



Original Article

제2형 당뇨병환자에서 혈중 글루카곤 농도와 심혈관 질환 위험도의 관계

정우석¹, 문재철², 유소연¹, ✉

¹제주대학교 의학전문대학원 내과학교실, ²제주대학교병원 내과

The relationship between glucagon levels and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes by Wooseok Jeong¹, Jaecheol Moon², Soyeon Yoo¹ (¹Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Republic of Korea; ²Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju, Republic of Korea)

Abstract Glucagon regulates glucose and fat metabolism as well as being involved in the production of ketone bodies. The new antidiabetic drug, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, increases glucagon, and reduces the risk of cardiovascular death and hospitalization due to heart failure. The presence of metabolic syndrome is an important risk factor for cardiovascular diseases (CVD) in type 2 diabetes (T2DM) patients. We, thus, investigated the association between glucagon levels and metabolic syndrome in T2DM patients. This cross-sectional study involved 317 T2DM patients. Fasting and postprandial (30 min after ingestion of a standard mixed meal) glucagon levels were measured. Metabolic syndrome was defined according to the criteria of the International Diabetes Federation. A multiple regression logistic analysis was employed for statistical evaluation. A total of 219 (69%) subjects had metabolic syndrome. The fasting and postprandial glucagon levels did not differ between the group with metabolic syndrome and the group without. Postprandial glucagon levels increased significantly with the increase in the number of metabolic syndrome components, but the fasting levels did not. However, a hierarchical logistic regression analysis revealed that the postprandial glucagon levels did not contribute significantly to metabolic syndrome even after adjusting for other covariates. Fasting and postprandial glucagon levels are not associated with metabolic syndrome in T2DM patients. However, further studies are needed to investigate the relationship between glucagon and cardiovascular risk in patients with T2DM.

Key words: Glucagon, Type 2 diabetes, Metabolic syndrome, Cardiovascular risk

서 론

최근 제2형 당뇨병의 병인에 대한 연구가 활발히 진행되면서 인슐린 저항성, 췌장 베타세포의 기능저하 외에도 고혈당을 유발하는 여러 가지 기전이 밝혀졌고 이를 대상으로 하

는 약제의 개발이 활발히 이루어지고 있다. 글루카곤은 췌장의 알파세포에서 분비되는 호르몬으로 혈당이 낮을 때 간에서 글리코겐 분해와 포도당 신생을 유발하고, 글리코겐 합성을 억제하여 혈당을 높인다.¹⁾ 글루카곤 분비는 인슐린과 소마토스타틴에 의해 억제되며,²⁾ 인크레틴도 이에 관여한다. 포도당 의존성 인슐린 분비 자극 펩타이드(GIP; glucose-dependent insulinotropic peptide)는 글루카곤 분비를 자극하고, 렙틴, 아밀린, 글루카곤 양 펩타이드-1 (GLP-1; glucagon-like peptide-1)은 글루카곤 분비를 억제한다. 제2형 당뇨병환자에서는 알파세포의 부적절한 기능향진으로 인한 고글루카

Received: July 14, 2020; Revised: July 31, 2020; Accepted: August 1, 2020

✉ Correspondence to : Soyeon Yoo
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju-si, Jeju-do 63241, Republic of Korea
Tel: 82-64-754-8149
E-mail: happyweed@jejuu.ac.kr

곤 혈증이 간에서의 포도당 합성을 자극하여 고혈당에 기여한다고 알려져 왔다.³⁾ 최근 연구 결과에서는 제2형 당뇨병환자에서 비당뇨병환자에 비하여 공복 시 높은 혈중 글루카곤 농도와 포도당 자극에 의한 글루카곤 분비 억제의 소실, 식후 인슐린-글루카곤 상호작용 붕괴가 관찰되었다.⁴⁾ 하지만 여전히 제2형 당뇨병에서 글루카곤의 조절 이상의 기전과 그 임상적인 의의에 대한 연구는 부족한 실정이다.

