

on the foot, vibration perception was regarded as compromised. Autonomic function was evaluated by measuring the coefficient of variation of the R-R interval (CV_{R-R}) during deep breathing monitored on an electrocardiogram. The patients were also classified as current smokers or nonsmokers. Nonsmokers were defined as not having consumed tobacco for at least the previous 3 years.

An MRI scanner at 1.5-Tesla (Signa Horizon-LX; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) was used at entry and at endpoint of the study for the following experimental protocols as previously described [22]. Briefly, after at least 15 min of rest, all patients were evaluated in the supine position in a temperature-controlled room at 25 °C. To set up the individual flow analysis, the popliteal artery was depicted by 2D time-of-flight magnetic resonance angiography. A single slice with 5-mm thickness at the popliteal artery was oriented perpendicular to the flow direction, and flow data throughout the cardiac cycle were obtained using 2D cine-PC MRI with 80-cm/s velocity encoding triggered by peripheral gating. Heart rate was monitored by peripheral gating. Flow data were analysed on an Advantage Windows version 3.1 workstation (GE Medical Systems; Milwaukee, WI, USA) to determine direction and velocity through the cardiac cycle. The instantaneous flow volumes at 16 equally spaced time points through the cardiac cycle were calculated from the individual velocity images by integrating the velocity across the area of the vessel. The resultant 16 flow volumes allowed assessment of flow variations during the cardiac cycle. Total flow volume was calculated from the integration of the waveform. A resistive index, which associates with peripheral vascular resistance to blood flow, has been defined as $(A-B)/A$, where A is the systolic peak velocity and B is the end-diastolic velocity. The resistive index was calculated from the 16 velocity images originally obtained.

Statistical evaluation was performed on SPSS software version 11.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Comparison between the two groups was performed using the unpaired student's *t*-test. Paired *t*-test was used to compare two sets of paired observations. The chi-square test for two-by-two contingency tables was used to compare frequencies between the groups. Simple linear regression analyses were performed to clarify the associations among glycaemic control and vascular parameters. To investigate the clinical variables determining blood flow in lower-leg arteries, we performed stepwise multiple regression analysis of the relation between change per year in total flow volume and nine possible risk factors for atherosclerosis (age, gender, duration of diabetes, smoking habit at entry and mean values of HbA_{1c} , TC, HDL-C, sBP, and dBP during the study) and three vascular parameters (change per year in ABI, baPWV and resistive index), three parameters of diabetic microangiopathy (retinopathy, nephropathy and neuropathy at entry) and use of three medications (insulin, statins and RAS inhibitors at entry) in diabetic patients. The *F* value was set at 4.0 at each step. Values are expressed as means \pm SD. *P* values less than 0.05 were considered to be statistically significant.

Results



All subjects at baseline

Clinical characteristics and vascular parameters of all subjects at entry are summarized in Table 1. There were no significant differences between diabetic patients and nondiabetic subjects in prevalence of male gender, age, body mass index (BMI), TC, dBP, smoking status, or ABI. However, the diabetic patients had higher HbA_{1c} ($p < 0.0001$), sBP ($p = 0.0008$), and baPWV ($p < 0.0001$) and lower HDL-C ($p = 0.0336$) and CV_{R-R} ($p < 0.0001$) than those of the nondiabetic subjects. Arterial waveforms at baseline are shown in Figure 1. Nondiabetic subjects (Figure 1A) showed a typically triphasic waveform, which was clearly separated into systolic, early diastolic, and late diastolic phases during the cardiac cycle. However, the diabetic patients (Figure 1B) showed a lower late diastolic flow component than that in the nondiabetic subjects. Quantitative blood flow measurements showed no significant differences in heart rate, systolic forward flow, and early diastolic flow reversal between the groups. However, compared with those in nondiabetic subjects, diabetic patients had a higher resistive index ($p < 0.0001$) and lower total ($p = 0.0044$) and late diastolic ($p < 0.0001$) flow volumes.

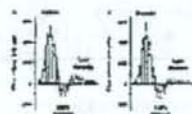


Figure 1. Arterial waveforms at the popliteal artery in nondiabetic subjects (A) and diabetic patients with normal ankle-brachial index (B) at baseline are shown. Instantaneous flow volumes at 16 equally spaced time points through the cardiac cycle are reconstructed. Data are means \pm SD [Normal View 11K] Magnified View 29K]

Table 1. Clinical characteristics and vascular parameters in all subjects at baseline

Group Number	Nondiabetic subjects 38	Diabetic patients 45	<i>p</i> -value
Male gender (%)	19 (50.0)	22 (48.9)	>0.9999
Age (years)	59.4 \pm 6.4	59.7 \pm 6.5	0.8658
BMI (kg/m ²)	22.7 \pm 1.7	23.0 \pm 4.6	0.7439
Duration of diabetes (years)	-	14.3 \pm 8.9	-
Treatment (diet/OHD/insulin)	-	1/16/28	-
			<0.0001

HbA _{1c} (%)	4.7 7 0.5	8.2 7 1.0	
TC (mmol/L)	4.92 7 0.58	4.84 7 0.87	0.6192
HDL-C (mmol/L)	1.44 7 0.43	1.26 7 0.35	0.0336
Statins (%)	-	18 (40.0)	-
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	122 7 7	132 7 17	0.0008
Diastolic	76 7 7	72 7 10	0.1008
ACEI or ARB (%)	-	22 (48.9)	-
Smokers (%)	15 (39.5)	17 (37.8)	>0.9999
Retinopathy (%)	-	23 (51.1)	-
Micro- and macroalbuminuria (%)	-	18 (40.0)	-
Neuropathy (%)	-	20 (44.4)	-
CV _{R-R} (%)	3.31 7 1.07	2.28 7 1.02	<0.0001
ABI	1.12 7 0.09	1.13 7 0.07	0.4280
baPWV (cm/s)	1297 7 112	1691 7 317	<0.0001
Heart rate (bpm)	71 7 9	70 7 10	0.7639
Flow volume (mL/min)			
Total	90.2 7 17.9	77.2 7 22.0	0.0044
Systolic	84.5 7 15.8	82.6 7 18.0	0.6171
Early diastolic	-10.9 7 7.6	-13.1 7 10.6	0.2876
Late diastolic	16.7 7 6.5	7.7 7 8.3	<0.0001
Resistive index	0.971 7 0.024	1.013 7 0.039	<0.0001

Data are expressed as n (%) or means 7 SD. OHD, oral hypoglycaemic drug.

