

厚生労働科学研究費補助金
臨床研究基盤整備推進研究事業

糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究
(Japan Diabetes Complications Study;JDACS)

平成 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 山田 信博

平成 19 (2007) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書

糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究

(Japan Diabetes Complications Study;JDCS) 1

山田 信博

(資料)

(資料)

(資料)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表11

III. 研究成果の刊行物・別刷13

厚生労働科学研究費補助金(臨床研究基盤整備推進研究事業)

総括研究報告書

糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究 (Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

主任研究者 山田信博 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨

Evidence-based Medicine (EBM) に基づく科学的診療ならびに疾病対策立案の重要性はこれまでになく高まっており、大規模臨床研究や医師主導による治験を、今後さらに促進していく必要がある。そして生活習慣病の大規模臨床研究が増えるにつれて、臨床研究実施チームの果たすべき役割も大きくなっている。2型糖尿病は、先進国、開発途上国を問わず、世界中で寿命と生活の質ならびに医療費に深刻な打撃を与えている。本研究 Japan Diabetes Complications Study (JDCS) は、日本人2型糖尿病患者の病態的特徴や専門施設の診療状況・治療効果を検討し、糖尿病合併症を抑制するためのエビデンスを確立し、患者の生命予後とQOLの改善に貢献することを目的としている。平成8年4月から全国59施設の2205症例に介入を開始し、現在開始後10年が経過した。コホート全体の観察研究によりわが国の糖尿病患者やその診療の特徴を調査し、同時に介入研究として生活習慣指導を中心とした強化治療が、コントロール指標や合併症に及ぼす影響も解析してきた。本年度に明らかになったこととしては、糖尿病網膜症の発症に加えて増悪の発症率やリスクファクターとの関連が明らかになったこと、また糖尿病早期腎症の重要な指標であるマイクロアルブミン尿の評価がその量によって大きく異なること、腹囲が糖尿病患者の大血管合併症の発症予測にそれほど有用な指標でなかったことなどがあげられる。また食事療法についても、現場の食事指導に活かせるような具体的なデータが示されつつある。今回の研究により得られたコホートとデータベースは、今後長期間にわたり様々な面からの追加研究に用いることができる貴重なものであり、欧米以外で初めての2型糖尿病患者を対象にした介入研究として、将来のわが国の糖尿病治療・対策に役立つものと期待される。さらに今回の臨床研究チームを有効に活用することによって多くの医師主導治験に結びつけることができ、今後の臨床研究における臨床研究チームのあり方についてモデルを作成することができた。

A. 研究目的

戦後の生活習慣の急速な変化、とりわけ食事の欧米化と交通の整備に伴う身体活動量の減少は、生活習慣病の蔓延、とりわけ肥満・高脂質血症、糖尿病などの増加と切っても切れない関係がある。特に急激な2型糖尿病患者数の増大はその代表格である。平成14年度に厚生労働省から発表された糖尿病実態調査では、疑い例を含めて成人の6.3人に一人が2型糖尿病もしくははその疑いが極めて高いという深刻な事態に陥っている。

これからの本格的な高齢化社会を迎え、生活の質や高騰する医療費との関係においても、2型糖尿病はもっとも重視すべき疾患のひとつである。この危機感は、日本のみならず世界でも共有されており、国連では‘Unite for diabetes’を合い言葉に、感染症以外では初めて単独疾患として糖尿病を取り上げて、世界で団結して取り組む姿勢をアピールしている。

これまで欧米で実施されてきた、たとえば米国人1型糖尿病を対象にしたDiabetes Control and Complications Trial (DCCT)や、英国人2型糖尿病を対象にした英国のUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)のような大規模臨床研究の結果が、遺

伝的背景やライフスタイルが欧米人とは異なる日本人糖尿病患者にそのまま適用できるか否かは明らかでなく、日本人患者を対象にした研究によるエビデンスが求められる。

本研究 JDCS では日本全国より多数の症例を登録し、患者教育による生活習慣改善を中心的な介入手段として、前向きに追跡調査を進めてきた。調査実施計画の詳細が記載は添付の文献に譲るが、そのプロトコールに基づいて平成8年4月より現在まで介入と追跡が継続されてきた。本年度は第10年目の節目の年となり、これまで得られたデータベースの補強・整備として、未回収症例記録票の回収強化と得られたデータの解析・評価に特に力をいれた。この点において臨床研究チームは極めて多大な役割を果たした。

日本人患者の診療に安心して使える臨床エビデンスを確立するために、日本人患者を対象にした大規模臨床研究によるエビデンスが今後ますます求められることになるが、それを支える臨床研究チームの整備も国家的課題であると思われる。

