

特集 最近の糖尿病薬物治療の進歩 — 糖尿病治療の目指すもの —

エビデンスに基づく糖尿病患者の高血圧管理

昭和大学医学部内科学教室 (糖尿病・代謝・内分泌内科学部門)

福井 智康

糖尿病患者にはしばしば高血圧が合併する。糖尿病患者における高血圧の頻度は本邦の成績においても非糖尿病患者に比べ約2倍高い¹⁾。糖尿病があるだけで、心血管イベントのリスクが高まるが、高血圧が合併するとその発症率はさらに2～3倍増加する。一方、本態性高血圧患者の約50%にインスリン抵抗性がみられ、高血圧がない患者に比べて糖尿病の頻度は2～3倍高く、インスリン抵抗性を基盤とした両者の成因上の関連も指摘されている²⁾。さらには高血圧の合併は腎症の進行も促進する。1997年に発表された米国合同委員会の第6次報告(JNC-6)で、高血圧合併糖尿病は極めてハイリスクであるとされ、正常高値血圧(130/85 mmHg以上)であれば降圧剤をただちに開始し、目標血圧も130/85 mmHg未満と設定された。日本糖尿病学会のガイドラインでも140/90 mmHgあれば生活習慣の修正・血糖管理と同時に降圧薬を使用し速やかな降圧療法が推奨されている。第一選択薬はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤(ARB)、ACE阻害薬、長時間作用型Ca拮抗剤から選択される。現在の目標血圧は130/80 mmHg未満に設定され、糖尿病腎症を伴った患者では特に降圧を厳格にすべきで、尿蛋白1g/日以上患者では125/75 mmHg未満を降圧目標とする。これらの降圧目標値については、Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study³⁾やUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁴⁾がエビデンスとなっている。HOT Studyでは、拡張期血圧80 mmHg未満を降圧目標とした糖尿病患者の心血管系疾患の発症率は、85～90 mmHgの群に比べて約50%に低下した。UKPDSでは、新たに診断された2型糖尿病で高血圧を合併する患者にACE阻害薬あるいはβ遮薬を投与し血圧を厳格にコントロールした群(治療後の最終平均

血圧144/82 mmHg)では、緩やかにコントロールした群(治療後の最終平均血圧154/87 mmHg)に比べて、糖尿病性合併症全体が24%、細小血管症が37%、脳血管障害が44%有意に減少し、有意ではないが心筋梗塞も21%減少した。以上より血圧は低ければ低いほどよい(the lower, the better)と考えられつつある。降圧目標値を達成しようとするれば、当然、単剤では不可能な場合が多くHOT study³⁾でも70%以上の患者で併用療法が行われ、UKPDS⁴⁾の厳格な治療コントロール群でも60%以上で2剤以上の降圧薬を使用した。今後、血圧を下げようとするればするほど併用療法は増えることになり、その場合、どのような組合せがより有効かということが重要になる。

糖尿病における高血圧の特徴

糖尿病と高血圧の合併は、罹病早期より動脈硬化を進行させ、大血管症の発症頻度を増加させる。また夜間睡眠中の血圧が低下しないnon-dipperが多い。糖尿病神経障害が進行すると起立性低血圧が多くなるが、臥位高血圧の事があり注意を要する。糖尿病患者の血圧測定にあたっては、少なくとも5分間以上の安静後に座位で測定し、1～2分の間隔において複数回測定し、安定した値(測定の差が5 mmHg未満)を示した2回の平均値を血圧値とする。鴨井らは、糖尿病最小血管障害の予測には診察室の血圧より家庭で起床時に測定した血圧のほうが強く関連することを報告している⁵⁾。

糖尿病患者における降圧治療

1. 生活習慣の修正

血圧が130/80 mmHg以上の場合には体重減量、運動療法などの生活習慣の修正を開始するが、3～

6か月の生活習慣の修正で効果不十分な場合に降圧薬治療を開始する。一方、140/90 mmHg以上の高血圧では、生活習慣の修正と同時に降圧薬を開始する。高血圧を合併した糖尿病患者における体重減量や運動療法などの非薬物療法ではインスリン抵抗性改善を介した耐糖能改善とともに血圧低下が期待できる。また糖尿病合併高血圧では高血糖の改善とともに血圧が低下することも期待されるので、血糖の良好なコントロールが重要である。また糖尿病患者は塩分感受性高血圧の事が多く、勿論、減塩指導(塩分摂取量は6g/日以下)も重要である。

