

糖尿病血管合併症の疫学

曾根 博仁

要 旨：糖尿病の血管合併症は、網膜症、腎症、神経障害などの細小血管症と動脈硬化疾患すなわち大血管症に分かれる。血管合併症の発症は、血糖コントロールのみならず、脂質、血圧、生活習慣など多くの因子の影響を受ける。また合併症の発症率やリスクファクターには地域差・人種差がみられるため、日本の診療現場に活かすためには、可能な限り日本人患者のデータを調査検討する必要がある。

(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 523–531)

Key words: nephropathy, retinopathy, macrovascular complications, risk factor, lifestyle

糖尿病の血管合併症

糖尿病の血管合併症は、糖尿病特異的な細小血管合併症、すなわち網膜症、腎症、神経障害と、糖尿病特異的でない大血管合併症、すなわち冠動脈疾患や脳卒中、末梢動脈疾患などの動脈硬化性疾患とに大別される。糖尿病血管合併症が、国民の健康、福祉、医療費に及ぼす影響は計り知れないものがある。細小血管合併症はわが国において、毎年新たに、約 3,000 人の失明を含む高度視力障害と 15,000 人の透析療法導入者を生み出し続けており、大血管合併症も、細小血管症がみられないような初期から発症し始め、糖尿病患者の生命予後を悪化させている。

糖尿病治療の最終目標は、合併症の抑制による健康寿命の延長と生活の質の維持であり、合併症の有病率や発症率、リスクファクターは、その予防・治療戦略を立てるための重要な基礎資料となる。従来の欧米の糖尿病臨床疫学研究は、白人、黒人、ヒスパニック系患者が主な対象で、世界の糖尿病患者の半数以上を占めるアジア人患者を多く含む研究は少なかったが、近年、わが国を含む東アジア諸国からの研究も徐々に増えつつある。糖尿病の有病率や発症率が国や民族で異なるのと同様、合併症の発症率やリスクファクターにも地域差・人種差がみ

られるため、欧米の合併症予防・治療エビデンスを、日本の診療現場でそのまま利用できるかは明らかではなく、可能な限り日本のデータを検討する必要がある。

腎症の有病率

わが国において糖尿病性腎症は、1998 年にそれまで 1 位であった慢性糸球体腎炎を抜き、現在まで透析導入原因疾患の首位を占めている。糖尿病性腎症は、2006 年の新規透析導入者の原因疾患の 43%を占めている。

全国の糖尿病専門クリニックに通院中の糖尿病患者を対象にした Japan Diabetes Data Management (JDDM) Study¹⁾ においては、登録患者の 32%に微量アルブミン尿が、また 11%に顕性以上の腎症が認められている。この微量アルブミン尿有病率は、中国、台湾、香港、韓国など東アジア人を対象にした調査²⁾における 40%や、世界 33 カ国の 32,000 人のデータを集めた研究³⁾における 39%に近い数値で、世界的に 2 型糖尿病患者の 3 人に 1 人は、微量アルブミン尿を有する早期腎症であることを示している。

同研究の横山ら⁴⁾はさらに、日本人 2 型糖尿病患者の 15.3%に慢性腎臓病 (CKD) の合併がみられ、とくに正常アルブミン尿者の 11.4%、微量アルブミン尿者の 14.9% にも CKD 合併がみられることを報告し、尿中アルブミンの増加を伴わずに eGFR 悪化が先行する糖尿病患者がかなり多いことを示した。さらに、アルブミン尿と eGFR 低下

筑波大学大学院疾患制御医学専攻水戸地域医療教育センター
内分泌代謝・糖尿病内科

2010 年 8 月 29 日受理

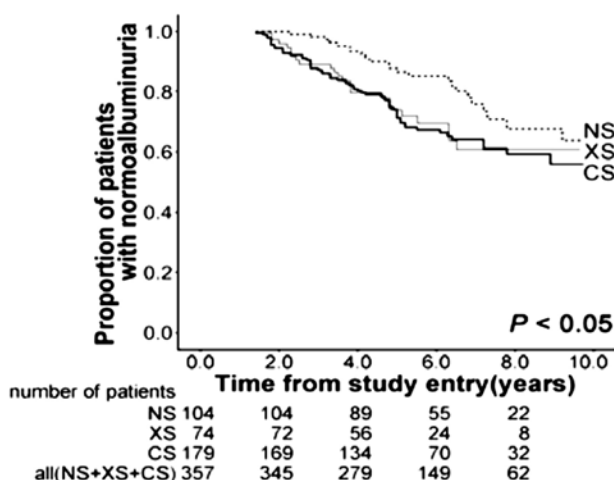


Figure 1 Incidence of early nephropathy analyzed by Kaplan-Meier analysis in Japanese patients with type 2 diabetes categorized by smoking status. NS; never smoked, XS; ex-smoked, CS; current smoker

