

糖尿病の冠疾患とそのリスクファクターの疫学： わが国と欧米のエビデンス

曾根 博仁¹, 山田 信博²

Sone H, Yamada, N: **Epidemiology of coronary artery disease in diabetes: Evidences in Japan and Western countries.** J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 232-238

I. 糖尿病における動脈硬化

世界の糖尿病患者数は世界人口の3%近くに達する¹⁾。患者数で世界第5位のわが国は、その疑いが強い者を含めると、40歳以上の国民の3人に1人が糖尿病患者という「糖尿病大国」である。糖尿病患者には冠疾患や脳卒中などの動脈硬化疾患が多発する。動脈硬化性疾患は、高脂血症患者や高血圧患者などにもみられるので糖尿病特有の合併症ではないが、糖尿病に併発した際には、「細小血管合併症(腎症、網膜症、神経障害)」に対して「大血管合併症」と呼ばれる。フィンランドの検討²⁾では、糖尿病患者は冠疾患の既往がなくても、冠疾患既往者と同等の冠疾患発症リスクを有していた。世界の前向き研究37件のメタアナリシス³⁾の結果では、非糖尿病患者と比較して、男性糖尿病患者では約2倍、女性糖尿病患者では約3~4倍冠疾患リスク上昇度が上昇しており、さらに糖尿病の冠疾患発症に及ぼす影響は、男性と比較して女性においてより強いことも示された(図1)。またこれらについては、アジア人と非アジア人とで差がなかったことも明らかにされている(図1)。

糖尿病の冠疾患は、高頻度だけでなく重症で予後も不良である⁴⁾。世界保健機構(WHO)によると、2000年の糖尿病による世界の超過死亡者数は290万人で、死亡原因の5.2%を占め、特に北米・中東などでは8%に達する⁵⁾。大血管合併症はその主要な原因疾患であり、欧米では糖尿病患者の8割が大血管合併症で死亡し^{6,7)}、糖尿病が動脈硬化性疾患発症に与えるリスクは、加齢15年分に相当するとされる⁸⁾。わが国の冠疾患発症者のうち、発症前に糖尿病の有無が不明であった者に糖負荷試験を行ったところ、半数近くに耐糖能障害や糖尿病が発見され⁹⁾、糖尿病であることを知らずに冠疾患発症に至る例がかなり多いことが伺われる。

II. 日本人糖尿病患者における動脈硬化疾患の発症率

2型糖尿病は世界中でみられる common disease であるが、同じ病名でも人種・民族・国によっても病態がかなり異なる^{10,11)}。現行の治療ガイドラインは欧米人患者の大規模臨床研究のエビデンスに基づく部分が大きいですが、それらがアジア人患者にも当てはまるかどうかは明らかでない。日本人患者の予防・治療対策を考える上でも、日本人の大規模臨床データを蓄積する必要がある。

1996年から続けられている Japan Diabetes Complications Study (JDACS)は、欧米人以外の糖尿病患者を対象にした初めての大规模臨床介入研究で、わが国の将来の糖尿病治療エビデンスを確立するために、日本人2型糖尿病患者の特徴や診療状況、生活習慣介入の効果などを前向きに調査中である¹²⁾。登録患者は全国59カ所の糖尿病専門施設に通院する2型糖尿病患者2033名である。

JDACSの中間結果では、患者1000人あたりの年間発症率は、冠疾患(狭心症と心筋梗塞)と脳卒中(ほとんどが脳梗塞)それぞれ、9.6, 7.6であり、一般住民(久山町研究1988~2000年の第三コホート¹³⁾の冠疾患 男3.5/女1.8, 脳卒中 男5.3/女3.9)の2倍以上であることがわかった(表1)。一般住民にも糖尿病や耐糖能障害者が約3割含まれるため¹³⁾、糖尿病患者と非糖尿病患者の動脈硬化疾患リスクの差は実際にはもっと大きいはずである。

また従来から、わが国では脳卒中の方が冠疾患より発症率が高いことが知られているが、JDACS登録者ではそれが逆転しており、日本人でも糖尿病患者は欧米のような冠疾患優位型へ移行していることが伺われる。ただし冠疾患絶対発症率では、英国人2型糖尿病患者(United Kingdom Prospective Diabetes Study; UKPDS)における対照群¹⁴⁾の年間発症率と比較するとまだ低い(表1)。

