

SEASONAL

CONTENTS

糖尿病の合併症 最近の話題

糖尿病と脂質異常症

奥羽大学 薬学部 部長・附属病院 内科 教授 衛藤雅昭氏 ①

DIABETES NEWS ③

学会レポート

第43回 日本動脈硬化学会総会・学術集会 ④

第75回 日本循環器学会総会・学術集会

第59回 日本心臓病学会学術集会

文献 Pick Up

2型糖尿病患者の全死亡や心血管死は ⑥

血糖管理強化でも減少しない可能性

Post



◆ 糖尿病の合併症 最近の話題

糖尿病と 脂質異常症



衛藤雅昭氏

奥羽大学 薬学部 部長・附属病院 内科 教授

1973年 東京大学理学部卒業。1979年 旭川医科大学卒業、同内科入局、1987年 同講師。1989年 米国ワシントン大学内科(代謝・内分泌・栄養学)研究員。1998年 川崎医科大学糖尿病内科助教授、2005年 奥羽大学教授、2011年から現職。

冠動脈疾患最大の危険因子は高 LDL-C 血症とされており、糖尿病と高 LDL-C 血症を併発している場合も LDL-C 低下療法によりイベントリスクが減少する。ただし糖尿病に伴う脂質異常としては、高 LDL-C より高トリグリセライド (TG) 血症のほうがむしろ頻度が高く特徴的である。

また脂質異常症の臨床において、スタチンによる LDL-C 低下の切れ味が注目しがちだが、スタチンのイベント抑制効果は一次予防で 3 割程度にとどまり、残り 7 割のリスク低下には、高 TG 血症を含めた危険因子の広範な管理が必要とされる。多くの危険因子を併発する糖尿病の臨床では、そのことがより重要な意味をもつ。加えて近年、高 TG 血症が大

血管症のみならず細小血管症の危険因子でもあることを示唆する報告がみられるようになり、糖尿病と高 TG 血症の連関が今、トピックとなっている。

糖尿病に伴う脂質異常の特徴は 高レムナントによる高TG血症

LDL によって末梢に運ばれたコレステロールエステルが血管壁に蓄積し、HDL によって引き抜かれるという、動脈硬化の進展・退縮メカニズムは大変わかりやすい。一方、TG はそれ自体が直接血管壁に蓄積するわけではない。高 TG 血症が動脈硬化を進展させる機序の多くは高レムナント血症による。

腸管由来のカイロミクロンと肝臓由来の VLDL はともに TG rich リポ蛋白であり、リポ蛋白リパーゼ (LPL) により加水分解され遊離脂肪酸を放出しつつ、カイロミクロンレムナント、VLDL レムナント (IDL) へと代謝される。通常これらのレムナントリポ蛋白は比較的短時間で肝臓の受容体に結合する。しかし、LPL の活性がインスリン作用に依存しているため、糖尿病やメタボリックシンドローム (Met-S) ではその活性が低下し、レムナントリポ蛋白が血中に長く停滞することになる。レムナントリポ蛋白は TG rich でありながら、かつコレステロール rich という特徴をもつ。血中に停滞しているレムナントリポ蛋白は LDL と異なり、酸化変性を受けずにマクロファージに認識され、血管壁に容易に取

り込まれ、コレステロールエステル蓄積をもたらすことから、より強い動脈硬化作用を有するものと考えられている。

このように糖尿病による動脈硬化進展には高TGに伴う高レムナント血症がキープレイヤーとして働いている。さらに高TG下では、粒子サイズが小さく酸化されやすいためにLDL以上に強力な動脈硬化危険因子とされるsmall dense LDLの生成が亢進するとともに、HDL-Cは減少する。つまり、糖尿病に併発した高TG血症とは、複数の経路が互いに関連しながら動脈硬化を加速度的に促進する病態と言える。

