

喫煙が糖尿病発症に及ぼす影響 ：壮年期男子勤労者における検討

ナカニシ ノリエキ ヨシダ ヒロシ マツオ ヨシオ ナカムラ コウジ
中西 範幸*1 吉田 寛*2 松尾 吉郎*2 中村 幸二*4
ウト コ シモナガ マキコ カネコ リュウイチ タクラ コウソク
宇都 エリ子*5 下長 牧子*6 金子 隆一*7 多田羅 浩三*3

目的 喫煙が糖尿病の発症に及ぼす影響を明らかにするため、定期健康診断で測定された空腹時血糖値を用いて5年間にわたる喫煙と糖尿病発症との関連について検討を行った。

方法 1994年5月に定期健康診断を受診し、空腹時血糖値が109mg/dl以下を示した者で糖尿病の既往と治療歴を持たない35～59歳男子事務系勤務者1,257人を観察コーホートに設定し、1999年5月までの5年間にわたる糖尿病の発症を調査した。糖尿病の診断はアメリカ糖尿病協会の診断基準に準拠して行い、空腹時血糖値が110～125mg/dlをIFG (impaired fasting glucose) 126mg/dl以上をII型 (インスリン非依存性) 糖尿病とした。

結果 コーホート設定時の年齢、Body mass index、飲酒、運動、糖尿病の家族歴、空腹時血糖値を調整したIFG、およびII型糖尿病発症のハザード比は、1日当たりの喫煙本数と喫煙箱年 (喫煙本数/日×喫煙年数/20)の増加にともない有意に高値を示した。「吸ったことがない」を1.0とする「21～30本/日」、「31本以上/日」の調整ハザード比はそれぞれ1.85 [95%信頼区間 (CI) : 1.06-3.23]、2.78 (95%CI : 1.67-4.65) であり、「40.1箱年以上」の調整ハザード比は2.54 (95%CI : 1.54-4.21) であった。またII型糖尿病発症の調整ハザード比も、1日当たりの喫煙本数と喫煙箱年の増加にともない有意に高値を示した。「21～30本/日」、「31本以上/日」の調整ハザード比はそれぞれ3.43 (95%CI : 1.34-8.78)、4.42 (95%CI : 1.80-10.84) であり、「40.1箱年以上」の調整ハザード比は4.28 (95%CI : 1.76-10.39) であった。「以前は吸っていた」者に比べて「31本以上/日」喫煙者のIFG、およびII型糖尿病の発症率の増加は0.098 (95%CI : 0.027-0.169) と有意に高く、1人の糖尿病の発症予防に必要な禁煙者は10.2人 (95%CI : 5.9-36.7) であった。

結論 1日当たりの喫煙本数と喫煙箱年は糖尿病発症の危険因子となり、糖尿病の発症予防には禁煙が重要な課題となることが示された。

Key words : 喫煙, impaired fasting glucose, II型糖尿病, 壮年期, 男子勤労者, コーホート研究

I 緒 言

糖尿病は網膜症、腎症、神経障害などの合併症を引き起こし、脳卒中、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の発症と進展を促進することが知られている。わが国においては近年の急速な

ライフスタイルの変化にともない糖尿病の増加が危惧されており、糖尿病にともなう健康障害は患者のQOLのみならず、医療経済的にも社会に大きな損失を与えることが予想されている¹⁾。II型 (インスリン非依存) 糖尿病発症の危険因子として年齢、肥満、運動不足、糖尿病の家

