

Fig. 1. JDCS における糖尿病網膜症発症リスク  
JDCS 開始時のHbA<sub>1c</sub> 値により層別化した網膜症未発症率  
の推移。

患は約半数、脳血管障害は JDCS がやや多い程度であった。

### 糖尿病患者における血圧と血清脂質コントロールの重要性

糖尿病患者の心血管合併症抑制のためには、血糖と並んで血圧と血清脂質コントロールもきわめて重要である。JDCS においても、LDL コレステロール 100 mg/dl 未満の患者に対する 160 mg/dl 以上の患者の冠動脈疾患リスクは 3.1 倍 (95% 信頼区間: 1.6~6.3) になり、収縮期血圧 130 mmHg 未満の患者に対する 150 mmHg 以上の患者の脳卒中リスクは 2.2 倍 (95% 信頼区間: 1.2~3.9) に上昇していた。

それにもかかわらず、糖尿病患者の血圧・血清脂質のコントロールは十分とはいえない<sup>14)</sup>。たとえば米国の国民健康栄養調査 (NHANES 1999~2000)<sup>8)</sup> では、糖尿病患者のうち、収縮期血圧 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg を満たす「コントロール良好者」は 36% にすぎず、逆に収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上の「コントロール不良者」は 40% に達していた。また総コレステロール 200 mg/dl 以上

の「コントロール不良者」も 52% みられたことが報告されている。この米国患者<sup>8)</sup> と JDCS 登録患者<sup>15)</sup> (Table 2) の血圧や血清脂質コントロール不良者率はほとんど変わらず、日本でも米国同様、多くの患者が治療目標に達していないことがわかる。一方、薬物治療では、JDCS 登録患者と米国の糖尿病患者では、前述のように血圧や脂質の平均値が極端には違わないにもかかわらず、降圧薬・高脂血症薬の使用頻度が 2~3 倍も違うことが示唆されており (Table 3)<sup>16)</sup>、日本人と欧米人とで、これらの薬物に対する感受性が異なる可能性も考えられる。

### 日本人糖尿病患者におけるメタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームとは、インスリン抵抗性を基盤とした心血管リスクファクター (耐糖能障害、(腹部)肥満、高血圧、血清脂質異常など) の重積が、心血管疾患を相乗的に増加させる病態である。2 型糖尿病患者における、メタボリックシンドローム合併の冠動脈疾患発症に及ぼす影響を検討するために、JDCS 患者を対象に、メタボリックシンドロームとその構成因子の有無によって冠動脈疾患発症リスクがどのくらい変わるかを検討した (Table 2)<sup>15)</sup>。

その結果、女性糖尿病患者では、WHO によるメタボリックシンドローム診断基準を構成する個別因子にあてはまっても、冠動脈疾患ハザード比は有意には上昇しなかったのに対し、WHO 基準 (Table 4) のメタボリックシンドロームと診断された場合 (すでに存在する糖尿病に加え、ほかの項目 2 個以上を併せ持った場合) は、2.8 倍 (95% 信頼区間: 1.0~7.9) の有意な冠動脈疾患リスクの上昇がみられた。すなわち WHO 基準は、日本人女性糖尿病患者の冠動脈疾患予測には有用であった。しかし、米国の National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) 基準 (Table 4) によりメタボリックシンドロームと診断された女性糖尿病患者では、そうでない女

Table 2. WHO, NCEP-ATPⅢのメタボリックシンドローム診断基準と、その各項目を満たす患者の比率、および満たした際の心血管疾患ハザード比(95%信頼区間)

個別項目	患者比率(%)		冠動脈疾患ハザード比		脳卒中ハザード比	
	男	女	男	女	男	女
1a. BMI>30 or ウエスト/ヒップ比>0.90(男性), >0.85(女性)	39.4	37.5	1.3(0.7~2.5)	1.2(0.5~3.0)	1.3(0.7~2.6)	1.1(0.5~2.3)
1b. 腹囲≥85 cm(男性), 90 cm(女性)	36.7	9.6	1.7(0.9~3.0)	1.0(0.2~4.4)	0.90(0.4~1.9)	1.1(0.3~3.7)
2a. 収縮期血圧≥140 または拡張期血圧≥90 mmHg	38.9	38.9	0.8(0.4~1.6)	1.0(0.4~2.6)	2.1(1.1~4.3)*	2.4(1.1~5.5)*
2b. 収縮期血圧≥130 または拡張期血圧≥85 mmHg	60.7	62.2	0.9(0.5~1.6)	0.9(0.4~2.2)	1.4(0.7~2.9)	1.8(0.7~4.5)
3. トリグリセリド(TG)≥150 mg/dl	24.8	21.0	2.9(1.6~5.3)*	1.7(0.6~4.4)	1.1(0.5~2.4)	0.7(0.2~1.9)
4. HDL コレステロール(HDL-C)≤40 mg/dl	19.3	36.3	1.8(0.9~3.5)	1.5(0.6~3.6)	1.0(0.4~2.5)	1.3(0.6~2.9)
5. TG≥50 mg/dl or HDL-C<35 mg/dl	28.5	27.0	2.8(1.6~5.2)*	1.8(0.7~4.5)	0.9(0.4~1.9)	1.6(0.7~3.5)
6. 尿中アルブミン排泄率>30 μg/g CRE	51.2	57.7	1.2(0.6~2.3)	2.9(0.9~8.7)	1.8(0.9~3.8)	1.1(0.5~2.4)
WHO 基準によるメタボリックシンドローム	51.2	52.5	1.3(0.7~2.4)	2.8(1.0~7.9)*	2.0(0.9~4.1)	3.7(1.4~9.9)*
NCEP-ATPⅢ基準によるメタボリックシンドローム	45.0	38.0	1.9(1.0~3.6)*	1.7(0.7~4.0)	1.4(0.7~2.8)	1.3(0.6~2.8)

NCEP-ATPⅢ : National Cholesterol Education Program/Adult Treatment PanelⅢ (米国)

[文献 15)より引用, 改変]

\*  $p < 0.05$ 

Table 3. 日本と米国における糖尿病患者の降圧薬・高脂血症薬の使用状況と血圧および血清脂質の状況(平均±標準偏差)

	JDCS (登録時)	MGH Revere Health Care Center
患者数[男性の比率%]	2,205[55]	128[39]
年齢(歳)	59±7	66±12
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.7±1.4	7.7±1.5
収縮期血圧(mmHg)	132±16	136±18
拡張期血圧(mmHg)	77±10	73±10
総コレステロール(mg/dl)	201±35	180±37
降圧薬服用率(%)	28	80
高脂血症薬服用率(%)	26	57

[文献 16)より引用]

性患者と比較して冠動脈疾患リスクの有意な上昇はみられなかった<sup>15)</sup>。

一方、男性糖尿病患者では、冠動脈疾患発症リ

スクは、WHO 基準によるメタボリックシンドロームの存在によっては有意に上昇せず、NCEP-ATPⅢ基準によるメタボリックシンドロームの存在によっては1.9倍(95%信頼区間:1.0~3.6)と一応有意には上昇したものの、その上昇度は、「トリグリセリド上昇(150 mg/dl 以上)」の1項目を満たした場合のリスク上昇度(2.9(同:1.6~5.3)倍)より小さかった<sup>15)</sup>。このことは、日本人男性糖尿病患者において、現行基準に基づくメタボリックシンドロームの診断は、心血管疾患の発症予測にそれほど有用ではなかったことを示すとともに、中国人のデータ<sup>17)</sup>と合わせて、東アジア人糖尿病患者におけるトリグリセリドの重要性を示唆している。

さらに、最近発表された International Diabetes Federation (IDF) のメタボリックシンドロームの診断基準(Table 4)は、腹囲に人種差を取り入れる

Table 4. 現在までの主なメタボリックシンドロームの診断基準または定義

診断基準の種類	WHO 修正基準	NCEP-ATPⅢ基準	IDF 新基準	日本の新基準
判定	2型糖尿病, 耐糖能障害, 空腹時高血糖, インスリン抵抗性のうちいずれかと, 下記のうち2つ以上を満たすもの	下記のうち3つ以上を満たすもの	腹囲とほかの2つ(腹囲閾値は人種により異なる)	腹囲とほかの2つ
(腹部)肥満	BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> または ウエスト/ヒップ比 > 0.90(男性) > 0.85(女性)	腹囲 > 102 cm(男性) > 89 cm(女性)	腹囲(日本人の場合) ≥ 85 cm(男性) ≥ 90 cm(女性)	腹囲 ≥ 85 cm(男性) ≥ 90 cm(女性)
トリグリセリド(mg/dl)	≥ 150	≥ 150 (= 1.70 mmol/l)	≥ 150*	≥ 150*
HDL-コレステロール(mg/dl)	または < 35(男性) < 39(女性)	< 40(男性) < 50(女性)	< 40(男性) < 50(女性)*	または < 40*
血圧(mmHg)	≥ 140/90	≥ 130/85	≥ 130/85*	≥ 130/85*
空腹時血糖(mg/dl)		≥ 110 (= 6.1 mmol/l)	≥ 100*	≥ 110*
尿中微量アルブミン	> 20 μg/min または > 30 μg/g Cr			

\* それぞれの異常に対する薬物治療を実施している場合も含む。

など世界共通で使用されることを前提にしているが, JDCS の患者においては, 上記の2つの従来基準よりも心血管疾患予測能力が低かった<sup>18)</sup>. 欧米の研究においては, 糖尿病患者であっても, メタボリックシンドロームの合併は, 心血管疾患の有意な上昇に結び付くことが報告されているが<sup>14)</sup>, 日本人糖尿病患者では定義や性別により違いがみられることが明らかになった。