とが、独立して大血管症と結びつくことも明らかにした⁵⁾。

腎症の発症率とリスクファクター

糖尿病専門施設に通院中の平均年齢 59 歳の 2 型糖尿病患者約 2,000 人を 8 年間追跡した Japan Diabetes Complications Study(JDCS)⁶⁾の通常治療群においては、毎年測定した随時尿中の微量アルブミンが 2 回連続 300 mg/gCre を超えた時点と定義された顕性腎症の発症が、1,000 人あたり年間 6.7 人に認められている。

2003 年の Nagano study⁷⁾では、日本人糖尿病患者の血清クレアチニン高値が、独立した死亡の危険因子であることが報告された。腎症のリスクファクターとして血糖と血圧が重要であることはよく知られているが、喫煙も独立したリスクファクターであることが判明した。わが国の糖尿病専門クリニックにおけるコホート研究 Tsukuba Kawai Diabetes Registry⁸⁾では、男性 2 型糖尿病患者において、現在の喫煙はもちろん、過去の喫煙歴も早期腎症発症リスクを上昇させること(Fig. 1)、また 1 日あたり喫煙本数、喫煙期間、生涯喫煙量のいずれもが量依存的に発症リスクを上昇させることが示された。

日本人 2 型糖尿病患者を対象に、血圧・血糖コントロールを 8 年以上行い、平均収縮期血圧を 4 群(≤ 120 , 121~130, 131~140, ≥ 141 mmHg)に分けて比較した Kashiwa study⁹⁾では、平均 HbA1c(JDS)6.5%の血糖コン

トロール良好な患者では、血圧が低い群ほど腎症の発症・進展率が低く、逆に改善・寛解率が高かった。このことは日本人糖尿病患者の腎症予防・抑制のためには、降圧目標を現在の 130/80 mmHg よりさらに低く設定する必要があることを示唆する。

糖尿病網膜症の有病率

糖尿病網膜症の診断と病期分類には眼科専門医による眼底検査が必要であり、病期分類の詳細も国際的に統一されていないため、有病率や発症率の国際比較に際しては注意を要する。欧米では、2 型糖尿病患者の 3 割前後に網膜症がみられるとする報告が多く¹⁰⁾、2005~2008 年米国国民健康栄養調査における断面研究でも、40 歳以上の 2 型糖尿病患者の 28.5%に網膜症が、4.4%に視力障害の恐れがある重症網膜症がそれぞれ認められた。米国の断面研究¹¹⁾では、糖尿病罹病期間の長さや HbA1c 高値の他、男性、高血圧、インスリン使用などの条件が、網膜症と結びついていた。

1990 年に行われた日本人糖尿病患者約 2,000 人の多施設断面調査¹²⁾では、38%に網膜症(10%では増殖網膜症)がみられ、1997 年に実施された約 13,000 人の全国断面調査¹³⁾では、1 型糖尿病患者の 29%、2 型糖尿病患者の 23%に網膜症が認められている。したがって通院中の 2 型糖尿病患者のうち網膜症を有する者の割合は、日本

Table 1 Risk factors for diabetic neuropathy in European with type 1 diabetes and Japanese with type 2 diabetes, adjusted by duration of disease and HbA1c test results.

Risk factors adjusted by diabetes duration and HbA1c	EURODIAB (Type 1)	JDCS (Type 2)
BMI	<0.001	0.051
Hypertension	<0.001	0.5
LDL cholesterol	0.02	0.82
Triglycerides	<0.001	0.37
Microalbuminuria	0.02	0.95
Smoking	<0.001	0.41

でも欧米でも3割前後とみられる。ただし糖尿病罹患期間10～14年の患者に限ると、1型糖尿病患者の79% (29%は増殖網膜症)、2型糖尿病患者の44% (11%は増殖網膜症)に達する¹²⁾。一方、地域在住の糖尿病患者では、久山町研究¹⁴⁾では、50歳以上の糖尿病患者の約16%前後が網膜症を有していたことが報告されている。

