

Online edition: ISSN 2188-3610 Print edition: ISSN 2188-3602 Received: March 19, 2017 Accepted: May 30, 2017 Published online: June 30, 2017

Original article

A study for evaluating the effect of the intake of meal containing Salacia extract on postprandial hyperglycemia.

Nobuko Kajiwara¹⁾, Ken-ichi Onodera¹⁾, Tomoko Tsuji¹⁾, Yoshikazu Yonei²⁾

- 1) Yoshinoya Holdings Co., LTD, Merchandising Division, Tokyo, Japan
- 2) Anti-Aging Medical Research Center / Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2017; 4 (2): 117-123 (c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文 - 日本語翻訳版)

サラシア属植物エキス配合牛丼の具による食後血糖上昇抑制効果の検証

梶原伸子1)、小野寺健一1)、辻 智子1)、米井嘉一2)

- 1) 株式会社吉野家ホールディングス
- 2) 同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター

抄録

[目的] サラシア属植物エキス(以下サラシアエキス)は食後血糖値上昇抑制作用が報告されている。本研究にはサラシアエキスを含む牛丼(牛丼の具及び白飯)の単回摂取による食後血糖値や血清インスリン値に対する効果を、糖尿病境界域者や空腹時血糖正常高値者を対象とした二重盲検2群間クロスオーバー比較試験により評価した。

[方法] 被験者は 32 名(男性 25 例、女性 7 例)(年齢 45.4 ± 10.1 歳)とし、被験者は無作為に 1 回目に対照食、 2 回目に被験食を摂取する群と 1 回目に被験食、 2 回目に対照食を摂取する群に割付け二重盲検クロスオーバー試験とした。被験食はサラシアエキス(サラシノールとして 0.5 mg)を含む牛丼の具、対照食はサラシアエキスを除いた牛丼の具とし、それぞれ糖負荷食として白飯を合わせて摂取させた。

[結果] 被験食および対照食摂取後の最大血糖値 (Cmax) は被験食群 $149.7 \pm 25.2 \text{ mg/dL}$ 、対照食群 $155.4 \pm 27.5 \text{ mg/dL}$ で、被験食群が有意に低かった (p < 0.01)。血糖曲線下面積 (AUC) は被験食群 $248.6 \pm 48.9 \text{ mg*h/dL}$ 、対照食群 $257.9 \pm 53.9 \text{ mg*h/dL}$ で被験食群が有意に低かった (p = 0.035)。血中インスリンAUC は被験食群が $81.3 \pm 50.6 \mu \text{IU*h/mL}$ 、対照食群 $93.4 \pm 62.2 \mu \text{IU*h/mL}$ で、被験食群が有意に低かった(p < 0.01)。 [結論] サラシアエキス (サラシノール 0.5 mg) を含む牛丼の具を被験食とし、摂取後血糖値およびインスリン値を検証したところ、食後血糖値上昇抑制効果およびインスリン分泌低減効果を認めた。被験食品は血糖値が高めの人の食事として有用である可能性が示唆された。

連絡先:梶原伸子 株式会社吉野家ホールディングスグループ商品本部 TEL:03-5651-8779 FAX:03-5651-8778 e-mail:n.kajiwara@ysn.yoshinoya.com **KEY WORDS:** 食後血糖値、食後インスリン値、インスリン抵抗性、サラシア、サラシノール

はじめに

糖尿病有病者数は生活習慣と社会環境の変化に伴って急速に増加している。2015年国民健康・栄養調査では糖尿病が強く疑われる人は、特に男性で増加し、平成18年以降で最多の19.5%となった。糖尿病は発症すると治癒は困難であり、進行すると網膜症・腎症・神経障害などの合併症を引き起こし、末期には失明や透析治療が必要となる。我が国におけるこれらの患者に要する医療費は増加の一途をたどり、国家財政を圧迫することが懸念されている。このような状況を踏まえ、国家レベルでの予防対策が求められている。

