

資料3

「糖尿病標準診療マニュアル

(応用編) **EBM** 論文情報」

総論	見出し(結論)	掲載誌
001	自己管理教育により血糖管理は改善する	Arch Intern Med 2004; 164: 1641-49.
002	減量には質より量を重視した頻回の食事指導が有効	N Engl J Med. 2009;360:859-73.
003	糖尿病により発癌のリスクが増加する	Arch Intern Med 2006;166:1871-77.
004	低血糖発作により認知症のリスクが増加する可能性がある	JAMA 2009;301:1565-72.
005	糖尿病により冠動脈疾患と脳卒中のリスクが有意に増加する	Lancet. 2010;375:2215-22.
006	小児期の肥満・耐糖能障害・高血圧は若年死のリスクを高める可能性がある	N Engl J Med. 2010;362:485-93.
007	糖尿病治療により血糖管理は改善する	Diabetes Care. 2010;33:421-7.
008	中年・高齢期の肥満は高齢者糖尿病のリスクとなる可能性がある	JAMA. 2010;303:2504-12.
009	足潰瘍の既往により死亡リスクが高まる可能性がある	Diabetes Care. 2009;32:2193-9.
010	妊娠糖尿病後は2型糖尿病発症のリスクが増加する	Lancet. 2009;373:1773-9.
011	血糖・脂質の厳格な管理により糖尿病網膜症進行が抑制できる可能性がある	N Engl J Med. 2010;363:233-44.
012	血糖を厳格に管理しても細小血管症のリスクは減少しない可能性がある	Lancet. 2010;376:419-30.
013	厳格な血圧管理による心血管イベント二次予防は無効の可能性が高い	JAMA. 2010;304:61-8.
014	多面的介入により2型糖尿病の死亡率は減少する可能性がある	N Engl J Med. 2008;358:580-91.
015	厳格な血糖管理により重症患者の死亡と低血糖のリスクが増加する	N Engl J Med. 2009;360:1283-97
016	魚摂取により糖尿病発症リスクが増加する可能性がある	Diabetes Care. 2009;32:2021-6.
017	厳格な血糖管理により死亡のリスクが増加する可能性がある	Lancet. 2010;375:481-9.
018	妊娠糖尿病の治療により肩甲娩出困難のリスクが減少する	BMJ. 2010;340:c1395
019	血液透析後には基礎インスリン必要量が減少する可能性がある	Diabetes Care. 2010;33:1409-12.
020	DPPでの生活習慣改善による2型糖尿病の罹患率は低下は10年間持続し	Lancet. 2009;374:1677-86.
021	マグネシウム摂取により糖尿病発症リスクが低下する可能性がある	Diabetes Care. 2010 Aug 31. [Epub ahead of print]
022	血清カリウム値が高いほど糖尿病発症リスクが低下する可能性がある	Arch Intern Med. 2010;170:1745-51.
023	糖尿病により股関節部骨折のリスクが増加する	Diabetes Care. 2010;33:1766-70.
024	世界的にBMIが増加傾向にある(日本を含む)	Lancet. 2011;377:557-567.
025	世界的に総コレステロールは増減傾向がない(日本は増加傾向)	Lancet. 2011;377:578-586.
026	世界的に血圧は増減傾向がない(日本は低下傾向)	Lancet. 2011;377:568-577.
027	厳格な血圧管理による心血管イベント予防は無効	N Engl J Med. 2010;362:1563-74
028	血糖コントロール不良の原因は多因子性である	Diabetes Care. 2009;32:1447-52.
029	血清カリウム値が高いほど糖尿病発症リスクが低下する可能性がある(日本人対象)	Diabetologia. 2011;54:762-6.
030	製薬企業がスポンサーの臨床試験では、1次エンドポイントがネガティブ場合はサブグループ解析結果を慎重に解釈すべきである	BMJ. 2011;342:d1569. doi: 10.1136/bmj.d1569.
031	糖尿病診療の質スコアにより大血管症のリスクが予測可能	Diabetes Care. 2011 Feb;34(2):347-52.
032	アジア人で総死亡率が最も低いBMIは22.6~25.0である(日本人を含む)	N Engl J Med. 2011;364:719-29.
033	長時間のテレビ視聴により2型糖尿病・心血管疾患・総死亡率が増加する	JAMA. 2011;305:2448-55.
034	若年1型糖尿病患者では血糖コントロールが悪いほど心不全の罹患率が高まる	Lancet. 2011;378:140-6.
035	5~10%の体重減少は肥満2型糖尿病患者の心血管リスクファクターを改善する可能性がある	Diabetes Care. 2011;34:1481-6
036	主要医学誌掲載の臨床研究でもエンドポイントの中途変更が多い	JAMA. 2009;302:977-84
037	厳格な血糖管理をしても総死亡・心血管死のリスクは減少しない	BMJ. 2011 Jul 26;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
038	生活習慣改善により空腹時血糖異常から2型糖尿病への進展を抑制する(肥満日本人)	Arch Intern Med. 2011;171:1352-60.
039	抗うつ薬の使用により2型糖尿病の発症リスクが高まる可能性がある	Diabetes Care. 2010;33:2611-6.
040	米飯摂取量が多いと2型糖尿病発症リスクが高まる可能性がある(日本人女性)	Am J Clin Nutr. 2010;92:1468-77
041	魚摂取により糖尿病発症リスクが低下する可能性がある(日本人男性)	Am J Clin Nutr. 2011;94:884-91
042	マグネシウム摂取により糖尿病発症リスクが低下する可能性がある(日本人を含むメタアナリシス)	Diabetes Care. 2011;34:2116-22.
043	生活習慣介入により2型糖尿病の脳卒中発症率は減少する(日本人)	Diabetologia. 2010;53:419-28.
044	インスリン非使用の2型糖尿病では自己血糖測定の効果はない	Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD005060.
045	術後高血糖により手術部位感染のリスクが高まる	Arch Surg. 2010;145:858-64.
046	早食いは肥満と関連する	J Am Diet Assoc. 2011;111:1192-7.
047	高齢糖尿病患者の血糖コントロール目標値はHbA1c(NGSP)<8.0%が妥当	Diabetes Care. 2011;34:1329-36.
048	血糖の厳格な管理により1型糖尿病のGFR低下を抑制できる可能性がある	N Engl J Med. 2011;365:2366-76.
049	電子カルテにより糖尿病診療の質とアウトカムが改善する可能性がある	N Engl J Med. 2011;365:825-33.
050	投薬を減らした方が高齢者の健康状態が改善する可能性がある	Arch Intern Med. 2010;170:1648-54.
051	厳格な血糖管理をしても腎機能の臨床アウトカムは改善しない	Arch Intern Med. 2012;172:761-9.
052	血糖を厳格に管理しても神経障害のリスクは減少しない可能性がある	Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;6:CD007543.
053	低炭水化物摂取・高タンパク質摂取により心血管疾患リスクが増加する可能性がある	BMJ. 2012 Jun 26;344:e4026. doi: 10.1136/bmj.e4026.
054	糖尿病大血管症を抑制するための早期多面的介入は無効	Lancet. 2011;378:156-67.
055	一般病棟入院の糖尿病患者の血糖コントロールは、スライディングスケールより固定打ちのほうが優れる	Diabetes Care. 2007;30:2181-6.
056	糖尿病により全癌および種々の臓器癌による死亡リスクが有意に増加する	Diabetes Care. 2012 Sep;35(9):1835-44.
057	運動量は2型糖尿病の死亡リスク予測因子となる(日本人)	Diabetologia. 2013 Feb 27. [Epub ahead of print]
058	減量には面接指導・遠隔(非対面)指導とも有効	N Engl J Med. 2011 Nov 24;365:1959-68.
059	糖尿病大血管症を抑制するための生活習慣強化改善は無効	N Engl J Med. 2013 Jun 24. [Epub ahead of print]
060	禁煙後に体重増加しても大血管症リスクは増えない	JAMA. 2013 Mar 13;309(10):1014-21.
061	Roux-en-Y法による胃バイパス術は薬物療法よりも血糖・血圧・脂質コントロールに優れる	JAMA. 2013;309:2240-9.
062	糖尿病患者は受診頻度が高いほど血糖・血圧・脂質の目標達成までの期間が短くなる可能性がある	Arch Intern Med. 2011;171:1542-50
063	糖尿病により骨折入院リスクが高まる可能性がある	Diabetes Care. 2013;36:1153-8.
064	医療の質改善策の施行により糖尿病管理が改善する	Lancet. 2012;379:2252-61
065	糖尿病合併症発症率は著明に低下してきている	N Engl J Med. 2014 ;370:1514-23.
066	食物繊維、野菜、果物摂取量は大血管症のリスクと関連する	Diabetes Care. 2013;36:3916-2
067	糖尿病網膜症の進展・軽快は血糖と血圧の影響を受ける可能性がある	Diabetes Care. 2013;36:3979-84.
068	インスリン療法にともなう体重増加にはHbA1c・インスリン量・BMIが関与す	Diabetes Care.2014;37:2108-13.
069	アメリカでの前糖尿病有病率は増加している	Diabetes Care.2013;36:2286-93

