

表2 リラグルチドにおけるおもな併用療法

臨床研究 (文獻)	使用薬剤	投与量	患者数	投与 期間 (週)	併用糖尿病薬	HbA _{1c} の 変化	空腹時血糖値に 対する効果 (mmol/l)	体重に対する 効果 (kg)
Nauck M, et al. (11)	リラグルチド	0.5~1.2 mg/day	144	5	MET+SU	-0.8%	-2.8	-1.5 kg
Marre M, et al. (12)	リラグルチド	0.6 mg/day	1,041	26	glimepiride	-0.6%	-0.6	+0.7 kg
(LEAD-1)	リラグルチド	1.2 mg/day		26	glimepiride	-1.1%	-1.6	+0.3 kg
	リラグルチド	1.8 mg/day		26	glimepiride	-1.1%	-1.6	-0.2 kg
	プラセボ			26	glimepiride	+0.2%	+1.0	-0.1 kg
	rosiglitazone	8 mg/day		26	glimepiride	-0.4%	-0.4	+2.1 kg
Nauck M, et al. (13)	リラグルチド	0.6 mg/day	1,041	26	MET	-0.7%	-0.7	-1.8 kg
(LEAD-2)	リラグルチド	1.2 mg/day		26	MET	-1.0%	-1.6	-2.6 kg
	リラグルチド	1.8 mg/day		26	MET	-1.0%	-1.6	-2.8 kg
	プラセボ			26	MET	+0.1%	+1.0	-1.5 kg
	glimepiride	8 mg/day		26	MET	-1.0%	-0.9	+1.0 kg
Zinman B, et al. (14)	リラグルチド	1.2 mg/day	533	26	MET+TZD	-1.5%	-2.2	-1.0 kg
(LEAD-4)	リラグルチド	1.8 mg/day		26	MET+TZD	-1.5%	-2.4	-2.0 kg
	プラセボ			26	MET+TZD	-0.5%	-0.4	+0.6 kg
Russell-Jones D, et al. (15)	リラグルチド	1.8 mg/day	733	26	MET+SU	-1.3%	-1.6	-1.8 kg
(LEAD-5)	プラセボ			26	MET+SU	-0.2%	-0.6	-0.4 kg
	glargine			26	MET+SU	-1.1%	-1.8	+1.6 kg

る。経口薬1~2剤で治療中の血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 ($n=1,026$, 年齢 56 ± 10 歳, 体重 87 ± 17 kg, HbA_{1c} $8.4 \pm 1.0\%$) に対して, SU (glimepiride, 4 mg/day <低血糖出現にて2 mgまで減量可>) を2~4週間投与後, 26週にわたり Lira 0.6, 1.2, 1.8 mg 1回/dayを追加して評価したものである (対照: SU単独群およびTZD <rosiglitazone 4 mg/day> +SU群)。HbA_{1c}は Lira +SU群では, 1.8 mg群, 1.2 mg群, 0.6 mg群で-1.13%, -1.06%, -0.60%変化, SU +TZD群, SU単独群では, それぞれ, -0.440%, +0.23%変化し, Lira +SU群はSU単独群に比して有意に血糖コントロールを改善し, かつ, Lira 1.8 mg, 1.2 mg群はSU +TZD群に対しても有意な改善が得られた。空腹時血糖値はSUに加えLira 1.8 mg群, 1.2 mg群, 0.6 mg群およびSU +TZD群, SU単独群で, それぞれ-28.6, -28.3, -13.0, -15.8, +15.8 mg/dL変化し, Lira +SU群はSU単独群に比して, またLira 1.8 mg, 1.2 mg群はSU +TZD群に対しても有意な改善が得られた。平均食後血糖値 (1.5h) も同様の変化がみられ, SU +Lira 1.8 mg群, 1.2 mg群, 0.6 mg群, SU +TZD群, SU単独群で, それぞれ-48.6, -45.0, -32.4, -

32.4, -7.2 mg/dL変化した。すなわち, SU薬による加療に加え, Lira 1.8 mg, 1.2 mg/day追加投与 (26週) により, HbA_{1c}は1.1%改善, 空腹時血糖値は約30 mg/dL, 平均食後血糖値 (1.5h) は約50 mg/dL改善し, すべてTZDの併用よりも効果が強い。体重の変化については, SU +Lira 1.8 mg群, 1.2 mg群, 0.6 mg群, SU +TZD群, SU単独群で, それぞれ-0.2, +0.3, +0.7, +2.1, -0.1 kg変化し, SU薬との併用であるためか顕著ではないが, Lira +SU群はSU +TZD群より有意に体重増加が抑制されている。Liraの併用により β 細胞機能の指標 (HOMA- β) の改善傾向はみられるが, インスリン抵抗性の指標 (HOMA-IR) は変化がみられない。副作用ではLiraの併用により消化器系症状である悪心, 下痢, 嘔吐, 便秘など, 神経系症状と考えられる頭痛, 眩暈などがみられた。悪心は10%以下で投与開始4週間の間に多いが, 12~15週のあたりではほぼ消失する。Liraに対する自己抗体は9~13%に検出されているが, 明らかな血糖コントロールに対する影響は認められない¹²⁾。

b) LEAD-2

2型糖尿病におけるMETとの併用効果を検討するとともにSU (glimepiride) に対する非

劣性度を評価したものである。経口薬1～2剤で治療中の血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 ($n=1,091$, 年齢およそ 57 ± 9 歳, 病歴 8 ± 5 年程度, BMI $31 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ 程度, HbA_{1c} $8.4 \pm 1\%$ 程度) に対して, MET ($<1,500 \sim >2,000 \text{ mg/day}$ (分2)) を3週間投与後, 26週にわたり Lira 0.6, 1.2, 1.8 mg 1回/day を追加して評価したものである (対照: MET 単独群および SU (glimepiride 4 mg/day) + MET 群)。HbA_{1c} は, Lira + MET 群では Lira 1.8 mg, 1.2 mg 群, 0.6 mg 群で $-1.0 \pm 0.1\%$, $-1.0 \pm 0.1\%$, $-0.7 \pm 0.1\%$ 変化, MET + SU 群, MET 単独群ではそれぞれ $-1.0 \pm 0.1\%$, $+0.1 \pm 0.1\%$ 変化し, Lira + MET 群は MET 単独群に比して有意に血糖コントロールを改善, Lira 1.8 mg, 1.2 mg 群は MET + SU 群と同様な改善が得られた (非劣性)。空腹時血糖値は MET に加えて Lira 1.8 mg 群, 1.2 mg 群, 0.6 mg 群, MET + SU 群, MET 単独群で, それぞれ -30.6 , -28.3 , -13.0 , -23.4 , $+7.2 \text{ mg/dL}$ 変化し, Lira + MET 群は MET 単独群に比して有意な改善が得られ, MET + SU 群に対して同等の改善が得られた。平均食後血糖値 (1.5h) も同様の変化がみられ, Lira + SU 1.8 mg 群, 1.2 mg 群, 0.6 mg 群, MET + SU 群, MET 単独群で, それぞれ -46.8 , -41.4 , -30.6 , -45.0 , -10.8 mg/dL 変化した。すなわち, MET による加療に加え, Lira 1.8 mg, 1.2 mg/day 追加投与 (26週) により, HbA_{1c} は 1.0% 改善, 空腹時血糖値は約 30 mg/dL , 平均食後血糖値 (1.5h) は約 45 mg/dL 改善し, Lira + MET 群は SU (glimepiride 4 mg/day) + MET 群と同等に血糖コントロールを改善しえた。一方, 体重の変化については Lira 1.8 mg 群, 1.2 mg 群, 0.6 mg 群, MET + SU 群, MET 単独群で, それぞれ -2.8 ± 0.2 , -2.6 ± 0.2 , -1.8 ± 0.2 , $+1.0 \pm 0.2$, $-1.5 \pm 0.3 \text{ kg}$ 変化し, 体重減少作用は

MET との併用により, Lira + MET 群は MET + SU (glimepiride) 群より体重増加が有意に抑制されている¹³⁾。

c) LEAD-4

LEAD-4 においては, アメリカおよびカナダにおける MET および TZD 併用による 2 型糖尿病患者に対する Lira の効果について検討された。経口薬単～多剤で治療中の血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 ($n=533$, 年齢 55 ± 10 歳, 罹病歴 9 ± 6 年, BMI $33 \sim 34$ 程度, HbA_{1c} おおよそ $8.5 \pm 1.2\%$) に対し, 6～9 週かけて MET および TZD (rosiglitazone) の未投与患者への導入 (それぞれ $2,000 \text{ mg/day}$ 分2, 8 mg/day 分2まで増量) および他の経口薬の wash-out (run-in period) を行った後, 26週にわたり Lira 1.2, 1.8 mg 1回/day を追加 (0.6 mg/day より 1 週ごとに漸増) して評価したものである (対照: 偽薬群 TZD + MET 群)。MET + TZD による加療に加え, Lira 1.8 mg, 1.2 mg/day 追加投与 (26週) により, HbA_{1c} は両群とも $-1.5 \pm 0.1\%$ 変化 (偽薬群 $-0.5 \pm 0.1\%$), 12 週までに有意に改善した。空腹時血糖値は Lira 1.8 mg, 1.2 mg 投与群でそれぞれ -44 mg/dL , -40 mg/dL 変化 (偽薬群 -8 mg/dL), 平均食後血糖値 (1.5h) は -49 mg/dL , -47 mg/dL 変化 (偽薬群 -14 mg/dL) し, 両群で有意な血糖コントロールが得られた。Lira 1.8 mg, 1.2 mg, Lira + MET 群は SU (glimepiride 4 mg/day) + MET 群と同等に血糖コントロールを改善しえた。体重の変化については, Lira 1.8 mg 群, 1.2 mg 群, 偽薬 (MET + TZD) 群で, それぞれ -2.0 ± 0.3 , -1.0 ± 0.3 , $+0.6 \pm 0.3 \text{ kg}$ 変化し, 体重は両群とも偽薬群より有意に, また, Lira 1.8 mg 群は 1.2 mg 群より有意に減少した。その他, 収縮期血圧, 脂質 (FFA (遊離脂肪酸), LDL-C (LDL-コレステロール), TG (中性脂肪)) の低下が確認され, 長期投与により心血管イベントリ