糖尿病の予備軍の多くは、メタボリックシンドロームと診断される段階を経て発症する。メタボリックシンドロームは、「内臓脂肪症候群」と呼ばれ、腸周囲または腹腔内に内臓脂肪の蓄積が起こり、軽度の高血圧や高血糖、高脂血症などが重複した状態にある。蓄積した内臓脂肪組織は、各種アディポサイトカインを分泌し、それらが代謝異常を引き起こす一因となる。例えば肥大化した脂肪細胞から分泌される腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor- α : TNF- α)はインスリン抵抗性を誘導し、インスリンによる血糖のクリアランスが不十分となる結果、食後高血糖が続くこととなる。日本人は欧米人に比べて元々インスリン分泌能が低い上に、近年は食・生活習慣の欧米化による「内臓脂肪症候群」の増加が著しいため、インスリン抵抗性を伴う2型糖尿病の増加が深刻な問題となっている。1)。

日本人の糖尿病患者の大部分を占める2型糖尿病の対策として、肥満予防、適度な運動に加えて血糖値管理が重要であることから食後血糖上昇抑制作用のある機能性食品の活用が有効であると考えられる。

米井らは、吉野家冷凍牛丼の具を白飯とともに摂取した場合に、白飯のみを摂取した場合に比較して、有意に食後血糖値の上昇を抑制する事を見出し報告している²⁾。今回は機能性成分として食後血糖値上昇抑制作用があるとされるサラシア属植物エキス(以下サラシアエキス)を配合し、食後血糖値の上昇抑制効果を増強した新規な機能性食品を開発した。本研究においては、上記新規機能性食品の単回摂取における食後血糖値や血清インスリン値に対する効果を評価した。

材料と方法

1 対象

試験計画は上尾甦生病院倫理審査委員会によって承認され(UMIN登録番号 UMIN000022283)、ヘルシンキ宣言

に基づき実施された。試験対象者は20歳以上65歳未満の男女で空腹時血糖値が100 mg/dL~125 mg/dLの者32名(男性25例、女性7例、年齢45.4±10.1歳)とした。さらに通常の飲酒量が1日当たりアルコール摂取量20g以下の者、治療を目的とした通院、投薬をしていない者、現在食事制限をしていない者、重篤な肝障害、腎疾患、心疾患、脳血管疾患、臓器傷害、アレルギー疾患に罹患していない者とし、妊娠中又は妊娠している可能性のある者、及び授乳中の者のほか、試験統括責任医師が適切でないと判断した者は除外した。

試験対象者には本試験内容、方法などに関する十分な説明を行い、文書によるインフォームド・コンセントを取り 交わした。

2 試験食

サラシアエキスはサラシア・レティキュラータ(Salacia reticulata)の幹の熱水抽出物を用いた。被験食は、サラシアエキスを1.7%塩化カリウム水溶液に溶解した後、牛丼のタレと混合し、それを用いて玉葱、牛肉を加熱、混合する工程から成る製造方法により調製した牛丼の具である。サラシアエキスの1食あたりの量は、サラシノールとして0.5 mg/食となるよう製造した。対照食はサラシアエキスの添加せずに上記と同様の工程で製造した牛丼の具とした。

これらの試験食は、ともに冷凍(-18°C以下)で安定な冷凍食品であり、試験時に所定の方法により加熱して使用した。糖負荷食として無菌化包装米飯(マルちゃんあったかごはん250g/東洋水産、東京)を用い、被験食及び対照食は、丼に入れた糖負荷食の上に盛り付けて摂取させた。

