

メタアナリシス論文における評価基準の作成と分析
～糖尿病とレニン・アンジオテンシン系阻害薬の関連～

飯嶋久志,^{*,a} 大澄朋香,^a 小清水敏昌^b

Development and Analyses of Evaluation Criteria for Meta-analysis
—Relationship between Renin-Angiotensin System Inhibitor and Diabetes Mellitus—

Hisashi IIJIMA,^{*,a} Tomoka OSUMI,^a and Toshimasa KOSHIMIZU^b

^aDrug Information Center, Chiba Pharmaceutical Association, 7-1 Chibaminato, Chuo-ku, Chiba 260-0026, Japan, and ^bDepartment of Pharmacy, Juntendo University Urayasu Hospital, 2-2-1 Tomioka, Urayasu, Chiba 279-0021, Japan

(Received March 31, 2010; Accepted May 26, 2010; Published online May 27, 2010)

In recent years, Evidence-based Medicine is practiced in medical care, and meta-analysis is positioned as the highest quality research paper. However, there are no unified criteria to evaluate meta-analysis. Thus, we developed and evaluated objective criteria of meta-analysis paper. Meta-analysis was evaluated from the standpoint of format and quality. Format score was developed based on QUOROM statement. Quality scores were evaluated in each step of meta-analysis. We evaluated meta-analysis for advantageous or adverse effect in the relationship between Renin-angiotensin system (RAS) inhibitor and diabetes mellitus. Research articles either in English or Japanese were searched in PubMed and the Cochrane Library in July 2009. Fifty-five studies were evaluated for format and quality score. Format score was $64.5 \pm 25.3\%$ (Mean \pm S.D.), and quality score was $57.1 \pm 21.6\%$. After plotting each score along the X-Y coordinate, format score was correlated with quality score ($R^2=0.702$, $p<0.001$). In studies with quality score of 70% or higher, RAS inhibitor prevented new-onset diabetes mellitus. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor reduced risk of myocardial infarction, however, angiotensin receptor blockers (ARB) increased the incidence in odds ratio 1.21 (95% CI: 1.04–1.40). We evaluated meta-analysis by format and quality score, and these factors showed correlation. Therefore, assessment of quality score leads to prompt and reliable evaluation of meta-analysis. According to articles evaluated by quality score, RAS inhibitor showed effectiveness on diabetes mellitus. However, careful attention must be given in ARB therapy on patients with myocardial infarction risk.

Key words—meta-analysis; evidence-based medicine; renin-angiotensin system inhibitor; diabetes mellitus

緒 言

現在では EBM (Evidence-based Medicine) の概念が医療に浸透してきており、診療ガイドラインの作成や、医療現場における治療方針の選択に臨床論文が活用されている。AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research), Oxford Centre for Evidence-based Medicine などではエビデンスレベルを研究デザインで分類し、¹⁻⁶⁾ 多くの基準ではメタアナリシスが最も高い研究デザインに位置付けられている。しかし、公表されるメタアナリシス論文

の質については、統一した評価基準がないのが現状である。また、医薬品の効果や副作用などを論文間で検討するには、それぞれの試験方法や結果、患者背景などを比較しなければならないが、各論文の記載様式が整っていないため、研究間での比較が困難となっている。そこで、本研究ではメタアナリシス論文における記載様式と質の評価基準を作成し、この2変量の間をを検証することで、メタアナリシス論文の迅速で客観的な評価方法を検討した。

検討するにあたり、臨床論文は対象疾患やリスクなどに応じて、求めるデータや統計手法が異なるため、一概にメタアナリシス論文の評価基準を検証するのが困難である。よって、本研究ではレニン・アンジオテンシン系阻害薬 (Renin-Angiotensin Sys-

^a社団法人千葉県薬剤師会薬事情報センター、^b順天堂大学医学部附属浦安病院薬剤科

*e-mail: h-ijima@c-yaku.or.jp

tem inhibitor: RAS inhibitor) と糖尿病との関係に関する論文を対象とした。

方 法

1. 対象論文の抽出 RAS inhibitor の糖尿病に及ぼす影響について、メタアナリシス論文を検索した。二次情報は PubMed, the Cochrane Library を使用し、“diabetes AND (angiotensin-converting enzyme inhibitors OR angiotensin-receptor blocker OR Captopril OR Enalapril OR Alacepril OR Delapril OR Cilazapril OR Lisinopril OR Benazepril OR Imidapril OR Temocapril OR Quinapril OR trandolapril OR Perindopril OR Losartan OR Candesartan OR Valsartan OR Telmisartan OR Olmesartan OR Irbesartan)” を keywords とした。対象は 2009 年 7 月までに発行された論文のうち、英語又は日本語を言語とする論文とした。このように検索された論文から、効果あるいは副作用の論文を抽出した。

