

といわれた。

これらの結果は、より早期からの厳格な血糖管理が大血管障害の抑制につながることを示している。

食後血糖と心血管疾患

DECODE試験・DECODA試験¹⁴⁾では、OGTT 2時間値が空腹時血糖よりも心血管疾患と強く関連することが示された。さらに、食後血糖を α -GIでコントロールすることで心血管イベントを減らすことがSTOP-NIDDM¹⁵⁾、MeRIA¹⁶⁾で報告された。また、約70万人を対象としたメタ解析(The Emerging Risk Factor Collaboration)では、糖尿病の診断を受けていない群(空腹時血糖100 mg/dL以下)では、空腹時血糖値と心血管リスクの相関は連続的ではないことが示され、空腹時血糖値は循環器合併症の管理指標としては不十分であることを支持した³⁾(図3)。

大血管障害と細小血管障害の関係

大血管障害と細小血管障害の関連についても報告されている。

網膜症と心血管病の関係については、EURODIAB Prospective Complications Studyにて、増殖網膜症患者において全死亡・心血管病の発症リスクが約2倍であったと報告された。また、わが国のJDCSでも網膜症が軽

度でもあると大血管障害のリスクが上昇することも明らかとなり、軽度～中等度の非増殖性網膜症では冠動脈疾患のリスクは1.69倍であった¹⁷⁾。

腎症と大血管障害の関連については、JDDMにおいて微量アルブミン尿と推定糸球体濾過値(estimated glomerular filtration rate:eGFR)低下が、独立して大血管合併症と関連することが示された¹⁸⁾。

神経障害と心血管疾患の関連については、末梢神経障害が心血管リスクとなるという報告もある¹⁹⁾。

低血糖と心血管障害

6研究・90万人以上を対象としたメタアナリシス²⁰⁾で、2型糖尿病患者において重症低血糖が心血管病リスクと関連することが明らかにされた。本研究では、バイアス分析により重症低血糖が心血管病の危険因子となるかどうかを検証した。(1)重症低血糖は0.6～5.8%の頻度で発生し、(2)重症低血糖の心血管病リスクは2.05倍であり、(3)全6研究で重症低血糖は心血管病リスク上昇と関連した(図4)。

心血管イベントとそのほかの危険因子との関連

Steno-2試験では、微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者において血糖、血圧、脂質の厳格コントロールを行っ

た強化療法群で心血管疾患の発症リスクが53%低下した。ただ、血糖に関しては目標を達成したのは15%にとどまり、血圧や脂質と比べ目標を達成した患者が少なかった。つまり、心血管イベント

抑制への寄与に関しては、血糖の効果は血圧・脂質改善効果よりも小さいのではないかと指摘された。

UKPDS 23では、2型糖尿病における冠動脈疾患リスク因子として

HbA1cのほか、低比重リポ蛋白(low density lipoprotein: LDL) コレステロール、高比重リポ蛋白(high density lipoprotein: HDL) コレステロール、収縮期血圧などがあげられ、大血管障害