* 1 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学助教授

* 2 同大学院生

* 3 同教授

* 4 榊竹中工務店大阪本店診療所長

* 5 同看護婦

* 6 同薬剤師

* 7 財団法人労働文化協会大阪支部長

族歴が指摘されているが²¹⁻⁷⁾、最近の疫学調査から喫煙がII型糖尿病発症の独立した危険因子となる可能性が報告されている⁸⁾⁻¹²⁾。しかし、喫煙とII型糖尿病発症との関連性については、正の量・反応関係を報告するもの¹²⁾、量・反応関係はみとめなかったと報告するもの⁹⁾⁻¹¹⁾があり、一致した成績は得られていない。さらに、英国での大規模コホート研究からは、肥満、運動、飲酒などの要因を調整すると喫煙はII型糖尿病発症の独立した危険因子とならなかったことが報告されている¹³⁾。喫煙と糖尿病発症との関連において、一致した結果が得られていない理由としては、対象者の人種やライフスタイルの相違とともに、調査方法の相違が考えられる。これまでに報告されている研究の調査方法をみると、問診票を用いて郵送法により糖尿病の病歴を調査したもの⁸⁾⁻¹⁰⁾¹³⁾、尿糖陽性者に75g経口糖負荷試験を実施し調査したもの¹¹⁾、また1997年のアメリカ糖尿病協会(ADA)¹⁴⁾による診断基準(空腹時血糖値が126mg/dl以上)を用いて調査したもの¹²⁾があり、調査方法の差異が結果の相違を生じさせている大きな要因となっていると考えられる。ADAの診断基準は空腹時血糖値が126mg/dl以上をII型糖尿病とし、随時血糖値、および75g経口糖負荷試験(日常診療での経口糖負荷試験は推奨されていない)の2時間値が200mg/dlも糖尿病と定義しており、WHOコンサルテーション、および日本糖尿病学会の診断基準も基本的にはADAの基準を踏襲している。ADAの診断基準を用いることにより、より廉価に、また容易に糖尿病の診断が可能となり、異なった集団における糖尿病調査の相互比較が可能となったといえる。

本研究は、喫煙が糖尿病の発症に及ぼす影響を明らかにするため、職域における定期健康診断で得られた空腹時血糖値を用いて、ADAの診断基準に基づき5年間における喫煙と糖尿病発症との関連について検討を行ったものである。

II 対象と方法

(1) 調査対象

大阪市に本店を有するT工務店において1994年5月から1999年5月までの5年間にわたり糖尿病の発症調査を実施した。調査対象は1994年5月において35~59歳男子事務系勤務者1,580人(受診率99.9%)である。対象者の選定のため、糖尿病の既往と治療歴を問診と過去の経年観察票をもとに調査し、血糖値の測定のため空腹時の状態で採血を行った。血糖値は血液化学検査受託機関である(株)ファルコバイオシステムズ東京においてOlympus AU-5000(1994年)、Olympus AU-5200(1995~1999年)を用いてGIDH酵素比色法により測定した。糖尿病の診断はADA¹⁴⁾の診断基準に準拠して行い、空腹時血糖値が126mg/dl以上をII型糖尿病とし、正常は空腹時血糖値が109mg/dl以下とした。ADAではグレイゾーンとして空腹時血糖値が110~125mg/dlをIFG(impaired fasting glucose)と定義しており、IFGは75g経口糖負荷試験を行ってわかるIGT(impaired glucose tolerance)に相当する新しいカテゴリーである。1,580人の中から、II型糖尿病、あるいは糖尿病用剤服薬中の者(106人)、IFGの者(67人)、循環器官用薬服薬中の者(172人)、278人を本研究の対象から除いた。さらに、観察期間において定期健康診断の未受診者45人も対象から省き、1,257人を観察コホートに設定した。本研究対象者の年齢構成から観察期間に発症した糖尿病はII型糖尿病と考えられ、糖尿病用剤の服用を開始した者14人はII型糖尿病の発症とした。

(2) 調査項目

1994年5月の定期健康診断において問診により喫煙、飲酒、運動の状況、および糖尿病の家族歴の聞き取りを行った。喫煙状況については、タバコを「現在吸っている」、「以前は吸っていた」、「吸ったことがない」の設問を設け、「現在吸っている」、「以前は吸っていた」と回答した者には1日当たりの喫煙本数と喫煙年数を調査

した。喫煙本数は「1～20本/日」、「21～30本/日」、「31本以上/日」に3区分し、さらに1日当たりの喫煙本数と喫煙年数から喫煙箱年(喫煙本数/日×喫煙年数/20)を算出し、「0箱年」、「0.1～20.0箱年」、「20.1～30.0箱年」、「30.1～40.0箱年」、「40.1箱年以上」に5区分した。飲酒は1週間の飲酒頻度と飲酒量を聞き取り、1日当たりのエタノール量(日本酒1合=エタノール23g)を算出した。運動については1週間における実施頻度について、また糖尿病の家族歴は両親、兄弟の糖尿病の有無について聞き取りを行った。身長、および体重は靴を脱いだ室内着の状態に測定し、体重は測定値から1kgを引いた値を用いた。肥満度の評価には体重/身長²(kg/m²)により算出されるBody mass index (BMI)を用いた。

