

3. 糖尿病受診中断の理由—J-DOIT2の結果から

3-1. 受診中断理由についてのアンケートの実施

J-DOIT2は、最初に4医師会を対象としたパイロット研究(J-DOIT2 pilot study; J-DOIT2-PS)を実施し、その後、11医師会を対象とした大規模研究(J-DOIT2 large trial; J-DOIT2-LT)を実施した。ここでは、J-DOIT2の2つの研究において行った受診中断の理由を尋ねるアンケート調査の結果を記載する。

J-DOIT2-PSは、4医師会の医師105人(診療支援群52人、通常診療群53人)が参加し、被験者1585人(診療支援群743人、通常診療群842人)が登録された。対象外症例等を除外した追跡被験者数は1458(診療支援群633、通常診療群825)であった。追跡被験者の平均年齢は55.8歳(診療支援群55.3歳、通常診療群56.1歳)、男性の比率は59.4%(診療支援群62.6%、通常診療群61.2%)であった。研究の中止症例数は154(診療支援群128、通常診療群26)、そのうち、対象外症例と判明した症例数は3(診療支援群1、通常診療群2)、研究参加への同意を撤回した症例数は123(診療支援群109、通常診療群14)であった。主要評価項目である受診中断は、90例(診療支援群34例、通常診療群56例)で観察された。

J-DOIT2-LTは、11医師会の医師215人(診療支援群110人、通常診療群105人)が参加し、被験者2236人(診療支援群971人、通常診療群1265人)が登録された。対象外症例等を除外した追跡被験者数は2200(診療支援群954、通常診療群1246)であった。追跡被験者の平均年齢は56.5歳(診療支援群56.5歳、通常診療群56.5歳)、男性の比率は62.5%(診療支援群60.9%、通常診療群63.7%)であった。研究の中止症例数は72(診療支援群38、通常診療群34)、そのうち、対象外症例と判明した症例数は19(診療支援群5、通常診療群14)、研究参加への同意を撤回した症例数は17(診療支援群12、通常診療群5)であった。主要評価項目である受診中断は、135人(診療支援群30人、通常診療群105人)で観察された。

J-DOIT2では、次回受診予定日から2ヵ月以上受診がなされなかった場合を受診中断と定義した。ただし、他院への紹介等、明らかな理由が診療録に記録されている場合は、受診中断から除外した。受診中断の中には、患者への診療が中断されている真の受診中断と、実際には他の医療機関で診療が継続されている「見掛けの受診中断」が存在するが、診療録に記録されていない場合には両者を区別することは困難であるため、J-DOIT2の主要評価項目としての受診中断には、診療録の記録からは把握できない「見掛けの受診中断」も含まれている。

主要評価項目である受診中断が発生した被験者に対してその理由を尋ねるアンケートは、パイロット研究では対象者90人(診療支援群34人、通常診療群56人)に送付し、32人(診療支援

群 10 人、通常診療群 22 人)から回答を得た(回答率 35.6%)。大規模研究では、対象者 135 人(診療支援群 30 人、通常診療群 105 人)に送付し、55 人(診療支援群 8 人、通常診療群 47 人)から回答を得た(回答率 40.7%)。

アンケートは J-DOIT2-PS、J-DOIT-LT とも同じ設問で、回答の選択肢は複数選択を可能とした。

3-2. 受診中断理由についてのアンケートの集計結果

アンケートの回答内容から、他の医療施設で診療を継続していることが判明した場合には、「見かけの受診中断」として理由の集計から除外した。残った症例について、研究の被験者 1000 人年当たりの理由別受診中断者数をアンケートの回答数から推計した結果を図 3-1～図 3-3 に示す。また、受診中断の理由を次の6つのカテゴリーに分けて集計※した結果を図 3-4～図 3-6 に示す：

※1 人の被験者が 1 つのカテゴリー内の複数の選択肢を選択していても、カウントは 1 回のみとした。

- (A) 診療の優先度への理解
- (B) 診療の必要性への理解
- (C) 治療者側の要因
- (D) 経済上・制度上の要因
- (E) 心理的負担感等の要因
- (F) 転居

図 3-1、図 3-2、図 3-4、及び図 3-5 に示す通り、J-DOIT2-PS と J-DOIT2-LT との間では、受診中断の理由は概ね類似した傾向を示し、多くの理由及びカテゴリーについて、診療支援群では通常診療群よりも少なかった。

J-DOIT2-PS 及び J-DOIT2-LT の集計結果を統合した図 3-3 及び図 3-6 では、多くの受診中断理由とカテゴリーにおいて、診療支援群では通常診療群よりも受診中断者推計数が少なかった。J-DOIT2 研究の介入方法は、さまざま理由で発生する受診中断に対して、全般的に抑制する効果があったことが示唆される。

個別の理由で最も受診中断者推計数が多かったのは通常診療群の「仕事(学業)のため、忙しいから」で、1000 人年当たり 23.7 と診療支援群の 1.5 倍程度に達した。次に多かった理由は「体調がよいから」で、1000 人年当たり診療支援群 11.2、通常診療群 15.1 であった。カテゴリー別に見ても、これらの理由が属するカテゴリー(A)と(B)は受診中断者推計数が多かった。3 番目に受診中断者推計数が多い理由は、「医療費が経済的に負担であるから」で、診療支援群 6.8、通常診療群 13.4 であった。

通常診療群よりも診療支援群で受診中断者推計数が多かった理由は、「特に理由はないが、何

となく行かなかった」、「自宅から距離が遠いから」、及び「かかりつけ医に受診しなくてもよいと言われたから」の3項目と、通常診療群では殆ど発生しえないカテゴリー(E)の「電話での指導がわずらわしく感じたから」及び「研究に参加していることがわずらわしく感じたから」であった。

見掛けの受診中断は、1000人年当たり診療支援群 8.7、通常診療群 26.0 であった。

3-3. 考察

通常診療群では、多忙等の、診療の優先度への理解が十分でないカテゴリー(A)の理由によって受診中断に至っている症例が最も多く、次に、診療の必要性そのものの理解が十分でないカテゴリー(B)の理由によって受診中断に至っている症例が多かった。疾患に対する理解が十分でなく、診療に対する優先度が高くない被験者の受診中断が多いと推定される。このような状況に対しては患者教育が最も直接的な対応であるが、患者教育は従来から実施してきている事項であり、それにも関わらず、受診中断が問題となる現状に至っている。したがって、患者教育を受診中断の抑制に繋げるには、従来とは異なった方法や内容を検討する必要がある。2006年の国際糖尿病連合のコンセンサスワーク・ショップにおいて、糖尿病の発症予防のための生活習慣改善については、単純に情報を広めるだけのアプローチでは効果が十分でなく、理想的な栄養摂取や身体活動を促進するような環境を構築することの重要性が指摘されている(Diabet Med 24: 451-63, 2007)。受診中断の抑制についても同様であり、受診の必要性を患者に説き、自主的な受診の継続を指導しても、現状を改善する効果には限界があるであろう。受診を促進するような環境の構築は、制度の変更等を伴うであろうため、実現には少なからぬ困難があると予想されるが、さまざまな工夫を凝らして、可能な限り実現していくことが望ましいと考えられる。

例えば、電話やはがき、メールによる受診勧奨はそのような中で最も手軽な手段となりえるであろう。受診勧奨を実施する場合、診療している医療施設が行うことが最も簡便であるが、自施設の利得のための活動の一環と誤解されてしまうことを懸念する声が J-DOIT2 の研究参加施設から上げられた。医療保険者や産業医等、直接に診療に当たらない第三者が実施することは、そういった懸念の解決につながると思われる。また、保険者からの医療費の通知の際に、本人の受診継続状況についての情報を示しつつ、その重要性を提示し、受診継続意欲を喚起するような仕組みを導入することは、そのような環境構築の一助となりえるであろう。地域医師会や地域の保健所による啓発も重要と考える。

