

原 著

2型糖尿病患者の冠動脈石灰化に關与する因子の検討  
—Multidetector Computed Tomography を用いて—<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部内科学（第3）<sup>2</sup>東京女子医科大学中央検査部<sup>3</sup>貞心会 西山堂病院クヌギ タカコ サトウ アサコ ハラダ マヤ ハスミ スミコ イワモト ヤスヒコ  
功刀 高子<sup>1</sup>・佐藤 麻子<sup>1,2</sup>・原田 真耶<sup>1</sup>・荷見 澄子<sup>3</sup>・岩本 安彦<sup>1</sup>

（受理 平成22年10月15日）

Factors Affecting Coronary Artery Calcifications in Type 2 Diabetic Patients  
Using Multidetector Computed TomographyTakako KUNUGI<sup>1</sup>, Asako SATO<sup>1,2</sup>, Maya HARADA<sup>1</sup>,  
Sumiko HASUMI<sup>3</sup> and Yasuhiko IWAMOTO<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical University<sup>3</sup>Teishinkai Nishiyamado Hospital

This study aimed to determine the relationship between coronary artery calcification (CAC) and coronary artery stenosis (CAS) and to investigate the clinical factors associated with CAC in type 2 diabetic patients by using multidetector computed tomography.

Between 2007 and 2008, 59 consecutive type 2 diabetic patients (37 male/22 female; mean age, 61 ± 9 years) were recruited for this study. Patients with acute coronary syndrome, known coronary artery diseases, renal failure (2 mg/dl of S-Cr or more), irregular heartbeat, and contraindication to contrast media were excluded.

Among these patients, 39 (66.1%) had CAC. The prevalence of CAC in the LAD coronary artery, RCA, LCX artery, and LMT was 57.6, 45.8, 40.7, and 20.3%, respectively. CAC was found to be significantly associated with CAS. The prevalence of diabetic retinopathy was higher in the group with CAC than the group without CAC ( $p < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the presence of diabetic retinopathy was an independent risk factor for CAC (OR 5.44;  $p < 0.05$ ). These findings suggested that the progress of diabetic macroangiopathy involving CAC may be associated with diabetic microangiopathy in type 2 diabetic patients.

**Key words:** coronary artery calcification, coronary artery stenosis, type 2 diabetes, diabetic retinopathy, MDCT

## 緒 言

糖尿病患者において、心血管障害の発症率は非糖尿病患者と比較し、2~3倍高率であると報告されており<sup>1)~3)</sup>、生命予後を規定する重要な因子である。しかしながら、糖尿病患者における、冠動脈疾患は無症候性であることが多く、心不全など進行した状態で発見されることも少なくない。このため、早期に冠動脈疾患を検出することは重要である。

近年、冠動脈疾患の検査として、観血的検査であ

る冠動脈造影に次いで、multidetector computed tomography (MDCT) が登場した。MDCTは、マルチスライスCTであり、冠動脈石灰化の検出とともに、CT冠動脈造影で冠動脈狭窄検出も可能な非侵襲的な検査である。最近の研究で冠動脈の石灰化は冠動脈性心疾患の危険因子であることが報告され<sup>4)5)</sup>、MDCTで冠動脈石灰化がない症例は検査後2~5年間に心筋梗塞などの心疾患を起こすリスクは非常に低いとされ、低リスク群を除外するのに有

用とされている<sup>6)</sup>。

冠動脈石灰化と関連する因子としては、男性、高齢、耐糖能障害、喫煙、脂質異常症、高血圧、肥満、炎症性マーカーの上昇など古典的な冠動脈疾患危険因子<sup>7,8)</sup>のみならず、顕性蛋白尿<sup>9)</sup>、高リン血症<sup>10)</sup>、最終糖化反応生成物 (advanced glycation end-products: AGEs)<sup>11)</sup>などの関与も示唆されている。しかし、2型糖尿病患者において冠動脈石灰化と関連する因子についてはいまだ十分検討されていない。