わが国の3つの大学病院に通院中の糖尿病患者3,614人における検討¹⁵⁾では、網膜症を有する者の割合は、40歳未満では23%、40～64歳では40%、65歳以上の患者では43%と、年齢とともに増加傾向があったのに対し、そのうち増殖網膜症を有していた者は、40歳未満では31%、40～64歳では23%、65歳以上の患者の16%と、若年者ほどむしろ高い結果であった。このことは若年者の網膜症は活動度が高く増悪しやすい可能性を示唆している。

網膜症の発症率とリスクファクター

日本人2型糖尿病患者787人を対象にした検討¹⁶⁾によると、平均6.7年の追跡期間中16.8%の患者に網膜症が発症し、血糖コントロールの影響が強く認められた。また、前記のJDCS通常治療群においては、年間1,000人あたり35.7人に新たに網膜症の発症がみられた。一方、網膜症の進行増悪率に関するデータは少ない。JDCSでは、もともと単純網膜症であった患者のそれ以上の段階への進行増悪率は、1,000人あたり年間6.5人であった⁶⁾。

これまでの研究に比較的共通した網膜症のリスクファクターは、糖尿病罹病期間、血糖コントロール、血圧である。血糖コントロールについては、治療介入による予防効果も確認されている^{17, 18)}。JDCSの中間解析でも、HbA1c(JDS)7%未満の患者と比較した際の網膜症発症リス

クは、HbA1c(JDS)7～8%の患者では約2倍、8～10%では約3.5倍、10%以上では7.6倍にも達していた¹⁹⁾。HbA1c(JDS)9%以上の患者では、その後4年間に3割以上に網膜症が発症していた一方、HbA1c(JDS)7%未満でも網膜症発症は完全には抑制されておらず、網膜症発症予防のためには非常に厳格な血糖コントロールが必要であることが示された。一方、12,208人の糖負荷試験(OGTT)のデータを解析した結果²⁰⁾によると、空腹時血糖値が同じ126～140 mg/dlであっても、OGTT 2時間値200 mg/dl以上と未満とでは網膜症発症率が3倍以上異なり、負荷後血糖が発症リスク評価に有用であることも示されている。

神経障害の疫学

神経障害、とくに末梢神経障害は糖尿病の慢性合併症のうちで、もっとも頻度が高いとされる。日本臨床内科医会が2000年に実施した糖尿病患者12,821人を対象にした全国調査²¹⁾では、36.7%が主治医の診断で神経障害ありとされており、その頻度は年齢や罹病期間と比例して増加していた。C128音叉による両足内踝の振動覚低下と両足アキレス腱反射の低下は、糖尿病神経障害の代表的な検査法であるが、東北地方の糖尿病患者15,000人を対象に行われた実態調査によると、C128音叉振動覚10秒未満の者の割合は52%にも達しており、アキレス腱反射低下も40%にみられた²²⁾。

欧州の1型糖尿病患者を対象にした研究²³⁾では、HbA1cと糖尿病罹病年数で補正すると、糖尿病神経障害と心血管合併症のリスクファクターのほとんどが共通であった²³⁾。しかしJDCS登録患者で検討すると、そのような共通性はみられず、神経障害のリスクファクターは、糖尿病の型や人種により大きく異なる²⁴⁾(Table 1)。

Table 2 Incidence of coronary heart disease (CHD) and stroke in Japanese diabetic patients, Japanese general population and British diabetic patients

	CHD	Stroke
JDCS	9.6 (men 11.2) (women 7.9)	7.5 (men 8.5) (women 6.6)
Japanese general population (The Hisayama Study)	men 3.5 women 1.8	men 5.3 women 3.9
UKPDS (Control group / Intervention group)	17.4 / 14.7	5.0 / 5.6

大血管合併症の発症率

糖尿病では、高血糖とインスリン抵抗性を背景として、タンパクの糖化や酸化ストレスの亢進、血管内皮機能障害、リポタンパク異常(酸化 LDL や small dense LDL, レムナントリポタンパクの産生増加)など動脈硬化を促進させるさまざまなメカニズムが重複する。世界の前向き研究 37 件のメタアナリシス²⁵⁾によると、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、冠動脈疾患リスク上昇度が上昇していた。