なお、カテゴリー(A)では、診療支援群は通常診療群の 2/3 程度に減少しており、J-DOIT2 の介入方法が一定の有効性を有していたと考えられる。一方、カテゴリー(B)では、診療支援群は通常診療群から 10%程度しか減少しておらず、効果が少なかった。診療の必要性そのものの理解が十分でない患者に受診を促進することは困難であることが示唆されている。

個別の理由で最も多かったのは、両群を合わせると「仕事(学業)のため、忙しいから」であった。これは、これまでの他のアンケート調査や、日常診療における感覚とも合致する結果であった。多忙を理由とした受診中断に対しては、多忙を緩和することが直接的な対策であるが、個々人の多

様な状況に対して一様な対策で多忙を緩和することは難しい。そのため、多忙であっても受診が容易な環境を作るということは重要な対策となるであろう。具体的には、雇用者に対しては被雇用者の受療確認及び受療促進の義務化、医療機関に対しては、平日日中以外の時間帯(早朝、夜間、土日祝日)の診療や、待ち時間の少ない診療体制、インターネット等を活用した簡便に診療予約ができるシステムの整備、等が挙げられる。

なお、前述したように、J-DOIT2-PS 及び J-DOIT2-LT の介入方法は、医師に対する診療内容のフィードバックと、患者に対する受診勧奨及び主として電話による生活指導であった。すなわち、J-DOIT2 研究では多忙に対する直接的な対応や上述の対応案が取られていない。それにも関わらず、診療支援群では多忙を理由とした受診中断の減少が認められた。これは、患者と医療施設の結びつきの強化(研究参加によるコミュニケーションの増加、医療施設を介した診療支援センターからの生活指導等)、糖尿病治療の必要性に対する理解の強化といったことが複合的に効果を上げたという可能性が考えられる。また、次回受診予定日を過ぎた後に受診勧奨を行うことは、気まずくて受診しづらいという心理的なハードルを低くすることに役立つかもしれない。

「医療費が経済的に負担であるから」を理由に挙げた人数が両研究とも少なくなく、かつ、後から実施された J-DOIT2-LT では J-DOIT2-PS に比べて増加していたことは特筆すべき事象である。糖尿病の医療費を負担に感じる層が少なからず存在し、J-DOIT2 の 2 つの研究の間にその数が増加していることは、わが国の医療政策を考える上で、無視できない問題であろう。糖尿病の診療は定期的かつ永続的に持続する上に、糖尿病は複数の薬剤の投薬が必要なことがしばしばあり、新薬が多い疾患分野であるために単価が高い薬剤も多く、医療費の負担感が強い患者も多い。インスリンを使用している場合はなおさらである。医療費の問題に対しては、医療費の自己負担割合の収入に応じた引下げや、課税に際しての医療費控除の下限の引下げ等の対策が直接的な効果を有することは明らかである。財政上の問題から実施不可能であると議論すべからざれないことが多いが、大きなデフレギャップが存在し、大規模な財政出動を訴える識者も少なくない 2013 年時点では、検討の余地はあると考えられる。なお、上述のように糖尿病患者の負担の源は薬剤費であるため、適正な薬価の再検討や、定期受診が必要な疾患の薬剤費の上限設定は、より現実的な方策といえるかもしれない。

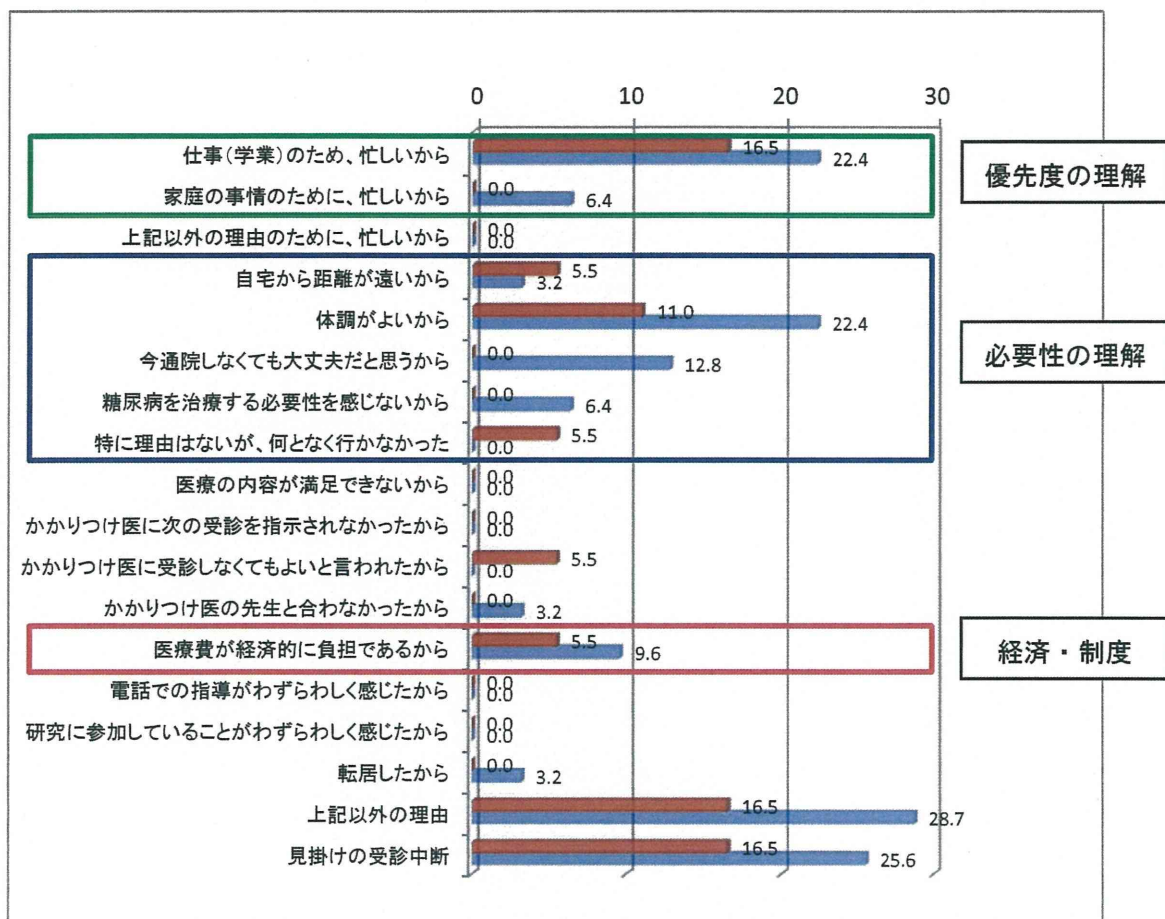
本アンケート調査の集計結果の「見掛けの受診中断」は、診療を他院で継続していることをかかりつけ医が把握していなかった患者であることを意味する。この見掛けの受診中断が、診療支援群の 8.7 に対して通常診療群では 26.0 と多数に上っていることは、医療施設の経営上の観点から注目に値する。黙って他の医療施設に転医して自施設で継続的に診療を受けてくれない患者が減少するため、J-DOIT2 の介入方法を実施することは、医療施設に経営上のメリットをもたらすからである。

また、患者にとってもメリットがある。図 3-1～図 3-3 に示した集計結果に示したように、「医療の内容が満足できないから」を理由に挙げた被験者は 0 例であるが、見掛けの受診中断と判明して

