

201315066A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

肥満および関連疾患に対する政策に関する国際比較研究

－日本における肥満施策のための基礎分析

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 田中 佐智子

平成 26 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告	-----	3
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	15
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	17

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病
対策総合研究事業）総括研究報告書

肥満および関連疾患に対する政策に関する国際比較研究
－日本における肥満施策のための基礎分析

研究代表者 田中佐智子

京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM 推進部 特定助教

研究要旨：

本研究の目的は、我が国と諸外国における肥満及び関連疾患予防政策に対する基礎分析を行い、日本における政策提言を行うための基盤研究を行うことである。諸外国でも肥満および関連疾患へのさまざまな予防策が検討されているが、一定条件のもとでは有効とされている施策であっても、実際実施したところ予測した結果が得られず、継続困難なものも認められた。したがって、予測された有効性のみならず、実施可能性の高い施策が必要であると考えられた。一方、我が国では、平成 20 年度から生活習慣病発症の予防と医療費適正化を目指して、特定健診・保健指導制度がはじまっており、保健指導の長期的効果などに、一定の効果を得ていると考えた。本邦では、引き続き社会環境的・医療経済的な視点を含めた政策が必要であり、その成果などについて国際的な発信も求められている。

**研究分担者氏名・所属機関名及び職名
(五十音順)**

上嶋 健治・京都大学医学部附属病院
臨床研究総合センター EBM 推進部
特定教授

笠原 正登・京都大学医学部附属病院
臨床研究総合センター EBM 推進部
特定准教授

中尾 一和・京都大学大学院医学研究
科 メディカルイノベーションセンタ
ー 特任教授

藤本 明・京都大学医学部附属病院

臨床研究総合センター EBM 推進部
特別研究員

保野 慎治・京都大学医学部附属病院
臨床研究総合センター EBM 推進部
特定助教

A. 研究目的

近年食生活の変化に伴い、肥満者数は増加しており、それに伴う糖尿病など肥満関連疾患の増加が問題となっている。我が国でも、加齢と疾病により国民医療費は年々増加しているが、

肥満および関連する生活習慣病は、国民医療費の約3割、死亡者数の約6割を占めている。¹生活習慣病の発症は生活習慣の改善により回避可能であり、国全体の施策として予防を図ることが重要と考えられる。

そこで、本研究の目的は、我が国と諸外国における肥満及び関連疾患予防政策に対する基礎分析を行い、日本における政策提言を行うための基盤研究を行うことである。

B. 研究方法

肥満政策俯瞰のため、肥満政策の根拠となる研究として、これまでのコホート研究等から得られた肥満やメタボリック症候群および関連疾患に関する知見について情報収集を行った。また、我が国および諸外国の肥満・関連疾患予防に対する、実施された政策の具体的事例、提案された政策、政策の評価に関する情報をそれぞれ収集した。検索データベースは、MEDLINE、Cochrane library、Web of Science、医中誌 Web を用い、肥満と生活習慣病発症の関連を検討した研究を抽出した。対象言語は英語と日本語とした。関連するレビューとその参考文献や学会などでも情報収集を行った。

また、調査の中で、我が国の政策及び政策評価研究に関しては、厚生労働科学研究補助金により包括的に実施されていることが多く、その詳細な報告の多くは総合研究報告書として発表されていることが判明し、厚生労働

科学研究成果データベース²より、論文として未発表の知見も含めた検索を実施した。このデータベースにある総合研究報告書は平成16年以降のものであり、その点を考慮し、検索語は「特定健診」「保健指導」「健康日本21」³「食事バランスガイド」⁴「食生活改善普及運動」「運動指針」「エクササイズガイド」^{5,7}とした。対象は、すでに研究が終了し「総合研究報告書」が提出されているものとした（検索項目、報告書区分「総合」）。

（倫理面への配慮）

本研究は、文献・調査研究及び2次利用可能なデータベースから解析する研究であり、個人を研究対象者とするものではない。

C. 研究結果

(1) 肥満の定義について

肥満は、「脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態」⁸と定義される。簡便な指標としては、体重を身長²で除した体格指数（Body Mass Index: BMI）が用いられている。欧米では30kg/m²以上が肥満とされているが、日本では体格などの違い、また肥満頻度が低くても疾病関与が高いことから25kg/m²以上が肥満と定義されている。一方東アジア諸国^{9,10}では、各国で少しずつ違った定義になっているものの、ほぼ同様の値となっている。

（表1）

(2) 我が国の現状

平成 24 年国民健康・栄養調査では、糖尿病有病者と予備軍は約 2,050 万人と推計され、平成 9 年以降増加していたが、平成 19 年の約 2,210 万人から初めて減少に転じた。¹¹ また、同調査において、BMI 及び主な生活習慣の状況について、都道府県別に年齢調整を行い、都道府県別データを並べ高い方から低い方に 4 区分に分け、上位群（上位 25%）と下位群（下位 25%）の状況を比較した結果、BMI、野菜摂取量、食塩摂取量、歩数、現在習慣的に喫煙しているもの割合（男性）で、それぞれ上位群と下位群の間に有意な差を認めた。¹¹ このような現状から、どの都道府県においても自発的に生活習慣の改善に取り組むことのできるような社会環境を構築するとともに、一方で地域格差の縮小を目指した政策視点が重要であることが示唆された。

(3) 我が国の政策の変遷

我が国における健康増進にかかる取り組みとして、昭和 53 年より「国民健康づくり対策」が数次にわたって展開されてきた（図 1）。¹ 第 1 次国民健康づくり対策では、栄養、運動、休養を 3 要素とした健康づくりの健康増進事業を推進したが、なかでも栄養に重点がおかれた。昭和 63 年からの第 2 次国民健康づくり対策では、運動習慣の普及に重点を置き、栄養・運動・休養のすべての面で均衡のとれた健康的な生活習慣の確立を目指すこととし、取り組みを推進した。平成 12 年