### おわりに○

多くの患者・糖尿病専門医・関係者の努力の賜物である JDCS は, 日本人2型糖尿病の代表的なコホートとして, その病態に関する貴重なデータを含む. 欧米人とは基礎的病態が大きく異なる可能性がある日本人糖尿病患者の診療や保健施策においては, 日本人患者のデータから得たエビデンスが求められており, その意味でも JDCS の今後の展開が期待される。

**謝辞** 本研究の統計解析は, 東京大学大学院生物統計学/疫学教室の大橋靖雄教授, および田中佐智子

先生(現: 国立がんセンターがん予防・検診研究センター情報研究部)が担当された. また本研究は, 下記糖尿病専門施設の共同研究であり, ご参加いただいている多くの先生方・関係者・患者さんのご尽力に深謝する. 本研究は厚生労働科学研究(循環器疾患等総合研究事業)として実施され, 長寿科学財団, 日本心臓財団, 日本動脈硬化予防研究基金などからも支援をいただいている。

**JDCS グループ: 主任研究者:** 山田信博(筑波大学), **評価委員:** 赤沼安夫(朝日生命成人病研究所), **分担協力研究者:** 衛藤雅昭, 伊藤博史, 網頭慶太(旭川医科大学), 赤沼安夫, 菊池方利, 野田光彦(朝日生命成人病研究所), 福本泰明, 鷺見誠一(医療法人ガラシア病院), 清水靖久, 小杉圭右(大阪警察病院), 星充, 渡會隆夫(大阪厚生年金病院), 竹村芳, 難波光義, 宮川潤一郎, 山崎義光(大阪大学), 阿部隆三(太田記念病院), 清野弘明(太田西ノ内病院), 石田俊彦(香川医科大学), 藤田芳邦, 矢島義忠(北里大学), 名和田新(九州大学), 中埜幸治, 中村直登(京都府立医科大学), 岸川秀樹, 豊永哲至(熊本大学), 野中共平, 牧田善二, 山田研太郎(久留米大学), 武井泉(慶應義塾大学), 貴田岡正史(公立昭和病院), 今泉昌利, 東堂龍平(国立大阪病院), 山田研一(国立佐倉病院), 原納優, 吉政康直(国立循環器病センター), 野上哲史, 西山敏彦(済生会熊本病院), 松岡健平(済生会糖尿病臨床研究センター), 梅津啓孝, 仲野淳子(済生会福島総合病院), 片山茂裕(埼玉医科大学), 柏

木厚典(滋賀医科大学), 吉村幸雄(四国大学), 井上達秀(静岡県立総合病院), 石橋俊(自治医科大学), 川上正舒(自治医科大学大宮医療センター), 河盛隆造(順天堂大学), 大森安恵, 河原玲子, 佐藤麻子(東京女子医科大学), 北田俊雄, 渡部良一郎(竹田総合病院), 宮川高一(立川相互病院), 井藤英喜(多摩北部医療センター), 高橋和男, 金塚東, 橋本尚武, 齋藤康(千葉大学), 曾根博仁, 山下亀次郎(筑波大学), 坂本美一, 茂久田修(帝京大学市原病院), 田中明(東京医科歯科大学), 佐々木敬(東京慈恵会医科大学), 門脇孝, 大須賀淳一, 水野佐智子, 藤井仁美, 飯室聡, 大橋靖雄(東京大学), 藤田美明(東京都老人研究所), 白井厚治(東邦大学佐倉病院), 高橋和真(東北大学), 村勢敏郎, 小田原雅人(虎の門病院), 小林正(富山医科薬科大学), 長瀧重信, 赤澤昭一, 川崎英二(長崎大学), 堀田饒, 中村二郎(名古屋大学), 及川真一(日本医科大学), 林洋一(日本大学), 江草玄士, 大久保政通, 山根公則(広島大学), 仲井継彦, 笈田耕治(福井医科大学), 番度行弘(福井県済生会病院), 竹越忠美, 若杉隆伸(福井県立病院), 豊岡重剛(福井赤十字病院), 小池隆夫(北海道大学), 松島保久(松戸市立病院), 布目英男(水戸済生会総合病院), 豊島博行(箕面市立病院), 高橋秀夫(みなみ赤塚クリニック), 川崎良, 山下英俊(山形大学), 関原久彦(横浜市立大学), 西川哲男(横浜労災病院), 南條輝志男(和歌山県立医科大学)

(過去の構成員も含む)

## 文 献○

- 1) Wild S et al : Global prevalence of diabetes : estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* **27** : 1047, 2004
- 2) Roglic G et al : The burden of mortality attributable to diabetes : realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* **28** : 2130, 2005
- 3) Karter AJ : Race and ethnicity : vital constructs for diabetes research. *Diabetes Care* **26** : 2189, 2003
- 4) Abate N, Chandalia M : The impact of ethnicity on type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* **17** : 39, 2003
- 5) Sone H et al, JD Study Group : Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes : the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* **34** : 509, 2002
- 6) Nelson KM et al, NHANES III : Diet and exercise among adults with type 2 diabetes : findings from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Diabetes Care* **25** : 1722, 2002
- 7) Sone H et al, Japan Diabetes Complication Study Group : Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* **361** : 85, 2003
- 8) Saydah SH et al : Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* **291** : 335, 2004
- 9) Sone H et al : Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* **363** : 248, 2004
- 10) Tesfaye S et al, EURODIAB Prospective Complications Study Group : Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* **352** : 341, 2005
- 11) Sone H et al : Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* **352** : 1925, 2005
- 12) Kubo M et al : Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community : the Hisayama study. *Stroke* **34** : 2349, 2003
- 13) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352** : 837, 1998
- 14) Mitka M : Diabetes management remains suboptimal : even academic centers neglect curbing risk factors. *JAMA* **293** : 1845, 2005
- 15) Sone H et al : Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* **28** : 1463, 2005
- 16) Sone H et al : Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U. S. and Japanese patients with diabetes. *Am J Med* **117** : 711, 2004
- 17) Chan WB et al : Triglyceride predicts cardiovascular mortality and its relationship with glycaemia and obesity in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* **21** (2) : 183, 2005
- 18) Sone H et al, the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group : The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions : additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*, in press

# 高脂血症治療による糖尿病の発症ならびに 動脈硬化合併症への効果

曾根博仁\*

## 要 旨

糖尿病患者を対象にスタチン系やフィブラート系薬剤を用いた多くの欧米の大規模臨床介入研究において、心血管疾患の1次・2次予防効果や心血管死亡抑制効果が認められている。これらの臨床エビデンスに基づき、糖尿病患者は、心血管疾患の高リスク群として極めて嚴重な血清脂質管理が求められるようになった。さらにこれらの高脂血症薬の一部が、弱いながら糖尿病発症抑制作用も有することが明らかになり注目を集めている。

## 糖尿病と高脂血症薬治療

耐糖能異常を含む糖尿病患者は、そうでない者と比較して心血管疾患の発症率が数倍以上高く、さらに発症後の予後も不良であることがよく知られている<sup>1)</sup>。糖尿病患者は冠動脈疾患既往者に匹敵する冠動脈疾患リスクを有し<sup>2)</sup>、女性にとってはむしろ冠動脈疾患既往より糖尿病のほうが冠動脈死亡のリスクを高めることが示唆されている<sup>3)</sup>。糖尿病患者には、高トリグリセリド血症や低HDLコレステロール血症をはじめとする高脂血症が多く合併する。高脂血症は高血圧とならび、高血糖に勝るとも劣らない最重要心血管危険因子の1つであることが、欧米人糖尿病患者<sup>4)</sup>

においても日本人糖尿病患者<sup>5)</sup>においても示されてきた。このように、耐糖能異常・糖尿病患者における高脂血症薬治療の重要性は高まる一方である。

米国国民健康栄養調査の報告<sup>6)</sup>でも、また日本人2型糖尿病患者約2,200人を前向きに追跡調査中のJDCS (Japan Diabetes Complications Study)<sup>7)</sup>においても、成人糖尿病患者のうち約半数が総コレステロール $\leq 200$  mg/dl (LDLコレステロール $> 120$  mg/dl)のコントロール目標値を達成できておらず、糖尿病患者の血清脂質管理がまだ不十分な現状が示されている。JDCS登録患者のうち、高脂血症薬処方を受けているものの割合は男性15%、女性35%であり、米国人糖尿病患者より大幅に少ないことから<sup>8)</sup>、日本人患者においては高脂血症薬治療が今後さらに強化できる余地がある。

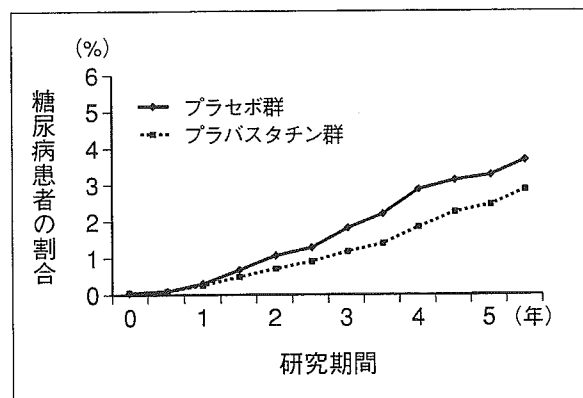
本稿では、代表的な高脂血症薬であるスタ

\* 筑波大学大学院臨床医学系  
内分泌代謝糖尿病内科 健康スポーツ医学 講師

キーワード：糖尿病，高脂血症，スタチン系薬剤，  
フィブラート系薬剤，大規模臨床研究

図1 WOSCOPS で認められたプラバスタチンによる糖尿病発症抑制効果

(文献<sup>9)</sup>より引用改変)



WOSCOPS : West of Scotland Coronary Prevention Study

チン系薬剤ならびにフィブラート系薬剤による治療が、糖尿病発症または糖尿病患者における血糖コントロールや心血管合併症に与える影響と効果について、近年の大規模臨床研究の結果を中心に概観する。