スクの低下も期待される結果が得られた¹⁴⁾。

d) LEAD-5

LEAD-5は17か国による国際共同試験であり、METおよびSU併用による2型糖尿病患者に対するLiraの効果を持効型インスリングルルギンと比較検討（非劣性）したものである。2型糖尿病患者（ $n=581$ 、以下Lira群において、年齢 57.6 ± 9.5 歳、罹病歴 9.2 ± 5.8 年、 HbA_{1c} $8.3 \pm 0.9\%$ 、BMI 30.4 ± 5.3 kg/m²、体重 85.5 ± 19.4 kg）に対し、6週間かけてMET（2,000 mg/day 分2）およびSU（glimepiride 4 mg/day）の未投与患者への導入（run-in period）した後（空腹時血糖値140～230 mg/dL）、Lira群では26週にわたりLira 1.8 mg 1回/dayを追加（0.6 mg/dayより2週間かけて漸増）する一方、グルルギン群では空腹時血糖が100 mg/dL以下を目標に8週間かけて一定の方法で投与量を調整（2回/week）して維持量とし、両群を比較したものである（対照：Liraに対する偽薬群＜MET+SU群＞）。26週後、 HbA_{1c} はLira群、偽薬群、グルルギン群それぞれ-1.33%、-0.24%、-1.09%変化し、Lira群は偽薬群、グルルギン群に対して有意に HbA_{1c} を改善した。空腹時血糖値はそれぞれ-27.9 mg/dL、+9.5 mg/dL、-32.2 mg/dL変化、食後血糖値（1.5h）は-32.6 mg/dL、-0.5 mg/dL、-30.0 mg/dL変化して、空腹時血糖値、食後血糖値（1.5h）ともにLira群は偽薬群（MET+SU群）に対して有意に低下させるとともに、グルルギン群に対して非劣性であることが確認された。その間、体重はLira群、偽薬群、グルルギン群でそれぞれ-1.8 kg、+0.42 kg、+1.6 kg変化し、Lira群は有意に体重を減少させるが、グルルギン群では逆に体重の増加がみられた。 β 細胞機能については、Lira群ではプロインスリン/Cペプチド比が他の群に比して有意に改善、心血管系機能についてはLira群でのみ収縮期血圧が体重変化に

先立って有意に低下している。副作用については、MET+SU治療群に対するリラグルチドの併用により、悪心が初期に14%出現するが1～3週で減少、14週後には1.5%程度となる。軽～中等度の低血糖（＜56 mg/dLないし低血糖症状）はLira群、偽薬群、グルルギン群でそれぞれ27.4%、16.7%、28.9%にみられ、Lira群は偽薬群に比して有意に頻度が上昇する。グルルギン群と比較すると同程度となるが、重症低血糖が2.2%でみられ、併用薬にSU薬が存在する場合にはリラグルチドの開始にあたってインスリン導入と同様に低血糖に対する注意が必要であることを示唆している。リラグルチドにより9.8%で抗体が出現するものの血糖コントロールに対する明らかな影響はみられない¹⁵⁾。

わが国においては、食事・運動療法ないし経口糖尿病薬単剤で治療中の2型糖尿病患者に対して、それまでの経口糖尿病薬を中止してリラグルチドを14週間投与（0.1 mg、0.3 mg、0.6 mg、0.9 mg 1日1回夜皮下注）し、血糖コントロール改善作用を評価した報告がある。最少用量から効果が認められ、かつ用量依存的な薬効が得られている（第2相用量-反応性試験）が、偽薬群に対する単剤投与（monotherapy）であり詳細は省く¹⁶⁾。

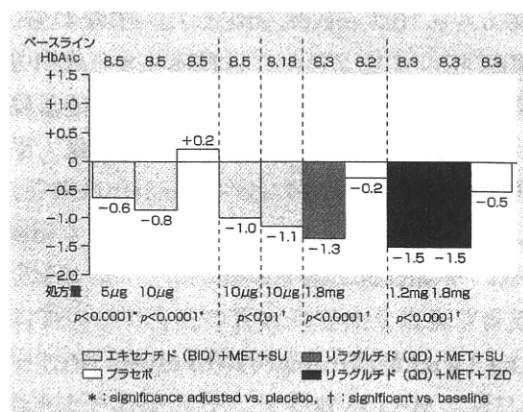


図1 経口糖尿病薬2剤にGLP-1受容体作動薬を追加投与した場合のHbA_{1c}の変化

GLP-1受容体作動薬は注射薬でもあり、おそらくSU薬を含む既存の糖尿病治療薬による処方にも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に併用されていく場合が多いのではないかと考えられる。図1に経口薬2剤と併用した場合のHbA_{1c}の改善度について示した¹⁷⁾。

DPP-4阻害薬における他剤との併用

DPP-4はペプチド性の種々の因子やホルモンなど、多くの基質の分解・不活化にかかわっている。したがって、DPP-4阻害薬はGLP-1のみならず、GIPなどの他の基質の血中濃度も上昇させ、グルカゴン分泌を間接的に抑制するなど、糖尿病治療薬としての作用は単に内因性GLP-1濃度を上昇させるだけで発揮されるわけではない。また、動物実験ではGLP-1やGLP-1受容体作動薬と同様に、 β 細胞量（いわゆる「 β cell mass」）を増加させる可能性も示され、膵 β 細胞保護的な作用（アポトーシスの抑制）の存在も証明されている。ヒトにおける長期使用例ではインスリン分泌能の改善が認められるものの、 β cell massとの関連性は明らかではない。

1. シタグリプチン (sitagliptin, ジャヌビア[®], Merck) の他剤との併用

シタグリプチンはヨーロッパおよびアメリカにおいて、2型糖尿病患者における単独投与あるいはMETとの併用療法として承認されている。最近、わが国における初めてのDPP-4阻害薬として、同薬（ジャヌビア[®]〈万有製薬/Merck Co.〉、グラクティブ[®]〈小野薬品/Merck Co.〉）が承認された。1日1回、50～200 mgの経口投与により24時間にわたってDPP-4活性を約80%抑制する。血中半減期は12～14時間で75%が腎臓より未変化体で排泄される。そのため、腎機能の低下した患者では用量に注意（減量）が必要とされ

ている。単独投与（monotherapy）の成績では、経口糖尿病薬を服用していない2型糖尿病患者（HbA_{1c} 8.0%）にシタグリプチン1日1回、100～200 mg経口投与（24週）するとHbA_{1c}は約0.8%改善し、血糖コントロールの悪い患者ほどHbA_{1c}の改善度が大きい。朝食後血糖値（2h）を50 mg/dL前後低下させるのに加えて、早朝空腹時血糖も20 mg/dL前後低下させる。

他剤との併用における評価については、①METにて加療中の2型糖尿病患者における追加投与（add-on therapy to metformin）：欧米においては2型糖尿病患者における経口糖尿病薬を使用する際の第一選択薬としてMETが推奨されている。このような患者に対して、シタグリプチン1日1回、100 mg追加投与の比較（約6か月）においては、HbA_{1c}を0.65%低下させ、食後血糖値（2h）および早朝空腹時血糖をそれぞれ約70 mg/dL、30 mg/dL低下させている。その他、②シタグリプチン（100 mg 1回/day）＋TZD（pioglitazone）とTZD単独処方の比較（24週）では、HbA_{1c}を0.7%低下させ、③METにて加療中の2型糖尿病患者に対するシタグリプチンとSU薬（glipizide）の比較（52週）ではHbA_{1c}を0.67%させており、④SU薬（glimepiride）で治療中の血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対するシタグリプチンの追加投与の効果なども検討され、有意な血糖改善効果が確認されている^{18, 19)}。

2. ビルダグリプチン (vildagliptin, Galvus[®], Novartis) の他剤との併用

ビルダグリプチンはヨーロッパにおいて、2型糖尿病患者における単独あるいはMETとの併用療法として承認されており、わが国でも2010年1月に承認された（エクア[®]）。50 mg 1日2回の経口投与であるが、シタグリプチンと異なり肝臓で代謝（加水分解）された後、不活性化された代謝産物は85%が腎臓で

排泄され、薬物動態は年齢、性差、体重の影響をほとんど受けないが、肝機能に対する注意を要し、重症肝機能障害を有する患者に対しては禁忌となる。単独療法（monotherapy）では、2型糖尿病患者（HbA_{1c} 8.4%）にビルダグリプチンを50 mg 2回/dayまたは100 mg 1回/day投与した場合、それぞれHbA_{1c}を0.7%、0.9%低下させており、両投与方法にあまり差はみられていない。

併用療法の成績については、①MET投与例への追加投与の成績報告が多いが、②経口糖尿病薬を服用していない2型糖尿病患者における α -グルコシダーゼ阻害薬（acarbose）との比較、③TZD（pioglitazone）処方例への追加投与、④SU薬（glimepiride）処方例への追加投与の効果などの他、⑤インスリン使用中の2型糖尿病患者で血糖コントロール不十分な症例への追加投与の成績の報告もみられる。glimepiride服用症例への追加投与（50 mg 1日2回、24週）においてもHbA_{1c}は0.6%低下しているが、低血糖の頻度は増加していない^{20, 21)}。インスリン使用中の2型糖尿病患者においても、ビルダグリプチン追加投与（50 mg 1日2回、24週）によりHbA_{1c}は約0.5%低下している。興味深いことに重症低血糖の頻度は逆に減少しており、インスリン治療中の2型糖尿病患者におけるDPP-4阻害薬併用の有用性の一端を示している²¹⁾。