からの第 3 次国民健康づくり対策では、一次予防の観点を重視した情報提供などを行う取り組みを推進した。これらは、我が国の健康水準、新たな健康課題や社会背景等を踏まえながら、内容が変遷してきたといえる。

(4) 我が国の政策に関する研究

我が国では、これらの政策と並行して政策評価に関する研究が行われていた。厚生労働科学研究成果データベースに報告書本文が掲載されているのは平成 26 年 1 月 20 日現在 498 件であった。「特定健診」で検索された研究は 110 件、そのうち研究が完了しているものは 22 件であり、該当研究は 21 件であった（表 2）。「健康日本 21」で検索された研究は 159 件、そのうち研究が完了しているものは 16 件であり、該当研究は 15 件であった（表 3）。

「食事バランスガイド」で検索された研究は 14 件、うち終了は 6 件であり、該当研究は 6 件であった（表 4）。なお、「食生活改善普及運動」で検索された研究はなかった。「運動指針」あるいは「エクササイズガイド」で検索された 22 件のうち完了している研究は 5 件であり、該当研究は 5 件であった（表 5）。

D. 考察

我が国では主に効果の検証や目標設定の妥当性に関する検討が行われ、地域・ライフステージ別の健康課題を抽出し、次の施策へ応用されていた。一方、政策の包括的評価、制度運営、

経済分析、政策目標設定に関する研究なども行われているが、英語論文として国際的に公表されているものは一部であった。

肥満の蔓延が深刻な欧米諸国の肥満政策は、国レベルのものとしては税規制等が実施されているが、期待された効果が得られず、また継続困難と判断され、中止された国もあった。¹⁰一方、我が国では、平成 20 年度から生活習慣病発症の予防と医療費適正化を目指して、特定健診・保健指導制度がはじまっており、保健指導の長期的効果などに、一定の効果を得ていると考えられた。

昨年のお我々の研究において、非肥満者であっても、内臓脂肪蓄積を認めれば将来の生活習慣病リスクとなることが示されたが¹³、現在非肥満者の高血圧患者に対するモデル事業が開始されており、非肥満者の生活指導に対する効果検証が開始されている。

なお、本調査の限界として、厚生労働省研究成果データベースに登録されている総合研究報告書は、平成 16 年度以降のものであり、それ以前の報告書にて有用性が報告されている可能性がある。

E. 結論

本研究を通じて、諸外国と我が国の肥満および関連疾患の予防に対する政策やその成果が明らかとなった。日本では肥満および生活習慣病に関する課題に先駆的に取り組んでおり、一定の成果を上げている。これに関して

さらに深く検証するためには、特定健診や特定保健指導のデータに基づく解析が必要と考え、現在われわれは、ナショナルデータを用いた研究プロジェクト（メタボリック症候群・肥満症の臨床疫学研究—ナショナルデータベースを用いた横断・縦断解析、申出者：上嶋健治）を遂行中である。また、社会環境的・医療経済的な視点を含めた政策が必要と考えられ、その成果などについて国際的な発信も求められていると考え、同プロジェクト内でも検討する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表（関連論文）

- Tanaka S, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Okumura R, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Intakes of dietary fiber, vegetables, and fruits and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3916-22.
- Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, Tanaka S, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O, Sone H. Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2

diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev.*
2013 Oct 25.

- Ida M, Hirata M, Odori S, Mori E, Kondo E, Fujikura J, Kusakabe T, Ebihara K, Hosoda K, Nakao K. Early changes of abdominal adiposity detected with weekly dual bioelectrical impedance analysis during calorie restriction. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Sep;21(9):E350-3.
- Ida M, Hirata M, Hosoda K, Nakao K. Abdomen specific bioelectrical impedance analysis (BIA) methods for evaluation of abdominal fat distribution. *Nihon Rinsho*. 2013;71(2):262-5.
- Nakao K, Son C. Concept and classification of obesity. *Nihon Rinsho*. 2013;71(2):201-4.
- Nakao YM, Yasuno S, Miyawaki T, Ueshima K, Nakao K: MONK study and MERLOT study. *Nihon Rinsho, in press*.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許取得

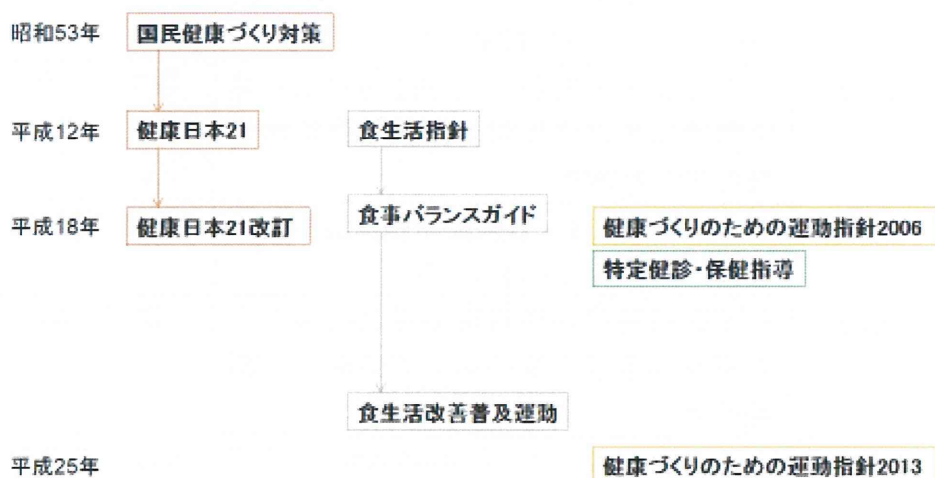
なし

2. 実用新案登録

なし

(図 1)

