

Table 1. Continued

Category	No. of Studies ^a	Range	Reference No.	No. of Data Sets	No. of Participants
Smoking					
Considered	6	13, 21, 23–26		14	102,454
Not considered	9	12, 14–20, 22		21	17,648
Alcohol					
Considered	5	13, 23–26		12	97,235
Not considered	10	12, 14–22		23	22,867
Physical activity					
Considered	5	21, 23–26		10	99,259
Not considered	10	12–20, 22		25	20,843
FPG or fasting glycemic status					
Considered	5	13–15, 19, 23		12	7,977
Not considered	10	12, 16–18, 20–22, 24–26		23	112,125
Systolic blood pressure or hypertension					
Considered	6	14, 15, 18, 19, 23, 25		13	74,405
Not considered	9	12, 13, 16, 17, 20–22, 24, 26		22	45,697
Triglycerides					
Considered	4	14, 15, 19, 23		7	70,301
Not considered	11	8, 12, 13, 16–18, 20–22, 25, 26		28	49,801
Multiple factors					
Considered	8	13–15, 19, 21, 23–25		18	105,833
Not considered	7	12, 16–18, 20–22		17	14,269
Family history of diabetes					
Considered	7	14–16, 18, 19, 23, 25		14	75,109
Not considered	8	12, 13, 17, 20–22, 24, 26		21	44,993
Socioeconomic factors or education					
Considered	4	19, 21, 25, 26		10	37,308
Not considered	11	12–18, 20, 22–24		25	82,794

Abbreviations: BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; 2hPG, 2-hour post-challenge glucose; WC, waist circumference; WHR, waist-to-hip ratio; WHtR, waist-to-height ratio.

^a Total number of studies within a category heading does not necessarily equal the number of studies included (i.e., 15) because some studies have more than 1 subcategory.

^b One study (12) (3,201 participants over a 3-year follow-up and a citation) did not have these data available.

^c In 3 studies (18, 21, 26), BMI data were obtained from other articles (39–42) sharing the same study population as the original study.

^d Weight (kg)/height (m)².

^e Data were missing in 3 studies (18, 25, 26).

^f In 1 study (18), WC and WHR data were obtained from another article (39) sharing the same study population as the original study.

^g Data were missing in 2 studies (25, 26).

^h Used either FPG ≥ 7.0 mmol/L or 2hPG ≥ 11.1 mmol/L or did not describe diabetes criteria.

remaining 3 obesity indicators but between 2 of the 3 indicators (i.e., BMI–WC, BMI–WHtR, or WC–WHtR). High within-study correlations (RR_{WHR} vs. RR_{BMI} , $r = 0.96$; RR_{WHR} vs. RR_{WC} , $r = 0.98$; RR_{WHtR} vs. RR_{WHR} , $r = 0.93$; RR_{BMI} vs. RR_{WC} , $r = 0.96$; RR_{BMI} vs. RR_{WHtR} , $r = 0.87$; RR_{WC} vs. RR_{WHtR} , $r = 0.92$) and between-study correlations (RR_{WHR} vs. RR_{BMI} , $r = 0.97$; RR_{WHR} vs. RR_{WC} , $r = 0.99$; RR_{WHR} vs. RR_{WHtR} , $r = 0.94$; RR_{BMI} vs. RR_{WC} , $r = 0.96$; RR_{BMI} vs. RR_{WHR} , $r = 0.89$; RR_{WC} vs. RR_{WHR} , $r = 0.93$)

were observed. As a result of the high correlation coefficient, WHtR had a stronger association with the risk of diabetes than did BMI and WHR ($P < 0.001$ for all comparisons). WC was also more strongly associated with diabetes risk than were BMI and WHR ($P < 0.001$ for any comparisons). Nevertheless, the strength of association did not differ between RR_{WHR} and RR_{WC} ($P = 0.69$) or between RR_{BMI} and RR_{WHR} ($P = 0.34$).

Funnel plots for each obesity indicator are presented in Web Figure 2. The 4 funnel plots were similar and

Table 2. Stratified Analyses of Pooled Relative Risk and Its Corresponding 95% Confidence Interval of Diabetes for +1-Standard Error Increment in 4 Obesity Indicators

Category and Subcategory	No. of Data Units	WHtR		BMI		WC		WHR		Difference ^a
		RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	
Country										
Western	20	1.74	1.51, 2.01	1.65	1.45, 1.89	1.74	1.51, 2.00	1.63	1.41, 1.88	1, 3 > 2, 4
Non-Western	15	1.47	1.36, 1.58	1.41	1.31, 1.52	1.48	1.36, 1.61	1.40	1.29, 1.52	1 > 4 < 3 > 2
Dominant race										
>50% white	16	1.78	1.49, 2.14	1.65	1.41, 1.94	1.77	1.49, 2.11	1.68	1.42, 1.99	1, 3 > 2
>50% black	5	1.62	1.26, 2.09	1.55	1.38, 1.74	1.62	1.27, 2.06	1.51	1.18, 1.94	1, 3 > 4
Others	14	1.43 ^b	1.37, 1.49	1.44	1.33, 1.56	1.46	1.36, 1.57	1.37 ^c	1.28, 1.47	3, 1 > 4
Sex										
Men	15	1.61	1.40, 1.85	1.55	1.34, 1.79	1.60	1.38, 1.85	1.54	1.34, 1.76	3 > 4 < 1 > 2
Women	15	1.64	1.41, 1.92	1.55	1.35, 1.77	1.66	1.42, 1.93	1.49	1.30, 1.71	3, 1 > 2, 4
Combined	5	1.61	1.41, 1.84	1.61	1.40, 1.84	1.65	1.42, 1.91	1.61	1.35, 1.93	N.S.
Mean age										
≥50 years	13	1.53	1.35, 1.72	1.48	1.33, 1.63	1.56	1.38, 1.77	1.44	1.26, 1.63	3 > 2, 4
<50 years	15	1.52	1.38, 1.67	1.46	1.32, 1.58	1.53	1.38, 1.69	1.44	1.32, 1.56	3, 1 > 2, 4
Not assessed	7	2.08 ^c	1.53, 2.83	2.01 ^c	1.57, 2.56	2.01 ^c	1.49, 2.72	1.95 ^c	1.41, 2.69	N.S.
Mean BMI ^d ≥28										
Yes	11	1.39	1.29, 1.51	1.37	1.22, 1.53	1.41	1.29, 1.54	1.31	1.23, 1.40	N.S.
No	24	1.74 ^c	1.54, 1.97	1.65 ^c	1.47, 1.84	1.74 ^c	1.54, 1.97	1.59	1.42, 1.79	1, 3 > 2, 4
Duration ≥10 years										
Yes	11	1.55	1.40, 1.72	1.52	1.39, 1.66	1.56	1.41, 1.72	1.43	1.27, 1.60	3, 1 > 4
No	24	1.66	1.47, 1.89	1.57	1.39, 1.77	1.66	1.46, 1.90	1.58	1.40, 1.79	3, 1 > 4, 2
Use of both FPG and 2hPG as DM criteria										
Yes	17	1.51	1.38, 1.66	1.46	1.33, 1.60	1.51	1.38, 1.65	1.43	1.32, 1.55	3 > 2 < 1 > 4
No	18	1.73	1.48, 2.03	1.65	1.43, 1.90	1.75	1.49, 2.05	1.60	1.38, 1.87	3, 1 > 2, 4
Methods for ascertainment of DM										
Blood test only	22	1.48	1.37, 1.61	1.44	1.32, 1.57	1.51	1.39, 1.63	1.39	1.29, 1.50	3 > 2, 4
Other methods ^e	13	1.85 ^c	1.56, 2.20	1.74 ^c	1.48, 2.04	1.82 ^c	1.52, 2.18	1.69 ^c	1.44, 1.99	1, 3 > 2, 4
Representation of obesity indicators										
Continuous	26	1.56	1.44, 1.69	1.52	1.41, 1.63	1.57	1.45, 1.71	1.46	1.35, 1.58	1 > 4 < 3 > 2
Categorical	9	1.82	1.37, 2.01	1.65	1.25, 2.17	1.79	1.34, 2.40	1.69	1.19, 2.21	1, 3 > 4, 2
Study adjustment for minimum ^f adjustment										
Yes	12	1.48	1.33, 1.66	1.45	1.28, 1.65	1.51	1.35, 1.70	1.39	1.27, 1.53	3, 1 > 4
No	23	1.70	1.50, 1.93	1.61	1.43, 1.81	1.69	1.49, 1.92	1.59	1.49, 1.79	1, 3 > 2, 4

Table continues

asymmetrical, which suggests that the association between obesity and risk of incident diabetes tended toward a strong relation between obesity and risk of diabetes. However, Egger's test detected statistical evidence for publication bias only for WC ($P=0.07$) and WHR ($P=0.06$) but not for WHtR ($P=0.18$) or BMI ($P=0.26$), whereas Begg's test did not detect publication bias ($P>0.2$ for each obesity indicator).

Relative contributions of each anthropometric indicator to the development of diabetes after stratification by several study characteristics

We stratified the risks of diabetes for a 1-standard deviation increase according to categories and subcategories of characteristics of the participants and study design. Table 2 shows the results of tests for significant differences among

Table 2. Continued

Category and Subcategory	No. of Data Units	WHtR		BMI		WC		WHR		Difference ^a
		RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	
Smoking										
Yes	14	1.82	1.47, 2.25	1.71	1.41, 2.07	1.84	1.50, 2.26	1.64	1.32, 2.03	3, 1 > 2, 4
No	21	1.53	1.41, 1.66	1.48	1.36, 1.61	1.53	1.41, 1.66	1.45	1.35, 1.57	3, 1 > 4
Alcohol										
Yes	12	1.69	1.38, 2.07	1.62	1.34, 1.96	1.70	1.40, 2.08	1.52	1.27, 1.83	1 > 4 < 3 > 2
No	23	1.59	1.45, 1.74	1.51	1.39, 1.64	1.59	1.45, 1.75	1.51	1.39, 1.65	3, 1 > 4, 2
Physical activity										
Yes	10	1.92	1.53, 2.41	1.74	1.42, 2.12	1.89	1.51, 2.38	1.70	1.40, 2.12	1, 3 > 2, 4
No	25	1.50 ^c	1.40, 1.62	1.47	1.36, 1.59	1.52 ^c	1.41, 1.64	1.43	1.33, 1.53	3 > 4
FPG values ^g										
Yes	12	1.47	1.35, 1.61	1.44	1.32, 1.56	1.50	1.37, 1.65	1.40	1.27, 1.55	3, 1 > 4
No	23	1.70	1.49, 1.94	1.61	1.42, 1.82	1.71	1.51, 1.94	1.60	1.40, 1.82	3, 1 > 2, 4
Systolic blood pressure values ^h										
Yes	13	1.53	1.40, 1.67	1.43	1.32, 1.55	1.50	1.37, 1.65	1.48	1.34, 1.63	3, 1 > 2
No	22	1.67	1.45, 1.91	1.61	1.42, 1.83	1.70	1.48, 1.94	1.53	1.34, 1.75	1 > 4 < 3 > 2
Triglycerides										
Yes	7	1.51	1.35, 1.69	1.43	1.31, 1.55	1.48	1.32, 1.66	1.45	1.29, 1.62	1 > 2
No	28	1.65	1.47, 1.86	1.58	1.42, 1.70	1.67	1.49, 1.88	1.55	1.37, 1.74	3, 1 > 2, 4
Multiple factors ⁱ										
Yes	18	1.65	1.43, 1.90	1.57	1.38, 1.80	1.65	1.43, 1.90	1.52	1.34, 1.73	1, 3 > 2, 4
No	17	1.59	1.42, 1.78	1.53	1.37, 1.70	1.61	1.43, 1.82	1.52	1.36, 1.70	1 > 2 < 3 > 4
Family history of DM										
Yes	14	1.52	1.40, 1.65	1.43	1.33, 1.55	1.51	1.38, 1.65	1.47	1.34, 1.62	1, 3 > 2
No	21	1.67	1.45, 1.93	1.62	1.42, 1.85	1.70	1.48, 1.95	1.54	1.34, 1.76	3, 1 > 2, 4
Education or socioeconomic factors										
Yes	10	1.95	1.55, 2.46	1.73	1.39, 2.14	1.91	1.53, 2.40	1.81	1.50, 2.18	3 > 2 < 1 > 4
No	25	1.49 ^c	1.40, 1.59	1.48	1.37, 1.59	1.51 ^c	1.41, 1.62	1.37 ^c	1.29, 1.46	3, 1, 2 > 4