今回我々は、2型糖尿病患者を対象に MDCT を用いて、冠動脈の石灰化と冠動脈狭窄との関係、冠動脈石灰化と関連する因子について検討した。

### 対象および方法

#### 1. 対象

2007~2008年に外来受診した2型糖尿病患者(日本糖尿病学会の基準による)に、冠動脈疾患の疑いや徴候の有無に関係なく、スクリーニング目的に MDCT 検査方法についての説明を行い、同意の得られた者を対象とした。除外項目としては、急性冠症候群や既知の冠動脈疾患を認めるもの、血清クレアチニン 2mg/dl 以上の腎不全、不規則な心拍、造影剤禁忌患者とした。最終的に、59名の2型糖尿病患者、男性37名/女性22名、年齢 61±9歳(平均±標準偏差)に MDCT を施行した。問診にて現在の喫煙習慣の有無を聴取し、BMI (body mass index (kg/m<sup>2</sup>)) を計測した。血圧は、MDCT 検査前後の連続3回の外来受診時の血圧の平均を用いた。MDCT 検査時に採血を行い HbA1c (以後すべて JDS 値) は HPLC 法 (ADAMS<sup>TM</sup> HA8170 ARKRAY) で測定した(同月既に HbA1c を測定している場合はそれで代用した)。

推算の糸球体濾過率 (eGFR) を血清クレアチニンと年齢より以下の式 [eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) = 194 × Cr<sup>-1.094</sup> × Age<sup>-0.287</sup> (女性は ×0.739)] にて算出した。尿中アルブミン/クレアチニン比 (ACR) は、早朝第1尿を用いて測定した。また、網膜症の有無は、眼科医が散瞳下に網膜を観察し、福田分類により判定した。

#### 2. MDCT

MDCT (PHILIPS Brilliance CT 40) を用い、心拍数 70bpm 以上の症例では β-blocker (体重 70kg 以下でメトプロロール 20mg、体重 70kg 以上でメトプロロール 40mg) を検査前に内服させ、心電図同期下に息止めを行い、高濃度非イオン性造影剤 50-85ml [注

入量 = (撮影時間 + 3 秒) × 注入速度 (ml/sec)] (Omnipaque 350, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) を 2.4-4.8ml/sec [注入速度 (ml/sec) = 体重 (kg) × 0.06] の注射速度で投与し造影した。冠動脈を右冠動脈 (RCA)、左冠動脈主幹部 (LMT)、左冠動脈前下行枝 (LAD)、左冠動脈回旋枝 (LCX) の4部位に分け、冠動脈石灰化・狭窄病変の有無を判定した。冠動脈狭窄は循環器専門医の読影により 50% 以上の場合を有意狭窄とした。

#### 3. 統計

各群の平均値は平均±標準偏差で示した。冠動脈石灰化と冠動脈狭窄の関連については、2変量ロジスティック回帰分析を行った。また、冠動脈石灰化の有無に関係する危険因子の検討では、2群間の平均値の差の検定を行った。そのうち、p<0.1未満の危険因子についてロジスティック回帰分析を行い、冠動脈石灰化の独立した危険因子を検討した。p<0.05を統計学的に有意と判断した。統計解析には SPSS Statistics 17.0 統計ソフトを用いた。p 値は <0.05 を統計学的に有意とした。

### 結果

対象の臨床像を表1に示す。59名の2型糖尿病患者の平均年齢は 61±9歳、男性37名/女性22名、BMI 23.7±2.8kg/m<sup>2</sup>であった。推定糖尿病罹病期間は 10±6年、HbA1c 7.3±1.3%、20.3%の患者に網膜症を認めた。ACR は 89.0 (最小 3.1-最大 401.2) mg/g Cr であり、顕性腎症は 11名であった。降圧薬服用者は 76.3%、降脂薬服用者は 42.4% に投与されていた。

MDCT による冠動脈石灰化と狭窄の関連を示した(表2)。2型糖尿病患者59名のうち、66.1%に冠動脈石灰化病変を認め、部位別でみると LAD (57.6%)、RCA (45.8%)、LCX (40.7%)、LMT (20.3%) の順に高率であった。また、MDCT 冠動脈造影において 50% 以上の冠動脈狭窄は全体の 45.8% に認め、狭窄を認める冠動脈枝の割合は冠動脈石灰化と同様の傾向を認めた。また、冠動脈石灰化は冠動脈狭窄の危険因子であり(表3)年齢、性別を補正しても独立した危険因子であった(結果未表示)。各冠動脈枝においても、LMT 以外は同様の結果を認めた。

