

大血管合併症とりわけ冠動脈疾患は、糖尿病患者の生命予後に直結する重大合併症である。冠動脈疾患の最大のリスクファクターは糖尿病患者であっても脂質異常症であり、脂質異常症の冠動脈疾患の発症に与える影響は強い。一方、脂質異常症治療の最大の目的も、動脈硬化疾患とりわけ冠動脈疾患の予防であるといっても過言ではない。脂質異常症には多くの臨床検査指標があるものの、そのいずれが将来の冠動脈疾患の発症予測評価に最も適しているかは、人種、性別、年齢、基礎疾患などによって変わることが考えられる。そのため、どの脂質検査値が最も鋭敏、簡便、かつ安価であるかについては、長年、検討が重ねられてきた。特にわが国では、欧米と比較して、糖尿病患者であっても冠動脈疾患の発症率は相対的に低いと、その予測に適した指標も欧米とは異なる可能性がある。

国際的に汎用される、最も基本的な臨床脂質検査指標は、総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、トリグリセリド(TG)の3種類であり、これらは、その測定精度や標準化について、歴史的に十分に検証がなされてきた。この基本3種を用いFriedwaldの式( $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$ )

により算出されるLDLコレステロール

(LDL-C)も、多くの人種において心血管疾患の発症予測における有用性が確立している。またTCからHDL-Cを引いた差分であるNon-HDLコレステロール(Non-HDL-C)は、欧米に続き、わが国でも導入の機運が高まっている。さらに、LDL-C/HDL-C、TC/HDL-C比、TC/HDL-C比、TG/HDL-C比など比を用いたパラメータも使われてきた。心血管疾患発症リスクが高い2型糖尿病患者の日本人患者コホートにおいて、各種脂質マーカーの冠動脈疾患発症予測因子としての有用性を同時に比較検討した。

## B. 研究方法

既報の日本人2型糖尿病患者コホートJDCSのデータベースにおいて、その登録時のTC、HDL-C、TG、LDL-C、Non-HDL-C、TC/HDL-C比、LDL-C/HDL-C比、TG/HDL-C比の各1標準偏差上昇あたりの、8年間の冠動脈疾患発症のハザード比を、Coxの多変量解析を用いて検討した。HDL-Cについては1標準偏差減少あたりのハザード比とした。次いで各指標を3分位に分け、両上下端分位間の(低値側に対する高値側の)ハザード比を算出した。HDL-Cについては上下を逆にして算出した。

当然、各脂質パラメータは互いに強い関連を有するため、各パラメータを評価する際には、脂質指標としてはそのみを単独でモデルに投入した。脂質指標以外の調整因子としては、年齢、性別、糖尿病罹病期間、BMI、HbA1c、収縮期血圧、喫煙（有無）、アルコール摂取量（3段階のカテゴリー化）を用いた。

### C. 研究結果と考察

まず1 SD変化あたりのリスクを表1に示す。男性においては、どの脂質パラメータも、ハザード比1.2-1.6と有意で、臨床的に有用と思われたが、特にNon-HDL-Cが最も鋭敏な指標であった。一方女性においては、同様にNon-HDL-Cが有意であったが、同時にTGもほぼ同等に有意な指標であり、冠動脈疾患発症の強い予測因子であった。ただしTG/HDL-Cは、TG単独以上の有用性をもたらさなかった。

次に3分位に分けた際の両端分位間のハザード比を表2に示す。男性においては、どの脂質パラメータも、最低3分位に対する最高3分位のハザード比は2-4と、予測パラメータとして有意かつ有用であると認められたが、特にNon-HDL-C、TC/HDL-C比、LDL-C/HDL-C比が鋭敏な指標であった。

なぜ女性においてはTGが非常に強い予測指標であったのかは、現在のところ明らかではない。もともと日本人ではHDL-Cが高く、さらに女性では高いために、HDL-Cの効果がはっきりでなかったことで、相対的にTGの影響力が大きくなった可能性や、TGに大きな影響を与える飲酒率が女性において低いことなどに関連している可能性があり、今後さらに検討していく必要があると考えられた。

総合的に男女とも単一の指標で評価しようとするならば、Non-HDL-Cを用いることが最も妥当であると思われた。Non-HDL-CはTG画分を含有するため包括的な血清脂質の評価ができるが、男女いずれにおいても、LDL-Cよりむしろ良好な予測能を有していた。実臨床でも、空腹時採血が不要なこと、計算が容易であること、などの利点もある。

### D. 結論

日本の2型糖尿病患者の冠動脈疾患の発症リスク予測のための脂質パラメータとして、男性ではNon-HDL-Cが、一方女性においてはNon-HDL-CとTGが鋭敏な臨床脂質指標であった。男女とも同一の指標を用

いる際には、Non-HDL-Cがもっとも妥当と思われた。

該当事項なし

G. 研究発表

F. 健康危険情報

主任研究者の報告書参照

表1 2型糖尿病患者における各種脂質パラメータの1標準偏差(SD)上昇あたりの冠動脈疾患発症ハザード比

| JDCS登録2型糖尿病患者における<br>各脂質指標1 SD上昇あたりの冠動脈疾患発症リスク |                     |        |                     |       |
|--|---------------------|--------|---------------------|-------|
|  | Men                 |        | Women               |       |
|  | HR (95%CI)          | P      | HR (95%CI)          | P     |
| Total cholesterol                              | 1.54<br>(1.22,1.94) | 0.000  | 1.58<br>(1.21,2.06) | 0.001 |
| LDL cholesterol                                | 1.59<br>(1.28,1.98) | <.0001 | 1.41<br>(1.06,1.86) | 0.018 |
| HDL cholesterol                                | 1.45<br>(1.07,1.95) | 0.015  | 1.05<br>(0.75,1.48) | 0.764 |
| Triglycerides<br>(log transformed)             | 1.29<br>(1.01,1.66) | 0.040  | 1.62<br>(1.18,2.25) | 0.003 |
| Non-HDLC                                       | 1.73<br>(1.38,2.15) | <.0001 | 1.60<br>(1.21,2.11) | 0.001 |
| TC/HDLC ratio                                  | 1.59<br>(1.32,1.92) | <.0001 | 1.47<br>(1.11,1.94) | 0.007 |
| LDLC/HDLC ratio                                | 1.52<br>(1.29,1.79) | <.0001 | 1.44<br>(1.09,1.91) | 0.010 |
| TG/HDLC ratio                                  | 1.26<br>(1.04,1.51) | 0.016  | 1.25<br>(0.97,1.59) | 0.081 |