日本の政策



(表 1) 肥満の定義の国際比較

台湾		韓国		中国		日本	
<18.5	Underweight	<18.5	Underweight			<18.5	Underweight
18.5 – 24	Normal	18.5 – 22.9	Normal			18.5 – 24.9	Normal
24 – 27	Overweight	23 – 24.9	At-risk of obesity	24 – 27.9	Overweight	25 – 29.9	Obesity Grade1
27 – 30	Mild obesity	25 – 29.9	Obesity	28 –	Obesity	30 – 34.9	Obesity grade2
30 – 35	Moderate obesity	30 –	Severe obesity			35 – 39.9	Obesity grade3
35 –	Severe obesity					40 –	Obesity Grade4

(表2) 「特定健診・保健指導」に関する厚生労働科学研究成果

番号	研究年度	研究タイトル	研究代表者
1	2012	特定健診・保健指導開始後の実態を踏まえた新たな課題の整理と、保健指導困難事例や若年肥満者も含めた新たな保健指導プログラムの提案に関する研究	横山 徹爾
2	2012	生活習慣病予防活動・疾病管理による健康指標に及ぼす影響と医療費適正化効果に関する研究	津下 一代
3	2012	糖尿病の重症化・合併症予防に資する地域連携の多角的評価の研究	春日 雅人
4	2012	わが国の健康増進事業の現状把握とその評価および今後のあり方に関する調査研究	清原 裕
5	2012	CKD 進展予防のための特定健診と特定保健指導のあり方に関する研究	木村 健二郎
6	2012	慢性腎臓病 (CKD) に関する普及啓発のあり方に関する研究	秋澤 忠男
7	2012	成人を対象とした眼検診プログラムの臨床疫学、医療経済学的評価	山田 昌和
8	2011	医療・介護・検診情報を接合した総合的パネルデータ構築と地域医療における「根拠に基づく健康政策 (EBHP)」の立案と評価に関する研究	岩本 康志
9	2011	口腔機能に応じた保健指導と肥満抑制やメタボリックシンドローム改善との関係についての研究	安藤 雄一
10	2010	医療保険者による特定健診・特定保健指導が医療費に及ぼす影響に関する研究	岡山 明
11	2010	今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病 (CKD) の位置付けに関する検討	渡辺 毅
12	2010	未受診者対策を含めた健診・保健指導を用いた循環器疾患予防のための地域保健クリティカルパスの開発と実践に関	岡村 智教

		する研究	
13	2010	特定保健指導プログラムの成果を最大化及び最適化する保健指導介入方法に関する研究	今井 博久
14	2010	各種健診データとレセプトデータ等による保健事業の評価に関する研究	水嶋 春朔
15	2009	保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出のための横断・縦断研究	門脇 孝
16	2008	生活習慣病対策における健診・保健指導による行動変容にかかる成功事例の収集及びガイドラインの作成に関する研究	中原 俊隆
17	2007	レセプトデータでみる医療費適正化政策の有効性評価に関する研究	財団法人 医療経済研究 社会保険福祉 協会
18	2007	生活習慣病予防のための効果的な栄養教育手法に関する研究	山本 茂
19	2007	疾病予防サービスの制度に関する研究	永井 良三
20	2007	健康診査の精度管理に関する研究	渡邊 清明
21	2007	職域における健康診査の効率的なプロトコールに関する研究	松田 晋也

(表 3) 健康日本 21 に関する厚生労働科学研究成果

番号	研究年度	研究タイトル	研究代表者
1	2012	生活習慣病予防活動・疾病管理による健康指標に及ぼす影響と医療費適正化効果に関する研究	津下 一代
2	2012	肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明	陳 和夫
3	2012	2010 年国民健康栄養調査対象者の追跡開始 (NIPPON DATA 2010) と N I P P	三浦 克之

		ON DATA 80/90の追跡継続に関する研究	
4	2012	未成年者の喫煙・飲酒状況に関する実態調査研究	大井田 隆
5	2012	健康寿命における鍾愛予測と生活習慣病対策の費用対効果に関する研究	橋本 修二
6	2010	わが国の成人の喫煙行動及び受動喫煙曝露の実態に関する全国調査	尾崎 米厚
7	2010	健康日本 21 の中間評価・糖尿病等の「今後の生活習慣病対策の推進について（中間取りまとめ）」を踏まえた今後の生活習慣病のためのエビデンス構築に関する研究	緒方 裕光
8	2008	健康寿命の地域指標算定の標準化に関する研究	橋本 修二
9	2007	健康日本 21 ころの健康づくりの目標達成のための休養・睡眠のあり方に関する根拠に基づく研究	内山 真
10	2006	NIPPON DATA 90 の 15 年目の追跡調査による健康寿命およびADL、QOL低下に影響を与える要因の分析とNIPPON DATA 80 の 19 年追跡調査の分析	上島 弘嗣
11	2006	地方健康増進計画の技術的支援に関する研究	河原 和夫
12	2006	未成年者の喫煙実態状況に関する調査研究	林 謙治
13	2005	国民健康・栄養調査における各種指標の設定及び精度の向上に関する研究	吉池 信男
14	2004	健康日本 21 計画の改訂と改善に資する基礎研究	長谷川 敏彦
15	2004	行動科学に基づく栄養教育と支援的環境づくりによる地域住民の望ましい食習慣形成に関する研究	武見 ゆかり