Table 1,2 に各試験食品(被験食、対照食、糖負荷食)の材料組成および栄養成分を示す。

3 試験方法

被験者は無作為に1回目に対照食、2回目に被験食を摂取する群と1回目に被験食、2回目に対照食を摂取する群に割付け二重盲検クロスオーバー試験とした。2回の摂取の間は1週間の間隔を空けた。被験者は前日21時までに来院し、指定食を食べさせた以降は水以外絶食とした。翌朝採血した後、試験食およびミネラル水(280 mL)を摂取させた。摂取の速さを一定にするために一口あたり20回咀嚼するよう指導し、約8分で全量摂取した。試験食摂取開始時から計時して30分、45分、60分、90分、120分後に採血し、血糖値とインスリン値を測定した。また台形法にて摂取前から摂取2時間後までの曲線下面積(area under curve: AUC)を算出した。摂取前と120分後で理学検査、血液検査、尿検査、問診を行い、安全性を確認した。

4 統計解析

測定値はすべて平均 ± 標準偏差で示した。採血の各検査ポイントの実測値について対応のある t 検定により比較検定した。またそれぞれの被験者の摂取前血糖値のばらつきの影響を除外するために試験食摂取後の各時点の血糖値から摂取前の血糖値を差し引いた変化量についても解析した。

全被験者の解析とともにインスリン抵抗性指数 (homeostasis model assessment insulin resistance: HOMA-R) 値が1回目検査、2回目検査のどちらかが1.73 以上の者と2回検査ともに1.73 未満の者で分類し、血糖値とインスリン値について解析した。

統計解析は SPSS StatisticsVer 22.0 (日本アイ・ビー・エム株式会社、東京)を使用し、両側検定で危険率 5% 未満を有意差ありとした。

結果

被験者は32名で全員が試験を完遂し、統計解析対象とした。 被験者の分類を *Table 3* に示す。

血糖値に対する影響

被験食あるいは対照食を糖負荷食に合わせて摂取したときの血糖値の経時変化 (Fig. 1) とその曲線下面積 (AUC) 及び到達した最高血糖値 (Cmax) の結果を (Table 4) に示した。

全被験者を対象にした解析では、Cmax は、対照食群が 155.4 ± 27.5 mg/dL、被験食群が 149.7 ± 25.2 mg/dLであり、被験食群で有意に最高血糖値が抑制された(p < 0.01)。また、経時変化は、摂取後 120 分の被験食群の血糖値(106.3 ± 23.3 mg/dL)は対照食群(114.1 ± 30.3 mg/dL)と比して有意に低かった(p < 0.05)。また各測定ポイントにおける摂取開始時に対する変化量は、60 分後(対照食群 33.8 ± 37.0 、被験食群 24.8 ± 37.5)及び 120 分後(対照食群 11.0 ± 27.1 、被験食群 23.8 ± 23.8)において有意に被験食群が低かった(p = 0.03, p = 0.01)。

これらの経時曲線から求めた AUC は、被験食群は、248.6 \pm 48.9 mg*h/dLであるのに対し対照食群が 257.9 \pm 53.9 mg*h/dLであり、有意に被験食群が低かった(p=0.035)。

次にインスリン抵抗性の指標のひとつである HOMA-R が

1.73 以上の被験者(n=25)において、同様の解析を行った。 血糖値の経時変化では、被験食摂取 60 分後の血糖値(126.7 ± 42.4 mg/dL)及び摂取 120 分後の血糖値(103.0 ± 18.9 mg/dL)が対照食のそれぞれ(138.7 ± 41.5 mg/dL及び 113.2 ± 30.6 mg/dL)に比して有意に低く(p<0.01,p<0.01)、AUC は対照食群(257.7 ± 57.8 mg*h/dL)に対し被験食群(245.9 ± 52.5 mg*h/dL)が、有意に低く、Cmax も同様に被験食群で有意に低下が見られた(p<0.01)。

HOMA-R が 1.73 よりも低い被験者では、血糖値の経時的推移、AUC、Cmax のいずれも、対照食群と比べて有意な差を認めなかった。

Table 1. Food consumption in test meal.

	Placebo	Salacia
g	65	65
g	30	30
g	40	20
g	-	20
	g g	g 65 g 30 g 40

Table 2. Food nutrients in test meal.