3. アログリプチン（Alogliptin, Takeda） 他剤との併用

アログリプチンはわが国およびアメリカで申請中であり、12.5 mgあるいは25 mg 1回/dayの投与であるが、2型糖尿病患者における単剤投与においては、空腹時血糖値を偽薬群に対し12.5～25 mg/dL、有意に低下させ、HbA_{1c}を0.56～0.59%改善させている。他剤との併用療法については、①METへの追加、②SU薬への追加、③インスリン+METへの追加などの報告があり、HbA_{1c}を0.39～0.80%改善させている²²⁾。

おわりに

GLP-1受容体作動薬、DPP-4阻害薬ともに重篤な副作用はみられず、従来の経口糖尿病治療薬との併用においては相加的あるいは相補的に血糖コントロールを改善しうる。しかし、SU薬やインスリンとの併用（後者については現状では禁忌とされる）においては低血糖の頻度が増加する傾向があることから、併用・追加処方にあたっては注意を要する。これらの新しい薬剤が糖尿病治療薬のなかでどのようなポジショニングを獲得するのかは今後の臨床成果を待つ必要があるが、これまでの治療法で血糖コントロール不十分であった患者に対して有力な追加手段が登場したことになり、糖尿病治療戦略を変える可能性がある。

- 文献 1) Fineman MS, et al.: Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26 (8) : 2370-2377, 2003
- 2) DeFronzo RA, et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1092-1100, 2005
- 3) Buse JB, et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2628-2635, 2004
- 4) Kendal DM, et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. *Diabetes Care* 28: 1083-1091, 2005

- 5) Zinman B, et al.:The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med* 146:477-485, 2007
- 6) Heine RJ, et al.:Exenatide versus Insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Int Med* 143:559-569, 2005
- 7) Nauck MA, et al.:A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin:a non-inferiority study. *Diabetologia* 50:259-267, 2006
- 8) Sheffield CA, et al.:Safety and efficacy of exenatide in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Pract* 14 (3) : 285-292, 2008
- 9) Drucker DJ, et al.:Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes:a randomized open-label, non-inferiority study. *Lancet* 372:1240-1250, 2008
- 10) Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Endocrine J* 56 (3) : 413-424, 2009
- 11) Nauck MA, et al.:Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114:427-423, 2005
- 12) Marre M, et al.:Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulfonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding resiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diab Med* 26:268-278, 2009
- 13) Nauck M, et al.:Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 Met). *Diabetes Care* 32 (1) : 84-90, 2009
- 14) Zinman G, et al.:Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 32:1224-1230, 2009
- 15) Russel-Jones D, et al.:Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU) : a randomized controlled trial. *Diabetologia* DOI 10.1007/s00125-009-1472-y
- 16) Seino Y, et al.:Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain:a double-blind, randomized, controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 81:161-168, 2008
- 17) Girbert MP, et al.:Efficacy and safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Europ J Intern Med* 20:5309-5318, 2009
- 18) Doupis J, et al.:DPP4 inhibitors:a new approach in diabetes treatment. *Adv Ther* 25 (7) : 627-643, 2008
- 19) Gallwitz B:Sitagliptin. Profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs of Today* 43 (1) : 13-25, 2007
- 20) Mikhail N:Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in clinical trials for the treatment of type2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 17 (6) : 845-853, 2008
- 21) Fonseca V, et al.:Addition of vildagliptin to insulin improves glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 50:1148-1153, 2007
- 22) Pratley RE:Overview of glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes. *Medscape J Med* 10 (7) : 171-183, 2008

著者連絡先 (〒663-8501) 兵庫県西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学内科学糖尿病科 宮川潤一郎

新しい糖尿病治療薬 2—GLP-1 製剤

宮川潤一郎 Miyagawa, Jun-ichiro
兵庫医科大学内科学糖尿病科



1. エキセナチド (exenatide=合成 exendin-4, Byetta[®])
2. リラグルチド (liraglutide, Victoza[®])

はじめに

糖尿病、特に2型糖尿病は国内外を問わず増加の一途をたどっており、最近ではわが国においても40歳以上の3.3人に1人で糖尿病の存在が疑われるほどの事態に至っている。ほとんどは飢餓との戦いであったであろう100万年以上ともいわれる人類の歴史が、最後の数十年ほど、幸か不幸か飽食（特に動物性脂肪の摂取増加）と運動量の減少という状況を迎え、生物学的な対応が困難になっていることによるのであろう。結果として不必要に上昇した血中ブドウ糖濃度を正常化しようと（血糖コントロール）、さまざまな経口糖尿病薬やインスリンのラインナップが開発されてきた。しかし、これにより糖尿病が治癒するわけではなく、残念なことに最新の治療法によっても患者の血糖値をまったく正常化するのは困難であるといわれている。

移植医療や再生医療が広く一般的治療法として確立されていない状況のなか、最近、インクレチン治療薬といわれる新しい糖尿病治療が登場し、従来の糖尿病治療に変革をもたらすのではないかと期待されている。インクレチン治療薬の薬理作用には糖尿病によってもたらされるさまざまな病

態を複数の機序により改善するといわれており、そのなかには少しでも「糖尿病の治癒」への期待を抱かせる作用も存在する可能性を有しているからである（図1）。インクレチン治療には、いわゆる「インクレチン作用」を有するGLP-1 (glucagon-like peptide-1) の生理作用に基づく、GLP-1 受容体作動薬と、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬が存在するが、本稿ではGLP-1 受容体作動薬について概説する。

現在、両治療薬とも10種類前後の薬剤が開発されており、GLP-1 受容体作動薬も海外では先行2剤、エキセナチド (Amylin Pharmac., Inc. and Eli Lilly & Co.) およびリラグルチド (Novo Nordisk A/S) が承認、販売に至っており、将来的には1週間に1回の皮下注射で血糖コントロールが可能となる（表1）。

1. エキセナチド (exenatide=
合成 exendin-4, Byetta[®])

エキセナチドは、アメリカ毒トカゲ (Gila monster) の唾液腺から見出された exendin-4 という GLP-1 受容体刺激活性を有するペプチドを人工

Main Theme

特集：インクレチンによる新しい糖尿病治療

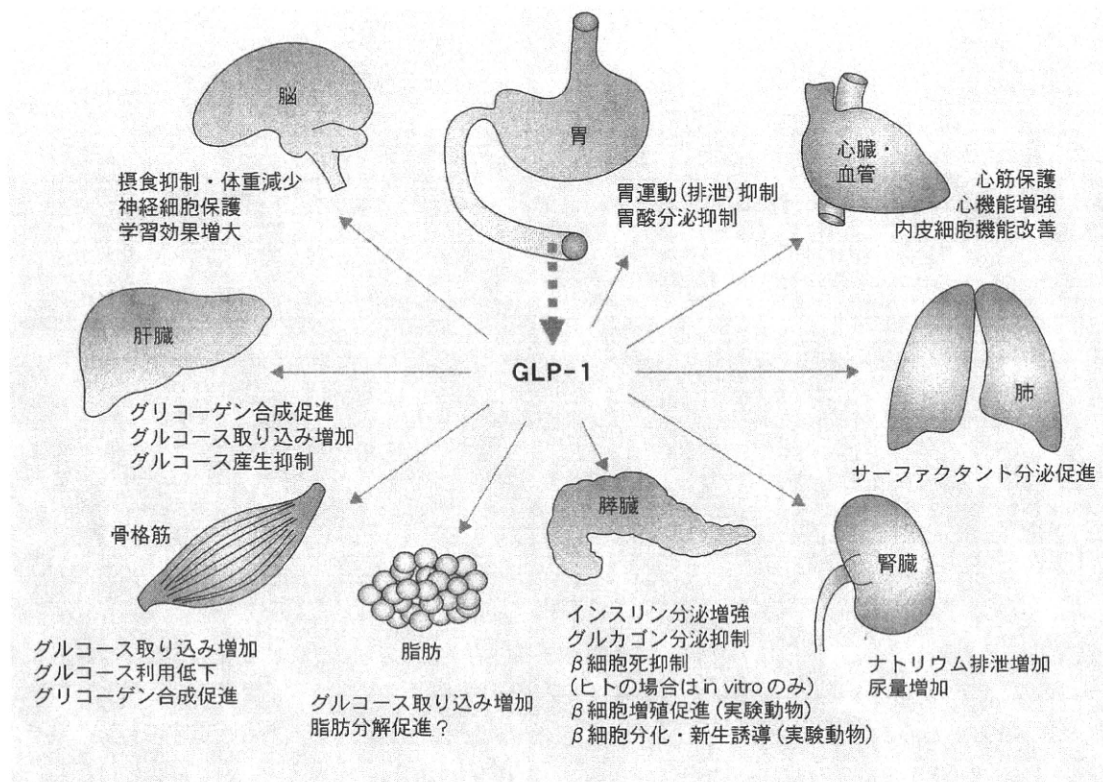


図1 GLP-1の多彩な生理ないし薬理作用（実験動物における知見を含む）

表1 開発中および承認、販売されているGLP-1受容体作動薬

- Exenatide (Byetta[®]) (Amylin Pharmac./Eli Lilly & Co.)
- Liraglutide (Victoza[®], ビクトーザ注[®] 18 mg) (Novo Nordisk)
- Exenatide LAR (long-acting release) (Amylin Pharmac./Eli Lilly & Co.)
- CJC-1134-PC (ConjuChem)
- R 1583/ITM-077/BIM 51077 (Taspoglutide) (Roche)
→ rec. [Alb 8-35] human GLP-1 (7-36 amide)
- Albiglutide (Syncria[®]) (HGS/GSK)
→ rec. GLP-1/albumin conjugate
- Semaglutide (Novo Nordisk)
- AVE 0010 (Lixisenatide) (Sanofi Aventis)
- CNTO 736 (Centocor R&D, Inc.)
→ rec. GLP-1/IgG-Fc
- GLP-1/Technosphere Inhalation Powder (J & J)