次に、石灰化病変を認める群と認めない群で臨床像を比較した。冠動脈に石灰化を認める群では網膜症有病率 50% であり、石灰化を認めない群の有病率 11% と比較すると有意に高率であった (p<0.05) (表4)。また、冠動脈石灰化を認める群は、石灰化を認

表1 患者臨床像

年齢 (歳)	61 ± 9
性別 (男/女)	37 /22
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.7 ± 2.8
HbA1c (%)	7.3 ± 1.3
糖尿病罹病期間 (年)	10 ± 6
網膜症有 (%)	20.3
ACR (mg/g Cr)	89.0 (3.1-401.2)*
喫煙歴 (%)	27
収縮期血圧 (mmHg)	132 ± 13
拡張期血圧 (mmHg)	76 ± 10
総コレステロール (mg/dl)	190 ± 25
中性脂肪 (mg/dl)	128 ± 54
HDL-コレステロール (mg/dl)	54 ± 14
LDL-コレステロール (mg/dl)	109 ± 23
血清クレアチニン (mg/dl)	0.76 ± 0.20
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	76.8 ± 19.2
尿酸 (mg/dl)	5.4 ± 1.4
ヘモグロビン (g/dl)	13.8 ± 1.5
ヘマトクリット (%)	40.8 ± 4.2
血小板 (×10 <sup>4</sup> /μl)	20.3 ± 4.2
BNP (pg/ml)	34.7 ± 58.3
糖尿病治療法	
食事療法のみ (名 (%))	11 (18.6)
経口血糖降下薬 (名 (%))	37 (62.7)
インスリン (名 (%))	11 (18.6)

(平均 ± 標準偏差)

\*(最小値-最大値)

めなない群に比して、拡張期血圧が低く、HbA1c が低く、喫煙率が低い傾向にあったが、統計学的に有意ではなかった。ロジスティック回帰分析では、網膜症の存在は冠動脈石灰化の独立した危険因子であった(表5)。今回の対象では、網膜症のステージは福田分類(0,0)から(A2,A2)までで、増殖網膜症は認めなかった。そのため、網膜症なし、A1,A2で一元配置分散分析を行ったが、網膜症の進行度による有意差は認めなかった。

これらの関係を冠動脈枝別について検討すると、LADに石灰化を認める群では網膜症有病率52%に対し、石灰化を認めない群では有病率10%と有意差を認め(p<0.05)、冠動脈全体と同様の傾向を認めた。

RCAに石灰化を認める群では、平均年齢64歳と石灰化のない群の59歳と比較し有意に年齢が高かった。また、RCAに石灰化を認める群の平均HbA1cが6.9%であったのに対し、認めない群では7.6%と有意差を認めた(p<0.05)。LMTに石灰化を認める群では、平均年齢68歳と石灰化のない群の60歳と比較し有意に年齢が高かった。また、LMTに石灰化を認める群の平均HbA1cが6.5%であっ

表2 冠動脈における石灰化・狭窄の割合 (n=59)

	冠動脈石灰化あり 名 (%)	冠動脈狭窄あり 名 (%)
全体	39 (66.1)	27 (45.8)
RCA	27 (45.8)	14 (23.7)
LMT	12 (20.3)	2 (3.4)
LAD	34 (57.6)	17 (28.8)
LCX	24 (40.7)	13 (22.0)

RCA:右冠動脈, LMT:左冠動脈主幹部, LAD:左冠動脈前下行枝, LCX:左冠動脈回旋枝.

表3 冠動脈狭窄の危険因子

	冠動脈石灰化	p
全体	9.067 (2.266-36.277)	0.02
RCA	12.000 (2.374-61.648)	0.003
LAD	9.079 (1.841-44.772)	0.007
LCX	4.650 (1.231-17.571)	0.023

Logistic regression analysis: odds ratio (95%CI).