글루카곤은 포도당 대사에 대한 영향뿐 아니라, 지질대사, 지방산 산화 및 케톤체 생산, 에너지 소비량, 식욕조절 등에도 관여하는 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 또한 글루카곤은 심장기능과 신장기능의 유지에 있어서도 중요한 역할을 하고 있다.⁶⁾ 최근 개발된 경구혈당강하제인 Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) 억제제는 심혈관계 안정성에 대한 대규모 임상연구들에서 심혈관 합병증 및 사망률을 감소시키는 결과를 발표하였다.⁷⁾ 하지만 SGLT-2 억제제가 다른 경구혈당강하제들과 다르게 심혈관 질환 위험을 낮추는 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았다. SGLT-2 억제제는 알파세포에 직접적으로 작용하여 글루카곤 생성을 증가시킨다.⁸⁾ 또한 요중 포도당 배설의 증가는 상대적으로 인슐린 분비를 감소시켜, 글루카곤/인슐린 비는 증가하게 된다. 따라서 지방분해가 촉진되고 케톤체의 생성이 증가한다. 당뇨병환자에서 혈중 케톤체가 심근의 효과적인 에너지원으로 사용되어 심장기능 향상에 기여한다는 “Super-fuel” 가설이 제시된 바 있다.⁹⁾

임상적으로 의미있는 심혈관 질환 위험인자들이 한 개인에서 무리 지어 발생하는 현상을 대사증후군이라고 하며, 대사증후군 환자는 일반인에 비해 심혈관 질환 발생률과 사망률이 높다.¹⁰⁾ 당뇨병환자는 상당수(70~80%)가 대사증후군을 동반하고 있으며, 이 경우 심혈관 질환 증가폭은 비당뇨병에서 대사증후군이 동반된 경우보다 더 높다.¹¹⁾ 따라서 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군 동반 여부와 혈중 글루카곤 농도의 연관성을 분석함으로써 심혈관 질환 위험도에 대한 영향을 간접적으로 알아볼 수 있다.

본 연구에서는 제2형 당뇨병환자에서 혈중 글루카곤 농도와 심혈관 질환 위험도의 관계를 분석하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 제주대학교병원 내분비대사내과에서 수집한 당뇨병환자의 자료 및 혈청 중(한국인 당뇨병 연구를 위한 데이터베이스 구축 [IRB No. JEJUNUH 2010-33]) 아래 기준

을 모두 만족하는 환자를 대상으로 하였다. 선정 기준: 1) 20세 이상 75세 이하, 2) 혼합 식이 부하 검사를 수행한 환자. 만성콩팥병 4단계 혹은 5단계(estimated of the glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/min), 복수를 동반한 간경변증 또는 감염성, 염증성 질환을 앓고 있는 환자는 제외하였다. 또한 글루카곤과 인크레틴 농도에 영향을 줄 수 있는 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 억제제와 GLP-1 수용체 길항제를 투약하였던 환자와 인슐린을 주사한 환자도 제외하였다.

2. 연구방법

8시간 이상 금식한 상태에서 채취한 혈액을 헤파린 튜브에 넣어 포도당, 당화혈색소(HbA1c), C-펩타이드, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤을 측정하였다. EDTA 튜브에 보관한 혈액에서는 공복상태의 글루카곤을 측정하였다. 이 후에 연구대상자들에게 표준 혼합식(480 kcal, 탄수화물:단백질:지방=2.8:1:1)을 제공하였다. 표준혼합식은 밥, 국, 세 가지 반찬, 그리고 김치로 구성하였고, 항상 영양소의 비율은 일정하게 유지하였다. 식사를 시작한 시간으로부터 30분 뒤에 추가로 채취한 혈액을 헤파린 튜브에 넣어 포도당과 C-펩타이드를 측정하였고, EDTA 튜브에 넣은 혈액에서는 식후 글루카곤을 측정하였다. 혈액을 넣은 EDTA 튜브는 즉시 얼음주머니에 넣어 보관 후 원심분리하였다. 분리된 혈청은 글루카곤을 분석할 때까지 -20°C에서 보관하였다.

나이, 당뇨병 유병기간, 동반질환 그리고 투약 중인 당뇨병 약제는 제주대학교병원 의무기록조사를 통하여 수집하였다. 키와 몸무게는 전자계량기를 이용하여 측정하였다. 수축기 혈압과 이완기 혈압은 10분 이상 안정을 취한 후 2회 측정값의 평균으로 기록하였다. 허리둘레는 다리를 어깨넓이로 벌리고 선 상태에서 갈비모서리와 엉덩뼈능선의 중간 지점에서 측정하였다.