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; FPG, fasting plasma glucose; 2hPG, 2-hour post-challenge glucose; N.S., not significant; RR, relative risk; WC, waist circumference; WHtR, waist-to-height ratio; WHR, waist-to-hip ratio.

^a Difference in RR among the 4 obesity indicators; ">" or "<" indicates that the difference is statistically significant ($P < 0.05$).

^b Data were based on fixed-effects model because between-study heterogeneity was not significant ($P = 0.14$).

^c There was a significant difference ($P < 0.05$) in RR value compared with the top of each strata detected by meta-regression analyses to explore the impact of study characteristics on the strength of associations between individual obesity indicators and DM risk.

^d Weight (kg)/height (m)².

^e Other methods include medical records and self-report.

^f RR is adjusted only for age, sex, and ethnicity.

^g Included fasting glycemic status, such as presence of impaired fasting glucose.

^h Included presence of hypertension.

ⁱ Defined at least 3 of the following main lifestyle and metabolic factors: smoking, FPG/glucose status, systolic blood pressure/hypertension, alcohol, physical activity, and triglycerides.

the anthropometric obesity indicators within each subcategory. In general, WHtR and WC were similar in the strength of associations with diabetes risk within all strata of any study characteristic, and these associations were stronger than the association between WHR and diabetes risk. However, in studies that adjusted for blood pressure (or hypertension) or family history of diabetes, there were

no significant differences in the strength of association between WHR and WHtR or WC.

The superiority of WHtR or WC to BMI in the strength of association with diabetes risk was observed between subgroups defined by geographic region, sex, and mean age. In studies of white-dominant populations, WHtR and WC had a stronger association than BMI ($P < 0.001$ and

$P=0.002$, respectively). However, in non-white-dominant populations, RR_{BMI} , RR_{WHR} , and RR_{WC} were 1.47 (95% CI: 1.37, 1.57), 1.49 (95% CI: 1.40, 1.59), and 1.50 (95% CI: 1.40, 1.61), respectively, and there were no statistical differences among these values. Although RR_{WHR} and RR_{WC} were also significantly higher than RR_{BMI} ($P<0.001$ and $P=0.002$, respectively) in studies that targeted relatively less obese populations that had an average BMI less than 28, the differences between RR_{BMI} and RR_{WHR} or RR_{WC} were not significant in studies that targeted populations with a mean BMI of 28 or higher.

Methodological features, such as criteria for diabetes, methods for ascertainment of diabetes, and representation of the associations or the extent of adjustment for main lifestyle and metabolic confounders, had no influence on the overall superiority of WHtR or WC to BMI or WHR in the strength of associations with diabetes. The predictive superiority of WHtR or WC to BMI also was observed when studies were limited to those with a follow-up period less than 10 years. However, that superiority statistically disappeared in studies with follow-up periods of 10 years or more ($P=0.40$ for BMI vs. WHtR; $P=0.13$ for BMI vs. WC).

Influences of specified study characteristics on the absolute contributions of each anthropometric indicator to the development of diabetes

Table 2 also shows results of the test for significant differences in the strength of diabetes risk between subgroups within each subcategory for each anthropometric indicator using meta-regression. When the study targeted a population with a mean BMI of 28 or greater, the associations between obesity indicators and diabetes risk were significantly or borderline-significantly weakened compared with studies in which the mean BMI was less than 28 ($P=0.02$ for RR_{WHR} , $P=0.04$ for RR_{BMI} , $P=0.03$ for RR_{WC} , $P=0.11$ for RR_{WHR}). Differences according to the mean BMI remained significant after adjustment for racial differences in the study population ($P=0.001$ for RR_{WHR} , $P=0.007$ for RR_{BMI} , $P=0.002$ for RR_{WC} , $P=0.02$ for RR_{WHR}).

Higher risks for diabetes with incremental increases in obesity indicators were reported in studies where medical records or self-reports were included for ascertainment of diabetes than in studies that depended on the diagnosis of diabetes exclusively by blood tests ($P=0.02$ for WHtR, $P=0.03$ for BMI, $P=0.045$ for WC, $P=0.04$ for WHR). However, other methodological features, such as diabetes criteria (i.e., whether both fasting and 2-hour post-load glucose values were used), representation of obesity indicators (i.e., categorical or continuous), and follow-up duration, did not significantly influence the strength of the association between each obesity indicator and diabetes risk. The impact of study-specific covariates did not significantly influence the strength of the associations, except that a significantly or borderline-significantly stronger association was observed in studies with than without adjustment for physical activity ($P=0.02$ for WHtR, $P=0.07$ for BMI, $P=0.02$ for WC, $P=0.052$ for WHR) or socioeconomic

factors ($P=0.006$ for WHtR, $P=0.08$ for BMI, $P=0.02$ for WC, $P=0.002$ for WHR).

DISCUSSION

The present meta-analysis indicated that WHtR and WC were more strongly associated with the development of diabetes than was BMI or WHR. This finding is inconsistent with a previous meta-analysis that indicated that BMI, WC, and WHR had similar associations with incident diabetes (27). The main reason for this inconsistency is the method of study selection. The aforementioned meta-analysis included not only articles that did not investigate WHtR but also studies with data on only 1 or more of the 3 indicators (i.e., BMI, WC, and WHR) with regard to the association with diabetes risk; the previous meta-analysis also failed to make head-to-head comparisons in the same population. This method is problematic and would distort the pooled estimate, especially under the condition that high correlations were observed among the results from 4 obesity indicators within 1 study, as in the present meta-analysis. For example, if some studies reported an extremely strong association between BMI and diabetes risk but presented no data on WC, the missing data would cause the pooled risk of diabetes for WC to be underestimated.

Although a meta-analysis of observational cohort studies can never prove a cause-effect relation, there is a plausible biologic mechanism for the present finding. WHtR or WC has been more strongly correlated with intra-abdominal visceral fat than has BMI or WHR (28). The accumulation of visceral fat stores affects insulin metabolism by releasing free fatty acids (29). Free fatty acids reduce the hepatic clearance of insulin, which could lead to insulin resistance and hyperinsulinemia (30). As a result, the present meta-analysis has confirmed the consistency between findings at the tissue- and whole-body levels.

Another main finding of this meta-analysis is that WHtR did not have a stronger association with risk of incident diabetes than WC, which suggests no additional benefit of measuring height in addition to WC alone. It is believed that WHtR is superior to WC because it corrects the WC for height of the individual. However, whether height affects the relation between WC and visceral fat is controversial (31, 32). It is possible that WHtR might not be a useful clinical tool for prediction of diabetes risk.

Although it can be concluded that WHtR or WHR is not superior to WC for prediction of future diabetes risk, measurement of height, hip circumference, or both could nevertheless be worthwhile. Previous reports have demonstrated that models for prediction of incident diabetes were improved substantially when height, hip circumference, or both were entered as separate terms in a model containing WC (33, 34). The development of methods for incorporating a height- or hip-adjusted WC level into risk-prediction tools could be a topic of further research.

Familial aggregation of visceral fat is well known (35). The results of the stratified analyses indicated that the superiority of WHtR or WC to WHR for prediction of diabetes risk disappeared after adjustment for a family history of diabetes. It is possible that persons with a family history of

diabetes have high levels of visceral fat and consequently are at high risk of incident diabetes.

It has long been assumed that the superiority of the waist element to the body weight element for prediction of diabetes risk depends on characteristics of the study population (e.g., race, ethnicity (36)). However, such characteristics have not been sufficiently clarified. The present stratified analyses suggested that WHtR and WC were more strongly associated with diabetes risk than BMI was in studies of white-dominant populations but not in studies of non-white-dominant populations. Also, in studies of populations with a relatively high BMI (≥ 28), no differences were observed in the strength of the association with diabetes among the obesity indicators. A plausible explanation for these results is difficult, but future studies are needed to determine population characteristics that would indicate whether measurement of WC is more important than that of body weight alone.

Several limitations in the present meta-analysis should be addressed. First, the linearity between anthropometric obesity indicators and diabetes risk is an a priori assumption. Actually, this is not the case, especially with the elderly, for whom being underweight is a predictor of diabetes (37). If underweight subjects had a higher risk of diabetes than those with normal weight across various study populations, the risk of diabetes for incremental increases in obesity could be underestimated. For example, the receiver operating characteristics curve and the area under the curve could provide more information than a linear regression on details of the dose-response relation between obesity and diabetes risk or on comparisons of diagnostic value among the anthropometric indicators. However, few of the studies (2, 20, 25) in this meta-analysis presented sufficient data for comparing the predictive value for diabetes among the anthropometric indicators (i.e., area under receiver operating characteristics curves and their corresponding 95% confidence intervals).

Second, the exclusion of many studies that did not observe diabetes risk related to WHtR could potentially cause a selection bias, although the exclusion of such studies was unavoidable for the head-to-head comparison of the predictive ability for diabetes risk among obesity indicators. Third, publication bias is inevitable under the condition that the association between WHtR and diabetes risk is not commonly recognized. Actually, the funnel plot for WHtR tended to favor a positive association. The present meta-analysis indicated that the bias was not statistically significant. Nevertheless, potential publication bias cannot be ruled out.

Fourth, adjustment for potential confounders is generally insufficient, which could distort the study result. According to the present meta-regression analyses, several confounders, such as physical activity or socioeconomic and educational factors, influenced the absolute strength of the association with diabetes risk. The present stratified meta-analyses did not indicate that the extent of the traditional metabolic and lifestyle risk factors for diabetes changed the superiority of WHtR or WC to BMI or WHR. Nevertheless, the influence of unknown residual confounders cannot be ignored.