2. 論文の評価

(1) 記載様式の評価 (Format Score)

メタアナリシス論文の記載様式を評価するため、QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analyses) statement⁷⁾ を改変して Format Score を作成した。QUOROM statement は論文投稿時における項目のチェックを目的としているので、Format Score では質に関する項目 [「目的 (臨床的疑問の明確度)」 (Abstract: Objectives, Introduction), 「研究の特性 (臨床的異質性の評価)」 (Methods: Study characteristics)] を削除し、様式の評価のみを対象にした (Table 1)。

(2) 論文の質の評価 (Quality Score)

メタアナリシスの手順⁸⁾ (「関連研究の検索」, 「論文の選択と質の評価」, 「指標の選択とデータの抽出」, 「統計解析」, 「出版バイアス」) 毎に評価項目を設定した。さらに Format Score で削除した 2 項目を追加し、Quality Score を作成した (Table 2)。

Table 1. Format Score of Meta-analysis

Classification	Heading	Descriptor	Point	Number of articles (n=55)	
1. Title		Containing meta-analysis or systematic review	1	25	
	(1) Format	Structured format	1	37	
	(2) Data sources	Classes of information source	1	31	
	2. Abstract	(3) Review methods	Study characteristics, study design	1	43
		(4) Results	Quantitative findings	1	45
(5) Conclusion		Main results	1	47	
3. Methods	(1) Searching	Databases, other information sources	0.5	43	
		Limitations (period of years, languages, ages <i>etc.</i>)	0.5	35	
	(2) Selection	Defining population, study design <i>etc.</i>	1	52	
	(3) Validity assessment	Masked conditions, quality assessment <i>etc.</i>	1	28	
	(4) Data abstraction	Completed independently, in duplicate	1	23	
4. Results	(5) Quantitative data synthesis	Data analyzing technique	1	41	
	(1) Trial flow	Trial flow of selected article	1	22	
		Intervention duration	0.3	47	
		Trial drugs	0.3	35	
	(2) Study characteristics	Trial dose	0.3	22	
(3) Quantitative data synthesis		Outcome of each trials	1	43	
5. Discussion		Publication bias	0.5	22	
		Study limitation	0.5	28	

Modify of QUOROM statement.⁷⁾

Table 2. Quality Score of Meta-analysis

Heading	Descriptor	Point	Number of articles (n=55)
1. Objectives	Clinical question and characteristic study explicitly	1	49
2. Search of study	Collect every related study	1	39
3. Quality of study	RCT (Randomized Controlled Trial)	1	44
	Double blind method	1	13
4. Data extraction	Completed independently, in duplicate	1	23
5. Statistical analysis	p-value	0.5	44
	95% CI (Confidence Interval)	0.5	40
6. Publication bias		1	10

評価項目のうち「関連研究の検索」(Search of study)については、the Cochrane Collaborationにおけるメタアナリシスの定義に従って関連情報の網羅的収集を評価した。

Format Scoreで削除した「研究の特性(臨床的異質性の評価)」について、QUOROM statementでは具体的に4項目(研究デザイン、被験者の特性、介入の詳細、アウトカムの定義)を示している。Quality Scoreは質を客観的に評価することが目的なので、4項目のうち客観的評価に最も適している研究デザインを対象として、「論文の選択と質の評価」(Quality of study)を評価した。研究デザインについてはJadad Scale及びDelphi Listにて共通に評価されている2項目{ランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial: RCT)、二重盲検法}を評価した。^{9,10)}

「指標の選択とデータの抽出」(Data extraction)については、QUOROM statementに基づいて、複数で独立して抽出しているか否かを評価した。⁷⁾

また、The Cochrane Collaborationの定義では、システマティックレビューのうち統計解析されたものをメタアナリシスとしていることから、「統計解析」(Statistical analysis)については、統合結果による点推定(p値)と区間推定(95%CI)の有無により質を担保した。

「出版バイアス」(Publication bias)については、論文中でファンネルプロット¹¹⁾等により検討し、かつ出版バイアスがないとされるものをカウントした。