Risk factors

To clarify the risk factors for impaired peripheral circulation in lower-leg arteries in diabetic patients, clinical characteristics and vascular parameters at entry and at endpoint were compared, as shown in Table 2. At endpoint, 25 of the 45 (56%) diabetic patients showed decreased blood flow, and the remaining diabetic patients showed increased blood flow compared to baseline, resulting in similar blood flow at entry and endpoint. There were no significant differences in patients taking insulin, TC, HDL-C, statins, sBP, dBP, ACEI or ARB, prevalence of smokers, retinopathy, micro- and macroalbuminuria, or neuropathy, CV_{R-R}, ABI, heart rate or resistive index between entry and endpoint. However, at endpoint, BMI ($p = 0.0108$) and baPWV ($p = 0.0464$) were higher and HbA_{1c} ($p = 0.0057$) was lower than at baseline. To investigate the clinical variables determining blood flow in the lower-leg arteries, we performed stepwise multiple regression analysis of the relation between change per year in total flow volume and nine possible risk factors for atherosclerosis (age, gender, duration of diabetes, smoking habit at entry and mean values of HbA_{1c}, TC, HDL-C, sBP, and dBP during the study) and three vascular parameters (change per year in ABI, baPWV and resistive index), three parameters of diabetic microangiopathy (retinopathy, nephropathy and neuropathy at entry) and three medications (insulin, statins and RAS inhibitors at entry) in diabetic patients. Duration of diabetes at entry (β value = -0.183; F value = 4.281), mean values of HbA_{1c} during the study (β value = -6.083; F value = 22.072), use of RAS inhibitors at entry (β value = 4.602; F value = 8.413) and change per year in resistive index (β value = -348.777; F value = 29.944) were identified as significant independent variables determining change per year in blood flow ($r^2 = 0.733$, $p < 0.0001$) in diabetic patients.

Table 2. Clinical characteristics and vascular parameters in diabetic patients at entry and at endpoint

	At entry	At endpoint	p -value
BMI (kg/m ²)	23.0 7 4.6	24.2 7 3.2	0.0108
Treatment (diet/OHD/insulin)	1/16/28	0/10/35	0.2057
HbA _{1c} (%)	8.2 7 0.9	7.6 7 0.9	0.0057
TC (mmol/L)	4.84 7 0.86	4.98 7 0.70	0.2362
HDL-C (mmol/L)	1.26 7 0.35	1.27 7 0.33	0.6994
Statins (%)	18 (40.0)	21 (46.7)	0.6705
Blood pressure (mmHg)			

Systolic	132.7 ± 17	135.7 ± 16	0.3822
Diastolic	73.7 ± 10	71.7 ± 11	0.4469
ACEI or ARB (%)	22 (48.9)	23 (51.1)	>0.9999
Smokers (%)	17 (37.8)	14 (31.1)	0.6573
Retinopathy (%)	23 (51.1)	29 (64.4)	0.2859
Micro- and macroalbuminuria (%)	18 (40.0)	25 (55.6)	0.2055
Neuropathy (%)	20 (44.4)	23 (51.1)	0.6730
CV _{R-R} (%)	2.28 ± 1.01	2.42 ± 1.14	0.3459
ABI	1.13 ± 0.07	1.15 ± 0.09	0.1179
baPWV (cm/s)	1591 ± 731.4	1758 ± 731.5	0.0464
Heart rate (bpm)	70 ± 10	72 ± 11	0.4800
Flow volume (mL/min)			
Total	77.2 ± 21.7	82.1 ± 29.5	0.3221
Systolic	82.6 ± 17.8	88.3 ± 25.3	0.1510
Early diastolic	-13.1 ± 10.4	-12.9 ± 9.6	0.9085
Late diastolic	7.7 ± 8.2	6.7 ± 8.7	0.4551
Resistive index	1.013 ± 0.039	1.013 ± 0.045	0.9857

Data are expressed as *n* (%) or means ± SD. OHD, oral hypoglycaemic drugs.

Peripheral circulation

To clarify the associations among vascular parameters, simple linear regression analyses were performed as shown in Figure 2. Change per year in total flow volume was negatively correlated with those in both baPWV ($p < 0.00001$) (Figure 2A) and resistive index ($p < 0.0001$) (Figure 2B). Furthermore, changes per year in baPWV and resistive index were positively correlated with each other ($p = 0.0004$) (Figure 2C). To clarify the associations of glycaemic control with vascular parameters, simple linear regression analyses were performed as shown in Figures 3 and 4. Change from baseline to endpoint in HbA_{1c} level was positively correlated with those in baPWV ($p = 0.0067$) (Figure 3A) and resistive index ($p = 0.0013$) (Figure 3B) and negatively with that in total flow volume ($p = 0.0008$) (Figure 3C). Mean HbA_{1c} during the study was positively correlated with changes per year in both baPWV ($p = 0.0022$) (Figure 4A) and resistive index ($p = 0.0014$) (Figure 4B) and negatively with that in total flow volume ($p < 0.0001$) (Figure 4C). The point where the line crosses the x-axis of mean HbA_{1c} during the study was 7.2% for baPWV, 7.3% for resistive index, and 7.8% for total flow volume, respectively.



Figure 2. Simple linear regression analyses among changes per year in total flow volume, brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and resistive index in diabetic patients with normal ankle-brachial index. A: total flow volume versus baPWV; B: total flow volume versus resistive index; C: baPWV versus resistive index [Normal View 14K | Magnified View 43K]



Figure 3. Simple linear regression analyses between change from baseline to endpoint in HbA_{1c} and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) (A), resistive index (B) and total flow volume (C) in diabetic patients with normal ankle-brachial index [Normal View 15K | Magnified View 43K]



Figure 4. Simple linear regression analyses of the association of mean HbA_{1c} during the study and changes per year in brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) (A), resistive index (B) and total flow volume (C) among diabetic patients with normal ankle-brachial index [Normal View 14K | Magnified View 39K]

Discussion



Consistent with our previous report [4], diabetic patients with normal ABI have higher arterial stiffness, greater peripheral vascular resistance, and lower total and late diastolic flow volumes in lower-leg arteries than those in nondiabetic subjects. Blood flow is negatively correlated with arterial stiffness and peripheral vascular resistance in diabetic patients. These results suggest that higher arterial stiffness and greater peripheral vascular resistance contribute to the insufficient blood flow in lower-leg arteries in diabetic patients even without PAOD. Measurement of transcutaneous oxygen tension at dorsal

foot reflects blood flow in lower extremities, and is used to assess limb ischaemia in diabetic patients. As we reported previously [22], when the diagnostic criterion for critical limb ischaemia in diabetic patients with transcutaneous oxygen tension of <50 mmHg at dorsal foot is used [23], 27% of diabetic patients have ischaemic limb even though they have no PAOD. There are important differences between elastic and muscular arteries, but arterial distensibility is impaired in both types in diabetic patients [24][25]. Endothelial dysfunction [5], gradual accumulation of advanced glycation end products in the vessel wall [6], increased intima-media thickness [7][8], and vascular calcification [9][10] are responsible for the development of arterial rigidity in diabetic patients. Large arteries including the aorta and its major branches are characterized by the elastic properties of the vessel wall, and act as blood supply reservoirs as well as carrying vessels [26]. When arterial elasticity is decreased, less blood can be stored in these arteries, resulting in a decrease in late diastolic flow volume. Concomitantly, the medium- and small-caliber arteries and arterioles, which have vascular smooth muscles in the vessel wall, act as resistance vessels regulating blood flow to the capillaries [26]. Biopsy specimen from subcutaneous fat reveals that diabetic patients have greater peripheral vascular resistance due to endothelial dysfunction [11] or structural alteration [12] in small resistance arteries.

