたCANVAS Program²⁵⁾でも同様の結果が得られている。

GLP-1受容体作動薬に関しては、9340人の心血管リスクの高い2型糖尿病患者を組み入れたプラセボ対照大規模臨床介入試験のLEADER試験²⁶⁾があり、リラグルチドによる心血管事故リスクを検討している。リラグルチド1.8mg/日あるいはプラセボを、HbA1c 7.0%を目標とした標準治療に追加投与し、最長5年観察した。リラグルチド群は血糖コントロールの改善(HbA1c 0.4%低下)と、1次エンドポイントの3P-MACE(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒

中)が13%の有意な低下 ($p < 0.001$)と、心血管死、全死亡もそれぞれ22% ($p = 0.007$), 15% ($p = 0.02$)の低下を認め有意差が認められた。一方、非致死性心筋梗塞と非致死性脳卒中の低下は有意ではなかったが、全体として優れた結果であった。

ま と め

糖尿病治療の目標は、合併症の発症や増悪予防により、健康な人と同様なQOLと寿命を全うすることであるが、そのためには、早期の評価と介入が重要である。ただ血糖値を下げるだ

けでなく、各患者に適した糖尿病治療のテーラーメイド化が必要である。肥満の有無、インスリン分泌不全かインスリン抵抗性か、年齢、罹病期間、家族歴、家族構成、理解力などの多種多様な要素を勘案し、さらにはHbA1c低下だけでなく、血糖コントロールの質を十分に考慮した管理が必要である。画一的に血糖コントロールを厳格にすることは、合併症予防につながらないことを強く意識する必要がある。

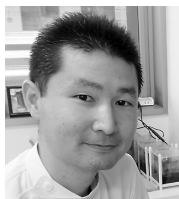
開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- 2) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-389.
- 3) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
- 4) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591.
- 5) Haneda M, Koya D, Isono M, Kikkawa R. Overview of glucose signaling in mesangial cells in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1374-1382.
- 6) Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-1625.
- 7) Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47: 859-866.
- 8) Zhao G, Seng J, Yan B, Wei H, Qiao C, Zhao S, Zhao W, Zhi X. Diagnosis and surgical treatment of ruptured aneurysm in sinus of Valsalva. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 1047-1050.
- 9) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
- 10) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, Mac Mahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- 11) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
- 12) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565-1572.
- 13) Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E924-930.

- 14) Kohnert KD, Augstein P, Zander E, Heinke P, Peterson K, Freyse EJ, Hovorka R, Salzsieder E. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care* 2009; 32: 1058-1062.
- 15) Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354: 617-621.
- 16) Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Balkau B, Iwamoto Y, Tajima N; International Diabetes Epidemiology Group; DECODA Study Group. Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia* 2000; 43: 1470-1475.
- 17) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011; 77: 1126-1134.
- 18) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.
- 19) Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1996; 98: 894-898.
- 20) Sekine O, Nishio Y, Egawa K, Nakamura T, Maegawa H, Kashiwagi A. Insulin activates CCAAT/enhancer binding proteins and proinflammatory gene expression through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 36631-36639.
- 21) Obata T, Kashiwagi A, Maegawa H, Nishio Y, Ugi S, Hidaka H, Kikkawa R. Insulin signaling and its regulation of system A amino acid uptake in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1996; 79: 1167-1176.
- 22) Sato Y, Nishio Y, Sekine O, Kodama K, Nagai Y, Nakamura T, Maegawa H, Kashiwagi A. Increased expression of CCAAT/enhancer binding protein- and monocyte chemoattractant protein-1 genes in aortas from hyperinsulinaemic rats. *Diabetologia* 2007; 50: 481-489.
- 23) Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-328.
- 24) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
- 25) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657.
- 26) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322.

著者プロフィール



田中 武兵 Muhei Tanaka

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学・助教

略 歴：2000年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2000年4月 京都府立医科大学附属病院研修医第一内科

2002年4月 京都府立与謝の海病院修練医

2003年4月 西陣病院内科医員

2004年4月 公立山城病院内科医員

2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程入学

2011年4月 松下記念病院糖尿病内分泌内科主任

2013年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学・病院
助教

2014年4月～現職

専門分野：糖尿病学

- 主な業績：1. Tanaka M, Fukui M, Okada H, Senmaru T, Asano M, Akabame S, Yamazaki M, Tomiyasu K, Oda Y, Hasegawa G, Toda H, Nakamura N. Low serum bilirubin concentration is a predictor of chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2014; 234: 421-425.
2. Tanaka M, Fukui M, Kuroda M, Yamazaki M, Hasegawa G, Oda Y, Naito Y, Toda H, Yoshikawa T, Nakamura N. Pepsinogen I/II ratio is related to glucose, triacylglycerol, and uric acid levels. *Nutrition* 2012; 28: 418-421.
3. Tanaka M, Fukui M, Tomiyasu K, Akabame S, Nakano K, Yamasaki M, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Eosinophil count is positively correlated with coronary artery calcification. *Hypertens Res* 2012; 35: 325-328.
4. Tanaka M, Fukui M, Tomiyasu K, Akabame S, Nakano K, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. U-shaped relationship between insulin level and coronary artery calcification (CAC). *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 1033-1040.
5. Tanaka M, Fukui M, Tomiyasu K, Akabame S, Nakano K, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Low serum bilirubin concentration is associated with coronary artery calcification (CAC). *Atherosclerosis* 2009; 206: 287-291.
6. Tanaka M, Tomiyasu K, Fukui M, Akabame S, Kobayashi-Takenaka Y, Nakano K, Kadono M, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Evaluation of characteristics and degree of remodeling in coronary atherosclerotic lesions by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Atherosclerosis* 2009; 203: 436-441.