さらにFormat Scoreで削除した「目的(臨床的疑問の明確度)」については、臨床的疑問が明確か

否かを評価した(Table 2)。

以上、各Scoreのうち、Table 1, 2のHeadingがそれぞれ1になるようポイントを割り当てた。チェック項目が複数nあるHeadingについては、1項目1/nとしてHeadingの総計が1ポイントとなるようにした。しかし、Quality Scoreによる質の評価については、基となる研究デザインの与える影響が大きいことから、それぞれ1として割り当てた。論文は2名(H. I., T. O.)で独立して評価し、評価結果が異なる場合には各Scoreの基準を再度確認して、両評価者の合意が得られた結果を採用した。

得られた結果は、基準毎全項目に対する百分率を算出し、直線回帰分析により回帰直線を求めた。統計解析はSPSS Statistics 17.0で分析した。

3. 抽出論文とQuality / Format Scoreの評価

Quality Scoreが70%以上と70%未満のメタアナリシスにおいて、論文抽出時にITT(Intention to Treat)解析を評価しているか、及び感度分析が評価されているかを比較し、Quality Scoreの妥当性を評価した。

また、Quality Scoreが70%以上の論文を対象に、統計的有意差が認められたデータを抽出し、RAS inhibitorが与える糖尿病及び合併症への影響について論文を整理した。

結 果

1. 論文の評価

(1) 対象論文

PubMed 63報、the Cochrane Library 2報のメタアナリシス論文(計63報)が検索された。なお、

the Cochrane Library で検索された 2 報については、PubMed にも掲載されていた。

63 報のうち、除外論文 8 報（糖尿病患者以外の論文 1 報，薬物治療以外の論文 2 報，英語あるいは日本語以外の論文 4 報，その他 2 報）を除いた 55 報について、様式及び質を評価した。¹²⁻⁶⁶ なお、英語あるいは日本語以外を言語とする論文には、薬物治療以外の論文 1 報を含む。

(2) メタアナリシス論文における様式と質の評価
対象論文 55 報を 2 名で評価したところ、評価の不一致率は Format Score 11.3% (118/1045 項目)，Quality Score 1.8% (8/440 項目) であった。全項目について評価結果の合意を得たところ、Format Score は $64.5 \pm 25.3\%$ (Mean \pm S.D.)，Quality Score は $57.1 \pm 21.6\%$ であった。Format Score では、「3.(2) 選択 (Selection)」52 報、「2.(5) 結論 (Conclusion)」47 報、「4.(2) 研究の特性：介入期間 (Study characteristics: Intervention duration)」47 報で多くの記載が認められ、記載の少なかった項目は「5. 考察：出版バイアス (Discussion: Publication bias)」22 報、「4.(1) トライアルのフロー (Trial flow)」22 報、「4.(2) 研究の特性：投与量 (Study characteristics: Trial dose)」22 報、「3.(4) データのアブストラクト化 (Data abstraction)」23 報などであった (Table 1)。また、Quality Score では、「1. 目的 (Objectives)」49 報、「3. 研究の質 (RCT) {Quality of study (RCT)}」44 報で多くの記載が認められ、少なかった項目は「6. 出版バイアス (Publication bias)」10 報、「3. 研究の質 (二重盲検法) {Quality of study (Double blind method)}」13 報であった (Table 2)。なお、各データを統計解析しているメタアナリシス論文は、80.0% (44/55 報) であった。

Format Score 及び Quality Score を xy 座標にプロットしたところ、Eq.(1) の回帰直線が求められた (決定係数 $R^2=0.702$) (Fig. 1)。Eq.(1) は分散分析表より $p<0.001$ で有意であり、また、回帰係数も $p<0.001$ と有意性が認められた。

$$y=0.718x+10.814 \quad (1)$$

2. 抽出論文と Quality / Format Score の評価

Quality Score が 70% 以上の論文は 20 報で、このうち 18 報は Format Score でも 70% 以上を認めた。論文抽出に ITT 解析を評価しているメタアナ