(表4) 「食事バランスガイド」に関する厚生労働科学研究成果

番号	研究年度	研究タイトル	研究代表者
1	2010	胎児期から乳幼児期を通じた発育・食生活支援プログラムの開発と応用に関する研究	瀧本 秀美
2	2009	日本人の食事摂取基準の活用方法に関する検討	由田 克士
3	2008	食事バランスガイドを活用した栄養教育・食環境づくりの手法に関する研究	武見 ゆかり
4	2008	食品の安全についての普及啓発のためのツールおよびプログラムの開発に関する研究	丸井 英二
5	2007	生活習慣病予防のための効果的な栄養教育手法に関する研究	山本 茂
6	2006	若い女性の食生活はこのままで良いのか？次世代の健康を考慮に入れた栄養学・予防医学的検討	吉池 信男

(表5) 「運動指針・エクササイズガイド」に関する厚生労働科学研究成果

番号	研究年度	研究タイトル	研究代表者
1	2012	健康づくりのための運動基準・運動指針改定ならびに普及・啓発に関する研究	宮地 元彦
2	2009	健康づくりのための運動基準・エクササイズガイド改定に関する研究	田畑 泉
3	2008	エネルギー必要量推定法に関する基盤的研究	田中 茂穂
4	2008	生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値策定を目的とした大規模介入研究	高橋 佳子
5	2006	「健康づくりのための運動指針」に関する研究－身体活動量増加による生活習慣病の一次予防効果－	田畑 泉

(資料 1) 文献

- 1 「健康日本 21 の推進に関する参考資料」、厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会、次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会、平成 24 年
- 2 厚生労働科学研究成果データベース <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>
- 3 健康日本 21、<http://www.kenkounippon21.gr.jp/>
- 4 食事バランスガイド、http://www.maff.go.jp/j/balance_guide/
- 5 「健康づくりのための運動指針 2006～生活習慣病予防のために～＜エクササイズガイド 2006＞」、運動所要量・運動指針の策定検討会、平成 18 年
- 6 「健康づくりのための身体活動指針（アクティブガイド）」、厚生労働省
- 7 「健康づくりのための身体活動基準 2013」、厚生労働省
- 8 日本肥満学会、肥満症診断基準 2011、日本肥満学会誌第 17 巻臨時増刊号「肥満研究」、2011、p.i
- 9 Bei-Fan Z; Cooperative Meta-Analysis Group of Working Group on Obesity in China (December 2002). "Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults: study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults". Asia Pac J Clin Nutr. 11 Suppl 8: S685–93.
- 10 Kanazawa M, Yoshiike N, Osaka T, Numba Y, Zimmet P, Inoue S (December 2002). "Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania". Asia Pac J Clin Nutr. 11 Suppl 8: S732–S737.
- 11 平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要、厚生労働省
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
- 12 Sassi F. Obesity and the Economics of Prevention, OECD publishing, 2010.

13 Nakao YM, Miyawaki T, Yasuno S, Nakao K, Tanaka S, Ida M, Hirata M, Kasahara M, Hosoda K, Ueshima K, Nakao K. Intra-abdominal fat area is a predictor for new onset of individual components of metabolic syndrome: MEtabolic syndRome and abdominaL ObesiTy (MERLOT study). Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2012;88(8):454-61.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka S, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Okumura R, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group.	Intakes of dietary fiber, vegetables, and fruits and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes.	Diabetes Care	36(12)	3916-22	2013
Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, Tanaka S, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O, Sone H.	Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis.	Obes Rev.	15(3)	202-14	2014
Ida M, Hirata M, Odori S, Mori E, Kondo E, Fujikura J, Kusakabe T, Ebihara K, Hosoda K, Nakao K.	Early changes of abdominal adiposity detected with weekly dual bioelectrical impedance analysis during calorie restriction.	Obesity	Sep;21(9)	E350-3.	2013
Ida M, Hirata M, Hosoda K, Nakao K.	Abdomen specific bioelectrical impedance analysis (BIA) methods for evaluation of abdominal fat distribution.	Nihon Rinsho	71(2)	262-5.	2013

Nakao K, Son C.	Concept and classification of obesity.	Nihon Rinsho	71(2)	201-4.	2013
Nakao YM, Yasuno S, Miyawaki T, Ueshima K, Nakao K.	MONK study and MERLOT study	Nihon Rinsho	In press		2014

Intakes of Dietary Fiber, Vegetables, and Fruits and Incidence of Cardiovascular Disease in Japanese Patients With Type 2 Diabetes

SHIRO TANAKA, PHD¹
YUKIO YOSHIMURA, MD, PHD²
CHIEMI KAMADA, MA²
SACHIKO TANAKA, PHD³
CHIKA HORIKAWA, RD^{4,5}
RYOTA OKUMURA, MA²
HIDEKI ITO, MD, PHD⁶

YASUO OHASHI, PHD⁷
YASUO AKANUMA, MD, PHD⁸
NOBUHIRO YAMADA, MD, PHD⁴
HIROHITO SONE, MD, PHD⁵
FOR THE JAPAN DIABETES COMPLICATIONS
STUDY GROUP

OBJECTIVE—Foods rich in fiber, such as vegetables and fruits, prevent cardiovascular disease (CVD) among healthy adults, but such data in patients with diabetes are sparse. We investigated this association in a cohort with type 2 diabetes aged 40–70 years whose HbA_{1c} values were \geq 6.5% in Japan Diabetes Society values.

RESEARCH DESIGN AND METHODS—In this cohort study, 1,414 patients were analyzed after exclusion of patients with history of CVDs and nonresponders to a dietary survey. Primary outcomes were times to stroke and coronary heart disease (CHD). Hazard ratios (HRs) of dietary intake were estimated by Cox regression adjusted for systolic blood pressure, lipids, energy intake, and other confounders.