III. 血糖コントロールの影響

冠疾患発症リスクは、糖尿病発症以前から上昇している。たとえば、欧米人男性では、HbA_{1c}5%未満に対して

¹ お茶の水女子大学人間文化創成科学研究院生活習慣病医科学(〒112-8610東京都文京区大塚2-1-1), ² 筑波大学医学群内分泌代謝・糖尿病内科

同 5~5.4%では 1.56 倍になっている¹⁵⁾。日本人においても、耐糖能障害や前糖尿病状態でも心血管疾患リスクが上昇していることが報告されている¹⁶⁾。一方、すでに診断さ

れた糖尿病患者を対象にした欧米のメタアナリシスでは、冠疾患発症リスクは、HbA_{1c} 1%あたり 1.13 (1.06~1.20) 倍上昇するとされる¹⁷⁾。わが国^{12, 18, 19)}、欧米²⁰⁻²²⁾ともに、通院中の糖尿病患者の平均 HbA_{1c} 値は 7%程度であるとする報告が多く、大血管合併症予防のためには、血糖コントロールをさらに強化する必要がある。

血糖コントロールの大血管症に対する効果は、非常に長期間経ってから現れる。米国人 1 型糖尿病患者を対象にした DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) では、平均 6.6 年の介入期間終了後、群間治療差のない観察研究 (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)²³⁾ として継続されているが、HbA_{1c} 群間差の消失にも関わらず、介入中にはみられなかった大血管合併症の累積発症率の有意差が介入終了後に出現し、介入開始 17 年後においても、元強化治療群の累積発症率は、元従来治療群より有意に低かった (図 2)。

血糖コントロールの評価としては、空腹時血糖値と HbA_{1c} が用いられることが多いが、食後高血糖 (食後の血糖上昇度が大きいこと) も動脈硬化疾患の重要なリスクファクターである。Funagata Study²⁴⁾ は日本人一般住民において、空腹時高血糖 (110~125 mg/dl) が動脈硬化疾患と有意に関連しなかったのに対して、経口糖負荷試験の 2 時間血糖高値 (140~199 mg/dl) は動脈硬化疾患を有意に増加させることを示した。同様の結果は、ヨーロッパ人糖尿病患者のデータを統合した DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe)^{25, 26)} でも示されている。

IV. 血清脂質コントロールの影響

アジア太平洋地域の 30 のコホート研究を集めて解析した Asia Pacific Cohort Studies Collaboration²⁷⁾ によると、総コレステロール値と冠疾患のリスクとの関係は、糖尿病、非糖尿病のいずれでも同様であり (図 3)、また、アジ

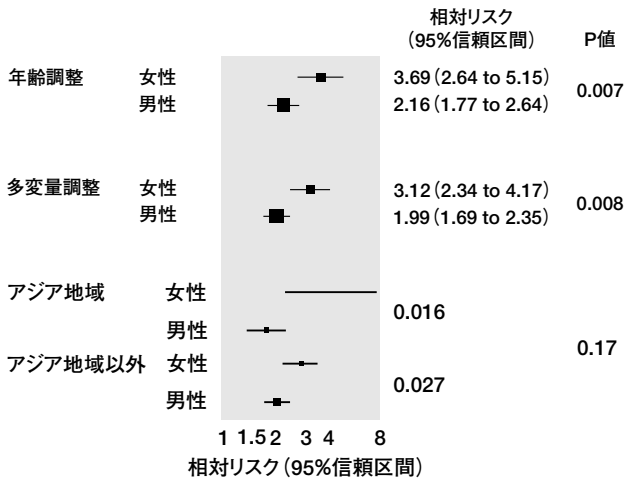


図 1 糖尿病による冠疾患のリスク上昇度 (世界 37 コホート研究のメタアナリシス結果)
© 2006, BMJ Publishing Group Ltd. All rights reserved. Huxley R, et al: Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ 332: 73-78, Fig. 2-3, 2006