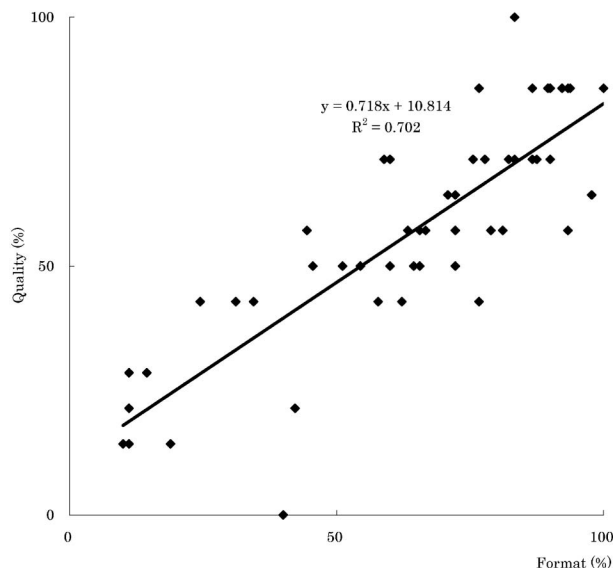


Fig. 1. Quality and Format Analyses of Meta-analysis

リシスは、Quality Score が 70% 以上で 50.0% (10/20 報)，70% 未満では 8.6% (3/35 報) であった。また、感度分析は Quality Score 70% 以上で 85.0% (17/20 報)，70% 未満で 14.3% (5/35 報) であった。

対象論文のうち統計的有意差が認められたデータを抽出したところ、非糖尿病患者に対する RAS inhibitor の効果については、糖尿病発症抑制が 5 報で認められた。これら報告のコントロールはプラセボ 3 報，ほかの降圧薬などが 3 報で、RAS inhibitor は降圧薬と比較しても統計的に糖尿病発症抑制が認められた。

一方、糖尿病患者に対する RAS inhibitor の効果については、腎症発症の有無に限らず腎保護作用が認められた。^{17,21,24,28,34} 腎症非発症者における ACE (Angiotensin Converting Enzyme) 阻害薬と CCB (Calcium Channel Blocker) の比較では、マイクロアルブミン尿あるいはマクロアルブミン尿への移行リスクが、RR (Relative Risk) 0.58 (95% CI : 0.40-0.84) と有意に低下した。³⁰ 糖尿病性腎症合併に対しても、プラセボあるいはアクティブコントロールに対して、アルブミン値あるいはクレアチニン値の改善、腎症の進行抑制が認められた。

循環器系への影響については、ACE 阻害薬で心筋梗塞、冠動脈再建、心血管死亡率の危険率減少効果が認められた。^{14,20,50} しかし、心筋梗塞への RAS inhibitor の効果では ACE 阻害薬でリスク減少が認

Table 3. Relationship of RAS Inhibitor and Diabetes in Meta-analysis

	Outcome		Patient	Intervention	Comparison	References	
DM	New-onset DM	Reduction	Without DM	ACEi/ARB	Placebo, no treatment, or active interventions	17, 21, 24, 28, 34	
	Micro- to normoalbuminuria	Increase	DKD	ACEi/ARB	Placebo or no treatment	25	
	Micro- to macroalbuminuria	Reduction					
	Normo- to microalbuminuria	Reduction	DM without kidney disease	ACEi	Placebo or no treatment	30	
	Normo- to micro- or macroalbuminuria	Reduction					
Renal	Reduction of albuminuria	$p=0.001$	With and without DM	ACEi/ARB	Active interventions	29	
	Doubling of serum creatinine	Reduction	Diabetic nephropathy	ACEi/ARB	Placebo or no treatment	12	
		Reduction	DKD	ACEi/ARB	Placebo or no treatment	25	
	Reduction of serum creatinine	$p=0.01$	With and without DM	ACEi/ARB	Active interventions	29	
	End-stage renal disease	Reduction	DKD	ACEi/ARB	Placebo or no treatment	25	
		Reduction	DM	ARB	Placebo	45	
		Reduction	With and without DM	ACEi/ARB	Active interventions	29	
		Reduction	Diabetic nephropathy	ARB	Placebo or no treatment	12	
	Cardiovascular	Myocardial Infarction	Reduction	DM without left ventricular systolic dysfunction or clinical evidence of heart failure	ACEi	Placebo	14
			Reduction	DM	ACEi	CCB	50
Increase		Hypertensive, coronary artery disease or diabetic nephropathy	ARB	Amlodipine	20		
Need for invasive coronary revascularization		Reduction	DM without left ventricular systolic dysfunction or clinical evidence of heart failure	ACEi	Placebo	14	
Cardiovascular mortality		Reduction	DM without left ventricular systolic dysfunction or clinical evidence of heart failure	ACEi	Placebo	14	
Cough	Increase	DKD	ACEi	Placebo or no treatment	25		
	Increase	DM without kidney disease	ACEi	Placebo or no treatment	30		
	Increase	DKD	ARB	Placebo or no treatment	25		
All-cause mortality	Reduction	DKD	ACEi	Placebo or no treatment	25		