(3) 分析方法

喫煙状況別にみたコーホート設定時の特性の差については χ^2 検定、および一元配置分散分析を用いて検討した。5年の観察期間におけるIFG、およびII型糖尿病の発症、転勤、退職などによる観察打ち切りを調査し、各対象者毎に観察期間を人年により算出した。人年当たりでみたフォローアップ率は95.6%である。喫煙と糖尿病発症との関連を検討するため、コックスの比例ハザードモデルを用いて年齢調整ハザード比、および年齢、飲酒、運動、糖尿病の家族歴、および空腹時血糖値を調整したハザード比を算出した。また、カプラン・マイヤー法を用いて

5年間における喫煙状況別の糖尿病推定発症率を求め、1人の糖尿病発症を予防するのに必要な禁煙者数を算出した。必要禁煙者数は「現在吸っている」者の発症率と「以前は吸っていた」者の発症率の差を絶対リスクの増加として、1/絶対リスクの増加により求め¹⁵⁾、必要禁煙者数の95%信頼区間は絶対リスクの交互の95%信頼区間(CI)の逆数として算出した¹⁶⁾¹⁷⁾。

すべての統計分析において、P=0.05を有意水準とし、統計計算はSPSS 6.1J for the Macintoshにより行った。

III 結 果

表1に喫煙状況別にみたコーホート設定時の対象者の特性を示す。年齢は有意ではないが、「以前は吸っていた」者、「21～30本/日」を「現在吸っている」者の年齢が高い傾向を示した。BMIをみると「1～30本/日」を「現在吸っている」者のBMIは最も低い値を示し、定期的な運動を「週2回以上」している者の割合も「現在吸っている」者は「吸ったことがない」者、「以前は吸っていた」者に比べて低かった。アルコールをみると「以前は吸っていた」者、「現在吸っている」者は「吸ったことがない」者に比べて1日当たりのアルコール量は多かった。糖尿病の家族歴をみると、「以前は吸っていた」、「現在吸っている」者は「吸ったことがない」者に比べて糖尿病の家族歴を有する者の割合が高い傾向を示したが、有意ではなかった。空腹時

表1 喫煙状況別にみた35～59歳男子事務系勤労者のコホート設定時の特性

	吸ったことがない (n=404)	以前は吸っていた (n=209)	現在吸っている			P値
			1～20本/日 (n=255)	21～30本/日 (n=198)	31本以上/日 (n=191)	
年齢(歳)	46.1 (6.5)	47.4 (5.9)	46.5 (6.6)	47.5 (5.7)	46.7 (5.1)	0.052
Body mass index (kg/m ²)	23.2 (2.4)	23.7 (2.4)	22.9 (2.5)	22.9 (2.7)	23.5 (3.1)	0.005
糖尿病の家族歴(%)	5.9	9.6	11.0	8.1	11.5	0.103
アルコール(g/日)*	25.9 (22.8)	33.2 (25.25)	33.2 (23.4)	34.8 (26.2)	39.5 (28.6)	<0.001
定期的運動(%)						
ほとんどのしない	45.8	42.1	47.5	47.5	53.9	<0.001
週1回	35.9	35.4	40.4	43.4	38.2	
週2回以上	18.3	22.5	12.2	9.1	7.9	
空腹時血糖値(mg/dl)	91.3 (7.3)	90.8 (7.3)	90.8 (7.9)	90.3 (7.4)	90.3 (8.2)	0.470

注 数字は平均値(標準偏差)、および%を示す。
*エタノールとしてグラム値に換算。

表2 喫煙状況別にみた5年間における糖尿病発症率とハザード比

	喫煙状況					Test for trend*
	吸ったこと がない	以前は 吸っていた	現在吸っている			
			1-20本/日	21-30本/日	31本以上/日	
IFG,およびII型糖尿病 発症 (人)	27	21	27	24	38	
観察 人 年	1 851	956	1 178	871	838	
発症率 (1,000人年)	14.6	22.0	22.9	27.6	45.4	
年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.00	1.42	1.52	1.80	2.99	<0.001
多変量調整ハザード比† (95%信頼区間)	1.00	1.36 (0.76-2.42)	1.39 (0.81-2.39)	1.85 (1.06-3.23)	2.78 (1.67-4.65)	<0.001
II型糖尿病 発症 (人)	7	4	11	12	19	
観察 人 年	1 891	996	1 217	899	892	
発症率 (1,000人年)	3.7	4.0	9.0	13.3	21.3	
年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.00	1.03	2.38	3.47	5.53	<0.001
多変量調整ハザード比† (95%信頼区間)	1.00	0.94 (0.27-3.22)	2.12 (0.81-5.50)	3.43 (1.34-8.78)	4.42 (1.80-10.84)	<0.001