대사증후군은 International Diabetes Federation의 기준을 토대로 진단하였다.

- 1) 허리둘레 남성 90 cm 이상, 여성 85 cm 이상
- 2) 혈압 130/85 mmHg 이상 또는 현재 고혈압 약 투약 중
- 3) 공복혈당 100 이상
- 4) 중성지방 150 mg/dL 이상
- 5) HDL-C 남성 40 mg/dL 미만, 여성 50 mg/dL 미만

제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 연구이므로 공복혈당 기준은 모든 환자에서 만족하였고, 이를 제외한 4개의 진단기준 중 2개 이상을 만족하는 경우 대사증후군을 동반한 것으로 판단하였다.

3. 통계분석

결과는 연속변수인 경우 평균±표준오차로 제시하였으며 범주형 변수인 경우 분율로 제시하였다. 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군이 동반된 환자군의 특성을 알아보고자, 대사증후군 그룹(MS group)과 비-대사증후군(Non-MS group) 그룹으로 나누어 두 그룹을 비교하였다. 연속변수는 Student's t-test를 이용하여 평균을 비교하였고, 범주형 변수인 경우 카이 검정을 시행하였다. 대사증후군 발생에 대한 글루카곤의 영향을 분석하기 위하여 위계적 선형 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 모든 분석은 SPSS (version 18.0)를 이용하였고 $P < 0.05$ 이면 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

총 317명의 연구대상자 중 대사증후군을 동반한 대상은 219명(69%)이었다. 대사증후군을 동반한 대상군은 대사증후군의 요소들인 허리둘레, 혈압, 중성지방이 유의하게 높았고, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 낮았다. 이외에도 체질량 지수, 기저 C-peptide, 저밀도 지단백 콜레스테롤도 양 군 간에 유의한 차이를 보였다. 글루카곤 농도의 경우에는 공복 시 글루카곤과, 식후 글루카곤, 글루카곤 변화량 모두 양 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 1, Fig. 1). 각 대상에서 대사증후군 구성 요소에 해당되는 이상을 동반한 개수에 따라 5개군으로 나누어 선형 추세검정을 겸한 분산분석(ANOVA with the linear trend test)을 시행하였다. 각 군 간에 공복 시 글루카곤 농도는 차이가 없었으나, 식후 글루카곤 농도는 유의한 차이를 보였고 대사증후군 구성요소의 개수에 따라 증가하였다(Fig. 2). 식후 글루카곤 농도가 대사증후군 동반 여부에 미치는 영향을 분석하고자 위계적 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 모델 1에서, 나이, 성별, 식후 글루카곤 농도의 영향을 종합적으

로 분석하였고, 식후 글루카곤 농도는 대사증후군 발생에 의 미있는 인자는 아니었다. 대사증후군 유무에 따른 평균비교에 서 차이를 보였던 인자들을 추가한 모델 2에서도 식후 글루카

Table 1. Comparison of clinical and laboratory variables between Metabolic Syndrome (MS) and no-MS groups

	MS (n=219)	No MS (n=98)
Age, years	58.5±12.2	60.5±10.3
Gender, male, %	63.8	67.0
Body mass index, kg/cm ²	26.8±3.7***	23.7±2.8
Waist circumference, cm	93.6±8.1***	84.3±9
Systolic BP, mmHg	140.7±16.9***	131.2±17.6
DM duration, years	9.2±8.4	9.8±8.3
HbA1c, %	8.8±2.2	8.8±2.4
Fastig glucose, mg/dL	169.3±60	163.4±66.7
Basal C-peptide, ng/mL	2.4±1.3***	1.8±0.8
AST, U/L	28.6±21.7	25.2±16.4
ALT, U/L	35.2±25.4	29.7±31.4
eGFR, mL/min	68.9±14.4	69±13.3
Total cholesterol, mg/dL	174.4±40.1	166.7±33.4
Triglyceride, mg/dL	164.6±95***	89.5±36.4
HDL cholesterol, mg/dL	43.7±11.5***	53.9±12.1
LDL cholesterol, mg/dL	105.8±35.7*	95.4±31.2
Fasting glucagon, ng/L	87.1±37.8	82.8±38
Postprandial glucagon, ng/L	88.1±54	78.5±49.5
Δ glucagon, ng/L	1.1±57.1	-4.3±47.2

Data are expressed as mean±standard deviation or frequencies (%). Student's t test or chi-square test was performed. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ vs. No MetS. MetS, metabolic syndrome; BP, blood pressure; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimation of the glomerular filtration rate; UACR, urinary albumin to creatinine ratio; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; iGLP-1, intact glucagon-like peptide 1; iGIP, intact glucose-dependent insulinotropic polypeptide.