冠動脈疾患の既往者は冠動脈疾患を再発しやすいが、糖尿病患者では冠動脈疾患の既往がなくても、すでに冠動脈疾患の既往を持つ非糖尿病患者と同等であり^{26, 27)}、非糖尿病患者と比較した糖尿病患者の冠動脈疾患リスクの上昇は、年齢換算で 15 歳分に当たる²⁷⁾。さらに糖尿病に合併する心血管疾患は、重症で予後不良である²⁸⁾。結果的に、欧米では糖尿病患者の 8 割が大血管合併症で死亡するとされる^{29, 30)}。わが国でも、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うと半数近くに耐糖能障害や糖尿病が発見され³¹⁾、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判明した。

前記 JDCS の登録患者では、冠動脈疾患(狭心症と心筋梗塞)の年間発症率は患者 1,000 人あたり 9.6 人、脳卒中(多くは脳梗塞)は同 7.6 人であった(**Table 2**)。これらはやはり、一般住民³⁾の 2 倍以上の頻度で、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³²⁾、糖尿病患者と非糖尿病患者との差は実際にはさらに大きい。さらに糖尿病患者では一般住民とは逆に、冠動脈疾患の頻度の方が脳卒中より高い。ただし冠動脈疾患の頻度は、英国人 2 型糖尿病患者¹⁸⁾よりは低い(**Table 2**)。

血糖コントロールと大血管合併症

欧米のメタアナリシス³³⁾では、2 型糖尿病患者の HbA1c が 1% 上昇すると、冠動脈疾患、脳卒中の発症リスクは、いずれも約 1.1~1.2 倍有意に上昇する。一方、血糖コントロールの大血管合併症に対する効果は長期間持続し、metabolic memory または legacy effect(遺産効果)などと言われる。米国人 1 型糖尿病患者を対象にした Diabetes Control and Complications Trial(DCCT)では、平均 6.6 年間の介入試験終了後、HbA1c の群間差が消失したにもかかわらず、介入期間中にはみられなかった大血管症発症率の有意差が出現し³⁴⁾、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。2 型糖尿病患者を対象にした United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS)でも同様に、血糖コントロール強化治療の心筋梗塞ならびに全原因死亡率に対する有効性が、強化療法終了後も継続していた³⁵⁾。

一方、血糖値は朝食前空腹時に測定されることが多いが、日本人一般住民を対象にした Funagata Study³⁶⁾などにより、食後高血糖(食後の血糖上昇度が大きいこと)も大血管症の重要なリスクファクターであることが確立している。メタアナリシス³⁷⁾でも、食後高血糖を是正する α グルコシダーゼ阻害薬が、大血管障害の発症を有意に抑制することが示されている。

血糖以外の大血管合併症のリスクファクター

JDCS の結果では(**Table 3**)、登録患者における冠動脈疾患の最強のリスクファクターは LDL コレステロールであった。コレステロール値の上昇度と冠動脈疾患リスクとの関係は、糖尿病の有無や人種を超えて不変であり³⁸⁾、LDL コレステロールを低下させるスタチン系薬は、糖尿

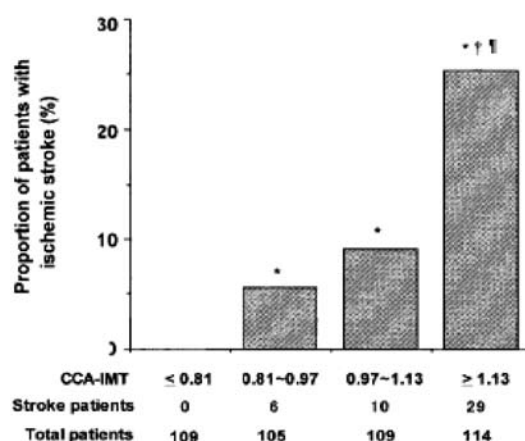
Table 3 Risk factors for coronary heart disease and stroke in Japanese patients with type 2 diabetes in Japan Diabetes Complications Study (JDCS)

	Total	Men	Women
CHD	LDL-C ($p<0.0001$) TG ($p<0.0001$) HbA _{1c} ($p=0.04$)	LDL-C ($p<0.001$) TG ($p<0.01$) Smoking ($p=0.02$) HbA _{1c} ($p=0.04$)	TG ($p<0.01$) Diabetes duration ($p=0.01$) LDL-C ($p=0.02$)
Stroke	Systolic blood pressure ($p=0.02$)	Systolic blood pressure ($p=0.04$)	
CHD and/or Stroke	LDL-C ($p<0.01$) TG ($p<0.01$) Systolic blood pressure ($p=0.02$) HbA _{1c} ($p=0.02$) Smoking ($p=0.05$)	LDL-C ($p<0.01$) TG ($p=0.03$) Smoking ($p=0.04$)	Systolic blood pressure ($p=0.01$) TG ($p=0.01$)