表2 2型糖尿病患者における各脂質指標3分位解析による冠動脈疾患発症ハザード比  
(T2:middle tertile; T3: top tertile, いずれも bottom tertile を1としたときのハザード比)

| JDCS登録2型糖尿病患者における<br>各脂質指標3分位の冠動脈疾患発症リスク |    |      |              |        |       |      |               |       |
|--|----|------|--------------|--------|-------|------|---------------|-------|
|  |    | Men  |              |        | Women |      |               |       |
|  |    |      | HR (95%CI)   |        | P     |      | HR (95%CI)    | P     |
| Total cholesterol                        | T2 | 1.81 | (0.95, 3.44) | 0.069  | T2    | 1.23 | (0.45, 3.38)  | 0.687 |
|  | T3 | 2.98 | (1.61, 5.51) | 0.001  | T3    | 2.23 | (0.90, 5.56)  | 0.084 |
| LDL cholesterol                          | T2 | 1.81 | (0.93, 3.52) | 0.081  | T2    | 2.31 | (0.82, 6.54)  | 0.114 |
|  | T3 | 3.45 | (1.83, 6.48) | 0.0001 | T3    | 3.02 | (1.12, 8.12)  | 0.029 |
| HDL cholesterol                          | T2 | 1.74 | (0.82, 3.67) | 0.147  | T2    | 0.83 | (0.38, 1.84)  | 0.652 |
|  | T3 | 2.48 | (1.23, 5.00) | 0.011  | T3    | 1.31 | (0.61, 2.79)  | 0.487 |
| Triglycerides                            | T2 | 1.09 | (0.55, 2.13) | 0.810  | T2    | 3.35 | (1.21, 9.23)  | 0.020 |
|  | T3 | 2.01 | (1.07, 3.78) | 0.031  | T3    | 4.31 | (1.53, 12.16) | 0.006 |
| Non-HDLC                                 | T2 | 1.42 | (0.70, 2.86) | 0.328  | T2    | 1.14 | (0.44, 2.94)  | 0.791 |
|  | T3 | 3.67 | (1.97, 6.83) | <.0001 | T3    | 2.02 | (0.84, 4.86)  | 0.118 |
| TC/HDLC ratio                            | T2 | 1.95 | (0.91, 4.19) | 0.088  | T2    | 1.17 | (0.50, 2.73)  | 0.724 |
|  | T3 | 4.13 | (2.05, 8.33) | <.0001 | T3    | 1.50 | (0.67, 3.35)  | 0.329 |
| LDLC/HDLC ratio                          | T2 | 1.66 | (0.78, 3.53) | 0.185  | T2    | 1.11 | (0.48, 2.58)  | 0.810 |
|  | T3 | 4.11 | (2.09, 8.08) | <.0001 | T3    | 1.57 | (0.71, 3.48)  | 0.265 |
| TG/HDLC ratio                            | T2 | 1.38 | (0.66, 2.90) | 0.399  | T2    | 2.60 | (1.04, 6.46)  | 0.041 |
|  | T3 | 2.86 | (1.44, 5.69) | 0.003  | T3    | 3.27 | (1.30, 8.25)  | 0.012 |

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果  
並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究  
(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

平成22年度 分担研究報告書

食品群・栄養摂取量のベースラインデータ

吉村幸雄 鎌田智英実 奥村亮太（四国大学）  
田中司朗（京都大学医学部附属病院） 堀川千嘉 西垣結佳子（筑波大学）

JDCStudyに登録されている糖尿病患者(男性：807人、女性：709人)を対象に、対象者の登録時の身体・血液状況および食品群・栄養素摂取量を求めた。また、対象者をBMIの値によりやせ( $18.5\text{kg/m}^2 >$ )、ふつう( $18.5\text{kg/m}^2 \sim 25\text{kg/m}^2$ )、肥満( $25\text{kg/m}^2 \leq$ )の3群に分け各群におけるHbA1cおよび三大栄養素の摂取状況の比較を行った。

BMI $25\text{kg/m}^2$ 以上の肥満者の割合は男性19.3%、女性28.1%であり、女性の方が肥満の割合が高かった。エネルギー摂取量は男性 $1819 \pm 400\text{kcal/日}$ 、女性 $1643 \pm 405\text{kcal/日}$ であり、同年の国民栄養調査(40歳以上)結果との比率(JDCS/国民栄養調査)は、男性81.5%、女性89.9%であった。たんぱく質、脂質、炭水化物の平均エネルギー比率はそれぞれ、男性では $15.2 \pm 2.3\%$ 、 $26.7 \pm 4.9\%$ 、 $53.0 \pm 6.8\%$ 、女性では $16.2 \pm 2.4\%$ 、 $28.7 \pm 4.8\%$ 、 $54.2 \pm 6.3\%$ であった。半数以上がJDS推奨量の炭水化物エネルギー比率55~60%を下まわっていた。糖尿病患者のエネルギー摂取は国民栄養調査の結果より低めであったが、JDS提示の標準範囲よりはやや高値であった。炭水化物エネルギー比率は、JDS推奨量より低値であった。

食品群別の比較検討では、糖尿病患者の穀類・肉類・魚類・卵類摂取量は同年の国民栄養調査よりも少なく、緑黄色野菜・油脂類・乳類においては国民栄養調査の値よりも高かった。

BMIとエネルギー及び栄養素摂取量の関連をみると、やせ群( $18.5\text{kg/m}^2 >$ )から肥満群( $25\text{kg/m}^2 \leq$ )にかけて有意にエネルギー摂取量が増加する傾向が見られた。また、炭水化物摂取量においても増加傾向がみられた。

A. 研究目的

食事療法は糖尿病の治療および合併症の発症において重要な役割を果たす。効果的な食事療法を行うためには、糖尿病患者に

における食事摂取状況を把握することが重要であるが、日本人糖尿病患者の標準的な食事状況の大規模調査はほとんどない。また、肥満は糖尿病を含め生活習慣病発症のリス

クファクターであり、肥満のコントロールは糖尿病患者にとっても重要である。そこで、本研究では、糖尿病患者の食事摂取状況を把握するとともに、肥満度別の食事摂取状況の検討を行った。

## B. 研究方法

1996年に実施したFFQ<sup>1)</sup>の結果より、対象者の登録時の身体・血液状況および食品群・栄養素摂取量を求めた。

また、対象者をBMIの値によりやせ(18.5kg/m<sup>2</sup>>)、ふつう(18.5kg/m<sup>2</sup>~25kg/m<sup>2</sup>)、肥満(25kg/m<sup>2</sup>≤)の3群に分け各群におけるHbA1cおよび三大栄養素の摂取状況の比較を行った。

## C. 結果

表1に対象者の男女別の体位・血液性状および投薬状況、喫煙率、運動状況を示す。

年齢は男性58.4±7.0歳、女性59.0±6.8歳であった。BMIは男性22.7±2.6kg/m<sup>2</sup>、女性23.2±3.3kg/m<sup>2</sup>であり、BMI25kg/m<sup>2</sup>以上の肥満者の割合は男性19.3%、女性28.1%であった。

また、空腹時血糖値は男性159.4±42.5mg/dL、女性162.2±44.7mg/dLであり、HbA1cは、男性7.7±1.2%、女性8.1±1.3%であった。

表2に対象者のエネルギー及び栄養素摂取量を示す。エネルギー摂取量は男性1819±400kcal/日、女性1643±405kcal/日だった。たんぱく質、脂質、炭水化物のエネルギー比率は、男性では15.2±2.3%E、26.7±4.9%E、53.0±6.8%Eであり、女性では16.2±2.4%E、28.7±4.8%E、54.2±6.3%Eだった。また、カルシウム摂取量は男性619.6±228.3mg/日、女性661.0±229.5mg/日、鉄摂取量は男性8.0±2.5mg/日、女性8.2±2.7mg/日、コレステロール摂取量は男性316.9±116.9mg/日、女性306.9±118.1mg/