注 * Test for trendは現在喫煙者のカテゴリーをもとに算出。
† コーホート設定時の年齢 (実数), Body mass index (実数), アルコール (実数), 運動 (ほとんどしない, 週1回, 週2回以上), 糖尿病家族歴 (なし, あり), 空腹時血糖 (実数) を調整。

血糖値は喫煙状況別に明らかな差をみとめなかった。

表2に喫煙状況別にみた5年間における糖尿病発症率とハザード比を示す。5年の観察期間におけるIFG, およびII型糖尿病の発症は137人であり, 発症率は24.1/1,000人年であった。IFG, およびII型糖尿病発症のハザード比をみると, 年齢調整ハザード比, および多変量調整ハザード比のいずれも喫煙本数が増加するにともない有意に高値を示した。多変量調整ハザード比をみると, 「1-20本/日」, 「21-30本/日」, 「31本以上/日」を「現在吸っている」者のハザード比はそれぞれ1.39 (95%CI: 0.81-2.39), 1.85 (95%CI: 1.06-3.23), 2.78 (95%CI: 1.67-4.65) であり, 「以前は吸っていた」者のハザード比は1.36 (95%CI: 0.76-2.42) であった。II型糖尿病をみると, 5年間に53人がII型糖尿病を発症し, 発症率は9.0/1,000人年であった。II型糖尿病発症の年齢調整, および多変量調整ハザード比のいずれも喫煙本数が増加するほど有意に高値を示した。「1-20本/日」, 「21-30本/日」, 「31本以上/日」を「現在吸っている」者の多変量調整ハザード比はそれぞれ2.12 (95%CI: 0.81-5.50), 3.43 (95%CI: 1.34-8.78), 4.42 (95%CI: 1.80-10.84) であった。

喫煙の長期的な影響をみるために, 「現在吸っている」者の喫煙箱年別に5年間の糖尿病発症率とハザード比をみたのが表3である。IFG, およびII型糖尿病の年齢調整ハザード比, および多変量調整ハザード比のいずれも喫煙箱年数が増加するにともない高値を示した。多変量調整ハザード比をみると, 「0.1-20.0箱年」, 「20.1-30.0箱年」, 「30.1-40.0箱年」, 「40.1箱年以上」のハザード比はそれぞれ1.33 (95%CI: 0.68-2.60), 1.62 (95%CI: 0.87-3.03), 1.65 (95%CI: 0.88-3.09), 2.54 (95%CI: 1.54-4.21) であった。II型糖尿病の発症をみると, 年齢調整ハザード比, および多変量調整ハザード比のいずれも喫煙箱年数が増加するにともない有意に高値を示した。「0.1-20.0箱年」, 「20.1-30.0箱年」, 「30.1-40.0箱年」, 「40.1箱年以上」の多変量調整ハザード比はそれぞれ2.18 (95%CI: 0.72-6.61), 2.64 (95%CI: 0.92-7.55), 2.69 (95%CI: 0.94-7.72), 4.28 (95%CI: 1.76-10.39) であった。

表4に5年の観察期間における「以前は吸っていた」者に対する「現在吸っている」者のIFG, およびII型糖尿病発症の絶対リスクの増加と1人の糖尿病発症を予防するのに必要な禁煙者数を示す。「現在吸っている」者の絶対リスクの増加は1日当たりの喫煙本数が増加するに

ともない大きくなり、「31本以上/日」の喫煙者では0.098 (95%CI: 0.027-0.169) と有意であった。「31本以上/日」の喫煙者において1人の糖尿病の発症予防に必要な禁煙者は10.2人 (95%CI: 5.9-36.7) であった。

IV 考 察

喫煙がII型糖尿病発症の危険因子となることは幾つかの疫学調査から報告されている⁸⁾⁻¹²⁾。臨床研究からも喫煙がインスリンの抵抗性を高め¹⁸⁾⁻²¹⁾、糖化ヘモグロビンのレベルを上昇させることが報告されている²²⁾。5年間における糖尿病発症を調査した本研究では、年齢、BMI、飲酒、運動、糖尿病の家族歴、および空腹時血糖値を調整したIFG、およびII型糖尿病発症のハザード比は、1日当たりの喫煙本数と喫煙箱年が増加するにともない有意に高値となり、1日当たりの喫煙本数と喫煙箱年はいずれも糖尿