たのに対し、認めない群では7.5%と有意差を認めた(p<0.05)。これらのRCA, LMTにおける冠動脈石灰化と年齢, HbA1cの関連について、ヘマトクリットで補正するとどちらも危険因子として有意な差を認めなかった。

LCXでは石灰化のある群とない群に臨床所見に有意な危険因子は認めなかった。

### 考 察

本研究ではMDCTを施行した2型糖尿病患者の66.1%に冠動脈石灰化を認めた。また、2型糖尿病において冠動脈石灰化は冠動脈狭窄の危険因子であることを認めた。さらに、冠動脈石灰化を有する群では網膜症の有病率が高く、大血管障害と糖尿病細小血管障害との関連を示唆した。

MDCTにおける冠動脈石灰化と冠動脈狭窄の関連は、LAD, LCX, RCAにおいても認められ、冠動脈石灰化は冠動脈狭窄の指標として有効と考えられた。しかし、MDCTにおいて冠動脈石灰化があると、冠動脈内腔が本来有する完全性(integrity)が正確に評価されず、「ブルーミング現象」によって冠動脈狭窄の重症度が過剰評価される恐れがある。本研究でも冠動脈石灰化症例ではMDCTのみでの狭窄の正確な評価は困難と考えられ、冠動脈造影所見と合わせての判断が必要と考えられるが、今回冠動脈造影は行っておらず、その点は本研究の限界と考えられる。Nishiokaら<sup>12)</sup>は、64-slice MDCTを52名の2型糖尿病患者に施行し、冠動脈狭窄と動脈硬化の指標としての頸動脈壁厚との相関を認め、冠動脈疾患

表4 冠動脈石灰化の有無と危険因子

	冠動脈石灰化あり n = 39	冠動脈石灰化なし n = 20	p
年齢 (歳)	62.7 ± 7.5	59.1 ± 10.8	0.190
性別 (男/女)	24/15	13/7	0.799
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.7 ± 3.0	23.8 ± 2.5	0.936
喫煙歴 (%)	23	53	0.054
糖尿病罹病期間 (年)	10.8 ± 6.4	8.6 ± 5.7	0.195
収縮期血圧 (mmHg)	130 ± 14	135 ± 7	0.138
拡張期血圧 (mmHg)	74 ± 10	79 ± 7	0.050
網膜症有 (%)	50	11	0.020*
HbA1c (%)	7.00 ± 1.11	7.79 ± 1.52	0.054
総コレステロール (mg/dl)	187.5 ± 24.4	194.9 ± 27.4	0.317
中性脂肪 (mg/dl)	127.7 ± 57.7	128.3 ± 47.2	0.974
HDL-コレステロール (mg/dl)	53.3 ± 13.4	54.5 ± 14.9	0.761
LDL-コレステロール (mg/dl)	106.1 ± 21.0	114.8 ± 24.8	0.200
ヘマトクリット (%)	40.3 ± 4.1	41.6 ± 4.2	0.284
ACR (mg/g Cr)*	9.85 (3.11-401.2)	15.80 (7.1-179.0)	0.436
糖尿病治療法			
食事療法のみ (名 (%))	6 (15.4)	5 (25.0)	—
経口血糖降下薬 (名 (%))	25 (64.1)	12 (60.0)	—
インスリン (名 (%))	8 (20.5)	3 (15.0)	0.103
ACEI or ARB (%)	68	60	0.576
スタチン薬 (%)	41	30	0.440

(平均 ± 標準偏差)

\*(中央値 (最小値 - 最大値))

表5 冠動脈石灰化に関連する因子

	Odds Ratio	p
網膜症	5.44	<0.05
拡張期血圧	0.27	0.772
HbA1c	-2.567	0.055
喫煙	-3.952	0.063

Logistic regression analysis.