日、食塩摂取量は男性10.5±3.8g/日、女性10.9±4.1g/日であった。

表3に食品群別摂取量を示す。

穀類は男性207.4±57.9g、女性173.3±40.0gであった。同年の国民栄養調査結果<sup>2)</sup>と比較すると、男女ともに糖尿病患者の方が同年の国民栄養調査よりも摂取量が少なかった。また、肉類摂取量は男性51.8±37.4g、女性47.1±39.3g、魚類摂取量は男性102.7±61.1g、女性97.2±59.4g、卵類摂取量は男性29.8±17.8g、女性28.0±15.6gであり、これらの食品群は国民栄養調査の結果よりも摂取量が少なかった。緑黄色野菜摂取量は男性129.8±68.6g、女性147.4±65.5g、油脂類摂取量は男性17.0±8.7g、女性16.7±8.9g、乳類摂取量は男性164.8±109.2g、女性176.9±94.0gであり、これらは国民栄養調査の結果よりも摂取量が多かった。

表4にBMIを3群別(やせ18.5kg/m<sup>2</sup>>、ふつう18.5kg/m<sup>2</sup>~25kg/m<sup>2</sup>、肥満25kg/m<sup>2</sup>≤)の血液HbA1cおよび三大栄養素の摂取状況を示す。

やせ(BMI18.5kg/m<sup>2</sup>>)の者は81名(5.3%)、ふつう(BMI18.5kg/m<sup>2</sup>~25kg/m<sup>2</sup>)の者は1080名(71.2%)、肥満(BMI25kg/m<sup>2</sup>≤)の者は355名(23.4%)だった。各群のエネルギー摂取量はやせ群で1660±337kcal、ふつう群で1732±408kcal、肥満群で1769±436kcalであり、やせ群から肥満群にかけて有意にエネルギー摂取量が増加する傾向が見られた。また、有意な差は見られないが、炭水化物摂取量は痩せ群から肥満群にかけて増加する傾向が見られた。PFCエネルギー比率は各群で差は見られなかった。

表5に各国・地域における糖尿病患者の摂取エネルギー、炭水化物エネルギー比率、脂質エネルギー比率等を示す。

#### D. 考察

本研究対象者のBMIは男性  $22.7 \pm 2.6 \text{kg/m}^2$ 、女性  $23.2 \pm 3.3 \text{kg/m}^2$  であった。BMI  $25 \text{kg/m}^2$  以上の肥満者の割合は男性 19.3%、女性 28.1%であり、女性の方が肥満の割合が高かった。

本研究対象者のエネルギー摂取量は男性  $1819 \pm 400 \text{kcal/日}$ 、女性  $1643 \pm 405 \text{kcal/日}$  であり、同年の国民栄養調査結果(男性  $2233 \text{kcal/日}$ 、女性  $1828 \text{kcal/日}$ )と比較すると、JDCS/国民栄養調査の比率は男性 81.5%、女性 89.9%であった。たんぱく質、脂質、炭水化物の摂取量についても、同年の国民栄養調査結果(40歳以上)と比較すると、男性ではそれぞれの項目において国民栄養調査の結果よりも少なかった。女性では脂質摂取量(JDCS  $53.2 \pm 18.9 \text{g}$ 、国民栄養調査  $51.7 \text{g}$ )のみ国民栄養調査の結果を上回っており、他の栄養素においては摂取量は少なかった。

また、本研究対象者の PFC エネルギー比率は、男性では P:F:C(%E)=15:27:53、女性では P:F:C(%E)=16:29:54 であり、国民健康栄養調査結果の 60 代の PFC エネルギー比率(たんぱく質、脂質、炭水化物摂取量より推算:男性 P:F:C(%E)=17:22:61、女性 P:F:C(%E)=17:25:59)よりも脂肪エネルギー比率が高かった。

JDS(日本糖尿病学会)推奨量である炭水化物エネルギー比率 55~60%E<sup>3)</sup>を満たしていたのは全体の 26%であり、55%E以下の摂取の者の割合が 58%と高かった。

食品群別の摂取量を同年の国民栄養調査結果と比較すると、男女ともに糖尿病患者の方が国民栄養調査結果よりも摂取量が少なかったが、緑黄色野菜・油脂類・乳類については国民栄養調査よりも多く摂取していた。

BMI3 群別(やせ  $18.5 \text{kg/m}^2 >$ 、ふつう  $18.5 \text{kg/m}^2 \sim 25 \text{kg/m}^2$ 、肥満  $25 \text{kg/m}^2 \leq$ )の

HbA1c の値をみると各群間で有意な差はなく、BMI と HbA1c の関連は見られなかった。BMI とエネルギー及び栄養素摂取量の関連をみると、やせ群から肥満群にかけて有意にエネルギー摂取量が増加する傾向が見られた。また有意差はないが、炭水化物摂取量においても増加傾向がみられ、糖尿病患者では BMI が高い患者ほど、炭水化物の摂取量が増加し、エネルギー摂取量増加につながることを示唆された。たんぱく質、脂質の摂取量においては 3 群間に有意な相関はみられなかった。

諸外国の結果(表 5)をみると、日本、韓国および南アフリカを対象とした研究では炭水化物エネルギー比率が 50%E 以上、脂質エネルギー比率が 30%E 以下の高炭水化物低脂肪食の傾向があり、アメリカおよびヨーロッパを対象とした研究では炭水化物エネルギー比率が 50%E 以下、脂肪エネルギー比率が 35%E 以上の低炭水化物高脂肪食の傾向が見られた。これは各国・地域の食生活の特徴を表した結果であると考えられ、食事療法を考える上では、該当地域の食事状況を把握することが重要である。

日本人糖尿病患者の標準的な食事状況の大規模調査はほとんどないことから、本研究結果は日本人糖尿病患者の食事療法を考える上で重要な基礎データとなると考えられる。

#### E. 結論

BMI  $25 \text{kg/m}^2$  以上の肥満者の割合は男性 19.3%、女性 28.1%であり、女性の方が肥満の割合が高かった。

エネルギー摂取量は男性  $1819 \pm 400 \text{kcal/日}$ 、女性  $1643 \pm 405 \text{kcal/日}$  であり、国民栄養調査結果よりも少なかった。たんぱく質、脂質、炭水化物の摂取量についても、男性では各項目において摂取量が少なく、女性では脂質のみ摂取量が多かった。

JDS 推奨量である炭水化物エネルギー比率 55~60%E を満たしていたのは全体の 26%であり、55%E 以下の摂取の者の割合が 58%と高かった。

食品群別の摂取量は、男女とも糖尿病患者の方が国民栄養調査結果よりも摂取量が少なかったが、緑黄色野菜・油脂類・乳類については多く摂取していた。

BMI とエネルギー及び栄養素摂取量の関連をみると、やせ群から肥満群にかけて有意にエネルギー摂取量が増加する傾向が見られた。また、炭水化物摂取量においても増加傾向がみられた。

1) 高橋啓子、吉村幸雄、開元多恵、國井大輔、小松龍史、山本茂：栄養素および食品群別摂取量推定のための食品群をベースとした食物摂取頻度調査票の作成および妥当性：栄養学雑誌、第 59 巻第 5 号 221-232、2001 年

2) 平成 8 年国民栄養調査結果：厚生労働省

3) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド 2008-2009 B5 判：文光堂 2008 年



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果  
並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究  
(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

平成22年度 分担研究報告書

JDCStudy の問題点とその解決

石橋 俊 自治医科大学内科学講座内分泌代謝学部門

**研究要旨**

糖尿病における血管合併症の予防、進展抑制を目的とした介入効果についての研究を遂行する上で、問題点を把握、その要因について検討した。

A. 研究目的

本研究は、我が国における糖尿病患者における糖尿病合併症特に血管合併症を把握、その予防、進展抑制をはかるための手段、特にライフスタイルへの介入効果を検討し、我が国独自の大規模臨床として成果を上げつつある。そこでさらに効果的な介入をはかるための、問題点とその対策について検討した。