表 1 日本人 2 型糖尿病患者, 日本人一般住民ならびに英国人糖尿病患者の心血管疾患発症率 (1000 人年あたりの発症数, *約 30% の糖尿病・耐糖能異常者を含む)

	冠疾患	脳卒中
日本人 2 型糖尿病患者 (JDCS 9 年次)	9.6	7.6
日本人一般住民 (久山町研究第 3 集団*)	男 3.5/女 1.8	男 5.3/女 3.9
英国人 2 型糖尿病患者 (UKPDS 対照群)	17.4	5.0

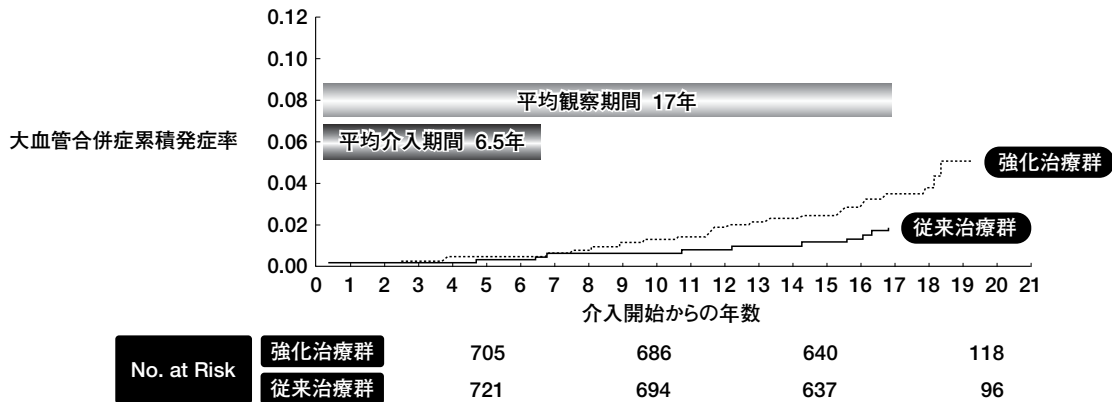


図 2 DCCT/EDIC における強化治療群と従来治療群の大血管合併症 (非致死性心筋梗塞, 脳卒中, 冠動脈疾患による死亡) 累積発症率

© 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Nathan DM, et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 353: 2643-2653, Fig. 1, 2005

ア地域と、白人が多いオーストラリア・ニュージーランド地域の間でも大きな違いはなかった(図4)。糖尿病患者を対象にスタチン治療の効果を検討した研究のメタアナリシス²⁸⁾によると、同治療は、心血管死亡リスクを約1割、大

血管イベントリスクを約2割低下することが示されており、これらの効果は非糖尿病患者の場合と変わらないことが明らかになった(表2)。また、糖尿病患者1000人にスタチン治療を5年間行くと、42(95%信頼区間 35~55)件の大血管イベントを防げることも示されている。

一方、糖尿病患者には、高トリグリセリド血症と低HDLコレステロール血症が合併しやすいことがよく知られている。特に日本人²⁹⁾や中国人³⁰⁾2型糖尿病患者においては、トリグリセリドがLDLコレステロールに匹敵するリスクファクターとなる可能性が示唆されている。フィブラート系薬を用いたFIELD³¹⁾では、一次エンドポイント(冠動脈死亡および非致死的心筋梗塞)で有意差がなかったものの、心血管イベント全体としては有意な抑制効果が認められた。大血管合併症におけるトリグリセリドの意義と治療効果について、東アジア人患者における検証が必要である。

日本と米国の糖尿病学会による糖尿病患者の血清脂質ガイドラインの概要を表3に、日本と欧米の典型的な糖尿病患者の血清脂質平均値を表4に示した^{12, 18, 20-22)}。総コレステロール、トリグリセリド、HDLコレステロールのいずれも、平均値としては概ねコントロール目標値に近い数値となっている。しかしそのことは同時に、半数程度の患者では目標値が達成されていないことを示唆し、実際に日本