合成したもので、GLP-1 受容体に結合して GLP-1 活性を発揮、かつ DPP-4 抵抗性を示して、半減期は皮下注射で 3.5~4 時間に延長する (図 2)。2005 年に FDA により承認され、2 型糖尿病患者において、メトホルミン (Met)、スルホニル尿素薬 (SU)、チアゾリジン薬 (TZD)、あるいは Met+SU、Met+TZD の併用療法によっても十分な血糖コントロールの得られない場合に適応とされ、約 4 年の臨床使用実績があり、糖尿病治療効果に関する多くの報告がなされている。

大規模かつ比較的長期にわたる第 3 相試験としての併用療法の検討に AMIGO (Diabetes Management for Improving Glucose Outcome) trial があり、Met 単独に対する併用、SU との併用、Met+SU 群における併用効果などが検討され

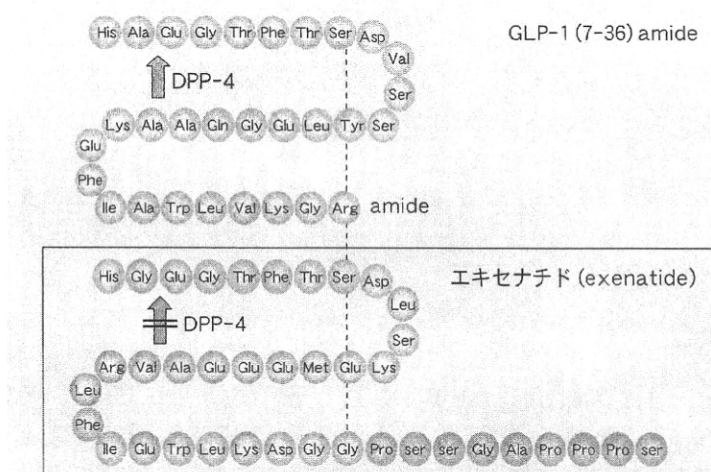


図2 GLP-1 およびエキセナチド (exenatide) の構造

表2 AMIGO trial におけるエキセナチドによる2型糖尿病患者治療成績

臨床研究 (文献)	使用薬剤	投与量 (/日)	患者数	投与期間 (週)	併用糖尿病薬	HbA _{1c} の 変化 (%)	空腹時血糖値に 対する効果 (mmol/l)	体重に対する 効果 (kg)
DeFronzo, et. al. ¹⁾	exenatide	5 μ g BID	336	30	metformin	-0.40	-0.4	-1.6
	exenatide	10 μ g BID		30	metformin	-0.78	-0.6	-2.8
	placebo			30	metformin	+0.08	+0.8	-0.3
Buse, et al. ²⁾	exenatide	5 μ g BID	377	30	SU	-0.48	-0.3 (NS vs. P)	-0.9
	exenatide	10 μ g BID		30	SU	-0.86	-0.6	-1.6
	placebo			30	SU	+0.12	+0.4	-0.6
Kendall, et al. ³⁾	exenatide	5 μ g BID	733	30	metformin + SU	-0.55	-0.5	-1.6
	exenatide	10 μ g BID		30	metformin + SU	-0.77	-0.6	-1.6
	placebo			30	metformin + SU	+0.23	+0.8	-0.9
Zinman, et al. ⁴⁾	exenatide	10 μ g BID	233	16	TZD + metformin (77 %)	-0.89	-1.6	-1.8
	placebo				TZD + metformin (80 %)	+0.09	-0.1	-0.2

ている(表2)。Met 単独にて加療中の2型糖尿病患者(53 $\pm$ 10歳, BMI 34.2 $\pm$ 5.9 kg/m², HbA_{1c} 8.2 $\pm$ 1.1%)に対して, エキセナチド 5 μ g および 10 μ g 1日2回朝夕食15分前に皮下注射(10 μ g 群は4週間5 μ g 1日2回の後増量)して評価したものである。HbA_{1c}はそれぞれ-0.40 $\pm$ 0.11

%, -0.78 $\pm$ 0.10%変化し(偽薬群+0.08 $\pm$ 0.10%), HbA_{1c} $\leq$ 7%達成率はそれぞれ32%, 46%に達している(偽薬群13%)。経時的な体重減少もみられ, 5 μ g および 10 μ g 1日2回でそれぞれ -1.6 $\pm$ 0.4 kg, -2.8 $\pm$ 0.5 kg 変化し, 偽薬群に比して有意な体重減少が認められた(偽薬

Main Theme

特集：インクレチンによる新しい糖尿病治療

群 -0.3 ± 0.3 kg)。膵 β 細胞機能の指標である空腹時プロインスリン/インスリン比は、エキセナチド $5 \mu\text{g}$ および $10 \mu\text{g}$ で改善(低下)し、 $10 \mu\text{g}$ 1日2回投与群で顕著であった。消化器系副作用である悪心は $5 \mu\text{g}$ および $10 \mu\text{g}$ 、偽薬群でそれぞれ、36%、45%、23%にみられ、投与開始数週以内に多い。低血糖(軽～中等度)は、エキセナチド追加による有意な増加はみられない¹⁾。

SUを最大量処方しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者(年齢 55 ± 11 歳, BMI 33.0 ± 6.0 kg/m², HbA_{1c} 8.6 ± 1.2 %) に対して同様のプロトコールで行った検討(30週)では、HbA_{1c}はエキセナチド $5 \mu\text{g}$ 群および $10 \mu\text{g}$ 群(1日2回朝夕食前皮下注)でそれぞれ -0.48 ± 0.12 %, -0.86 ± 0.11 % 変化し、エキセナチドは偽薬群($+0.12 \pm 0.09$ %)に比して有意に血糖コントロールを改善している。体重は $5 \mu\text{g}$ 群および $10 \mu\text{g}$ 群でそれぞれ、 -0.9 ± 0.3 kg, -1.6 ± 0.3 kgと変化し、偽薬群(-0.6 ± 0.3 kg)に比して $10 \mu\text{g}$ 群でのみ有意な経時的体重減少が認められた。副作用では悪心が最も多く、 $5 \mu\text{g}$ 群、 $10 \mu\text{g}$ 群および偽薬群で39%、51%、7%にみられている²⁾。

AMIGO trialでは、Met+SU群の2型糖尿病患者に対するエキセナチド併用の効果も評価されている。Metおよび最大有効投与量のSUにても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者(年齢 55 ± 10 歳, BMI 33.6 ± 5.7 kg/m², HbA_{1c} 8.5 ± 1.0 %)におけるエキセナチド $5 \mu\text{g}$ または $10 \mu\text{g}$ (1日2回朝夕食前皮下注)追加投与の効果を検討したもので、併用SUについては低血糖発現リスクについて評価するため、そのままの処方量(MAX群)と最少有効投与量の処方量から漸増していく場合(MIN群)に分けて検討された。30週後、HbA_{1c}は $5 \mu\text{g}$ 群、 $10 \mu\text{g}$ 群および偽薬群でそれぞれ -0.55 ± 0.07 %, -0.77 ± 0.08 %, $+0.23 \pm 0.07$ %と有意な改善を示し、開始時のHbA_{1c}が9%以上のコントロール不良群では $10 \mu\text{g}$ 群で -1.5 %の改善が得られている。体重減少作用についてはエキセナチド群は経時的に減少、30週で $5 \mu\text{g}$ 群、 $10 \mu\text{g}$ 群ともに、 -1.6 ± 0.2 kg

と変化し、偽薬群(-0.9 ± 0.2 kg)に比して有意な低下を示した。副作用の悪心は治療開始1週で頻度が高く、軽～中等度の悪心は、 $5 \mu\text{g}$ 群、 $10 \mu\text{g}$ 群および偽薬群で39.2%、48.5%、20.6%であり、強い悪心による処方中止例は2%、4%および<1%であった。エキセナチド抗体の出現率は49%にみられたが、抗体出現後の明らかな耐糖能悪化は認められていない。SUの処方量に関しては、MAX群のほうがMIN群に比して $5 \mu\text{g}$ 群、 $10 \mu\text{g}$ 群ともにHbA_{1c}改善度は大きかったが(-0.7 ± 0.1 %, -0.9 ± 0.1 % vs. -0.4 ± 0.1 %, -0.6 ± 0.1 %)、低血糖の頻度はMAX群で増加し(22%、35% vs. 16%、21%)、SU処方例に対するエキセナチド追加投与(併用)時の十分な低血糖への配慮が必要であることが明らかにされている³⁾。

TZDにて加療中($\pm$ Met)の2型糖尿病に対するエキセナチドの効果も検討されており、このような治療で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者(年齢 56 ± 10 歳, BMI 34.0 ± 5 kg/m², HbA_{1c} 7.9 ± 0.1 %)に対してエキセナチド $10 \mu\text{g}$ 1日2回朝夕食15分前に皮下注射して検討したものである。HbA_{1c}は -0.89 ± 0.09 % 変化、偽薬群($+0.09 \pm 0.10$ %)に比して有意に低下し、両群の差は0.98%となった。体重は -1.75 ± 0.25 kg 変化し(偽薬群は体重不変)、有意な経時的体重減少が認められた。悪心、嘔吐は39.7%、13.2%に出現(偽薬群で15.2%、0.9%)、主として消化器系副作用のため16%が治療中断に至っており、ほかの併用薬に比して中断率が高い⁴⁾。

AMIGO trialのほかにも種々の検討が行われているが、最近では、インスリン(+経口薬)にて加療中の2型糖尿病患者におけるエキセナチド長期併用(1年)症例についての検討もなされ、経口糖尿病薬にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者でインスリン注射の導入を余儀なくされている患者においても、インスリン量の減少～離脱、注射回数の減少やSUの減少～中止を可能にし、より膵底護(β -cell massの温存)的な糖尿病治療ができることが期待される⁵⁾。また、SU+