In this study at endpoint, 56% of diabetic patients showed decreased blood flow, and the remaining diabetic patients showed increased blood flow compared to baseline, resulting in similar blood flows at entry and at endpoint. Stepwise multiple regression analysis revealed that duration of diabetes, glycaemic control, use of ACEI or ARB and peripheral vascular resistance are independent variables determining blood flow in the lower-leg arteries in diabetic patients. Higher arterial stiffness, greater peripheral vascular resistance, and lower blood flow in lower-leg arteries were associated with mean values of HbA_{1c} during the study in diabetic patients. These results indicate that long-term exposure to hyperglycaemia impairs blood flow in lower-leg arteries in diabetic patients without PAOD. The points where the lines cross the x-axis of mean HbA_{1c} during the study for arterial stiffness, peripheral vascular resistance, and blood flow in lower-leg arteries ranged from 7.2% to 7.8%, and these values are higher than the recommended glycaemic goal for HbA_{1c} level less than 7.0% [20]. Use of statins, ACEI or ARB ameliorates endothelial function in diabetic patients [16-18], while some studies suggest no effect of treatment with statins on endothelial function in diabetic patients [27][28]. Insulin stimulates synthesis of endothelial vasodilators and improves arterial function by decreasing large artery stiffness and increasing vasodilation of small resistance arteries [29], but these effects are attenuated in diabetic patients [30]. These results suggest that administration of ACEI or ARB might protect blood flow in lower-leg arteries against long-term hyperglycaemia and contribute to higher HbA_{1c} than the recommended glycaemic goal.

Among the limitations of this study, our treatment goals were higher than the recommended target goal of HbA_{1c} level less than 7.0%. Thus, administration of ACEI or ARB may have beneficial effects to protect blood flow in lower-leg arteries against long-term hyperglycaemia in diabetic patients. In addition, our blood sampling data include both overnight fasting and postprandial following occasional episodes of hypoglycaemia.

In conclusion, although our study is a retrospective study design, we have demonstrated for the first time that higher arterial stiffness, greater peripheral vascular resistance and lower blood flow in lower-leg arteries are associated with long-term hyperglycaemia in type 2 diabetic patients even without PAOD. Benefits of improved glycaemic control on blood flow in lower-leg arteries were observed at HbA_{1c} level less than 7.0%. Thus, our data support a recommended glycaemic goal for HbA_{1c} level less than 7.0%, with additional treatment suggested for individuals with HbA_{1c} level greater than 8.0%.

Conflict of interest



None declared.

REFERENCES



- Faglia E, Favales F, Quarantiello A, et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers. *Diabetes Care* 1998; 21: 625-630. Links
- American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3333-3341. Links
- Orchard TJ, Strandness DE Jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Heart Association and the American Diabetes Association 18-20 September 1992, New Orleans, Louisiana. *Diabetes Care* 1993; 16: 1199-1209. Links
- Suzuki E, Keshiwagi A, Nishio Y, et al. Increased arterial wall stiffness limits flow volume in the lower extremities in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 2107-2114. Links
- Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 567-574. Links
- Airaksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK, Ikäheimo MJ, Ahola K, Ryyhnen LJ. Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 942-945. Links
- Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M, et al. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes. Vessel wall properties in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1851-1857. Links
- Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects:

- predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000; 23: 1310-1315. Links
- 9 Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia* 1993; 36: 615-621. Links
 - 10 Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönkämaa T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 978-983. Links
 - 11 Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, et al. Endothelial dysfunction in small resistance arteries of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* 2001; 19: 913-919. Links
 - 12 Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 103: 1238-1244. Links
 - 13 Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294-2303. Links
 - 14 Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors JS, Lindblad LE, Jensen-Urstad MT. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose control in patients with IDDM. *Diabetes* 1996; 45: 1253-1258. Links
 - 15 Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517-538. Links
 - 16 Tan KC, Chow WS, Tam SC, Ai VH, Lam CH, Lam KS. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 563-568. Links
 - 17 O'Driscoll G, Green D, Maicrana A, Stanton K, Colreavy F, Taylor R. Improvement in endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1506-1511. Links
 - 18 Cheetham C, Collis J, O'Driscoll G, Stanton K, Taylor R, Green D. Losartan, an angiotensin type 1 receptor antagonist, improves endothelial function in non-insulin-dependent diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1461-1466. Links
 - 19 Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002; 25: 359-364. Links
 - 20 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2008. *Diabetes Care* 2008; 31: S12-S54. Links
 - 21 Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956-962. Links
 - 22 Suzuki E, Kashiwagi A, Nishio Y, et al. Usefulness of waveform analysis of popliteal artery in type II diabetic patients using gated magnetic resonance 2D-cine-PC imaging and ³¹P spectroscopy. *Diabetologia* 2000; 43: 1031-1038. Links
 - 23 Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 2002; 252: 225-232. Links
 - 24 Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Gamba PL, Palesi F, Mancini G. Progression of large artery structural and functional alterations in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 203-208. Links
 - 25 Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003; 107: 2089-2095. Links
 - 26 London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999; 138: 220-224. Links
 - 27 Economides PA, Caselli A, Tiani E, Khachdar L, Horton ES, Veves A. The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 740-747. Links
 - 28 van de Ree MA, Huisman MV, de Man FH, van der Vijver JC, Meinders AE, Blauw GJ. Impaired endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus and the lack of effect of simvastatin. *Cardiovasc Res* 2001; 52: 299-305. Links
 - 29 Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994; 94: 2511-2515. Links
 - 30 Tamminen M, Westerbacka J, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. Insulin-induced decreases in aortic wave reflection and central systolic pressure are impaired in Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2314-2319. Links

View Normal Image View List of Images

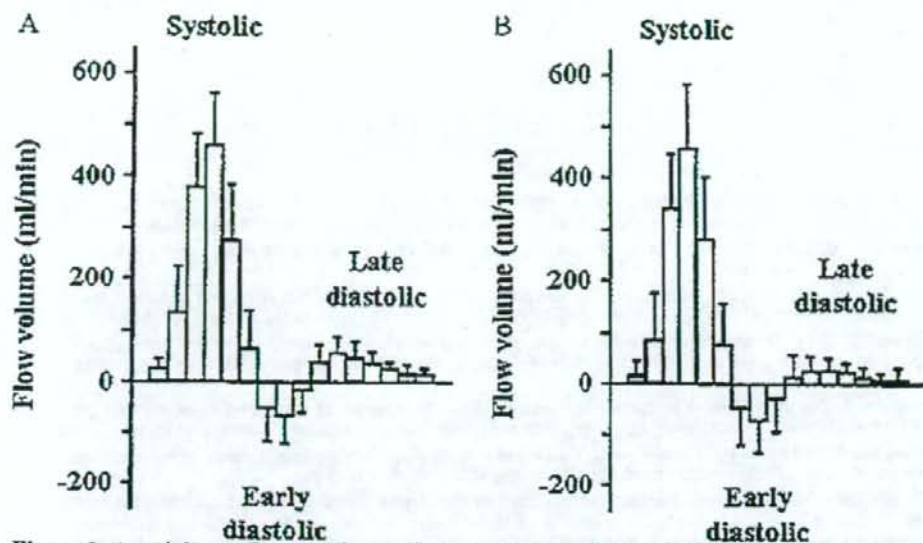


Figure 1. Arterial waveforms at the popliteal artery in nondiabetic subjects (A) and diabetic patients with normal ankle-brachial index (B) at baseline are shown. Instantaneous flow volumes at 16 equally spaced time points through the cardiac cycle are reconstructed. Data are means \pm 7 SD