		Placebo	Salacia	Rice
Energy	kcal	320	254	358
Protein	g	12.4	13.8	5.3
Lipid	g	26.7	18.8	1.0
Carbohydrate	g	7.4	7.3	81.9
Sodium	mg	936	763	0-20

Table 3. Subjects information.

Subjects	All subjects (n = 32)	HOMA-R \ge 1.73 (n = 25)	HOMA-R < 1.73 (n = 7)
Age (years)	45.4 ± 10.1	44.1 ± 10.8	50.0 ± 4.6
Hight (cm)	170.0 ± 9.1	168.7 ± 8.2	174.7 ± 11.0
Weight (kg)	75.1 ± 12.8	75.9 ± 14.2	727 ± 8.6

Date are expressed as mean ± SD. HOMA-R, homeostasis model assessment insulin resistances; SD, standard deviation.

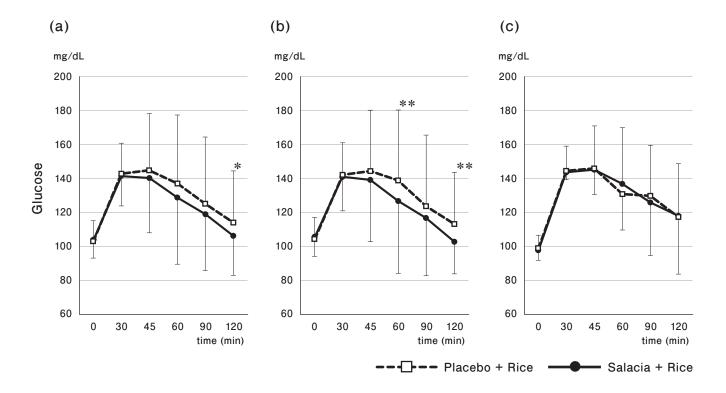


Fig. 1. Postprandial blood glucose changes.

a) All subjects (n = 32), b) HOMA-R ≥ 1.73 (n = 25), c) HOMA-R < 1.73 (n = 7). Date are expressed as mean \pm SD. * p < 0.05, ** p < 0.01 vs. Salacia + Rice by a paired t-test. HOMA-R, homeostasis model assessment insulin resistances; SD, standard deviation.

Table 4. AUC, Cmax of the blood glucose curve.

Subjects		All subjects (n = 32)	HOMA-R ≥ 1.73 (n = 25)	HOMA-R < 1.73 (n = 7)
Blood glucose AUC (mg*h/dL)	Placebo + Rice Salacia + Rice	257.9 ± 53.9 $248.6 \pm 48.9*$	257.7 ± 57.8 $245.9 \pm 52.5*$	258.5 ± 41.1 258.3 ± 34.0
Blood glucose Cmax (mg/dL)	Placebo + Rice Salacia + Rice	155.4 ± 27.5 149.7 ± 25.2**	155.2 ± 29.4 148.5 ± 27.5**	156.0 ± 21.2 153.7 ± 14.9

Date are expressed as mean \pm SD. * p < 0.05, ** p < 0.01 vs. Placebo + Rice by a paired t-test. AUC, area under curve; Cmax, maximum concentration; HOMA-R, homeostasis model assessment insulin resistances; SD, standard deviation.

血中インスリン濃度への影響

被験食あるいは対照食を糖負荷食にのせて摂取したときの血中インスリン値の経時変化を Fig. 2 に、その AUC と最高血中インスリン濃度を Table 5 に示した。

全被験者(n=32)を対象にした解析では、被験食摂取 60 分後、90 分後、120 分後の血中インスリン値 48.2 \pm 33.5 μ IU/mL、42.0 \pm 36.2 μ IU/mL、37.3 \pm 35.4 μ IU/mL は対照食のそれぞれ 55.2 \pm 40.2 μ IU/mL、50.6 \pm 41.0 μ IU/mL、52.3 \pm 53.1 μ IU/mL と比して有意に低かった(各々p<0.05)。これらの AUC は、対照食群が93.4 \pm 62.2 μ IU*h/mL に対し、被験食群が81.3 \pm 50.6 μ IU*h/mL となり、有意に被験食群が低く (p<0.01)、インスリンの血中への分泌量は被験食群において低減されていた。Cmax は両群で有意な差は認められなかった。