Fifth, differences in the association of obesity indicators with diabetes risk by age could not be analyzed fully

because only 1 study exclusively analyzed elderly people (24). That study found a weaker association between obesity and diabetes risk in participants 75 years of age or older than in those less than 75 years of age. Further research is needed to investigate the differences in anthropometric indicators according to age.

Lastly, length of the follow-up periods might have influenced study results. Actually, the present meta-analyses indicated that WC and WHtR did not have a significantly stronger association with diabetes than that of BMI in studies with a follow-up period of 10 or more years. A previous longitudinal study reported that over 10 years, total fat mass and fat mass other than subcutaneous fat increased, whereas body weight did not change (38). It is possible that many people tend to become abdominally obese (i.e., accumulate abdominal adiposity) during follow-up rather than become totally obese (i.e., gain weight), and the impact of baseline body fat distribution on diabetes risk is weakened with lengthening of the follow-up period. From the viewpoint of practical use in clinical settings, more frequent assessment of indicators of abdominal obesity is proposed. However, further research is needed on whether changes in WC or WHtR as simple obesity indicators are more closely associated with the development of diabetes than is BMI.

In conclusion, the present meta-analysis indicates that WHtR is a statistically but modestly better obesity indicator for prediction of future diabetes risk than is BMI or WHR. This finding is consistent with tissue-level biologic findings that abdominal adipose tissue plays an important role in the development of diabetes mellitus. However, there is no evidence that WHtR is superior to WC as a clinical tool for detecting persons at high risk of incident diabetes.

ACKNOWLEDGMENTS

Author affiliations: Department of Health Management Center, Mito Kyodo General Hospital, Ibaraki, Japan (Satoru Kodama); Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Niigata University, Niigata, Japan (Satoru Kodama, Chika Horikawa, Yoriko Heianza, Reiko Hirasawa, Yoko Yachi, Ayumi Sugawara); Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan (Kazuya Fujihara, Hitoshi Shimano); Department of Clinical Trial, Design, & Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan (Shiro Tanaka); Department of Lifestyle Medicine, Ochanomizu University, Tokyo, Japan (Kaoruko Tada Iida); and Department of Health Sciences, Center for Medical Sciences, Ibaraki Prefectural University, Ibaraki, Japan (Kazumi Saito).

Drs. Sone and Kodama are recipients of a Grant-in-Aid for Scientific Research (grant 20300227) and Postdoctoral Research Fellowship (202965), respectively, both from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS). This work was also financially supported by the Japan Cardiovascular Research Foundation and Ministry of Health Labor and Welfare, Japan.

The authors thank Ms. Satomi Fukuya in the University of Tsukuba for her excellent secretarial work.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.* 1994;74(4):761–811.
- Schneider HJ, Klotsche J, Silber S, et al. Measuring abdominal obesity: effects of height on distribution of cardiometabolic risk factors risk using waist circumference and waist-to-height ratio. *Diabetes Care.* 2011;34(1):pe7.
- Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev.* 2010;23(2):247–269.
- Berlin JA, Longnecker MP, Greenland S. Meta-analysis of epidemiologic dose-response data. *Epidemiology.* 1993; 4(3):218–228.
- Orsini N, Bellocco R, Greenland S. Generalized least squares for trend estimation of summarized dose-response data. *Stata J.* 2006;6(1):40–57.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177–188.
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539–1558.
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994; 50(4):1088–1101.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997; 315(7109):629–634.
- Jackson D, White IR, Thompson SG. Extending DerSimonian and Laird's methodology to perform multivariate random effects meta-analyses. *Stat Med.* 2010;29(12):1282–1297.
- Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(11):1119–1129.
- Relationship of body size and shape to the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(11):2107–2117.
- Chei CL, Iso H, Yamagishi K, et al. Body fat distribution and the risk of hypertension and diabetes among Japanese men and women. *Hypertens Res.* 2008;31(5):851–857.
- Hadaegh F, Shafiee G, Azizi F. Anthropometric predictors of incident type 2 diabetes mellitus in Iranian women. *Ann Saudi Med.* 2009;29(3):194–200.
- Hadaegh F, Zabetian A, Harati H, et al. Waist/height ratio as a better predictor of type 2 diabetes compared to body mass index in Tehranian adult men—a 3.6-year prospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(6):310–315.
- Janghorbani M, Amini M. Comparison of body mass index with abdominal obesity indicators and waist-to-stature ratio for prediction of type 2 diabetes: the Isfahan diabetes prevention study. *Obes Res Clin Pract.* 2010;4(1):e25–e32.
- Lorenzo C, Williams K, Stern MP, et al. Height, ethnicity, and the incidence of diabetes: the San Antonio Heart Study. *Metabolism.* 2009;58(11):1530–1535.
- MacKay MF, Haffner SM, Wagenknecht LE, et al. Prediction of type 2 diabetes using alternate anthropometric measures in a multi-ethnic cohort: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care.* 2009;32(5):956–958.
- Nyamdorj R, Qiao Q, Lam TH, et al. BMI compared with central obesity indicators in relation to diabetes and hypertension in Asians. DECODA Study Group. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(7):1622–1635.
- Sargeant LA, Bennett FI, Forrester TE, et al. Predicting incident diabetes in Jamaica: the role of anthropometry. *Obes Res.* 2002;10(8):792–798.
- Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, et al. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):547–556.
- Tulloch-Reid MK, Williams DE, Looker HC, et al. Do measures of body fat distribution provide information on the risk of type 2 diabetes in addition to measures of general obesity? Comparison of anthropometric predictors of type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetes Care.* 2003;26(9): 2556–2561.
- Jia Z, Zhou Y, Liu X, et al. Comparison of different anthropometric measures as predictors of diabetes incidence in a Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 92(2):265–271.
- Biggs ML, Mukamal KJ, Luchsinger JA, et al. Association between adiposity in midlife and older age and risk of diabetes in older adults. *JAMA.* 2010;303(24): 2504–2512.
- Xu F, Wang YF, Lu L, et al. Comparison of anthropometric indices of obesity in predicting subsequent risk of hyperglycemia among Chinese men and women in Mainland China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010;19(4):586–593.
- Schulze MB, Heidemann C, Schienkiewitz A, et al. Comparison of anthropometric characteristics in predicting the incidence of type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam study. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1921–1923.
- Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, et al. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev.* 2007;29(1):115–128.
- Wu HY, Xu SY, Chen LL, et al. Waist to height ratio as a predictor of abdominal fat distribution in men. *Chin J Physiol.* 2009;52(6):441–445.
- Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(4):473–481.
- Després JP, Lemieux S, Lamarche B, et al. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome: contribution of visceral obesity and therapeutic implications. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19(suppl 1):S76–S86.
- Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intra-abdominal fat. *BMJ.* 1996;313(7056):559–560.
- Han TS, McNeill G, Seidell JC, et al. Predicting intra-abdominal fatness from anthropometric measures: the influence of stature. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; 21(7):587–593.
- de Koning L, Gerstein HC, Bosch J, et al. Anthropometric measures and glucose levels in a large multi-ethnic cohort of individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2010;53(7):1322–1330.
- Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H, et al. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(3):510–515.
- Pérusse L, Després JP, Lemieux S, et al. Familial aggregation of abdominal visceral fat level: results from the Quebec family study. *Metabolism.* 1996;45(3):378–382.

36. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, et al. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol.* 1996;143(3):228–239.
37. Sairenchi T, Iso H, Irie F, et al. Underweight as a predictor of diabetes in older adults: a large cohort study. *Diabetes Care.* 2008;31(3):583–584.
38. Hughes VA, Roubenoff R, Wood M, et al. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):475–482.
39. Festa A, D'Agostino R Jr, Hales CN, et al. Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2000;23(5):624–628.
40. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Socioeconomic position in childhood and adulthood and insulin resistance: cross sectional survey using data from British women's heart and health study. *BMJ.* 2002;325(7368):805.
41. McEnery CM, Spratt M, Munnery M, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension.* 2010;56(1):36–43.
42. Slimani N, Kaaks R, Ferrari P, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study: rationale, design and population characteristics. *Public Health Nutr.* 2002;5(6B):1125–1145.

糖尿病と合併症を防ぐための 初期対応

曾根 博仁

はじめに

糖尿病患者数は世界的に増え続けており、その合併症は国を問わず、人々の寿命と生活の質を脅かしている。したがって糖尿病とその合併症の高リスク者を、効率的に見出し効果的な介入を行うことは、公衆衛生あるいは医療行政的に多大な意義を有する。たとえばどのような修飾可能因子が、どの程度糖尿病発症リスクを高めるかは、糖尿病対策の基本となる。また、すでに糖尿病を有する患者において、どのような因子が合併症の発症・進展に影響するのかを解明することも、診療対策上、極めて重要である。

2型糖尿病はインスリン作用低下による慢性高血糖を主徴とし、細小血管合併症(腎症、網膜症、神経障害など)と大血管合併症(冠動脈疾患や脳卒中などの動脈硬化疾患)を中心とした様々な合併症を惹起する疾患である。高血圧や脂質異常症、肥満など多くの関連疾患を伴いやすく、発症・進展には、多因子遺伝と共に生活文化・習慣も関与する。そのため、合併症の発症率やリスクファクターには人種差や民族差が見られる。

これまで日本人を含む東アジア人糖尿病患者における合併症の発症率やリスクファクターのデータは、欧米人患者と比較して乏しかったため、わが国の糖尿病の診療ガイドライン作成や日常診療

は、主に欧米の大規模臨床研究のエビデンスに基づいて進められてきた。しかし近年、日本人を含む東アジア人糖尿病患者の大規模臨床データも増えつつある。後述するJDACS(Japan Diabetes Complications Study)も、この目的のために立ち上げられた最初の大規模臨床介入研究の一つである。

本稿では、糖尿病そのものと糖尿病合併症とに分けて、それぞれのリスクファクターについて自験例を中心に紹介したい。

糖尿病を防ぐための初期対応

1. 糖尿病の新たなリスクファクター

将来、糖尿病になりやすい人が持つ条件や特徴、すなわち糖尿病発症のリスクファクターについては、多くの疫学的検討が行われてきた。その研究成果を保健・臨床の現場で活用するためには、それぞれの因子について量的影響力や介入効果などが示されることが望ましく、そのためには研究手法としてメタアナリシスなども有効である。このような比較的新しいリスクファクターについて、自験例をいくつか紹介する。

2. 血清尿酸値と糖尿病発症リスク

核酸を構成するプリン体の最終代謝産物である尿酸の血中濃度上昇は、痛風のリスクとなる。動物実験では尿酸値上昇がインスリン抵抗性を惹起することが示されていたが、臨床的にも痛風と糖