2. 降圧剤の種類と使い分け

1) アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 (ARB)

JSH2004のガイドラインでは糖尿病患者における第一選択薬として、臓器障害を改善しインスリン抵抗性を改善するACE阻害剤、ARB、長時間作用型Ca拮抗薬を推奨している⁶⁾。AHA/ADA Scientific Statementでは降圧目標を130/80 mmHg未満とし、初期選択薬としてはACE阻害剤もしくはARBが推奨されている⁷⁾。糖尿病患者の高血圧は治療抵抗性の事が多く、複数の降圧薬が必要となることも多い。一般的にARBはインスリン抵抗性を改善し、脂質代謝への悪影響はない。オルメサルタンはインスリン抵抗性モデルであるフルクトースラットで生じる高中性脂肪血症を肝臓からのVLDLの分泌速度を低下させる事により改善する⁸⁾。蛋白尿は、糖尿病腎症の重症化のマーカーとして非常に重要であり、また心血管イベント発症の危険因子でもある。ARBの糖尿病腎症に対する有用性の報告は多い。蛋白尿や微量アルブミン尿を示し高血圧の2型糖尿病患者で相次いでRENAAL⁹⁾、IDNT¹⁰⁾で報告され、ARBが偽薬群に比し、透析、腎死、死亡に至る率を16～20%減少させた。RENAAL研究は2型糖尿病患者の顕性腎症から末期腎不全への進展をAngiotensin II Antagonistであるロサルタンが抑制できる事を示した初めての大规模臨床研究である。またARBを微量アルブミン尿を示す高血圧や正常血圧の糖尿病患者に投与したIRMA2¹¹⁾やMARVAL study¹²⁾でもその有効性が示された。

日本人におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) による糖尿病腎症の進展抑制トライアル¹³⁾

INNOVATION (Incipient to Overt: AngiotensinII Blocker Type 2 Diabetic Nephropathy) 試験は、微量アルブミン尿を認める2型糖尿病患者に対するテルミサルタンの顕性腎症の進展抑制作用をプラセボと比較した無作為化二重盲検試験である。514例が、テルミサルタン80 mg/日群 (168例)、テルミサルタン40 mg/日群 (172例)とプラセボ群 (174例)に割り付けられ、最低1年間追跡された(平均1.3年間)。その結果、テルミサルタン群では用量を問わず、プラセボ群に比べ顕性腎症への移行が有意に抑制された(いずれも $p < 0.001$)。また、本試験参加者の32%に相当する正常血圧患者のみで検討しても同様で、テルミサルタンは用量を問わずプラセボ群に比べ顕性腎症への移行を有意に抑制していた。

一方、微量アルブミン尿の正常化は、テルミサルタン80 mg/日群の21.2%、40 mg/日群の12.8%に認められ、いずれもプラセボ群の1.2%に比べ有意に高値だった($p < 0.001$)。また試験開始時からの降圧度別に見た「顕性腎症への移行率」が報告された。収縮期血圧の降圧度4分位別に「移行率」を比較すると、テルミサルタン40 mg/日群では降圧度が大きくなるに伴い「移行率」は減少したが、80 mg/日群では血圧が低下しなかった患者でもプラセボ群、40 mg/日群に比べ「移行率」は著明に減少していた。高用量テルミサルタンでは、降圧以外の機序も作用して顕性腎症への移行を抑制している可能性が示唆された。

カンデサルタンの糖尿病網膜症に対する最新のエビデンス^{14, 15)}

第44回欧州糖尿病学会 (EASD: European Association for the Study of Diabetes) において、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) カンデサルタンの糖尿病網膜症に対する発症予防と進展抑制効果を検討した大规模臨床試験Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (以下DIRECT)の結果が発表された。DIRECT試験は、糖尿病網膜症に対するARBの効果を検討した初めての大规模臨床試験であり、日本では未承認の量であるカンデサルタン32 mg投与群とプラセボ投与群を無作為二重盲検により、4年以上の投与期間で比較した3つの独立した試験で構成された。各試験はETDRS