DM: Diabetes Mellitus, DKD: Diabetic Kidney Disease, CCB: Calcium Channel Blocker. Follow up: 12) 12–60 months, 14) at least 12 months, 17) at least 12 months, 20) 24–66 months, 24) 12–96 months, 25) at least 6 months, 28) 24–324 months, 29) 50.4 months (Mean), 30) 6–72 months, 34) 44.4–57.6 months (Mean), 45) at least 12 months, 50) at least 24 months.

められたが, ARB では Amlodipine に対して OR (Odds Ratio) 1.21 (1.04–1.40) とリスクが増加した。²⁰⁾

咳の副作用については, ACE 阻害薬及び ARB

ともにリスクが増加した (Table 3)。^{25,30)}

考 察

1. 論文の評価 記載様式の各項目を比較する

と、「3.(2)選択」、「2.(5)結論」、「4.(2)研究の特性：介入期間」などのように、論文の作成に必須の基本事項では多くの記載が認められたが、「5.考察：出版バイアス」、「4.(1)トライアルのフロー」、「4.(2)研究の特性：投与量」、「3.(4)データのアブストラクト化」などの記載状況は低い傾向にあった。Maclure と Schneeweiss⁶⁷⁾ は疫学研究におけるバイアスに関連する 11 の仮説モデルを示しており、そのうち 10 モデルは Format Score で確認が可能であった。しかし、この 10 モデルのうち、データの扱いに基づくバイアス、及び出版バイアスについては、本調査で記載率が低かった。このうち前者については、複数の研究者が独立して作業することで、その頻度を最小限に留めることが可能であるが、多くのメタアナリシス論文ではそれが確認できない状況にある。また、出版バイアスについては、ファンネルプロット¹¹⁾で確認することができるにもかかわらず、確認しているのはわずか 40.0% (22/55 報) であった。これら 2 項目を研究に組み込むことは不可能ではないことから、今後は多くのメタアナリシス研究で実行されることが望まれる。また、研究結果を臨床現場で、実際に使用する場合には、その論文の投与量についての記述が必要となってくる。本研究で対象となった論文では、用量の確認ができるものは 40.0% (22/55 報) のみであった。臨床研究は実際に使用される用量で試験されなければ、その結果を臨床現場に反映することは困難である。メタアナリシスの中に不適切な投与量があったとすれば、バイアスの原因となり得ることから、臨床現場で活用できるメタアナリシス論文の作成が望まれる。

また、PubMed において“Meta-Analysis”で制限をかけて検索したところ、複数の研究データを統計解析していない論文も抽出された。the Cochrane Collaboration ではメタアナリシスとシステマティックレビューを区別しているが、PubMed では同一に扱っている。本来ならばこれらは区別されるべきものであるが、既に登録してある論文を修正するには、多大な労力と時間を要することから、現実には困難と思われる。

バイアスは大きく選択バイアス、情報バイアス、交絡に分類することができるが、⁶⁸⁾メタアナリシス論文上では個々の研究に関するバイアスの確認が困難である。臨床試験の評価基準では多くの評価方法

が報告されているが、本調査では Jadad Scale⁹⁾ 及び Delphi List¹⁰⁾ にて共通に評価されている RCT と二重盲検法を評価した。その結果、RCT 論文の採用率は高かったが、二重盲検比較試験に基づくメタアナリシスは 23.6% (13/55 報) のみであった。メタアナリシス論文の質を上げるには、基となる臨床試験の質が上がらなくてはならないが、二重盲検化については科学性が担保される反面、倫理的な問題も指摘されている。⁶⁹⁾ これら問題の解決が臨床試験の質向上につながると考えられる。