そね ひろひと：新潟大学大学院医歯学総合研究科血液内分泌代謝内科学

連絡先：☎ 951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通一番町 757

注)本総説のHbA1cはすべてNGSP値です

尿病の合併頻度が高いことは知られ、両者の関係について多くの疫学研究が行われてきた。しかしそれらの結果は必ずしも一致しなかった。その理由として性別、人種など研究ごとの対象者の違いや、アルコール摂取などの交絡因子の調整が研究間で異なることが考えられた。そこでわれわれは、血中尿酸値と2型糖尿病発症リスクとの量的関係について、尿酸1 mg/dl ごとの2型糖尿病発症リスク上昇度が推定可能な11研究を、メタアナリシスにより検討した¹⁾。

その結果、尿酸値1 mg/dl 上昇ごとに2型糖尿病発症リスクは平均17%上昇した(図1)。これは、調査国、平均年齢、性別やその他の交絡因子(飲酒や血圧、脂質、血糖値などの代謝要因)による調整の有無によらず有意であった。この17%という増加率は、BMI 1 kg/m² 上昇あたりの2型糖尿病発症リスク上昇率に匹敵する²⁾。今後は、糖尿病発症リスクを上昇させる尿酸の基準値や、尿酸低下薬が2型糖尿病発症を抑制しうるかを検討することが課題と言える。

3. 血清カリウム値

降圧利尿薬は、低カリウム血症を通じて糖尿病発症リスクを増加させる副作用が知られる。一方、米国の疫学研究では、食事中的カリウム摂取量が、糖尿病発症リスクと逆相関することが報告されている³⁾。最近、米国のAtherosclerosis Risk in Communities (ARIC) 研究で、降圧薬服用歴のない健常者9,353名において、血清カリウム値4.0 mEq/l 未満の者は5.0~5.5 mEq/l と比較して、2型糖尿病発症リスクが1.57倍(95%信頼区

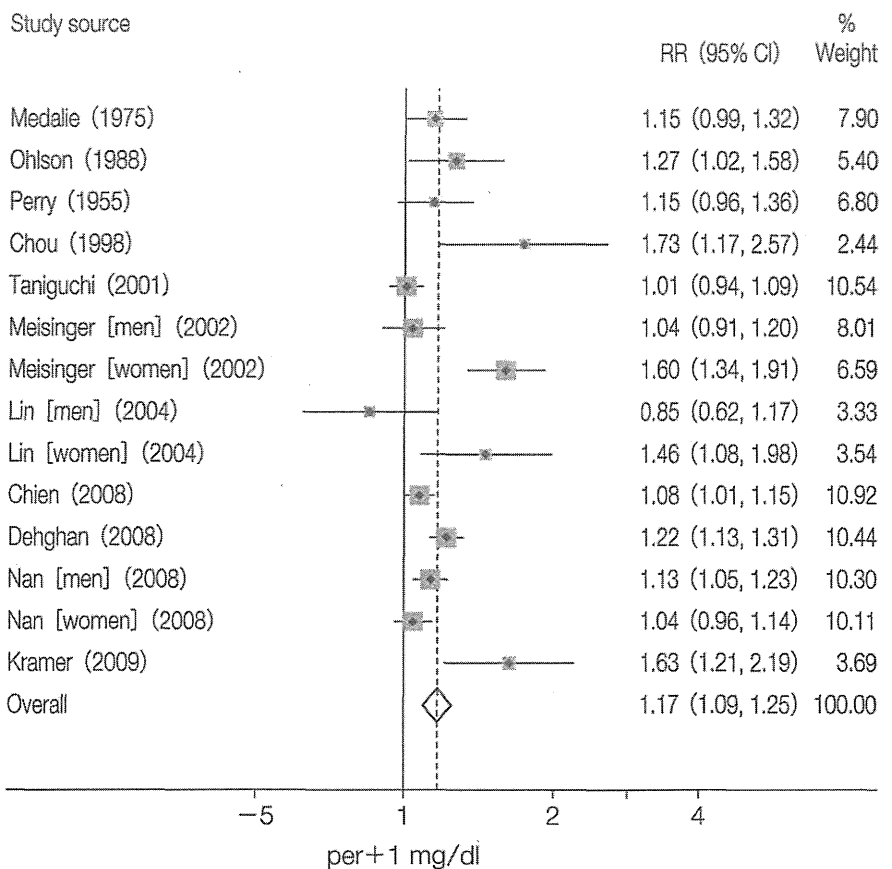


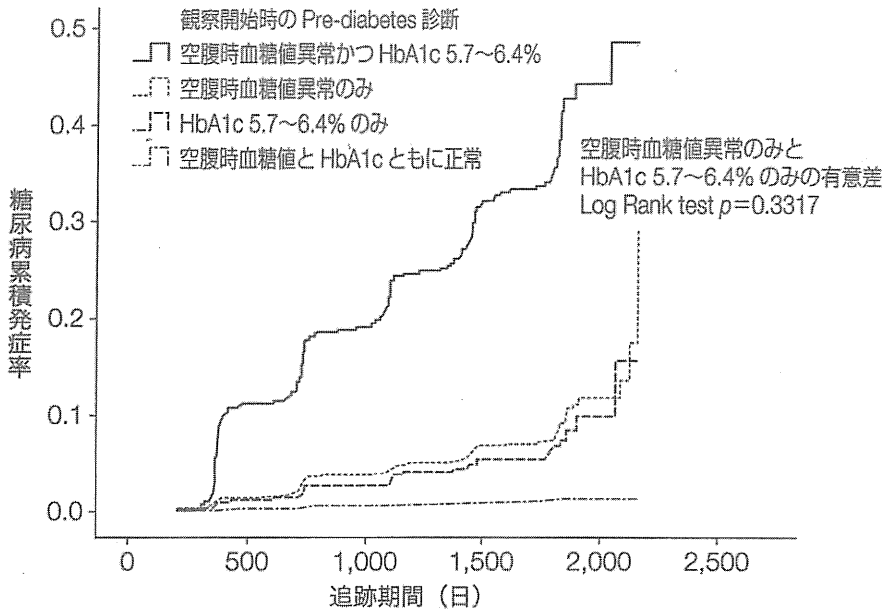
図1 尿酸1 mg/dl 上昇毎の2型糖尿病発症相対リスク(RR)
(出典: 文献¹⁾より)

各研究の■の大きさは、ランダム効果モデルに基づく各研究の重みの大きさを示しており、各研究の重みつき平均値をOverall(統合値)として算出した。

間: 1.14-2.16) 高いことも報告された⁴⁾。

同時期にわれわれも独立して、日本人検診受診者を対象に、正常範囲内であっても血清カリウム値低値が2型糖尿病発症リスクになる可能性を見出した⁵⁾。日本人男性4,409名を対象とした多変量解析では、血清カリウム値4.0 mEq/l 未満の者は、同値が4.2-5.4 mEq/l と比較して、その後5年間2型糖尿病発症リスクが1.57倍(95%信頼区間: 1.15-2.15) 高かった。さらに観察開始時の血清カリウム値が0.5 mEq/l 低値であるごとに、2型糖尿病発症リスクは45%(12~87%) 有意に上昇した。

米国と日本の研究で、血清カリウム値<4.0 mEq/l の者の糖尿病発症リスク上昇度がほぼ同程度であったことは、両者の関連が人種を超えたものであることを示唆している。ただし、血清カ



空腹時血糖値(FPG)とHbA1cともに正常：HbA1c<5.7% and FPG<100 mg/dl
 空腹時血糖値異常のみ：HbA1c<5.7% and FPG 100~125 mg/dl
 HbA1c 5.7~6.4%のみ：HbA1c 5.7~6.4% and FPG<100 mg/dl
 空腹時血糖値異常かつ HbA1c 5.7~6.4%:HbA1c 5.7~6.4% and FPG 100~125 mg/dl

図2 観察開始時のPre-diabetes診断とその後の糖尿病累積発症率
 (出典：文献¹¹⁾より)

リウム値を上昇させる介入が糖尿病発症リスクを低下させるかは、現時点ではまだ明らかでない。

4. “Pre-diabetes”によるスクリーニングと発症予測

俗に糖尿病予備軍とも言われる耐糖能異常者では、食事や運動などの生活習慣改善介入を行うと、糖尿病への進展を約50%低下させることができる⁶⁾。日本では定義されていない概念であるが、米国糖尿病学会(以下ADA)のガイドラインでは、血糖値が正常よりは高いもののまだ糖尿病と診断されるほどではない状態を、“Pre-diabetes”（「前糖尿病」あるいは「糖尿病前症」）と称している。

ADAでは従来、「空腹時血糖値100~125 mg/dl (impaired fasting glucose: 以下IFG), または75 g 経口ブドウ糖負荷後2時間血糖値140~199 mg/dl (impaired glucose tolerance: IGT)」をPre-diabetesとしてきたが、2010年にこれを改

訂し、糖尿病の診断基準に「ヘモグロビンA1c(HbA1c) 6.5%以上」を追加したのに合わせて、「HbA1c 5.7~6.4%」をPre-diabetesの判定基準にも追加した。

このADA新基準によるPre-diabetesのスクリーニング精度を、欧米で横断的に検討した結果^{7,8)}、上記のIFGではHbA1c 5.7~6.4%を示す者が少なく、空腹時血糖値とHbA1cは、異なる者をPre-diabetesと判定する可能性が示唆された⁷⁻¹⁰⁾。しかし、空腹時血糖値を用いた場合とHbA1cを用いた場合とで、その後の糖尿病発症リスクがどのように異なるかは明らかではなく、さらにADAは、HbA1c 5.7~6.4%

とIFGを併用した際の予測能を示していなかった。そこでわれわれは、6,241名の日本人男女を対象に、ADA新基準によるPre-diabetesのスクリーニング精度と、その後の糖尿病発症リスクについて検討した¹¹⁾。

2010年のADAガイドラインに基づき、対象者を、①空腹時血糖値とHbA1c値ともに正常、②空腹時血糖値異常のみ、③HbA1c 5.7~6.4%のみ、④空腹時血糖値異常とHbA1c 5.7~6.4%の両方、の4グループに分類し、判定後4~5年間の糖尿病発症(空腹時血糖値126 mg/dl以上、HbA1c 6.5%以上、または問診による通院治療開始)を比較検討した。

その結果、HbA1c高値とIFGのいずれかによって診断された者を合わせたPre-diabetes者全体のうち、61%の者がIFGのみでPre-diabetesと診断された。われわれのコホートにおいても、HbA1cのみでスクリーニングした場合、将来糖尿病を発症する多くの者を見逃すことが判明し