患者レベル分類（ETDRS 分類：糖尿病網膜症の診断基準であり、両眼とも網膜症が全く発症していない状態から、両眼とも重度の網膜症に罹患して視力をほとんど失った状態までを 11 段階に分けたもの。）の変化を主要評価項目とし、血圧と腎機能が正常範囲にコントロールされた糖尿病患者 5,231 名を対象に実施された。DIRECT 試験の結果、カンデサルタン 32 mg 投与群は、主要評価項目ではプラセボ投与群に比し有意差は認められなかったものの、1 型糖尿病患者の両眼とも網膜症が全く発症していない状態から ETDRS 分類に基づく 2 段階以上の変化を抑制する傾向、ならびに主要評価項目である ETDRS 分類に基づく 3 段階以上の進展糖尿病網膜症を有する 2 型糖尿病患者における進展をカンデサルタン投与群ではプラセボ投与群に対し進展を優位差はないが 13% 抑制した。なお、カンデサルタンの降圧作用が網膜症へ与える影響について解析した結果、降圧作用によらないカンデサルタンの糖尿病網膜症に対する効果が示唆された。

2) ACE 阻害薬

ACE 阻害剤の主たる降圧効果は、循環血中および心血管系などの諸臓器に存在する ACE を阻害してアンジオテンシン II 産生を減少させることによる。糖代謝や脂質代謝に悪影響を与えず、インスリン抵抗性を改善させる効果も有する。ACE 阻害薬は糸球体輸出動脈を拡張させ、糸球体内圧を低下させる事、さらに糸球体メサンギウムへのアンジオテンシン II の作用を抑制することから、蛋白尿を減少させ腎保護作用を示す。1 型糖尿病患者へのカプトプリルを投与した Lewis らの成績では、ACE 阻害剤が腎症進展の危険性を約 50% 軽減させた。この腎保護作用は投与前のクレアチニン値が高いほど大きく、また正常血圧例でも認められた¹⁶⁾。また正常血圧で糖尿病網膜症を有する 1 型糖尿病において ACE 阻害薬が網膜症の発症、進展を抑制したと報告もある¹⁷⁾。

3) Ca 拮抗薬

長時間作用性の Ca 拮抗薬はその血管拡張作用によりインスリン抵抗性を改善する可能性がある。糖尿病腎症に対しては、Ca 拮抗薬は糸球体輸入細動脈を拡張させ糸球体内圧を増加させる可能性がある。しかしわが国で行われた 2 型糖尿病患者における J-MIND 試験¹⁸⁾ や米国での ABCD 試験¹⁹⁾ で、