高脂血症薬治療が糖尿病発症に及ぼす影響

幾つかの大規模臨床研究のサブスタディで、スタチン系薬剤やフィブラート系薬剤使用群における糖尿病発症率がプラセボ群より低いという結果が報告され、その糖尿病予防効果が注目を集めている。

### 1. スタチン系薬剤

WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) は、心血管疾患既往のない高コレステロール血症男性におけるプラバスタチン (40mg/日) の心血管疾患抑制効果を検討した大規模研究であった。空腹時血糖が最低2回以上 126mg/dl 以上で、そのうち1回が開始時より 36mg/dl 以上上昇した場合を糖尿病発症と定義すると、5.5年以上の観察期間においてプラバスタチン投与群の糖尿病発症率は 1.9% とプラセボ投与群 (同 2.8%) より有意に低く、糖尿病発症リスクが

約3割低いことが示された (図1)<sup>9)</sup>。さらに、同じプラバスタチンを用いた LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Diseases) でも、プラセボ群の糖尿病発症率が 4.5% であったのに対してプラバスタチン投与群では 4.0% で、有意なハザード比の低下が見られた<sup>10)</sup>。

しかし同じスタチン系薬剤であるシンバスタチン (HPS: Heart Protection Study)<sup>11)</sup> やアトルバスタチン (ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm)<sup>12)</sup> では、プラバスタチンにみられた糖尿病発症抑制効果は認められなかった。特にアトルバスタチンでは、統計的に有意でなかったものの、むしろ投与群において糖尿病発症者が多いという逆の結果になった。また、高脂血症患者でスタチン系薬剤を使用されている者と使用されていない者とで糖尿病新規発症を比較した最近の研究<sup>13)</sup> では、プラバスタチンを含めて有意な糖尿病発症抑制効果は認められなかった。

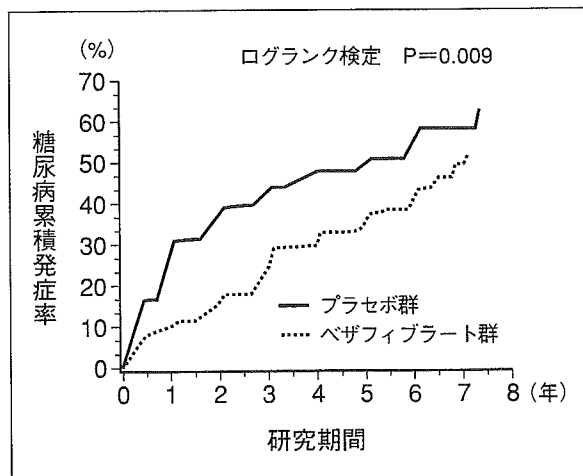
### 2. フィブラート系薬剤

BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) のサブスタディでは、45~74歳の空腹時血糖異常 (110~125mg/dl) を有する冠動脈疾患既往者に対するベザフィブラート (400mg/日) の致命的・非致命的心筋梗塞の抑制効果が検討された。平均約6年の観察期間中に新規に糖尿病を発症 (空腹時血糖  $\geq$  126mg/dl) した患者は、ベザフィブラート群で 42% とプラセボ群の 54% より有意に低く、多変量解析でも糖尿病発症リスクが 30% 低減することが示された (図2)。また糖尿病発症までの平均期間がプラセボ群では  $3.8 \pm 2.6$  年であったのに対して、ベザフィブラート投与群で  $4.6 \pm 2.3$  年と有意に長かった<sup>14)</sup>。

以上のように、高脂血症薬治療の糖尿病発症抑制効果については幾つかの肯定的データ

図2 BIPのサブスタディで認められたプラバスタチンによる糖尿病発症抑制効果

(文献<sup>14)</sup>より引用改変)



BIP : Bezafibrate Infarction Prevention

が見られるものの、臨床的意義については慎重な解釈が必要である。特にプラバスタチンについては、糖尿病発症を1次エンドポイントとした無作為化比較試験から得られた結論ではない。40mg/日という投与量は我が国の最大常用量を上回っている。さらに糖尿病新規発症を1人抑制するのに必要な治療人数であるNNT (number needed to treat) で表現すると111 (5.5年)<sup>15)</sup>とかなり多く、例えば降圧薬のアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬一般 (NNT=58)<sup>16)</sup>と比較してもそれほど強い効果ではない。高脂血症薬に限らず、薬物による糖尿病発症予防で臨床的に有効と言えるものは現段階では極めて少ない<sup>17)</sup>。むしろその効果を過大評価して食事や運動などの生活習慣改善をおろそかにしないことが重要であると考えられる。

高脂血症薬治療が血糖コントロールに与える影響

### 1. スタチン系薬剤

発症早期の肥満糖尿病患者を対象にした小規模の臨床研究<sup>18)</sup>において、スタチン系薬剤

がインスリン感受性ならびにインスリン分泌を改善したことが報告されており、臨床的にインスリン開始時期を遅らせ得たことも報告されている<sup>19)</sup>。糖尿病発症抑制も含めたこれらの糖代謝改善の作用機序として、スタチン系薬剤のいわゆる pleiotropic effects (コレステロール低下作用以外の多面的作用)<sup>20)</sup>の1つである抗炎症作用 (TNF $\alpha$  や IL-6 などのインスリン抵抗性に関連するとされる炎症性サイトカインを低下させる) や、トリグリセリド低下作用などが想定されているが、いずれも仮説の域を出ず臨床的に証明されているわけではない。

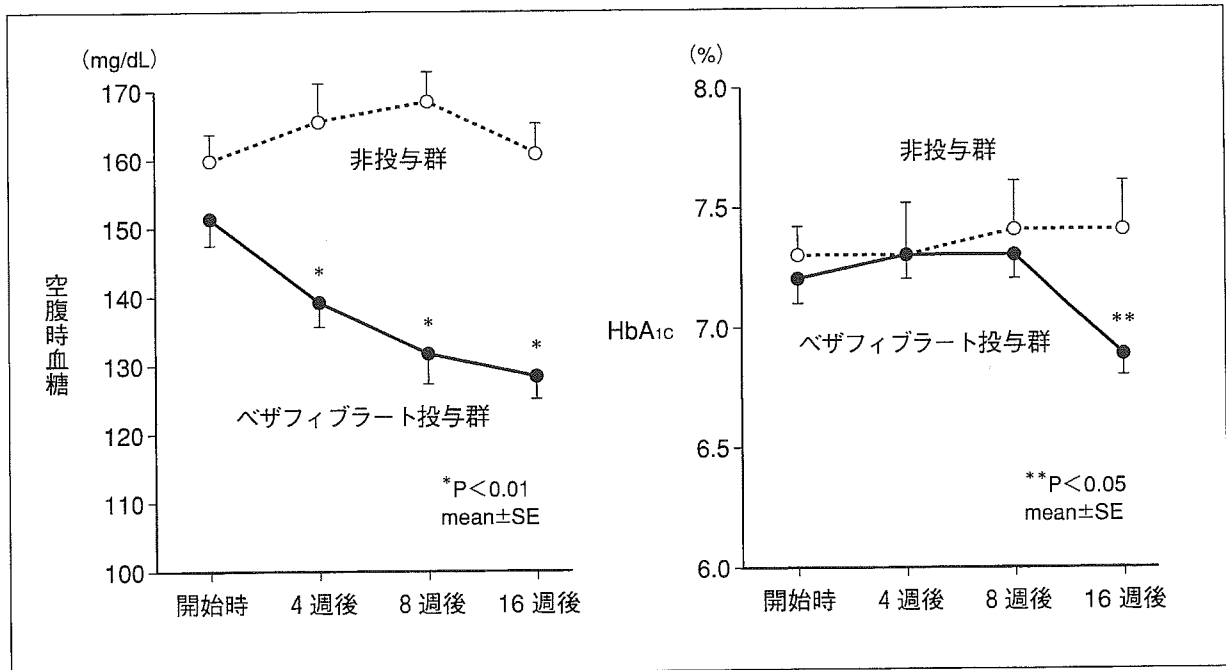
### 2. フィブレート系薬剤

日本人糖尿病患者を対象にした臨床研究<sup>21)22)</sup>のうち Ogawa らの検討<sup>21)</sup>では、ベザフィブラート投与群 (400mg/日) では非投与群に対して4ヵ月後に空腹時血糖が15%、HbA<sub>1c</sub>が4%それぞれ有意に低下したことが報告されている (図3)。PPAR $\alpha$  の強力なリガンドであるフィブレート系薬剤は、脂肪酸 $\beta$ 酸化関連遺伝子の発現を上昇させ、アポタンパク質CIII 遺伝子の発現低下を介して血中トリグリセリドを低下させ、アポタンパク質AI、AII 遺伝子の発現上昇を介してHDLコレステロールを上昇させる。また、ラットにおいて骨格筋内トリグリセリド含有量を低下させ、インスリン抵抗性を改善させることが報告されている<sup>23)</sup>。これらが耐糖能改善を介して、糖尿病発症抑制や糖尿病患者における血糖コントロールの改善に寄与している可能性が考えられている。

もちろん、上記の高脂血症薬の効果は臨床的には血糖降下薬に匹敵するほどのものではない。しかし糖尿病患者には高頻度に高脂血症が合併し、またその合併が動脈硬化疾患のリスクを著しく高めることを考えると、これら主要な高脂血症治療薬の併用が少なくとも

図3 日本人2型糖尿病患者におけるベザフィブラート投与による空腹時血糖とHbA<sub>1c</sub>の変化

(文献<sup>21)</sup>より引用改変)