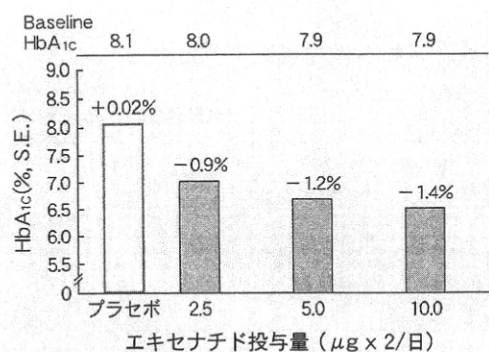
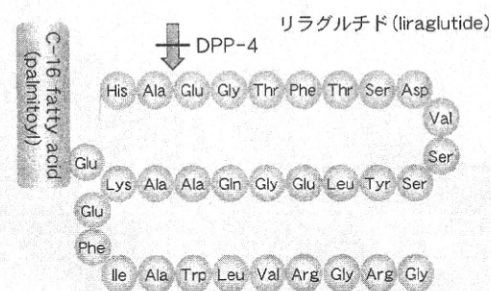


図3 日本人2型糖尿病におけるエキセナチド投与後のHbA_{1c}の変化(26週)(文献9より)

Metにより加療中の2型糖尿病患者に対し、エキセナチド投与による検討などがなされ、持効型溶解インスリンラゲリンや混合型インスリン30ミックス投与群との比較も行われ、糖尿病治療薬としての有用性が確認されている^{6,7)}。

現在、エキセナチドは徐放型のエキセナチドLAR (Exenatide Long-acting release) の開発も進められており、1週間に1回の皮下注射による治療が可能となる⁸⁾。比較的病歴が短く、食事・運動療法のみ、あるいは重複処方を含む経口薬で治療中の肥満を伴う2型糖尿病患者に対して、1日2回の皮下注射を要するエキセナチド(10 μg×2回/日)と1週間に1回の皮下注射であるエキセナチドLAR(2.0 mg×1回/週)を比較すると(30週)、エキセナチドLARのほうが有意にHbA_{1c}を改善し(-1.9±0.1% vs. -1.5±0.1%)、空腹時血糖の改善度や体重減少作用も強い(-4.0±0.5 kg vs. -3.8±0.5 kg)。また、副作用で最も多くみられる悪心(nausea)は、エキセナチドLARのほうが出現率は低い(26.4% vs. 34.5%)。一方、エキセナチドはGLP-1とアミノ酸配列がかなり異なることから抗体が出現しやすい(40~50%の症例で出現する)が、エキセナチドLARではさらに頻度が上昇する。抗体価は低いことがほとんどで耐糖能への明らかな影響はないとされているが、長期使用例における抗体産生による薬効低下の可



26位のLysのε-アミノ基にN-パルミトイルグルタミン酸を付加34位をアルギニンに置換

図4 リラグルチド (liraglutide) の構造

能性などについての検証も重要と思われる。いずれにしても、2型糖尿病患者に対して以上のような血糖改善効果が1週間に1回の皮下注射により可能となれば、患者のQOLは著しく改善されるであろう。

最近、わが国における、食事・運動療法に加え、種々の経口糖尿病薬にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対するエキセナチド追加併用療法の試験成績(12週)が報告されている⁹⁾。欧米と異なり、より少量からの用量設定になっている(2.5 μg, 5 μg, 10 μg BID)が、すべての群で偽薬群よりHbA_{1c}を改善し、用量依存的な効果がより明確に得られており、日本人2型糖尿病患者では欧米人に比してGLP-1受容体作動薬が血糖コントロールに対してより有効にはたらく可能性がある(図3)。

2. リラグルチド (liraglutide, Victoza®)

リラグルチドはGLP-1の26番目のアミノ酸リジンに脂肪酸(ミリスチン酸)を付加し、34番目のアミノ酸リジンをアルギニンに置換した構造を有し、アミノ酸配列上98%の相同性を有している(図4)。自身が凝集しやすく(7量体を形成しやすい)、かつ組織液や血中でアルブミンと結合す

Main Theme

特集：インクレチンによる新しい糖尿病治療

表3 LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) -1~5 および国内第2相試験のまとめ

臨床研究 (文献)	使用薬剤	投与量	患者数	投与期間 (週)	併用糖尿病薬	HbA _{1c} の 変化 (%)	空腹時血糖値に 対する効果 (mmol/l)	体重に 対する効果 (kg)
Marre, M. et al. ¹⁰⁾ (LEAD-1)	liraglutide	0.6 mg/日	1041	26	glimepiride	-0.6	-0.6	+0.7
	liraglutide	1.2 mg/日		26	glimepiride	-1.1	-1.6	+0.3
	liraglutide	1.8 mg/日		26	glimepiride	-1.1	-1.6	-0.2
	placebo			26	glimepiride	+0.2	+1.0	-0.1
	rosiglitazone	8 mg/日		26	glimepiride	-0.4	-0.4	+2.1
Nauck, M. et al. ¹¹⁾ (LEAD-2)	liraglutide	0.6 mg/日	1041	26	metformin	-0.7	-0.7	-1.8
	liraglutide	1.2 mg/日		26	metformin	-1.0	-1.6	-2.6
	liraglutide	1.8 mg/日		26	metformin	-1.0	-1.6	-2.8
	placebo			26	metformin	+0.1	+1.0	-1.5
	glimepiride	8 mg/日		26	metformin	-1.0	-0.9	+1.0
Garber, A. et al. ¹²⁾ (LEAD-3)	liraglutide	1.2 mg/日	746	52	(diet)	-0.8	-0.8	-2.1
	liraglutide	1.8 mg/日		52	(diet)	-1.1	-1.4	-2.5
	glimepiride	8 mg/日		52	(diet)	+0.5	-0.5	+1.1
Zinman, B. et al. ¹³⁾ (LEAD-4)	liraglutide	1.2 mg/日	533	26	metformin+TZD	-1.5	-2.2	-1.0
	liraglutide	1.8 mg/日		26	metformin+TZD	-1.5	-2.4	-2.0
	placebo			26	metformin+TZD	-0.5	-0.4	+0.6
Russell-Jones, D. et al. ¹⁴⁾ (LEAD-5)	liraglutide	1.8 mg/日	733	26	metformin+SU	-1.3	-1.6	-1.8
	placebo			26	metformin+SU	-0.2	-0.6	+0.4
	glargine			26	metformin+SU	-1.1	-1.8	+1.6
Seino, Y. et al. ¹⁶⁾	liraglutide	0.1 mg/日	226	14	(diet)	-0.72	-1.0	-0.0
	liraglutide	0.3 mg/日		14	(diet)	-1.07	-1.4	+1.1
	liraglutide	0.6 mg/日		14	(diet)	-1.50	-2.4	-0.1
	liraglutide	0.9 mg/日		14	(diet)	-1.67	-2.4	-0.5
	placebo			14	(diet)	+0.09	-0.2	-0.9

る（アルブミン1分子に7カ所結合しうる）ため、血中半減期は11~13時間に延長し、1日1回の皮下注射により血中濃度を維持できる（注射開始後3~4日で血中濃度が安定する）。海外においては、国際共同試験（第3相）の治験プログラムとしてLEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) が展開され、2007年までに6種類の治験（LEAD 1~6）が終了、一部は延長試験が実施され、長期投与の検討が行われている。LEAD-3はリラグルチド単剤（monotherapy）の効果をSUと比較、LEAD-1, 2, 4, 5は他剤との併用における評価、LEAD-6はエキセナチドとの比較で

あり、LEAD-1~5についてまとめてみたい（表3）。リラグルチドは承認済みであり、ビクトーザ®注18mgとして販売開始予定となっている。

1) LEAD-1

2型糖尿病におけるSU（glimepiride）との併用効果を検討するとともにTZD（rosiglitazone）に対する非劣性を評価したものである。経口薬1~2剤で治療中の血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者（年齢56±10歳、体重87±17kg、HbA_{1c}8.4±1.0%）に対して、SU [glimepiride, 4mg/日（低血糖出現にて2mgまで減量可）]

を2~4週間投与後、26週にわたりリラグルチド (Lira) 0.6, 1.2, 1.8 mg 1回/日を追加して評価している [対照：SU 単独群および TZD (rosiglitazone 4 mg/日)+SU 群]。HbA_{1c}は Lira+SU 群では、1.8 mg 群、1.2 mg 群、0.6 mg 群で-1.13 %、-1.06 %、-0.60 %変化、SU+TZD 群、SU 単独群では、それぞれ、-0.44 %、+0.23 %変化し、Lira+SU 群はSU 単独群に比して有意に血糖コントロールを改善、Lira 1.8 mg, 1.2 mg 群はSU+TZD 群に対しても有意な改善が得られた。体重の変化については、SU+Lira 1.8 mg 群、1.2 mg 群、0.6 mg 群、SU+TZD 群、SU 単独群で、それぞれ、-0.2, +0.3, +0.7, +2.1, -0.1 kg 変化し、SU 薬との併用であるためか顕著ではないが、Lira+SU 群はSU+TZD 群より有意に体重増加が抑制されている。Lira の併用により膵β細胞機能の指標 (HOMA-β) の改善傾向はみられるが、インスリン抵抗性の指標 (HOMA-IR) は変化がみられない¹⁰⁾。