RESULTS—Mean daily dietary fiber in quartiles ranged from 8.7 to 21.8 g, and mean energy intake ranged from 1,442.3 to 2,058.9 kcal. Mean daily intake of vegetables and fruits in quartiles ranged from 228.7 to 721.4 g. During the follow-up of a median of 8.1 years, 68 strokes and 96 CHDs were observed. HRs for stroke in the fourth quartile vs. the first quartile were 0.39 (95% CI 0.12–1.29, $P = 0.12$) for dietary fiber and 0.35 (0.13–0.96, $P = 0.04$) for vegetables and fruits. There were no significant associations with CHD. The HR per 1-g increase was smaller for soluble dietary fiber (0.48 [95% CI 0.30–0.79], $P < 0.01$) than for total (0.82 [0.73–0.93], $P < 0.01$) and insoluble (0.79 [0.68–0.93], $P < 0.01$) dietary fiber.

CONCLUSIONS—Increased dietary fiber, particularly soluble fiber, and vegetables and fruits were associated with lower incident stroke but not CHD in patients with type 2 diabetes.

Diabetes Care 36:3916–3922, 2013

Type 2 diabetes is a significant cause of premature mortality and morbidity related to cardiovascular disease (CVD), and medical nutritional therapy is an essential component of diabetes care

aimed toward prevention of CVD. Current guidelines for diabetes care in many countries encourage consumption of dietary fiber, nondigestible carbohydrates, and lignin that are intrinsic and intact in plants,

setting a variety of goals for daily intake of total dietary fiber (14 g/1,000 kcal in the U.S. [1], 40 g in Europe [2], 25–50 g in Canada [3], and 20–25 g in Japan [4]). An increase in dietary fiber can reduce CVD risk through a variety of mechanisms, such as decreasing total and LDL cholesterol (5), reducing postprandial glucose concentration and insulin secretion (6), lowering blood pressure (7), reducing clotting factors (8), and reducing inflammation (9). Lipid-lowering effects were attributable to soluble fiber (5), which reduces absorption of fat and binds bile acids (10). The effects of an unfortified high-fiber (50 g per day) diet on glycemic control and lipids were also demonstrated in a randomized trial in patients with type 2 diabetes (11).

Cohort studies of healthy adults suggest that foods rich in fiber protect against coronary heart disease (CHD) (12) and stroke (Supplementary Table 1) (13–19), but data on patients with type 2 diabetes are sparse (20–22) despite the integral role of medical nutritional therapy. All of the earlier studies in diabetes were conducted in the U.S. and Europe, and the effects of dietary fiber on CVD remain unknown for Asian patients, who account for >60% of the diabetic population worldwide (23). In comparison with type 2 diabetic patients in Western countries, those in East Asian countries, including Japan, are known to have different features regarding cardiovascular complications (24) including a much lower incidence rate of CHD than in Western countries (25) and obesity as a lesser cardiovascular risk factor (20). Therefore, it is still uncertain whether dietary recommendations established by the earlier studies are universally applicable to patients with type 2 diabetes, particularly to Japanese patients. This study therefore aimed to investigate the incidence rates of stroke and CHD in relation to intake of dietary fiber in total, soluble form, and insoluble form and vegetables and fruits in a cohort of Japanese patients with type 2 diabetes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

This study is part of the Japan Diabetes Complications Study

From the ¹Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University, Kyoto, Japan; the ²Faculty of Human Life Science, Shikoku University, Tokushima, Japan; the ³EBM Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; the ⁴Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, Japan; the ⁵Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Niigata University Faculty of Medicine, Niigata, Japan; the ⁶Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan; the ⁷Department of Biostatistics, School of Public Health, University of Tokyo, Tokyo, Japan; and the ⁸Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation, Tokyo, Japan.

Corresponding author: Hirohito Sone, sone@med.niigata-u.ac.jp.

Received 18 March 2013 and accepted 28 June 2013.

DOI: 10.2337/dc13-0654

This article contains Supplementary Data online at <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc13-0654/-DC1>.

© 2013 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> for details.

(JDCS), an open-labeled randomized trial originally designed to evaluate the efficacy of a long-term therapeutic intervention mainly focused on lifestyle education. The original primary end points were CHD, stroke, diabetic retinopathy, and overt nephropathy. The primary results (26) of the JDCS have previously been described. Eligibility criteria were previously diagnosed patients with type 2 diabetes aged 40–70 years whose HbA_{1c} levels were $\geq 6.5\%$ in Japan Diabetes Society values. From outpatient clinics in 59 university and general hospitals nationwide that specialize in diabetes care, 2,205 patients were initially registered from January 1995 to March 1996. Of the 2,033 patients who met the eligibility criteria and were randomized, 1,588 patients responded to the baseline dietary survey. There was no notable difference in baseline characteristics between responders and nonresponders (27). After exclusion of 174 patients with impaired glucose tolerance, a history of angina pectoris, myocardial infarction, stroke, peripheral artery disease, familial hypercholesterolemia, type III hyperlipidemia (diagnosed by broad β -band on electrophoresis), or nephrotic syndrome (urine protein > 3.5 g/day and serum total protein < 6.0 mg/dL) or serum creatinine levels > 1.3 mg/dL (120 μ mol/L) at baseline, 1,414 patients were included in the current analysis. We analyzed follow-up data collected until March 2003. The protocol was approved by the institutional review boards of all of the participating institutes. We obtained written informed consent from all patients.