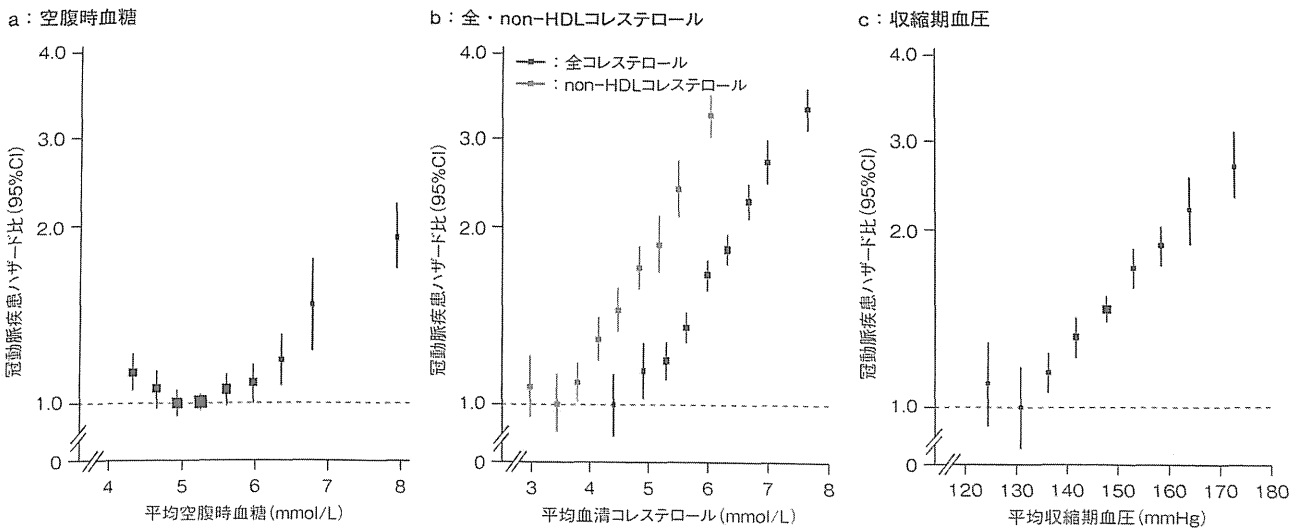


図3 空腹時血糖、血清コレステロール、収縮期血圧と心血管リスクの相関 (文献3より引用改変)

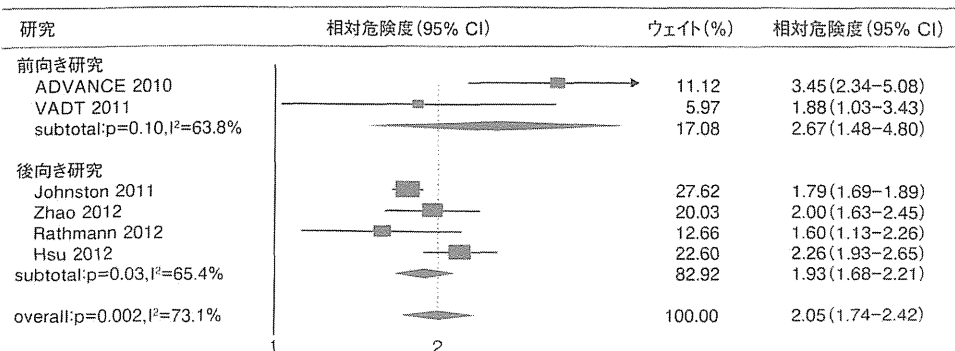


図4 重症低血糖が心血管病リスクと関連するかを検証した研究 (文献20より引用改変)

識る 4

の抑制には血糖以外の複数の因子を視野に入れて管理する必要性が指摘されている。

JDCS²¹⁾では、冠動脈疾患の上位リスク因子は表5の通りであり、トリグリセリド(triglycerides; TG)値とLDLコレステロール値がHbA_{1c}よりも強いリスク因子であることが示された。

また、図5の通りTG値とLDLコレステロール値が各々単独で高い患者よりも、両者が高い患者において、冠動脈疾患のリスクが著明に上昇することも

示された。

ちなみに欧米では、TGが冠動脈疾患のリスクファクターに入ってくることはまれであり、これは冠動脈疾患リスクファクターの人種差を表している可能性があると考えられる。

結語

これまで述べたように、糖尿病患者の心血管障害については、血糖だけで

はなく脂質・血圧・MetSなど種々の要因が関与している。血糖値に関しては、これまで述べてきたように、重症低血糖や体重増加をきたさずに、食後血糖も十分にコントロールし、可能な限り良好な血糖コントロールを、なるべく糖尿病発症早期から行う、というのがさまざまな疫学研究から得られた心血管イベントを抑制するための方策であると考えられる。