糖尿病に伴う高TG血症の治療 そのエビデンスと波及効果

糖尿病患者のTGを管理することで血管イベントの発症リスクが低下することは、既に多くの大規模臨床研究が明らかにしている。

例えばFIELDでは、軽度の脂質異常症を併発した2型糖尿病患者にプラセボまたはTG低下薬のフェノフィブラートを投与し5年以上追跡した。プラセボ群であっても主治医の判断でスタチン投与も可能という群間差の生じにくいデザインにもかかわらず、一次予防患者の冠動脈イベントや全心血管イベントなどを有意に抑制した(図1)。

また、ACCORD Lipidでは軽度の脂質異常症を併発した2型糖尿病患者を対象に、ベース薬としてシンバスタチンを投与した上で、プラセボまたはフェノフィブラートを追加し平均4.7年間追跡した。フェノフィブラート群の心血管イベント抑制効果は全例解析でこそ、対プラセボ比-8%で有意でなかったものの、対象を糖尿病に特徴的な高TG・低HDL

-C群(TG \geq 204mg/dLかつHDL-C \leq 34mg/dL)に限ったサブ解析では、同-31%と有意に低下し、そのNNTは20であり、効率の良い介入であることが示された。(図2)。

これらのスタディでは、脂質異常症の臨床でこれまで顧みられることの少なかった細小血管症への影響も評価されており、糖尿病臨床の立場からは興味深い結果が得られている。

例えばACCORDでは、血糖・血圧・脂質の管理強化による網膜症進行抑制効果をETDRSレベルで比較したACCORD Eyeという解析が行われた。周知のように血糖管理強化療法は中止されたが血圧と脂質については当初の計画どおり終了した。その結果、血圧については管理強化群と標準管理群に有意差はみられなかったが、脂質管理においてシンバスタチン+フェノフィブラート群はシンバスタチン+プラセボ群に比し有意に網膜症の進行が抑制された。同様にFIELDでも、フェノフィブラートによりレーザー治療施行件数が有意に減少し、網膜症以外にも腎症や神経障害の有意な進行抑制効果が示された。フェノフィブラートの細小血管症への作用を表にまとめる(表1)。このほか、DCCT/EDICでは網膜症の進行レベルがTG値と正の相関を示すこと、UKPDSではTG高値がアルブミン尿や顕性蛋白尿の独立した危険因子であることが報告されている。

このような複数の大規模スタディから得られたエビデンスとともに、実験動物を用いた基礎研究においても、フィブラートにより腎メサンギウム細胞でPPAR α の発現が増加し、GFR低下の新たな予測因子として着目されているIV型コラーゲンやTGF- β が減少することを我々が報告^{*1}しているほか、フィブラートが網膜血管のeNOS発現を増加させ循環を

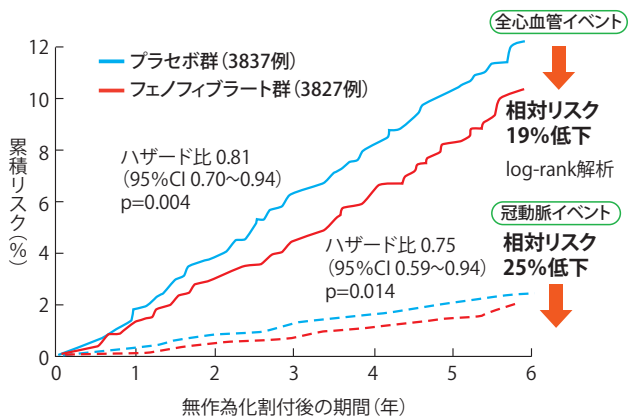


図1 FIELDにおける一次予防患者の大血管イベントの抑制

[Lancet 366; 1849-1861, 2005]