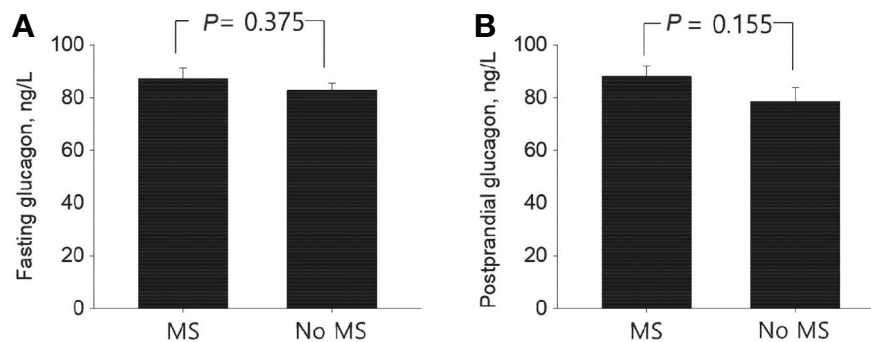


Figure 1. The difference in fasting (A), postmeal (B) glucagon levels according to the presence of metabolic syndrome. Error bars indicate standard error of the mean. P value by Student's t test. MS, metabolic syndrome.

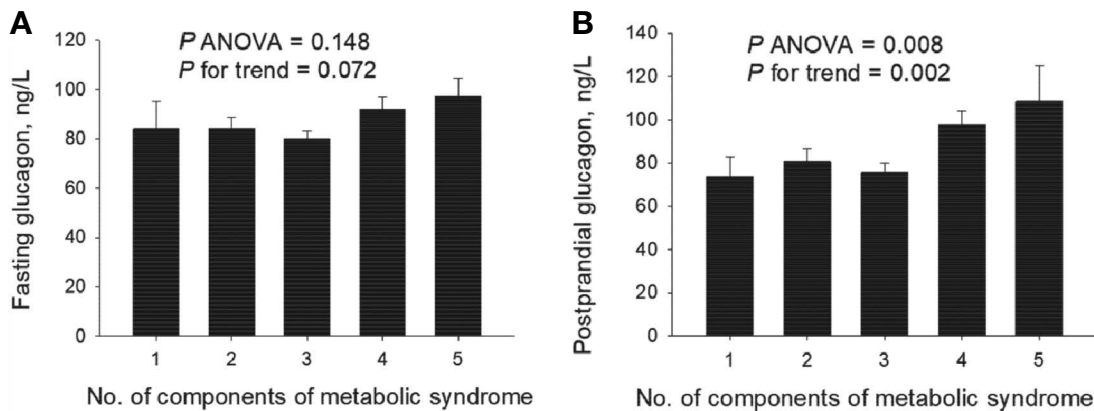


Figure 2. Differences in fasting glucagon levels (A) and postprandial glucagon levels (B) according to the number of components of metabolic syndrome. Values are expressed as mean ± SE. ANOVA, analysis of variance; *P* for trend, *P* value by the test for linear trend.

Table 2. Multivariate hierarchical logistic regression analysis predicting metabolic syndrome