Outcome measures

A fatal or first nonfatal manifestation of CHD comprised of angina pectoris or myocardial infarction was diagnosed according to criteria defined by the World Health Organization/Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (WHO/MONICA) project, and angina pectoris was defined as typical effort-dependent chest pain or oppression relieved at rest or by use of nitroglycerine as validated by an exercise-positive electrocardiogram or angiography. A patient with a first percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft was also counted as having a CHD event. Diagnosis of stroke was according to guidelines defined by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and WHO criteria. Stroke events were defined as a constellation of

focal or global neurological deficits or disturbance of cerebral function that was sudden or rapid in onset and for which there was no apparent cause other than a vascular accident such as epilepsy or brain tumors on the basis of a detailed history, neurological examination, and ancillary diagnostic procedures such as computed tomography, magnetic resonance imaging, cerebral angiography, and lumbar puncture. Stroke events were classified as cerebral infarction (including embolus), intracranial hemorrhage (including subarachnoid hemorrhage), transient ischemic attack, or stroke of undetermined type in accordance with WHO criteria. No cases of asymptomatic lesions detected by brain imaging (i.e., silent infarction) were included. Only first-ever CHD or stroke events during the study period were counted in the analysis and in a patient having both CHD and stroke events; each event was counted separately. Information regarding primary outcome and other clinical variables for each subject was collected through an annual report that included detailed findings at the time of the event from each participating diabetologist who was providing care to those patients. Adjudication of CHD and stroke events was by central committees comprised of experts who were masked to risk factor status and was based on additional data such as a detailed history, sequential changes in ECG and serum cardiac biomarkers, and results of coronary angiography or brain imaging.

Dietary assessment

The Food Frequency Questionnaire based on food groups (FFQg) (28) was administered at baseline. In brief, the FFQg elicited information on the average intake per week of 29 food groups and 10 kinds of cookery in commonly used units or portion sizes. The FFQg was externally validated by comparison with dietary records for seven continuous days of 66 subjects aged 19–60 years (28). The ratios of the estimates obtained by the FFQg against those by the dietary records ranged from 72 to 121%, and the average was 104% (1,666 kcal/1,568 kcal for total energy, 10.0 g/9.5 g for total dietary fiber, 51.0 g/48.0 g for green-yellow vegetables, and 64.8 g/54.7 g for fruits). After patients completed the questionnaire, the dietitian reviewed the answers and in the case of questionable responses interviewed the patient. We use standardized software for population-based surveys and nutrition

counseling in Japan to calculate nutrient and food intakes (Excel EIYO-KUN, version 4.5, developed by Shikoku University Nutrition Database; KENPAKUSHA, Tokyo, Japan).

Statistical analysis

Hazard ratios (HRs) and 95% CIs for the incidence of stroke or CHD in relation to dietary intakes were estimated by Cox regression with adjustment for age, sex, BMI, HbA_{1c}, diabetes duration, diabetic retinopathy, treatment by insulin, treatment by oral hypoglycemic agents, systolic blood pressure (SBP), LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides (log transformed), current smoking, physical activity, alcohol intake, proportions of total fat, saturated fatty acids, n-6 fatty acids and n-3 fatty acids, cholesterol intake, and sodium intake as confounders. In addition to the multivariate adjustment, we applied the standard multivariate method for energy adjustment. We performed both quartile and linear Cox regression analyses, and the primary analysis was conducted using linear regression. Potential nonlinear relationships between dietary fiber and stroke were explored by a spline function, a smooth curve of incidence rate of stroke depending on dietary fiber. The spline function and 95% CI were estimated by energy-adjusted generalized additive models, and the degree of freedom was determined by generalized cross-validation. Potential effect modification by age ≥ 60 years, sex, HbA_{1c} $\geq 9\%$, duration of diabetes ≥ 10 years, overweight (BMI ≥ 25 kg/m²), smoking status, hypertension (SBP ≥ 130 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg, or treatment by antihypertensive agents), and dyslipidemia (LDL cholesterol ≥ 120 mg/dL, HDL cholesterol < 40 mg/dL, triglycerides ≥ 150 mg/dL, or treatment by lipid-lowering agents) was explored by subgroup analysis and Wald tests for interaction terms using energy-adjusted Cox regression. All *P* values are two-sided, and the significance level is 0.05. All statistical analyses and data management were conducted at a central data center using SAS, version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS—The baseline characteristics and daily dietary intake of the 1,414 patients according to quartiles of total dietary fiber are shown in Table 1. Mean total dietary fiber in quartiles ranged from 8.7 to 21.8 g. Mean energy intake in quartiles ranged from 1,442.3 to 2,058.9 kcal.

Dietary fiber, vegetables, and fruit and CVD in diabetes

Table 1—Background characteristics and dietary intake for 1,414 patients with type 2 diabetes according to quartiles of total dietary fiber