B. 研究方法

本研究を実施するにあたり、現状と当施設における遂行上の問題点を把握し、その対策についての検討を行った。

C. 研究結果と考察

1. 冠動脈疾患危険因子としての高トリグリセリド血症：

本研究では冠動脈疾患の危険因子とし

て LDL コレステロールとトリグリセリド (TG) との高値が抽出された。LDL コレステロールについては、多くの研究において危険因子として抽出されてきた。一方、高 TG 血症については、本研究に特異的な知見といえる。糖尿病に限定しない場合の高 TG 血症の意義については多くの議論がある。メタ解析の結果では、他の危険因子で調整しても、オッズ比 1.5 程度の独立した有意なリスクであり、特に女性において顕著である事が示されてきた。本研究でも、男女を分けて検討すると、女性にだけ当てはまる現象のようである。この現象に対しては従来2通りの解釈が行われてきた。ひとつは、TG-rich リポタンパクそのものが動脈硬化促進的に働いているという解釈であり、もうひとつの解釈は、高 TG 血症を呈する状況が動脈硬化促進的であるとする解釈である。

前者の解釈では、高 TG 血症は食後高脂血症のリスクであることを忘れてはならない。高 TG 血症は食後高脂血症を介して動脈硬化促進的に作用している可能性がある。事実、随時採血の血清 TG 値を指標にすると、高 TG 血症のリスク比が増大する事が複数報告されている。一方、高 TG 血症に随伴する他のリポタンパク代謝異常の寄与も考える必要がある。例えば、small, dense LDL やレムナントが高 TG 血症に伴って増加しやすいことが示されている。従って、これらの指標で調整した場合どうなるかが興味ある。

後者の解釈の場合、高 TG 血症を伴うリポタンパク代謝異常以外の状況として、肥満・インスリン抵抗性が動脈硬化促進的に作用する可能性が想定されている。インスリン抵抗性と相関性の高い BMI や血圧、HDL-C などの指標で調整しても、高 TG 血症がリスクとして残っているため、これらの因子でも拾えないようなインスリン抵抗性を反映している可能性がある。例えば、アディポネクチンや高感度 CRP などが、上記指標と独立してインスリン抵抗性と相関する指標であり、これらの指標で調整した結果に興味を持たれる。また、インスリン抵抗性自体を直接評価しておきたいところである。

2. 予後悪化因子としての低血糖の意義：  
2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床試験である ACCORD 試験において、強化治療群での総死亡の増加が報告され話題となった。詳細な機序は不明とされているが、頻発する低血糖などが予後悪化の原因と推測されている。それに関連して、HbA1c と死亡率の関係を調べた疫学研究でも、

HbA1c7%前後を底値に、HbA1c と死亡率との間に J カーブ現象が存在し、インスリン治療群でその傾向が顕著であったと報告された。従って、厳格な血糖コントロールは却って生命予後を悪化させる可能性が懸念されている。本研究における強化治療群は、必ずしも厳格な血糖コントロールを目指してはいないが、十分なイベント数が得られた時点で、J カーブ現象の存在の有無を検証しておく意義はあろう。

#### D. 結論

本研究の成果を仔細に検討し、新たな糖尿病合併症予防プログラムを作製してゆく必要がある。

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
日本人2型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果  
並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究  
(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

平成22年度 分担研究報告書

JDCStudy の問題点とその解決

及川眞一 日本医科大学内科学講座血液・消化器・内分泌代謝部門

**研究要旨** JDCStudy は糖尿病の血管合併症に対する介入効果を検討するため組織された。高血糖が合併症の発症に関与することはすでに明らかにされているが、これを進展あるいは悪化させる要因を明らかにすることは血糖コントロールと併せて治療する目標として重要である。本研究では種々の合併症に関与する因子が検討され、その重要性が明らかとなっているが、すべての臓器障害に共通する因子については、必ずしも明らかにされていない。

A. 研究目的

糖尿病合併症の発症に関与する因子を明らかにする。

B. 研究方法

参加施設の登録患者を経年的に観察し、合併症の発症・進展に関与することが考えられる因子との関連性について解析した。ここでは動脈硬化性疾患についての問題点について検討した。

C. 研究結果

冠動脈硬化性心疾患に対する危険因子の解析ではこれまでの国内外における共通した危険因子が挙げられた。

この中で特徴的なことは最も重要な因子として LDL-C が挙げられた。第二位にトリグリセリド、第三位に血糖コントロール (HbA1c) が挙げられた。UKPDS で認められた危険因子の序列とほぼ同様の因子が挙げられた。

D. 考察

重要な危険因子として挙げられたものは欧米人と日本人に共通したものであると考えられた。しかし、HDL-C は重要な危険因子として挙げられなかった。これはこれまでの日本人における成績と異なったものである。高 TG 血症と低 HDL-C 血症は鏡面的な関係にあること

がいられているが、JDCStudy における結果がこのように意味するの  
かの検証が不十分である。今後、このよ  
うな点に関する解析、考察が必要である。

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
日本人 2 型糖尿病患者における生活習慣介入の長期予後効果  
並びに死亡率とその危険因子に関する前向き研究  
(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)

平成 22 年度 分担研究報告書

JDCStudy の問題点とその解決

荒木 厚 井藤 英喜

東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科

研究要旨：

糖尿病における血管合併症の予防、進展抑制を目的とした介入効果についての研究を遂行する上での 2 つの課題：①年齢、罹病期間を考慮した危険因子の解析、②従来危険因子以外の因子、特に低栄養と関連する栄養因子の検討を挙げて、それを解決するための対策や今後の展望について考察を加えた。

A. 研究目的

JDCStudy 研究は、我が国における糖尿病患者における糖尿病の血管合併症、およびその危険因子を把握し、血管合併症の予防、進展抑制をはかるための手段、特にライフスタイルへの介入効果を検討してきた。JDCStudy 研究は我が国独自の大規模臨床試験として大きな成果を上げつつある。そこで、さらに効果的な研究を遂行する上での課題、その対策、および今後の展望について考察を加えてみた。

B. 研究方法

本研究を実施するにあたっての現状の問題点や課題を把握し、他の介入研究との比較より、研究の解析の上で重要と

思われる 2 つの課題を抽出し、今後の対策について、検討を加えた。

C. 研究結果と考察

1. 年齢、罹病期間別による血管合併症に対する危険因子または介入効果：

JDCStudy は 40～70 歳の 2 型糖尿病患者で HbA1c6.5%以上の 2205 人を対象に、生活習慣介入を行ったランダム化対照比較試験である。平均年齢は  $58.5 \pm 6.9$  歳で罹病期間は  $10.9 \pm 7.2$  年である。UKPDS 研究の対象の年齢は 25～65 歳、Steno-2 研究の対象の年齢は 40～65 歳であるのと比べると、65 歳以上の高齢者や罹病期間が 10 年以上の患者が多く含まれていることが特徴である。最近発表された厳格な血糖コントロールの介入を含む ACCORD 試験、

ADVANCE 試験、VADT の平均年齢も、それぞれ、62 歳、66 歳、60 歳となっている。一方、高齢糖尿病患者を対象とした RCT 研究である J-EDIT は平均年齢が 72 歳であり、平均罹病期間が 17 年となっている。