2) LEAD-2

2 型糖尿病における Met との併用効果を検討するとともに SU (glimepiride) に対する非劣性を評価したものである。経口薬 1~2 剤で治療中の血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 (年齢およそ 57±9 歳、病歴 8±5 年程度、BMI 31±5 kg/m²程度、HbA_{1c} 8.4±1 %程度) に対して、Met [(1,500~) 2,000 mg/日 (分2)] を3週間投与後、26週にわたり Lira 0.6, 1.2, 1.8 mg 1回/日を追加して評価したものである [対照：Met 単独群および SU (glimepiride 4 mg/日)+Met 群]。HbA_{1c}は Lira+Met 群では、Lira 1.8 mg, 1.2 mg 群、0.6 mg 群で-1.0±0.1 %、-1.0±0.1 %、-0.7±0.1 %変化、Met+SU 群、Met 単独群では、それぞれ、-1.0±0.1 %、+0.1±0.1 %変化し、Lira+Met 群は Met 単独群に比して有意に血糖コントロールを改善、Lira 1.8 mg, 1.2 mg 群は Met+SU 群と同様な改善が得られた (非劣性)。Met による加療に加え、Lira 1.8 mg, 1.2 mg/日追加投与 (26週) によ

り、HbA_{1c}は 1.0 %改善、空腹時血糖値は約 30 mg/dl、平均食後血糖値 (1.5 h) は約 45 mg/dl 改善し、Lira+Met 群はSU (glimepiride 4 mg/日)+Met 群と同等に血糖コントロールを改善している。体重の変化については、Lira 1.8 mg 群、1.2 mg 群、0.6 mg 群、Met+SU 群、Met 単独群で、それぞれ、-2.8±0.2, -2.6±0.2, -1.8±0.2, +1.0±0.2, -1.5±0.3 kg 変化し、体重減少作用は Met との併用により、Lira+Met 群は Met+SU (glimepiride) 群 (増加) より体重増加が有意に抑制されている¹¹⁾。

3) LEAD-3

2 型糖尿病患者におけるリラグルチドとグリメピリド単独治療による治療効果の比較検討 (LEAD-3 Mono) である。食事・運動療法のみあるいは経口糖尿病薬単剤により少なくとも 2 カ月治療がなされている 2 型糖尿病患者を 3 群、すなわち、リラグルチド 1.2 mg 1日1回皮下注 (Lira 1.2 mg 群)、リラグルチド 1.8 mg 1日1回皮下注 (Lira 1.8 mg 群) およびグリメピリド 8 mg 1日1回朝食前経口 (G 群) に分けて比較検討したものである (52週)。3 群とも HbA_{1c}は改善したが、Lira 1.2 mg 群、Lira 1.8 mg 群および G 群はそれぞれ基礎値に比して 0.84 %, 1.14 %, 0.51 % 低下して、リラグルチド投与群のほうがグリメピリド投与群に比して有意に改善した。SU やインスリンによる糖尿病治療では体重増加をきたしやすいといわれるが、Lira 1.2 mg 群および Lira 1.8 mg 群では体重減少がみられ、両群ともに前値より 2 kg 以上の低下がみられたが、G 群ではやはり 1 kg 程度の増加がみられている。

GLP-1 製剤では消化器系の副作用として悪心、嘔吐がみられるが、Lira 1.2 mg 群ではそれぞれ 27 %, 12 %, Lira 1.8 mg 群では 29 %, 9 % に出現したのに対して、G 群では 8 %, 4 % であった。しかし、これらの消化器系副作用は短期的で 16 週頃には消失する場合がほとんどである。低血糖の発生はほとんどみられず、この点も SU に比して有利である¹²⁾。

Main Theme

特集：インクレチンによる新しい糖尿病治療

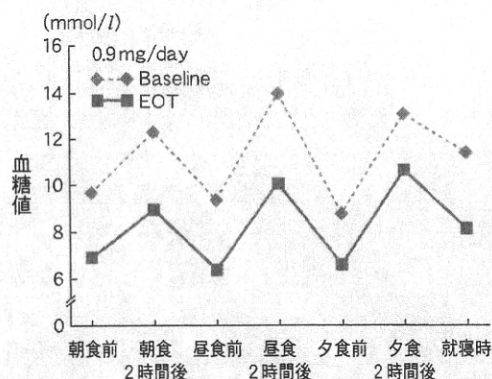


図5 リラグルチドによる血糖日内変動の改善（文献16より）

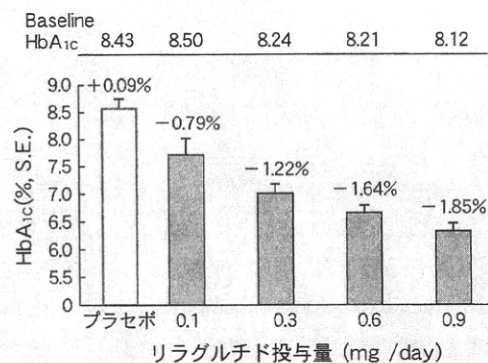


図6 日本人2型糖尿病におけるリラグルチド投与後のHbA_{1c}の変化（14週）（文献16より）

4) LEAD-4

LEAD-4においては、Met および TZD 併用による2型糖尿病患者に対するリラグルチドの効果について検討された。経口薬単～多剤で治療中の血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者（年齢 55 ± 10 歳，罹病歴 9 ± 6 年，BMI $33 \sim 34$ 程度，HbA_{1c} おおよそ $8.5 \pm 1.2\%$ ）に対し，6～9週かけて Met および TZD (rosiglitazone) の未投与患者への導入（それぞれ，2,000 mg/日分2，8 mg/日分2まで増量）およびほかの経口薬の wash-out (Run-in period) を行った後，26週にわたり Lira 1.2，1.8 mg 1回/日を追加（0.6 mg/日より1週ごとに漸増）して評価したものである〔対照：偽薬群（TZD+Met 群）〕。Met+TZD による加療に加え，Lira 1.8 mg，1.2 mg/日追加投与（26週）により，HbA_{1c} は両群とも $-1.5 \pm 0.1\%$ 変化（偽薬群 $-0.5 \pm 0.1\%$ ），12週までに有意に改善した。体重の変化については，Lira 1.8 mg 群，1.2 mg 群，偽薬（Met+TZD）群で，それぞれ， -2.0 ± 0.3 ， -1.0 ± 0.3 ， $+0.6 \pm 0.3$ kg 変化し，体重は両群とも偽薬群より有意に，また，Lira 1.8 mg 群は1.2 mg 群より有意に減少した。収縮期血圧，脂質〔FFA（遊離脂肪酸），LDL-C（LDL-コレステロール），TG（中性脂肪）〕の低下が確認され，長期

投与により心血管イベントリスクの低下も期待される結果が得られている¹⁴⁾。

5) LEAD-5

LEAD-5 は Met および SU 併用による2型糖尿病患者に対するリラグルチドの効果を持効型溶解インスリングルリンと比較検討（非劣性）したものである。2型糖尿病患者（Lira 群において，年齢 57.6 ± 9.5 歳，罹病歴 9.2 ± 5.8 年，HbA_{1c} $8.3 \pm 0.9\%$ ，BMI 30.4 ± 5.3 kg/m²，体重 85.5 ± 19.4 kg）に対し，6週間かけて Met（2,000 mg/日分2）および SU（glimepiride 4 mg/日）の未投与患者へ導入した後，Lira 群では26週にわたり Lira 1.8 mg 1回/日を追加する一方，グルリン群では空腹時血糖が100 mg/dl 以下を目標に8週間かけて一定の方法で投与量を調整（2回/週）して維持量とし，両群を比較している〔対照：Lira に対する偽薬群（Met+SU 群）〕。26週後，HbA_{1c} は Lira 群，偽薬群，グルリン群それぞれ， -1.33% ， -0.24% ， -1.09% 変化し，Lira 群は偽薬群，グルリン群に対して有意に HbA_{1c} を改善した。体重は Lira 群，偽薬群，グルリン群でそれぞれ， -1.8 kg， $+0.42$ kg， $+1.6$ kg 変化し，Lira 群は有意に体重を減少させるが，グルリン群では逆に体重の増加がみられた。副作用に

ついては、Met+SU 治療群に対するリラグルチドの併用により、悪心が初期に 14% 出現するが 1~3 週で減少、14 週後には 1.5% 程度となる。軽~中等度の低血糖 (<56 mg/dl ないし低血糖症状) は Lira 群、偽薬群、グラルギン群でそれぞれ、27.4%、16.7%、28.9% にみられ、Lira 群は偽薬群に比して有意に頻度が上昇する。グラルギン群と比較すると同程度となるが、重症低血糖が 2.2% でみられ、併用薬に SU が存在する場合には、リラグルチドの開始にあたって、インスリン導入と同様に低血糖に対する注意が必要であることを示している¹⁵⁾。

6) 国内における第 2 相用量-反応性試験

わが国においては、食事・運動療法ないし経口糖尿病薬単剤で治療中の 2 型糖尿病患者に対して、偽薬群に対する単剤投与 (monotherapy) による報告がみられる¹⁶⁾。それまでの経口糖尿病薬を中止してリラグルチドを 14 週間投与 (0.1 mg, 0.3 mg, 0.6 mg, 0.9 mg 1 日 1 回夜皮下注) して、血糖コントロール改善作用を評価したもので、最小用量から効果が認められ、かつ用量依存的な薬効が得られており、日内変動における空腹時血糖値、食後血糖値を低下させ、HbA_{1c} を改善する (図 5, 6)。わが国では、GLP-1 受容体作動薬は注射薬でもあり、おそらく SU を含む既存の糖尿病治療薬による処方にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に併用されていく場合が多いのではないかと考えられる。

GLP-1 受容体作動薬は従来の治療薬にはない糖尿病治療に有用な多くの薬理作用を有しており、かつ、既存の経口糖尿病治療薬との併用においては相加的あるいは相補的に血糖コントロールを改善する。これまでの治療法で血糖コントロール不十分であった患者に対して有力な追加手段が登場したことになり、糖尿病治療戦略を変える可能性がある。しかし、GLP-1 そのものは生体内でさまざまな生理作用を発揮して食行動やエネルギーバランスの制御に重要な役割を果たしており、処