QUOROM ではメタアナリシス論文の質を担保するため、QUOROM statement により投稿時における 18 の記載項目を示している。しかし、メタアナリシス論文を評価するためには記載項目だけではなく、論文の質も評価しなければならない。総合的にメタアナリシスを評価するには、これらすべての項目を確認する必要があるが、多くの論文についてすべての項目を確認するとなると、多大な時間を要する。医療現場では、ときに早急な治療方針の決断を迫られることも想定される。そこで、本研究では記載様式と質の相関性を確認し、一定の項目のみの確認で一定基準を満たすと考えた。その結果、記載様式と質のスコア化による直線回帰分析により、求められた回帰直線 $y=0.718x+10.814$ は $R^2=0.702$ と高い精度が認められた。このことから、最も重要とされる論文の質を評価することで、相関して記載様式の確認も取れる結果となった。

2. 抽出論文と Quality / Format Score の評価

本評価基準を基にメタアナリシス論文を評価したところ、Quality Score が 70% 以上の論文は 20 報あり、そのうち 90% (18/20 報) は Format Score でも 70% 以上であった。これら論文では Quality Score が 70% 未満の論文と比較して、ITT 解析及び感度分析を評価している割合が高かった。よって、Quality Score における 8 項目の確認が、迅速なメタアナリシスの評価につながると考えられる。しかし、本基準ですべての項目を一律に 1 又は 0 としスコア化した。論文全体の評価を考えるならば、各項目の必要性を考慮した重み付けがより客観的な評価につながると考える。本スコアをより実情にあった評価とするためには、更なる改良が今後の検討課題として必要と考える。

Quality Score から抽出されたメタアナリシスで

は、RAS inhibitor の糖尿病発症抑制作用、糖尿病患者に対する腎保護作用が認められた。高血圧治療の目的は、心血管病の発症や進展等を予防することであり、⁷⁰⁾ さらに糖尿病患者では血圧管理が合併症の予後に影響を及ぼすことも踏まえると、RAS inhibitor のメタボリックシンドローム患者への投与の有用性が期待できる。しかし、糖尿病患者に対する ACE 阻害薬投与では心筋梗塞のリスク減少が認められた一方で、ARB では Amlodipine に対して OR 1.21 (1.04-1.40) とリスク増大が報告されている。糖尿病患者に限定しない試験においては、ARB と心筋梗塞の関連に意見が分かれているところであるが、^{33,71)} 糖尿病患者に ARB を投与する際には、心筋梗塞の危険因子を確認し、慎重な投与が求められる。

近年では医療の中で EBM が主流となっており、診療ガイドラインや医療現場における治療方針の決定でも、メタアナリシス論文が活用されている。多くの基準でメタアナリシス論文は、最もエビデンスレベルの高い研究と位置付けられているが、本評価基準ではその質や記載様式に差が認められた。また、論文の質と記載様式には相関性が認められたことから、迅速で的確なメタアナリシス論の評価のためには、各論文の客観的評価が求められる。

REFERENCES

- 1) Harbour R., Miller J., *BMJ*, **323**, 334-336 (2001).
- 2) U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR Publication No. 92-0023, 1993.
- 3) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Methodology Review Group, Report on the Review of the Method of Grading Guideline Recommendations, 1999.
- 4) Public Health Agency of Canada, The Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/clinique-clinique/pdf/ovr3e.pdf>, cited 1 July, 2010.
- 5) U.S. Department of Health and Human Services, Translating Evidence into Recommendations: <http://www.ahrq.gov/about/annualmtg08/090808slides/Miller.htm>, cited 22 July, 2010.
- 6) Fukui T., Yoshida M., Yamaguchi N., "Minds Clinical Practice Guideline 2007," Igaku-Shoin Ltd., Tokyo, 2007.
- 7) Moher D., Cook D. J., Eastwood S., Olkin I., Rennie D., Stroup D. F., *Lancet*, **354**, 1896-1900 (1999).
- 8) Hashiguchi M., Mochizuki M., *Pharmaceuticals Monthly*, **48**, 1195-1200 (2006).
- 9) Moher D., Jadad A. R., Nichol G., Penman M., Tugwell P., Walsh S., *Control. Clin. Trials*, **16**, 62-73 (1995).
- 10) Verhagen A.P., Vet H. C., Bie R. A., Kessels A. G., Boers M., Bouter L. M., Knipschild P. G., *J. Clin. Epidemiol.*, **51**, 1235-1241 (1998).
- 11) Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C., *BMJ*, **315**, 629-634 (1997).
- 12) Sarafidis P. A., Stafylas P. C., Kanaki A. I., Lasaridis A. N., *Am. J. Hypertens.*, **21**, 922-929 (2008).
- 13) Lang C. D., Arora R. R., Saha S. A., Molnar J., *J. Cardiometab Syndr.*, **3**, 45-52 (2008).
- 14) Saha S. A., Molnar J., Arora R. R., *Diabetes Obes. Metab.*, **10**, 41-52 (2008).
- 15) Matchar D. B., McCrory D. C., Orlando L. A., Patel M. R., Patel U. D., Patwardhan M. B., Powers B., Samsa G. P., Gray R. N., *Ann. Intern. Med.*, **148**, 16-29 (2008).
- 16) Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J. F., *Ann. Intern. Med.*, **148**, 30-48 (2008).
- 17) Saha S. A., Molnar J., Arora R. R., *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **12**, 192-204 (2007).
- 18) Féghali R. E., Nisse-Durgeat S., Asmar R., *Vasc. Health Risk Manag.*, **3**, 165-171 (2007).
- 19) Kuti E. L., Baker W. L., White C. M., *Curr. Med. Res. Opin.*, **23**, 1239-1244 (2007).
- 20) Wang J. G., Li Y., Franklin S. S., Safar M., *Hypertension*, **50**, 181-188 (2007).
- 21) Andraws R., Brown D. L., *Am. J. Cardiol.*, **99**, 1006-1012 (2007).
- 22) Jennings D. L., Kalus J. S., Coleman C. I., Manierski C., Yee J., *Diabet. Med.*, **24**, 486-493 (2007).
- 23) Elliott W. J., Meyer P. M., *Lancet*, **369**, 201-207 (2007).
- 24) Alkhenizan A. H., Alswes M. A., *Saudi Med. J.*, **28**, 91-95 (2007).
- 25) Strippoli G. F., Bonifati C., Craig M.,