臨床研究チームはこのプロジェクトに極めて大きな役割を果たしてきた。具体的には、患者と主治医の橋

渡し的な役割に加えて、症例票の記入補助、臨床データの確認、転記ミスの発見と修正などデータベースの整備、参加施設間の連絡の支援などの地道な作業である。今回のプロジェクトで、日本の糖尿病患者と糖尿病専門医、臨床研究チームが協力して築き上げた貴重なコホートは、今後とも日本のみならず東アジア諸国を始めとする世界の糖尿病診療に大きく貢献していくことが期待されている。

B. 研究方法

JDCS の事務局は、茨城県つくば市にある筑波大学大学院臨床医学系内分泌代謝糖尿病内科におかれ、さらに東京お茶の水にある糖尿病データセンターにおいても、データの収集・解析・事務などの作業が実施されている。登録症例のすべてのデータは、散逸を防ぎ質を保証するために、この糖尿病データセンターにおいて一元管理がなされている。

本研究の対象患者は、主治医が積極的に生活習慣改善を中心とした強化治療を行う「介入群」と、通常の外来診療を継続する「非介入群」に割り付けられている。そして両群間で、血糖コントロールや血管合併症などについて差があるかどうかを検討している。介入群の患者には、体重、血糖、

血圧、血清脂質、飲酒・喫煙などについて「治療到達目標」が設定されており、主治医も患者もこれを到達するように努力することが求められている。各学会の診療ガイドラインの厳格化にともない、JDCS においても、途中、「治療到達目標」が改訂強化された（表 1）。

各合併症の診断基準は予めプロトコールで定められており、たとえば網膜症についてはその発症（1 次予防）および単純性網膜症の進展（2 次予防）、腎症については尿アルブミン 300 mg/24hr 以上の出現とし、それぞれ専門家の判定委員により判定されている。各種データはコンピューターに入力し、統計専門家による解析や効果判定を実施している。

（倫理面への配慮）

本研究は倫理委員会の許可のもとに進められており、すべての対象者においてインフォームドコンセントがなされ、同意書が得られている。従来の欧米の大規模臨床介入試験のように、非介入群をコントロール不良のまま観察することは倫理的配慮から避け、両群において内服薬やインスリンなどの変更は妨げず、非介入群についても治療目標を達成するように、通常の外来管理を継続している。また介入自体

も、薬剤やインスリンによる介入と比較して安価で、低血糖などの副作用がないという点でも安全性に優れている。実際に開始後現在までの8年間、特に倫理的な問題を生じた事はなく、順調に進行している。

C. 研究結果と考察

将来の日本の糖尿病診療に役立つエビデンスを日本人データで造り上げる、という本研究の趣旨を、専門医の先生方と患者さんの双方がよくご理解の上、大変な努力をしていただいたにも関わらず、10年という歳月の間には、主治医の交代、患者さんの異動などでどうしても消息が不明になってしまった患者さんがある程度おられたことは事実で、この種の研究の難しさが実感された。臨床研究チームが威力を発揮したのはまさにこのような点であり、この貴重な経験とノウハウは、今後わが国で行われる類似研究に活かされるものと思われる。

全患者の平均HbA_{1c}は約7.6%であり、残念ながら介入群と非介入群との差は統計的に有意に達せず、生活習慣介入の難しさを示す結果となった。しかしその背景には、本研究参加施設（すべてが糖尿病診療の専門施設）の通常診療（非介入群に施されている治療）のレベルがもともと高かったこともあ

るとみられる。また全登録者の平均肥満度（BMI）もまったく増加しておらず、このことはむしろ、欧米の前向き調査結果では見られない本邦の糖尿病患者の特徴と言える。

本研究では、このほかにも欧米とは異なる日本人糖尿病患者の興味深い特徴が数多く捉えられた。たとえば昨年度までの解析では、JDCS登録患者とUKPDS登録患者との肥満度とエネルギー摂取量を比較した結果、日本人2型糖尿病患者は、白人患者と比較して平均肥満度は少ないにも関わらず、単位体重あたりのエネルギー摂取量は逆に多く、過食による肥満以外の要素もかなり大きく影響している可能性が示唆された。このような著明な差の背景として、白人と日本人とのインスリン分泌能やインスリン抵抗性の違いが関与しているものと推測される。

さらに日本人糖尿病患者と欧米人糖尿病患者とのアルコール摂取の影響の違いも興味深い。すなわち欧米人糖尿病患者を対象にした研究のメタアナリシスでは、適度（エタノール換算で一日38g以下）のアルコール摂取は、冠動脈疾患抑制効果を有することが示されている。しかしJDCS登録患者ではそのような現象は認められなかった（表2）。したがって日本人2型