方にあたってはそのことも念頭におくべきであろう。

文 献

- 1) DeFronzo, R.A., Ratner, R.E. et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28: 1092~1100, 2005.
- 2) Buse, J.B., Henry, R.R. et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27: 2628~2635, 2004.
- 3) Kendall, D.M., Riddle, M.C. et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. *Diabetes Care*, 28: 1083~1091, 2005.
- 4) Zinman, B., Hoogwerf, B.J. et al.: The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med*, 146: 477~485, 2007.
- 5) Sheffield, C.A., Kane, M.P. et al.: Safety and efficacy of exenatide in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*, 14: 285~292, 2008.
- 6) Heine, R.J., Van Gaal, L.F. et al.: Exenatide versus Insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 143: 559~569, 2005.
- 7) Nauck, M.A., Duran, S. et al.: A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia*, 50: 259~267, 2007.
- 8) Drucker, D.J., Buse, J.B. et al.: Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized open-label, non-inferiority study. *Lancet*, 372: 1240~1250, 2008.
- 9) Kadowaki, T., Namba, M. et al.: Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Endocr J*, 56: 415~424, 2009.
- 10) Marre, M., Shaw, J. et al.: Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulfonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding reslizetazone or placebo in

Main Theme

特集：インクレチンによる新しい糖尿病治療

- subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*, 26 : 268~278, 2009.
- 11) Nauck, M., Frid, A. et al. : Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes : the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 Study. *Diabetes Care*, 32 : 84~90, 2009.
 - 12) Garber, A., Henry, R. et al. : Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono) : a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*, 373 : 473~481, 2009.
 - 13) Zinman, B., Gerich, J. et al. : Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*, 32 : 1224~1230, 2009.
 - 14) Russel-Jones, D., Vaag, A. et al. : Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU) : a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 52 : 2046~2055, 2009.
 - 15) Buse, J.B., Rosenstock, J. et al. : Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes : a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 374 : 39~47, 2009.
 - 16) Seino, Y., Rasmussen, M.F. et al. : Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain : a double-blind, randomized, controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 81 : 161~168, 2008.

*

*

*

別冊 プラクティス

糖尿病と全身疾患

■社団法人 日本糖尿病協会 編

■高橋義彦・野田光彦 企画

■B5判 154頁 定価3,780円(本体3,600円 税5%)

- 糖尿病診療の最前線で活躍する執筆陣が、疫学的事項や現場での対処法を念頭におき、各項目を解説。糖尿病と深くかかわりのある疾患について正しい知識を習得し、患者さんへの確な情報提供が行えるよう、わかりやすさを重視して編集。糖尿病医療従事者ならば知っておくべき疾患を完全網羅。



CONTENTS

1 糖尿病が原因・関与する全身疾患と病態

■糖尿病細小血管症 ■糖尿病大血管症

2 高血糖をきたしうる全身疾患

3 糖尿病と相互に関連し合う全身疾患

医歯薬出版株式会社 〒113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10

TEL03-5395-7610
FAX03-5395-7611

<http://www.ishiyaku.co.jp/>

2009年5月作成.IS

Original Article

Clinical Features of Normal Weight Japanese Patients with Type 2 Diabetes who had Formerly been Obese

Sanae Tanaka¹, Mari Honda², Bin Wu², and Tsutomu Kazumi^{1, 2, 3}

¹Department of Food Sciences and Nutrition, School of Human Environmental Science, Hyogo, Japan

²Open Research Center for Studying of Lifestyle-Related Diseases, Mukogawa Women's University, Hyogo, Japan

³Department of Diabetes and Endocrinology, Sadamitsu Hospital, Hyogo, Japan

Aim: Although the mean body mass index (BMI) of Japanese patients with type 2 diabetes was within the normal range, we have previously shown that approximately half of all patients classified as normal weight had been formerly obese. The present study examined the clinical features of Japanese type 2 diabetic patients who are currently of normal weight but had formerly been obese (NWFO).

Methods: Body weight history with self-reported body weight was obtainable for 108 of 114 type 2 diabetic outpatients who had been regularly attending our department. Common carotid artery intima-media thickness (IMT) was also measured.

Results: At the time of the examinations, 5 (5%) and 36 (33%) of 108 type 2 diabetic patients were lean (BMI < 18.5 kg/m²) and obese (BMI ≥ 25 kg/m²), respectively, whereas normal weight (BMI ≥ 18.5- < 25 kg/m²) was found in 67 (62%) patients. Among 108 patients, 67 (62%) were normal weight, of which 32 (48%) were formerly obese (NWFO). NWFO patients with a mean age of 65 years old at the clinic visit had reached their lifetime maximum body weight at age 45 and became diabetic at age 51 years. Obese patients aged 62 years at the clinic visit became diabetic at age 50 and had reached their maximum weight at age 51 years. Diabetes duration was 11 years in patients who had never been obese. Thus, NWFO patients had been exposed to obesity-related metabolic abnormalities and/or hyperglycemia for 20 years on average whereas obese and never obese patients had been exposed for 11-12 years. Although obese patients had higher fasting TG and greater BMI than NWFO, both obese and NWFO patients had similarly lower HDL cholesterol levels than those who had never been obese; however, there was no difference among the 3 groups in diabetic treatment, diabetes duration, HbA1c levels, and prevalence of atherosclerotic risk factors, including smokers, users of statins and antihypertensive drugs. Carotid max IMT was thicker in NWFO type 2 diabetic patients (0.86 ± 0.04mm) than either obese patients (0.78 ± 0.03mm, *p* = 0.041) or those who had never been obese (0.78 ± 0.02mm, *p* = 0.046).

Conclusion: This report confirms that approximately half of 108 Japanese type 2 diabetic patients who are currently normal weight were formerly obese and shows that these patients had a thicker carotid IMT than either obese patients or those who had never been obese. Formerly obese diabetic patients who have lost weight and are currently normal weight might have been exposed to long-term obesity-related cardiometabolic abnormalities and/or hyperglycemia, resulting in increased common carotid IMT. We therefore suggest that an improved clinical screening tool would include the assessment of body weight history for all Japanese type 2 diabetic patients at their first clinic visit.

J Atheroscler Thromb, 2011; 18:115-121.

Key words; Weight history, Maximum BMI, Normal weight, Type 2 diabetics, Carotid IMT

Address for correspondence: Tsutomu Kazumi, Department of Food Sciences and Nutrition, School of Human Environmental Science, Mukogawa Women's University, 6-46, Ikebiraki-cho, Nishinomiya, Hyogo, 663-8558, Japan
E-mail: kazumi@mukogawa-u.ac.jp

Received: May 20, 2010

Accepted for publication: September 3, 2010

Introduction

Metabolic and epidemiological studies have revealed that obesity is causally related to type 2 diabetes¹⁻⁵⁾. In addition, weight gain after adolescences also associated with an increased risk for type 2 diabetes^{1, 4)}; however, the degree of obesity associated with

the risk for diabetes appears to be lower in Japanese than in Caucasians⁶. In addition, body mass index (BMI in kg/m²) was much lower in Japanese than white patients with type 2 diabetes⁷. Moreover, the mean BMI of Japanese type 2 diabetic patients was normal (23.1 kg/m²) and comparable to that of their non-diabetic counterparts (22.7 kg/m²)⁸, whereas the BMI of white diabetic patients (29.4 kg/m²) was much greater than that reported for non-diabetics of the same ethnic origin (24.1 kg/m²)⁹.

We have previously reported the body weight history of Japanese type 2 diabetic patients¹⁰. Normal weight is defined as a BMI ranging from 18.5 to 24.9 kg/m² and obesity as a BMI $\geq$ 25.0 kg/m². In that retrospective analysis, we confirmed the previous findings that mean current BMI (23.8 kg/m²) was within the normal range in diabetic patients with a mean age of 64 years and that 67% of the diabetic patients studied were classified as having normal weight; however, their mean BMI was 27.0 kg/m² at a mean age of 45 years when they reached their lifetime maximum body weight. They lost on average 8 kg weight during the next 19 years. Roughly half of the normal weight Japanese patients with type 2 diabetes had been obese at their lifetime maximum body weight¹⁰. We examined the clinical features of Japanese type 2 diabetic patients who were currently normal weight but had formerly been obese (NWFO). We also measured common carotid artery intima-media thickness (IMT), a surrogate marker of early atherosclerosis¹¹, in these patients with type 2 diabetes.

Subjects and Methods

We enrolled 117 consecutive Japanese patients with type 2 diabetes mellitus from January through June 2007. They had been regularly attending our department once a month for more than 12 months and had undergone carotid IMT measurements. We excluded patients with hepatitis B surface antigen or antibodies against hepatitis C virus. Patients who had aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) of 100 U/L or greater, serum creatinine >177 μ mol/L, proteinuria in the nephrotic range, or a history of cardiovascular events were also excluded. Three patients did not agree to participate in the study; therefore, we studied the remaining 114 patients. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki.

For each subject, height and weight were measured to the nearest 0.1 cm and 0.1 kg, respectively. Current BMI was calculated from these measurements. Each subject was questioned by a physician

(TK) about their body weight at age 20 years and maximum weight and age at the time of their lifetime maximum body weight. When ages and weights were reported as a range, not a single figure, the means of minimum and maximum values were used for analysis. The corresponding BMI was calculated from these recalled weights and heights. Of 114 patients, 6 patients did not recall their body weight at age 20 years and were excluded from further analyses. These 6 patients were older than the other patients; age averaged 76 years old. There was no difference in other clinical characteristics between the 2 groups (data not shown). Family history was considered negative for diabetes when the patients reported that none of their siblings and neither parents nor grandparents had diabetes.