- Navaneethan S. D., Craig J. C., *Cochrane Database Syst. Rev.*, **18**, CD006257 (2006).
- 26) Wagstaff A. J., *Drugs*, **66**, 1881–1901 (2006).
- 27) Wang J. G., Staessen J. A., Li Y., Van Bortel L. M., Nawrot T., Fagard R., Messerli F. H., Safar M., *Stroke*, **37**, 1933–1940 (2006).
- 28) Danchin N., Cucherat M., Thuillez C., Durand E., Kadri Z., Steg P. G., *Arch. Intern. Med.*, **166**, 787–796 (2006).
- 29) Casas J. P., Chua W., Loukogeorgakis S., Vallance P., Smeeth L., Hingorani A. D., MacAllister R. J., *Lancet*, **366**, 2026–2033 (2005).
- 30) Strippoli G. F., Craig M., Craig J. C., *Cochrane Database Syst. Rev.*, **19**, CD004136 (2005).
- 31) McDonald M. A., Simpson S. H., Ezekowitz J. A., Gyenes G., Tsuyuki R. T., *BMJ*, **331**, 873 (2005).
- 32) Mason J. M., Dickinson H. O., Nicolson D. J., Campbell F., Ford G. A., Williams B., *J. Hypertens.*, **23**, 1777–1781 (2005).
- 33) Abuissa H., Jones P. G., Marso S. P., O’Keefe J. H. Jr., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **46**, 821–826 (2005).
- 34) Cheung B. M., Cheung G. T., Lauder I. J., Lau C. P., Kumana C. R., *J. Hum. Hypertens.*, **20**, 37–43 (2006).
- 35) Abuissa H., Bel D. S., O’keefe J. H. Jr., *Curr. Med. Res. Opin.*, **21**, 1107–1114 (2005).
- 36) Turnbull F., Neal B., Algert C., Chalmers J., Chapman N., Cutler J., Woodward M., MacMahon S., *Arch. Intern. Med.*, **165**, 1410–1419 (2005).
- 37) Ng D. P., Tai B. C., Koh D., Tan K. W., Chia K. S., *Diabetologia*, **48**, 1008–1016 (2005).
- 38) Scheen A. J., *Diabetes Metab.*, **30**, 487–496 (2004).
- 39) Boos C. J., *Med. Sci. Monit.*, **10**, SR23–28 (2004).
- 40) Madrid A. H., Peng J., Zamora J., Marín I., Bernal E., Escobar C., Muños-Tinoco C., Rebollo J. M., Moro C., *Pacing Clin. Electrophysiol.*, **27**, 1405–1410 (2004).
- 41) Brewster L. M., van Montfrans G. A., Kleijnen J., *Ann. Intern. Med.*, **141**, 614–627 (2004).
- 42) Fuchs F. D., *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, **2**, 771–775 (2004).
- 43) Wascher T. C., *Atheroscler. Suppl.*, **4**, 11–16 (2003).
- 44) Grossman E., Messerli F. H., *Am. J. Med.*, **116**, 44–49 (2004).
- 45) Siebenhofer A., Plank J., Horvath K., Berghold A., Sutton A. J., Sommer R., Pieber T. R., *Diabet. Med.*, **21**, 18–25 (2004).
- 46) Hamilton R. A., Kane M. P., Demers J., *Pharmacotherapy*, **23**, 909–915 (2003).
- 47) Shekelle P. G., Rich M. W., Morton S. C., Atkinson C. S., Tu W., Maglione M., Rhodes S., Barrett M., Fonarow G. C., Greenberg B., Heidenreich P. A., Knabel T., Konstam M. A., Steimle A., Warner Stevenson L., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **41**, 1529–1538 (2003).
- 48) Vijan S., Hayward R. A., *Ann. Intern. Med.*, **138**, 593–602 (2003).
- 49) Yusuf S., *Am. J. Cardiol.*, **89**, 18A–25A (2002).
- 50) Opie L. H., Schall R., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **39**, 315–322 (2002).
- 51) ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group, *Ann. Intern. Med.*, **135**, S–21 (2001).
- 52) Jafar T. H., Schmid C. H., Landa M., Giatras I., Toto R., Remuzzi G., Maschio G., Brenner B. M., Kamper A., Zucchelli P., Becker G., Himmelmann A., Bannister K., Landais P., Shahinfar S., Jong P. E., Zeeuw D., Lau J., Levey A. S., *Ann. Intern. Med.*, **135**, 73–87 (2001).
- 53) ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group, *Ann. Intern. Med.*, **134**, 370–379 (2001).
- 54) Ruilope L., *Heart*, **84** (Suppl. 1), i32–34 (2000).
- 55) Chaturvedi N., *Heart*, **84** (Suppl. 1), i29–31 (2000).
- 56) Pahor M., Psaty B. M., Alderman M. H., Aplegate W. B., Williamson J. D., Furberg C. D., *Diabetes Care*, **23**, 888–892 (2000).
- 57) Kshirsagar A. V., Joy M. S., Hogan S. L., Falk R. J., Colindres R. E., *Am. J. Kidney Dis.*, **35**, 695–707 (2000).
- 58) Bakris G. L., Weir M. R., *Arch. Intern. Med.*, **160**, 685–693 (2000).
- 59) Vidt D. G., Pohl M. A., *Cleve. Clin. J. Med.*, **66**, 105–111 (1999).
- 60) Man in’t Veld A. J., *J. Hypertens. Suppl.*, **15**,