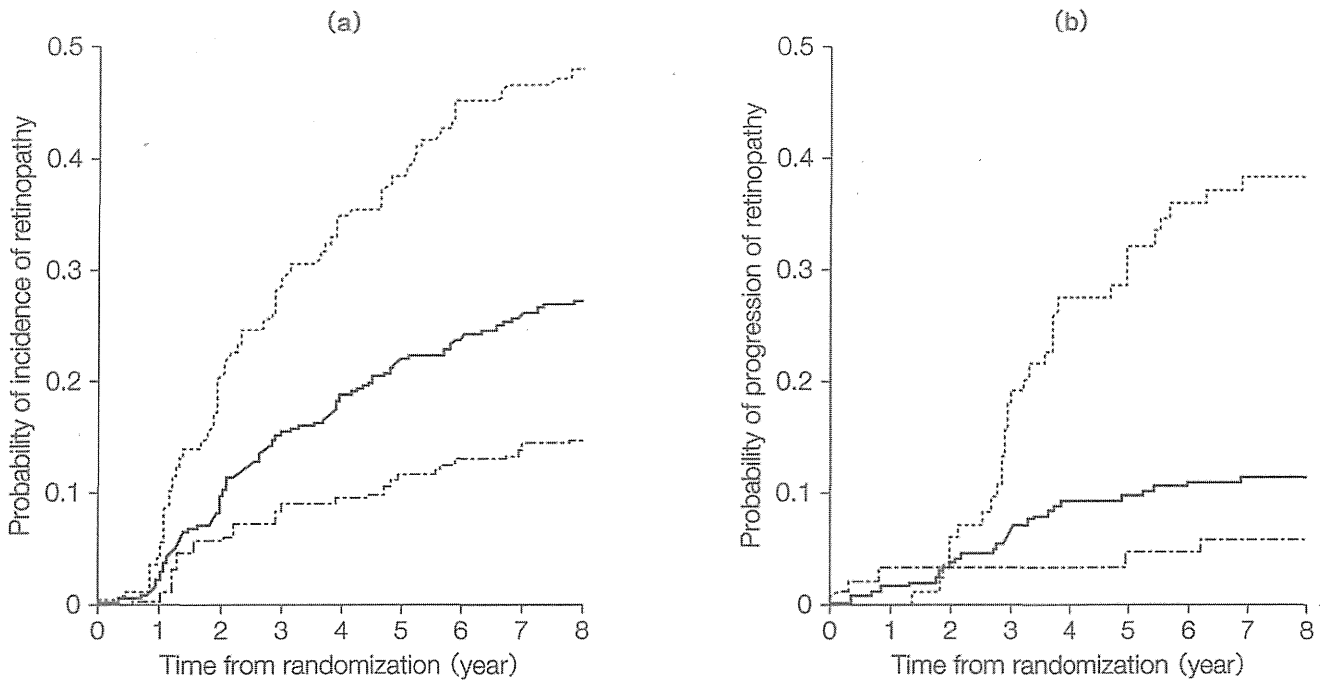


図3 JDCSにおける網膜症の発症(a)ならびに進展増悪(b)に対する開始時 HbA1c (<math>-\cdots-\cdots>9.4\% \quad \text{—} 7.4\sim 9.4\% \quad \text{- - - -} <7.4\%</math>)の影響(カプランマイヤー解析)
(出典：文献¹³⁾より)

た、スクリーニング判定後の糖尿病発症率を調査したところ、観察開始時に IFG のみで Pre-diabetes と判定された者の糖尿病発症率は 9%、HbA1c 5.7~6.4% のみで Pre-diabetes と判定された者の発症率は 7% であり、2 群間の発症率は有意でなかった。これに対し、IFG と HbA1c 高値の両方で診断された者の糖尿病発症率は 38% と非常に高かった。相対リスクとしては、空腹時血糖値と HbA1c 値が両方とも正常の者と比較して、IFG のみで Pre-diabetes と判定された者では、糖尿病発症リスクが 6.2 倍、HbA1c 5.7~6.4% のみでは、6.0 倍上昇した。これに対し、IFG と HbA1c 5.7~6.4% の両方に当てはまり Pre-diabetes と判定された者の糖尿病発症リスクは、31.9 倍と非常に高い値を示した(図 2)¹¹⁾。

ADA で提唱された HbA1c 5.7~6.4% をスクリーニングに導入することにより、わが国においても、それまで見逃されていた高リスク者や、将来糖尿病になる可能性が極めて高い者の発見につながり、これらの人々を生活習慣改善の介入対象とすることが可能となると考えられた。

糖尿病合併症を防ぐための初期対応

これまで糖尿病発症を未然に防ぐための検討を紹介してきたが、すでに糖尿病を持つ患者において、合併症を未然に防ぐための検討として、Japan Diabetes Complications Study (以下 JDCS) の結果を紹介する。JDCS¹²⁾は、全国 59 か所の大学病院や総合病院の糖尿病科、代謝内分泌科などに通院する進行合併症を持たない 2 型糖尿病患者 2,033 名(女性 47%、平均年齢 59 歳)を対象にした前向き研究である。

1. 網膜症

JDCS では毎年眼底検査を実施し、開始時に網膜症がなかった患者に、非増殖性以上の網膜症が出現した場合を発症と定義した。同様に開始時に軽度非増殖性網膜症を有していた患者が、それ以上の段階に進行した場合を進展増悪と定義した。多変量回帰分析による発症の有意なリスクファクターは、糖尿病罹病期間(5 年あたり 1.26 倍)、BMI(1 kg/m²上昇あたり 1.05 倍)、収縮期血圧(10 mmHg 上昇あたり 1.09 倍)、HbA1c(1% 上昇

あたり 1.36 倍)であった。

一方、進展増悪の有意なリスクファクターは、HbA1c(1% 上昇あたり 1.66 倍)のみであった¹³⁾。HbA1c の上昇度と発症ならびに進展増悪リスクとの関係を図 3 に示した。開始時 HbA1c 9.4% 以上の患者では、その後 8 年間にほぼ半数が網膜症を発症し、進展増悪率も非常に高かった。一方、HbA1c 7.4% 未満の患者であっても、1 割を超える患者に網膜症が発症しており、網膜症発症予防のためには、かなり厳格な血糖コントロールを要することが示唆される。

2. 腎症

これまで日本人を含む東アジア人は、比較的腎症を発症しやすいとされてきたが、本研究においては、顕性腎症(尿アルブミン・クレアチニン比:U-ACR 300 mg/gCr 以上)の発症率は、1,000 人年あたり 6.7 人と少なく、特に正常アルブミン尿(U-ACR<30 mg/gCr)における発症率は、1,000 人年あたり 2.3 人と非常に少なかった¹⁴⁾。さらに登録時 U-ACR が 30~150 mg/gCr の患者の 30% に、腎症の寛解(U-ACR<30 mg/gCr への正常化)が認められた。これは、本研究対象者のように初期から専門的管理を受けた糖尿病患者では、腎症の発症や増悪がかなり低いことを示唆する。

HbA1c<7.4% の患者と比較して、7.4~9.3% 患者の発症リスクは 2.7 倍、9.4% 以上の患者のリスクは 5.8 倍であった。また、収縮期血圧<120 mmHg の患者と比べて、120~139 mmHg の患者の発症リスクは 2.3 倍、140 mmHg 以上の患者では 3.6 倍であった¹⁴⁾。さらに、喫煙は顕性腎症のリスクを約 2 倍に上昇させることも明らかになった(図 4)。われわれは、喫煙が日本人 2 型糖尿病患者において、早期腎症発症のリスクを高めることも以前に報告しており¹⁵⁾、喫煙は腎症の発症・進展両方に悪影響を及ぼすことが明らかになった。

3. 大血管症

糖尿病患者に見られる動脈硬化疾患は糖尿病大血管症と言われ、糖尿病の重要な合併症に位置づ

けられる。欧米では糖尿病患者の大部分が大血管症で死亡することから、そのリスクファクターや介入研究がさかんに行われてきた。

JDCS では脳卒中の有意なリスクファクターは収縮期血圧のみであり、糖尿病患者においても血圧のコントロールをしっかりと行わないと、脳卒中は防げないことが明らかになった¹⁶⁾。一方、冠動脈疾患については、血中のトリグリセリド濃度と LDL コレステロール濃度がほぼ同等の最も強いリスクファクターであり、HbA1c がそれらに続いていた。欧米の研究では、血中トリグリセリド濃度が有意なリスクファクターとなることは比較的稀である。しかし、わが国や香港の他の 2 型糖尿病患者のコホートでは、血中トリグリセリド濃度が心血管疾患イベント¹⁷⁾や心血管死亡¹⁸⁾と関連することが報告されており、この地域の 2 型糖尿病患者におけるリスクファクターとして重要性が示唆される。またトリグリセリドと LDL コレステロールの両方が高い糖尿病患者では、冠動脈疾患のリスクが大きく上昇することも示された。

4. 生活習慣教育の合併症抑制効果

すでに糖尿病になった患者において、食事療法や運動療法などの生活習慣教育が合併症抑制効果を有するかは知られていなかった。JDCS では対象患者は「従来治療群(対照群)」と「生活習慣介入群(強化治療群)」に無作為に割り付け、両者の合併症発症率を比較した¹⁹⁾。前者では各専門施設のそれまでの外来治療を継続し、後者ではそれに加えて、①血糖、肥満度、血清脂質、血圧などについて学会ガイドラインに準じたコントロール目標の設定、②その達成を目的とした、外来主治医ならびに療養スタッフによる生活習慣指導を中心とした強化治療、③保健師、栄養士、臨床心理士など糖尿病療養指導専門家の電話による定期的な生活療養指導、④コントロール目標を満たさない患者に対しパンフレットなど教育資料送付、受診頻度増加や教育入院の実施、などを追加した。倫理的配慮に基づき、内服薬やインスリンの変更は両群共に妨げなかったが、結果的には両群間の投与内容に有意差はなかった。