血糖コントロールに悪影響を与えておらず、糖尿病患者にも安心して使えるという点では重要なエビデンスである。

### 高脂血症治療が糖尿病大血管合併症に及ぼす効果

2002年9月までに発表された、糖尿病患者の心血管イベントや死亡に対する脂質低下療法の効果を検討した無作為化比較試験のメタアナリシス<sup>24)</sup>によると、スタチン系を中心とした脂質低下療法群の心血管疾患のリスクはプラセボ群に対して、心血管疾患既往のない患者で0.78倍 [95%信頼区間 (CI) 0.67~0.89], 心血管疾患既往患者でも0.76倍 (95% CI 0.59~0.93)であった (図4)。NNTは前者が34~35 (治療期間4.3年), 後者が13~14 (治療期間4.9年)であり、糖尿病患者に対する脂質薬物療法が動脈硬化合併症の1次・2次予防にかなり効果的であることが分かる。その有効性は医療経済学的観点からも裏づけられている<sup>25~27)</sup>

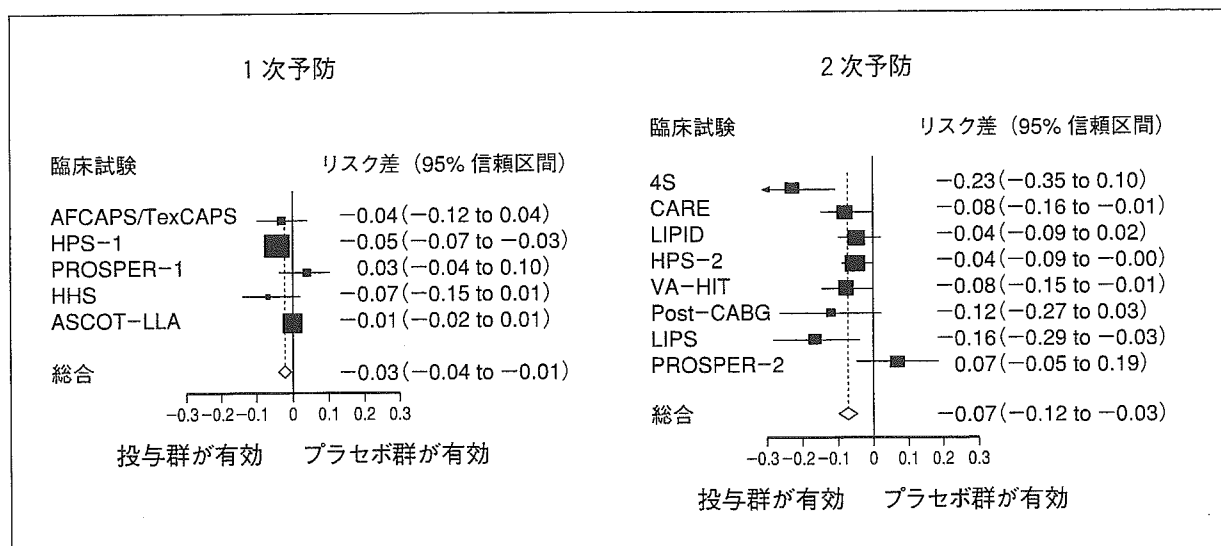
### 1. スタチン系薬剤

プラバスタチン (40mg/日) は、高脂血症が比較的軽度の心筋梗塞既往者を対象にした CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial)<sup>28)</sup> や不安定狭心症例を含む LIPID<sup>10)</sup> において、糖尿病患者を対象にしたサブ解析で有意なイベント抑制効果が認められている。シンバスタチン (20~40mg/日) も 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) において、糖尿病患者のサブ解析<sup>29)</sup> で5.4年以上の治療期間において主要冠動脈イベントをプラセボ群と比較して0.45倍 (95%CI 0.27~0.74) に低下させ、非糖尿病患者の0.68倍 (95%CI 0.60~0.77) より低下率が大きかった。これは、脂質低下療法が心血管疾患の高リスク群である糖尿病患者においてより有効であることを示唆している。

さらに HPS<sup>11)30)</sup> では、開始時平均 LDL コレステロール値が124mg/dlの糖尿病患者約6,000人に対し、シンバスタチン (40mg/日) で LDL コレステロールをさらに低下させることにより、主要心血管イベントを22%



図4 糖尿病患者を対象にした心血管イベントや死亡の1次・2次予防に対する脂質低下療法の効果（絶対リスク低下率）を検討した無作為化比較試験のメタアナリシスの結果（文献<sup>21</sup>より引用改変）



AFCAPS/TexCAPS : Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, ASCOT-LLA : Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm, HHS : Helsinki Heart Study, HPS-1 : Heart Protection Study (primary prevention arm), PROSPER-1 : Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (primary prevention arm), 4S : Scandinavian Simvastatin Survival Study, CARE : Cholesterol and Recurrent Events Trial, HPS-2 : Heart Protection Study (secondary prevention arm), LIPID : Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Trial, LIPS : Lescol Intervention Prevention Study, Post-CABG : Post-Coronary Artery Bypass Graft Trial, PROSPER-2 : Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (secondary prevention arm), VA-HIT : Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial

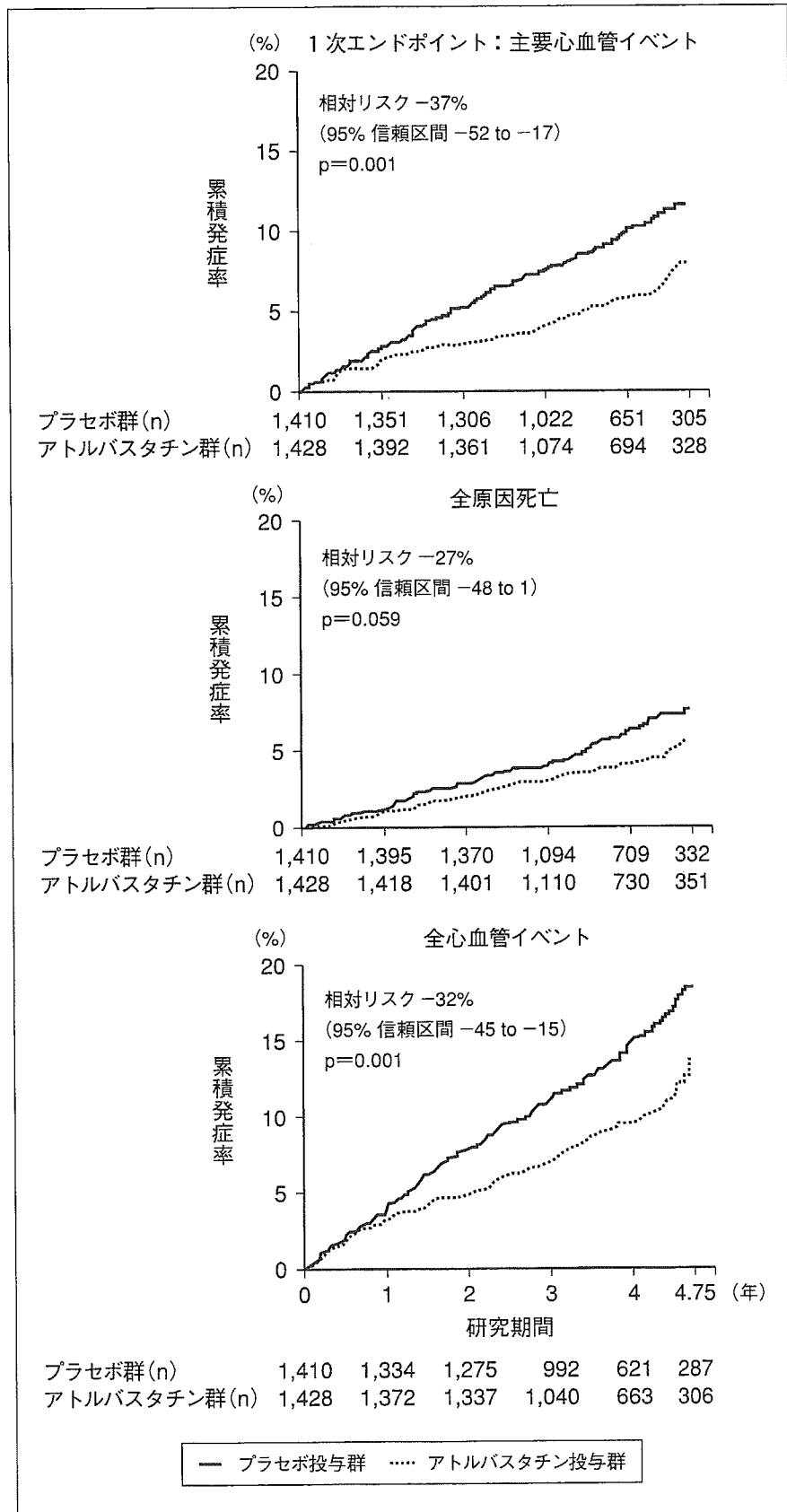
(20.2% 対 25.1%) 抑制した。さらに層化解析で、心血管疾患既往のない糖尿病患者約 2,900 人（主要心血管イベント 33% 抑制）や、治療前 LDL コレステロール値 116mg/dl 未満の症例約 2,400 名（同 27% 抑制）に限っても、有意な効果が認められたことは特筆に値する。

CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) は、最初から糖尿病患者のみを対象にした試験で、アトルバスタチン (10 mg/日) 投与群とプラセボ群とを比較したものである<sup>31</sup>。開始時の平均 LDL コレステロール値が 117mg/dl とそれほど高くなかったにもかかわらず、冠動脈疾患、脳卒中とも投与群において有意なリスク低下（それぞれ 36%, 48%）が早期から認められ、予定より早く打ち切られた（図 5）。これは上記の

HPS と並んで、糖尿病患者においては、たとえわずかの LDL コレステロールの上昇でも早期から強力に治療したほうが良いことを示した結果と言える。一方 ASCOT-LLA も、全体におけるアトルバスタチンの有効性が確認された結果、糖尿病患者のサブグループで十分なイベント数が確保される前に研究が打ち切られたが<sup>32</sup>、各種血管関連イベントの総和は、投与群で 23% 低下している<sup>32</sup>。