糖尿病患者に対しては、たとえ適量だとしても、飲酒はあまり勧められないことになる。

また、JDCS 登録患者と米国の糖尿病患者では、血圧や脂質の平均値がそれほど違わないにも関わらず、降圧薬・高脂血症薬の使用頻度が極端に違うことも示唆され(表 3)、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。このような日本人糖尿病の特徴を抽出していくことは、その病態背景を理解し、日本人糖尿病患者に適した対策を考える上で重要であろう。

前向き研究による日本人患者における細小血管合併症の発症率とリスクファクターのデータは多くないので、これらのデータはその意味でも貴重であり今後のさらなる解析が期待される。たとえば腎症に関する解析結果では、収縮期血圧が 140 mmHg 以上の患者の腎症発症のリスクは、130 mmHg 未満の患者の 2.7 倍に上昇していた。また HbA_{1c} 9%以上以上の患者の腎症発症のリスクは、7%未満と比較して 3.3 倍であり、あらためて腎症における血圧と血糖の両方の管理の重要性が浮き彫りになった。

また網膜症とメタボリック症候群

との関連が示唆されている。最近の欧米の研究では糖尿病神経障害と心血管リスクファクターとの関連が指摘されていることとあわせて考えると興味深い結果である。

一方、大血管合併症については、わが国では冠動脈疾患より脳血管障害の頻度が多いことが以前から知られていた。しかし今回検討した糖尿病患者では、冠動脈疾患の発症率が脳血管障害の発症率を上回っており、言わば欧米型の動脈硬化疾病構造に変化しつつあることが注目される。これらの大血管イベント発症患者を、それぞれエンドポイントに達しなかったものと比較すると、日本人 2 型糖尿病患者においても、大血管合併症予防には、血糖コントロールと共に脂質や血圧のコントロールも重要であることが判明した。

また介入群に対する強化治療の効果については、以前からひき続いて、脳血管障害の発症が有意に少ないことが明らかになった。この点については、虚血性心疾患を含むその他の合併症や検査指標に両群間差がなかっただけに、その機序に興味が集まる。今後いろいろな側面から詳細に検討される予定である。

一方、今回組織された臨床研究チームは J D C S 以外にも様々な治験において活躍がみられ、特に医師主導治験においては極めて大きな貢献がみられた。現在進行中のものもあるため、そのすべてを公開することはできないが、全部で 19 件に及んだ。その一部を表 4 にまとめた。

E. 結論

わが国におけるこれまでの糖尿病に関する無作為割り付け前向き臨床試験の中では最も規模の大きい Japan Diabetes Complications Study (JDCS) を、臨床研究チームの支援の元に効率的に実施できた。

その中間成績は臨床現場に役立つエビデンスを生み出しつつあり、すでに多くの国際誌で報告され、国際的注目を集めている。今後も引き続き多くの成果が期待される。

JDCS はわが国の多くの糖尿病専門医・患者ならびに臨床研究チームを始めとする関係者の長年の努力の賜物である。今回確立されたデータベースは、今後のさらに詳細な解析が可能であり、日本人（東アジア人）糖尿病のエビデンスを確立することを通じて、わが国の将来の糖尿病診療に大きく貢献することが期待される。

このような大規模臨床研究は、すでに日常の診療業務に忙殺される医師のみでは遂行不可能である。また内容的にも複雑化しているため、薬剤師、臨床検査技師、保健師、管理栄養士、生物統計学専門家などコメディカルスタッフとの協力関係抜きの実施は考えられない。今回の臨床研究チームは、この分野の充実に向けて、将来のモデルとなるものと期待される。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Hideki I, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group. 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.
2. Sone H, Yamada N, Mizuno S, Ohashi Y, Ishibashi S, Yamazaki Y. Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients

- with diabetes. *Am J Med* 117:711-2, 2004
3. Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N. Alcohol Use and Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 141:408-9, 2004
 4. Sone H, Mizuno S, Ohashi Y, Yamada N. Type 2 diabetes prevalence in Asian subjects. Response to McNeely and Boyko. *Diabetes Care* 27: 1251-1252, 2004
 5. Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363: 248-249, 2004
 6. Sone H, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Still a Chance for Diabetes Education. *Horm Metab Res* 35: 334-335, 2003.
 7. Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361: 85, 2003
 8. Sone H, Ito H, Saito Y, Yamashita H, Ishibashi S, Katayama S, Abe R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N., Japan Diabetes Complication Study Group. The Long-Term Effects of Self-Management Education For Patients with Type 2 Diabetes on Glycemic Control. *Diabetes Care* 25: 2115-2116, 2002
 9. Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCStudy Group. Effects of Lifestyle Modifications on Patients with Type 2 Diabetes: The Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Study Design, Baseline Analysis and Three Year-Interim Report. *Horm Meta Res* 34:509-15, 2002