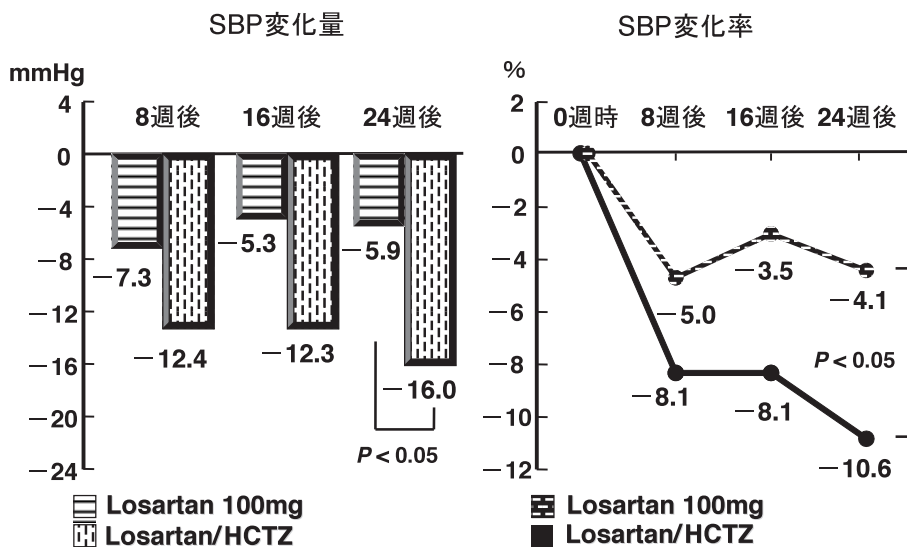
ACE 阻害薬と同等の腎保護が報告されている。その強力な血管拡張作用により十分に降圧させた場合には糸球体内圧も低下すると想定され、Ca 拮抗剤では十分な降圧を計るべきと考えられている。CKD 合併高血圧に対する降圧治療では、RA 系抑制薬が基本となるが多くの場合、単剤での厳格な血圧管理は難しく、降圧に優れた Ca 拮抗剤の併用がしばしば必要となる。RA 系抑制薬が 1 年以上投与されている糖尿病腎症合併高血圧患者に対し、アゼルニジピンを 16 mg/日もしくは持続性ニフェジピン 40 mg/日を追加投与した結果、両薬剤ともに追加投与後、家庭血圧（朝）と診察時血圧はいずれも有意に低下させたが、持続性ニフェジピン投与群の尿中アルブミン/クレアチニン比（ACR）は 18% 悪化したのに対し、アゼルニジピンを追加投与した群は ACR 約 17% 低下させた²⁰⁾。以上のように蛋白尿改善作用を有する Ca 拮抗薬を選択することも CKD における降圧治療として重要である。

4) 利尿剤

糖尿病腎症は、糸球体濾過量の低下と蛋白尿排泄量の増加が進行し、溢水による全身浮腫を呈しやす。また冠動脈疾患による心機能低下により、うっ血性心不全をきたし易く、糖尿病では利尿剤を使用する頻度は極めて高い。

利尿剤は、腎尿細管において Na と水の再吸収を抑制して循環血液量を減少させて降圧をもたらす。投与初期には循環血液量の減少に伴って心拍出量が低下するが、投与を持続すると徐々に元に復し、末梢血管抵抗の低下によって降圧効果が維持される²¹⁾。利尿剤の中で降圧剤として使用されるのがサイアザイド系利尿薬、サイアザイド類似薬、ループ利尿薬、K 保持性利尿剤などがある。その中でもサイアザイド系利尿薬、サイアザイド類似薬は、循環血液量の減少に伴い骨格筋への血液量を減少させインスリン抵抗性を悪化、また血中 K 濃度低下により腎臓からのインスリン分泌を低下させるため、耐糖能異常患者、糖尿病患者への使用には注意する必要がある。脂質代謝への影響は総コレステロール、中性脂肪を悪化させる可能性もある。以上のように代謝性変化が長期予後に悪影響を及ぼす可能性があるため、サイアザイド系利尿薬およびその類似薬の副作用を最小限に抑えるために少量の投与とする。ループ利尿薬にもサイアザイド系利尿薬に類似した

血圧変化量・変化率



脂質代謝，糖代謝への影響が考えられるため，必要最少量を用いる。

高血圧治療ガイドライン2004 (JSH2004) では，単剤で降圧目標に達成しない場合，薬剤の増量や相加・相乗効果が期待できる降圧薬の併用が推奨されているおり，なかでもより厳格な降圧を達成する必要性から少量利尿薬を基礎薬とした併用療法が奨められている。特に ARB と少量利尿剤の併用はそれぞれの作用機序特性により好ましい組み合わせであり，持続的かつ相乗的降圧効果と高い安全性が期待される。今回われわれは，高血圧症を合併する糖尿病患者に対するより効果的な降圧療法を探求するためロサルタン 50 mg で降圧効果不十分な例に対して，ロサルタン 50 mg/ ヒドロクロロチアジド 12.5 mg 併用群（以下併用群）とロサルタン 100 mg 増量群（以下増量群）の 2 群に無作為に割り付け，24 週後の血圧変化量と変化率を検討した。結果，投与開始 24 週後では，併用群が増量群よりも収縮期血圧変化量，変化率，目標血圧達成率ともに有意に高かった。併用群は増量群と比較して血清尿酸値は有意に上昇していたが正常範囲内の変動であり，糖代謝・脂質代謝・電解質は両群間で有意な差を認めなかった。ロサルタン/少量利尿薬併用による降圧療法はロサルタン増量による降圧療法と比較して，十分な降圧が達成され目標達成