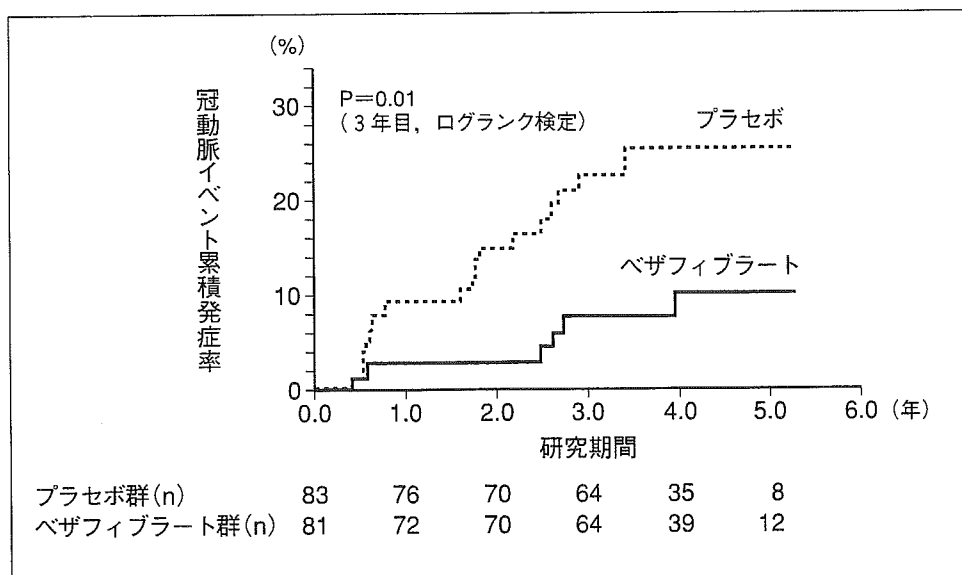
2型糖尿病患者のうちでも極めて心血管疾患リスクが高い透析患者に対するアトルバスタチン (20mg/日) の無作為化比較試験の結果が最近発表された<sup>33</sup>。しかし、残念ながら心血管疾患・同死亡に対する明らかな有効性は認められなかった。研究グループは、4年間（中間値）で登録者の半数が死亡という過酷な状況下では、脂質低下療法が効果を発揮

図5 CARDS における2型糖尿病患者に対するアトルバスタチンの心血管イベント、全原因死亡に対する効果 (文献<sup>12)</sup>より引用改変)



CARDS : Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

図6 SENDCAP における2型糖尿病患者に対するベザフィブラート(400mg/日)の冠動脈イベントの抑制効果(文献<sup>35)</sup>より引用改変)



SENDCAP : St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention

するには遅すぎたと結論づけている。しかし、維持透析患者が多く、その予後が次第に改善してきている我が国では同じ結果が出るとは限らず、透析糖尿病患者に対する薬物治療をあきらめるべきではないと思われる。日本人患者のエビデンスが期待される。

## 2. フィブラート系薬剤

SENDCAP (St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention)<sup>34)</sup>は、164名と比較的少数ながら2型糖尿病患者を対象にした介入試験であり、ベザフィブラート(400mg/日)を用いて超音波による動脈硬化進展や冠動脈イベントの抑制を示した(図6)。我が国では発売されていないが、ゲムフィプロジルもVA-HIT (Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial)<sup>35)</sup>において、冠動脈疾患の既往を有する2型糖尿病患者の冠動脈疾患再発を24%抑制したことが報告されている。

2型糖尿病患者を対象にフェノフィブラート(200mg/日)の効果を検討したDAIS (Dia-

betes Atherosclerosis Intervention Study)<sup>36)37)</sup>でも同様に、投与群において冠動脈造影所見の悪化が有意に少なかったことが報告されている。フェノフィブラートのイベント抑制効果については、冠動脈疾患の既往のない約1万人の2型糖尿病患者を対象に、200mg/日(5年間)投与した際の効果をプラセボ群と比較検討中のFIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)がすでに終了しており、結果発表が待たれている<sup>38)</sup>。

## 3. 両者の直接比較ならびに併用

糖尿病患者において、スタチンとフィブラートのイベント抑制効果を直接比較した大規模臨床研究はこれまでほとんど見られない。スタチンとフィブラートの併用は、両者共通の副作用である横紋筋融解症のリスクが高まるという懸念から我が国では今のところ原則的に勧められていない。米国では2型糖尿病患者約1万人を対象に、フェノフィブラート、シンバスタチンの単独ならびに併用群、およ

表1 日本と米国の典型的糖尿病患者における降圧薬・高脂血症薬の使用状況と血圧および血清脂質の状況（平均±標準偏差）（文献<sup>8)</sup>より引用改変）

	JDCS (登録時)	Massachusetts General Hospital Revere Health Care Center
患者数（男性の比率%）	2,205 (55)	128 (39)
年齢（歳）	59 ± 7	66 ± 12
HbA <sub>1c</sub> （%）	7.7 ± 1.4	7.7 ± 1.5
収縮期血圧（mmHg）	132 ± 16	136 ± 18
拡張期血圧（mmHg）	77 ± 10	73 ± 10
総コレステロール（mg/dL）	201 ± 35	180 ± 37
降圧薬服用率（%）	28	80
高脂血症薬服用率（%）	26	57

略語：巻末の「今月の略語」参照

びプラセボ群の4群間でイベント抑制効果を検討中の ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial) が進行中であり、2010年終了予定となっている。

#### スタチン系、フィブラート系以外の高脂血症治療薬

プロブコールは、糖代謝に大きな影響を与えないと考えられている。日本人糖尿病患者において、頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) を改善させたことが報告されているが<sup>39)</sup>、心血管イベントとの関連を検討した大規模臨床研究は見られない。ニコチン酸や陰イオン交換樹脂薬製剤と糖尿病との関連についても、大規模臨床データに乏しい状況である。なお陰イオン交換樹脂薬製剤コレステラミンについては、少人数の研究ながら2型糖尿病患者の血糖コントロールを有意に改善したことが報告されている<sup>40)</sup>。

#### 日本人糖尿病患者の臨床エビデンスの必要性

これまで紹介した大規模臨床研究はほとんどすべて欧米において行われたものであり、対象者に東アジア人が含まれていることは少

ない。糖尿病患者同士で比較しても、我が国の冠動脈疾患発症頻度は欧米よりかなり少ないこと、同じ糖尿病といえども欧米人と日本人では病態背景や危険因子などがかなり異なる可能性があること<sup>41-44)</sup> などより、これら欧米の結果をそのまま我々の日常診療現場に適用できるかどうかは疑問である。特に薬物治療については、JDCS 登録患者と米国の糖尿病患者では、前述のように血圧や脂質の平均値が極端には違わないにもかかわらず、降圧薬・高脂血症薬の使用頻度が2~3倍も違うことが示唆されており (表1)<sup>8)</sup>、日本人と欧米人でこれらの薬物に対する反応性が異なる可能性も考えられる。

このような点を勘案すると、我が国の糖尿病患者の合併症抑制対策は、少なくとも東アジア人の大規模臨床研究エビデンスに基づいて行われることが望ましい。一朝一夕には無理としても、我が国のデータを少しずつ積み重ねていく努力が必要である。現時点においては糖尿病患者が心血管疾患の高リスク群であるという認識に基づき、Steno-2 Study<sup>45)</sup> に見られるように、高脂血症薬のみならず生活習慣介入や高血圧薬、抗血小板薬など、複数の危険因子に対する生活習慣介入も含めた

包括的かつ厳格な管理が必要であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Barrett-Conner E, et al: Long-term complications: Diabetes and coronary heart disease. *In: The Epidemiology of Diabetes Mellitus* (Ekoe JM, et al, eds), p263-272. John Wiley and Sons Ltd., West Sussex, UK, 2001.
- 2) Haffner SM, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339: 229-234, 1998.
- 3) Whiteley L, et al: Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 28: 1588-1593, 2005.
- 4) Aronson D, et al: Coronary artery disease in diabetes. *In: Diabetes and cardiovascular disease* (Johnstone MT, et al, eds), p247-279. Humana Press Inc., New Jersey, USA, 2001.
- 5) 曾根博仁, 他: 日本人糖尿病患者における動脈硬化疾患の現状: JDCS より. *糖尿病* 46: 903-906, 2003.
- 6) Saydah SH, et al: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 291: 335-342, 2004.
- 7) Sone H, et al: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients?: Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 28: 1463-1471, 2005.
- 8) Sone H, et al: Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients with diabetes. *Am J Med* 117: 711-712, 2004.
- 9) Freeman DJ, et al: Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 103: 357-362, 2001.
- 10) Keech A, et al; LIPID Study Group: Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 26: 2713-2721, 2003.
- 11) Collins R, et al; Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 2005-2016, 2003.
- 12) Sever PS, et al; ASCOT Investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361: 1149-1158, 2003.
- 13) Jick SS, et al: Statins and newly diagnosed diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 58: 303-309, 2004.
- 14) Tenenbaum A, et al: Peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease. *Circulation* 109: 2197-2202, 2004.
- 15) Curtis J, et al: Preventing type 2 diabetes mellitus. *J Am Board Fam Pract* 18: 37-43, 2005.
- 16) Gillespie EL, et al: The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 2261-2266, 2005.
- 17) Padwal R, et al: A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 736-744, 2005.
- 18) Paniagua JA, et al: Cerivastatin improves insulin sensitivity and insulin secretion in early-state obese type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 2596-2603, 2002.
- 19) Yee A, et al: Statin use in type 2 diabetes mellitus is associated with a delay in starting insulin. *Diabet Med* 21: 962-967, 2004.
- 20) McFarlane SI, et al: Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1451-1458, 2002.
- 21) Ogawa S, et al: Bezafibrate reduces blood glu-