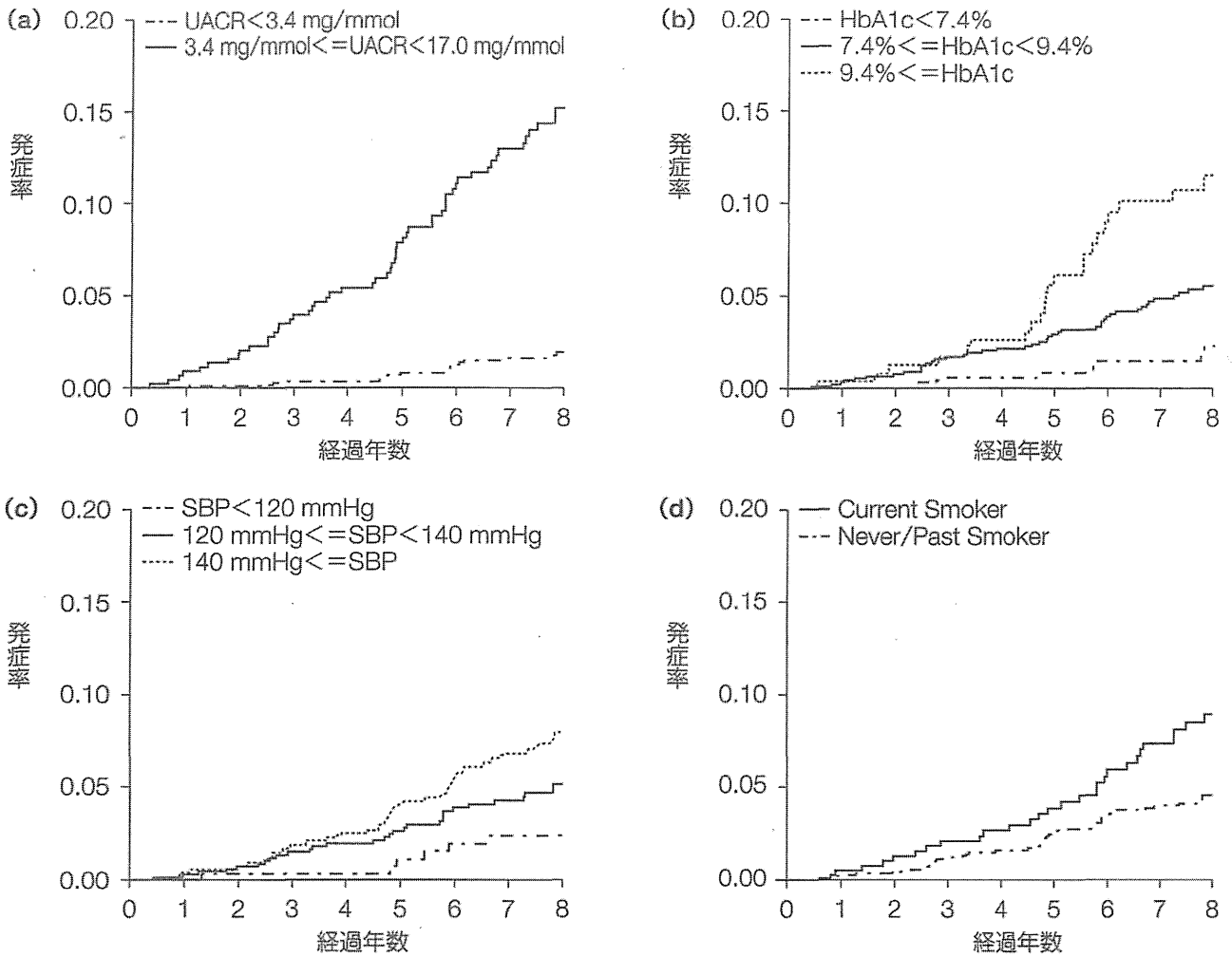


図4 JDCSにおける顕性腎症の進行に対する各種リスクファクター[(a)尿中アルブミン, (b)HbA1c, (c)収縮期血圧, (d)現在の喫煙]の影響(Kaplan-Meier解析, 文献⁶⁾より改変引用)

8年後の結果解析では、網膜症、腎症、冠動脈疾患の発症率については両群間で有意差が見られなかったものの、脳卒中については、従来治療群の発症率9.52/1,000人年に対して、生活習慣介入群の発症率は5.48/1,000人年と有意に低く、後者の前者に対する相対リスクは0.62(95%信頼区間0.39-0.98, $p=0.04$)倍であった¹⁹⁾(図4)。

おわりに

公衆衛生的観点から見た糖尿病に対する対応としては、糖尿病そのものの発症を防ぐことと同時に、すでに大勢いる糖尿病患者の合併症発症を防ぐことの2段階で取り組んでいく必要がある。さらにわが国における対策を立てる上では、欧米発の疫学研究の結果をそのまま流用するだけでは

不十分であり、今後さらに日本人やアジア人のデータを積み重ねることにより、日本人に最適化された予防・治療法を確立することが求められる。

文献

- 1) Kodama S, et al.: Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1737-1742, 2009
- 2) Vazquez G, et al.: Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes; a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 29: 115-128, 2007
- 3) Colditz GA: Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 55: 1018-1023, 1992
- 4) Chatterjee R, et al.: Serum and dietary potassium and risk of incident type 2 diabetes mellitus; The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 170: 1745-1751, 2010
- 5) Heianza Y, et al.: Low serum potassium levels and risk

- of type 2 diabetes: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 1 (TOPICS 1). *Diabetologia* 54: 762-766, 2011
- 6) Gillies CL, et al.: Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance; systematic review and meta-analysis. *BMJ* 334: 299, 2007
 - 7) Mann DM, et al.: Impact of HbA1c screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among US adults. *Diabetes Care* 33: 2190-2195, 2010
 - 8) Lorenzo C, et al.: A1c between 5.7 and 6.4% as a marker for identifying pre-diabetes, insulin sensitivity and secretion, and cardiovascular risk factors; the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care* 33: 2104-2109, 2010
 - 9) Olson DE, et al.: Screening for diabetes and prediabetes with proposed A1c-based diagnostic criteria. *Diabetes Care* 33: 2184-2189, 2010
 - 10) Mostafa SA, et al.: The potential impact and optimal cut-points of using glycated haemoglobin, HbA1c, to detect people with impaired glucose regulation in a UK multi-ethnic cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 90: 100-108, 2010
 - 11) Heianza Y, et al.: HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3); a longitudinal cohort study. *Lancet* 378: 147-155, 2011
 - 12) Sone H, et al.: Long-term lifestyle intervention lowers incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes; nationwide multicenter randomised controlled trial. The Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 53: 419-428, 2010
 - 13) Kawasaki R, et al.: Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adult with type 2 diabetes; 8-year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 54: 2288-2294, 2011
 - 14) Katayama S, et al.: 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 (JDCS). *Diabetologia* 54: 1025-1031, 2011
 - 15) Saito K, et al.: Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria; analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. *Diabetes Care* 30: 1286-1288, 2007
 - 16) Sone H, et al.: JDCS group; serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3448-3456, 2011
 - 17) Yokoyama H, et al.: Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group; low incidence of cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes in primary care settings; a prospective cohort study (JDDM 20). *Diabet Med* 28: 1221-1228, 2011
 - 18) Chan WB, et al.: Triglyceride predicts cardiovascular mortality and its relationship with glycaemia and obesity in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 21: 183-188, 2005
 - 19) Sone H, et al.: Long-term lifestyle intervention lowers incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes; nationwide multicenter randomised controlled trial. The Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 53: 419-428, 2010

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

ソーリー・ワークス! 医療紛争をなくすための共感の表明・情報開示・謝罪プログラム

Sorry Works! 2.0

Disclosure, Apology, and Relationships Prevent Medical Malpractice Claims

著 Wojcieszak D. et al

監訳 前田正一

翻訳 児玉 聡・高島響子

●A5 頁208 2011年

定価2,730円(本体2,600円+税5%)

[ISBN978-4-260-01493-9]

米国で行われているSorry Works!運動をわかりやすく紹介した実践書の全訳。医療事故が起きた際にまず共感を表明し、徹底した調査と情報開示を行い、必要な場合には謝罪と補償を行うという一連のプロセス、およびそれがもたらす利益について、とてもやさしくきめ細やかに、かつ現実的に書かれたマニュアルとなっている。自らの病院をよりよいものにし、患者さんとの関係を良好にしたいと考える、すべての医療関係者へ。

糖尿病大血管症の エビデンスに基づく治療戦略

Therapeutic strategies for diabetic macrovascular complications



曾根 博仁 (そね ひろひと)

1990年筑波大学医学群卒業。'90年同
付属病院内科研修医。'97年米国ミシガ
ン大学代謝内分泌内科研究員。'99年
筑波大学代謝内分泌内科講師。2006年
お茶の水女子大学生活習慣病医学准
教授。'09年現職(教授)。研究テー
マ:代謝・動脈硬化疾患の大規模臨床
研究

曾根 博仁

筑波大学大学院疾患制御医学専攻 水戸地域医療教育センター
内分泌代謝・糖尿病内科

Key Words: macrovascular complications,
coronary heart disease, stroke, risk factor

■ Abstract ■

糖尿病治療の目標は合併症を予防し、患者の生活の質や健康寿命を非糖尿病患者に限りなく近づけることである。多くの内外の大規模研究の結果から、血糖コントロールの是正が、網膜症や腎症などの細小血管合併症を抑制することは確立している。一方、糖尿病大血管症については、血清脂質、血圧など血糖以外の有力なリスクファクターがいくつも関与するため、単に血糖コントロールを厳格に行うのみでは不十分であることが指摘されてきた。本稿では、血糖、血清脂質、血圧、生活習慣、集学的治療のそれぞれの観点から糖尿病患者における大血管症予防戦略について、最近のエビデンスも含めて概説する。

■血糖コントロールの治療効果

糖尿病大血管症抑制における血糖のコントロールの意義については、近年米国から報告された3つの介入試験の結果が世界的に反響を呼び、HbA_{1c}が低いほど良いと思われていたこれまでの方針の見直しが進んでいる。それらの試験の一つであるACCORD¹⁾は、北米のHbA_{1c}7.5%以上の心血管疾患高リスク2型糖尿病患者10251人を、HbA_{1c}6.0%未満を目指す強化療法群と7.0~7.9%を目指す従来療法群に無作為割り付けし、大血管症発症とそれによる死亡を1次エンドポイントとして介入した試験であった。しかし、途中で強化療法群におい

て死亡率上昇がみられたため、平均3.4年の追跡期間で中断された。強化療法群のHbA_{1c}中央値は、試験開始時の8.1%から1年後に6.4%と改善したものの、同時に10kg以上の体重増加がみられ、重篤な低血糖も16%にも見られた。低血糖では交感神経の緊張を介して、致死的不整脈や急性冠症候群と関連することも知られており²⁾、低血糖、肥満、高インスリン血症などが死亡率上昇との関連を疑われ検討が続けられている。

また米国の退役軍人1791人を対象に行われたVADT³⁾においても、強化療法と従来療法では、心筋梗塞、脳卒中、心血管死亡の発症に有意差はみられなかった。さらに欧米を中心に11140人の大血管症の既往または高リスクを有する2型糖尿病を登録し、強化療法と従来療法を比較したADVANCEにおいても、心血管疾患および総死亡の発生率の群間有意差は認められなかった⁴⁾。

しかし上記の個別研究の結果とは別に、これらを含む血糖コントロール強化療法の効果をみた研究のメタアナリシス⁵⁾においては、強化療法群で、従来療法群と比較して、非致死性心筋梗塞を17%、冠動脈心疾患を15%有意に減少させており(図)、血糖コントロールそのものは大血管障害の抑制に

■Hirohito Sone, MD, PhD, FACP

Department of Endocrinology and Metabolism, University of Tsukuba Mito Medical Center

有効であることが確認されている。それにも関わらず前記の3試験において、有効性が認められなかった原因について現在検討が進められている。

前記三試験の特徴としては、それまでのUKPDSをはじめとする臨床試験でHbA_{1c}の群間差があまり開かなかった反省から、強化療法群では薬物やインスリンを、HbA_{1c}目標値に達するまでやや機械的に増量したことが挙げられる。その結果、少なくとも我が国の日常診療とは乖離した治療内容になってしまい、通常よりかなり高い低血糖頻度や大幅な体重増加を来したことがあげられる。