View Normal Image View List of Images

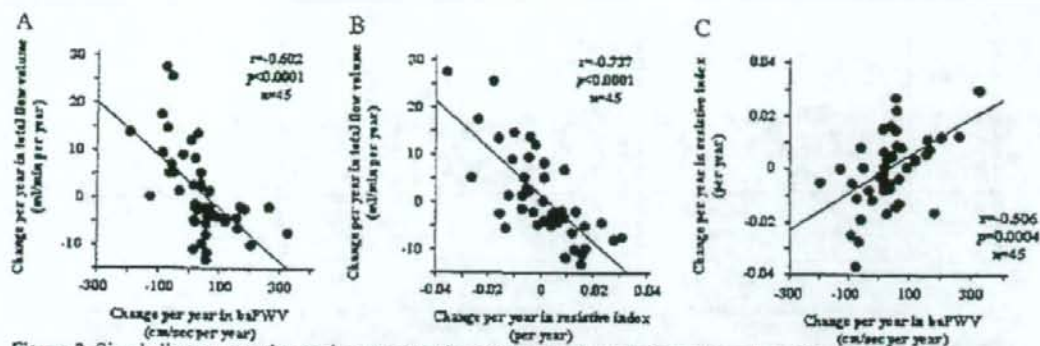


Figure 2. Simple linear regression analyses among changes per year in total flow volume, brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and resistive index in diabetic patients with normal ankle-brachial index. A: total flow volume versus baPWV; B: total flow volume versus resistive index; C: baPWV versus resistive index

View Normal Image View List of Images

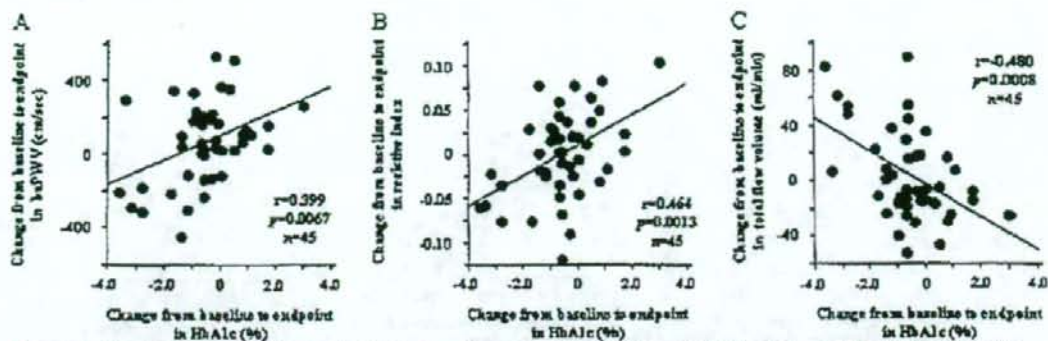


Figure 3. Simple linear regression analyses between change from baseline to endpoint in HbA_{1c} and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) (A), resistive index (B) and total flow volume (C) in diabetic patients with normal ankle-brachial index

View Normal Image View List of Images

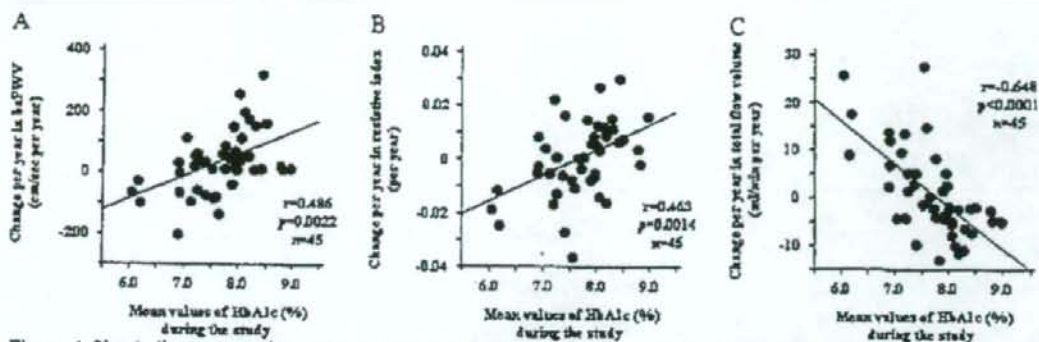


Figure 4. Simple linear regression analyses of the association of mean HbA_{1c} during the study and changes per year in brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) (A), resistive index (B) and total flow volume (C) among diabetic patients with normal ankle-brachial index



岐阜県医師会病診連携システムにおける、糖尿病病診連携サポートシステムの試作

山本眞由美^{1,3)}，川出靖彦^{4,5)}，戸谷理英子^{4,6)}，武田 純^{1,2)}，
梅本敬夫^{2,7)}，紀ノ定保臣^{2,3)}

(¹⁾ 岐阜大学保健管理センター，²⁾ 同大学院医学系研究科，³⁾ 同大学院連合創薬医療情報研究科，⁴⁾ 岐阜県医師会，⁵⁾ 川出医院，⁶⁾ 戸谷内科，⁷⁾ 近石病院)

key word：病診連携，サポートシステム，
VPN イン트라ネット，糖尿病診療

要 約

岐阜県医師会病診連携システム上に「糖尿病患者の情報交換サポートシステム」を試作した。作成にあたっては、専門医が要求する情報をもれなく、簡単に入力できるよう工夫した。画面に設定された項目を選択入力するだけで、入力が完成で

きるようにした。また、入力された情報は印刷により、医療情報提供書が完成するよう工夫した。地域医療において、医療情報支援の観点から糖尿病診療の質向上に寄与できるシステムと考えている。

1. はじめに

日本医師会，日本糖尿病学会，日本糖尿病協会による糖尿病対策推進会議の発足後，本県でも

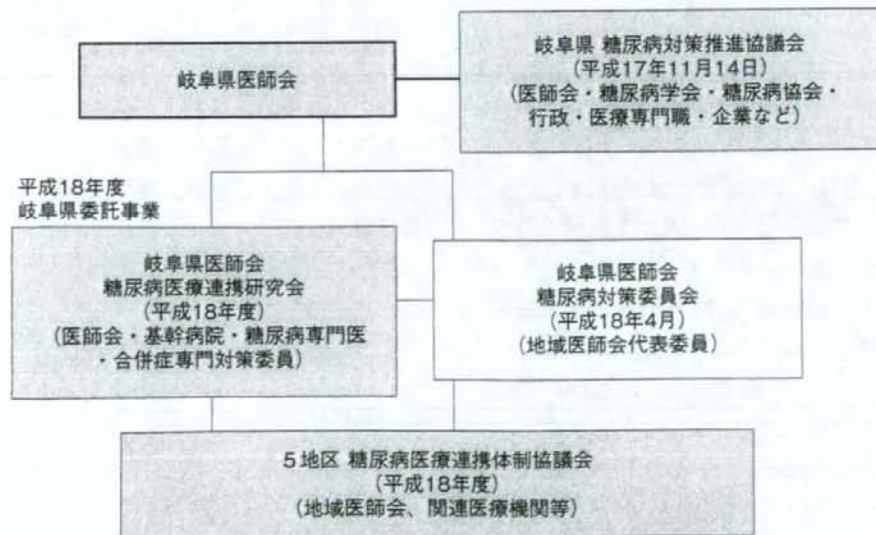


図1 岐阜県における糖尿病対策組織構成 (岐阜県医師会)