診断	見出し(結論)	掲載誌
001	無症状2型糖尿病患者に対する心筋シンチグラム検査(スクリーニング)は無効	JAMA. 2009;301:1547-55.
002	冠動脈疾患既往のない糖尿病患者において、冠動脈CTは冠動脈疾患および総死亡の予測に有用で	Diabetes Care. 2010;33:1358-63.
003	10gモノフィラメント検査は糖尿病神経障害発症のリスク評価に有用	Diabetes Care. 2010;33:1549-54.
004	遺伝子診断による糖尿病予測の有用性はまだ低い	N Engl J Med 2008;359:2220-32
005	日本のメタボリックシンドローム腹囲基準値の妥当性は低い(1)	Circ J. 2002;66:987-92.
006	日本のメタボリックシンドローム腹囲基準値の妥当性は低い(2)	Circ J. 2002;66:987-92.
007	HbA1cは非糖尿病患者の糖尿病および心血管疾患発症のリスク評価に有用	N Engl J Med. 2010;362:800-11.
008	糖尿病患者での冠動脈疾患リスクファクターの第一は高LDL-Cコレステロール血症である	BMJ. 1998;316:823-8.
009	MRA(磁気共鳴血管造影)は末梢動脈疾患(PAD)による狭窄・閉塞の評価に有用	Ann Intern Med. 2010;153:325-34.
010	糖尿病での腎機能低下は糖尿病腎症以外が原因であることが多い	JAMA. 2003;289:3273-7.
011	病歴によって高リスク外来患者の心血管イベント発生率を予測できる(日本人を含む)	JAMA. 2010;304:1350-7.
012	治療後の頸動脈内腔中膜厚(CIMT)退縮は大血管症リスク減少の指標とはならない(日本人を含む)	J Am Coll Cardiol. 2010;56:2006-20.
013	食後血糖値よりも食前血糖値の方がHbA1cと相関性が高い可能性がある	Diabetes. 2010;59:1585-90.
014	振動覚検査と10gモノフィラメント検査が糖尿病神経障害の診断に有用	JAMA. 2010 ;303:1526-32.
015	情けが重篤な仇となることがある(冠動脈CTの功罪)	Arch Intern Med. 2010 Dec 13. [Epub ahead of print]
016	糖尿病患者での大血管症リスク評価には食後脂質データも有用	Diabetologia. 2011;54:73-7.
017	診察室自動血圧計により白衣性高血圧は有意に軽減する	BMJ. 2011 Feb 7;342:d286. doi: 10.1136/bmj.d286.
018	冠動脈疾患既往のない無症候患者に対する冠動脈CTスクリーニングは大血管症を予防しない(韓国人・糖尿病患者を含む)	Arch Intern Med. 2011 May 23. [Epub ahead of print]
019	神経伝導速度・振幅は1型糖尿病の細小血管症の合併と関連性が高い	Diabetes Care. 2010;33:2648-53.
020	糖尿病患者での大血管症リスク評価にはLDL-C値と同等に中性脂肪値も有用である(日本人)	J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:3448-56.
021	系統的な家族歴聴取により心血管疾患リスク評価の正確度が高まる	Ann Intern Med. 2012;156:253-262.
022	多くの医師が検診に関するバイアスを理解していない	Ann Intern Med. 2012;156:340-9.
023	BMIと腹部肥満度は大血管症発症リスク予測に役立つ(日本人含む)	Lancet. 2011;377:1085-95
024	糖尿病患者の約3分の1に神経疼痛症状がある	Diabetes Care. 2011;34:2220-4.
025	メトホルミンと運動療法は相互影響する可能性がある	Diabetes Care. 2011;34:1469-74.
026	インスリングルベンとエキセナチドの併用には、中等度肥満があり糖尿病罹病期間が長い症例が適している可能性がある	Diabetes Care. 2012;35:955-58.
027	ノンカロリーソーダの飲用は消化管ホルモンの分泌に影響する	Diabetes Care. 2012;35:959-64.
028	検診(1回)による糖尿病スクリーニングを施行しても生命予後は変わらない	Lancet. 2012 Oct 3. doi:pii: S0140-6736(12)61422-6. 10.1016/S0140-6736(12)61422-6.
029	1型糖尿病ではβ細胞機能が数十年以上残存する	Diabetes Care. 2012;35:465-70.
030	喫煙・高血圧・高コレステロール血症・2型糖尿病が末梢動脈性疾患(PAD)発症の主要な予測因子である(男性)	JAMA. 2012;308:1660-7.
031	食後血糖値は大血管症・総死亡の予測因子である	Diabetes Care. 2011;34:2237-43.
032	閉塞性睡眠時無呼吸症候群の重症度とHbA1c値は相関する(非糖尿病成人)	Diabetes Care. 2012;35:1902-6.
033	糖尿病合併症リスクエンジンで発症率絶対値を予測できる可能性がある(日本人)	Diabetes Care. 2013;36:1193-9.
034	果糖摂取は健康男性のインスリン感受性を低下させる	Diabetes Care. 2013;36:150-6.
035	検査前確率(有病の可能性)が低い患者に「念のため」に検査を行っても安心度は変わらない	JAMA Intern Med. 2013;173:407-16.
036	HbA1c値と高感度CRP値の間には有意な相関がある	Diabetes Care. 2013;36:2084-9.
037	認知バイアスが誤診・誤治療につながる	Clin Infect Dis. 2013;57:573-8.
038	ブドウ糖負荷試験のインスリンパターンは2型糖尿病の予測因子である(日系アメリカ人)	Diabetes Care. 2013;36:1229-35.
039	血漿リポ多糖類値は血糖コントロールおよび腹部肥満との関連性が高い	Diabetes Care. 2013;36:3627-32.
040	癌検診に関する論文では害についての記載がほとんどない	BMJ. 2013 Sep 16;347:f5334. doi: 10.1136/bmj.f5334.
041	製薬企業がスポンサーである研究は論文別刷数が多い	BMJ. 2012 Jun 28;344:e4212. doi: 10.1136/bmj.e4212.
042	ブドウ糖吸収パターンは血糖値と体格の影響を受ける	Diabetes Care. 2013 ;36:3691-7
043	加齢による身体所見は虚血性心疾患のリスクと関連する	Circulation. 2014;129:990-8
044	グリコアルブミンは糖尿病リスク・細小血管症リスクの評価に役立つ可能性がある	Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:279-88.