表1 強化治療群の新治療目標

下記のすべてを達成するように、主治医による強化治療を実施する。

- ① HbA_{1c} : 6.5%未満
- ② BMI : 22 kg/m²未満
- ③ 血圧 : 130 mmHg 未満/80 mmHg 未満 [目標値に達しない場合は、ARB または ACE-I (またはその両方) を用いる]
- ④ 血清脂質 : LDL コレステロール < 100 mg/dl (血清総コレステロール < 180 mg/dl) [目標値に達しない場合は、スーパースタチンの中でも できるだけピタバスタチン (リバロ™) を用いる] (治療薬剤を統一する必要がある)
- ⑤ 可能な限り抗血小板療法

表2 日本および欧米の糖尿病患者におけるアルコール摂取と心血管合併症の関係

	Howard, et al. (2004)	JDCS (/1000人年) (文献3より)	
	冠動脈疾患	冠動脈疾患	脳卒中
飲酒なし	100%	7.3	6.5
38gエタノール(=日本酒1.5合)までの飲酒	45-66%	9.1	7.6
それ以上の飲酒	14%	8.7	12.9*

表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）（文献2より引用）

	JDCS (登録時)	MGH Revere Health Care Center
患者数 [男性の比率%]	2205 [55]	128 [39]
年齢 (歳)	59 ± 7	66 ± 12
HbA _{1c} (%)	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

表4 本臨床研究チームが携わったこれまでの治験の例（未報告のものもあるため、概要のみ表示）

- (1) 2型糖尿病患者におけるビッグアナイド薬とインスリン抵抗性改善薬の効果比較に関する臨床試験
- (2) 2型糖尿病患者におけるカルシウム拮抗薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬の効果比較に関する臨床試験
- (3) 2型糖尿病患者におけるスタチン系薬とフィブラート系薬の効果比較に関する臨床試験
- (4) 1型糖尿病患者に対する α グルコシダーゼ阻害薬の効果に関する臨床試験
- (5) 肥満2型糖尿病患者における超低カロリーフォーミュラ食品と通常食の比較試験
- (6) 2型糖尿病患者における各種インスリン混合製剤の効果に関する比較試験
- (7) 2型糖尿病患者における速効性インスリン分泌刺激薬と α グルコシダーゼ阻害薬の使い分けに関する比較試験
- (8) MRFACT STUDY（糖尿病における動脈硬化対策のための多項目危険因子能動的及び積極的コントロール）
- (9) 厚生労働科学研究/難治性疾患克服研究事業 原発性高脂血症に関する調査研究におけるデータ収集と整理
- (10) 長寿科学総合研究 高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模介入研究におけるデータ収集と整理

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada Y, Japan Diabetes Complication Study 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	<i>Diabetes Care</i>	29(1)	145-147,	2006
Sone H, Tanaka S, Ohashi Y, Yamada N,	Cut points of Waist Circumference	<i>Diabetes Care</i>	29(5)	1188-9,	2006

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

HIROHITO SONE, MD, PHD, FACP¹
SACHIKO TANAKA, PHD²
SHUN ISHIBASHI, MD, PHD³
YOSHIMITSU YAMASAKI, MD, PHD⁴
SHINICHI OIKAWA, MD, PHD⁵
HIDEKI ITO, MD, PHD⁶

YASUSHI SAITO, MD, PHD⁷
YASUO OHASHI, PHD⁸
YASUO ARANUMA, MD, PHD⁹
NOBUHIRO YAMADA, MD, PHD¹
FOR THE JAPAN DIABETES COMPLICATIONS
STUDY (JDCS) GROUP*

We previously reported (1) the limited clinical significance for Japanese diabetic patients of the widely used World Health Organization (WHO) (2) and National Cholesterol Education Program (NCEP) (3) definitions of metabolic syndrome and suggested that an international definition of metabolic syndrome that was applicable regardless of ethnicity was necessary (1).

Recently, the International Diabetes Federation published a long-awaited new worldwide definition of metabolic syndrome (4) that is intended to be applicable to various ethnic groups. The new definition is similar to the NCEP definition (3) but has several important differences. Notably, most components of the new definition now include subjects who are receiving specific treatments for the abnormalities that comprise metabolic

syndrome. Also, central obesity (defined by waist circumference with ethnic modification in its thresholds) has become a mandatory component in the new definition. In this report, we evaluated the predictive power of the new international definition for cardiovascular disease (CVD), as compared with that of previous definitions, in Japanese diabetic patients.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