率が改善した。

5) β遮断薬

β遮断薬は心拍出量を低下させて降圧させる結果として，末梢血管抵抗が高まり，骨格筋の血流が低下し，インスリン抵抗性を悪化させる可能性がある。脂質代謝，糖代謝へ悪影響を与える可能性がある。しかし最近の血管拡張作用を有するβ遮断薬はインスリン抵抗性を改善すると報告されている。また内因性交感神経刺激作用のないβ遮断薬には虚血性心疾患を有する糖尿病患者への予後を良くする可能性がある。β遮断薬は，低血糖発作の際に低血糖症状を減弱させ，遷延させる可能性がある。原因はβ受容体の遮断によりノルエピネフリンによるβ受容体刺激が起きにくく肝からの糖放出が阻害されることによる。しかしスルホニル尿素剤で治療中の患者における重症低血糖の発生率はβ遮断薬非使用者と大差はなく，糖尿病があるというだけではβ遮断薬を避ける必要はない。しかし，インスリン使用中には低血糖頻度が約2倍になっているので，低血糖の指導には十分に行う。

6) α遮断薬

α遮断薬はその血管拡張作用や骨格筋におけるブドウ糖の酸化的過程促進作用により，インスリン抵抗性を改善する。ドキサゾシンは高血圧合併糖尿病患者の高中性血症，動脈硬化惹起性アポ蛋白であ

臨床検査値の推移

Losartan 100mg			
	0週時	24週後	p 値
中性脂肪 (mg/dl)	213.4 ± 91.4	211.7 ± 125.1	0.84
LDLコレステロール (mg/dl)	117.4 ± 26.4	122.6 ± 29.7	0.72
HDLコレステロール (mg/dl)	60.0 ± 20.1	59.7 ± 19.3	0.26
AST (GOT) (IU/L)	21.8 ± 10.5	20.3 ± 13.0	0.23
ALT (GPT) (IU/L)	20.8 ± 10.8	21.5 ± 14.8	0.76
γ - GTP (IU/L)	58.0 ± 56.7	58.4 ± 50.6	0.43
BUN (mg/dl)	17.4 ± 5.4	18.7 ± 6.8	0.62
Cr (mg/dl)	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.4	0.04
尿酸 (mg/dl)	5.5 ± 1.9	5.0 ± 2.0	0.1
Na (mEq/L)	140.1 ± 2.2	140.7 ± 2.8	0.13
K (mEq/L)	4.3 ± 0.4	4.5 ± 0.5	0.06
HbA1c (%)	7.4 ± 1.4	7.6 ± 1.6	0.76
Mean ± SD			

臨床検査値の推移

Losartan/HCTZ			
	0週時	24週後	p 値
中性脂肪 (mg/dl)	147.3 ± 65.5	173.4 ± 70.9	0.36
LDLコレステロール (mg/dl)	112.9 ± 25.0	109.0 ± 19.8	0.35
HDLコレステロール (mg/dl)	52.2 ± 14.5	47.4 ± 10.8	0.05
AST (GOT) (IU/L)	19.8 ± 6.9	25.3 ± 19.8	0.46
ALT (GPT) (IU/L)	21.9 ± 12.5	36.1 ± 55.2	0.46
γ - GTP (IU/L)	38.3 ± 28.2	29.9 ± 16.5	0.25
BUN (mg/dl)	18.2 ± 6.7	19.3 ± 6.6	0.15
Cr (mg/dl)	0.9 ± 0.4	1.1 ± 0.4	0.001
尿酸 (mg/dl)	5.7 ± 1.4	6.6 ± 1.4	0.04
Na (mEq/L)	140.8 ± 4.3	140.5 ± 2.2	0.17
K (mEq/L)	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.4	0.72
HbA1c (%)	6.6 ± 1.3	6.6 ± 1.2	0.79
Mean ± SD			