このように同じ介入試験に糖尿病患者でも、高齢者や長期罹病期間の患者が含まれているかどうかで介入効果に差が生じる可能性がある。実際、ADVANCE 試験では強化治療群の全死亡率が通常治療群と比べて 1.22 倍、心血管死亡が 1.35 倍増加したが、この死亡率の増加は罹病期間が長い集団で見られ、罹病期間が短い群では見られなかったと報告されている。このことは罹病期間の長い高齢者では低血糖に対する反応が若い人と異なり、低血糖による不整脈、自律神経異常、易血栓性がおこりやすい可能性も考えられる。

そうした意味から、JDCStudy における介入効果や心血管疾患の危険因子も罹病期間、年齢の影響を受ける可能性があり、この観点からの詳細な解析が必要になるであろう。J-EDIT 研究は JDCStudy 同時期に行われた研究であり、同じ解析手法で心血管疾患、脳血管障害、死亡の危険因子やその重みづけが 2 つの研究で異なるかを検討することは非常に重要なことであると考えられる。また、両者の集団を合わせるならば、日本の 2 型糖尿病患者の年齢別の心血管疾患、脳血管疾患、死亡の危険因子が明らかになるであろう。

本研究でも Non-HDL コレステロールの危険因子として意義が明らかになりつつあるが、J-EDIT 研究においても Non-HDL コレステロールは脳血管障害、糖尿病関連死亡、糖尿病関連の全イベントの予測因子

になっており、共通の危険因子である可能性が高く、今後の詳細な解析が待たれる。

2. 従来の危険因子以外の因子の検討の必要性：糖尿病患者の心血管疾患発症は従来の脂質、血圧、血糖、喫煙では説明できないものがあると言われている。うつなどの心理的な因子、炎症マーカーなども危険因子として挙げられる。さらに、栄養が心血管疾患の危険因子としてどのように関わっているかを解析すべきであろう。飽和脂肪やコレステロールなどの過剰栄養の成分だけでなく、低栄養に関係する栄養成分と心血管疾患、脳血管障害との関連についての検討が必要である。具体的には、葉酸を含めたビタミン B 群や食物繊維などの不足、低アルブミン血症と血管合併症との関連を検討することが興味深いと考える。葉酸不足、ビタミン B12 不足はホモシステイン高値となり、動脈硬化性疾患の危険因子となりうる。また、低アルブミン血症は炎症と重なると、腎不全患者の心血管疾患の危険因子となることも言われており、JDCStudy における検討が必要である。

#### D. 結論

本研究の成果を仔細に検討し、年齢を考慮した糖尿病の血管合併症の危険因子を明らかにし、新たな糖尿病合併症予防プログラムを作製してゆく必要がある。

#### E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名              | 巻号         | ページ    | 出版年  |
|--|--|-------------------|------------|--------|------|
| Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, Iimuro S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; for the Japan Diabetes Complications Study Group. | Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). | Diabetologia      | In press   |        | 2011 |
| Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Totsuka K, Tsuji H, Kodama S, Hsieh SD, Yamada N, Kosaka K, Sone H.   | Low serum potassium levels and risk of type 2 diabetes: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 1 (TOPICS 1)                                       | Diabetologia      | In press   |        | 2011 |
| Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, Anasako Y, Nishigaki Y, Yachi Y, Iida KT, Ohashi Y, Yamada N, Sone H                      | Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis   | J Am Coll Cardiol | 57         | 427-36 | 2011 |
| Asumi M, Yamaguchi T, Saito K, Kodama S, Miyazawa H, Matsui H, Suzuki E, Fukuda H, Sone H  | Are serum cholesterol levels associated with silent brain infarcts? The Seiryō Clinic Study.   | Atherosclerosis   | 210        | 674-77 | 2010 |
| 曾根博仁、山田信博、赤沼安夫   | 糖尿病における動脈硬化治療戦略-大規模臨床研究から学ぶ-1. 日本人2型糖尿病患者における大血管合併症の疫学   | 糖尿病               | 54         | 2-5    | 2011 |
| 曾根博仁   | 糖尿病性細小血管症. 糖尿病性細小血管症の本邦における疫学-欧米との比較   | 日本臨床              | 68<br>増刊号9 | 13-20  | 2010 |
| 曾根博仁   | 特集 糖尿病合併症とその治療に関するエポックメイキングトピックスの展開 日本人糖尿病患者の合併症についての長期研究 JDACSは何を明らかにしてきたか  | 糖尿病診療マスター         | 8          | 385-89 | 2010 |
| 曾根博仁   | 糖尿病血管合併症の疫学  | 脈管学               | 50         | 523-31 | 2010 |

## 書籍

| 著者名       | 論文タイトル名   | 書籍全体の編集者名   | 書籍名                                     | 出版社名   | 出版地 | 出版年  | ページ       |
|-----------|---|-------------|---|--------|-----|------|-----------|
| 曾根博仁      | 慢性合併症の臨床 4 Japan Diabetes Complications Study (JDACS) | 日本糖尿病学会編    | 糖尿病学の進歩 2010                            | 診断と治療社 | 東京  | 2010 | 338-343   |
| 児玉暁、曾根博仁  | 2型糖尿病食事療法における糖・脂質比が糖・脂質代謝指標に与える影響                     | 岡芳知<br>谷澤幸生 | 糖尿病学 2010                               | 診断と治療社 | 東京  | 2010 | 118-123   |
| 曾根博仁、山田信博 | JDACS (Japan Diabetes Complications Study)            | 日本医師会       | 日本医師会雑誌 第139巻特別号 生涯教育シリーズ 79 糖尿病診療 2010 | 日本医師会  | 東京  | 2010 | S322-S325 |

# Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS)

S. Katayama · T. Moriya · S. Tanaka · S. Tanaka ·  
Y. Yajima · H. Sone · S. Iimuro · Y. Ohashi ·  
Y. Akanuma · N. Yamada ·  
for the Japan Diabetes Complications Study Group

Received: 30 July 2010 / Accepted: 30 November 2010  
© The Author(s) 2011. This article is published with open access at Springerlink.com

## Abstract

**Aims/hypothesis** The aim of the study was to determine the transition rate and factors associated with the progression of normo- and low microalbuminuria to diabetic nephropathy (overt proteinuria).

**Methods** For 8 years we prospectively observed 1,558 Japanese patients with type 2 diabetes mellitus whose basal urinary albumin:creatinine ratio (UACR) had been measured as <17.0 mg/mmol at entry. The incidence of nephropathy (UACR >33.9 mg/mmol) was determined by measuring UACR twice a year.

**Results** Progression to nephropathy occurred in 74 patients. The annual transition rate was 0.67%, and was substantially higher for the low-microalbuminuric group than for the

normoalbuminuric group (1.85% and 0.23%, respectively; hazard ratio for the low-microalbuminuric group 8.45,  $p < 0.01$ ). The hazard ratio for an HbA<sub>1c</sub> of 7–9% or  $\geq 9\%$  was 2.72 ( $p < 0.01$ ) or 5.81 ( $p < 0.01$ ) relative to HbA<sub>1c</sub> <7.0%, respectively. In comparison with individuals with a systolic blood pressure (SBP) of <120 mmHg, the hazard ratios for patients with an SBP of 120–140 mmHg or  $\geq 140$  mmHg were 2.31 ( $p = 0.06$ ) and 3.54 ( $p < 0.01$ ), respectively. Smoking also affected progression to proteinuria (hazard ratio 1.99,  $p < 0.01$ ). In contrast, 30.3% of the low-microalbuminuric group returned to normoalbuminuria (i.e. were in remission).