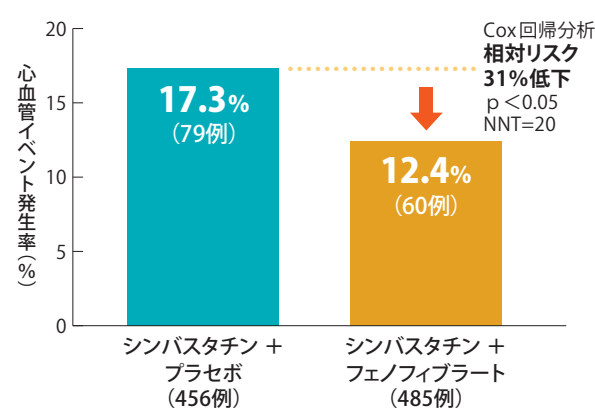


図2 ACCORD Lipidにおける心血管イベントの抑制 (高TG・低HDL-C群のサブ解析)

[N Engl J Med 362; 1563-1574, 2010]

試験名	細小血管症	相対リスク減少率	p値	文献
DAIS	糖尿病腎症	進展 フェノフィブラート 8% プラセボ 18%	p<0.05	<i>Am J Kidney Dis, 2005</i>
FIELD	糖尿病腎症	-14%	p=0.002	<i>Lancet, 2005</i>
	糖尿病網膜症	-31%	p<0.001	<i>Lancet, 2007</i>
	下肢切断	-36%	p=0.02	<i>Lancet, 2009</i>
	糖尿病神経障害	-40%	p=0.009	<i>Atherosclerosis, 2010</i>
ACCORD-Eye	糖尿病網膜症	-40%	p=0.006	<i>N Engl J Med, 2010</i>

表1 2型糖尿病患者の大規模臨床試験におけるフェノフィブラートの糖尿病細小血管症抑制効果(プラセボとの比較)

改善するといった、主にTG管理による細小血管症進展抑制のメカニズムを諸家が報告している。

糖尿病はかつて細小血管症との関連を中心に研究されてきたが、現在は動脈硬化進展抑制のための治療(とくに食後高血糖の是正)も求められる。脂質異常症も従来は動脈硬化との関連を中心に研究されてきたが、今後は細小血管症進展抑制も念頭に置いた治療(とくに食後も含めたTGの積極的な管理)が求められてくるであろう。

糖尿病患者のTGをどこまで、どのように下げるか

では、糖尿病患者のTGをどこまで下げればよいのだろうか?我々がMet-S該当者を対象に行った検討では、高レムナント血症の是正にはTGを124mg/dL以下にする必要性が示された^{※2}。日本人糖尿病患

者を対象とする芳野らの検討からはTG115mg/dL以下という数値が示されている^{※3}。実際、糖尿病患者ではTGが正常域であってもレムナント高値であることをしばしば経験する。日本人の疫学調査からは、TG116mg/dL以下の群は以上の群より冠動脈疾患リスクが低いと報告されている。現行のガイドラインは糖尿病の有無にかかわらずTG150mg/dL未満を推奨しているが、少なくとも糖尿病やMet-S

S患者の場合、それより厳格に管理すべきであろう。

治療薬については、TGのみ高値の場合はフィブラートが第一選択となる。TGとLDL-Cともに下げることが必要な場合はまずスタチンを使うが、低下が不十分な場合はフィブラートを併用する。国内では両剤併用による横紋筋融解症の懸念が根強いが、腎機能が正常であれば併用は問題ない。前述のACCORDやFIELDでは、スタチン単独群とフェノフィブラート併用群で横紋筋融解症の発症に有意差はなく、その安全性が確認されている。そもそも海外で横紋筋融解症が問題となったフィブラート製剤は国内では承認されていない。腎機能に注意し慎重に用いることは当然ながら、高TG血症を安易に看過すべきでない。糖尿病患者の大血管症・細小血管症双方の抑制のため、我々はいま少しTG管理に熱意をもってあたるべきではないだろうか。