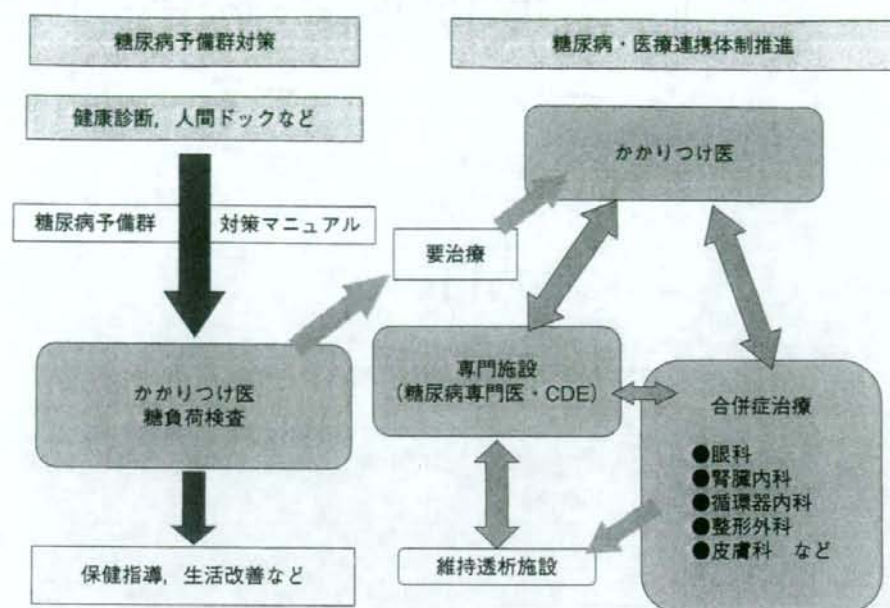


図2 地域における糖尿病診療の連携体制（岐阜県医師会）

「岐阜県糖尿病対策推進協議会」が設立し、糖尿病対策組織構成が確立されてきた（図1）。糖尿病発症予防においても、糖尿病診療の質向上においても、かかりつけ医と専門医療施設や合併症に関連する各診療科との連携が重要であることは言うまでもない（図2）。そこで、診療情報を共有して連携強化に役立つシステムを試作したので、報告する。

2. 方法

岐阜県医師会の病診連携システムである「岐阜県総合医療情報ネットワーク」は、すでに2005年4月より、VPN (Virtual Private Network) イン트라ネットで稼動している。岐阜県全域の医療機関をカバーし、セキュリティも担保されている。このVPNの病診連携用ユーザーIDを有する者が利用可能である。現状では、このユーザーIDをメールアドレスとして利用し、操作が簡便な電子メールを情報交換用ツールとして流用している。今回は、この電子メールの添付ファイルとして取り扱うことのできる「糖尿病関連情報」を入力するプログラムを作成した。特に、糖尿病患

者に関する各種データの入力を簡便かつ十分に実施できる仕組みを目指した。このアプリケーションプログラム上で作成されたデータはデータベース化され、XMLファイルに変換後暗号化、送受信、複合化、表示、印刷する機能を有するものとした。

3. 結果

図3、図4に示すように、糖尿病患者の情報を入力する基本画面をつくり、この画面上で患者に関する各種情報を入力する事を可能とした。この基本画面上の部分画面を選択し、各種設定された項目を入力して行けば、専門医へ紹介する際の必要情報を網羅できるよう心がけた。血液検査情報は医師会の検査センターからの最新情報が自動入力される設定のため、データ入力は簡便である。その他の項目はすべて選択入力できるよう設定した。たとえば、「合併症」のタグを開くと、「眼底」「腎症」「神経症」「足病変」「動脈硬化」「その他」の入力箇所が設定されている。その「眼底」の入力箇所を展開すると、「正常」「単純網膜症」「増殖前網膜症」「増殖網膜症」という

図3 糖尿病患者情報入力画面

糖尿病治療ガイド（日本糖尿病学会編）に準拠した選択項目が既に設定されている。入力者は、この中からクリック選択をつづけるだけで情報の入力作業が完了する画面構成となっている。したがって、入力には手間のかかる印象がなく、コンピューター操作に慣れた医師または医療専門職であれば、1人の入力作業に、さほどの時間を必要と

しない。もちろん、適宜、自由記載入力も可能になっている。入力が終了した後は、図5に示すように、診療情報提供書文書として表示、印刷できる。紙媒体での保存が必要な場合や、県外の医療機関など岐阜県医師会のイントラネット環境に対応していない施設との情報の交換にも利用できることとなり、日常診療のサポートツールとしても

患者情報
カルテNo. | 氏名 川出 太郎 | 男 | 昭和08年04月15日生

依頼元
診療科 内科 | 医師 川出 晴彦 | 送付日付 H 18/12/12

紹介先
医療機関 | 診療科 | 医師

診療情報タイプ | 目的
その他

添付ファイル | なし | あり

主訴

病型・病態

糖尿病手帳 | 携帯あり |
糖尿病眼手帳 | 携帯あり |
日本糖尿病協会 | 入会 |

XML出力 | 印刷 | プレビュー | 新規 | 戻る

患者情報
カルテNo. | 氏名 川出 太郎 | 男 | 昭和08年04月15日生

依頼元
診療科 内科 | 医師 川出 晴彦 | 送付日付 H 18/12/12

紹介先
医療機関 | 診療科 | 医師

診療情報タイプ | 目的
その他

添付ファイル | なし | あり

主訴

病型・病態

糖尿病手帳 | 携帯あり |
糖尿病眼手帳 | 携帯あり |
日本糖尿病協会 | 入会 |

XML出力 | 印刷 | プレビュー | 新規 | 戻る

家族歴・既往歴 | 現病歴と経過 | 基本データ | 合併症 | 検査データ | 処方内容

眼底 | 腎症 | 神経症

糖尿病内服薬

その他内服薬

インスリン

血糖測定器

注射剤

【インスリンプレフィルドノキット製剤】
超速効型
ノボラビッド注300フレックスペン
トューマロブノキット300
速効型
ノボリンR注フレックスペン300
ヒューマコートR注キット300
インレットR注300

図4 糖尿病患者情報入力画面

有用である。

4. 考案

糖尿病病診連携の現場では情報交換について、かかりつけ医と専門医ではその興味や必要度にずれが生じていることがある。たとえば、専門医は体重変化の経過、インスリン必要量の変化、自己

血糖測定値の結果など、細かい情報にも強い興味を示すが、かかりつけ医が詳細に紹介状に記載する事は忙しい日常業務の中で難しい。一方、かかりつけ医は、専門医から専門治療後の継続治療を託される際に患者への教育内容や、入院中経過など、他の患者にも応用できるような情報も必要としている。しかし、実際には満足できるだけの情

図5 診療情報提供書として印刷可能

報量が専門医から届かないという思いを持つことも少なくないようである。また、糖尿病療養指導士を含む医療専門職同士では、日本糖尿病協会の会員か否か、食事内容、生活習慣などの患者や家族の教育・支援に役立つ情報のやり取りが重要であるが、もれなく共有することは難しい。このように患者をとりまくさまざまな医療専門職は、その立場と役割によって、患者情報に対するニーズもさまざまであるが、どのニーズにも対応できるシステムの内容をめざした。したがって、本システムによって、1人の患者に関わる医療者が必要としている共有すべき情報のスタンダードを提示することができたとも考えられる。言い換えると、1人の患者に関係した医療専門職すべてが必要とする情報は何かという基本的な理解をシステムの利用者に無意識のうちに教育してしまうような機能を持つシステムとして評価できよう。この機能により、医療専門職同士の理解が深まり、より良い人間関係構築に寄与することも期待される。近年、医師が指示をコンピューター入力することは、その指示に関連して発生する間違い（インシデント）を減少させることがいくつか報告さ