IMT was measured using ultrasonic diagnosis equipment (SDU-2200; Shimadzu, Tokyo, Japan) programmed with IMT software (Intimascope; Media Cross Co. Ltd., Tokyo, Japan) as previously described¹². This software allows us to recognize automatically the edge of the internal and external membranes of the blood vessels and to measure automatically the distance at a sub-pixel level (estimated to be 0.01mm), using a three-dimensional polynomial measurement formula.

Carotid artery ultrasonography was performed using 10-MHz scanning frequency in B mode with the participant in the supine position with the neck slightly extended and the head rotated contralaterally to the side. Images were obtained in the 20 mm proximal to the origin of the bulb at the far wall of the right and left common carotid artery. In all subjects examined in this study, no plaque was observed in this segment. Thus, in this plaque-free region, computer-based IMT was evaluated by two methods: maximum and average evaluations. Maximum (max) evaluation was obtained by the IMT value at the maximal point of the region. Average IMT (aver-IMT) is the average value of 250 computer-based points in the region. Mean values of the right and left max IMT and aver IMT were used for statistical analysis.

Blood was withdrawn after overnight fasting. Plasma glucose, serum creatinine, TG, total and HDL cholesterol were measured using an autoanalyzer. A1C values were determined by high performance liquid chromatography. LDL cholesterol was calculated using Friedwald's formula¹³.

Statistical analyses were performed with SPSS system 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Data are expressed as frequencies or the means $\pm$ SE. Two-tailed *p* values <0.05 were considered significant.

Table 1. Clinical characteristics, weight history and biochemical data in 108 type 2 diabetic patients studied

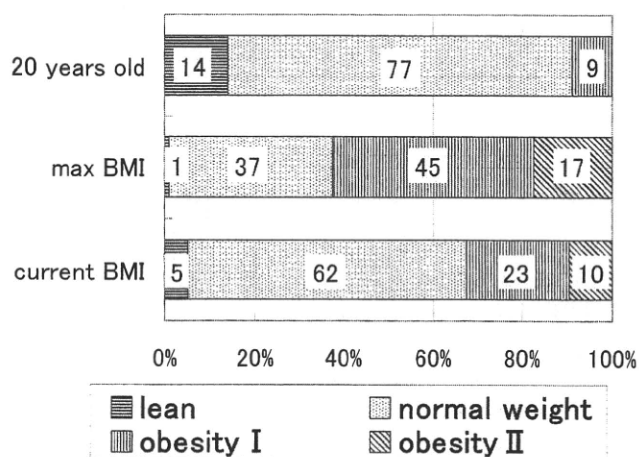
	Mean $\pm$ SE or %
Men (%)	62
Age (years)	
at max BMI	49 $\pm$ 1
at diabetes onset	53 $\pm$ 1
at the present time	64 $\pm$ 1
Diet/Oral drugs/Insulin (%)	15/59/26
Diabetes duration (years)	12 $\pm$ 1
Users of statins (%)	43
Users of anti-hypertensive drugs (%)	55
Current smokers (%)	31
Positive family history of diabetes (%)	55
BMI (kg/m ²): at 20 years old	21.3 $\pm$ 0.3
maximum	26.8 $\pm$ 0.4
current	24.1 $\pm$ 0.4
Weight change (kg):	
from age 20 to maximum BMI	14 $\pm$ 1
from max BMI to the present time	-7 $\pm$ 1
HbA1c (%)	6.8 $\pm$ 0.1
Fasting plasma glucose (mg/dL)	140 $\pm$ 5
Total cholesterol (mg/dL)	184 $\pm$ 3
HDL cholesterol (mg/dL)	53 $\pm$ 2
LDL cholesterol (mg/dL)	105 $\pm$ 3
Fasting triglycerides (mg/dL)	127 $\pm$ 6

Results

Table 1 summarizes the clinical features and weight history of 108 type 2 diabetic patients. Sixteen patients (15%) were treated with diet alone, 64 (59%) with sulphonylurea and/or metoformin, and 28 (26%) with insulin. Statins were given to 46 patients (43%) and antihypertensive drugs to 59 patients (55%). A family history of diabetes was positive in 59 patients (55%).

Diabetic patients had gained 14 kg on average from 20 to 49 years old and BMI had increased from 21.3 to 26.8 kg/m² (**Table 1**). Since then they lost 7 kg and BMI had decreased to 24.1 kg/m² at age 65.

When 108 type 2 diabetic patients were 20 years old, 14% and 77% were lean and normal weight, respectively, whereas only 9% had grade I obesity (BMI: 25.0-30.0 kg/m²) and none had grade II obesity (BMI: 30.0-35.0 kg/m²) (**Fig. 1**). At age 49 years, when they reached their lifetime maximum body weight, 45% had grade I and 17% had grade II obesity, whereas only 1% were lean and 37% normal weight. The proportion of grade I obesity fell to 23% and grade II to 10%, and normal weight increased to

**Fig. 1.** Weight distribution when type 2 diabetic patients were 20 years old, when they reached their maximum BMI and at the present time.

62% at the time of the examination when their age averaged 64 years.

Thirty-two (48%) of 67 normal weight patients were formerly obese. One hundred and eight type 2 diabetic patients were divided into 3 groups (**Table 2**): currently obese patients, NWFO and those who had never been obese (never-OB). Of 108 Japanese type 2 diabetic patients studied, 30% were NWFO. Obese patients became diabetic at younger age and were currently younger as compared to never-OB patients. There was no difference among the 3 groups in diabetic treatment and diabetes duration. Also, no difference was found in the prevalence of smokers, or users of antihypertensive or statins. The 3 groups had a similar proportion of patients with a positive family history for diabetes.

HDL cholesterol levels were lower and fasting TG levels were higher in obese patients than in those with never-OB. HDL cholesterol levels were also lower in NWFO patients than in those with never-OB in the face of similar fasting TG levels and a similar proportion of smokers. BMI was slightly greater in NWFO than never-OB patients; thus, both obese and NWFO patients had similar HDL cholesterol levels despite large differences in BMI and fasting TG.

The 3 groups of type 2 diabetic patients showed similar patterns of fluctuations in body weights (**Table 3**); weight gain from early adulthood to mid-life, followed by a weight loss to their sixties. Weight gain, however, was greatest in the obese group [22 kg], intermediate in the NWFO group [14 kg] and least in the never-OB group [8 kg]. In contrast, weight loss from mid-life to their sixties was twice as great in the NWFO group [11 kg] as in the other 2 groups [5-6 kg].

Table 2. Body weight history of type 2 diabetic patients who had never been obese (never-OB), normal weight patients who had formerly been obese (NWFO) and obese patients

	never-OB (<i>n</i> = 40)	NWFO (<i>n</i> = 32)	Obese (<i>n</i> = 36)
Frequency (%)	37	30	33
Age (years)			
at max BMI	49 ± 3	45 ± 2	51 ± 2
at diabetes onset	56 ± 2	51 ± 2	50 ± 2*
Diabetes duration (years)	11 ± 1	14 ± 1	12 ± 1
Obesity duration (years)		20 ± 2	11 ± 1 ⁺
BMI (kg/m ²): at 20 years old	19.8 ± 0	22 ± 1*	22.3 ± 1*
maximum	22.9 ± 0	27.1 ± 0*	30.9 ± 1*, ⁺
current	21.0 ± 0	23.1 ± 0*	28.4 ± 1*, ⁺
Weight change (kg):			
from age 20 to maximum BMI	8 ± 1	14 ± 1*	22 ± 2*, ⁺
from max BMI to the present time	-5 ± 1	-11 ± 1*	-6 ± 1 ⁺

Mean ± SE or %

p* < 0.05 vs non-OB, ⁺*p* < 0.05 vs NWFOTable 3.** Clinical and biochemical characteristics of type 2 diabetic patients who had never been obese (never-OB), normal weight patients who had formerly been obese (NWFO) and obese patients

	never-OB (<i>n</i> = 40)	NWFO (<i>n</i> = 32)	Obese (<i>n</i> = 36)
Age (years)	67 ± 1	65 ± 2	62 ± 1*
Men (%)	65	78	53 ⁺
Diet/Oral drugs/Insulin (%)	15/65/20	6/63/31	22/50/28
Users of statins (%)	43	38	47
Users of anti-hypertensive drugs (%)	52	44	67
Current smokers (%)	35	31	31
Positive family history for diabetes (%)	53	56	56
HbA1c (%)	6.7 ± 0.1	6.7 ± 0.1	6.9 ± 0.3
Fasting plasma glucose (mg/dL)	144 ± 9	146 ± 10	131 ± 8
Total cholesterol (mg/dL)	176 ± 5	184 ± 5	193 ± 5*
HDL cholesterol (mg/dL)	60 ± 3	49 ± 2*	49 ± 2*
LDL cholesterol (mg/dL)	94 ± 4	110 ± 4*	114 ± 5*
Fasting triglycerides (mg/dL)	111 ± 9	119 ± 11	151 ± 12*, ⁺

Mean ± SE or %

**p* < 0.05 vs non-OB, ⁺*p* < 0.05 vs NWFO

NWFO patients with a mean age of 65 years at the clinic visit had reached their lifetime maximum body weight at age 45 with a mean BMI of 27.1 kg/m² and became diabetic at age 51 years (**Table 3**); however, obese patients aged 62 years became diabetic at age 50 and had reached their maximum weight at age 51 years with a mean BMI of 30.9 kg/m². Although there was no difference in diabetes duration between the 2 groups, NWFO patients were exposed for 20 years to obesity-related cardiometabolic abnor-

malities and/or hyperglycemia, whereas obese patients were exposed to diabetes (hyperglycemia) for 12 years (*p* < 0.001). Mean diabetes duration was 11 years in never-OB patients. Thus, NWFO patients had been exposed to obesity-related cardiometabolic abnormalities and/or hyperglycemia for a longer time period than obese and never-OB patients.

Although the 3 groups of type 2 diabetic patients were lean in early adulthood, BMI in obese and NWFO patients was slightly but significantly greater