実際にACCORDサブ解析では、強化療法群においてのみ、開始時HbA_{1c}高値の群や、急激に血糖コントロールが改善した群で死亡率が上昇したことが示された⁶⁾。ADVANCEでも強化療法群は従来療法群と比較して、他の因子を調節した結果、重篤な低血糖の報告があった患者は、そうでない患者と比較して、全死亡が3.27倍(2.39-4.65)、心血管疾患が3.79倍(2.36-6.08)有意に高値であった⁷⁾。

大血管症に対する血糖コントロールの効果は、統計的に確認できるまでに長期間を要する一方、いったん見られ始めると年余にわたり持続する。たとえば平均6.6年間の介入試験終了後、観察研究として継続されているDCCT/EDIC⁸⁾では、介入終了に伴い両群間のHbA_{1c}差が消失したにも関わらず、介入中にみられなかった大血管症の累積発症率の有意差が介入終了後に出現し、介入開始17年後においても、元強化治療群の累積発症率は、元従来治療群より有意に低かった。UKPDS⁹⁾でも同

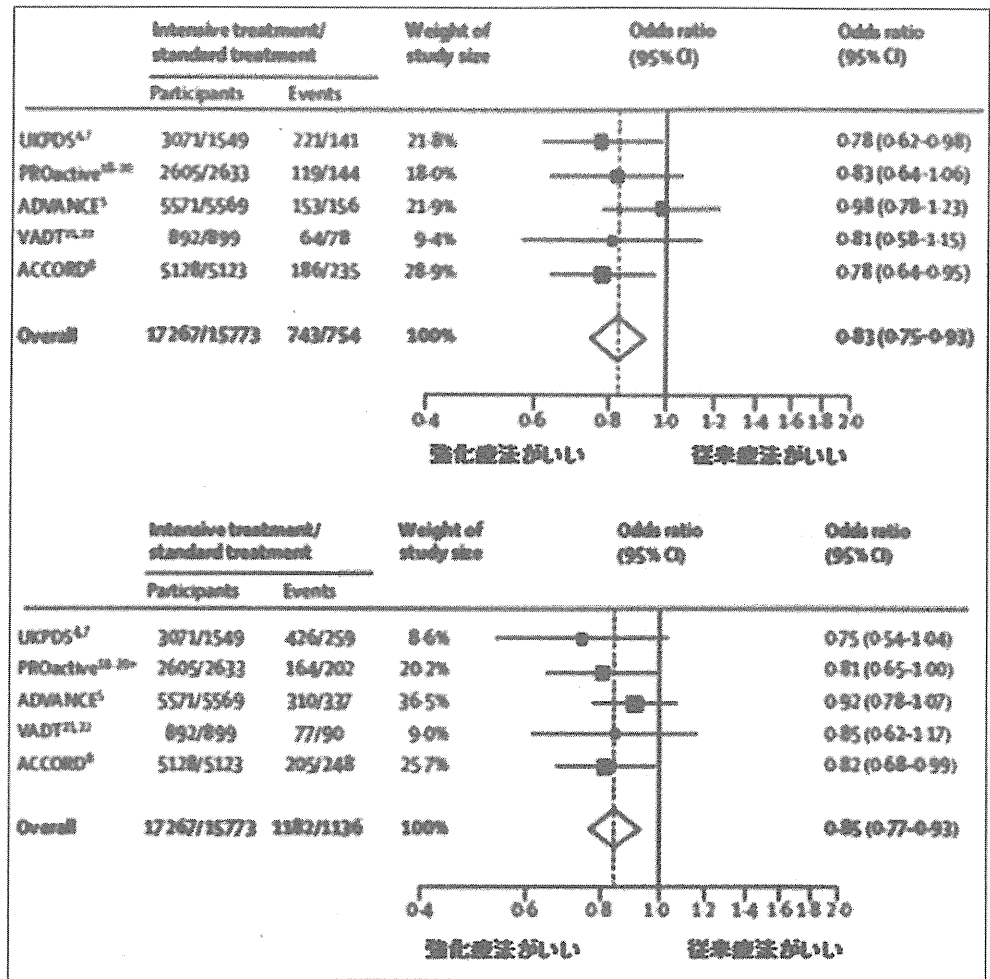


図 薬物を主体とした血糖降下療法の効果：強化療法群と通常治療群での非致死性心筋梗塞，冠動脈疾患を評価したメタアナリシス結果（上段：非致死性心筋梗塞，下段：冠動脈心疾患）文献⁵⁾より改変

様に、血糖コントロール強化治療の心筋梗塞ならびに全原因死亡に対する有効性が、強化療法終了後も継続し、いわゆる「遺産効果」(legacy effect)あるいはメタボリックメモリーと言われている。

最近発表された、米国糖尿病学会 (ADA) ・欧州糖尿病学会合同の血糖降下療法に関するステートメント¹⁰⁾では、第一選択薬としてのメトホルミンの位置づけがより明確にされている一方、それ以降の治療薬選択に関しては、患者ごとに個別化していくことの重要性が強調されている。さらに、わが国のガイドラインでは、第一選択薬も特に指定されておらず、患者ごとの状況に合わせて個別に検討することになっている。

これらのガイドラインからもわかるように、血糖コントロールの方法や目標に関しては、全患者に画一化したものを設定することは困難で、人種、

年齢、糖尿病進行度、現在の血糖コントロールや合併症の状況、生活環境など、さまざまな因子に基づき個々の患者に合わせたオーダーメイド治療を行う必要があることを示している。

■血清脂質コントロールの影響

LDLコレステロールはわが国の糖尿病患者も含めて¹¹⁾、糖尿病大血管症、特に冠動脈合併症の最強のリスクファクターの一つである。介入研究においても、わが国の高脂血症患者を対象に少量(10-20mg) プラバスタチンの効果を検討した Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) の糖尿病サブ解析¹²⁾では、プラバスタチン投与により大血管症は32%有意に抑制された。開始時LDL-C値は157 mg/dl、治療後128 mg/dlであった。さらにわが国の糖尿病患者に対して、スタチン投与による血管内超音波(IVUS)による冠動脈プラークの退縮効果も示されている¹³⁻¹⁵⁾。

一方、The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)¹⁶⁾は、英国とアイルランド人2型糖尿病患者2838名を、アトルバスタチン10mgとプラセボ群に割り付けて平均3.9年追跡した結果、アトルバスタチン投与群ではプラセボ群と比較し、LDL-Cが40%低下し、冠動脈性心疾患を37%、冠動脈血行再建術の施行を31%、脳卒中を48%有意に抑制した。この試験で開始時血清LDL-C値の平均は約115mg/dlであり、LDL-C 120mg/dl以上とLDL-C 120mg/dl未満で心血管疾患の抑制効果を比較した解析において両群とも同様な効果であった。つまり、欧米人糖尿病患者においては、わが国でこれまで高値と見なされなかったLDL-C 115 mg/dl程度でもLDL-C低下療法のメリットが示された。

一方、日本人糖尿病患者においては、欧米人糖尿病患者とは異なり、トリグリセリドもLDLコレステロールと同程度の強さで冠動脈疾患発症に関与していること¹¹⁾、そのため冠動脈発症のリスク評価指標としてもLDLコレステロールよりトリグリセリドなどの成分も含んだNon-HDLコレステロ

ールが優れていることも示されている¹⁷⁾。血清トリグリセリド値低下作用を有するフィブレート系薬の、白人を中心とした糖尿病患者に対する大血管症抑制効果をみたFIELD1¹⁸⁾では、冠動脈疾患については必ずしも有意な効果は認められなかったものの、日本人を含む東アジア人糖尿病患者に対する効果は明らかでない。

■血圧コントロールの影響

高血圧は糖尿病患者においても大血管症、特に脳卒中のリスクファクターである。糖尿病患者に対する降圧薬としては、糖尿病腎症抑制効果を持つレニン-アンジオテンシン系抑制薬が第一選択薬とされる。ただし、降圧薬治療の糖尿病大血管障害に対する効果を総括したメタアナリシス¹⁹⁾では、脳卒中はACE阻害薬、カルシウム拮抗薬のいずれでも有意に抑制され、冠動脈疾患はカルシウム拮抗薬のみで有意に抑制されていた。またARBは心不全抑制効果が他クラスの降圧薬より有意に大きかったものの、脳卒中や冠動脈疾患の抑制効果は他クラスの降圧薬と同等であった。この結果は、薬剤クラスより降圧そのものが重要であることを示唆している。実地診療では、ACE阻害薬やARBのみで目標血圧値を達成できないことも多く、そのような場合は、持続型カルシウム拮抗薬をはじめとする他種薬物を併用して十分な降圧を図ることが重要である。

糖尿病患者における降圧薬投与による血圧低下療法の管理目標値をいくりにするべきかについて、ACCORD BP試験で収縮期血圧140mmHg未満を目指す通常治療群と120mmHg未満を目指す強化療法群を比較したが、大血管症発症に関する有意差はみられず、現時点で結論を得るには至っていない²⁰⁾。さらに、UKPDSの観察研究²¹⁾では、血圧に関しては、血糖コントロールでみられた「遺産効果」みられず、ACCORD BP試験で短期間の血圧に対する強化療法が心血管イベントの抑制に繋がらなかった結果からも、降圧薬治療に関しては目標を継続的に達成し、維持することが重要と考えられる。

■マルチプルリスクファクター改善の効果

以上に述べた複数のリスクファクターを同時に改善させると大きな大血管障害抑制効果が期待される。それを実証したデンマークのSteno-2 study²²⁾では、2型糖尿病患者160人を無作為に強化治療群と通常治療群に分け、前者には食事・運動・喫煙などの生活習慣指導に加え、高血糖、高脂血症、高血圧に対して積極的な薬物治療を行ったところ、心血管疾患やそれによる死亡、下肢切断や冠動脈バイパス術などの発生が、通常治療群より約8年間で53%抑えられた。介入終了後も観察が続けられたが、両群のイベント差はその後も広がり続け、包括的管理の効果が年余にわたって継続していることが示された。

新規に2型糖尿病と診断された患者に包括的管理を行うことで大血管症を抑制できるかを検討したAnglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe)²³⁾は、欧州の2型糖尿病患者3057人を、血糖・血圧・脂質コントロール全てにおいて強化療法を行う群と通常療法群にランダムに割り付けて介入した試験である。平均5.3年の観察期間において大血管症やその死亡からなる1次エンドポイントでは有意差はみられなかったものの長期観察の必要性が示唆されている。

食事・運動療法などの生活習慣教育が糖尿病合併症を抑制できるかは明らかではなかったが、わが国のJapan Diabetes Complications Study²⁴⁾は対象患者を「従来治療群 (対照群)」と「生活習慣介入群 (強化治療群)」に無作為に割り付け、前者では専門施設のそれまでの外来治療を継続し、後者ではそれに生活習慣教育を中心とした強化治療が追加し8年間観察した。その結果、生活習慣介入群では脳卒中の発症率が有意に低く、相対リスクは0.62 (95%信頼区間0.39-0.98, p=0.04)倍であった。