- cose in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 49: 331-334, 2000.
- 22) Taniguchi A, et al: Effects of bezafibrate on insulin sensitivity and insulin secretion in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 50: 477-480, 2001.
  - 23) Ye J M, et al: Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha activation lowers muscle lipids and improves insulin sensitivity in high fat-fed rats: comparison with PPAR-gamma activation. *Diabetes* 50: 411-417, 2001.
  - 24) Vijan S, et al; American College of Physicians: Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 140: 650-658, 2004.
  - 25) Herman W H, et al: Effect of simvastatin treatment on cardiovascular resource utilization in impaired fasting glucose and diabetes. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Diabetes Care* 22: 1771-1778, 1999.
  - 26) Jonsson B, et al: The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: results from the 4S trial. *Diabetologia* 42: 1293-1301, 1999.
  - 27) Brandle M, et al: Cost effectiveness of statin therapy for the primary prevention of major coronary events in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 1796-1801, 2003.
  - 28) Sacks F M, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 335: 1001-1009, 1996.
  - 29) Pyorala K, et al: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 20: 614-620, 1997.
  - 30) Collins R, et al; Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7-22, 2002.
  - 31) Colhoun H M, et al; CARDS Investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 685-696, 2004.
  - 32) Sever P S, et al: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 28: 1151-1157, 2005.
  - 33) Wanner C, et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353: 238-248, 2005.
  - 34) Elkeles R S, et al: Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 21: 641-648, 1998.
  - 35) Rubins H B, et al: Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 162: 2597-2604, 2002.
  - 36) Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 357: 905-910, 2001 (Erratum in: *Lancet* 357: 1890, 2001).
  - 37) Vakkilainen J, et al; DAIS Group: Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 107: 1733-1737, 2003.
  - 38) Despres J P: Increasing high-density lipoprotein cholesterol: an update on fenofibrate. *Am J Cardiol* 88 (12A): 30N-36N, 2001.
  - 39) 和田典夫, 他: 高脂血症を合併した糖尿病患者の頸動脈内・中膜複合体厚に対するプロブコールおよびプラバスタチンの効果. *糖尿病* 48: 53-56, 2005.
  - 40) Garg A, et al: Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes melli-

- tus. A short-term, double-blind, crossover trial. *Ann Intern Med* 121: 416-422, 1994.
- 41) Sone H, et al: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 1925-1927, 2005.
- 42) Sone H, et al: Alcohol use and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141: 408-409, 2004.
- 43) Sone H, et al; Japan Diabetes Complications Study Group: Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363: 248-249, 2004.
- 44) Sone H, et al; Japan Diabetes Complication Study Group: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361: 85, 2003.
- 45) Gæde P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
- 

**Effect of Pharmacological Treatment for Hyperlipidemia on  
Diabetes Mellitus and Its Macrovascular Complications**

Hirohito Sone

Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Sports Medicine and  
Health Sciences, University of Tsukuba Graduate School of Medicine

# Is the Diagnosis of Metabolic Syndrome Useful for Predicting Cardiovascular Disease in Asian Diabetic Patients?

Analysis from the Japan Diabetes Complications Study

HIROHITO SONE, MD, PHD, FACP<sup>1</sup>  
SACHIKO MIZUNO, PHD<sup>2</sup>  
HITOMI FUJII, MD<sup>2</sup>  
YUKIO YOSHIMURA, PHD, RD<sup>3</sup>  
YOSHIMITSU YAMASAKI, MD, PHD<sup>4</sup>  
SHUN ISHIBASHI, MD, PHD<sup>5</sup>  
SHIGEHIRO KATAYAMA, MD, PHD<sup>6</sup>

YASUSHI SAITO, MD, PHD<sup>7</sup>  
HIDEKI ITO, MD, PHD<sup>8</sup>  
YASUO OHASHI, PHD<sup>2</sup>  
YASUO AKANUMA, MD, PHD<sup>9</sup>  
NOBUHIRO YAMADA, MD, PHD<sup>1</sup>  
THE JAPAN DIABETES COMPLICATIONS  
STUDY GROUP\*

**CONCLUSIONS** — We found that MetS is relatively common in diabetic patients with no history of CVD. We suggest that the commonly used definitions of MetS, at least in their present forms, have limited clinical usefulness for Asian diabetic patients and may need some ethnic group-specific modifications for global use.

*Diabetes Care* 28:1463–1471, 2005

**OBJECTIVE** — The metabolic syndrome (MetS) is believed to be associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD). Although its prevalence is extremely high among diabetic patients, its prevalence in those with no history of CVD has not been determined. Moreover, prospective studies published on the association between MetS and cardiovascular events in diabetic populations have used only the World Health Organization (WHO) definition of MetS and included only white European subjects. The aim of this study was to determine the prevalence of MetS, as defined by both the WHO and the National Cholesterol Education Program (NCEP), and its predictive value for CVD in Asian diabetic patients in a long-term, prospective setting.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** — The baseline characteristics and incidence/hazard ratio of cardiovascular events (coronary heart disease and stroke) were determined in 1,424 Japanese type 2 diabetic patients with and without MetS, as defined by WHO (WHO-MetS) or the NCEP.

**RESULTS** — A high prevalence (38–53%, depending on sex and definition) of MetS was found among diabetic patients, even those with no history of CVD. During the 8-year study period, only WHO-MetS was a predictor for CVD in female patients. In male patients, although both definitions of MetS were significant predictors for CVD, individual components of MetS, such as hyperlipidemia or hypertension, were equivalent or better predictors.

The metabolic syndrome (MetS) is an important cluster of metabolic abnormalities linked with insulin resistance and cardiovascular disease (CVD) (1). The diagnostic criteria of MetS proposed by the World Health Organization (WHO-MetS) (2) and the National Cholesterol Education Program (NCEP-MetS) (3) are currently the most widely used. Although the prevalence of MetS in the general population reportedly differs widely among ethnic groups (4–8) and according to the definition of MetS used (7,9–11), the prevalence among patients with known diabetes is consistently high (70–90%) regardless of ethnicity or definition (12–20). Considering the high prevalence of CVD in the diabetic population (21) and the fact that subjects with a history of CVD often have multiple cardiovascular risk factors, it has been speculated that the extremely high prevalence of MetS among diabetic patients (12–20) may be due to the large number of patients who already have a history of CVD. However, the prevalence of MetS in diabetic patients without CVD has not been widely investigated to date. It is rational to examine this because diabetic patients with MetS have a higher incidence of CVD than those without MetS (15,16) and MetS is a stronger risk factor for CVD in patients with type 2 diabetes than in nondiabetic subjects (12).

Most prospective studies have shown that subjects with MetS are at increased risk of incident CVD (22,23) and mortality due to CVD (9,24–27). However,

From the <sup>1</sup>Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, Japan; the <sup>2</sup>Department of Biostatistics, Epidemiology and Preventive Health Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan; the <sup>3</sup>Training Department of Administrative Dietician, Shikoku University, Tokushima, Japan; the <sup>4</sup>Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; the <sup>5</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical College, Tochigi, Japan; the <sup>6</sup>Fourth Department of Medicine, Saitama Medical School, Saitama, Japan; the <sup>7</sup>Department of Internal Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan; the <sup>8</sup>Tama-Hokubu Medical Center, Tokyo, Japan; the <sup>9</sup>Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation, Tokyo, Japan.

Address correspondence and reprint requests to Nobuhiro Yamada, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, Japan 305-8575. E-mail: jdcstudy@md.tsukuba.ac.jp.

Received for publication 3 December 2004 and accepted in revised form 17 February 2005.

H.S. and S.M. contributed equally to the study.

\*A complete list of members of the Japan Diabetes Complications Study Group can be found in the APPENDIX.

**Abbreviations:** CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; ECG, electrocardiogram; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; JDCS, Japan Diabetes Complications Study; MetS, metabolic syndrome; NCEP, National Cholesterol Education Program; UKPDS, U.K. Prospective Diabetes Study; WHO, World Health Organization; WHR, waist-to-hip ratio.

A table elsewhere in this issue shows conventional and Système International (SI) units and conversion factors for many substances.

© 2005 by the American Diabetes Association.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.



many of these studies excluded diabetic patients from their study populations (9,22–24). Diabetic patients are known to be at greater risk for CVD than nondiabetic subjects (21), and it has been suggested that MetS is responsible for the increased prevalence of coronary heart disease (CHD) seen in diabetic patients (20). Therefore, it is important to evaluate the predictive value of MetS on incident CVD in diabetic patients in long-term, prospective studies. To the best of our knowledge, there have been four cohort studies specifically targeting diabetic patients to determine the relative risk of MetS on the incidence of CVD (12,15,16) and mortality due to CVD (17). Although these studies involved only white European subjects and used only the WHO definition of MetS, most of them (12,15,16) demonstrated, as expected, that the presence of MetS is associated with at least a severalfold increase in the risk of CVD. The above findings notwithstanding, it remains unclear 1) whether such predictive values of MetS are also applicable to diabetic patients of other ethnicities, 2) which features of MetS are the best predictors of CVD and should become the critical therapeutic targets for the optimal management of CVD risk in diabetic patients (28), and 3) whether the commonly used NCEP definition of MetS (3) possesses the same predictive value for CVD as the WHO definition in diabetic patients.

The incidence of CVD in Asian subjects is known to be much less than in white subjects in general (29) and in diabetic populations in particular (30). In addition, the degree of obesity is very different between white and Asian diabetic patients (31,32), and the impact of obesity on CHD risk is known to be entirely different between whites and Asians (33,34). These differences could affect the apparent clinical significance of MetS (35,36), so that it is questionable whether the overall concept of MetS itself and the diagnosis of MetS under the present definitions based on data from mostly European and American patients are applicable to the evaluation of CVD risk in Asian diabetic patients. Therefore, in this long-term, prospective study of Japanese diabetic patients with no history of CVD, we determined the prevalence of MetS and analyzed its individual features and predictive value for incident CVD using the two most widely used definitions

of MetS (2,3). Such comparisons are helpful in possibly establishing a global definition of MetS (10,37) and are also warranted to determine if there is heterogeneity in the power of individual MetS components to predict CVD (28).