DIABETES NEWS



健康日本21最終評価、糖尿病合併症の抑制は目標に及ばずD判定

『健康日本21』の最終評価がまとまった。糖尿病関連では有病者数の減少が目標を達成しA判定(目標1,000万人、実績890万人)、検診後の受診率(同順に100%、男性80.6%・女性79.4%)や治療継続率(100%、55.7%)がB判定(目標に達していないが改善傾向)だった。しかし合併症については糖尿病腎症による透析導入者数が目標1万1,700人、実績1万6,414人と増加したことなどからD判定(悪化している)となった。

国民医療費が初めて国民所得の1割を超える。糖尿病医療費は減少

厚生労働省『国民医療費の概況』によると、平成21年度の医療費は前年度比3.4%増の36兆67億円、1人あたり28万2,400円といずれも過去最高。国民所得に占める割合も10.6%と初めて1割を超えた。傷病分類別にみると、糖尿病の医療費は1兆1,854億円の前年より39億円と小幅ながら減少した。反対に増加したのは精神及び行動の障害(5.9%増の1兆9,046億円)、循環器系の疾患(4.6%増の5兆5,394億円)など。

世界の糖尿病人口3億6,600万人。国連では非感染性疾患対策を宣言

国際糖尿病連合(IDF)は『糖尿病アトラス』の新版を発表、世界の糖尿病患者数を3億6,600万人、その医療費を年間で4,650億米ドルと報告し、世界的規模での糖尿病急増に警鐘を鳴らした。一方、9月に行われた国連本部の首脳会談では、2型糖尿病や心疾患、がんなどの非感染性疾患が開発途上国においても増加していることから、この問題に国際社会が協力して取り組むべきとの宣言が採択された。

第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会

【2011年7月15日～16日・札幌】

会長：札幌医科大学学長 島本和明氏

一般演題

Relationships between cardiovascular events and blood glucose control among elderly patients with diabetes

高齢糖尿病患者は若年患者に比べ一般に罹病期間が長く、他の血管障害危険因子を保有していることが多いため、血糖管理による血管障害の抑制効果は限定的との見方もあるが、高齢であっても血糖管理が有効であることを、市立旭川病院糖尿病センターの^{そとかわまさし}外川征史氏が報告した。同氏らは75歳以上の2型糖尿病患者117名(平均80.7 ± 4.4歳)を対象に、心血管疾患(脳卒中、虚血性心疾患)既往患者の血糖管理状況を、イベント発症前5年間のHbA1c (JDS値)の平均値で評価し、イベント未発症の対照群と比較検討した。その結果、心血管疾患既往患者13名の平均HbA1cは7.7 ± 1.3%であり、これは対照群104名の7.0 ± 0.9%に比較し有意に高かった(p < 0.05)。また、HbA1c 6.5%未満の群の心血管疾患発症リスクを1とした場合、HbA1c 7.5%以上ではオッズ比が8.1に上昇し、高齢者においても血糖の影響が少なくないことが示された。

一般演題

Clinical evaluation of statin + fenofibrate combination therapy for mixed dyslipidemia: Comparison with fenofibrate monotherapy

糖尿病に伴う脂質異常症では、しばしば高TGに加えLDL-Cも高値なためにスタチンとフィブラートの併用が求められるケースがあるが、両剤の併用について国内ではエビデンスが十分には蓄積されていない。水野内科クリニック

(新潟)副院長の^{みずのはるよし}水野春芳氏は、糖尿病患者15名を含むTG高値の患者46名全例にフェノフィブラートを投与し、加えてTC高値を伴う患者(21名)にはスタチンを併用し、4週後と8週後に有用性と安全性を評価した。投与開始時点において、TCとnon HDL-C以外、両群間の患者背景に有意差はなかった。そのTCやnon HDL

-Cを含め、投与開始4週および8週後に各脂質指標は、両群ともに同レベルまで低下した。ただしTGとHDL-Cの改善幅は両群間に有意差はなかった。副作用として評価したCPKおよび血清クレアチニン値は、両群ともに投与前後で有意な変化はなく、また両群の間にも有意差はなかった。以上の結果から同氏は、「定期的なフォローアップの下でのフェノフィブラート、スタチン併用は安全であり、複合型脂質異常症の治療に有用」とまとめた。