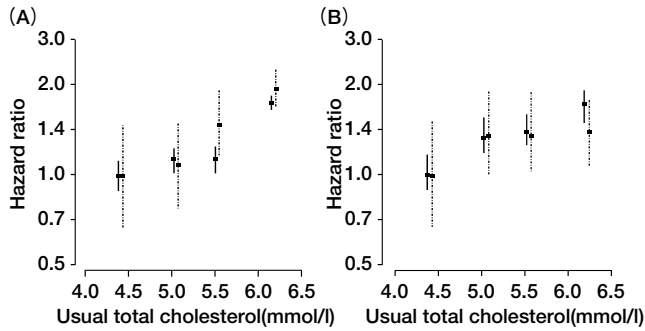


図3 糖尿病の有無による血清総コレステロール値と(A)冠動脈疾患、または(B)脳卒中との関係
点線：糖尿病患者，連続線：非糖尿病患者
© 2007 Springer Science+Business Media. All rights reserved. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Cholesterol, diabetes and major cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. Diabetologia 50: 2289-2297, Fig 1, 2007

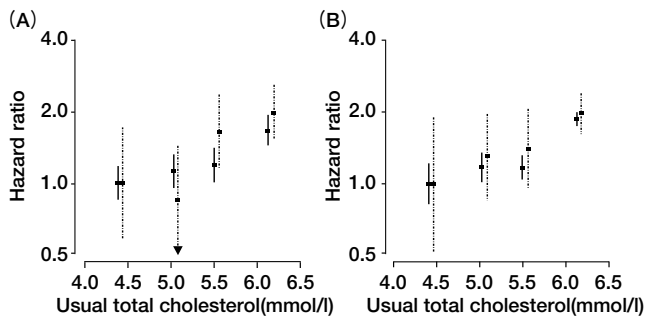


図4 糖尿病患者における血清総コレステロール値と冠動脈疾患との関係
(A)アジア人における結果と(B)オーストラリア・ニュージーランド地域における結果
点線：糖尿病患者，連続線：非糖尿病患者
© 2007 Springer Science+Business Media. All rights reserved. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Cholesterol, diabetes and major cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. Diabetologia 50: 2289-2297, Fig 2, 2007

表2 糖尿病患者および非糖尿病患者に対するスタチン療法の効果(LDL-C低下1 mmol/l(約40 mg/dl)あたりのリスク減少度)

	糖尿病患者	非糖尿病患者
全原因死亡	0.91 (0.82-1.01)	0.87 (0.82-0.92)
心血管死亡	0.87 (0.76-1.00)	0.82 (0.76-0.88)
上記以外死亡	0.97 (0.82-1.16)	0.95 (0.87-1.04)
大血管イベント	0.79 (0.72-0.86)	0.79 (0.76-0.82)
心筋梗塞と冠動脈死亡	0.78 (0.69-0.87)	0.77 (0.73-0.81)
脳卒中	0.79 (0.67-0.93)	0.84 (0.76-0.93)

© 2008 Elsevier Ltd.. All rights reserved. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 371: 117-125, Fig. 1-5, 2008

表3 日本および米国の糖尿病学会ガイドラインにおける血清脂質のコントロール目標値(概要)

	日本糖尿病学会(JDS)		米国糖尿病学会(ADA)	
	CHD無	CHD有	CVD無	CVD有
LDLコレステロール	<120	<100	<100 40歳超えたら、LDLコレステロール値によらず、スタチンで30~40%低下	<70(option) LDLコレステロール値によらず、スタチンで30~40%低下
トリグリセリド			<150	
HDLコレステロール	>40		>40(男), >50(女)	

© 2008 メディカルレビュー社 曾根 博仁：高血圧と動脈硬化—その管理と効果—。The Lipid 19(2), 表3, 2008

表4 日本ならびに欧米の典型的な糖尿病患者コホートにおける血清脂質ならびに血圧、血糖の平均値

	JDCS ¹²⁾ (日本)	JDDM ¹⁸⁾ (日本)	UKPDS ²⁰⁾ (英国白人)	NHANES ²¹⁾ (米国)	VP/GOALL ²²⁾ (カナダ)
年齢(歳)	59	63	62	59	61
糖尿病罹病期間(年)	11	n.d.	9	13	n.d.
BMI(kg/m ²)	23.1	24.1	29.4	32.3	31.0
HbA _{1c} (%)	7.7	7.0	7.9	7.8	n.d.
血圧(mmHg)	132/77	131/76	140/80	135/72	130/80
総コレステロール(mg/dl)	201	200	206	209	190
トリグリセリド(mg/dl)	125	144	135	n.d.	173
HDLコレステロール(mg/dl)	56	54	43	n.d.	46