集計から除外された患者の中には存在する。それらの患者はいずれも通常診療群であり、通常診療群の見掛けの受診中断者 23 例中 4 例が、この理由を挙げている。診療支援群ではこの理由を挙げた被験者はいなかった。わざわざ他院を探して転医しなくとも医療に対する満足度が向上するのであれば、J-DOIT2 の介入方法によるメリットは少なくない。研究のデザイン上、介入のどの要素が医療への満足度や快適度を向上させたのかは明確ではないが、診療達成目標実施割合の自己評価や、患者への生活指導内容の把握はその一助となった可能性がある。

図 3-1. 1000 人当たりの受診中断理由数(J-DOIT2-PS)

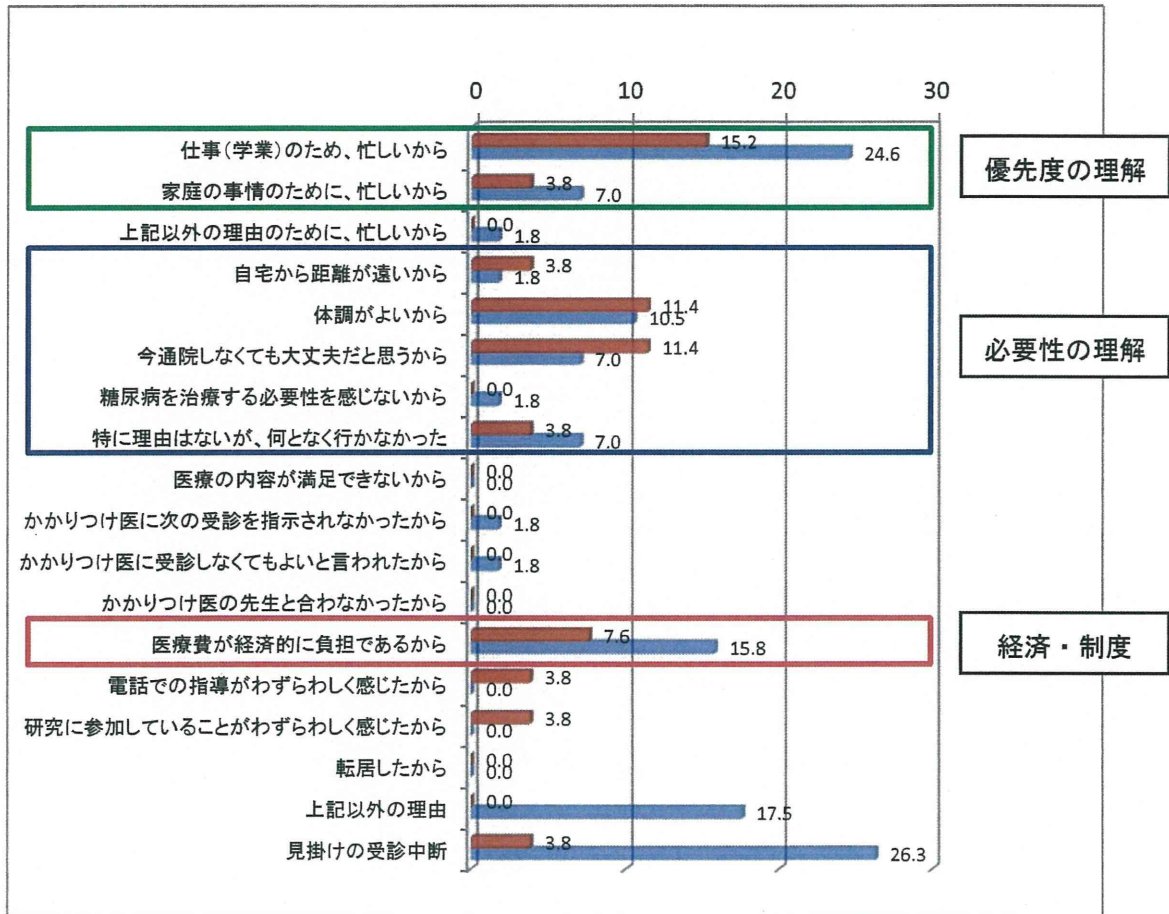
パイロット研究(PS:pilot study)回答率: 32/90=35.6%



■ 診療支援群、■ 通常診療群

図 3-2. 1000 人年当たりの受診中断理由数(J-DOIT2-LT)

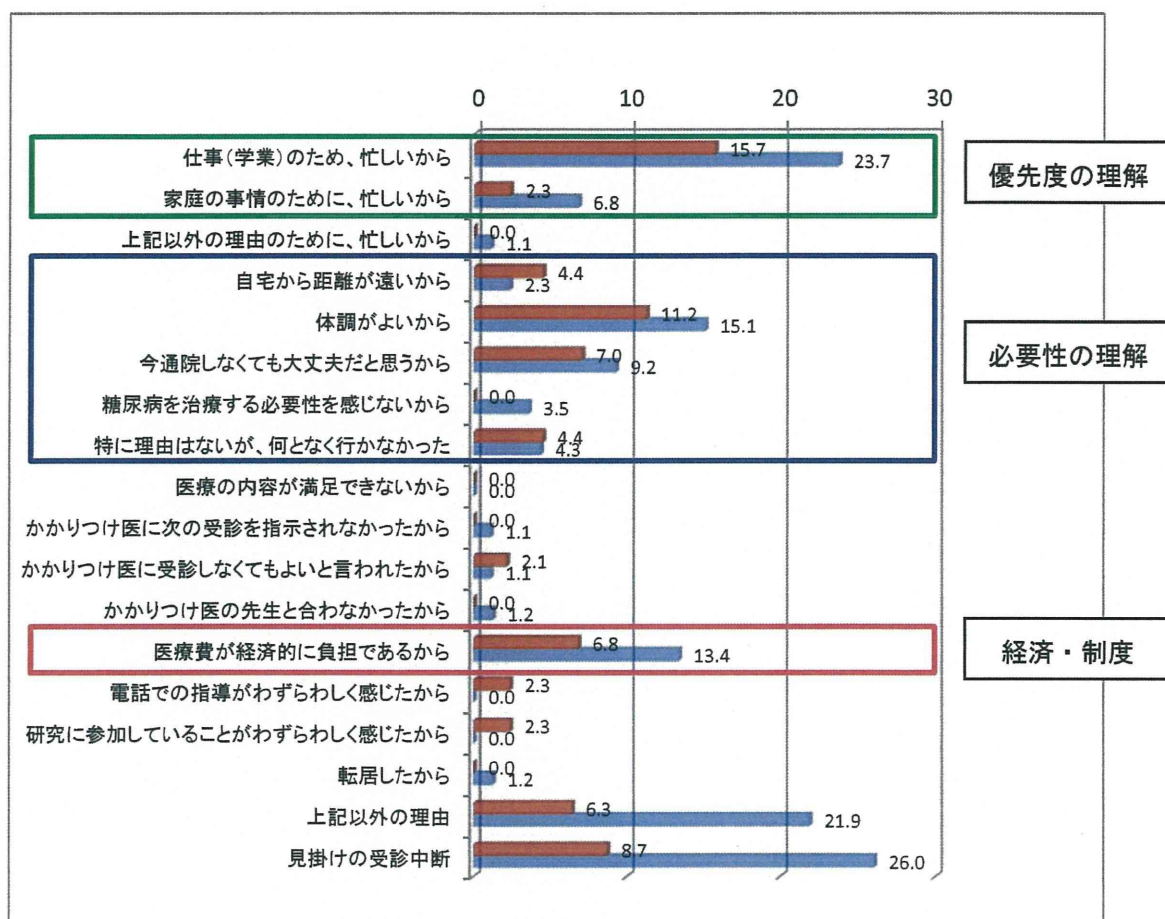
大規模研究(LT:large-scale trial)回答率:55/135=40.7%