#### RESEARCH DESIGN AND METHODS

The Japan Diabetes Complications Study (JDACS) is a nationwide, multicenter, prospective study of type 2 diabetic patients (38). In 1996, 2,205 patients aged 40–70 years with previously diagnosed type 2 diabetes and HbA<sub>1c</sub> levels >6.5% were recruited and registered. The eligibility criteria for participating patients has been previously described (38). The duration of the study was 8 years. Of the 2,205 patients, the present study focused on 1,424 patients (771 men and 653 women) who had a complete set of data, including those parameters necessary to satisfy the WHO (2) and NCEP (3) criteria for the definition of MetS at baseline. The JDACS protocol, which is in accordance with the Declaration of Helsinki, received ethical approval from the institutional review boards of all of the participating institutes and was undertaken in accordance with the Ethical Guidelines for Clinical Studies of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. All of the study participants gave written informed consent.

Both the WHO (2) and the NCEP (3) definitions were used to diagnose MetS in this study. However, because the original cut-off for abdominal obesity in the NCEP definition (waist circumference  $\geq 102$  cm for men and  $\geq 89$  cm for women) has previously been shown to be inappropriate for Asian populations (35,37) and the number of subjects who met these criteria was extremely low, the cut-off limit was adjusted according to the criteria proposed by the Japan Society for the Study of Obesity ( $\geq 85$  cm for men or  $\geq 90$  cm for women), which were based on the risk of obesity-related disorders in a Japanese population (39). The WHO criteria for obesity were adopted because the waist-to-hip ratio (WHR) was used rather than waist circumference. The criteria used for analysis in this study are shown in Table 3. Because all of the study subjects were diabetic, those who fulfilled two or more of criteria 1a, 2a, 5, or 6 were classified as having WHO-MetS and those who fulfilled two or more of criteria 1b, 2b, 3, or 4 were diagnosed as having NCEP-MetS,

using a modified NCEP definition (Table 3). For comparisons with other traditional risk factors for CVD, we also evaluated high LDL cholesterol levels, cigarette smoking, and excessive alcohol intake (40). Medication use, including agents for hypertension and hyperlipidemia, were not considered when diagnosing MetS in this study.

Waist and hip circumferences were measured at the umbilicus and trochanter level, respectively. A baseline dietary survey, comprised of food records and a food frequency questionnaire that included alcohol consumption, was undertaken. Information regarding cigarette smoking was collected using a standardized questionnaire. All laboratory tests were undertaken using the standard methods of each of the participating institutes, apart from the HbA<sub>1c</sub> assays, which used a common standard, with 5.8% as the upper normal limit. Plasma LDL cholesterol was calculated using Friedewald's equation, except for triglyceride levels >400 mg/dl, in which case the LDL cholesterol data were treated as "missing." To estimate insulin resistance, the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was used (41). Plasma insulin levels and the HOMA-IR were not evaluated in patients treated with insulin.

Patients were assessed for CHD and stroke at baseline and yearly thereafter. In all subjects, a 12-lead electrocardiogram (ECG) was recorded at each assessment. Fatal and nonfatal CHD and stroke events identified during follow-up were certified by at least two members of the experts' committee who were masked as to risk factor status and the other member's diagnosis. With regard to CHD, myocardial infarction was defined according to the WHO Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease criteria (42) and angina pectoris was defined as typical effort-dependent chest pain or oppression relieved at rest or by using nitroglycerine, as validated by exercise-positive ECG and/or angiography. Stroke events were defined as a constellation of focal or global neurological deficits of sudden or rapid onset and for which there was no apparent cause other than a vascular accident, as determined by a detailed history, a neurological examination, and ancillary diagnostic procedures such as computed tomography, magnetic resonance imaging, cerebral angiography, and lumbar puncture. Stroke events were

classified as cerebral infarction (including embolus), intracranial hemorrhage (including subarachnoid hemorrhage), transient ischemic attack, or stroke of undetermined type in accordance with WHO criteria (43). No cases of asymptomatic lesions detected by brain imaging (i.e., silent infarction) were included. Only "first-ever" CHD or stroke events during the study period were counted for the analysis; if a patient had both CHD and stroke events, each event was counted separately.

Data are presented as means  $\pm$  SD or as a proportion, unless otherwise specified. To compare the distributions of baseline characteristics between groups, Wilcoxon's rank-sum test or Fisher's exact test was used. Incidence rates in the two groups were assessed by a score test under the Poisson assumption. Cox regression analysis was used to calculate the adjusted hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) of MetS risk factors with CHD, stroke, or both. Statistical analyses were performed separately by sex. The SAS software package (Version 8.0, Cary, NC) was used for all analyses.  $P < 0.05$  was considered to be significant.

## RESULTS

### Baseline characteristics and prevalence of the metabolic syndrome

The baseline characteristics of the study subjects are shown in Table 1. In all, 51% of male and 53% of female subjects met WHO criteria for MetS, whereas 45% of male and 38% of female subjects met NCEP criteria for MetS. Plasma insulin levels and HOMA-IR were significantly higher in patients with MetS (both definitions) than in those without MetS; however, there were no significant differences in HbA<sub>1c</sub> or the frequency of oral hypoglycemic agent use. Insulin usage was significantly lower in women with MetS by either definition and in men with NCEP-MetS. Blood pressure and serum triglycerides were significantly higher and HDL cholesterol was significantly lower in MetS patients, despite the fact that the use of medications for both hypertension and hyperlipidemia was much more common than in patients without MetS. Daily energy intake did not differ between patients with and without MetS (data not shown).

### Incidence of cardiovascular disease during follow-up

During the 8-year study period, the total number of CVD events was 117, comprised of 62 CHD and 59 stroke events. The combined incidence (per 1,000 patient-years) of CHD and/or stroke was significantly greater in patients with MetS (except in female patients with NCEP-MetS) than in those without MetS (Table 2).

### Hazard ratios of the metabolic syndrome and its individual components for coronary heart disease and stroke

HRs were calculated to determine which definition of MetS was the better predictor of CVD and which of the individual MetS components (or other classic risk factors) could most efficiently predict CVD events in our subjects (Table 3). In male patients, WHO-MetS was not significantly associated with an increased risk for either CHD or stroke separately, but was associated with the combination of both (HR = 1.6). Triglyceride, LDL cholesterol (both for CHD), and blood pressure ( $\geq 140/90$  mmHg) levels (for stroke) showed higher HRs. NCEP-MetS was a significant predictor of CHD in male patients, although its HR (1.9) was lower than that for triglycerides (2.9) or LDL cholesterol (2.1). Thus, neither definition of MetS was a substantially better predictor of CVD than the component parts in male patients. In contrast, in the female patients, WHO-MetS was a significant and strong predictor of CHD (HR = 2.8), stroke (HR = 3.7), and both CHD and stroke (HR = 3.2). In female patients, none of the individual elements nor the other classic risk factors showed significant increases in HRs, with the exception of hypertension ( $\geq 140/90$  mmHg) for stroke, although its HR (2.4) was still lower than that for WHO-MetS. NCEP-MetS was not a significant risk factor for CHD or stroke in female patients (Table 3).

To examine the clustering effects of the individual components of MetS, the association between CVD risk and the number of MetS components fulfilled (other than diabetes) was analyzed (Table 3). Increasing the cut-off component number for the diagnosis of NCEP-MetS from  $\geq 2$  to  $\geq 3$  in male subjects did not dramatically improve the HR but did greatly reduce the number of patients diagnosed as having MetS, from 45 to

14.5% (Table 3). In female patients, changing the diagnostic cut-off component numbers was not particularly beneficial in improving the prognostic value of WHO-MetS (Table 3).

**CONCLUSIONS** — The prevalence of MetS in our diabetic patients who were free from CVD was not as high as that reported in previous studies that included patients with previous CVD (12–20) but was nevertheless relatively high (38–53%). Although we did not have age-matched nondiabetic control subjects, the prevalence of MetS was much higher than that reported in Japanese general population workers, namely 19.5% in men and 7.9% in women (33). Hypertension and dyslipidemia are much more common in diabetic patients than in nondiabetic subjects (21), and it has been speculated that the features of MetS more easily aggregate, even in the absence of current or previous CVD, leading to the observed increase in the prevalence of MetS. On the other hand, the prevalence of NCEP-MetS in the U.S. general population age 50 years and older is 44% (20), which is relatively close to that in our Japanese diabetic patients. However, even in the U.S. (excluding Asian Americans), the prevalence of MetS in those who have a BMI range equivalent to that of Japanese subjects is not  $>10\%$  (44). This implies that in the U.S., obesity has a potent impact on the prevalence of MetS, as has also been shown in a recent study (45). This is in contrast to findings in Japan, where diabetes rather than obesity may have the greater influence on the prevalence of MetS, as Japanese diabetic patients are not obese by comparison with white diabetic patients or nondiabetic Japanese subjects (31,32).