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P _{trend}
N	352	349	353	360	
Total dietary fiber (g/day)	8.7 ± 1.6	12.5 ± 0.9	15.8 ± 1.0	21.8 ± 4.0	<0.01
Soluble dietary fiber (g/day)	2.1 ± 0.4	2.9 ± 0.2	3.7 ± 0.3	5.1 ± 1.2	<0.01
Insoluble dietary fiber (g/day)	6.3 ± 1.2	9.0 ± 0.7	11.4 ± 0.9	15.8 ± 2.9	<0.01
Age (years)	57.5 ± 7.5	58.4 ± 7.2	59.5 ± 6.5	59.0 ± 6.4	<0.01
Women (%)	36.6	46.7	52.4	56.1	<0.01
HbA _{1c} (% in NGSP value)	8.2 ± 1.2	8.3 ± 1.2	8.4 ± 1.5	8.4 ± 1.4	0.03
HbA _{1c} (mmol/mol)	66.0 ± 12.7	66.9 ± 13.3	68.3 ± 16.5	68.1 ± 15.1	0.03
Fasting plasma glucose (mg/dL)	158.1 ± 42.5	158.8 ± 41.0	162.6 ± 46.9	161.9 ± 43.9	0.16
Years after diagnosis	11.1 ± 6.7	11.1 ± 7.1	11.1 ± 7.2	10.6 ± 7.1	0.37
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 2.8	22.9 ± 3.1	22.8 ± 2.8	23.2 ± 3.1	0.10
SBP (mmHg)	131.3 ± 16.5	131.1 ± 17.2	132.5 ± 15.2	131.6 ± 15.9	0.57
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.3 ± 10.3	76.7 ± 10.0	76.3 ± 9.8	76.7 ± 9.6	0.80
LDL cholesterol (mg/dL)	122.5 ± 31.6	122.7 ± 33.2	123.3 ± 31.5	121.3 ± 32.1	0.69
HDL cholesterol (mg/dL)	53.9 ± 16.8	54.5 ± 16.8	55.3 ± 16.8	55.2 ± 16.9	0.24
Triglycerides (mg/dL)*	101.0 ± 65.0	103.0 ± 71.0	97.0 ± 70.0	98.0 ± 68.0	0.26
Treated by insulin (%)	22.7	22.7	21.0	19.5	0.24
Treated by OHA without insulin (%)	65.6	66.2	66.0	64.2	0.68
Treated by antihypertensive agents (%)	25.6	27.7	26.9	23.1	0.41
Treated by lipid-lowering agents (%)	19.7	25.3	28.0	23.3	0.18
Current smoker (%)	39.6	27.8	23.7	19.9	<0.01
Physical activity (kJ/day)*	424.8 ± 956.3	546.4 ± 1,033.3	600.6 ± 1,041.3	702.9 ± 1,342.2	<0.01
Alcohol intake (%)					
Never	52.1	59.8	63.2	67.1	<0.01
≤1 drink†	40.3	33.9	32.4	27.4	
>1 drink†	7.7	6.3	4.4	5.4	
Grains (g/day)	184.5 ± 51.1	192.0 ± 56.3	194.4 ± 51.1	193.7 ± 49.0	0.02
Vegetables (g/day)	158.6 ± 64.7	258.3 ± 71.2	351.7 ± 86.1	518.3 ± 159.6	<0.01
Fruits (g/day)	70.1 ± 57.0	113.5 ± 74.0	147.3 ± 86.8	203.1 ± 139.3	<0.01
Seafood (g/day)	75.9 ± 44.4	86.2 ± 45.2	106.3 ± 54.5	128.1 ± 73.3	<0.01
Meat (g/day)	40.9 ± 31.2	45.1 ± 34.7	50.1 ± 35.8	59.9 ± 46.3	<0.01
Energy intake (kcal/day)	1,442.3 ± 315.7	1,617.5 ± 300.0	1,787.6 ± 310.0	2,058.9 ± 407.4	<0.01
Protein (% energy)	15.0 ± 2.5	15.3 ± 2.2	16.0 ± 2.3	16.6 ± 2.4	<0.01
Fat (% energy)	26.5 ± 5.3	27.3 ± 5.1	27.5 ± 4.4	28.6 ± 5.1	<0.01
Carbohydrate (% energy)	53.6 ± 6.9	54.2 ± 6.4	53.9 ± 5.9	53.2 ± 7.1	0.36
Saturated fatty acid (% energy)	7.8 ± 2.0	8.0 ± 1.7	7.9 ± 1.5	7.9 ± 1.6	0.35
Dietary cholesterol (mg/day)	260.1 ± 99.7	287.1 ± 90.1	321.4 ± 105.7	371.4 ± 135.8	<0.01
Sodium (g/day)	2.7 ± 0.7	3.7 ± 0.8	4.4 ± 0.9	5.9 ± 1.4	<0.01

Data are means ± SD unless otherwise indicated. OHA, oral hypoglycemic agents. *Median ± interquartile range. †One drink is equivalent to 12.6 g ethanol based on the U.S. Department of Agriculture definition.

Intake of total dietary fiber was positively associated with proportions of protein and fat intake but not with the proportion of carbohydrate intake. Patients in higher quartiles were significantly older and included more women and had preferable lifestyles such as a lower smoking proportion and increased physical activity. However, there were no significant trends in blood pressure, lipids, and medications, and the difference in HbA_{1c} values was only marginal. Total dietary fiber was positively associated with not only intakes of grain, vegetables, and fruits but also intakes of seafood, meat, and sodium.

During the follow-up of a median of 8.1 years, the numbers of incident CVD according to quartiles of total dietary fiber were 21, 24, 27, and 24 for CHD; 22, 15, 13, and 18 for stroke; and 19, 12, 11, and 15 for cerebral infarction, respectively. The 68 stroke events included 58 cerebral infarctions, 5 intracranial hemorrhages, 4 transient ischemic attacks, and 1 stroke of undetermined type in accordance with WHO criteria. The crude incidence rates per 1,000 patient-years for CHD, stroke, and cerebral infarction were 9.70, 6.81, and 5.69, respectively, and the follow-up rate at 8 years was 78%. There was no notable difference in baseline

characteristics between patients who completed 8-year follow-up and the other patients (27).

Tables 2 and 3 show HRs for dietary fiber, vegetables, and fruits estimated by Cox regression models unadjusted (top model), adjusted for risk factors (middle model), and further adjusted for total energy intake (bottom model). The energy-adjusted HRs for stroke in the fourth quartile compared with the first quartile were 0.39 (95% CI 0.12–1.29, *P* = 0.12) for total dietary fiber and 0.35 (95% CI 0.13–0.96, *P* = 0.04) for vegetables and fruits (Table 2). There were no significant decreasing trends between grain intake, a

major source of dietary fiber, and incident stroke (data not shown). The HR per 1-g increase was smaller for soluble dietary fiber (0.48 [95% CI 0.30–0.79], $P < 0.01$) than for total (0.82 [95% CI 0.73–0.93], $P < 0.01$) and insoluble (0.79 [95% CI 0.68–0.93], $P < 0.01$) dietary fiber. The HRs for cerebral infarction were similar to those for stroke (Supplementary Table 2). In contrast, both the quartile and linear analyses showed no significant trends toward a decreased incidence rate of CHD (Table 3). Supplementary Fig. 1 shows results of subgroup analysis according to risk factors for CVD. None of these associations indicated significant interactions, suggesting lack of clear evidence of effect modifications.