■ 診療支援群、■ 通常診療群

図 3-3. 1000 人年当たりの受診中断理由数(J-DOIT2 全体)

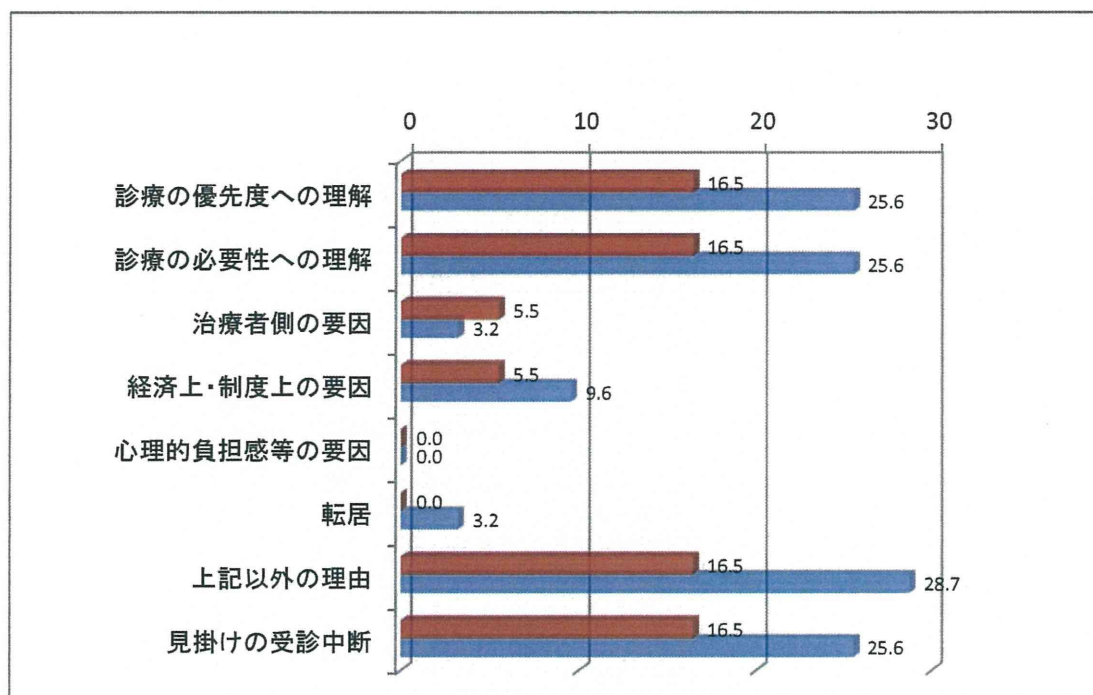
(PS+LT) 回答率: 87/225=38.7%



■ 診療支援群、■ 通常診療群

図 3-4. 1000 人年当たりの受診中断理由(%) (J-DOIT2-PS)

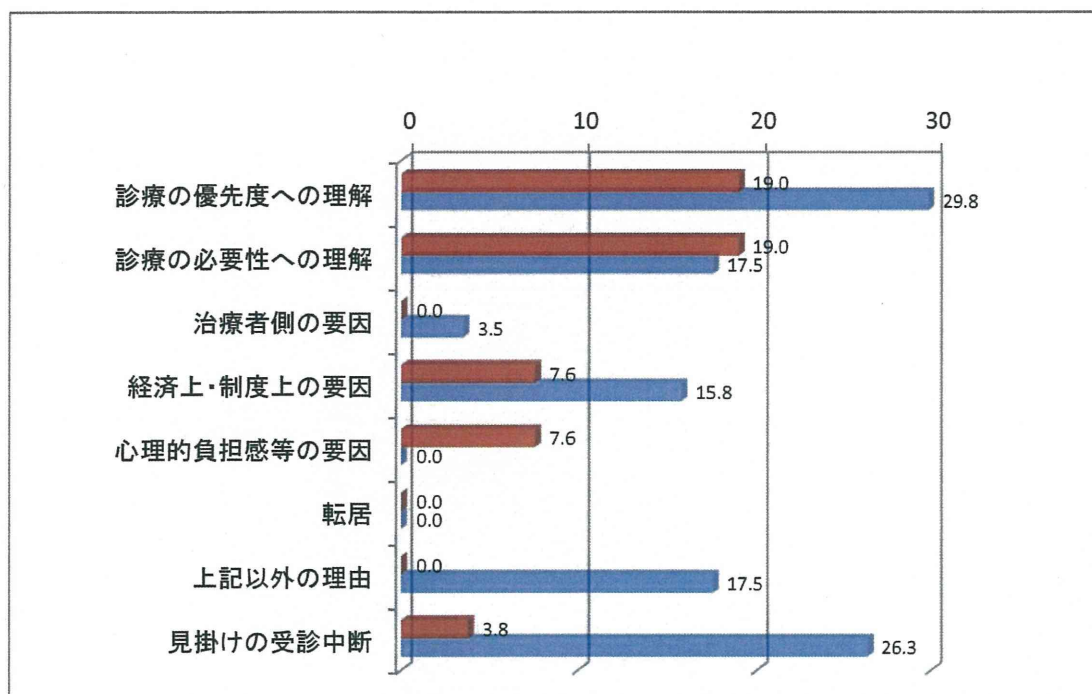
パイロット研究 (PS:pilot study) 回答率: 32/90=35.6%



■ 診療支援群、■ 通常診療群

図 3-5. 1000 人年当たりの受診中断理由(%) (J-DOIT2-LT)

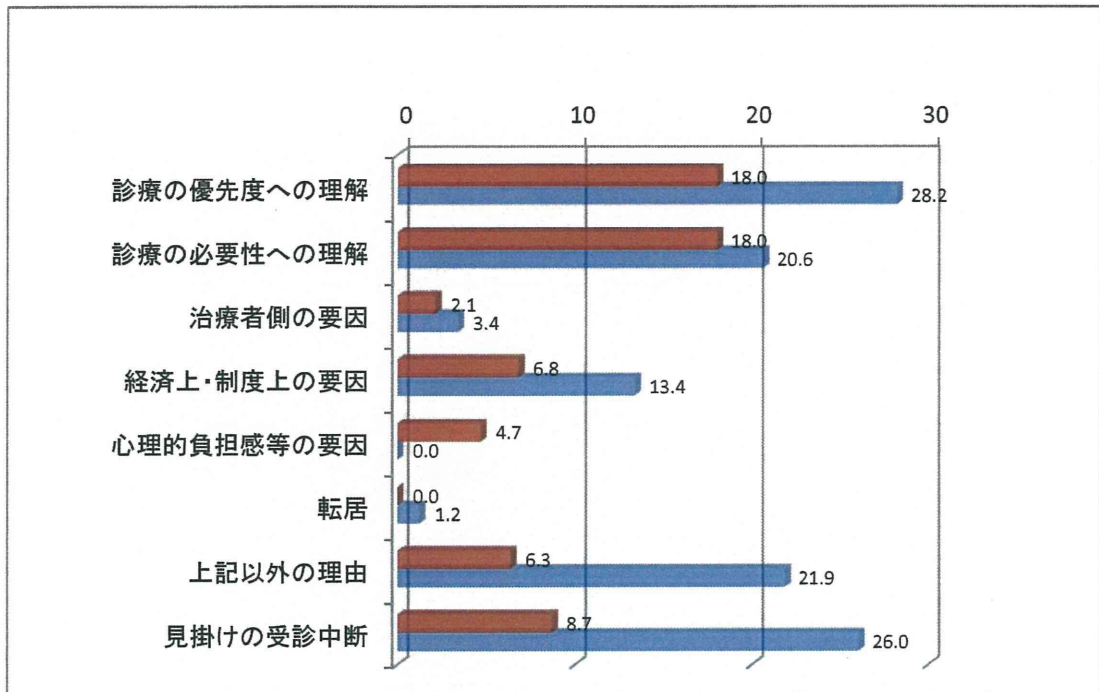
大規模研究 (LT: large-scale trial) 回答率: 55/135=40.7%