治療	見出し(結論)	掲載誌
001	メトホルミンは癌発生を抑制する可能性がある	Diabetes Care. 2009;32:1620-5.
002	糖尿病患者ではアスピリンによる心血管イベント二次予防は無効	BMJ. 2009;339:b4531.
003	ピオグリタゾンによる大血管症二次予防は無効	Lancet. 2005;366:1279-89.
004	持続血糖測定機能を搭載したインスリンポンプは1型糖尿病の血糖コントロールを改善する	N Engl J Med. 2010;363:311-20.
005	ピオグリタゾンは日本人において耐糖能異常から糖尿病への進展を抑制する	Lancet. 2009;373:1607-14.
006	メトホルミンは乳酸アシドーシスのリスクを増加させない	Cochranle Database Syst Rev. 2010;(1):CD002967.
007	チアゾリジン薬は骨折を増加させる	Arch Intern Med. 2009;169:1395-402.
008	リナグリプチンはシタグリプチンよりもメトホルミンへの追加薬として血糖降下に優れている	Lancet. 2010;375:1447-56.
009	ロサルタンはアジア人(日本人を含む)の糖尿病腎症進展を抑制する可能性がある	Diabetes Care. 2004;27:874-9.
010	アカルボースは2型糖尿病患者の心筋梗塞リスクを低下させる可能性がある	Eur Heart J. 2004;25:10-6.
011	食後高血糖を低下させても空腹時高血糖を低下させても心血管イベントのリスクに有意差がない	Diabetes Care.2009;32:381-6.
012	三環系抗うつ薬・抗てんかん薬が有痛性糖尿病神経障害の治療に有効である	BMJ.2007;335:87.
013	コレステロール低下療法は糖尿病患者の心血管イベントを減少させる	Lancet. 2008;371:117-25.
014	ピオグリタゾンはNASH(非アルコール性脂肪性肝炎)を改善しない	N Engl J Med. 2010;362:1675-85.
015	リモナバントにより自殺が増加する	Lancet. 2010;376:517-23.
016	フェノフィブラートは糖尿病患者の冠動脈疾患のリスクを低下させない	Lancet. 2005;366:1849-61.
017	UKPDSでの強化療法による糖尿病合併症リスク低下効果は、UKPDS終了後10年間も継続した(1)	N Engl J Med. 2008;359:1577-89.
018	UKPDSでの強化療法による糖尿病合併症リスク低下効果は、UKPDS終了後10年間も継続した(2)	N Engl J Med. 2008;359:1577-89.
019	インスリン強化療法は日本人の糖尿病網膜症・腎症の発症・進展を抑制する	Diabetes Res Clin Pract. 1995;28:103-17.
020	リナグリプチンによる血糖コントロールは安全で効果的である	Int J Clin Pract Suppl. 2010;64:21-7.
021	ピルダグリプチンはピオグリタゾンより血糖降下作用が強い(日本人対象)	Diabetes Obes Metab. 2010;12:700-8.
022	プラバスタチンは糖尿病患者・耐糖能障害者の心血管イベントを低下させる可能性がある(日本人対象)	Atherosclerosis. 2008;199:455-62.
023	メトホルミンにより1型糖尿病のインスリン使用量が減少する	Diabetologia. 2010;53:809-20.
024	コレステロール低下療法は心血管イベント・死亡を減少させる(日本人を含む)	Lancet. 2010;376:1670-81.
025	急性心筋梗塞後のβ遮断薬投与は死亡率を低下させる	JAMA. 1993;270:1589-95.
026	急性心筋梗塞の予後は入院前服用のスルホニル尿素(SU)薬の種類によって異なる可能性がある	J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4993-5002.
027	メトホルミンは直腸結腸癌の発症を予防する可能性がある(日本人)	Mol Carcinog. 2010;49:662-71.
028	DKA治療においてインスリンアナログはヒトインスリンよりも低血糖リスクが小さい可能性がある	Diabetes Care. 2009;32:1164-9.
029	バリカルシトール(選択的ピタミド受容体作動薬)は2型糖尿病のアルブミン尿を減少させない	Lancet. 2010;376:1543-51.
030	吸入インスリン+基礎インスリンは混合型インスリンと同等以上の効果を持つ可能性がある	Lancet. 2010;375:2199-201.
031	ダバグリブロン(選択的ナトリウム-グルコース共輸送体-2阻害薬)のメトホルミンへの追加投与により血糖コントロールは改善する	Lancet. 2010;375:2223-33.
032	メトホルミンはアテローム血栓症既往のある糖尿病患者の死亡率を低下させる可能性がある(日本人を含む)	Arch Intern Med. 2010;170:1892-9.
033	DPP-4阻害薬により感染症リスクが増加する可能性がある	Diabetes Care. 2011;34:369-74.
034	プレガバリンは有痛性糖尿病神経障害の治療として有効である	Diabetes Care. 2008;31:1448-54.
035	α-リポ酸(チオクト酸)は減量効果がある	Am J Med. 2011;124:85.e1-8.
036	超特効型インスリン デグルデク(連日または週3回投与)はインスリン グラルギン(連日投与)と同程度の血糖降下作用を持つ(第II相試験)	Lancet. 2011;377:924-31.
037	オルメサルタンは2型糖尿病の微量アルブミン尿出現を抑制する可能性がある	N Engl J Med. 2011;364:907-17.
038	基礎インスリンにエクセナチドを追加することにより低血糖・体重増加を防ぐことができる	Ann Intern Med. 2011;154:103-12.
039	カーボカウントは持続皮下インスリン注入療法中の1型糖尿病患者においてQOL改善と減量に有効である	Diabetes Care. 2011;34:823-7.
040	アミトリプチリンとデュロキセチンは有痛性糖尿病神経障害に対し同等の治療効果を有する	Diabetes Care. 2011;34:818-22.