	Model 1		Model 2		Model 3	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
Age, years	0.98 (0.96~1.01)	0.154	1.00 (0.97~1.02)	0.790	1.00 (0.97~1.03)	0.902
Gender, male	0.89 (0.51~1.53)	0.667	0.92 (0.50~1.71)	0.800	0.89 (0.48~1.66)	0.716
Postprandial glucagon, ng/L	1 (1~1.01)	0.170	1.00 (1.00~1.01)	0.231	1.00 (1.00~1.01)	0.241
Body mass index, kg/cm ²	–	–	1.37 (1.23~1.54)	<0.001	1.38 (1.23~1.55)	<0.001
C-peptide, ng/mL	–	–	1.17 (0.87~1.58)	0.308	1.18 (0.87~1.59)	0.281
LDL cholesterol, mg/dL	–	–	1.01 (1.00~1.02)	0.059	1.01 (1.00~1.02)	0.183
Use of lipid-lowering agent	–	–	–	–	1.43 (0.76~2.69)	0.261
Cox & Snell R ²	0.015	–	0.191	–	0.194	–
Nagelkerke R ²	0.022	–	0.269	–	0.273	–
Model c ²	4.371	–	59.714*	–	60.447*	–

Metabolic syndrome was the dependent variable.

OR, odds ratios; CI, confidence interval

**P* < 0.001.

곤 농도는 통계학적인 의미를 보이지 않았고, 체질량지수만이 대사증후군 발생에 영향을 미치는 인자였다(Table 2).

고찰

케톤체는 포도당과 함께 에너지원으로 이용되는 대사 산물로 과다하게 생산될 경우 당뇨병성 케톤산 혈증 등이 발생할 수 있으나, 심장 근육에 있어서는 수축력을 증가시키는 효과를 가지고 있다. 글루카곤은 췌장 알파세포에서 분비되는 호르몬으로 포도당 대사뿐만 아니라, 지질대사, 식욕조절 등

에도 관여하며 특히, 케톤체 생산을 증가시켜 심장에는 긍정적인 효과를 줄 수 있다. 본 연구에서는 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군 동반 여부에 따른 혈중 글루카곤 농도의 차이를 분석하여 글루카곤과 심혈관 질환 위험도의 관계를 알아보려고 하였다. 본 연구 결과 대사증후군 동반 여부에 따른 공복 시 글루카곤 농도와 식후 글루카곤 농도의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 비록 대사증후군 요소의 개수가 증가할수록 식후 글루카곤은 유의하게 증가하였지만, 로지스틱 회귀분석 결과 식후 글루카곤 농도는 대사증후군의 결정인자는 아니었다.

최근 제2형 당뇨병 치료에 대한 표적으로 글루카곤에 대한

관심이 높아지고 있다. 하지만 글루카곤은 혈당조절뿐만 아니라 지질대사, 비만, 신기능, 심장기능 등에도 직접적인 영향을 미친다. 글루카곤 수용체는 G 단백질 연결수용체로 심장을 포함한 여러 조직에 분포한다.¹²⁾ 대부분의 동물실험에서 글루카곤은 심장 근육 수축작용과 심박동수 증가 효과를 보였다.^{13,14)} 1968년 William 등¹⁵⁾은 처음으로 인간에서 글루카곤의 심장근육 수축촉진작용을 보고하였다. 이후 심부전 환자에서 glucagon의 효과에 대한 소규모 임상연구들이 있었지만, 글루카곤 치료는 심부전 환자에서 별다른 이득을 보여주지 못했다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 반면 새로 개발된 당뇨병 약제인 SGLT-2 억제제는 당뇨병환자뿐만 아니라, 비당뇨병환자에서도 심혈관 질환으로 인한 사망과 심부전으로 인한 입원을 감소시켰다.¹⁹⁾ SGLT-2 억제제의 심혈관 보호 효과, 특히 심부전에 대한 효과의 기전에 대하여는 여러 가지 가설이 제시되고 있다.²⁰⁾ 그중 글루카곤과 관련된 가설은 2가지로, 첫번째는 SGLT2 억제제의 글루카곤 분비 증가 효과와 관련하여, 증가된 글루카곤²¹⁾이 심근 수축력과 심박동수, 산소소모량, 관상동맥혈류량을 증가시킨다는 주장이다.²²⁾ 두번째는 글루카곤/인슐린 비의 증가로 인하여 케톤체 생산이 증가하고, 이것이 심근의 효과적인 대체 에너지원으로 작용한다는 주장이다.²³⁾ 본 연구 결과 대사증후군 동반 유무에 따른 혈중 글루카곤 농도의 차이는 없었다. 또한 이전 소규모 임상연구에서도 글루카곤 치료가 심부전을 호전시킨다는 근거가 없었다는 점을 종합하여 보면, 글루카곤이 직접적으로 심혈관 질환의 위험을 낮출 가능성은 낮다. 하지만 본 연구에서 혈중 케톤체와 글루카곤/인슐린 비에 대한 분석은 시행하지 않았으므로, 이에 대하여는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 몇가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 본 연구가 후향적 연구이며, 대사증후군과 비대사증후군의 대상수의 차이가 크다는 점이다. 따라서 저자들은 군 간 비교 이외에 로지스틱 회귀분석을 시행하여 보다 정밀한 분석을 시도하였다. 둘째, 심혈관 질환 발생 위험을 직접적으로 분석하지 않았다는 점이다. 단면적 연구의 제한점으로 인해, 본 연구에서는 심혈관계 사건 발생을 조사할 수 없었고, 대신 제2형 당뇨병환자에서 심혈관 질환과 관련이 깊은 대사증후군과 글루카곤의 관계를 분석하였다.