同様の解析を、HOMA-R が 1.73 以上の者(n=25)で行った結果、被験食摂取 60 分後、90 分後、120 分後のインスリン値 52.4 ± 34.3 µIU/mL、 47.7 ± 38.8 µIU/mL、 41.5 ± 38.6 µIU/mL は対照食のそれぞれ 61.3 ± 42.2 µIU/mL、 56.8 ± 44.3 µIU/mL、 60.2 ± 57.6 µIU/mL と比して有意に低かった。また AUC も同様に有意に低下していた (p<0.05)。Cmax は両群で有意な差は認められなかった。

HOMA-R が 1.73 未満の者ではインスリン値の経時的推移、AUC、Cmax のいずれも、対照食群と比べて有意な差を認めなかった。

血液生化学検査他

血液検査項目では群間比較で、摂取 120 分後の中性脂肪 (TG; p=0.023)、クレアチニンの値(p<0.001)に有意 差が認められたが、いずれも生理的変動の範囲内と判断された。尿定性項目では有意差は認められなかった。

有害事象は試験食品による因果関係が認められるものは なかった。血圧・体温の測定値においても、急激な変動や 異常値はみられず、安全性に問題は無かった。

考察

増加の一途をたどる糖尿病患者の数を食い止めるための 手段として、予備軍の段階での食生活の改善は有効な手段 である。しかしながら現代人の食生活における外食や中食 の占める割合は高まり続けており、食後血糖値の上昇を抑 制できるメニューを内食できる環境にある人は極めて少な いのが現状である。

一方、食事とともに摂取する事で血糖値の上昇を穏やかにする事を標榜したサプリメントや飲料は知られているが、これらは砂糖水や米飯単独での糖負荷試験で血糖値上昇抑制効果を確認したとしている^{3,4}。実際の食生活で起こるような、食物が複合的に消化管内に存在する環境下での有効性を示したものはほとんどない。沼尾らは食後血糖上昇を抑制する効果のある食品を利用しても日常の食事の

中ではその効果を再現することは難しいことを報告している⁵。

すでに米井らが報告したとおり牛丼の事例においては、米飯のみで上昇する食後血糖値を牛丼の具を同時摂取する事で有意に抑制できる事を確認しており、さらに牛丼の具を構成する食品成分のうち何が機能の主体であるかを試験した結果、牛肉に起因することが明らかにされているの。これは、牛肉のたんぱく質由来のペプチドによるインクレチン分泌刺激を介したインスリン分泌促進作用が関与していると考えられる。

今回の被験食品は、さらに血糖値の上昇を抑制することが知られている機能性成分サラシアエキスを配合し、非配合の対照食(参考文献2で用いた被験食に相当する)に対して機能を強化したものである。この対照食の栄養成分はいずれも2015年度版の日本人の栄養摂取基準に適合している。被験食については、サラシアエキスの溶解・配合に際し、タレの分量のみ対照食より減少し、その結果として被験食は減塩(18%)、減脂質(30%)となっている。

著者らは、上記の塩分含量と脂質含量の差が、本試験のような単回摂取時の摂取後0~2時間以内の血糖値に影響を及ぼす事は無いと判断し、本試験の食後血糖値上昇抑制効果は、機能性関与成分であるサラシアエキスによるものと考えている。一方、長期に渡り脂肪を過剰摂取した場合は、脂肪組織や筋肉、肝臓への脂肪蓄積を起こし、二次的な影響としてインスリン抵抗性を発症させることが知られている。 脂肪酸の種類にもよるが、脂質を減らして肥満を予防する事は、長期的にはインスリン抵抗性を改善する方向に働くと考えられている。また、高血糖は、高血圧を発症しやすいことから、高血圧を予防する意味において減塩は有効であると考えられる。尚、これらのタレの量の違いとサラシア添加による試験食の味や外観への影響はほとんど無く、対照食と被験食の違いを感じた被験者はいなかった。