病患者において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割それぞれ低下させ、その効果は非糖尿病患者の場合と変わらないことがメタアナリシスで示されている³⁹⁾。

糖尿病に合併する脂質異常症としては、高トリグリセリド血症と低HDLコレステロール血症も典型的である。とくに日本⁴⁰⁾や香港⁴¹⁾の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しての影響力をもつことも示唆されている。さらに日本人高齢糖尿病患者においては、HDLコレステロール低値も有意な脳血管障害のリスクファクターであったことが示されている⁴²⁾。

糖尿病の有無にかかわらず脳卒中の最も強いリスクファクターは高血圧である。JDCS登録患者においても血圧は脳卒中の最強のリスクファクターであった(Table 3)。一方、Matsumotoらの検討⁴³⁾では、2型糖尿病患者において、頸動脈内膜中膜複合体厚(intima-media thickness; IMT)が肥厚するほど虚血性脳卒中患者の割合が多くなることが示されており(Fig. 2)、平均HbA_{1c}とIMTとの間に有意な相関が認められることから⁴⁴⁾、IMTが日本人糖尿病患者において脳血管障害のよいリスクマーカーになる可能性が示唆される。これに対して、ウェスト周囲径は、脳卒中を含む大血管症発症の予知マーカーとしては有用でないことが示されている^{12, 45)}。同様に、現行のメタボリックシンドロームの診断基準も、大血管合併症のリスク評価や予測に適さないことも示されている^{40, 46, 47)}。

**Figure 2** Proportion of patients with ischemic stroke in relation to intima-media thickness of common carotid artery in Japanese patients with type 2 diabetes

適量の飲酒は冠動脈疾患を抑制することが⁸⁾、欧米人糖尿病患者のメタアナリシス⁴⁸⁾では示されたが、JDCS登録患者ではとくにそのような効果は認められなかっただけでなく⁴⁹⁾、適量を超えると脳卒中のリスクが有意に上昇することが明らかになった。また高齢2型糖尿病患者においては、精神状態やwell-beingも脳卒中発症リスクに関連していたことがわが国から報告されており⁵⁰⁾、精神的ストレスなども発症に関与する可能性が考えられる(Table 4)。

Table 4 Effects of 'well-being' on stroke incidence in Japanese elderly patients with type 2 diabetes

Variable	With stroke (n=25)	Without stroke (n=351)	Difference (95%CI)
Well-being (Philadelphia Geriatric Center morale scale)	9.8±4.4*	11.5±4.0	-1.7 (-3.3 to -0.1)
Agitation	4.8±2.5	5.6±2.3	-0.8 (-1.7 -0.1)
Attitude toward own aging	2.8±1.8*	3.5±1.7	-0.8 (-1.5 to -0.1)
Lonely dissatisfaction	2.3±0.9	2.4±0.8	-0.1 (-0.5 -0.2)
Elderly diabetes burden scale	48.2±14.5	44.5±12.1	3.7 (-1.2 -0.6)
Symptom burden	5.7±4.5*	4.3±3.5	1.4 (0.02 -0.9)
Social burden	10.0±3.7	8.7±3.4	1.3 (-0.1 -0.6)
Diet restrictions	10.5±3.6	10.0±3.3	0.6 (-0.8 -0.9)
Worry about diabetes	10.7±3.3	10.1±3.2	0.5 (-0.8 -0.8)
Treatment dissatisfaction	6.2±2.1	6.5±2.0	-0.2 (-1.0 -0.6)
Bruden by tablets or insulin	5.1±2.3	5.1±2.0	0.1 (-0.8 -0.9)