결론적으로 제2형 당뇨병환자에서 공복 시와 식후 글루카곤 농도는 대사증후군과는 관련이 없었다. 이는 혈중 글루카곤 농도와 심혈관 질환 위험도 사이에 유의한 연관이 없다는 것을 시사한다. 하지만 제2형 당뇨병환자에서 글루카곤의 심혈관 질환에 대한 영향에 대하여는 향후 추가 연구가 필요할 것으로 판단된다.

감사의 글

이 연구는 2016년도 제주대학교병원 발전후원금으로 수행되었습니다.

REFERENCES

1. Sutherland EW, De Duve C. Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas. *J Biol Chem* 1948;175:663-74.
2. Gromada J, Franklin I, Wollheim CB. Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. *Endocr Rev* 2007;28:84-116.
3. Unger RH, Aguilar-Parada E, Muller WA, Eisentraut AM. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1970;49:837-48.
4. Menge BA, Gruber L, Jorgensen SM, Deacon CF, Schmidt WE, Veldhuis JD, et al. Loss of inverse relationship between pulsatile insulin and glucagon secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2011;60:2160-8.
5. Ahren B. Glucagon--Early breakthroughs and recent discoveries. *Peptides* 2015;67:74-81.
6. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Glucagon and heart in type 2 diabetes: new perspectives. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:123.
7. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
8. Solini A, Sebastiani G, Nigi L, Santini E, Rossi C, Dotta F. Dapagliflozin modulates glucagon secretion in an SGLT2-independent manner in murine alpha cells. *Diabetes Metab* 2017;43:512-20.
9. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, Sondergaard E, Vendelbo MH, Christensen N, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc* 2017;6(3).
10. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
11. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona diabetes complications study. *Diabet Med* 2004;21:52-8.

12. Nishimura E, Abrahamsen N, Hansen L, Lundgren K, Madsen O. Regulation of glucagon receptor expression. *Acta Physiol Scand* 1996;157:329-32.
13. Manchester JH, Parmley WW, Matloff JM, Leidtke AJ, Laraia PJ, Herman MV, et al. Effects of glucagon on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow in man and in dog. *Circulation* 1970;41:579-88.
14. Love JN, Leasure JA, Mundt DJ, Janz TG. A comparison of aminone and glucagon therapy for cardiovascular depression associated with propranolol toxicity in a canine model. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:399-412.
15. Parmley WW, Glick G, Sonnenblick EH. Cardiovascular effects of glucagon in man. *N Engl J Med* 1968;279:12-7.
16. Lvoff R, Wilcken DE. Glucagon in heart failure and in cardiogenic shock: Experience in 50 patients. *Circulation* 1972;45:534-42.
17. Arstila M, Iisalo E, Kallio V, Nousiainen R, Viljanen M. The effect of a long-acting glucagon preparation on endocrine and metabolic responses in acute myocardial infarction. *Acta Medica Scandinavica* 1974;196:423-30.
18. Nord HJ, Fontanes AL, Williams Jr JF. Treatment of congestive heart failure with glucagon. *Ann Intern Med* 1970;72:649-53.
19. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
20. Lam CS, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 inhibitors in heart failure: Current management, unmet needs, and therapeutic prospects. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013389.
21. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015;21:512.
22. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Glucagon and heart in type 2 diabetes: new perspectives. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:123.
23. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1108-14.