— The Japan Diabetes Complications Study (JDCS) has been described in detail elsewhere (1,5). The same dataset was used for evaluation so that the new definition of metabolic syndrome could be directly compared with the WHO and NCEP definitions (1–4). A total of 1,424 Japanese patients (771 men and 653 women, age 58.4 ± 7.4 years [means \pm SD]) with previously diagnosed

type 2 diabetes but without known CVD were followed for 8 years for coronary heart disease (CHD) and stroke events. Fatal and nonfatal CHD and stroke were defined as previously reported (1). The new International Diabetes Federation definition (4) was used with a recommended ethnic modification for Japanese subjects in relation to waist circumference (men ≥ 85 cm, women ≥ 90 cm). Since all of the subjects had diabetes, metabolic syndrome diagnosis was made in patients who met criteria for central obesity plus one or more of the following: increased triglycerides, increased blood pressure, or reduced HDL cholesterol (see Table 1 for detailed thresholds). Incidence rates in the two groups (with and without metabolic syndrome) were estimated under the Poisson assumption using person-year methods. Cox regression analysis was used to calculate the age-adjusted hazard ratio (HR) and 95% CI of metabolic syndrome risk factors with CHD, stroke, or both. The SAS software package (version 8.0; SAS Institute, Cary, NC) was used for all analyses. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS — At baseline, the prevalence of metabolic syndrome, using the new definition (Table 1), was notably lower, especially in female patients, than the prevalence under the WHO (2) and NCEP (3) definitions, which was $\sim 50\%$ on average (1). Diabetes duration in patients with (9.9 ± 6.9 years) or without (10.7 ± 7.3 years) metabolic syndrome did not differ significantly ($P = 0.07$). The proportion of patients that met the central obesity criterion (an essential component of the new definition) was 36.7% for men and 9.7% for women, such that 87% of men and 95% of women with central obesity had metabolic syndrome.

The incidence (per 1,000 patient-years) of CHD (13.5 [with metabolic syn-

From the ¹Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, Japan; the ²Statistics and Cancer Control Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan; the ³Department of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical College, Tochigi, Japan; the ⁴Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; the ⁵Department of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; the ⁶Tama-Hokubu Medical Center, Tokyo, Japan; the ⁷Department of Internal Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan; the ⁸Department of Biostatistic, Epidemiology and Preventive Health Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan; and ⁹The Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation, Tokyo, Japan.

Address correspondence and reprint requests to Nobuhiro Yamada, MD, PhD, 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 20 July 2005 and accepted in revised form 24 September 2005.

*Members of the JDCS Study Group have been listed previously (1).

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; JDCS, Japan Diabetes Complications Study; NCEP, National Cholesterol Education Program; WHO, World Health Organization.

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.

Table 1—Patient prevalence at baseline, age-adjusted HRs with 95% CIs, and incidence of CHD, stroke, or both in 1,424 Japanese patients with type 2 diabetes (771 men and 653 women) according to individual cardiovascular risk factors comprising the metabolic syndrome as defined by the International Diabetes Federation (b, c, and d include specific treatment for each abnormality)

	Prevalence at baseline (%)		HR for CHD		HR for stroke		HR for CHD and/or stroke	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
	a) Waist circumference ≥ 85 cm (men), ≥ 90 cm (women)	36.7	9.7	1.68 (0.92–3.08)	1.13 (0.26–4.86)	0.91 (0.44–1.86)	1.11 (0.31–4.05)	1.32 (0.83–2.10)
b) Triglycerides ≥ 150 mg/dl	26.5	23.4	2.93 (1.55–5.53)	2.03 (0.81–5.04)	1.10 (0.51–2.36)	0.59 (0.20–1.78)	1.96 (1.21–3.19)	1.13 (0.56–2.26)
c) HDL cholesterol < 40 mg/dl (men), < 50 mg/dl (women)	19.3	36.3	1.82 (0.94–3.54)	1.48 (0.63–3.49)	0.99 (0.41–2.40)	1.34 (0.61–2.94)	1.53 (0.90–2.61)	1.34 (0.74–2.40)
d) SBP ≥ 130 mmHg or DBP ≥ 85 mmHg	64.1	68.8	1.04 (0.53–2.01)	1.05 (0.39–2.84)	2.08 (0.90–4.82)	1.63 (0.60–4.37)	1.29 (0.77–2.17)	1.29 (0.64–2.59)
a plus one or more of b, c, or d	32.0	9.2	1.72 (0.94–3.15)	1.15 (0.27–4.90)	1.14 (0.56–2.34)	1.13 (0.31–4.11)	1.47 (0.91–2.35)	1.14 (0.44–3.01)

DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

drome] vs. 8.1 [without metabolic syndrome] in men; 5.8 vs. 5.5 in women) or stroke (8.1 vs. 7.5 in men; 8.8 vs. 7.0 in women) did not differ significantly between subjects with or without metabolic syndrome. Age-adjusted HRs were calculated to determine whether the new metabolic syndrome definition or its components could predict cardiovascular events (Table 1). Patients diagnosed as having metabolic syndrome, even when subgrouped by therapeutic contents (oral hypoglycemic agents or insulin use), did not show significantly raised HRs for CHD, stroke, or both compared with subjects without metabolic syndrome. However, male patients with raised triglyceride levels and/or having specific treatment for this condition had a significantly increased risk of CHD (HR 2.93, $P < 0.001$) and combined CHD and stroke (1.96, $P = 0.006$), regardless of whether they had metabolic syndrome (Table 1).