れている^{2,3)}。本システムによって、読み間違いなどの単純なミスによる病診連携上のインシデントは予防できることになると予測される。病診連携における安全管理においても本システムは、役割を担っていると言えよう。

5. おわりに

本システムは、岐阜県医師会での運用を開始し、利用者も増えつつある。今後は、糖尿病診療マニュアルを参照するなど診療をサポートする機能も増やしたいと考えている。

文 献

- 1) 岐阜県医師会報 No6492005.12.1:1-2.
- 2) Colpaert K, Claus B, Somers A, *et al*: Impact of computerized physician order entry on medication prescription errors in the intensive care unit: a controlled cross-sectional trial. *Critical Care* 10:1-9, 2006
- 3) Koppel R, Metlay JP, Cohen A, *et al*: Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA* 293:1197-1203, 2005

ABSTRACT

Electronic Support System for Physicians' Cooperation in Gifu Prefectural Medical Association.

Mayumi Yamamoto^{1,2,3)}, Yasuhiko Kawade^{5,7)}, Rieko Totani^{5,6)}, Jun Takeda^{2,3,5)},
Takao Umemoto^{4,5,8)}, Yasutomi Kinosada^{1,4,5)}

Gifu Prefectural Conference for Promotion of Diabetes Control has been founded in, 2006 according to the Japanese Congress for Diabetes Control and Promotion. The conference is composed of Gifu Prefectural Medical Association, Japan Diabetes Society, Japan Association for Diabetes Education and Care (JADEC), Gifu City, Gifu Pref. and other all associations of medical professionals. Principal aims of the conference are prevention of the onset of diabetes and quality improvement of diabetes medical services. To support the program, we produced electronic support system for physicians' cooperation in diabetes medicine experimentally. The electronic support system which has the functions; keeping patients' record on various information such as change of body weight, blood glucose control levels, status of complications, and details of medications. All the members of Gifu Prefectural Medical Association can access the system and import/export the patient's data through internet between clinics and hospitals or specialists. Although the system is on a trial basis, it has a potential power to help and promote the quality of diabetic medicine.

Key words: physicians' cooperation, electronic support system, VPN intranet, diabetes care

Obesity and Diabetes 7 (Supple) : 56-61, 2008

¹⁾United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences, Gifu University

²⁾Health Administration Center, Gifu University

³⁾Dept of Endocrinology, Diabetes and Rheumatology, Graduate School of Medicine, Gifu University

⁴⁾Dept of Biomedical Informatics, Graduate School of Medicine, Gifu University

⁵⁾Gifu Prefectural Medical Association

⁶⁾Totani Clinics

⁷⁾Kawade Clinics

⁸⁾Chikaishi Hospital

岐阜市における糖尿病診療の実態調査

岐阜大学保健管理センター
山本真由美

岐阜大学医学部地域医療学
塩谷真由美

岐阜大学病院医療連携センター
堀川幸男

岐阜大学大学院医学系研究科内分泌代謝病態学
武田 純

背 景

近年の糖尿病患者数の増加は著しく、国民全体の問題として予防対策をとることが急務である。平成12年に出された「健康日本21」¹⁾は、平成22年での有病者を7%まで減少することを目標としたが、平成9年の国民栄養調査で糖尿病患者と予備軍がそれぞれ690万人と680万人であったのが、14年には逆に740万人と880万人に増加していた²⁾。前回調査より合計で250万人の増加であり、日本人の成人の6.2人に1人が耐糖能異常を有することになる。より実効性の高い糖尿病対策が必要となったことは明白である。

平成16年4月に糖尿病対策を強化するために、日本医師会・日本糖尿病学会・日本糖尿病協会の3団体による「糖尿病対策推進会議」が発足した。本年8月には、日本歯科医師会も正式に本会議に参画することになった。主旨は、かかりつけ医・専門医・栄養士・患者や市民らが広く連携して糖尿病対策を全国的に推進することを目指すもので、「健診の受診を勧奨する」、「事後指導を充実させて発症予防に努める」、「早期発見と治療につなげる病診連携を推進して診療質を向上させる」という3つの目標を掲げている。

岐阜県ではこの目標を達成するために、「岐阜県糖尿病対策推進協議会」³⁾が平成16年11月14日（世界糖尿病デー）に設立された。構成団体として、岐阜県医師会・日本糖尿病協会・日本糖尿病学会・行政（岐阜県・岐阜市）が中心となり、協力団体として歯科医師会、薬剤師会、栄養士会などが参加した。活動方針として、1) 糖尿病対策推進の地域環境整備、2) 糖尿病の早期発見、3) 従事者の研修、4) 関係機関の地域連携ネットワークの強化、5) 糖尿病予防の普及啓発、6) 糖尿病患者支援ネットワークの構築を掲げて実践を目指している。

糖尿病の予防活動や診療の均てん化などの事業を展開するにあたり、実地医家の糖尿病診療に関する現状を予め把握しておく必要がある。今回、岐阜県医師会勤務医部会からの研究助成により、岐阜市内の医師を対象として糖尿病診療状況に関する実態調査を実施したので、若干の考察を加え調査結果を報告する。

方 法

岐阜市内の医師会会員を中心とした医師371名を対象に、岐阜市医師会事務局の協力により無記名自記式調査票用紙を郵送し、表1に示した糖尿

報告日：2007年8月25日

表1 アンケート質問内容

(1) 最近の1ヵ月間で、先生ご自身が診察した2型糖尿病の患者さんはおよそ何人かを(延べ人数ではありません)お答えください。また、新患は何人ですか。

1ヶ月間に診察している2型糖尿病患者数 人/月 左記患者さんのうちの新患数 人/月

(2) (1)で回答された2型糖尿病患者数を100%とすると、下記HbA_{1c}値を指標として区分した場合、およそ何%になるかをお答えください。

1. 5.8%未満	%	4. 7.0%~8.0%未満	%
2. 5.8%~6.5%未満	%	5. 8.0%~10.0%未満	%
3. 6.5%~7.0%未満	%	6. 10.0%以上	%

(3) (1)で回答された2型糖尿病患者数を100%とすると、下記治療法別のおよその割合をお答えください。

食事・運動療法のみ % 食事・運動療法+薬物療法 %

(4) (3)で回答された「食事・運動療法+薬物療法で治療をしている患者数」を100%とすると下のような処方をしている患者さんのおおよその割合をお答えください。

1. 経口血糖降下剤を1剤のみ処方(インスリン処方なし)	%	4. インスリンの単独処方	%
2. 経口血糖降下剤を2剤処方(インスリン処方なし)	%	5. インスリン+経口血糖降下剤を処方	%
3. 経口血糖降下剤を3剤以上処方(インスリン処方なし)	%		%

(5) 患者さんに薬物療法を開始するかどうかの判断をする際の指標として何を目安にしますが、重視する順に番号をおつけください。

1. HbA _{1c}	番	4. 随時血糖値	番
2. 空腹時血糖値	番	5. その他()	番
3. 食後2時間血糖値	番		

(6) (5)で回答された指標で、薬物療法開始の判断基準としている値をご記入ください。

1. HbA _{1c}	%	3. 食後2時間血糖値	mg/dl
2. 空腹時血糖値	mg/dl	4. 随時血糖値	mg/dl

(7) 処方されている薬剤の効果が不十分と判断し、薬剤を変更される場合、何を指標としてお使いですか。お使いになっているものを選び、重視する順に番号をおつけください。