© 2008 メディカルレビュー社 曾根 博仁：高血圧と動脈硬化—その管理と効果—。The Lipid 19(2), 表4, 2008

人患者でも約55%の患者が総コレステロール値200 mg/dl以上もしくはLDLコレステロール120 mg/dl以上となっていた²⁹⁾。

V. 血圧コントロールの影響

脂質の場合と同様、日米糖尿病学会による糖尿病患者の血圧ガイドラインの概要を表5に、日本と欧米の典型的な糖尿病患者の血圧平均値を表4に示した^{12, 18, 20-22)}。糖尿病患者の平均血圧は、日本、欧米とも目標値の130/80 mmHgに近い値となっている。しかしこのことは、血清脂質の場合と同様、約半数の患者がガイドライン目標値に到達していないことを意味する。

糖尿病合併高血圧には、腎症抑制効果を有するレニン-アンギオテンシン系抑制薬、すなわちACE阻害薬とアンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が第一選択薬となっている。ただし、降圧薬治療の糖尿病大血管合併症への効果

表5 日本および米国の糖尿病学会ガイドラインにおける血圧コントロール目標値(概要)

日本糖尿病学会(JDS)	
収縮期	130 mmHg 未満かつ
	拡張期 80 mmHg 未満
尿蛋白 1 g/日以上	収縮期 125 mmHg 未満かつ 拡張期 75 mmHg 未満
米国糖尿病学会(ADA)	
目標値	130/80 mmHg 未満(両方)
生活習慣療法3カ月で改善不十分ならレニン-アンギオテンシン系阻害薬	130~139/80~89 mmHg (いずれか)
薬物+生活習慣療法	140/90 mmHg(いずれか)