サラシア属植物はインドやスリランカなどの亜熱帯地域に自生しているデチンムル科の木本植物であり、3000年以上前から糖尿病予防に役立つことが知られていた。幹の熱水抽出物はわが国においても健康食品の成分としてすでに市販されている。Yoshikawaらはサラシアエキスの血糖上昇抑制作用の活性成分はチオ糖類のサラシノールであり、二糖類を単糖に分解する α -グルコシダーゼの働きを阻害することを報告している 7 。

今回行った試験において、被験食を摂取することで糖負荷後60分、120分の血糖上昇が有意に抑制され、また血糖AUCも有意に低下した。インスリン値についても糖負荷後60分、90分、120分でそれぞれ有意な上昇抑制効果が認められ、インスリンAUCも有意に低下した。以上の結果は、サラシアエキス配合牛丼の具の摂取により、米飯の消化分解が抑制され、食後血糖値の上昇が緩和された結果、インスリン分泌が節約されたと考えられる。

日本人は一般にインスリンの分泌能が欧米人より低いといわれている。正常耐糖能の段階ですでにインスリン分泌

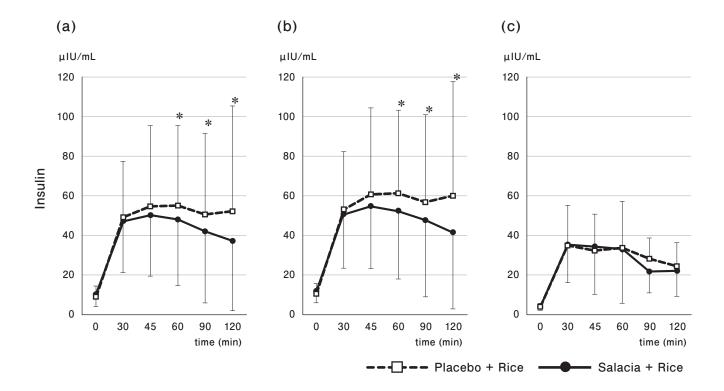


Fig. 2. Postprandial insulin changes.

a) All subjects (n = 32), b) HOMA-R \ge 1.73 (n = 25), c) HOMA-R < 1.73 (n = 7). Date are expressed as mean \pm SD. * p < 0.05, vs. Salacia + Rice by a paired t-test. HOMA-R, homeostasis model assessment insulin resistances; SD, standard deviation.

Table 5. AUC, Cmax of the insulin curve.

Subjects		All subjects (n = 32)	HOMA-R ≥ 1.73 (n = 25)	HOMA-R < 1.73 (n = 7)
Insulin AUC (μIU*h/ml)	Placebo + Rice Salacia + Rice	93.4 ± 62.2 81.3 ± 50.6**	104.2 ± 65.2 $89.6 \pm 52.3^*$	54.8 ± 27.4 51.4 ± 31.1
Insulin Cmax (μIU/ml)	Placebo + Rice Salacia + Rice	73.5 ± 53.7 63.7 ± 40.3	82.4 ± 57.0 70.3 ± 41.7	41.6 ± 19.7 39.9 ± 25.0

Date are expressed as mean \pm SD. * p < 0.05, ** p < 0.01 vs. Placebo + Rice by a paired t-test. AUC, area under curve; Cmax, maximum concentration; HOMA-R, homeostasis model assessment insulin resistances; SD, standard deviation.