*P<0.05

JDCS における生活習慣介入の効果

JDCS では、対象者を無作為に 2 群に分け、従来治療群にはそれまでの糖尿病専門施設の治療を継続し、強化治療群には、生活習慣指導を中心とした介入を行った。その結果、開始 2 年目から 5 年目まで、HbA1c は介入群で非介入群よりわずかに (約 0.2%) ながら有意に低値を示したが、体重、血圧、血清脂質、喫煙率などについては明らかな群間有意差はみられなかった。8 年後の解析では、網膜症、腎症、冠動脈疾患の発症率については有意差がみられなかったものの、脳卒中に関しては、従来治療群の発症率 9.52/1,000 人年に対して、生活習慣介入群の発症率は 5.48/1,000 人年と有意に低く (ログランク検定で $p=0.02$)、生活習慣介入群の従来治療群に対する脳卒中発症ハザード比は 0.62 (95% 信頼区間 0.39–0.98, $p=0.04$) となっていた⁶⁾。主要な心血管危険因子に大きな差がなかったにもかかわらず、脳卒中発症率が有意に低かった理由は現在検討中である。両群間のわずかな血糖コントロールや運動量の違いによる“legacy effect”，または精神的ストレスや不安感の低減など、生活習慣指導に伴う未知の因子が寄与した可能性も推測された。

おわりに

これらの疫学データより、糖尿病血管合併症を予防するには、血糖のみならず血清脂質、血圧、生活習慣など多くの因子に対する総合的管理が必要であることがわかる。

一方、糖尿病患者における動脈硬化疾患の発症パターンやリスクファクターには欧米人と異なる部分も多く、東アジアの糖尿病患者における検討はまだ十分でない。日本人の治療対策を考えるうえでも、日本人の大規模前向きデータを今後さらに蓄積する必要がある。

謝 辞

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。JDCS の統計解析は、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、田中佐智子先生 (現：東京理科大学)、田中司朗先生 (現：京都大学)、飯室聡先生により行われております。

文 献

- 1) Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients: a nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). *Diabetes Care*, 2007, **30**: 989–992.
- 2) Wu AYT, Kong NCT, de Leon FA et al, for the MAPS investigators: An alarming high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients: the MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study. *Diabetologia*, 2005, **48**: 17–26.
- 3) Parving HH, Lewis JB, Ravid M et al: DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int*, 2006, **69**: 2057–2063.

- 4) Yokoyama H, Sone H, Oishi M et al: Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant*, 2009, **24**: 1212–1219.
- 5) Yokoyama H, Oishi M, Kawai K et al: Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. *Diabet Med*, 2008, **25**: 1426–1432.
- 6) Sone H, Tanaka S, Iimuro S et al: Japan Diabetes Complications Study Group. Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia*, 2010, **53**: 419–428.
- 7) Katakura M, Naka M, Kondo T et al: Prospective analysis of mortality, morbidity, and risk factors in elderly diabetic subjects: Nagano study. *Diabetes Care*, 2003, **26**: 638–644.
- 8) Saito K, Sone H, Kawai K et al: Risk Imparted by Various Parameters of Smoking in Japanese Men With Type 2 Diabetes on Their Development of Microalbuminuria: Analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. *Diabetes Care*, 2007, **30**: 1286–1288.
- 9) Yamada T, Komatsu M, Komiya I et al: Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycemic and blood pressure control: the Kashiwa study. *Diabetes Care*, 2005, **28**: 2733–2738.
- 10) McCarty CA, Harper CA, Taylor HR: Long-term complications: Diabetic Retinopathy. In: *The Epidemiology of Diabetes Mellitus. An International Perspectives* (ed by Ekoe JM, Zimmet P and Williams R), John Wileys & Sons, Ltd, England, 2001, 349–368.
- 11) Zhang X, Saaddine JB, Chou CF et al: Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA*, 2010, **304**: 649–656.
- 12) Kuzuya T, Akanuma Y, Akazawa Y et al: Prevalence of chronic complications in Japanese diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 1994, Suppl: S159–164.
- 13) 日本臨床内科医会調査研究グループ: 糖尿病性神経障害に関する調査研究. 第3報 網膜症, 腎症, 足動脈拍動, 合併症終末像. 日本臨床内科医会会誌, 2001, **16**: 383–406.
- 14) 田原義久, 高田陽介, 藤澤公彦 他: 一般住民における糖尿病網膜症の有病率の調査. 久山町研究. 臨床眼科, 2000, **54**: 573–575.
- 15) Kato S, Takemori M, Kitano S et al: Retinopathy in older patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, **58**: 187–192.
- 16) Yoshida Y, Hagura R, Hara Y et al: Risk factors for the development of diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2001, **51**: 195–203.
- 17) 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.
- 18) Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al: UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*, 2001, **44**: 156–163.
- 19) 山下英俊: 網膜症経過観察プログラムについての報告書. 厚生科学研究費補助金 21世紀型医療開拓推進研究事業「糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究 (JDCStudy)」平成 14 年度総括研究報告書.
- 20) Ito C, Maeda R, Ishida S et al: Importance of OGTT for diagnosing diabetes mellitus based on prevalence and incidence of retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000, **49**: 181–186.
- 21) 日本臨床内科医会調査研究グループ: 糖尿病神経障害に関する調査研究 第2報 糖尿病神経障害. 日本臨床内科医会会誌, 2001, **16**: 353–381.
- 22) 佐藤 譲, 馬場正之, 八木橋操六 他: 糖尿病神経障害の発症頻度と臨床診断におけるアキレス腱反射の意義—東北地方 15000 人の実態調査—. *糖尿病*, 2007, **50**: 799–806.
- 23) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al: EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 2005, **352**: 341–350.
- 24) Sone H, Mizuno S, Yamada N: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 2005, **352**: 1925–1927.
- 25) 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.
- 26) Booth GL, Kapral MK, Fung K et al: 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.
- 27) Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al: 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.