© 2008 メディカルレビュー社 曾根 博仁：高血圧と動脈硬化—その管理と効果—。The Lipid 19(2), 表6, 2008

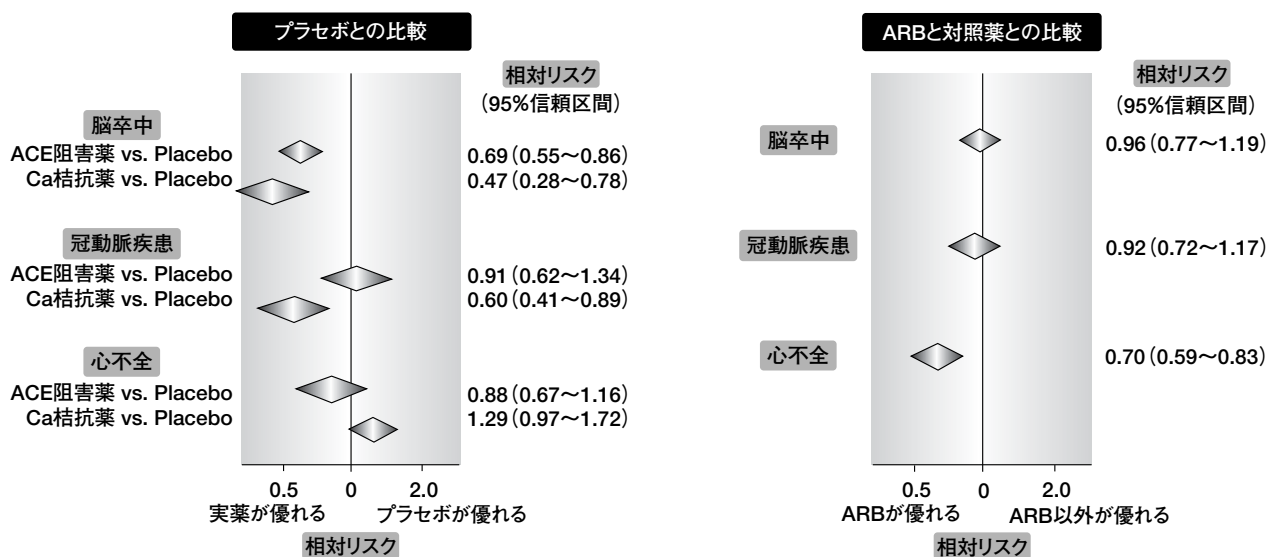


図5 糖尿病患者に対する各種降圧薬の心血管疾患リスクに対する効果についてのメタアナリシス結果

© 2005 American Medical Association. All rights reserved. Turnbull F, et al: Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 165: 1410-1419, Fig 1-2, 2005

をまとめたメタアナリシス³²⁾によると、脳卒中は ACE 阻害薬、カルシウム拮抗薬のいずれでも有意に抑制され、冠疾患はカルシウム拮抗薬のみで有意に抑制されていた(図 5)。また ARB は心不全抑制効果は他クラスの降圧薬より有意に大きかったものの、脳卒中や冠疾患に対する抑制効果は他クラスの降圧薬と同等であった。Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B)³³⁾においても、日本人糖尿病患者の心血管イベントに、ニフェジピンと ACE 阻害薬の間に優劣は認められなかった。これらの結果は、薬剤クラスより降圧程度の方が重要であることを示唆しており、糖尿病患者では、ACE 阻害薬や ARB のみで目標血圧値を達成できない場合は、他系統の薬物を併用してでも十分な降圧度を確保することが重要である。

VI. 日本人糖尿病患者における飲酒と冠疾患

適度のアルコール摂取は冠疾患抑制効果を有することが、欧米人糖尿病患者のメタアナリシス³⁴⁾では示されている。しかし JDCS 登録患者ではそのような抑制効果は認められず³⁵⁾(表 6)、たとえ適量でも日本人 2 型糖尿病患者に対しては、飲酒を積極的に勧める根拠は薄いと思われた。

VII. 糖尿病患者におけるメタボリック シンドロームの意義

メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性を背景とした心血管リスクファクターの重なりが、動脈硬化疾患のリスクを上昇させる病態である。しかし JDCS 登録患者において検討すると、National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII), World Health Organization (WHO), International Diabetes Federation (IDF) のいずれの診断基準も大血管合併症の鋭敏な予測因子とはいえなかった^{29,36)}。IDF 診断基準における日本人の腹囲基準値は他のアジア人と同じく男性 90 cm, 女性 80 cm に改訂されたが、それを適用しても糖尿病患者における有用度は大きく改善しなかった³⁷⁾。その後、中

表 6 日本および欧米の糖尿病患者におけるアルコール摂取と心血管合併症の関係(%)

	Howard et al	JDCS	
	冠動脈疾患	冠動脈疾患	脳卒中
飲酒なし	100	100	100
38 g エタノール (= 日本酒 1.5 合) までの飲酒	45~66	125	117
それ以上の飲酒	143	119	198*

* 飲酒なしに対して p<0.05 (文献 34, 35 より改変)

© 2004 the American College of Physicians. All rights reserved. Sone H, et al: Alcohol Use and Diabetes Mellitus. Ann Intern Med 141: 408-409, Fig 1, 2004

国人³⁸⁾、アメリカ原住民³⁹⁾、英国人においても同様に、現行のメタボリックシンドローム診断基準が、大血管合併症の予測に必ずしも適していなかったことが相次いで報告されている⁴⁰⁾。

VIII. まとめ

わが国の動脈硬化疾患の予防対策上、糖尿病対策はもともと重視すべき課題の一つである。糖尿病患者にとっても、動脈硬化疾患は生命予後に直結する重大な合併症である。糖尿病患者における動脈硬化疾患を予防するためには、血糖、脂質、血圧、生活習慣のすべてについて、十分な長期コントロールが必要であるが、コントロール不良の患者の割合が日本でも欧米でもまだ高い。特に日本を含む東アジア人には世界の糖尿病患者の約 4 割が集まっているにも関わらず¹⁾、血管合併症の介入研究はまだ十分でなく、その治療対策を考える上でも、今後さらに大規模臨床研究を進める必要がある。