**Conclusions/interpretation** These results suggest that if patients with type 2 diabetes mellitus are receiving

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00125-010-2025-0) contains supplementary material, which is available to authorised users.

S. Katayama (✉)  
Department of Endocrinology and Diabetes, School of Medicine,  
Saitama Medical University,  
38 Morohongo, Moroyama-cho,  
Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan  
e-mail: skataya@saitama-med.ac.jp

T. Moriya · Y. Yajima  
Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism,  
Kitasato University School of Medicine,  
Kanagawa, Japan

S. Tanaka  
Translational Research Centre, Kyoto University,  
Kyoto, Japan

S. Tanaka  
Department of Management Science,  
Faculty of Engineering Course, Tokyo University of Science,  
Tokyo, Japan

H. Sone · N. Yamada  
Department of Internal Medicine,  
University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine,  
Tsukuba, Japan

S. Iimuro · Y. Ohashi  
Department of Biostatistics, School of Public Health,  
University of Tokyo,  
Tokyo, Japan

Y. Akanuma  
The Institute for Adult Disease, Asahi Life Foundation,  
Tokyo, Japan



treatment from diabetologists for hyperglycaemia and hypertension when they are in the early stages of nephropathy (i.e. normo- or low microalbuminuria), their rate of transition to proteinuria is considerably lowered, and that differentiating patients with low microalbuminuria from those with high microalbuminuria might be clinically useful.

*Trial registration* UMIN Clinical Trials Registry C000000222  
*Funding* The study was funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

**Keywords** Blood pressure · Diabetic nephropathy · Glycaemic control · Progression · Remission · Smoking

### Abbreviations

|            |  |
|------------|--|
| ACE        | Angiotensin-converting enzyme  |
| ARB        | Angiotensin receptor blocker   |
| eGFR       | Estimated glomerular filtration rate   |
| ESRD       | End-stage renal disease  |
| INNOVATION | Incipient to Overt: Angiotensin II Receptor Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy |
| JDCS       | Japan Diabetes Complications Study   |
| SBP        | Systolic blood pressure  |
| UACR       | Urinary albumin/creatinine ratio   |
| UKPDS      | UK Prospective Diabetes Study  |

### Introduction

Diabetic nephropathy is the most common cause of end-stage renal disease (ESRD) in many countries, including Japan [1–3]. In the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), 24.9% of patients developed microalbuminuria within 10 years of diagnosis of type 2 diabetes, but only 0.8% developed ESRD, as assessed by an elevated plasma creatinine level ( $>250 \mu\text{mol/l}$ ) or the need for renal replacement therapy [4]. Annual rates of transition between successive stages within the classic paradigm of normoalbuminuria to microalbuminuria to macroalbuminuria to ESRD were 2–3% per year [4].

In Japan, the number of patients requiring renal replacement therapy has increased threefold in less than 15 years [3]. Among 36,017 patients who started haemodialysis in 2007, the number of diabetic patients has reached 15,663 (43.5%) [3]. In Hong Kong, the overall number of people receiving renal replacement therapy increased by 50% between 1995 and 1999, and in the diabetic group, a 100% increase was observed [5]. Thus, Asians have a predisposition to diabetic nephropathy and

ESRD. In fact, the recent Japanese Incipient to Overt: Angiotensin II Receptor Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) trial revealed that about 50% of diabetic individuals with high microalbuminuria (urinary albumin/creatinine ratio [UACR] between 11.3 and 33.9 mg/mmol [100–300 mg/g]) progressed to proteinuria within 2 years [6], indicating that progression is very rapid once high microalbuminuria develops. On the other hand, intervention using angiotensin receptor blockers (ARBs) such as losartan or telmisartan seems to be very effective in Asians in comparison with Europeans [6, 7]. The Japan Diabetes Complications Study (JDCS) is a nationwide randomised controlled study of type 2 diabetic patients focusing on lifestyle modification [8, 9]. Although the status of control of most classic cardiovascular risk factors, including body weight, glycaemia, serum lipids and blood pressure, did not differ between the two groups during the study period, the incidence of stroke in the intensive lifestyle intervention group (0.55/100 patient-years) was significantly lower than in the control group (0.95/100 patient-years) by Kaplan–Meier analysis, while the incidence of nephropathy did not differ significantly between the groups [9]. Here, we report the rate of transition and factors associated with the development and/or progression of normo- and low microalbuminuria to diabetic nephropathy (overt proteinuria) in this JDCS cohort.

### Methods

In 1996, 2,205 patients aged 40–70 years with previously diagnosed type 2 diabetes and  $\text{HbA}_{1c}$  levels of  $>6.5\%$  were recruited and registered from 59 hospitals specialising in diabetes care. The protocol for the study, which was in accordance with the Declaration of Helsinki and the Ethical Guidelines for Clinical/Epidemiological Studies of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, received ethics approval from the institutional review boards of all the participating institutions. Written informed consent was obtained from all the patients enrolled. The inclusion criteria for participating patients have been described previously by Sone et al. [8]. A final total of 2,033 patients aged  $58.5 \pm 6.9$  years (mean  $\pm$  SD) were included in the study, and their diabetes duration was  $10.9 \pm 7.2$  years.

The recruited patients were randomly allocated to either an intensive lifestyle intervention group or a conventional treatment group. Details of the intervention have been described previously by Sone et al. [8, 9]. We selected a cohort of 1,558 patients in whom the mean value of the two-spot UACR was  $<17.0 \text{ mg/mmol}$  ( $150 \text{ mg/g}$ ) without microscopic haematuria or other clinical findings indicating other renal diseases. We followed this cohort for 8 years, and measured their body weight, waist/hip circumference

and blood pressure at least twice a year. Fasting plasma glucose, HbA<sub>1c</sub>, serum lipids and serum creatinine levels were also determined twice a year. Spot UACR was also determined at least twice a year using the turbidimetric immunoassay to measure the urinary albumin concentration. We defined normoalbuminuria as a UACR of <3.4 mg/mmol (30 mg/g), and low microalbuminuria as a UACR of 3.4 to 17.0 mg/mmol (30 to 150 mg/g). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using serum creatinine levels according to the modification of diet in renal disease (MDRD) formula modified for Japanese populations [10].

**Statistical analyses** The primary endpoint for the nephropathy analysis was transition from normo- or low microalbuminuria to proteinuria (>33.9 mg/mmol [300 mg/g]) in two consecutive urine samples. Transition to proteinuria was summarised by the annual rate of transition to proteinuria and the remission proportion was defined as those patients whose mean UACR at the final two visits was <3.4 mg/mmol. Risk factors for proteinuria were explored by the following survival analysis methods. Univariate analyses were performed by the Kaplan–Meier method, logrank test, and univariate Cox regression with a 95% CI. Multivariate Cox regression was also used. The SAS software package (version 9.2, SAS Institute, Cary, NC, USA) was used for all analyses, with the level of significance set at  $p < 0.05$ .

## Results

Tables 1 and 2 give the baseline characteristics and glycaemic and blood pressure control at baseline, and at 4 and 8 years after the start of observation. As shown in Table 2, the proportion of patients who were receiving insulin injections increased from 20.7% to 41.9% over 8 years. The use of antihypertensive agents also increased over this period from 28.2% to 42.0%. In particular, usage of renin–angiotensin system inhibitors such as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and/or ARBs increased from 12.3% to 28.4% over 8 years. The use of statins also increased from 20.5% to 31.1%. Over a median follow-up period of 7.98 years, 74 patients developed proteinuria. The annual transition rate was 0.67 per 100 person-years (95% CI 0.53–0.84). For the low-microalbuminuric group, the annual transition rate per 100 person-years was substantially higher than for the normoalbuminuric patients (1.85 [95% CI 1.43–2.41] and 0.23 [95% CI 0.14–0.36]), respectively. On the other hand, remission (i.e. normalisation) occurred in 137 (30.3%) of the 452 individuals with low microalbuminuria (Table 3).