■ 診療支援群、■ 通常診療群

図 3-6. 1000 人年当たりの受診中断理由(%) (J-DOIT2 全体)

(PS+LT) 回答率: 87/225=38.7%



■ 診療支援群、■ 通常診療群

4. 要因への対策

中断の要因は個々の症例で異なり、社会的要因、心理的要因など、どのような要因を持っているかを踏まえて、個々に対応していくことが求められる。

J-DOI2 の介入で効果を認めたことから、J-DOI2 で施行した療養指導、受診勧奨は一定の効果があると考えられる。療養指導は、J-DOI2 では食事療法、運動療法についてのみ行なった。通常診療群では研究前後で行動変容ステージは変化なかったが、療養指導を行った診療支援群では、無関心期や関心期が減って、維持期や実行期が増加し、療養指導の効果があると考えられた(図 4-1、4-2)。糖尿病でも自覚症状がない場合、治療によるメリットを感じられにくく、糖尿病治療の優先順位が低くなってしまふ。療養指導により治療の必要性を理解することは重要である。中断の多くは、通院開始後に起こることが多いとされるが、初診教育を行った場合、患者の中断率は3%であったのに対し、受けなかった患者の中断率は60%との報告もある(1)。J-DOI2 では療養指導は通院中断を防ぐとともに、血糖コントロール改善効果も認められた(図 4-3)。図 4-3 に示す0.2%のHbA1cの低下が続けば、14%の新規透析導入の減少が見込まれる。

ただし、一般のかかりつけ医の施設では、まとまった療養指導を行うことは難しい。J-DOI2 で行ったように、電話による療養指導や地域にいる療養指導士などを活用した体制を各地域の医療状況にあった方法で構築することが望まれる。また、軽症で投薬がない場合の通院中断もよく見受けられる。このような場合、低血糖を起こさない薬剤を少量投薬するのも一法かもしれない。

受診勧奨は、通院中断後に受診しにくくなってしまった場合には特に有効である。受診勧奨により通院再開するか迷っていた患者が再診し易くなり通院中断を防ぐと考えられる。実際、電話による受診勧奨で中断率が低下したと報告されている(2,3)。

受診勧奨の方法としては、電話やはがき、手紙による方法が取られているが、その効果はほぼ同等のようである(4,5,6)。実際、受診勧奨を行う際、問題となるのは、中断患者の抽出や電話したり、はがきや手紙を書いたりする手間である。患者抽出には、電子カルテや患者データベースなどを用いる方法があるが、紙カルテを用いている施設では難しい。中断して来院していない患者に連絡を取るのも、心理的に行い難いこともあるかもしれない。

糖尿病手帳、自己血糖測定ノート、おくすり手帳などの情報を一元化した「ヘルスケアファイル」等を利用した治療動機付けで外来通院継続率が上昇したとの報告もある(7)。

仕事が忙しくて受診中断する場合も多く、J-DOI2 でも無職と比べて職業有での受診中断が多かった。特に若年者では、仕事の休み難さと合わせて、中断が多くなる傾向がある。その場合は糖尿病通院に対する仕事場での理解が、通院中断を防ぐ。適切な通院が糖尿病合併症の発症・進展を防ぐという、社会的啓発が重要である。経済的な負担による受診中断も増加傾向にあり、この点を考慮して診療を行う必要がある。