るアポCⅢ, アポBを低下させる。また超悪玉コレステロールである small dense LDL のサイズを改善し、さらに RLP-cholesterol を低下させるので動脈硬化惹起リポ蛋白を低下させることにより心血管イベント抑制する可能性がある薬剤である²²⁾。

最後に

2009年高血圧ガイドラインでは糖尿病合併高血圧の降圧薬治療は現在「140/90 mmHg 以上」または「130～139/80～89 mmHg」で3～6か月の生活習慣修正、血糖管理をしても降圧効果が不十分な

場合が対象であったが、「原則 130/80 mmHg 以上」に対象が拡大され、第一選択薬は、現行ガイドラインからの長時間作用型 Ca 拮抗剤を除く ACE 阻害剤、ARB の 2 種類とし、2 次選択薬に Ca 拮抗剤と利尿剤が考えられている。また新たに盛り込んだメタボリックシンドローム合併高血圧の治療方針は、糖尿病の有無で区別され、糖尿病がない場合は 140/90 mmHg 以上で降圧薬治療を開始し 130/85 mmHg 未満を目指す、また糖尿病がある場合は 130/80 mmHg 以上で降圧薬治療を開始し、130/80 mmHg 未満を目指し治療薬は ARB、ACE 阻害剤が推奨される。

文 献

- 1) Iimura O: Insulin resistance and hypertension in Japanese. *Hypertens Res* 19(Suppl I): S1-S8, 1996.
- 2) American Diabetes Association: Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 25(Suppl 1): S71-S73, 2002.
- 3) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, *et al*: Effects of intensive blood-pressure lowering and acetylsalicylic acid in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 351: 1755-1762, 1998.
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
- 5) Kamoi K, Kaneko S, Miyakoshi M, *et al*: Usefulness of home blood pressure measurement in the morning in type 2 diabetes patients. *Diabetes care* 25: 2218-2223, 2002.
- 6) 他疾患を合併する高血圧. 高血圧治療ガイドライン 2004 (日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編), pp. 47-49, 日本高血圧学会, 東京, 2004.
- 7) Buse JB, Henry N, Bakris GL, *et al*: Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 115: 114-126, 2007.
- 8) Okada K, Hirano T and Adachi M: Olmesartan medoxomil, an angiotensin II receptor blocker ameliorates insulin resistance and decreases triglyceride production in fructose-fed rats. *Hypertens Res* 27: 293-299, 2004.
- 9) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, *et al*: RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
- 10) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, *et al*: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
- 11) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, *et al*: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-878, 2001.
- 12) Viberti G, Wheeldon NM and Micro Albuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 106: 672-678, 2002.
- 13) Makino H, Haneda M, Babazono T, *et al*: Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1577-1578, 2007.
- 14) Sjölie AK, Klein R, Porta M, *et al*: Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 372: 1385-1393, 2008.
- 15) Chaturvedi N, Porta M, Klein R, *et al*: Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 372: 1394-1402, 2008.
- 16) Lewis EJ, Hunsicker LG, Brain RP, *et al*: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
- 17) Chaturvedi N, Sjölie AK, Stephenson JM, *et al*: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 351: 28-31, 1998.
- 18) Baba S and J-MIND Study Group: Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 54: 191-201, 2001.
- 19) Estacio RO, Jeffers BM, Hiatt WR, *et al*: The effect of nisoldipine as compared to enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 338: 645-652, 1998.

- 20) Ogawa S, Mori T, Nako K, *et al*: Combination therapy with renin-angiotensin system inhibitors and the calcium channel blocker azelnidipine decreases plasma inflammatory markers and urinary oxidative stress markers in patients with diabetic nephropathy. *Hypertens Res* **31** : 1147-1155, 2008.
- 21) Shah S, Khatri T and Freis ED: Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics. *Am Heart J* **95** : 611-618, 1998.
- 22) Hirano T, Yoshino G, Kashiwazaki K, *et al*: Doxazosin reduces prevalence of small dense low density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol levels in nondiabetic and diabetic hypertensive patients. *Am J Hypertens* **14** : 908-913, 2001.