CONCLUSIONS— Our previous analysis (1) showed that HRs for CVD in patients with WHO-defined metabolic syndrome were significantly elevated compared with HRs in subjects without metabolic syndrome (although the HR for CHD in male patients was not elevated). Diagnosis of metabolic syndrome by the NCEP definition was less predictive but still associated with a significantly elevated HR for CHD in male patients. However, metabolic syndrome diagnosis by the new definition was not predictive for CVD in either male or female patients in the same prospective setting. Therefore, the new definition did not improve the prediction of adverse cardiovascular events, and its clinical usefulness in Japanese diabetic patients is rather less than that of the existing definitions or of hypertriglyceridemia alone in male patients.

The indispensability of central obesity to the new definition was a major cause of the decrease in the prevalence of metabolic syndrome observed using the new definition. The fact that most patients with central obesity were classified as having metabolic syndrome revealed that metabolic syndrome diagnosis by the new definition was highly dependent on waist circumference when applied to Japanese diabetic subjects. It also denoted that most patients with central obesity had at least one other cardiovascular risk factor, suggesting a close relationship between central obesity and other cardiovascular risk factors. However, this

combination was not necessarily associated with an increased risk of CVD in our patients. This latter observation led us to further evaluate the significance of waist circumference in our patients by modifying the threshold within the 65- and 105-cm range and recalculating the HRs. Interestingly, we could not find any thresholds associated with significantly elevated HRs for cardiovascular events in either male or female subjects (data not shown). Therefore, the new definition's lower prediction power for CVD seemed to be derived from the indispensability of the waist circumference component.

To date, prospective trials examining the significance of metabolic syndrome as a predictor of CVD in diabetic patients (1,6–9) have been inadequate (10,11). Many important issues remain to be resolved. 1) Is the new definition of metabolic syndrome a good predictor of CVD in diabetic patients of differing ethnicities (12)? 2) Are there any other combinations of components (or different thresholds) that are better predictors of CVD in Asian diabetic patients (13–15)? 3) Is the concept of metabolic syndrome truly applicable or relevant to diabetic patients in general? Investigations of these issues would aid the screening of diabetic patients at especially high risk of CVD, as well as inform and direct ethnic group-specific management of diabetes (16–19).

Acknowledgments— The JDCS was financially supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

References

1. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: 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
2. World Health Organization: *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Geneva, World Health Org., 1999
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults

- (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486–2497, 2001
4. The International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome [article online], 2005. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_metasyndrome_definition.pdf. Accessed 10 July 2005
 5. Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, the JD Study Group: Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* 34:509–515, 2002
 6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683–689, 2001
 7. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julian B, Portilla Cordoba DP: Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev Esp Cardiol* 57:507–513, 2004 [article in Spanish]
 8. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M: Metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 21:52–58, 2004
 9. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargerò G, Ferrero S, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P: Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 27:2689–2694, 2004
 10. Ford ES: Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 28:1769–1778, 2005
 11. Reynolds K, Muntner P, Fonseca V: Metabolic syndrome: underrated or underdiagnosed? *Diabetes Care* 28:1831–1832, 2005
 12. Jorgensen ME, Borch-Johnsen K: The metabolic syndrome: is one global definition possible? *Diabet Med* 21:1064–1065, 2004
 13. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES: Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 27:1182–1186, 2004
 14. Mandavilli A, Cyranoski D: Asia's big problem. *Nat Med* 10:325–327, 2004
 15. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW, Kannel WB, Zhao D: Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 291:2591–2599, 2004
 16. Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, the Japan Diabetes Complication Study Group: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients (Letter). *Lancet* 361:85, 2003
 17. Sone H, Yamada N, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y: Alcohol use and diabetes mellitus (Letter). *Ann Intern Med* 141:408–409, 2004
 18. Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, the Japan Diabetes Complications Study Group: Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes (Letter). *Lancet* 363:248–249, 2004
 19. Sone H, Mizuno S, Yamada N: Vascular risk factors and diabetic neuropathy (Letter). *N Engl J Med* 352:1925–1927, 2005

Ischemia Imaging and Plaque Imaging in Diabetes: Complementary Tools to Improve Cardiovascular Risk Management

Response to Rutter and Nesto

We read with interest the letter by Rutter and Nesto (1) in reply to our review article; however, we believe we had already addressed several, if not all, of the concerns they express. In fact, we made the following statements in our study. 1) "Our goal was to verify whether existing data support the use of these techniques (ischemia and atherosclerosis imaging) in isolation or as complementary tools for improved risk prediction" (not necessarily management!). 2) "Continued research will be needed to confirm that the integration of several imaging modalities improves clinical outcome in a cost effective manner." 3) "Figure 1 is an algorithm with... an attempt to integrate ischemia and atherosclerosis imaging... based on personal opinion." 4) "Whether all asymptomatic diabetic patients should be tested remains debatable and unlikely to be financially affordable for society. To make asymptomatic screening more affordable at least one of the following conditions should be present..."