また、前述のさまざまな心血管障害リスクファクターが相乗的に関与すること

表5 日本人糖尿病患者における、冠動脈疾患と脳卒中の上位リスクファクター (性別、年齢と糖尿病罹病期間を除く)とその多変量調整ハザード比(文献21より引用)

		1標準偏差増加当たりの ハザード比(95% CI)	単位	1単位増加当たりの ハザード比(95% CI)	p値
①	トリグリセリド(対数変換値)	1.54(1.22~1.94)	1mmol/L	1.63(1.29, 2.07)	< 0.01
②	LDLコレステロール	1.49(1.25~1.77)	1mmol/L	1.61(1.30~1.98)	< 0.01
③	HbA _{1c}	1.20(1.00~1.45)	1%	1.15(1.00~1.33)	0.05
④	収縮期血圧	1.19(0.97~1.45)	10mmHg	1.19(0.97~1.45)	0.09
⑤	現在の喫煙	1.41(0.91~2.17)	yes	1.41(0.91~2.17)	0.12

文献

- 1) Blake DR, Meigs JB, Muller DC, et al: Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 53: 2095-2100, 2004.
- 2) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405-412, 2000.
- 3) Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375: 2215-2222, 2010.
- 4) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al: Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 41: 203-209, 2010.
- 5) Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, et al: Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. *NIPPON DATA80. Diabetologia* 51: 575-582, 2008.
- 6) Kadota A, Hozawa A, Okamura T, et al: Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000. *Diabetes Care* 30: 1533-1538, 2007.
- 7) Saito I, Kokubo Y, Yamagishi K, et al: Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis* 216: 187-191, 2011.
- 8) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care* 22: 920-924, 1999.
- 9) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.
- 10) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009.

もあり、やはり血糖値だけではなく、種々のリスクファクターを同時に管理していく包括的な治療が重要である。

さらに、疫学研究において欧米と日本での結果に差異がみられる部分もあるため、今後も日本人糖尿病患者におけるエビデンスを蓄積していくことが必要である。

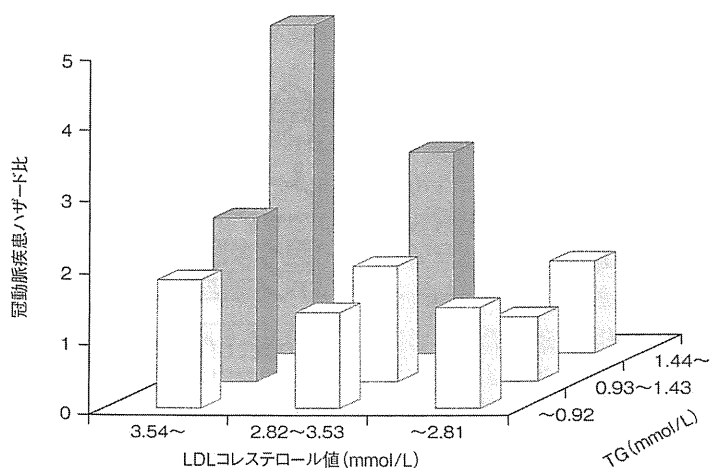


図5 日本人2型糖尿病患者の冠動脈疾患リスクに与える血清TG値と血清LDLコレステロール値との組み合わせの影響(文献21より引用)

11) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008.

12) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008.

13) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653, 2005.

14) Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, et al: Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia* 43: 1470-1475, 2000.

15) Chassan J-L, Josse RG, Gomis R, et al: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290: 486-494, 2003.

16) Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 25: 10-16, 2004.

17) Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, et al: Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology* 120: 574-582, 2013.

18) Yokoyama H, Oishi M, Kawai K, et al: Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. *Diabet Med* 25: 1426-1432, 2008.

19) Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al: Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 32: 1896-1900, 2009.

20) Goto A, Arah OA, Goto M, et al: Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 347: f4533, 2013.

21) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al: 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.