を検出するのに有効であると報告している。また、冠動脈石灰化については検討していないが、糖尿病罹病歴が20年以上の2型糖尿病患者で冠動脈狭窄が高かったことを指摘している。本研究では、平均罹病期間は10年であり罹病期間との関連は認めなかった。

糖尿病患者の冠動脈病変は多枝にわたることが一般的に知られているが、本研究でも冠動脈石灰化を認める冠動脈枝数は、0枝33.9%、1枝11.9%、2枝22.0%、3枝20.3%、4枝11.9%と、明らかな心疾患のない患者においても2枝以上の石灰化病変を有する患者が50%以上であった。

2型糖尿病患者における冠動脈石灰化の危険因子については、これまで冠動脈疾患危険因子(男性、高齢、耐糖能障害、喫煙、脂質異常症、高血圧、肥満、炎症性マーカーの上昇)、顕性蛋白尿、高リン血症、AGEsの関与が報告されている<sup>7-11</sup>。本研究では、

冠動脈石灰化と網膜症の関連を認めた。冠動脈枝においては、RCA、LMT領域では、冠動脈石灰化と高齢でHbA1c低値との関連を認めたがヘマトクリットで補正すると独立した危険因子として有意差を認めなかった。冠動脈に石灰化を認める群で、石灰化を認めない群に比しHbA1cが低値であったことについては、ヘマトクリットで補正後には有意差を認めなかったため、貧血の影響も一部あると思われるが、ヘマトクリットで補正後のp値0.055であり、それだけで説明することは難しい。ACCORD試験<sup>13)</sup>では、2型糖尿病患者に血糖コントロールを行い強化療法群[HbA1c(NGSP値)6.4%]は、通常療法群[HbA1c(NGSP値)7.5%]に比し、大血管障害の発症に関しては有意差を認めなかったが、総死亡率は有意に増加した。強化療法群で総死亡が上昇した原因は検討中であるが、強化療法群では重症低血糖の頻度と体重増加を高率に認めていることが報告されている。我々の研究では、糖尿病治療別に検討したところ、冠動脈石灰化を認める群および認めない群ともに経口血糖降下薬、インスリン療法合わせると約80%となり、HbA1cが低いなりに低血糖の頻度が高い症例もあった可能性もある。しかし、断面調査であり1回のHbA1cのみを検討しているため解明はできなかった。また、糖尿病の治療別に検討す

ると、冠動脈に石灰化を認める群ではインスリン使用率は22%、認めない群では15%であり、冠動脈石灰化とインスリン使用とに有意な関連は認めなかった。

脂質や血圧と冠動脈石灰化の関係については、強く認める報告と認めていない報告がある<sup>14,15)</sup>。我々の研究で、脂質異常症や高血圧など冠動脈疾患危険因子との相関を認めなかったのは、降圧治療を受けていたものが76%、降脂薬を服用しているものが42%とすでに治療によってコントロールされていたためと考えられる。

さらに、本研究では性別、肥満、喫煙、ACRについて冠動脈石灰化との関連を認めなかった。喫煙については、現在の喫煙習慣の有無のみで判定したため、喫煙量を含めた喫煙歴の検討が必要と思われた。また、今回の検討で、冠動脈石灰化の有無とACRに関連を認めなかったのは、全対象においてACRの中央値13.1mg/gCrで、76%がACR正常でありACRの範囲が狭い対象であったためと思われた。炎症マーカーなどについては検討していないため、今後の検討が必要と思われる。

Reavenら<sup>16)</sup>はREACED研究で、204名の2型糖尿病患者において、増殖網膜症を認める群は認めない群に比し、冠動脈石灰化指数400以上である率が6倍以上と有意に高く、増殖網膜症は冠動脈石灰化の予測因子となりうると報告している。また、年齢、HDLコレステロール、人種も冠動脈石灰化の危険因子であった。我々は、石灰化スコアは測定していないが、網膜症は眼科専門医により眼底検査で判定した。本研究では単純網膜症のみであったが、そのような早期の段階の網膜症であっても、冠動脈石灰化と関連していることを認めたことは、日本人2型糖尿病患者における新知見である。これらのことは、日本人では網膜症の程度の軽い段階から、冠動脈石灰化の予測因子となりうることを示唆している。

糖尿病細小血管障害と大血管障害について、網膜症と微量アルブミン尿が冠動脈疾患の発症および総死亡と関連する報告が多く認められる<sup>17)~20)</sup>。我々の結果は糖尿病細小血管障害と大血管障害の発症・進展には関連があるとの意見を支持するものである。そして、この関連については糖尿病細小血管障害の発症と大血管障害の発症に共有する危険因子、あるいは共有する機序があることが考えられる。糖尿病網膜症の発症・進展の機序には、ポリオール蓄積、酸化障害、AGE形成物、プロテインキナーゼC