1. HbA _{1c}	番	4. 随時血糖値	番
2. 空腹時血糖値	番	5. その他()	番
3. 食後2時間血糖値	番		

(8) (7)で回答された指標で、薬剤変更の判断基準としている値をご記入ください。

1. HbA _{1c}	%	3. 食後2時間血糖値	mg/dl
2. 空腹時血糖値	mg/dl	4. 随時血糖値	mg/dl

(9) インスリン抵抗性の有無を判断する際に、どのようなことで判断をしていますか。すべて選んでお答えください。(複数回答可)

1. 空腹時血中インスリン濃度	4. 肥満
2. HOMA-R	5. その他()
3. 75gOGTT時の血中インスリン反応	

(10) 何を基準にして、肥満と判断されていますか。(複数回答可)

1. BMI値	2. 外見	3. その他()
---------	-------	-----------

(11) 先生が糖尿病の治療の際、肥満と判断されるBMI値をご記入ください。

病診療に関するアンケート回答の協力を依頼した。回答数は161名で43%の回収率であった。標榜診療科別は、糖尿病・代謝・内分泌内科（以下糖尿病内科）30人、その他の内科（以下他内科）85人、内科以外の診療科（以下内科以外）46人であった。この中に日本糖尿病学会の認定専門医は40人が含まれ、糖尿病内科を標榜している医師30人は全員が専門医であった。

回答内容については、SPSSのノンパラメトリック検定とカイ2乗検定を用いて統計学的に検討した。

結 果

最近1ヶ月間に診療した2型糖尿病患者数の中央値は、糖尿病内科100~199名、他内科10~49名、内科以外0名であり有意差を認めた ($p < 0.01$)。特に、糖尿病内科では100人以上と回答した医師が70%であった (図1)。最近1ヶ月間に診療した糖尿病の初診患者数の中央値は、糖尿病内科5~9名、他内科1~4名、内科以外0名であり、各々同様の有意差を認めた ($p < 0.05, p < 0.01$) (図2)。

患者総数を100%とし、HbA_{1c}別に分けた患者

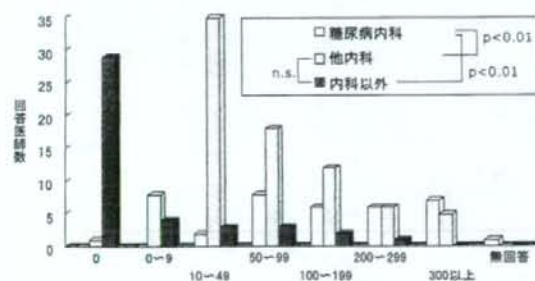


図1 1ヶ月間に診療した糖尿病患者の数

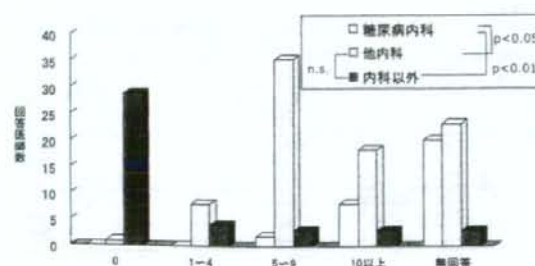


図2 1ヶ月間に診療した初診患者の数

割合 (%) について質問したが、その分布は糖尿病内科、他内科、内科以外で有意差はなかった (図3)。同様に、治療法別に「食事と運動療法のみ (薬物療法なし)」と「薬物療法をしている」患者数の割合について質問したが、分布には糖尿病内科、他内科、内科以外で有意差はなかった (図4)。さらに、処方内容別 (経口剤1種、2種、3種以上、インスリン単独、インスリンと経口剤の併用の5群) に患者の分布と割合について質問したところ、糖尿病内科でインスリン使用の割合

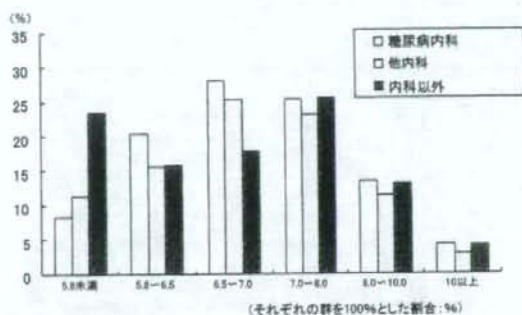


図3 HbA_{1c}の分布割合 (%)

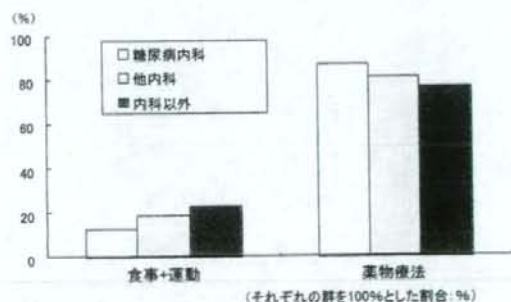


図4 治療法別の分布割合 (%)

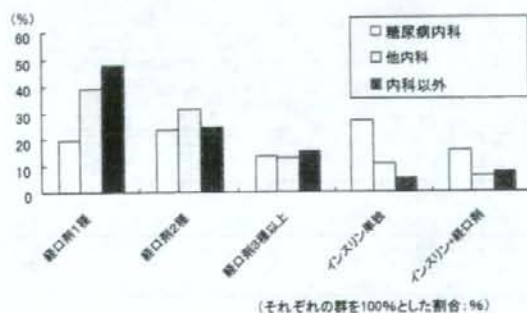


図5 処方別の分布割合 (%)

が有意に高かった(図5)。

「糖尿病患者に薬物療法を開始する際に最も重視する指標」についての質問では、HbA_{1c}が最も多く、次いで食後2時間の血糖値であった(図6)。「薬物療法を開始する際のHbA_{1c}基準値」については、6.5%又は7.0%が最も多かった(図7)。一方、「薬剤効果が不十分と判断し、処方を変更する際に最も重視する指標」について質問したところ、HbA_{1c}が最も多く、その基準値については、7%、7.5%、8%にピークが認められた(図8、9)。薬物治療に関する項目では、糖尿病内科と

他内科の間に有意差を認めなかった。

次に、インスリン抵抗性に関して質問した。「インスリン抵抗性の有無を判断するために使う指標」について質問したところ、糖尿病内科、他内科ともに空腹時インスリン、HOMA-R、GTTのインスリン反応、肥満の有無を指標にしているが、他内科でHOMA-Rの利用度は低い傾向にあった(図10)。HOMA-R自体が専門性に過ぎる点や、薬物治療例が多く、HOMA-Rが境界型や軽度の糖尿病(空腹時血糖<150mg/dL)でのみ算出可能であることも結果に影響した可能性がある。本質問については内科以外で無回答が多かった。「肥