図 4-1 食事に関する行動変容ステージ

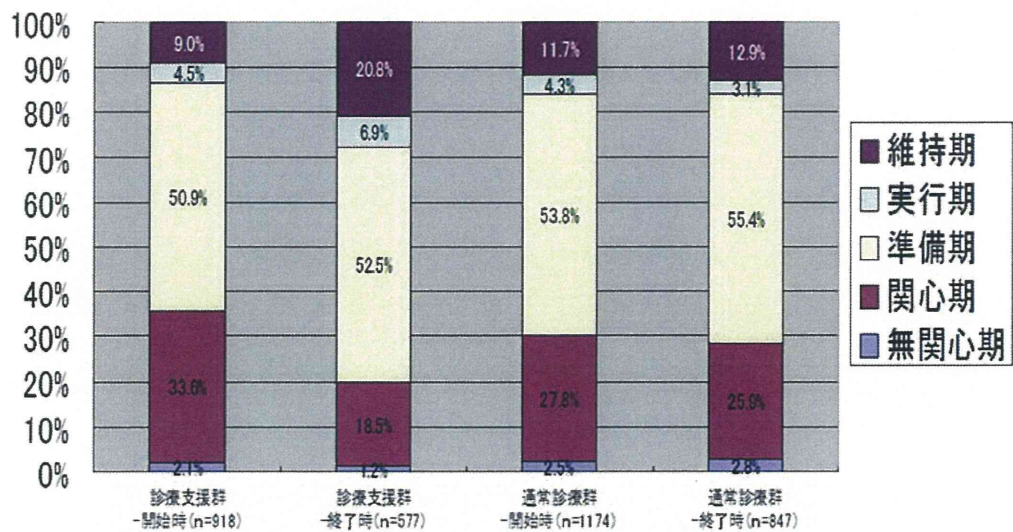


図 4-2 運動に関する行動変容ステージ

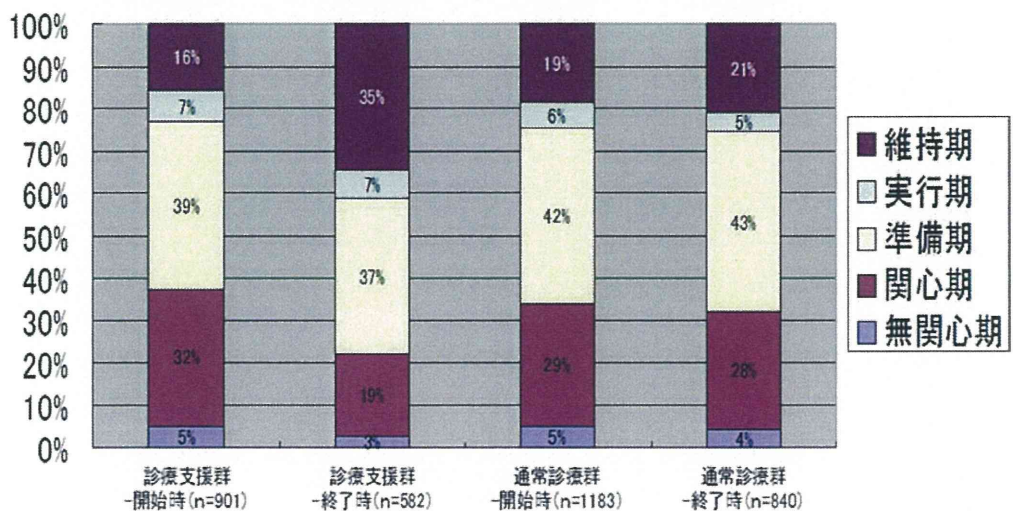
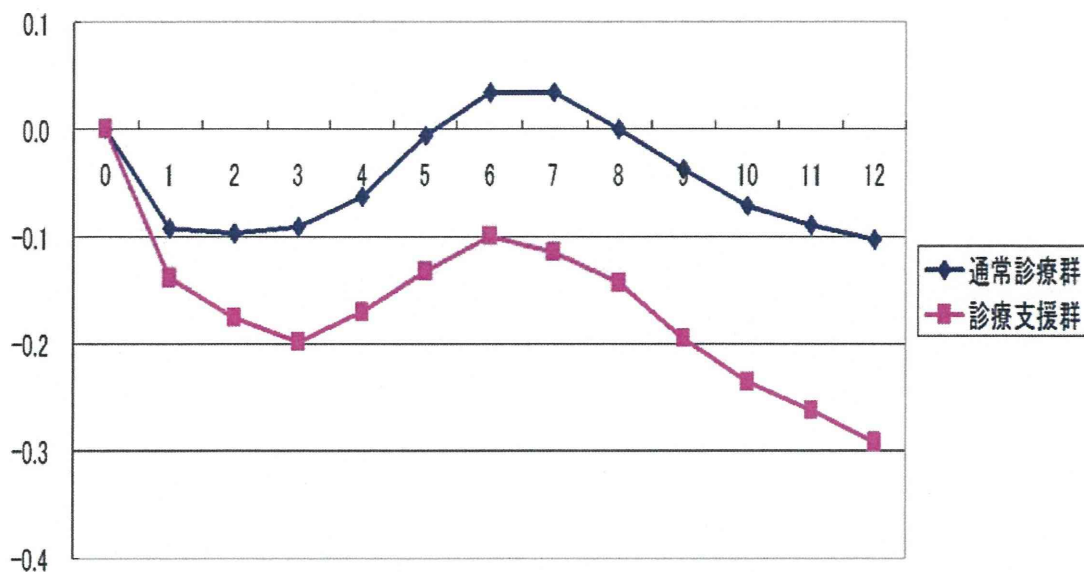


図 4-3 HbA1c の推移



【文献・資料】

1. 福田正博:糖尿病専門医 50 人に聞いた 治療中断者に向けた取り組みの現状.糖尿病ケア 8:234-236, 2011.
2. 菅原 薫, 片貝貞江, 飯泉恵子, 他:当院における糖尿病治療継続援助対策とその評価—受診全糖尿病患者の通院状況と通院中断理由—. 糖尿病 47:313-318, 2004.
3. 川井絃一:糖尿病治療を中断させない工夫①. プラクティス 24:185-189, 2007.
4. 川井絃一,片貝貞江,酒井百合子,本橋しのぶ:治療中断者へ呼びかけるためのツール ①電話~その効果と問題点~. 糖尿病ケア 8:237-238, 2011.
5. 奥口文宣:治療中断者へ呼びかけるためのツール ②はがき~その効果と問題点~. 糖尿病ケア 8:239-241, 2011.
6. 平尾絃一:治療中断者へ呼びかけるためのツール ③手紙~その効果と問題点~. 糖尿病ケア 8:242-243, 2011.
7. 齋木厚人:ヘルスケアファイルを用いた糖尿病治療の中断予防—個別指導の充実を目指して—. プラクティス 24:191-198, 2007.

5. 提言

ここまでの内容を踏まえ、糖尿病患者の受診中断を抑制するための方策として、以下を提言したい。

■受診継続を促す環境の構築

- ・ 患者教育(従来の患者教育+ α)
- ・ 受診勧奨(電話、はがき等。実施者は医療施設、または、医療保険者、産業医等の第三者)
- ・ 受診状況をまとめた情報の通知(保険者からの医療費の通知等、内容確認と一定期間の保管の両者が期待される文書内での通知が望ましい)
- ・ 医療施設との結びつきの強化(生活指導や療養指導を施設で実施あるいは施設が窓口となって実施、また指導内容の医師への通知)
- ・ 医療に対する満足度の向上(診療達成目標実施割合の自己評価、生活指導内容の把握、等)
- ・ 雇用者に対する被雇用者の受療確認及び受療促進の義務化(受診が重要な事項であることの自覚の促進、業務の調整、等。産業医、健康管理部門等の活用)

■患者の時間的負担及び手間を軽減する体制の整備

- ・ 受療時間の自由度の向上(早朝、夜間、土日祝日等)
- ・ 時間的負担と手間の軽減(待ち時間が少ない診療体制、簡便な予約システム、移動診療所、等)
- ・ (再掲)雇用者に対する被雇用者の受療確認及び受療促進の義務化(受診が重要な事項であることの自覚の促進、業務の調整、等。産業医、健康管理部門等の活用)

■転医や病診連携も多いことから、受診中断の減少の責を個々の医療施設のみに負わせるのは困難であろう。病院や診療所を離れた仕組みを、各地域の実情に応じて構築することが良策であろう。受診のチェックと受診勧奨に加え、マンパワーによっては療養指導も行うのがよい。このような仕組みにインセンティブを付与する制度も考える必要があるだろう。

最後に、研究や介入に対する心理的負担を理由とする受診中断が、多くはないが存在することに注意を喚起したい。たとえ、全体では受診中断者が少なくなろうとも、何もしなければ受診を継続していた患者のうち、あらたに介入を実施することによって受診を中断する患者が出てしまうことは望ましいことではない。J-DOIT2のような介入等を実臨床で実施する場合、患者が介入を受けないという選択を、患者が心理的負担や手間を感じることなく行えるよう、十分に配慮することが重要である。

発表論文

- 1) Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M: Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis.
Diabetes Metab Syndr Obes 6: 257-261, 2013.

Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis

Hiroshi Noto^{1,2}
Atsushi Goto²
Tetsuro Tsujimoto¹
Mitsuhiko Noda^{1,2}

¹Department of Diabetes and Metabolic Medicine, Center Hospital, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan;
²Department of Diabetes Research, Diabetes Research Center, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

Aims: Insulin resistance and the progressive loss of β -cell function are components of the fundamental pathophysiology of type II diabetes. A recent experimental study suggested that calcium channel blockers (CCBs) might inhibit β -cell apoptosis, enhance β -cell function, and prevent diabetes. The present meta-analysis examined the clinical effect of CCBs on the incidence of diabetes.

Methods: MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science, the Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov were each searched for relevant articles published up to March 11, 2013. Randomized controlled trials (RCTs) with a follow-up period of at least 1-year were included. Identified articles were systematically reviewed, and those with pertinent data were selected for inclusion in a meta-analysis.

Results: We included ten RCTs in a meta-analysis. Of the 108,118 people with hypertension and no pre-existing diabetes, 7,073 (6.5%) cases of type II diabetes were reported. CCBs were associated with a higher incidence of diabetes than angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin-receptor blockers (ARBs; pooled risk ratios [95% confidence intervals]: 1.23 [1.01–1.51] and 1.27 [1.14–1.42], respectively) and a lower incidence compared with β blockers or diuretics (0.83 [0.73–0.94] and 0.82 [0.69–0.98], respectively). The overall risk of diabetes among subjects taking CCBs was not significant (0.99 [0.85–1.15]).

Conclusion: The use of CCBs was not significantly associated with incident diabetes compared to other antihypertensive agents: the association with diabetes was lowest for ACEIs and ARBs, followed by CCBs, β blockers, and diuretics. Although CCBs can be safely used in hypertensive patients, it would be premature to advocate CCBs for the prevention or treatment of diabetes.