041	ピオグリタゾンによる大血管症予防は無効(日本人・2報)	Curr Med Res Opin. 2009;25:2925-32.
042	シバスタチンとエゼチミブの併用は慢性腎臓病患者の大血管症を予防する(糖尿病患者を含む)	Lancet. 2011 Jun 8. [Epub ahead of print]
043	グリクワジドはメトホルミンと同程度の心血管症および死亡率低下効果を持つ可能性がある	Eur Heart J. 2011 Apr 6. [Epub ahead of print]
044	レバグリニドはメトホルミンと同程度の心血管症および死亡率低下効果を持つ可能性がある	Eur Heart J. 2011 Apr 6. [Epub ahead of print]
045	高尿酸血症療法により慢性足潰瘍の治療率が高まる	Diabetes Care. 2010;33:998-1003.
046	エクセナチドは他の血糖降下薬より大血管症予防効果が大きい可能性がある	Diabetes Care. 2011;34:90-5.
047	フェンテルミン/ピラミド低用量除脂肪剤は減量に有効な可能性がある	Lancet. 2011;377:1341-52.
048	高用量ピタミド投与により糖尿病腎症が悪化する	JAMA. 2010 Apr 28;303(16):1603-9.
049	吸入インスリン使用による呼吸機能変化は非使用の場合より悪化はしない	Diabetes Obes Metab. 2011 Sep 23. [Epub ahead of print]
050	アリスキレンとACE阻害薬またはARBの併用により高K血症のリスクが有意に高まる	BMJ. 2012 Jan 9;344:e42. doi: 10.1136/bmj.e42.
051	メトホルミンによりピタミドB12欠乏症のリスクが増加する	BMJ. 2010 May 20;340:c2181. doi: 10.1136/bmj.c2181.
052	基礎インスリン治療による大血管症リスクは有意差がない	N Engl J Med. 2012;367:319-28.
053	糖代謝異常者ではn-3脂肪酸による心血管死亡率は低下しない	N Engl J Med. 2012;367:309-18.
054	インスリンデグルデク70%/アスパルト30%配合剤はグラルギンと同様の血糖コントロールと副作用をもたらす可能性がある	Diabetes Care. 34:669-674, 2011
055	冠動脈多枝病変の糖尿病患者では冠動脈バイパス術の方が経皮的冠動脈形成術よりも死亡率・心筋梗塞再発率が低い	N Engl J Med. 2012;367:2375-84
056	メトホルミンは大血管症2次予防に有効である(中国人)	Diabetes Care. 2012 Dec 10. [Epub ahead of print]
057	エクセナチドやシタグリプチンにより急性肺炎による入院リスクが増加する可能性がある	JAMA Intern Med. 2013 Feb 25;1-6. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2720.
058	糖尿病治療第一選択薬としてのSU薬単剤はメトホルミン単剤よりも総死亡・大血管症のリスクが高い可能性がある	Ann Intern Med. 2012 ;157(9):601-10.
059	徐放型エクセナチドはインスリンデグルデクより血糖低下効果・減量効果が大きい	Diabetes Care. 2013;36:1368-76.
060	カナグリブロンはシタグリプチンより血糖コントロール改善・体重減少において優れる可能性がある	Diabetes Care. 2013 Apr 5. [Epub ahead of print]
061	心不全患者におけるメトホルミンの安全性は他の血糖降下薬と同等以上である可能性がある	Circ Heart Fail. 2013;6:395-402.
062	アミトリプチリン・デュロキセチン・プレガバリンは有痛性糖尿病神経障害に対し同等の疼痛緩和効果がある	Diabetes Care. 2012;35:2451-8
063	インスリンデグルデク週3回投与はグラルギン連日投与より効果が劣る	Lancet Published Online July 9, 2013 http://dx. 2013/8/15
064	サキサグリブロン投与による大血管症二次予防は無効(アジア人を含む)	N Engl J Med. 2013 Sep 2. [Epub ahead of print] 2013/9/24
065	アログリブロン追加投与による大血管症二次予防は無効(日本人を含む)	N Engl J Med. 2013 Sep 2. [Epub ahead of print] 2013/9/24
066	リナグリブロン追加投与は安全に血糖コントロールを改善する	Lancet. 2013 Aug 12. [Epub ahead of print] 2013/9/24
067	メトホルミン服用者は認知症リスクが高い可能性がある	Diabetes Care. 2013;36:2981-7. 2013/11/25
068	アカルボースは新規発症2型糖尿病の第一治療薬としてメトホルミンに劣らぬ血糖コントロールを達成する	Lancet Diabetes & Endocrinology, Early Online Publication, 18 October 2013, doi:10.1016/S2213-8587(13)70021-4 2013/11/25
069	インスリンデグルデク変動間隔注射はデグルデクやグラルギン定時投与と血糖低下効果が劣らない	Diabetes Care. 2013;36:858-64.
070	SGLT2阻害薬は2型糖尿病の短期的アウトカムと改善する可能性がある	Ann Intern Med. 2013;159:262-74.
071	ACE阻害薬とARBを併用してもARB単剤と比較して糖尿病腎症進展・死亡リスクに差がない	N Engl J Med. 2013;369:1892-903. 2013/12/12
072	菌痢を治療しても血糖コントロールは改善しない	JAMA. 2013;310:2523-32 2014/2/20
073	バルドキシロン(nuclear 1 factor-related factor 2 活性化)はCKDの予後を改善しない	N Engl J Med. 2013;369:2492-503 2014/2/20