- S27–33 (1997).
- 61) Giatras I., Lau J., Levey A. S., *Ann. Intern. Med.*, **127**, 337–345 (1997).
- 62) Gansevoort R. T., Sluiter W. J., Hemmelder M. H., Zeeuw D., Jong P. E., *Nephrol Dial. Transplant.*, **10**, 1963–1974 (1995).
- 63) Maki D. D., Ma J. Z., Louis T. A., Kasiske B. L., *Arch. Intern. Med.*, **155**, 1073–1080 (1995).
- 64) Böhlen L., Courten M., Weidmann P., *Am. J. Hypertens.*, **7**, 84S–92S (1994).
- 65) Kasiske B. L., Kalil R. S., Ma J. Z., Liao M., Keane W. F., *Ann. Intern. Med.*, **118**, 129–138 (1993).
- 66) Lithell H. O., *Diabetes Care*, **14**, 203–209 (1991).
- 67) Maclure M., Schneeweiss S., *Epidemiology*, **12**, 114–122 (2001).
- 68) Boccia S., La Torre G., Persiani R., D’Ugo D., van Duijn C. M., Ricciardi G., *World J. Emerg. Surg.*, **2**, 7 (2007).
- 69) Kobayashi S., Yasuhara H., Kawamura Y., Kai Y., Yokoyama Y., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 271–272 (1993).
- 70) The Japanese Society of Hypertension, “Guidelines for the Management of Hypertension 2009,” Life Science Publishing Co., Ltd., Tokyo, 2009.
- 71) McDonald M. A., Simpson S. H., Ezekowitz J. A., Gyenes G., Tsuyuki R. T., *BMJ*. **331**, 873 (2005).