第75回日本循環器学会総会・学術集会

【2011年8月3日～4日・横浜】

会長：国際医療福祉大学三田病院院長 小川 聡 氏

一般演題(口演)

Diabetes and obesity are significant risk of morning hypertension. From large scale home BP study: Ibaraki hypertension assessment trial (I-HAT)

筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・水戸協同病院循環器科の^{とやまさひろ}外山昌弘氏は、茨城県内での高血圧に関する横断的研究「I-HAT (Ibaraki Hypertension assessment trial)」のデータから、糖尿病や肥満と早朝高血圧の関係についての解析結果を報告した。同県内の医療機関にて治療中の高血圧患者2,503名を、コントロール良好群(外来血圧/早朝家庭血圧<mmHg)の順に140/135未満、コントロール不良(140/135以上)、白衣高血圧(140以上/135未満)、仮面高血圧(140未満/135以上)の4群に分類したところ、それぞれ、31.0%、25.6%、13.6%、29.8%が該当し、高血圧患者全数における仮面高血圧の頻度が約3割を占めていた。耐糖能別にみると、耐糖能が正常、IGT、糖尿病と悪化するに従い早朝家庭血圧値が高く

なり、正常耐糖能群と糖尿病群の間に有意差がみられた。また肥満群は非肥満群に比し有意に早朝血圧が高値だった。糖尿病と肥満の両者を併発している場合はさらにこの傾向が顕著になり、対象の70.8%が早朝高血圧を呈し、41.6%は仮面高血圧に該当した。外山氏は、「大迫研究で仮面高血圧はコントロール不良と同レベルの心血管疾患危険因子と報告されている。糖尿病や肥満では仮面高血圧が多数を占め、外来血圧だけでは見逃されている可能性がある」とし、「家庭血圧の積極的な測定が必要」と結んだ。

一般演題(ポスター)

Association of diabetic retinopathy and the characteristics coronary plaques on computed tomography angiography

糖尿病網膜症は糖尿病細小血管症の最も特異的な合併症であるが、糖尿病で好発する冠動脈疾患(CAD)との関連の詳細な検討はまだ少ない。筑波大学大学院病態制御医学循環器内科の^{あだちとる}安達 亨氏は、CAD

が疑われる糖尿病患者を対象に眼底検査とCT検査を施行し、両者の関係を解析。対象患者233名中71名に網膜症が見つかった。網膜症の有無で2群に分類すると、両群間に糖尿病罹病期間、HbA1c、冠動脈プラーク数などで有意差がみられたばかりでなく、CT値が

50HU未満*の不安定プラークや三枝病変、50%以上の高度狭窄病変も網膜症を有する群が有意に多かった。これらは、糖尿病患者の網膜症を診断した際、全身の動脈硬化性疾患を疑い、積極的に精査することの重要性を示す結果と言える。

第59回日本心臓病学会学術集会

【2011年9月23日～25日・神戸】

会長：川崎医科大学循環器内科教授 吉田 清氏

一般演題(口演)

2型糖尿病患者における安静時心筋内血流速度上昇は遠隔期の拡張障害発症と関連する

糖尿病に特異的な合併症である細小血管症が心筋内微小循環と関連し左室拡張機能低下に影響する可能性を、医療生協わたり病院(福島)内科循環器科の渡部朋幸氏は心筋コントラストエコー(MCE)を用いて検討。虚血性心疾患と心房細動を除く2型糖尿病患者12名を対象として、左室拡張障害の指標である左房容積係数(LAVI)、左室心筋重量係数、MCE(安静時およびTPA静注による反応性充血時に施行し心室中隔中部で評価)等との関連を調べた。研究登録から平均7年経過した時点で、LAVIが30mL/m²以上の左房拡大出現群と、それ以外の非拡大群に分類し、登録時点でさかのぼって両群の各パラメータを比較したところ、左房拡大出現群は非拡大群に比し高齢であるとともに、安静時心筋内血流速度β値が有意に高かった。重回帰分析より、年齢(r²=0.89, p<0.05)と安静時β値(r²=0.75, p<0.005)の二項目が遠隔期LAVIの独立した規定因子であった。また、左房拡大出現群の糖尿病合併症(網膜症、腎症、