Keywords: diabetes, calcium channel blockers, hypertension, meta-analysis

Introduction

A growing body of evidence has suggested that the effects of different classes of antihypertensive medications on the incidence of diabetes vary, with the lowest association reported for angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin-receptor blockers (ARBs) followed by calcium channel blockers (CCBs), β blockers, and diuretics.¹ The progressive loss of pancreatic β -cell mass/function is a key component in the pathogenesis of both type I and type II diabetes and also underlies insulin resistance in type II diabetes. A recent study using human islet cells and murine models for type I and type II diabetes demonstrated that verapamil, a CCB, might inhibit the expression of the proapoptotic β -cell thioredoxin-interacting protein (TXNIP) in INS-1 cells and human islets, thereby enhancing β -cell survival and function and preventing diabetes in BTBR ob/ob mice.²

Correspondence: Hiroshi Noto
Department of Diabetes and Metabolic Medicine, Center Hospital, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjuku, Tokyo 162-8655, Japan
Tel +81 3 3202 7181
Fax +81 3 3207 1038
Email noto-ty@umin.net

In light of the worldwide epidemics of diabetes and hypertension, explorations of the effect of antihypertensive drugs on the incidence of diabetes are of clinical importance. Moreover, they are crucial in the areas of public health, since a modest increase in the risk of diabetes translates into a substantial social burden. These circumstances prompted us to investigate, with greater precision, the effects of CCBs on diabetes prevention by scrutinizing pertinent up-to-date original reports and combining their data in an attempt to obtain meaningful clues for an evaluation of the potential benefits of CCBs.

Methods

Searches of MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science, the Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov from their inception until March 11, 2013, were performed. Studies evaluating the incidence of diabetes among subjects taking CCBs, compared to those taking other antihypertensive medications, were identified using a combination of the following keywords: “calcium channel blocker” and “diabetes mellitus”. The reference lists of the pertinent articles were also inspected. We assessed all the identified studies with regard to the effects of CCBs on the incidence of diabetes based on original data analyses to determine their eligibility for inclusion in a qualitative analysis. The inclusion criteria for the meta-analysis were as follows: a published full-text report, the use of a randomized controlled trial (RCT) with a follow-up period of at least 1-year, and the reporting of event numbers. To ascertain the validity of the eligible studies, the quality of each report was appraised in reference to the CONSORT statement³ and the QUOROM statement.⁴ We then reviewed each full-text report to determine its eligibility and extracted and tabulated all the relevant data independently. The extracted data included the characteristics of the subjects (including age, sex, and region), published year, follow-up period, outcomes, and the methods used for risk estimation. Any disagreement was resolved by a consensus among the investigators. If more than one study was published for the same subjects with identical endpoints, the report containing the most comprehensive information on the population was included to avoid overlapping populations.

In the meta-analysis, the relative risks with CCBs compared with each comparator were combined and the pooled risk ratio (RR) with the 95% confidence interval (CI) was calculated using the Mantel–Haenszel random-effects model. Heterogeneity among the studies was evaluated using the I^2 statistics. A subgroup analysis and a meta-regression analysis⁵ were also conducted, as appropriate. The equality of the risk

ratios between subgroups was assessed using the z-statistic test. RevMan (version 5.2, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) was used for these calculations. All the procedures were performed in accordance with the PRISMA statement.⁶

Results

A total of 1,146 articles were identified during our search; of these, 12^{7–18} were assessed with respect to their eligibility for inclusion in our review, which was aimed at determining the influence of CCBs on the incidence of diabetes. Out of these 12 articles, one study¹⁰ in which CCBs were compared with a placebo and another¹⁸ in which there was no event excluded; consequently, ten RCTs were included in the meta-analysis (Figure 1). The selected articles were moderately heterogeneous in terms of the population demographics. Most of the included studies were conducted in the United States and European countries, and their follow-up durations (range: 2.7–5.5 years) were sufficiently long for the outcomes to occur.

Of the total of 108,118 people with hypertension and no pre-existing diabetes, 7,073 (6.5%) cases of type II diabetes were reported. The RRs against each comparator and the overall RR are depicted in Figure 2. CCBs were associated with a higher incidence of diabetes, compared to ACEIs ($n = 3$)^{7,8,14} or ARBs ($n = 2$; pooled RR [95% CI], 1.23 [1.01–1.51] and $I^2 = 27%$, 1.27 [1.14–1.42] and $I^2 = 2%$, respectively),^{15,16} and a lower incidence compared with β blockers ($n = 5$)^{7,9,12–14} or diuretics ($n = 3$; pooled RR, 0.83 [0.73–0.94] and $I^2 = 61%$, 0.82 [0.69–0.98] and $I^2 = 19%$, respectively).^{8,11,17} As described in Table 1, the RRs against newer modalities (ACEIs and ARBs) were significantly higher than those against traditional agents (β blockers and diuretics). Only two reports investigated the risk associated with non-dihydropyridines against β blockers,^{12,13} which was not statistically different from the risk associated with dihydropyridines against β blockers ($n = 3$).^{7,9,14} The overall risk of diabetes among those with CCBs was nonsignificant (pooled RR, 0.99 [0.85–1.15] and $I^2 = 87%$). The heterogeneity among the reports in each medication category and for the overall analysis was generally high. The risk was consistent despite differences in age, the proportion of men, the risk of cardiovascular disease, and blood pressure between the randomized groups (Table 1).

Discussion

Our meta-analyses of worldwide RCTs suggested that the metabolic effect of CCBs was neutral, compared to other

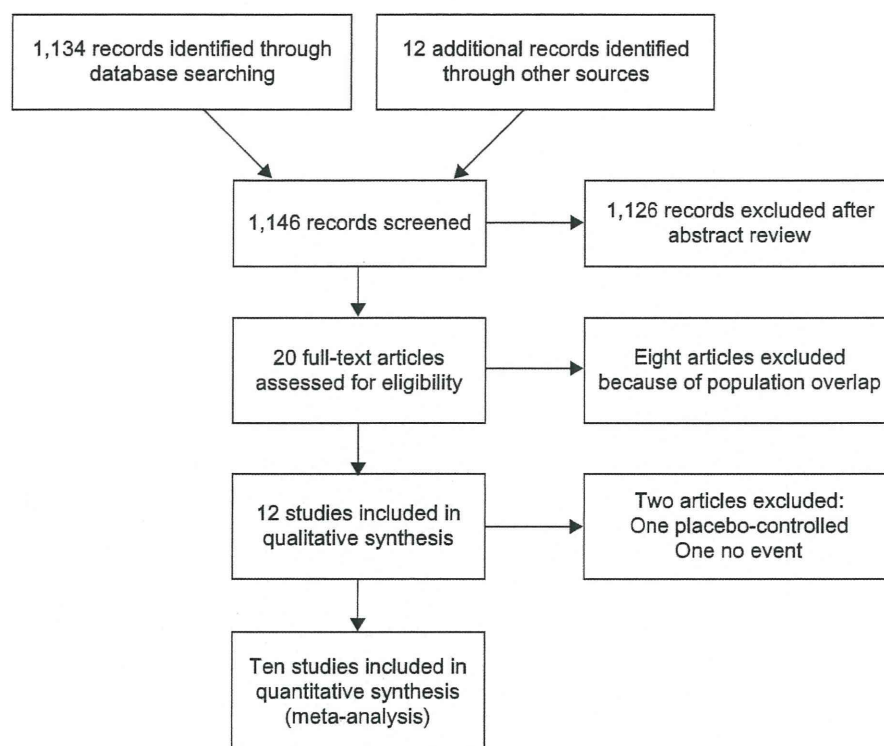


Figure 1 Flow diagram of study selection.

antihypertensive drugs, which did not support the notion that CCBs might prevent diabetes² or refute the current guidelines for compelling indications.^{19,20} For those with overt diabetes and hypertension, ACEIs and ARBs are generally preferred in light of the lower risk of diabetes progression, as suggested by our analysis and the nephroprotective effects of these agents.