が低下しており、ここにインスリン抵抗性が加わって、糖尿病を発症しやすいことが知られている。老松らはインスリン抵抗性を有することの多い本態性高血圧症例でインスリン抵抗性を最も鋭敏に反映し、かつ、日常臨床上で簡便に応用し得る指標を検討し、 ${
m HOMA}$ 指数(空腹時血糖値×空腹時血漿インスリン値 / 403)1.73 がインスリン抵抗性陽性のカットオフ値となることを見出した ${
m 8}$)。

実際に今回の被験者32名のうち2回の摂取のいずれかでもインスリン抵抗性の目安であるHOMA-R1.73以上を示した被験者は25名であり、境界域、空腹時血糖正常高値にあっても多くの者が既にインスリン抵抗性陽性であることが示された。インスリン抵抗性があると食後高血糖が生じやすく、糖尿病への移行率が高まる他、非糖尿病域にあっても食後高血糖は大血管疾患の独立した危険因子である9,100。

本研究において、被験者を HOMA-R 1.73以上、1.73 未満の集団に分け層別解析を行った結果、インスリン抵抗性を有するとされる HOMA-R1.73以上の集団では、対照食群に比して被験食群で血糖値の上昇が抑制され、摂取 60分後(p=0.009)、摂取 120分後(p=0.008)に強い有意差が認められ、被験者全体の場合と比較してその抑制効果はより顕著であった。

一方 HOMA-R1.73 未満の層では被験食群は対照食群と 差がなく、正常範囲にある血糖値を下げすぎないことから、 食品としての安全性が高いといえる。

結論

サラシアエキスを含む牛丼の具を被験食とし、米飯による糖負荷後の血糖値上昇抑制効果を検証したところ、サラシアエキス配合牛丼の具(サラシノール 0.5 mg)は食後血糖値上昇抑制効果を示し、結果としてインスリンの分泌を低減させた。サラシアエキス配合牛丼の具は日常生活の食事にみられるように、米飯とともに摂取する条件下で有効性を示す事から、血糖値が高めの人の食事として有用である可能性が示唆された。

利益相反申告

本研究は吉野家ホールディングスが出資して行われた。

参考文献

- 1) Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2004; 66: S37-43.
- Kawabata A, Yagi M, Ogura M, et al. Glucose level after intake of a bowl of topped with beef. Glycative Stress Res. 2015; 2: 67-71.
- 3) 堀 敏之, 堀 丈夫, 小森美加, 他. 難消化性デキストリン配合 粉末紅茶摂取における食後血糖値への影響および長期摂取時 の安全性. 健康・栄養食品研究. 2005; 8: 27-35.
- 4) 別府秀彦, 松本美富士, 渡邊治夫, 他. 難消化性デキストリン 含有食品「健糖楽茶」のショ糖負荷試験による血糖値上昇抑制効果の検討. 生活衛生. 2009; 53: 153-159.
- 5) 沼尾成晴, 鈴木正成. 特定保健用食品の問題点: 食後血糖値上昇を抑制する茶飲料の日常生活条件下での効果検討とダンベル体操の比較. 日本臨床栄養学雑誌. 2010; 31: 136-143.
- 6) Ogura M, Kubo R, Kobayashi T, et al. Influence of beef bowl (gyudon) materials on postprandial blood glucose. Glycative Stress Res. 2016; 3: 210-221.
- Yoshikawa M, Morikawa T, Matsuda H, et al. Absolute stereostructure of potent α-glucosidase inhibitor, Salacinol, with unique thiosugar sulfonium sulfate inner salt structure from Salacia reticulate. Bioorganic Medicinal Chem. 2002; 10: 1547-1554.
- 8) 老松 寛, 斉藤重幸, 浦 信行, 他. インスリン抵抗性の簡便な 臨床的評価法に関する検討: 本態性高血圧症例での検討. 糖 尿病. 2000; 43: 205-213.

- Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, et al. Postplandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. Atherosclerosis. 1999; 144: 229-235.
- 10) Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. Diabetes Care. 1999; 22: 233-240.