**Table 1** Baseline characteristics of 1,558 patients included in the nephropathy analysis

| Variable   | Mean ± SD <sup>a</sup> |
|--|------------------------|
| <i>n</i> (men/women)   | 1,558 (813/745)        |
| Age (years)  | 58.5±6.9               |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                       | 23.0±2.9               |
| Waist (cm)   | 79.4±9.2               |
| SBP (mmHg)   | 132.4±15.8             |
| DBP (mmHg)   | 76.6±9.5               |
| Fasting plasma glucose (mmol/l)                                | 8.9±2.4                |
| HbA <sub>1c</sub> (%)  | 7.8±1.3                |
| Duration of diabetes (years)                                   | 10.7±7.1               |
| Serum total cholesterol (mmol/l)                               | 5.19±0.89              |
| Serum triacylglycerols (mmol/l) <sup>b</sup>                   | 1.15±0.82              |
| Serum HDL-cholesterol (mmol/l)                                 | 1.41±0.43              |
| UACR (mg/mmol) <sup>b</sup>                                    | 1.8±3.0                |
| eGFR (ml min <sup>-1</sup> 1.73 m <sup>-2</sup> ) <sup>b</sup> | 81.3±32.1              |
| Current/past/never smoker (%)                                  | 27/24/49               |
| Ethanol intake: 0/1–38/≥38 g/day (%)                           | 62/31/7                |

DBP, diastolic blood pressure

<sup>a</sup> Unless otherwise stated

<sup>b</sup> Median±interquartile range

Figure 1 shows the Kaplan–Meier curves for progression to overt nephropathy on the basis of UACR (Fig. 1a), HbA<sub>1c</sub> level (Fig. 1b), systolic blood pressure (SBP, Fig. 1c) and smoking status (Fig. 1d). As can be seen, patients with higher UACR, higher HbA<sub>1c</sub>, higher SBP or current smokers had a higher risk for progression to proteinuria. The hazard ratio for the low-microalbuminuric group was 8.45 ( $p < 0.01$ ) relative to the normoalbuminuric group. Stratification of eGFR to >90, 60–90 and <60 ml min<sup>-1</sup> 1.73 m<sup>-2</sup> did not predict progression to proteinuria. The hazard ratio of HbA<sub>1c</sub> for a range of 7–9% or for ≥9% was 2.72 ( $p < 0.01$ ) or 5.81 ( $p < 0.01$ ) relative to an HbA<sub>1c</sub> of <7%, respectively. In comparison with individuals with an SBP of <120 mmHg, the hazard ratio for patients with an SBP of 120–140 mmHg or ≥140 mmHg was 2.31 ( $p = 0.06$ ) and 3.54 ( $p < 0.01$ ), respectively. Smoking also affected progression to proteinuria, with a hazard ratio of 1.99 ( $p < 0.01$ ).

Table 4 shows risk factors for the development of proteinuria based on multivariate Cox regression analysis. All the factors shown to be significant by univariate analysis—UACR, HbA<sub>1c</sub> level, SBP level and smoking status—were significantly associated with the development of proteinuria after adjustment for other clinical factors. Multivariate Cox regression analysis showed that the hazard ratio for use of ACE inhibitors and/or ARBs was 1.49 (95% CI 0.83–2.69,  $p = 0.19$ ) and that the hazard ratio for use of statins was 0.73 (95% CI 0.38–1.41,  $p = 0.35$ ) in relation to the progression to proteinuria.

**Table 2** Measures of glycaemic and blood pressure control at the baseline and at 4 and 8 years after the start of intervention

| Variable                        | Baseline   | 4 years after start of intervention | 8 years after start of intervention |
|---------------------------------|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )        | 23.0±2.9   | 23.0±3.0                            | 23.0±3.1                            |
| SBP (mmHg)                      | 132.4±15.8 | 132.5±15.4                          | 132.5±15.9                          |
| DBP (mmHg)                      | 76.6±9.5   | 75.9±9.1                            | 74.0±10.0                           |
| Fasting plasma glucose (mmol/l) | 8.9±2.4    | 8.9±2.6                             | 8.6±2.5                             |
| HbA <sub>1c</sub> (%)           | 7.8±1.3    | 7.7±1.2                             | 7.7±2.0                             |
| Hypoglycaemic agent (%)         |            |                                     |                                     |
| Any use                         | 84.4       | 89.3                                | 86.6                                |
| Insulin                         | 20.7       | 30.1                                | 41.9                                |
| Sulfonylurea                    | 62.3       | 63.3                                | 59.7                                |
| Alpha-glucosidase inhibitor     | 25.9       | 29.9                                | 28.8                                |
| Biguanide                       | 7.5        | 16.1                                | 32.8                                |
| Insulin sensitiser              | 1.2        | 8.0                                 | 9.1                                 |
| Antihypertensive agent (%)      |            |                                     |                                     |
| Any use                         | 28.2       | 33.3                                | 42.0                                |
| ACE inhibitor/ARB               | 12.3       | 16.6                                | 28.4                                |
| Calcium-channel blocker         | 20.7       | 24.4                                | 27.2                                |
| Diuretic                        | 1.2        | 1.1                                 | 2.9                                 |
| Other                           | 6.0        | 7.1                                 | 8.6                                 |
| Statin (%)                      | 20.5       | 23.7                                | 31.1                                |

Each value is expressed as mean ± SD or percentage  
DBP, diastolic blood pressure

## Discussion

Based on the main result of the JDCS study, which was reported previously by Sone et al., the incidence of stroke in the intensive lifestyle intervention group was significantly lower, by 38%, than in the control group, while the incidence of nephropathy did not differ significantly between the groups [9]. Lifestyle intervention resulted in a small but significant temporary improvement of glycaemic control and only minimal changes in other known risk factors for diabetic complications, including blood pressure, indicating the difficulty of changing the lifestyle of patients with long-term diabetes. In this sense, patients who participated in this study could be considered as representative of the general population of patients with type 2 diabetes. This might explain why there was no difference in the incidence of diabetic nephropathy. The main finding of interest in this study was that the annual incidence of proteinuria was as low as 0.67% (0.67/100 person-years), in marked contrast to previous reports. In the UKPDS, the annual rates of transition from normoalbuminuria to micro-