神経障害)の出現率は66.7%で非拡大群33.3%に比し有意ではないものの多い傾向にあった。これらの結果より、糖尿病患者の心筋微小循環障害による安静時血流速度上昇が左室拡張障害の予後に影響する可能性が示唆された。

一般演題(口演)

糖尿病合併冠動脈疾患患者における、予後予測因子としての心拍数の意義

高心拍数は冠動脈疾患患者の予後を悪化させ、心拍数低下療法により予後が改善することが報告されている。しかし日本人糖尿病患者での検討は十分ではないことから、琉球大学医学部附属病院専門研修センターの井上卓氏は、沖縄県下の糖尿病患者を対象とする、心拍数と予後に関する観察研究の結果を発表。対象は心拍数等の記録があり解析可能な2型糖尿病を有する冠動脈疾患患者(冠動脈造影で確認された有意狭窄のある患者、または急性冠症候群の既往やPCI・CABG施行歴のある患者)819名。ROC曲線より求められた安静時心拍数のカットオフ値から、85bpm未満の群(n=586)と以上の群(n=233)に二分し平均898日追跡。エンドポイントは、全死亡、急性心筋梗塞、脳卒中の3点。

追跡期間中に109件のイベントが発生し、その発生率は85bpm未満群が4.6%/年、85bpm以上群は7.6%/年であり、高心拍数群で予後不良であることが確認された(ハザード比1.62, p=0.022)。冠動脈疾患が好発する糖尿病患者の治療には、心拍数への配慮が必要なことを示唆する結果と言える。

パネルディスカッション「糖尿病と心血管疾患」

糖尿病患者の血糖コントロール、併用血糖降下薬とPCIアウトカム の関連：from the FU-Registry

福岡大学医学部心臓・血管内科学講座の池周而氏らのグループは、HbA1cを指標とし血糖管理状態とPCI後の予後の関連を「FU-Registry(Fukuoka University Registry)」のデータから解析した結果を報告。774名のPCI施行糖尿病患者を、PCI施行時のHbA1cが6.9未満の群(417名)と以上の群に分け、後者についてはPCI施行300日後にHbA1cが上昇していた群(172名)、不変または低下していた群(185名)に分けて、MACE(死亡、心筋梗塞、再治療)の発生率を比較したところ、施行時点でのHbA1cによる分類、および300日後の変化による分類のいずれでも群間に有意差がみられなかった。使用している血糖降下薬との関連では、インスリンとチアゾリジンがMACEの発生と相関し、ビッグアナイドは逆相関が認められた。同氏は、HbA1cでは過去2カ月間の血糖レベルしかとらえられないため、実際の血糖管理状態との相関を評価するうえでの限界があることに触れつつも、結語として「糖尿病症例のPCI成績を改善するには、冠動脈が糖尿病の影響を受ける前に血糖コントロールをつけることが重要」と述べた。

*HU：CT値の単位、Hounsfield Unitの略。脂質に富むソフトプラークほど低値で、石灰化プラークは高値。

2型糖尿病患者の全死亡や心血管死は血糖管理強化でも減少しない可能性

Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials

Rémy Boussageon, et al. BMJ 343; d4169, 2011

無作為化試験13件のメタアナリシス

1型糖尿病を対象としたDCCTで血糖管理強化による細小血管合併症の抑制効果が示されて以来、血糖をより厳格に管理すれば合併症をより確実に抑制できるとの考え方が主流となり、現在でも大血管症を含む2型糖尿病の合併症抑制のためにHbA1cを指標とした治療が行われている。しかし最近の大規模臨床試験では、厳格な血糖管理のベネフィットは必ずしも明らかではなく、かえって死亡リスクが上昇したとの報告もある。本論文はこのような背景に基づき、無作為化試験のメタアナリシスにより、全死亡や大血管・細小血管イベントの発生率を検討したもの。