The tone of our writing was more one of hope for improvement in risk assessment than a call for unnecessary expenditure. Unfortunately, the prevailing argument used by Drs. Rutter and Nesto, that atherosclerosis imaging leads to unnecessary invasive diagnostic and interventional procedures, is a bit trite and not supported by substantial literature. On the contrary, some of us have shown that the performance of calcium screening in symptomatic patients at low-intermediate pretest probability of disease reduces the rate of normal cardiac catheterizations (hence unnecessary) and increases the number of "necessary" procedures, with a net 30–35% saving compared with a traditional diagnostic pathway (2). It was far from our intention to instruct physicians on doing unnecessary procedures; it was our desire to educate the readers as to what is currently known regarding coro-

nary artery disease imaging in diabetes. The summary is that ischemia imaging is useful in some subgroups of diabetic patients, but it fails to completely define risk in a sizable portion of individuals and for any prolonged period of time. The enormous burden of disease inherent in diabetes deserves, therefore, better risk assessment. Evidence is accumulating that atherosclerosis imaging may help this task progress. Large amounts of calcium or an increased intima-media thickness actually adds useful prognostic information in diabetes (3,4), and absence of calcium is a good marker of low risk in diabetic and nondiabetic patients alike (3). Our appeal is for a conscientious application of imaging techniques while we learn more about their risk and benefit, as we use them daily.

PAOLO RAGGI, MD¹
ANTONIO BELLASI, MD^{1,2}
CARLO RATTI, MD³

From the ¹Division of Cardiology, Emory University, Atlanta, Georgia; the ²Department of Nephrology, Ospedale San Paolo, Milan, Italy and University of Milan, Milan, Italy; and the ³Division of Cardiology, University of Modena, Modena, Italy.

Address correspondence to Paolo Raggi, MD, Division of Cardiology, Emory University, 1365 Clifton Rd. NE, Suite AT-504, Atlanta, GA 30322. E-mail: praggi@excite.com.

DOI: 10.2337/dc06-0352

© 2006 by the American Diabetes Association.

.....

References

1. Rutter MK, Nesto RW: Ischemia imaging and plaque imaging in diabetes: complementary tools to improve cardiovascular risk management (Letter). *Diabetes Care* 29:1187, 2006
2. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ, Patterson RE: Evaluation of chest pain in patients with low to intermediate pre-test probability of coronary artery disease by electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 85:283–288, 2000
3. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ: Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 43:1663–1669, 2004
4. Bernard S, Serusclat A, Targe F, Charriere S, Roth O, Beaune J, Berthezene F, Moulin P: Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 28:1158–1162, 2005

Cut Points of Waist Circumference

Response to Sone and Colleagues

Sone and colleagues (1,2) adopted Japanese criteria of abdominal obesity (waist circumference ≥ 85 cm in men and ≥ 90 cm in women) for the diagnosis of metabolic syndrome. These Japanese criteria of abdominal obesity were proposed by the Examination Committee of Criteria for Obesity Disease in Japan set up by the Japan Society for the Study of Obesity (3). They proposed waist circumferences of 85 cm in men and 90 cm in women as equivalent values for visceral fat area (VFA) of 100 cm². However, these cut points of waist circumference resulted from the inappropriate presupposition that VFA is linearly proportional to waist circumference. They determined the values by linear regression lines without revealing the sensitivities and specificities of these cut points. In fact, the dots in their VFA–waist circumference graphs were not scattered along linear lines, though VFA and waist circumference correlated well (3). If they had determined the cut points of waist circumference by receiver operating characteristic curves as they did to determine the cut points of BMI and VFA and determined the cut points of VFA separately by sex, the cut points of waist circumference might have been equivalent to Asian criteria (≥ 90 cm in men and ≥ 80 cm in women). For example, Shiwaku et al. (4) reported that optimal cut points of waist circumference were 82 cm for men and 73 cm for women in Japan. If the Examination Committee calculated areas under receiver operating characteristic curves, waist circumference might reveal to be a poor discriminator of VFA especially in women. After all, waist circumference is a marker of abdominal (central) obesity not of visceral obesity, which is assessed by VFA using computer tomography scanning, exposing subjects to X-ray irradiation. Therefore, Sone et al. should reanalyze their data using Asian criteria of waist circumference (≥ 90 cm in men and ≥ 80 cm in women) before reaching conclusions on the prognostic significance of metabolic syndrome defined with both National Cholesterol Education Panel (1) and International Diabetes Federation (2) criteria in Asian diabetic patients.