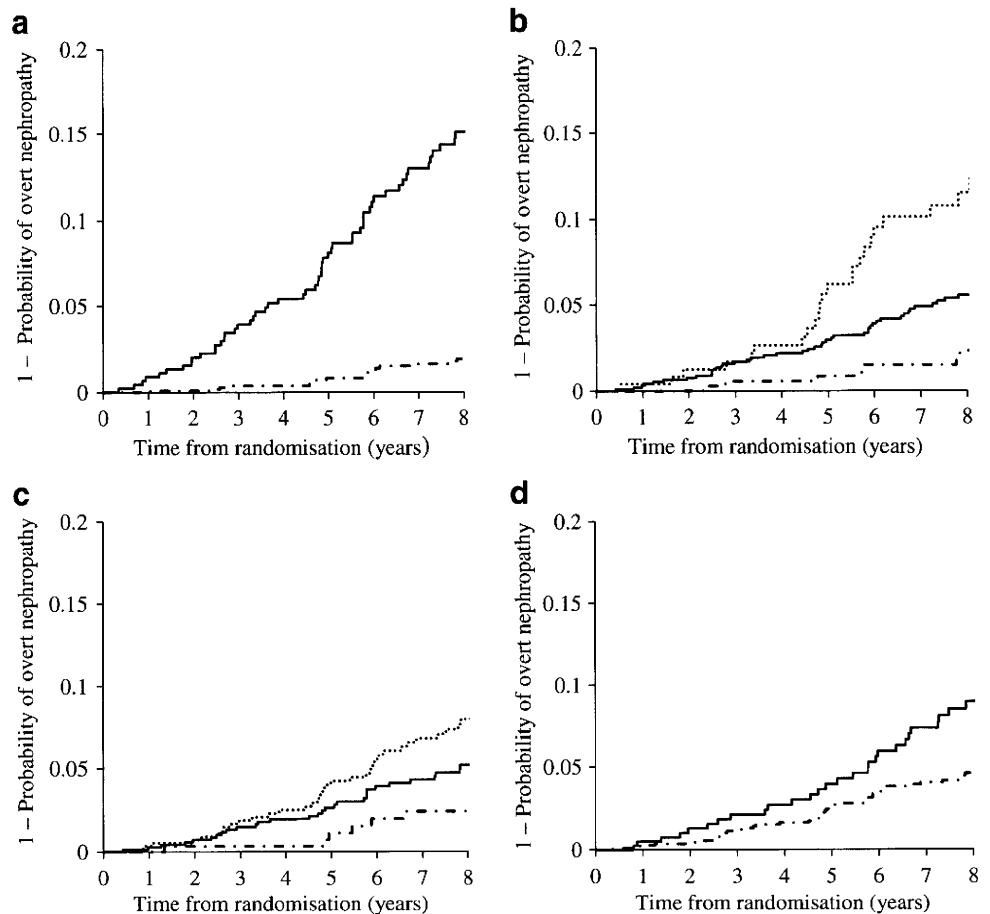
albuminuria and from microalbuminuria to macroalbuminuria in newly diagnosed patients with type 2 diabetes were 2% and 2.8% per year, respectively [4]. Ravid et al. [11] reported higher progression rates in type 2 diabetic patients in Israel, i.e. 35% from normoalbuminuria to microalbuminuria and 16% from normoalbuminuria to macroalbuminuria during 7.8 years. In Pima Indians with normotensive type 2 diabetes, Nelson et al. [12] also reported that the rates of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria and to macroalbuminuria during 4.7 years was 37.8% and 4.3%, respectively. In Japan, a clinic-based observational 6.8 year longitudinal study of 426 patients who developed diabetes before the age of 30 years revealed that the incidence of proteinuria developing from normoalbuminuria or microalbuminuria was 1.41/100 person-years [13]. In another Japanese clinic-based observational longitudinal study conducted for 6 years, 28% of 216 patients enrolled from 1996 to 1998 showed progression from microalbuminuria to proteinuria [14]. It is difficult to compare the annual incidence of proteinuria with that found in other studies because the stages of nephropathy

**Table 3** Mean UACR measured at the final two visits stratified by the basal value

| Basal UACR (mg/mmol) | Final UACR (mg/mmol) |            |           |           |
|----------------------|----------------------|------------|-----------|-----------|
|                      | <3.4                 | 3.4–17.0   | 17.0–33.9 | ≥33.9     |
| <3.4                 | 817 (73.9)           | 244 (22.1) | 27 (2.4)  | 18 (1.6)  |
| 3.4–17.0             | 137 (30.3)           | 203 (44.9) | 56 (12.4) | 56 (12.4) |
| Total                | 954 (61.2)           | 447 (28.7) | 83 (5.3)  | 74 (4.8)  |

Data shown are n (%)

**Fig. 1** Kaplan–Meier curves for progression to overt nephropathy according to: UACR (a), HbA<sub>1c</sub> levels (b), SBP (c) and smoking status (d). **a** The hazard ratio for the low-microalbuminuric group (solid line) was 8.45 (95% CI 4.97–14.38, *p*<0.01) relative to the normoalbuminuric group (dashed–dotted line). **b** The hazard ratio of HbA<sub>1c</sub> for a range of 7–9% (solid line) and for ≥9% (dotted line) was 2.72 (95% CI 1.22–6.03, *p*<0.01) and 5.81 (95% CI 2.49–13.55, *p*<0.01), respectively, relative to an HbA<sub>1c</sub> of <7% (dashed–dotted line). **c** The hazard ratio for an SBP of 120–140 mmHg (solid line) or ≥140 mmHg (dotted line) was 2.31 (95% CI 0.96–5.54, *p*<0.06) and 3.54 (95% CI 1.50–8.40, *p*<0.01), respectively, relative to an SBP of <120 mmHg (dashed–dotted line). **d** The hazard ratio for current smoking (solid line) was 1.99 (95% CI 1.24–3.18, *p*<0.01) relative to past smoking or never smoked (dashed–dotted line)



differ from one study to another. However, the rate of transition to proteinuria in the JDCS seems to be very low. Of course, one of the reasons for this low incidence might be that two-thirds of the enrolled patients had normoalbuminuria and one-third had low microalbuminuria. In

contrast, the placebo group in the INNOVATION trial showed a considerably higher transition rate, amounting to 50%, from high microalbuminuria to proteinuria within 2 years, with a UACR between 11.3 and 33.9 mg/mmol [6], although the UACR was determined using the first-voided

**Table 4** Risk factors for progression to proteinuria demonstrated by multivariate Cox regression analysis

| Risk factor                         | Hazard ratio | 95% CI     | <i>p</i> value |
|-------------------------------------|--------------|------------|----------------|
| Conventional/intervention           | 1.01         | 0.63–1.61  | 0.98           |
| Age, +10 years                      | 1.03         | 0.71–1.49  | 0.87           |
| Sex, woman/man                      | 0.74         | 0.41–1.34  | 0.32           |
| Duration, +10 years                 | 1.16         | 0.80–1.68  | 0.44           |
| BMI, +1 kg/m <sup>2</sup>           | 1.01         | 0.93–1.10  | 0.73           |
| SBP, 120–140/<120 mmHg              | 1.90         | 0.73–4.95  | 0.19           |
| SBP, ≥140/<120 mmHg                 | 2.55         | 0.98–6.63  | 0.05           |
| HbA <sub>1c</sub> , 7–9/<7%         | 2.22         | 1.00–4.96  | 0.05           |
| HbA <sub>1c</sub> , ≥9/<7%          | 4.16         | 1.73–10.04 | <0.01          |
| LDL-cholesterol, ≥4.0/<4.0 mmol/l   | 0.85         | 0.48–1.49  | 0.57           |
| Triacylglycerol, ≥2.3/<2.3 mmol/l   | 1.60         | 0.88–2.89  | 0.12           |
| HDL-cholesterol, ≥1.0/<1.0 mmol/l   | 1.43         | 0.79–2.61  | 0.24           |
| UACR, ≥3.4/<3.4 mg/mmol             | 6.98         | 4.02–12.10 | <0.01          |
| Current smoker/past or never smoker | 1.87         | 1.07–3.25  | 0.03           |
| Ethanol intake, ≥38 g/<38 g/day     | 0.99         | 0.98–1.01  | 0.38           |

Missing values meant 126 patients were excluded