発表論文

- 1) Inoue K, Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Goto A, Kishimoto M, Noto H, Kajio H, Doi S, Miyazaki S, Terauchi Y, Noda M#: (# corresponding author)
A newer conversion equation for the correlation between HbA1c and glycated albumin.
Endocr J 61: 553-560, 2014.

ORIGINAL

A newer conversion equation for the correlation between HbA1c and glycated albumin

Kaori Inoue^{1), 4)}, Tetsuro Tsujimoto¹⁾, Ritsuko Yamamoto-Honda¹⁾, Atsushi Goto^{2), 4)}, Miyako Kishimoto¹⁾, Hiroshi Noto¹⁾, Hiroshi Kajio¹⁾, Seiichi Doi³⁾, Sumio Miyazaki³⁾, Yasuo Terauchi⁴⁾ and Mitsuhiro Noda²⁾

¹⁾ Department of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Center Hospital, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan

²⁾ Department of Diabetes Research, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan

³⁾ Department of Clinical Laboratory, Center Hospital, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan

⁴⁾ Department of Endocrinology and Metabolism, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

Abstract. Glycated hemoglobin (HbA1c) and glycated albumin (GA) are frequently used as glycemic control markers. These markers are influenced by either altered hemoglobin metabolism or albumin metabolism. We investigated the correlation between HbA1c and GA by collecting only data that had not been affected by the turnover of either HbA1c or GA and proposed a novel equation for accurately estimating the extrapolated HbA1c (eHbA1c) value based on the GA value. Data sets for a total of 2461 occasions were obtained from 731 patients (including non-diabetes patients) whose HbA1c and GA values were simultaneously measured. Data sets obtained from patients undergoing hemodialysis, patients with hematological malignancies, pregnancy, chronic liver diseases, hyperthyroidism, steroid treatment or a blood transfusion during the past 3 months, or patients without albumin, hemoglobin, eGFR, or urinary protein measurements and data sets with an eGFR of less than 30 mL/min/1.73 m², a hemoglobin level of less than 10 mg/dL, an albumin level of below 3.0 g/mL, or a urinary protein level of 3+ were excluded. Finally, we selected 284 data sets. We then analyzed these data sets, performed a scatter plot to examine the correlation between HbA1c and GA, and established an equation describing the resulting correlation. Based on all the data points, the resulting equation was $HbA1c = 0.216 \times GA + 2.978$ [$R^2 = 0.5882, P < 0.001$].