The strength of our present study is that the analysis was solely based on long-term, large-scale RCTs originating from multiple nations and was thus more comprehensive than previous articles.^{1,21} The included data were good quality, apparently had sufficient power to detect differences in the risk of the outcome, and were biologically plausible. The temporal sequence of the events was appropriate. The outcome ascertainment tools were valid, and there were few, if any, missed confounders. The heterogeneity of the results within each comparator group was low except for β blockers: this low heterogeneity suggests that each of the results was consistent and that most of the variation was attributable to chance alone. The large I^2 values in some analyses indicated that the range of the plausible risk estimates was wide, generally because of the diversity of the study design, population backgrounds, and ethnicities. The heterogeneity of the overall analysis was quite high, probably because of the

variety of drug classes that were confounded by indication. The extent of blood pressure change was possibly another source of heterogeneity, but this hypothesis cannot be statistically tested in light of the scarcity of data. A subgroup analysis and a meta-regression, which suggested a consistent risk regardless of the CCB subclass, age, sex, cardiovascular risk, or difference in achieved blood pressure, support the safety and the clinical generalizability of CCBs.

Verapamil was recently reported to inhibit TXNIP expression in INS-1 cells and human islets, and orally administered verapamil reduced TXNIP expression and β -cell apoptosis, enhanced endogenous insulin levels, and rescued mice from streptozotocin-induced diabetes.² Verapamil also reportedly promoted β -cell survival and improved glucose homeostasis and insulin sensitivity in BTBR ob/ob mice.² Despite these facts, our study did not find a metabolic benefit. Thus, the magnitude of the protective effect may be too small to have an effect on type II diabetes in clinical settings, and trials in patients with type I diabetes may provide some insights. Further studies to scrutinize the effect of CCBs on glycemic control in diabetic patients are also pending.

Although the quality of the included studies was high, our analysis should be interpreted in the context of the following limitations. The number of available studies for each

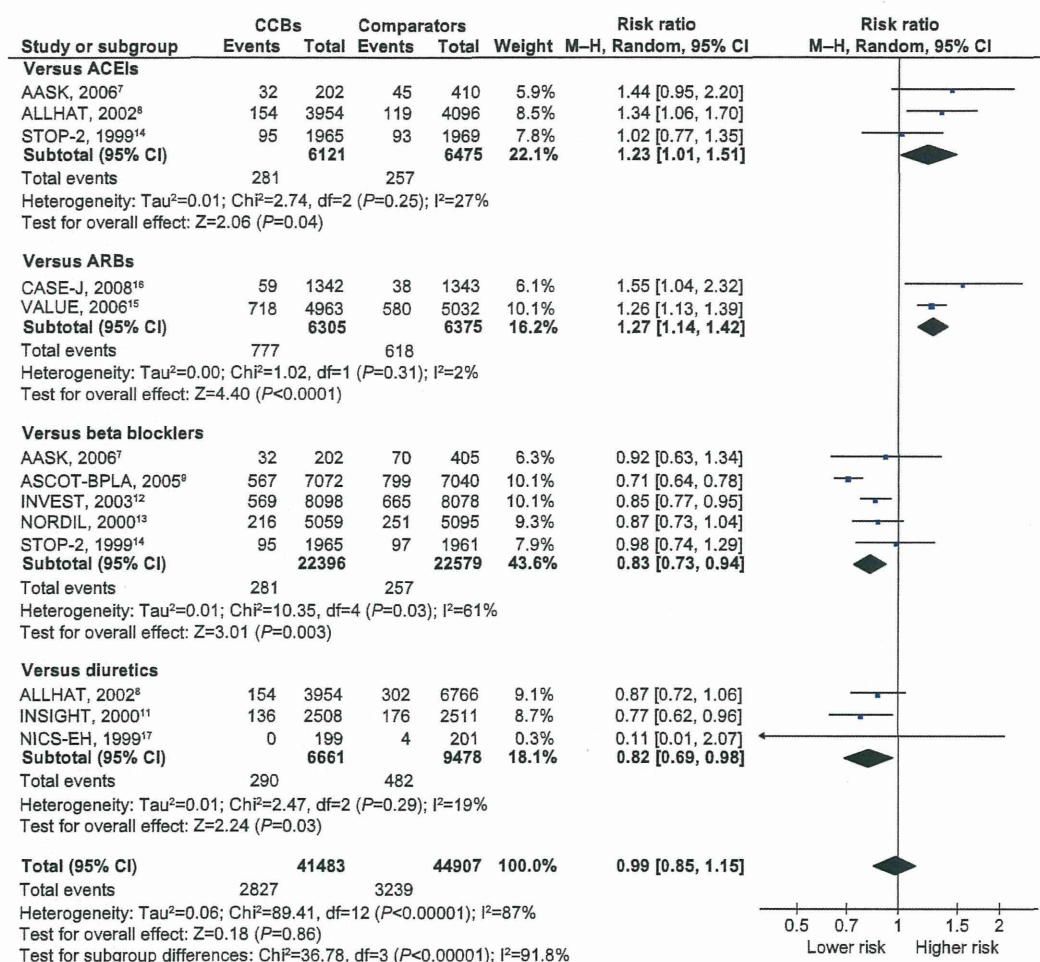


Figure 2 Risk ratios for diabetes associated with CCBs, compared to other antihypertensive drugs.

Notes: Boxes, estimated risk ratios (RRs); bars, 95% CI. Diamonds, fixed-effects model RRs; width of diamonds, pooled CIs. The size of each box is proportional to the weight of each study in the meta-analysis.

Abbreviations: AASK, African American Study of Kidney diseases and hypertension; ACEI, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial; ARB, angiotensin-receptor blocker; ASCOT-BPLA, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm; CASE-J, Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan; CCB, calcium channel blocker; INSIGHT, International Nifedipine; GITS Study, Intervention as a Goal in Hypertension Treatment Study; INVEST, International Verapamil-Trandolapril Study; NICS-EH, National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives; NORDIL, Nordic Diltiazem study; M-H, Mantel-Haenszel; STOP-2, Second Swedish Trial in Older Patients with hypertension-2; VALUE, Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

medication subclass was relatively small and the studies were moderately heterogeneous, especially for β blockers. Thus, a publication bias may exist, although we cannot assess this hypothesis. Regarding the external validity of the results, it is also important to realize that the participants of the studies may not represent general populations. The incident of diabetes was not the primary endpoint in the majority of the included trials and thus diagnostic ascertainment may not have been valid.

Although CCBs might inhibit proapoptotic β -cell TXNIP expression, thereby enhancing β -cell survival and function, we found that the use of CCBs was not significantly associated with incident diabetes compared to other antihypertensive agents. Further studies on the complex interactions between CCBs and TXNIP are warranted before CCBs can be advocated as a measure for diabetes prevention or treatment.

Acknowledgments

All the authors had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Conceived and designed the experiments: HN, MN. Performed the experiments: HN, AG, TT. Analyzed the data: HN, AG, TT. Contributed reagents/materials/analysis tools: HN, AG, TT. Wrote the paper: HN. Reviewed/edited the manuscript: AG, TT, MN.

This study was supported by a Health Sciences Research Grant (Comprehensive Research on Diabetes/Cardiovascular and Life-Style Related Diseases H22-019) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or the preparation of the manuscript.