謝 辞

JDCS の統計解析は、東京理科大学の田中佐智子先生、東京大学医学系研究科生物統計学・疫学教室の大橋靖雄教授により行われております。また JDCS にご参加いただいている多くの先生方・関係者・患者さんのご尽力に深謝いたします。

文 献

- 1) Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1047-1053
- 2) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; **339**: 229-234
- 3) Huxley R, Barzi F, Woodward M: Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; **332**: 73-78
- 4) Barrett-Connor E, Pyorala K: Long-term complications: Diabetes and coronary heart disease. *In* The Epidemiology of Diabetes Mellitus. An International Perspective, ed by Ekoe JM, Zimmet P, Williams R, John Wiley & Sons Ltd, 2002, 301-318
- 5) Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, Connolly V, King H: The Burden of Mortality Attributable to Diabetes: Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2130-2135
- 6) Unger RH, Foster DW: Diabetes mellitus. *In* Williams Textbook of Endocrinology, ed by Wilson JD et al, 9th Ed, WB Saunders Co, Pennsylvania, 1998, 973-1059
- 7) Vijan S, Hayward RA: Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003; **138**: 593-602

- 8) Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV: Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; **368**: 29–36
- 9) Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T, Mochizuki S: Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1182–1186
- 10) Abate N, Chandalia M: The impact of ethnicity on type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2003; **17**: 39–58
- 11) Lanting LC, Joung IM, Mackenbach JP, Lamberts SW, Bootsma AH: Ethnic differences in mortality, end-stage complications, and quality of care among diabetic patients: a review. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2280–2288
- 12) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; JD Study Group: Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDSC) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* 2002; **34**: 509–515
- 13) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, Nakamura H, Okubo K, Iida M: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 2003; **34**: 2349–2354
- 14) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837–853
- 15) Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N: Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 413–420
- 16) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Yoshitake T: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* **45** Suppl 3: S14–16, 1996
- 17) Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 421–431
- 18) Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, Oishi M, Kanatsuka A, Yamauchi M, Takagi H, Kawai K: The status of diabetes control and antidiabetic drug therapy in Japan: a cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1). *Diabetes Res Clin Pract* 2006; **73**: 198–204
- 19) Sone H, Kawai K, Takagi H, Yamada N, Kobayashi M: Outcome of one-year of specialist care of patients with type 2 diabetes: a multi-center prospective survey (JDDM 2). *Intern Med* 2006; **45**: 589–597
- 20) Davis TM, Cull CA, Holman RR: Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 2001; **24**: 1167–1174
- 21) Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; **291**: 335–342
- 22) Yan AT, Yan RT, Tan M, Hackam DG, Leblanc KL, Kertland H, Tsang JL, Jaffer S, Kates ML, Leiter LA, Fitchett DH, Langer A, Goodman SG: Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med* 2006; **119**: 676–683
- 23) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2643–2653
- 24) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; **22**: 920–924
- 25) DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; **354**: 617–621
- 26) DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; **161**: 397–405
- 27) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Cholesterol, diabetes and major cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Diabetologia* 2007; **50**: 2289–2297
- 28) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; **371**: 117–125
- 29) Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1463–1471
- 30) Chan WB, Tong PC, Chow CC, So WY, Ng MC, Ma RC, Osaki R, Cockram CS, Chan JC: Triglyceride predicts cardiovascular mortality and its relationship with glycaemia and obesity in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; **21**: 183–188
- 31) Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1849–1861
- 32) Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S: Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1410–1419
- 33) Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C; Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group: Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting

- enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; **27**: 181–191
- 34) Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN: Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 211–219
- 35) Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N: Alcohol use and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 408–409
- 36) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group: The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions: additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2006; **29**: 145–147
- 37) Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1463–1471
- 38) Tong PC, Kong AP, So WY, Yang X, Ho CS, Ma RC, Ozaki R, Chow CC, Lam CW, Chan JC, Cockram CS: The usefulness of the international diabetes federation and the national cholesterol education program's adult treatment panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1206–1211
- 39) de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Best LG, Lee ET, Galloway JM, Resnick HE; Strong Heart Study Investigators: Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1851–1856
- 40) Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, Holman RR: Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation* 2007; **116**: 2119–2126