To explore potentially nonlinear relationships between total dietary fiber and the incidence of stroke, we fitted the energy-adjusted generalized additive models (Fig. 1). As shown graphically, decreasing trends according to higher values for dietary fiber were clearly shown, with the relationships appearing to be nonlinear. Notably, the estimated incidence rate was very low, i.e., $<0.90/1,000$ patient-years, among patients consuming total dietary fiber >25 g. Indeed, the maximum total dietary fiber in the 68 cases of stroke was 24 g.

CONCLUSIONS—This 8-year follow-up study of Japanese patients with type 2 diabetes revealed an ~60% risk reduction of stroke in the fourth quartile of total dietary fiber and vegetables/fruits compared with the first quartile. The estimated incidence rate of stroke was very low in patients consuming >25 g/day of total dietary fiber, suggesting a potential threshold of ~20–25 g. The association in relation to soluble fiber seemed to be stronger, but there were no significant associations between CHD and any types of dietary fiber. Our findings are in line with results of earlier cohort studies on the incidence of stroke among healthy adults, as summarized in Supplementary Table 1.

In comparison with people in Western countries, diabetic patients in East Asian countries, including Japan, are known to have quite different features such as the much lower incidence rate of CHD than in Western countries (25) and the low prevalence of obesity (20). As expected, the incidence rate of stroke among patients in this cohort, 6.81/1,000 patients-years, was 2–10 times higher than those in earlier studies (14–19)

Table 2—Cox regression analysis of incidence of stroke* and intake of total, soluble, and insoluble dietary fiber and vegetables and fruits

	Quartile analysis				Linear analysis
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
Total dietary fiber	8.7 ± 1.6	12.5 ± 0.9	15.8 ± 1.0	21.8 ± 4.0	
Age and sex adjusted	Ref.	0.62 (0.32–1.21); 0.16	0.58 (0.29–1.16); 0.12	0.69 (0.36–1.31); 0.26	0.96 (0.91–1.01); 0.09
Adjusted for risk factors†	Ref.	0.46 (0.22–0.98); 0.04	0.41 (0.18–0.95); 0.04	0.45 (0.15–1.35); 0.16	0.86 (0.77–0.95); <0.01
Further adjusted for energy‡	Ref.	0.44 (0.20–0.95); 0.04	0.37 (0.15–0.91); 0.03	0.39 (0.12–1.29); 0.12	0.82 (0.73–0.93); <0.01
Soluble dietary fiber	2.1 ± 0.4	2.9 ± 0.2	3.7 ± 0.3	5.1 ± 1.2	
Age and sex adjusted	Ref.	0.66 (0.34–1.25); 0.20	0.56 (0.27–1.13); 0.10	0.58 (0.30–1.11); 0.10	0.82 (0.66–1.02); 0.08
Adjusted for risk factors†	Ref.	0.47 (0.22–1.00); 0.05	0.41 (0.17–0.95); 0.04	0.37 (0.13–1.09); 0.07	0.57 (0.37–0.87); 0.01
Further adjusted for energy‡	Ref.	0.45 (0.21–0.96); 0.04	0.37 (0.15–0.89); 0.03	0.32 (0.10–1.02); 0.05	0.48 (0.30–0.79); <0.01
Insoluble dietary fiber	6.3 ± 1.2	9.0 ± 0.7	11.4 ± 0.9	15.8 ± 2.9	
Age and sex adjusted	Ref.	0.72 (0.37–1.37); 0.31	0.55 (0.27–1.12); 0.10	0.72 (0.38–1.38); 0.33	0.95 (0.88–1.01); 0.10
Adjusted for risk factors†	Ref.	0.57 (0.27–1.19); 0.13	0.38 (0.16–0.92); 0.03	0.49 (0.17–1.45); 0.20	0.83 (0.72–0.95); 0.01
Further adjusted for energy‡	Ref.	0.55 (0.26–1.16); 0.11	0.36 (0.15–0.89); 0.03	0.44 (0.14–1.40); 0.16	0.79 (0.68–0.93); <0.01
Vegetables and fruits	228.7 ± 84.0	371.9 ± 83.0	499.0 ± 93.8	721.4 ± 197.3	
Age and sex adjusted	Ref.	0.87 (0.47–1.62); 0.65	0.63 (0.31–1.27); 0.19	0.58 (0.29–1.17); 0.13	0.999 (0.997–1.000); 0.04
Adjusted for risk factors†	Ref.	0.72 (0.36–1.45); 0.36	0.45 (0.20–1.05); 0.07	0.36 (0.13–0.97); 0.04	0.997 (0.996–0.999); <0.01
Further adjusted for energy‡	Ref.	0.72 (0.36–1.44); 0.35	0.45 (0.19–1.04); 0.06	0.35 (0.13–0.96); 0.04	0.997 (0.996–0.999); <0.01

Data are means ± SD or HR (95% CI). P , HR data for linear analyses are HR per 1-g increase. *The numbers of incident stroke were 22, 15, 13, and 18 in total dietary fiber quartiles; 22, 17, 12, and 17 in soluble dietary fiber quartiles; 21, 17, 12, and 18 in insoluble dietary fiber quartiles; and 21, 20, 13, and 14 in vegetable and fruit quartiles, respectively. †Adjusted for age, sex, BMI, HbA_{1c}, diabetes duration, diabetic retinopathy, treatment by insulin, treatment by oral hypoglycemic agents, SBP, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, current smoking, physical activity, alcohol intake, and proportions of total fat, saturated fatty acid, n-6 fatty acid and n-3 fatty acid, dietary cholesterol, and sodium intake. ‡Further adjusted for total energy intake.