Key words: Glycated hemoglobin, Glycated albumin

TO EVALUATE glycemic control, glycated proteins are often used as glycemic control markers, rather than measuring the actual glucose levels using methods such as self-monitoring of blood glucose (SMBG) and continuous glucose monitoring (CGM). Among the various glycated proteins, glycated hemoglobin (HbA1c) and glycated albumin (GA) are frequently used as glycemic control markers. HbA1c is used as the gold standard index of glycemic control in clinical practice for diabetes treatment [1]. It has been reported that these markers are closely associated with the diabetic complications. Since the lifespan of erythrocytes is approximately 120 days, HbA1c reflects the

plasma glucose levels over the past few months. The metabolic turnover of albumin is faster than hemoglobin, with a lifespan of approximately 17 to 23 days. Accordingly, GA is used as an index of short-term glycemic control [2]. For example, the GA : HbA1c ratio has been suggested to be a better marker of glycemic variability than HbA1c in type 1 diabetes, especially in fulminant type 1 diabetes [3]. Importantly, a few past studies have suggested that HbA1c is closely associated with the fasting plasma glucose level, while GA is more closely associated with the postprandial plasma glucose level, compared with the HbA1c level [4-5].

Although these glycemic control markers are well correlated with blood glucose levels, HbA1c is influenced by alterations in hemoglobin metabolism and GA is influenced by alterations in albumin metabolism. In clinical practice, conditions such as anemia, chronic renal failure, hypersplenism, chronic liver diseases, hyperthyroidism, hypoalbuminemia, and pregnancy

Submitted Oct. 27, 2013; Accepted Feb. 21, 2014 as EJ13-0450
Released online in J-STAGE as advance publication Mar. 28, 2014
Correspondence to: Mitsuhiro Noda, Department of Diabetes Research, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan.
E-mail: mnoda@hosp.ncgm.go.jp

©The Japan Endocrine Society

need to be considered when interpreting HbA1c or GA values [6-13]. However, past studies included the participants who were suffering from those diseases, the selection errors might be caused.

In the present study, we intended to establish a linear regression equation describing the GA value without altered albumin metabolism *versus* the HbA1c value without altered hemoglobin metabolism to calculate an extrapolated HbA1c (eHbA1c) value for the accurate evaluation of glycemic control. Such an equation would enable quick decisions to be made in clinical practice regarding diabetes treatment based on a given GA value, instead of measuring HbA1c, in patients whose blood control was not stable, changeable within the short-term, or with altered hemoglobin metabolism. Many studies have reported the correlation between HbA1c and GA, but few studies have discussed this correlation in detail. Thus, we investigated the correlation between HbA1c and GA by collecting only data that had not been affected by the turnover of either HbA1c or GA and proposed a novel equation for accurately estimating eHbA1c based on the GA value.

Materials and Methods

We retrospectively analyzed the medical charts of patients attending the National Center for Global Health and Medicine (Tokyo, Japan) during 2011 and selected data sets for a total of 2461 occasions were obtained from 731 patients (including non-diabetes patients) whose HbA1c and GA values were simultaneously measured. If these values were measured in the patients on more than one occasion, we selected the data set containing the smallest HbA1c value.

HbA1c was measured using high-performance liquid chromatography (HPLC) (ARKRAY ADAMS-A1C HA-8160; Kyoto, Japan) and was corrected to the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) values [14]. GA was measured using an enzymatic method with albumin-specific proteinase, ketoamine oxidase, and an albumin assay reagent (Lucica GA-L; Asahi Kasei Pharma Co., Tokyo, Japan) with the use of an autoanalyzer (Hitachi 770; Hitachi Instruments Service Co., Tokyo, Japan). Each patient was assessed for clinical features such as age, sex, height, body weight, body mass index, blood and urine sample data, history and duration of diabetes mellitus, medications, and complications based on the data contained in the medical records.

We excluded the patients whose previous HbA1c values were missing, or their HbA1c levels were changeable, we selected 550 data sets from the patients as a result of the exclusion. Next, we excluded data sets obtained from patients undergoing hemodialysis and patients with hematological malignancies, pregnancy, chronic liver diseases, hyperthyroidism, steroid treatment, or a blood transfusion during the past 3 months. As a result, 368 data sets remained. Next, we excluded data sets without albumin, hemoglobin, eGFR, or urinary protein measurements and data sets with an eGFR of less than 30 mL/min/1.73 m², a hemoglobin level of less than 10 mg/dL, an albumin level of below 3.0 g/mL, or a urinary protein level of 3+. Finally, we selected 284 data sets (Fig. 1).

This study was approved by the institutional ethical committee of the National Center for Global Health and Medicine and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

We performed the statistical analyses using Stata/IC 11. Data on the patient characteristics are shown as the mean \pm SE. A total of 284 data sets were used to perform a regression analysis between HbA1c and GA. We have therefore used the bootstrapping method [15] to assess internal validity of the performance of the prediction model. We applied 1,000 resampling procedure with replacement to obtain the bootstrap bias-corrected confidence intervals and the bias estimates (= average of bootstrapped estimates - estimate in the original sample). We also performed stratification according to sex and the change in HbA1c as of the most recent visit (decreased, no change, or increased). Then, for 145 patients in whom body mass index (BMI) data was available, we also stratified the patients according to their BMI (<22 kg/m², \geq 22 and <25 kg/m², \geq 25 kg/m²) and performed a regression analysis. To evaluate the statistical interaction, we incubated the product interaction terms in the regression models.

Results

The 284 individuals whose data were analyzed consisted of 201 men (62.5 \pm 0.9 years) and 83 women (65.8 \pm 1.6 years), as shown in Table 1. The mean HbA1c was 7.5% \pm 0.1% (men) and 7.4% \pm 0.2% (women), and the mean GA was 20.9% \pm 0.3% (men) and 20.9% \pm 0.7% (women). Of the 201 men, 10 individuals had no history