The clinical importance of MetS is related to its putative impact on CVD morbidity and mortality. Among Italian patients with type 2 diabetes, the risk for CVD was 4.9 (CI 1.2–20.7) times higher in patients with WHO-MetS than in those without it (16), which was a higher rate than that seen in our male (1.6 [CI 1.0–2.6] times) and female (3.2 [CI 1.6–6.5] times) patients. These results suggest that the clinical impact of MetS on diabetic patients varies by ethnic group. Comparing cardiovascular risk factors in our Japanese patients to those in patients in the U.K. Prospective Diabetes Study (UK-PDS) (46,47), hypertension is a common

Table 1—Baseline characteristics of study subjects, grouped by metabolic syndrome status

	Total	WHO-defined metabolic syndrome		NCEP-defined metabolic syndrome		P
		Without	With	Without	With	
n	771	376 (48.8)	395 (51.2)	424 (55.0)	347 (45.0)	—
Men	653	310 (47.4)	343 (52.6)	405 (62.0)	248 (38.0)	—
Age (years)						
Men	58.2 ± 7.4	57.4 ± 7.6	58.9 ± 7.2	58.0 ± 7.6	58.4 ± 7.2	0.50
Women	58.7 ± 7.4	57.9 ± 7.7	59.5 ± 7.0	58.4 ± 7.4	59.4 ± 7.2	0.11
Diabetes duration (years)						
Men	10.9 ± 7.6	11.0 ± 7.6	10.9 ± 7.6	11.5 ± 7.8	10.2 ± 7.4	0.01
Women	10.1 ± 6.7	10.7 ± 7.3	9.5 ± 6.0	10.6 ± 7.0	9.4 ± 6.0	0.07
BMI (kg/m <sup>2</sup> )						
Men	22.9 ± 2.6	22.0 ± 2.4	23.7 ± 2.6	21.8 ± 2.3	24.2 ± 2.4	<0.01
Women	23.4 ± 3.3	22.3 ± 3.0	24.3 ± 3.3	22.6 ± 3.1	24.6 ± 3.3	<0.01
Waist circumference (cm)						
Men	82.3 ± 7.7	79.0 ± 7.1	85.3 ± 7.0	78.4 ± 6.4	87.0 ± 6.5	<0.01
Women	76.5 ± 9.8	72.4 ± 8.3	80.1 ± 9.7	74.1 ± 8.6	80.4 ± 10.4	<0.01
Waist-to-hip ratio						
Men	0.89 ± 0.07	0.86 ± 0.05	0.92 ± 0.06	0.87 ± 0.06	0.92 ± 0.06	<0.01
Women	0.83 ± 0.08	0.80 ± 0.06	0.86 ± 0.07	0.82 ± 0.07	0.86 ± 0.08	<0.01
Blood pressure (mmHg)						
Men	132 ± 16/78 ± 10	124 ± 13/74 ± 9	139 ± 15/81 ± 10	127 ± 16/75 ± 9	137 ± 15/81 ± 9	<0.01
Women	132 ± 17/76 ± 10	124 ± 13/73 ± 9	139 ± 16/79 ± 11	128 ± 17/74 ± 10	138 ± 14/80 ± 10	<0.01
HbA <sub>1c</sub> (%)						
Men	7.61 ± 1.36	7.53 ± 1.42	7.67 ± 1.30	7.54 ± 1.36	7.68 ± 1.36	0.18
Women	8.05 ± 1.45	8.07 ± 1.51	8.04 ± 1.40	8.09 ± 1.47	7.99 ± 1.42	0.41
Fasting plasma glucose (mmol/l)*						
Men	8.3 (7.2–10.0)	8.2 (7.0–9.7)	8.6 (7.4–10.4)	8.2 (7.1–9.8)	8.6 (7.4–10.3)	0.02
Women	8.6 (7.3–10.2)	8.6 (7.2–10.2)	8.6 (7.3–10.2)	8.6 (7.2–10.3)	8.5 (7.4–9.9)	0.77
Fasting plasma insulin (pmol/l)††						
Men	6.2 (0.5–1.9)	5.4 (0.5–1.9)	7.2 (0.5–1.9)	5.2 (0.5–1.9)	7.7 (0.5–1.9)	<0.01
Women	7.1 (0.5–1.9)	5.9 (0.5–1.9)	8.3 (0.6–1.8)	6.2 (0.5–1.9)	8.7 (0.5–1.9)	<0.01
HOMA-IR‡						
Men	3.1 ± 3.1	2.6 ± 2.6	3.6 ± 3.4	2.4 ± 2.1	3.9 ± 3.8	<0.01
Women	3.3 ± 2.6	2.8 ± 2.2	3.8 ± 2.8	2.9 ± 2.1	4.1 ± 3.1	<0.01
Serum total cholesterol (mmol/l)						
Men	5.01 ± 0.90	4.93 ± 0.84	5.09 ± 0.94	4.97 ± 0.82	5.07 ± 0.98	0.16
Women	5.44 ± 0.85	5.38 ± 0.84	5.50 ± 0.86	5.41 ± 0.83	5.50 ± 0.89	0.28
Serum HDL cholesterol (mmol/l)						
Men	1.34 ± 0.39	1.42 ± 0.39	1.27 ± 0.38	1.48 ± 0.38	1.18 ± 0.34	<0.01
Women	1.47 ± 0.44	1.57 ± 0.45	1.37 ± 0.41	1.65 ± 0.43	1.17 ± 0.26	<0.01
Serum triglycerides (mmol/l)†						
Men	1.2 (0.6–1.6)	1.0 (0.7–1.5)	1.5 (0.6–1.6)	1.0 (0.7–1.5)	1.6 (0.6–1.6)	<0.01
Women	1.1 (0.6–1.7)	0.9 (0.6–1.6)	1.4 (0.6–1.6)	9 (0.7–1.5)	1.6 (0.6–1.6)	<0.01

Current smoker (%; men/women)	43.9/8.7	46.6/8.1	41.3/9.2	0.08/0.38	44.7/7.1	42.9/11.3	0.33/0.049
Excessive alcohol intake (%; men/women) <sup>§</sup>	12.4/0.2	8.2/0.0	16.4/0.3	<0.01/0.51	7.7/0.3	18.4/0.0	<0.01/0.62
OHA use (without insulin) (%; men/women)	72/77	72/76	73/78	0.38/0.33	72/75	72/79	0.50/0.20
Insulin use (with or without OHA) (%; men/women)	16/20	18/24	15/16	0.16/0.01	20/22	11/15	<0.01/0.02
Medication for hypertension (%; men/women)	22/29	12/17	32/40	<0.01/<0.01	16/23	30/40	<0.01/<0.01
Medication for hyperlipidemia (%; men/women)	15/35	11/30	19/39	<0.01/<0.01	10/32	21/40	<0.01/0.02

Data are n (%), means ± SD, \*median (interquartile range), or †geometric means (1 SD). ‡Patients with insulin therapy were excluded. §Excessive alcohol intake was defined as more than three drinks (38 g ethanol) per day. OHA, oral hypoglycemic agent.

and potent risk factor for stroke (Table 3) (46). By contrast, HDL cholesterol levels, hypertension, and smoking, all of which were identified as significant risk factors for CHD in UKPDS patients (47), were not associated with a significant elevation of HRs in our Japanese patients (Table 3). Instead, triglyceride levels, which were not significant in UKPDS patients (47), were a strong predictor for CHD in male Japanese patients. These findings imply that the critical therapeutic targets among the components of MetS for preventing cardiovascular complications (28) may need to be modified according to a patient's ethnic group.

Most of the previous studies evaluating the predictive power of MetS for CVD calculated the HRs by including sex as one of the independent variables for statistical adjustment, and very few studies have analyzed CVD risk separately by sex (24). Sex is reportedly an independent predictor for CVD, with an odds ratio of 2.6, which is larger than that of age, HbA<sub>1c</sub>, and even of MetS itself in type 2 diabetic patients (16). Our results revealed drastic differences in the HRs between sexes. In our female patients, WHO-MetS presented an increased risk for CVD events to a greater degree than could be predicted by the sum of the individual components (Table 3), whereas, in contrast, in our male patients, WHO-MetS was not even a significant risk factor for CVD. At baseline, obvious sex differences were observable in the proportion of subjects who smoked or consumed excessive alcohol, both of which were much higher in male patients. Of particular in-

terest, the proportion of male subjects with excessive alcohol intake was at least twice as high in male patients with MetS than in those without MetS, whereas the proportion of current smokers did not differ in patients with and without MetS (Table 1). It can be speculated that excessive alcohol intake could be closely associated with MetS in male Japanese diabetic patients. Moreover, moderate alcohol intake, which has been shown to be beneficial for preventing CHD in U.S. and European diabetic patients, is not beneficial for Japanese patients (40).

Few studies have applied both the WHO and NCEP definitions of MetS to the same subjects to compare the prevalence of MetS or its predictive value for CVD. It has been reported that the prevalence of WHO-MetS is generally higher than that of NCEP-MetS in both sexes (7,12). This was confirmed in our Japanese diabetic subjects, although the difference in prevalence was not great. Regarding the predictive value of MetS, in subjects without diabetes or other cardiovascular risks, Hunt et al. (27) reported that the NCEP-MetS tended to be more predictive for cardiovascular mortality than the WHO-MetS, whereas Lakka et al. (9) reported a contrary result. In our diabetic patients, the NCEP guidelines, even modified for optimal use by Japanese subjects, were not more predictive than the WHO guidelines in female patients nor did they show excellent clinical usefulness in male patients. One possible explanation for this difference in our patients could be the hypertension cut-off used, with 140/90 mmHg in the WHO defini-

Table 2—Incidence of coronary heart disease and/or stroke (per 1,000 patient-years) among study subjects grouped by metabolic syndrome status

	Total (%)	WHO-defined metabolic syndrome			NCEP-defined metabolic syndrome		
		Without (%)	With (%)	P	Without (%)	With (%)	P
Incidence among Men							
CHD	9.8	8.4	11.3	0.34	7.0	13.5	0.04
Stroke	7.7	5.1	10.3	0.05	6.6	9.1	0.35
CHD and/or stroke	17.1	12.7	21.6	0.03	13.0	22.6	0.02
Incidence among Women							
CHD	5.5	2.9	8.0	0.04	4.4	7.3	0.27
Stroke	7.2	2.8	11.2	<0.01	6.2	8.8	0.38
CHD and/or stroke	12.6	5.7	19.0	<0.01	10.7	15.6	0.22