(PKC)の活性化、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)受容体の増加が関与していると報告されている<sup>21,22)</sup>。これらの因子は同様に動脈硬化の発症・進展に関与しているものである。

内皮機能障害は、糖尿病や高血圧、肥満などによるレニン・アンジオテンシン系の活性化によると考えられる。レニン・アンジオテンシン系が活性化されるとNO産生の低下や、eNOSアンカップリングやNADPH oxidase活性増加による酸化ストレス増大がもたらされる。その結果、内皮細胞が障害され、機能不全に陥るものと考えられる。糖尿病網膜症の発症・進展にも血管内皮増殖因子(VEGF)、あるいはVEGF受容体の増加が関与していると考えられ、それらの増加の結果血管透過性の亢進と血管新生がもたらされ、網膜症が増悪すると考えられる。Funatsuら<sup>23)</sup>は、糖尿病患者の眼内液のVEGF濃度を比較すると、網膜症のない患者では非糖尿病例と同等であったが、増殖網膜症では著明に増加していることを報告している。その研究において、眼内液のアンジオテンシンII濃度も増殖網膜症合併の患者で増加していた。2型糖尿病患者にアンジオテンシン受容体ブロッカー(ARB)であるカンデサルタンを投与して、網膜症発症との関連を検討したDIRECT-protect2試験では、カンデサルタン投与群では、非投与群に比し網膜症を改善させたと報告している<sup>24)</sup>。このことは、ARBのカンデサルタンが、アンジオテンシンIIによるVEGFの増加を抑制した可能性も考えられる。一方、Hirohataら<sup>25)</sup>は、安定狭心症の患者に、ARBのオルメサルタンを14週投与し、その後で血管内超音波検査を行った。オルメサルタン投与群は対照群に比しアテローム容積率および総アテローム容積の変化を有意に低下させた。こうした報告はまだ少ないが、機序の解明がなされれば、糖尿病細小血管障害と大血管障害に共通した治療薬も今後期待できるであろう。

さらに、糖尿病患者における細小血管障害と大血管障害の関連について、小血管系の血管リモデリングの概念が報告されている。糖尿病網膜症は細小血管の障害によりもたらされるが、無症候性脳梗塞や微量アルブミン尿、抵抗血管リモデリングも細小血管の障害が原因と考えられる。なかでも網膜症と無症候性脳梗塞は相関が高く、高血圧患者での検討では、網膜症が進展している患者では無症候性脳梗塞の発症率が増加することが報告されている<sup>26)</sup>。また

オランダの前向き観察研究である Rotterdam 研究では、前高血圧群では正常血圧群に比べ網膜動脈径が有意に小さいことも示されており、小血管系のリモデリングが進展すると高血圧に移行しやすいと報告している<sup>27)</sup>。今回我々の研究では、高血圧は治療されている症例が多く、断面調査では冠動脈石灰化の有無、網膜症の有無で血圧値に有意差を認めなかった。

動脈硬化は経年的変化なので長期に渡る血糖、血圧、脂質のコントロールの評価が必要だと考えられる。今回我々の研究デザインは断面調査であり、経年的な危険因子のコントロールと冠動脈石灰化の関連については判定できなかった。また、心血管疾患に食後高血糖が重要な役割を果たすが<sup>28)</sup>、血糖コントロールの評価は1回のHbA1cのみで行い食後血糖の評価は困難であった。今後、食後血糖も含めた前向きな調査が必要と思われる。

今回、我々は、2型糖尿病患者において冠動脈石灰化と網膜症の関連を報告した。臨床的には、糖尿病網膜症発症時点から心血管障害の検索および危険因子の治療が必要である。また、今後、糖尿病細小血管障害と大血管障害の共通する危険因子を明らかにさせ、共通して予防や治療を行えるようにさらなる検討が必要と思われる。