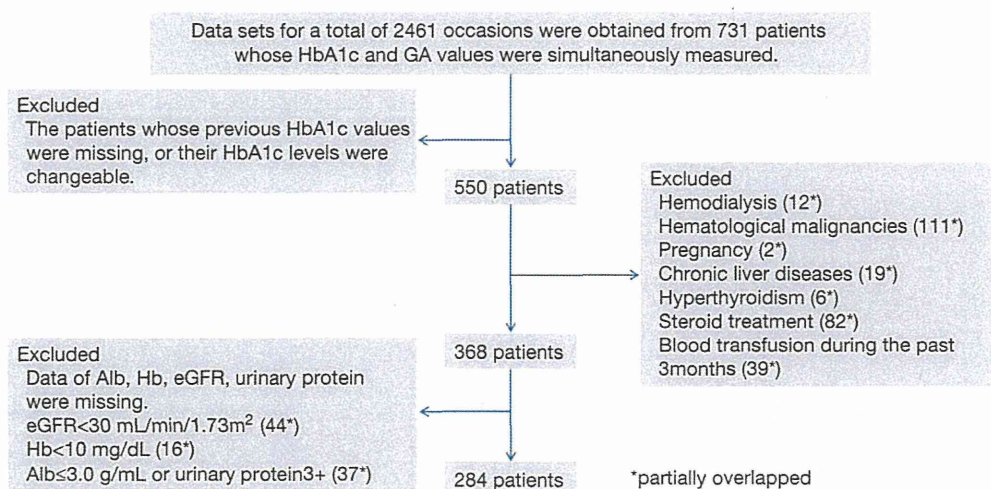


Fig. 1 Flow diagram for study

Data sets for a total of 2461 occasions were obtained from 731 patients (including non-diabetes patients) whose HbA1c and GA values were simultaneously measured. If these values were measured in the patients on more than one occasion, we selected the data set containing the smallest HbA1c value. From among 2461 data sets, we selected 731 data sets from 731 patients. We excluded the patients whose previous HbA1c values were missing, or their HbA1c levels were changeable, we selected 550 data sets from the patients as a result of the exclusion. Next, we excluded data sets obtained from patients undergoing hemodialysis or patients with hematological malignancies, pregnancy, chronic liver diseases, hyperthyroidism, steroid treatment or a blood transfusion during the past 3 months. As a result, 368 data sets remained. Next, we excluded data sets without albumin, hemoglobin, eGFR, or urinary protein measurements, data sets with an eGFR of less than 30 mL/min/1.73 m², a hemoglobin level of less than 10 mg/dL, an albumin level of below 3.0 g/mL, or a urinary protein level of 3+. Finally, 284 data sets were analyzed.

Table 1 Characteristics of 284 patients

Characteristics	men (n = 201)	women (n = 83)
Age (years)	62.5±0.9	65.8±1.6
HbA1c (%)	7.5±0.1	7.4±0.2
GA (%)	20.9±0.3	20.9±0.7
non-diabetic/type1DM/type2DM/other (person)	10/7/180/4	12/8/63/0
diet/OHAs*/insulin**/GLP-1** (person)	30/143/52/4	16/57/22/2

Mean±SE

SE, standard error; OHAs, oral hypoglycemic agents; *, OHAs alone or its combination therapy with insulin or GLP-1; **, insulin alone or its combination therapy with OHAs or GLP-1 combination therapy with OHAs

of diabetes, 7 patients had type 1 diabetes, 180 patients had type 2 diabetes, and 4 patients had some other type of diabetes. Of the 83 women, 12 individuals had no history of diabetes, 8 patients had type 1 diabetes, and 63 patients had type 2 diabetes. Regarding the medical treatment, the diabetic men were treated using diet therapy (n = 30), oral anti-hypoglycemic agents (n = 143), insulin (n = 52), GLP-1 (n = 4), or combination therapies. The diabetic women were treated using diet therapy (n = 16), oral anti-hypoglycemic agents (n = 57), insulin (n = 22), GLP-1 (n = 2), or combination thera-

pies. Of the 284 patients, BMI values were available for a total of 145 patients. The mean BMI was 24.9 ± 0.4 kg/m² (108 men) and 23.3 ± 0.6 kg/m² (37 women).

We performed a scatter plot to examine the correlation between HbA1c and GA using data from 284 patients, and established an equation describing the resulting correlation (Fig. 2). Based on all the data points, the resulting equation was as follows: HbA1c = 0.216 × GA + 2.978 [R² = 0.5882, P < 0.001]. The bootstrap bias-corrected 95% confidence intervals (bias estimates) were from 0.193 to 0.238 (0.001) for the slope and from 2.547

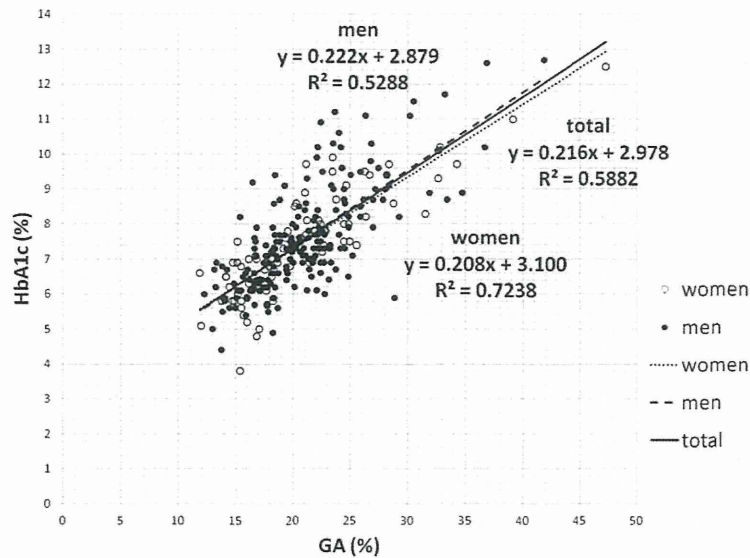


Fig. 2 Correlation between HbA1c and GA according to sex. We performed a scatter plot to examine the correlation between HbA1c and GA using data from 284 patients, and established an equation describing the resulting correlation. The equation was as follows: $HbA1c = 0.216 \times GA + 2.978$ [$R^2 = 0.5882$, $P < 0.001$]. In a stratified analysis according to sex, no interaction existed.