■おわりに

糖尿病大血管症抑制のためには、低血糖を起こさずに血糖コントロールを改善させつつ、血清脂

質、血圧、生活習慣など多くの因子を同時にコントロールする総合管理が必要である。

文 献

- 1) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. *N Engl J Med.* Jun 12 2008; 358(24): 2545-2559.
- 2) Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. *Diabetes Care.* Jun 2010; 33(6):1389-1394.
- 3) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. *N Engl J Med.* Jan 8 2009; 360(2):129-139.
- 4) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. *N Engl J Med.* Jun 12 2008; 358(24):2560-2572.
- 5) Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. *Lancet.* May 23 2009; 373(9677):1765-1772.
- 6) Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. *Diabetes Care.* May 2010; 33(5):983-990.
- 7) Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. *N Engl J Med.* Oct 7 2010; 363(15):1410-1418.
- 8) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. *N Engl J Med.* Dec 22 2005; 353(25): 2643-2653.
- 9) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *N Engl J Med.* Oct 9 2008; 359(15):1565-1576.
- 10) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Diabetologia.* 2012 Jun; 55(6): 1577-1596.
- 11) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov; 96(11): 3448-56.
- 12) Tajima N, Kurata H, Nakaya N, et al. *Atherosclerosis.* Aug 2008;199(2): 455-462.
- 13) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. *J Am Coll Cardiol.* Jul 21 2009; 54(4): 293-302.
- 14) Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. *Circulation.* Aug 31 2004; 110(9): 1061-1068.
- 15) Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, et al. *Circ J.* Nov 2009; 73(11): 2110-2117.
- 16) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. *Lancet.* Aug 21-27 2004; 364(9435): 685-696.
- 17) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al. *Diabetes Care.* 2012 May; 35(5):1150-1157.
- 18) Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. 2005 Nov 26; 366(9500): 1849-1861.
- 19) Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. *Arch Intern Med.* Jun 27 2005; 165(12): 1410-1419.
- 20) Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. *N Engl J Med.* Apr 29 2010; 362(17): 1575-1585.
- 21) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9; 359(15): 1565-1576.
- 22) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. *N Engl J Med.* Jan 30 2003; 348(5): 383-393.
- 23) Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. *Lancet.* Jul 9 2011; 378(9786):156-167.
- 24) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, et al. *Diabetologia.* 2010 Mar; 53(3): 419-428.

News (学会情報)

●第30回日本骨代謝学会学術集会
開催日：7月19日(木)～21日(土)
代表者：加藤茂明(東京大学分子細胞生物学研究所)
会場：京王プラザホテル
テーマ：骨の不思議を紐解く
事務局連絡先：
東京大学分子細胞生物学研究所骨関節疾患制御研究分野
TEL：03-5841-7890 FAX：03-5841-8477



解説

糖尿病患者における 心血管合併症の疫学*

曾根博仁**

Key Words : diabetes mellitus, macrovascular complications, meta-analysis, cohort study, lifestyle, serum lipids, blood pressure, metabolic syndrome

緒言

糖尿病の血管合併症は、発展途上国を含む世界中において人々の健康と寿命に多大な悪影響を及ぼしてきた。糖尿病の治療目標は、この血管合併症を予防し、患者の生活の質や健康寿命を、非糖尿病患者にできるだけ近づけることである。

2型糖尿病では高血糖とインスリン抵抗性を背景にして、酸化ストレス、グリケーション、血管内皮障害、炎症、リポ蛋白異常など、多くの動脈硬化促進メカニズムが重なるため、大血管合併症、すなわち心血管疾患の発症頻度が大幅に増加する。

血糖コントロールを改善することにより、網膜症や腎症など細小血管合併症の頻度を減らせることは、大規模臨床研究のエビデンスとして確立している。一方、血清脂質、血圧など多くのリスク因子が併存する大血管合併症を予防するためには、単に血糖コントロールを厳格化するのみでは不十分である。さらに血糖コントロールについても単にHbA1c値を下げればよいのではなく、副作用などにも留意しつつ注意深く行う必要があることも明らかになってきた。

また、心血管疾患の発症率やリスク因子は人種や生活文化の影響を受けるため、日本人糖尿病患者における大血管合併症の有病率、発症率、リスク因子、治療効果などを明らかにすること

が重要である。本稿では、血糖、血清脂質、血圧、生活習慣、集学的治療のそれぞれの観点から、糖尿病患者における心血管合併症の疫学について概説する。

なお、本総説のHbA1cは、特記した場合以外はすべてJDS値である。

糖尿病患者における心血管疾患の頻度

欧米では、糖尿病による冠動脈疾患のリスク上昇度は加齢に換算すると15歳分相当とされ、たとえば50歳の糖尿病患者は65歳の非糖尿病患者と同等のリスクを持つ¹⁾。世界の前向き研究102件のメタアナリシス²⁾によると、糖尿病患者では、冠動脈疾患、虚血性脳梗塞が、非糖尿病患者のそれぞれ2.00倍[95%信頼区間(CI)1.83~2.19]、2.27倍(95%CI 1.95~2.65)発症しやすい(図1)。わが国の久山町研究³⁾でも、正常耐糖能者と比較した糖尿病患者の冠動脈疾患発症リスクが、女性で3.46倍(95%CI 1.59~7.54)と有意に増加していた。脳梗塞も男性で2.54倍(95%CI 1.4~4.63)、女性で2.02倍(95%CI 1.07~3.81)高値であった。このように糖尿病は、欧米でも日本でも、心血管疾患の発症リスクを2~4倍上昇させる。

わが国の糖尿病患者における 心血管合併症

欧米では糖尿病患者の8割が大血管症で死亡する⁴⁾。これに対し、日本人糖尿病患者の筆頭死

* Epidemiology of cardiovascular complications of patients with diabetes mellitus.

** Hirohito SONE, M.D.: 新潟大学大学院医歯学総合研究科内科(血液・内分泌・代謝学分野)[〒951-8510 新潟県新潟市旭町通一番町757]; Department of Internal Medicine, Niigata University Faculty of Medicine, Niigata 951-8510, JAPAN

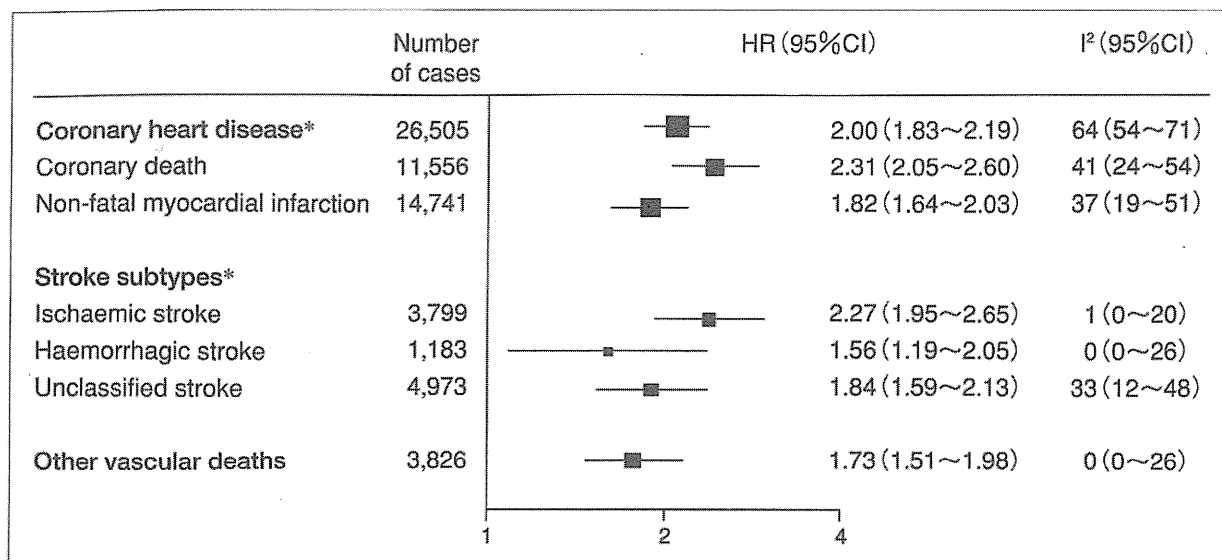


図1 糖尿病患者と非糖尿病患者の冠動脈疾患，虚血性脳梗塞，出血性脳梗塞発症を比較したメタアナリシス

因は心血管疾患ではなく悪性新生物である⁵⁾。特に冠動脈疾患に限れば，日本人糖尿病患者の絶対リスクは欧米人患者の3~7割程度とかなり低い⁶⁾⁷⁾。

わが国に限らず糖尿病医療の大きな問題点の一つは，糖尿病あるいは耐糖能異常であるという自覚がないまま(すなわち糖尿病未診断‘undiagnosed diabetes’の状態)で，心血管合併症を発症する患者が多いことである。糖尿病未診断の急性冠症候群患者に糖負荷試験を行ったところ，耐糖能異常と糖尿病を示した者の割合はそれぞれ47%と10%であったことが報告されており⁸⁾，同様に脳卒中発症者においても，それらの割合は35%と25%であった⁹⁾。したがって，健診により未診断糖尿病患者を発見し定期受診に結びつけることは，わが国の心血管疾患全体を減らすのに有効な手段である。また，わが国の無症候の糖尿病患者に冠動脈疾患のスクリーニングを行うことは，医療経済的にも有効である可能性が指摘されている¹⁰⁾。

血糖コントロールと心血管合併症 —観察疫学研究の知見—

観察研究においては，HbA1cによって代表される平均血糖レベルは心血管合併症の有意なリスクファクターであることが示されてきた。2型糖尿病患者の冠動脈疾患および脳卒中の発症リ

スクはいずれも，HbA1cが1%上昇するごとに約1.1~1.2倍有意に上昇することが，メタアナリシス¹¹⁾や欧米の観察研究¹²⁾で示されている。わが国の大学病院または大病院の糖尿病外来に通院する2型糖尿病患者を対象にしたJDCSでも，HbA1c 1%上昇ごとに冠動脈疾患リスクは1.15倍(95%CI 1.00~1.33)と，ほぼ同程度の上昇を認めた¹³⁾。日本の糖尿病専門クリニックのデータを中心に解析したJDDM⁶⁾でも，心血管疾患の発症リスクはHbA1c値1%上昇ごとに1.28倍(95%CI 1.04~1.57)上昇した。わが国の高コレステロール血症患者を対象にしたMEGA study¹⁴⁾においても，HbA1c(NGSP) < 6.0%の者に対し，HbA1c(NGSP) ≥ 6.5%の者では2.4倍(95%CI 1.7~3.4)の有意な心血管疾患のリスク上昇が認められている。さらに，日本人一般住民を対象にしたFunagata Study¹⁵⁾により，食後高血糖も大血管症の重要なリスクファクターであることが確立している。

血糖コントロールと心血管合併症 —介入疫学研究の知見—

前項の観察研究の結果からは，介入により平均血糖レベルを改善させると糖尿病大血管症が減少することが期待される。しかし，これまでの研究結果は必ずしもそのとおりにない。そのうち特に，近年米国から報告された3つ