解析の対象は1975～2009年に報告された、UGDP、UKPDS、Kumamoto Study、ACCORD、ADVANCE、VADTなど13件。

18歳以上の2型糖尿病患者3万4,533人のうち1万8,315人が血糖管理強化療法、1万6,218人が標準的治療を受けていた。

強化療法で全死亡、心血管死は減少せず、重症低血糖が2倍以上に増加

1次エンドポイントとして設定された全死亡および心血管死は、ともに両群で同等であり、強化療法のベネフィットは示されなかった。ただし2次エンドポイントのうち、非致死性心筋梗塞の発症、微量アルブミン尿の発症・進行については強化療法のほうが有意に少なかった。しかし強化療法により重症低血糖のリスクが2倍以上、有意に増加していた。

5年間で1人の心筋梗塞を防ぐために必要なNNTが117～150、微量アルブミン尿のNNTは32～142と高値である一方、その達成のために15～52人に1人の割合

で重症低血糖が起きることになる。また、解析対象を研究の質が高いもの(Jadadスコアが3以上)に絞った場合、非致死性心筋梗塞の発症と微量アルブミン尿の抑制における両群間の有意差は消失し、反対に強化療法により、うっ血性心不全のリスクが47%有意に高いという結果となった。

血糖値やHbA1cのみをサロゲートマーカーとするのは誤り

以上より著者らは、血糖管理強化のリスク/ベネフィット比は未だ不確かであり、重症低血糖が惹起する血管障害が血糖管理強化のポテンシャルを相殺してしまう可能性を指摘している。2型糖尿病の最善の治療法を確立するには、よくデザインされた臨床試験がさらに必要であるとし、現段階で血糖値やHbA1cのみをサロゲートマーカーとした‘the lower, the better’のコンセプトを振り所とすべきではなく、HbA1c低下作用のみによる新規糖尿病用薬の効果判定も許されないと述べている。

今後は合併症を確実に抑制し得る血糖閾値を明らかにし、その値に低血糖を惹起せず到達するアルゴリズムの確立が求められると言えよう。同時に、血糖以外の血管障害リスクファクターである脂質や血圧への介入も、より積極的に検討されるべきであろう。

エンドポイント	イベント発生件数/患者数		リスク比 (99%信頼区間)
	血糖管理強化療法	標準療法	
全死亡	1745/18185	1356/16085	1.04 (0.91-1.19)
心血管死	950/18260	724/16163	1.11 (0.86-1.43)
全心筋梗塞	1135/15545	922/13416	0.90 (0.81-1.01)
非致死性心筋梗塞	795/18075	756/15971	0.85 (0.74-0.96)
全脳卒中	602/17742	524/15844	0.96 (0.83-1.13)
非致死性脳卒中	424/14858	347/12923	1.00 (0.83-1.21)
うっ血性心不全	885/18046	693/15953	1.17 (0.91-1.50)
網膜症の発症・進行	993/9979	904/8833	0.85 (0.71-1.03)
レーザー光凝固の施行	700/8908	587/7015	0.91 (0.71-1.17)
視力低下または失明	3429/13821	3360/11755	1.00 (0.96-1.05)
神経障害の発症・進行	4244/11558	4064/10144	0.99 (0.95-1.03)
微量アルブミン尿の発症・進行	2664/15081	2739/13431	0.90 (0.85-0.96)
腎不全または血清クレアチニン値の倍加	2931/15120	2816/12997	1.03 (0.98-1.08)
末梢血管イベント	587/12958	553/10884	0.98 (0.84-1.13)
下肢切断	77/7421	65/5334	0.84 (0.54-1.29)
重症低血糖	816/16683	307/15362	2.33 (1.62-3.36)