### 謝 辞

MDCT の判定および貴重なご助言をいただきました  
貞心会 西山堂病院 荷見源成院長に深謝いたします。

### 文 献

- 1) **Kannel WB, McGee DL:** Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* **2**: 120-126, 1979
- 2) **Wingard DL, Barrett-Connor E:** Heart disease and diabetes. In *Diabetes in America*, 2nd edition (Harris MI, Cowie CC, Stern MP et al eds), pp429-448. US Govt. Printing Office, Washington, DC (1995)
- 3) **Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al:** Diabetes and other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* **16**: 434-444, 1993
- 4) **Greenland P, LaBree L, Azen SP et al:** Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* **291**: 210-215, 2004
- 5) **Cordeiro MA, Lardo AC, Brito MS et al:** CT angiography in highly calcified arteries: 2D manual vs. modified automated 3D approach to identify coronary stenoses. *Int J Cardiovasc Imaging* **22**: 507-516, 2006
- 6) **O'Rourke RA, Brundage BH, Victor Froelicher VH et al:** American college of cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* **102**: 126-140, 2000
- 7) **Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R et al:** Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* **115**: 2722-2730, 2007
- 8) **Loria CM, Liu K, Lewis CE et al:** Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol* **49**: 2013-2020, 2007
- 9) **Mehrotra R, Budoff M, Christenson P et al:** Determinants of coronary artery calcification in diabetes with and without nephropathy. *Kidney Int* **66**: 2022-2031, 2004
- 10) **Yokoyama K, Nishioka M, Sakuma T et al:** Most patients with coronary artery calcification have no coronary artery stenosis and hyperphosphatemia should be important in re-evaluating the K/DOQI guideline. *Ther Apher Dial* **10**: 101, 2006
- 11) **Taki K, Takayama F, Tsuruta Y et al:** Oxidative stress, advanced glycation end product, and coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* **70**: 218-224, 2006
- 12) **Nishioka H, Furukawa N, Shimoda S et al:** Predictors of coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: Screening for coronary artery stenosis using multidetector computed tomography. *J Diabetes Invest* **1**: 50-55, 2010
- 13) **The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group:** Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358**: 2545-2559, 2008
- 14) **Wolfe MI, Iqbal N, Gefter W et al:** Coronary artery calcification at electron beam computed tomography is increased in asymptomatic type 2 diabetics independent of traditional risk factors. *J Cardiovasc Risk* **9**: 369-376, 2002
- 15) **Massone T, Meyer PM, Kondos GT et al:** Relationship of traditional and nontraditional cardiovascular risk factors to coronary artery calcification in type 2 diabetes. *Diabetes* **56**: 849-855, 2007
- 16) **Reaven PD, Emanuele N, Moritz T et al:** Proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes is related to coronary artery calcium in the Veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care* **31**: 952-957, 2008
- 17) **Tong PCY, Kong AP, So WY et al:** Interactive effect of retinopathy and macroalbuminuria on all-cause mortality, cardiovascular and renal end points in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* **24**: 741-746, 2007
- 18) **Gimeno-Orna JA, Faure-Nogueras E, Castro-Alonso FJ et al:** Ability of retinopathy to predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* **103**: 1364-1367, 2009
- 19) **Yuyun MF, Adler AI, Wareham NJ:** What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of

cardiovascular disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* **14**: 271–276, 2005

- 20) **Valmadrid CT, Klein R, Moss SE et al**: The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* **160**: 1093–1100, 2000
- 21) **Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd et al**: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* **27**: 2540–2553, 2004
- 22) **Lee TS, MacGregor LC, Fluharty SJ et al**: Differential regulation of protein kinase C and (Na, K)-adenosine triphosphatase activities by elevated glucose levels in retinal capillary endothelial cells. *J Clin Invest* **83**: 90–94, 1989
- 23) **Funatu H, Yamashita H, Ikeda T et al**: Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol* **133**: 537–543, 2002
- 24) **Slolie AK, Klein R, Porta M et al**: Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* **372**: 1385–1393, 2008
- 25) **Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T et al**: Impact olmesartan on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* **55**: 976–982, 2010
- 26) **Kwon HM, Kim BJ, Oh JY et al**: Retinopathy as an indicator of silent brain infarction in asymptomatic hypertensive subjects. *J Neurol Sci* **252**: 159–162, 2007
- 27) **Ikram MK, Witterman JCM, Vingerling JR et al**: Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *J Hypertens* **47**: 189–194, 2006
- 28) **The DECODE Study group**: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* **354**: 617–621, 1999