- 28) Barrett-Connor E, Pyorala K: Long-term complications: Diabetes and coronary heart disease. In: The Epidemiology of Diabetes Mellitus. An International Perspective (Ed. Ekoe JM, Zimmet P, Williams R), John Wiley & Sons Ltd, 2002, 301–318.
- 29) Unger RH, Foster DW: Diabetes Mellitus. In: Williams Textbook of Endocrinology (9th ed.) (Ed. Wilson JD, et al), W. B. Saunders Co., Pennsylvania, USA, 1998, 973–1059.
- 30) 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.
- 31) Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H et al: Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care*, 2005, **28**: 1182–1186.
- 32) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I et al: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke*, 2003, **34**: 2349–2354.
- 33) Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2004, **141**: 421–431.
- 34) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, **353**: 2643–2653.
- 35) Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al: Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **359**: 1565–1576.
- 36) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1999, **22**: 920–924.
- 37) Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T et al: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*, 2004, **25**: 10–16.
- 38) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Cholesterol, diabetes and major cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Diabetologia*, 2007, **50**: 2289–2297.
- 39) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al: 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.
- 40) Sone H, Mizuno S, Fujii H et al: Japan Diabetes Complications Study. 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.
- 41) Chan WB, Tong PC, Chow CC et al: 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.
- 42) Hayashi T, Kawashima S, Itoh H et al on behalf of Japan CDM group: Low HDL-cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care*, 2009, **32**: 1221–1223.
- 43) Matsumoto K, Sera Y, Nakamura H et al: Correlation between common carotid arterial wall thickness and ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2002, **51**: 244–247.
- 44) Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H et al: Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care*, 2000, **23**: 1310–1315.
- 45) Sone H, Tanaka S, Iimuro S et al: Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity*, 2009, **17**: 585–592.
- 46) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S et al; 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.
- 47) Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R et al: 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.
- 48) Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN: Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2004, **140**: 211–219.
- 49) Sone H, Mizuno S, Aida R et al: Alcohol Use and Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*, 2004, **141**: 408–409.
- 50) Araki A, Murotani Y, Kamimiyama F et al: Low well-being is an independent predictor for stroke in elderly patients with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*, 2004, **52**: 205–210.

Epidemiology of Diabetic Vascular Complications

Hirohito Sone

Department of Endocrinology and Metabolism, University of Tsukuba Mito Medical Center, Ibaraki, Japan

Key words: nephropathy, retinopathy, macrovascular complications, risk factor, lifestyle

Previous epidemiological studies regarding micro- and macrovascular complications of diabetes revealed that, in addition to glycemia, factors other than that such as serum lipids, blood pressure and lifestyle are also strongly associated with incidence and progression of diabetic complications. Incidence of and risk factors for complications in patients with diabetes in East Asia including Japan have been relatively poorly investigated to date compared with those in Caucasian patients. Typical differences between Japanese and Caucasian patients with type 2 diabetes could be found in risk factors (significance of triglycerides, or the effects of moderate alcohol drinking on cardiovascular disease) and clinical significance of waist circumference or diagnosis of metabolic syndrome. These differences demonstrate the necessity of obtaining clinical evidence based on large-scale studies of East Asian patients in order to provide management and care specific to this population.

(J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 523–531)