Eiji ODA, MD

From the Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Yoshida Hospital, Yoshida, Nishikanbara, Niigata, Japan.

Address correspondence to Eiji Oda, MD, Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Yoshida Hospital, Yoshida, Nishikanbara, Niigata, 959-0242, Japan. E-mail: ijie@venus.sannet.ne.jp.
DOI: 10.2337/dc06-0146

© 2006 by the American Diabetes Association.

References

1. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, the Japan Diabetes Complications Study: 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
2. Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, the Japan Diabetes Complications Study 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* 29:145–147, 2006
3. The Examination Committee of Criteria for “Obesity Disease” in Japan, Japan Society for the Study of Diabetes: New criteria for “Obesity Disease” in Japan. *Circ J* 66:987–992, 2002
4. Shiwaku K, Anuurad E, Enkhmaa B, Nogi A, Kitajima K, Yamasaki M, Yoneyama T, Oyunsuren T, Yamane Y: Predictive values of anthropometric measurements for multiple metabolic disorders in Asian populations. *Diabetes Res Clin Pract* 69:52–62, 2005

Cut Points of Waist Circumference

Response to Oda

We are grateful for Dr. Oda’s comments (1) on our recent reports (2,3) regarding the utility of waist circumference cutoff values in clinical risk assessments for cardiovascular disease. We agree with his point that the current Japanese criteria for abdominal obesity (85 cm for men and 90 cm for women in waist circumference) (4) are problematical, notwithstanding their adoption by the International Diabetes

Federation (IDF) (5) and the American Heart Association (AHA) (revised version by the National Cholesterol Education Program [NCEP]) (6) in their definitions of metabolic syndrome.

We recalculated the risk of metabolic syndrome, as defined by the IDF and the NCEP, for cardiovascular events applying the Asian cutoff for waist circumference (90 cm for men and 80 cm for women) (7) and found that the hazard ratio (HR) of metabolic syndrome in female diabetic patients improved to some extent but that waist circumference alone was still not predictive for cardiovascular disease. In female patients, the HR of NCEP–metabolic syndrome for stroke improved to become significant (2.68 [95% CI 1.20–5.97]), and the HR of NCEP–metabolic syndrome and IDF–metabolic syndrome for combined cardiovascular events (either of coronary heart disease or stroke) also improved to become significant (2.02 [1.13–3.62] and 1.91 [1.07–3.42], respectively) using the Asian waist cutoff. The HRs for male patients did not change significantly under this modification. Consequently, modifying the IDF and the NCEP definitions by substituting the Japanese for the Asian cutoff value significantly improved the prognostic implications for female Japanese patients with type 2 diabetes, although it is notable that the HRs were still lower than those obtained using the World Health Organization definition (3).

An important limitation to the waist cutoff data (both Japanese [4] and Asian [7]) is that the values were determined from cross-sectional observations rather than from prospective cohort studies. Before undertaking any further discussions on the most appropriate cutoff value for waist circumference, further large-scale prospective studies are necessary to determine whether waist circumference per se is in fact a significant risk factor for cardiovascular events and/or mortality in East Asian diabetic and nondiabetic populations.

HIROHITO SONE, MD, PHD, FACP¹
SACHIKO TANAKA, PHD²
YASUO OHASHI, PHD³
NOBUHIRO YAMADA, MD, PHD¹

From the ¹Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, Japan; the ²Statistics and Cancer Control Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan; and the ³Department of Biostatistic, Epidemi-

ology and Preventive Health Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

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

DOI: 10.2337/dc06-0329

© 2006 by the American Diabetes Association.

References

1. Oda E: Cut points of waist circumference (Letter). *Diabetes Care* 29:1188–1189, 2006
2. Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, 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* 29:145–147, 2006
3. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, the Japan Diabetes Complications Study: 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
4. Examination Committee of Criteria for “Obesity Disease” in Japan, Japan Society for the Study of Obesity: new criteria for “obesity disease” in Japan. *Circ J* 66:987–992, 2002
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059–1062, 2005
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F, the American Heart Association, the National Heart, Lung, and Blood Institute: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735–2752, 2005
7. World Health Organization (WHO)/International Association of the Study of Obesity (IASO)/the International Obesity Task Force (IOTF): The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment [article online], 2000. Available from http://www.diabetes.com.au/pdf/obesity_report.pdf. Accessed 1 February 2006