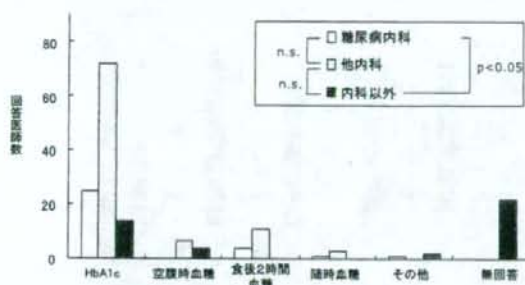


図6 薬物療法を開始する際に重視する指標

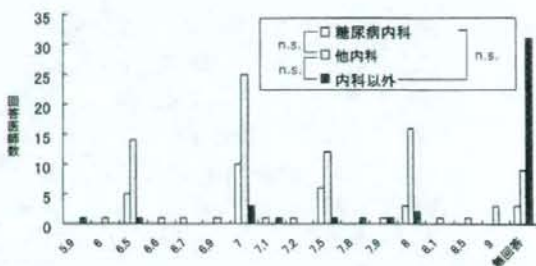


図9 薬物変更する際に重視するHbA1c値

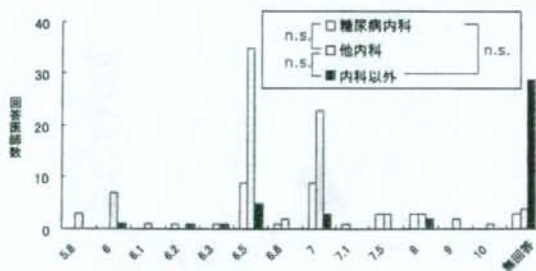


図7 薬物療法の開始基準となるHbA1c値

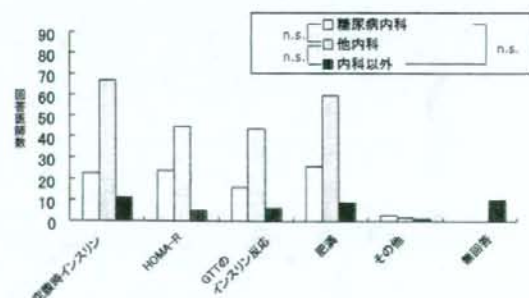


図10 インスリン抵抗性を判断する指標(複数回答あり)

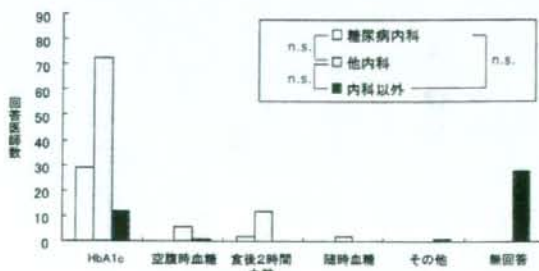


図8 薬物を変更する際に重視する指標

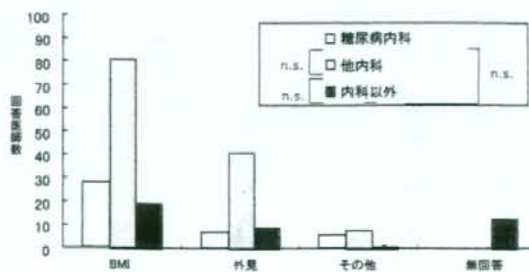


図11 肥満と判断する基準(複数回答あり)

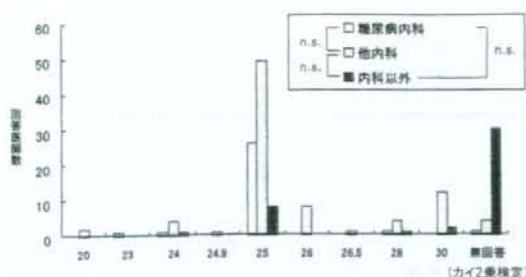


図12 肥満と判断するBMI値

満と判断する基準」については、糖尿病内科、他内科ともに、ほとんどがbody mass index (BMI) を利用していたが、内科以外ではBMIの利用は40%に留まった(図11)。「肥満と判断するBMIの基準値」についての質問には、日本肥満学会が提唱する $25\text{kg}/\text{m}^2$ に準拠した回答が最も多かったが、以前の学会期準値である $26\text{kg}/\text{m}^2$ や欧米の基準値(WHOなど) $30\text{kg}/\text{m}^2$ なども散見された(図12)。

考 察

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)⁴⁾ や Kumamoto Study⁵⁾ など多くの大規模スタディーは、より厳格な血糖コントロールは合併症を有意に阻止し、生涯医療費の削減にもつながる⁶⁾ことを示した。このことは、厳格な血糖コントロールに基づいた糖尿病診療の均てん化が地域医療に必要であることを意味する。

今回の調査により、いくつかの実態が明らかとなった。まず、糖尿病専門医は予想通り相当数の糖尿病患者を診療していたが、患者の血糖コントロールレベルはHbA_{1c}で比較する限り、専門医、非専門医で有意差はなく、糖尿病治療ガイド⁷⁾に示された血糖コントロール目標は、ほぼ周知されていると考えられた。また、糖尿病診療に不可欠なHbA_{1c}値の指標、インスリン抵抗性の判断、肥満の診断などに関する認識も、糖尿病内科とその他の内科で有意差はなかった。内科以外の診療科では、当然ながら専門性の高い知識を問う質問に無回答が多かったので、診断や治療方針に役立つサポートツールの作成が必要と思われた。一方、診療科を問わず、ほとんどが薬物治療を必要とす

る患者であり、特に、専門医はインスリン治療や多剤併用という複雑で難渋することが多い診療を担当していた。併用の意義には科学的根拠が既に確立されているものが多いが⁸⁾、その薬理効果の知識普及が十分でなかったり、保健診療上の制限から併用に躊躇される医師が専門医以外に多いことも否めない。

現在、全国で3,477人の糖尿病専門医が存在する(2007年5月現在)。平成14年の国民栄養調査⁹⁾による推計患者数から考えて、糖尿病診療を専門医のみが担うことは不可能であり、効率的な役割分担が必要である。どのような患者をどの段階で専門医に依頼し、逆に、どの改善レベルでかかりつけ医に管理依頼するかという相互連携の目安づくりが必要であろう。たとえば、1型患者、妊娠合併例、インスリン導入などは、積極的に専門医がその専門性を発揮すべきであろうが、一度良好な血糖コントロールが達成され、患者の自己管理能力(インスリン自己注射、血糖自己測定(SMBG)、栄養管理など)が養われた後は、むしろ、個々の生活背景を熟知するかかりつけ医による管理の方が望ましい。そのため、日頃の学習会や症例検討会などを通じて共通認識を育成する討議や、いつでも連絡のとりあえる関係を専門医とかかりつけ医が育成することも必要である。多くの患者を診療することは、経験蓄積による医療レベルの向上という正の側面と、余裕の無さから生じる医療サービスの低下や、画一化された医療となり個別対応が欠如しやすという負の側面を持つ。今回の調査で、非専門医にバトンタッチすることは必ずしも血糖コントロールを低下させることにならない事が確認された。従って、膨大な患者数を担当する専門医は、良好なコントロールが得られた段階で遅滞なくかかりつけ医での継続診療を依頼して負担を軽減し、むしろ高い専門性が要求される医療に専念すべきである。来年度からの特定健康診断に伴い、糖尿病予備軍の医療機関受診が増加する事が予想される。健診後の保健指導にあたる保健師や栄養士の質向上、指導時に発生する専門性に関するサポートに専門医は協力し、保健指導の効率化をはかることが望まれる。一方、非専門医にもかかりつけ医としての