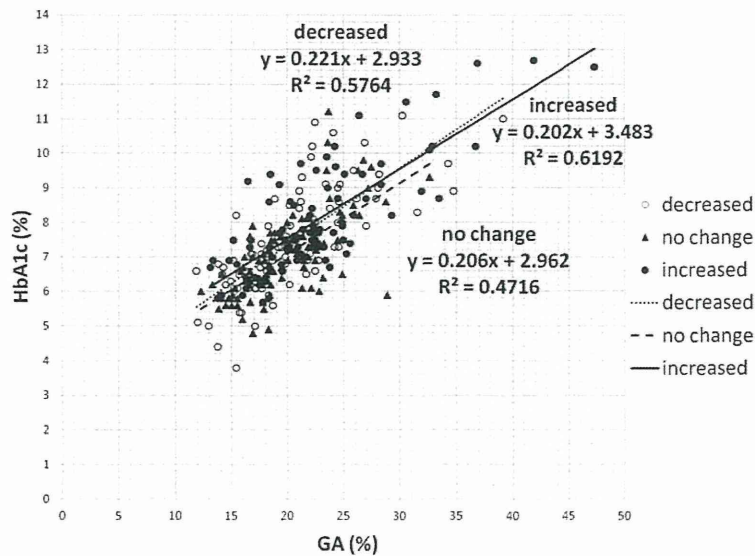


Fig. 3 Correlation between HbA1c and GA according to the change in the HbA1c value. A stratified analysis was performed according to the change in HbA1c as of the most recent visit (decreased, no change, or increased). We performed a scatter plot to examine the correlation between HbA1c and GA. In a stratified analysis according to the change in HbA1c, no interaction was found.

to 3.458 (-0.0143) for the intercept. No interaction existed when the data was stratified according to sex.

Next, we stratified the analysis according to the change in HbA1c as of the most recent visit (decreased, no change, or increased). We performed a scatter plot to examine the correlation between HbA1c and GA,

but no interaction was found in a stratified analysis according to the change in HbA1c (Fig. 3).

Similarly, BMI data for 108 men and 37 women were stratified into 3 groups: $<22 \text{ kg/m}^2$, ≥ 22 and $<25 \text{ kg/m}^2$, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. We performed a scatter plot to examine the correlation between HbA1c and GA. No

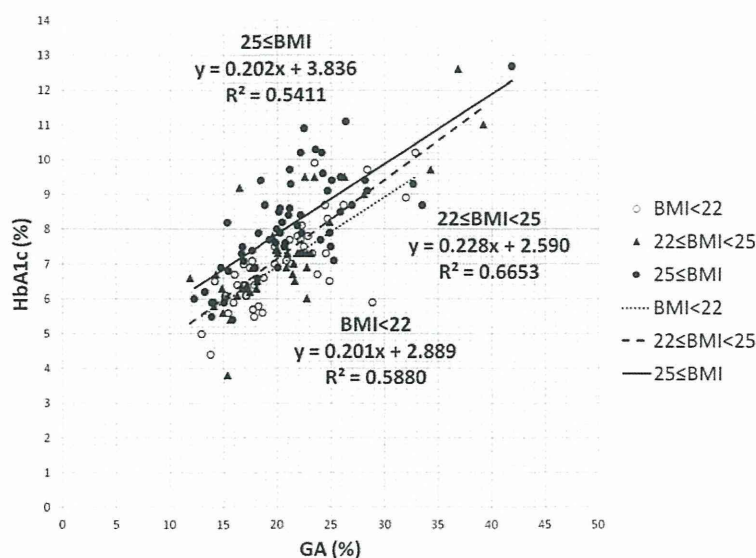


Fig. 4 Correlation between HbA1c and GA according to BMI. One hundred eight men and 37 women whose BMI values were known were stratified according to BMI as follows: $<22 \text{ kg/m}^2$, ≥ 22 and $<25 \text{ kg/m}^2$, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. We performed a scatter plot to examine the correlation. In a stratified analysis according to BMI, no interaction existed.

interaction was found in a stratified analysis according to BMI (Fig. 4).

In addition, we analyzed the correlation by restricting the analysis to the 243 patients with type 2 diabetes. The resulting equation was $\text{HbA1c} = 0.211 \times \text{GA} + 3.185$ [$R^2 = 0.5307$, $P < 0.001$].

Discussion

Our objective for the treatment of diabetes is to prevent the incidence or the progression of the microvascular and macrovascular complications that are specific for diabetes. DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), and the Kumamoto Study suggested that better glycemic control was associated with a lower risk of microvascular complications [16-18]. Further, the Funagata Study and the DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe) study suggested that blood glucose levels at 2 hours after the 75g OGTT (oral glucose tolerance test) were more strongly associated with the risk of cardiovascular disease (CVD) than fasting glucose levels [19-20]. Recently, the EDIC study (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), an observational follow-up study performed since the end of the DCCT and in an extended DCCT cohort, was reported [21]. It has been reported

that glycemic control markers are closely associated with the diabetic complications [22].

Thus, we investigated the correlation between HbA1c and GA by collecting only data that had not been affected by the turnover of either HbA1c or GA and proposed a novel equation for accurately estimating eHbA1c based on the GA value.

In this study, we analyzed the correlation between HbA1c and GA using clinical data from 284 patients whose HbA1c values were stable, who were not pregnant, and who were free from diseases affecting hemoglobin or albumin metabolism. As a result, the following equation was established: $\text{eHbA1c} = 0.216 \times \text{GA} + 2.978$.

When the patients were stratified into 3 groups according to the change in HbA1c as of the most recent visit (decreased, no change, or increased), no interaction was found. This result suggests that the glycemic control of the subjects in the present study was sufficiently stable.

The high correlation between HbA1c and GA is well known [23]. Our results are consistent with Tahara's findings. Tahara examined the correlation using a linear regression analysis among 154 patients with type 2 diabetes. Their regression equation was $\text{HbA1c (JDS)} = 0.204 \times \text{GA} + 2.59$ [24], which is similar to our equation. Although we enrolled patients with various types of diabetes as well as non-diabetic patients in our study,