病の発症と正の量・反応関係がみられた。そして、「21本以上/日」の喫煙者、また喫煙が「40.1箱年」の者は「吸わない」者に比べてIFG、およびII型糖尿病の発症は有意に高率を示し、とくにII型糖尿病ではこの傾向が顕著であった。以上の結果は、喫煙の量とともに長期的な喫煙の曝露はIFG、およびII型糖尿病発症の危険因子となることを示すものである。

禁煙が糖尿病の発症におよぼす効果については、「以前は吸っていた」者は「吸ったことがない」者に比べてII型糖尿病の発症リスクは高く⁹⁾¹⁰⁾、発症リスクは禁煙年数が長くなるにともない減少するとの報告¹⁰⁾がある。本研究においては、「以前は吸っていた」者のIFG、およびII型糖尿病発症の多変量調整ハザード比は1.36 (95%CI: 0.76-2.42) であった。IFGとII型糖尿病に区分して多変量調整ハザード比をみると、IFG発症のハザード比は1.55 (95%CI: 0.80-2.99) であり、II型糖尿病発症のハザード

表3 喫煙箱年別にみた5年間における糖尿病発症率とハザード比

	喫煙箱年					Test for trend
	0箱年	0.1~20.0箱年	20.1~30.0箱年	30.1~40.0箱年	40.1箱年以上	
IFG, およびII型糖尿病発症 (人)	27	13	16	16	44	
観察人年	1 851	632	651	593	1 010	
発症率 (1,000人年)	14.6	20.6	24.6	27.0	43.6	
年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.00	1.51	1.66	1.77	2.71	<0.001
多変量調整ハザード比* (95%信頼区間)	1.00	1.33	1.62	1.65	2.54	<0.001
	-	(0.68-2.60)	(0.87-3.03)	(0.88-3.09)	(1.54-4.21)	
II型糖尿病発症 (人)	7	6	7	7	22	
観察人年	1 891	649	673	612	1 074	
発症率 (1,000人年)	3.7	9.2	10.4	11.4	20.5	
年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.00	2.57	2.78	3.03	5.25	<0.001
多変量調整ハザード比* (95%信頼区間)	1.00	2.18	2.64	2.69	4.28	0.001
	-	(0.72-6.61)	(0.92-7.55)	(0.94-7.72)	(1.76-10.39)	

注 * コーホート設定時の年齢 (実数), Body mass index (実数), アルコール (実数), 運動 (ほとんどしない, 週1回, 週2回以上), 糖尿病家族歴 (なし, あり), 空腹時血糖 (実数) を調整。

表4 5年の観察期間における「以前は吸っていた」者に対する「現在吸っている」者の糖尿病発症の絶対リスクの増加と1人の糖尿病発症を予防するのに必要な禁煙者数

喫煙状況	対象者数	糖尿病発症率* (%)	絶対リスクの増加† (95%信頼区間)	必要禁煙者数‡ (95%信頼区間)	
以前は吸っていた	209	10.7			
現在吸っている	1~20本/日	255	11.1	0.004	243.9
	21~30本/日	198	13.1	0.024	41.5
	31本以上/日	191	20.5	0.098 (0.027-0.169)	10.2 (5.9-36.7)

注 * 5年間におけるIFG (impaired fasting glucose), およびII型糖尿病の発症。発症率はKaplan-Meier法により算出。
 † 絶対リスクは「現在吸っている」者の糖尿病発症率と「以前は吸っていた」者の糖尿病発症率の差。
 95%信頼区間は有意な絶対リスクの増加のみ表示。
 ‡ 必要禁煙者数は1/絶対リスクの増加により算出。

比の0.94 (95%CI: 0.27-3.22) よりも高値を示した。以上の成績は「以前は吸っていた」者のII型糖尿病の発症リスクは「吸ったことがない」者と差をみとめないが、IFG発症のリスクは高い可能性を示唆するものである。本研究では禁煙年数が考慮されていないため、糖尿病の発症予防に要する禁煙期間については明らかにできない。IFGを含めた糖尿病の発症の抑制にはどのくらいの禁煙期間が必要なのかは今後検討すべき課題である。

「以前は吸っていた」者に対する「現在吸っている」者の5年間におけるIFG, およびII型糖尿病発症の絶対リスクの増加をみた検討からは、

1日当たりの喫煙本数が増加するにともない絶対リスクの増加は大きくなり、「31本以上/日」喫煙者の絶対リスクの増加は0.098 (95%CI: 0.027-0.169) と有意に大きく、1人の糖尿病の発症予防に必要な禁煙者数は10.2人 (95%CI: 5.9-36.7) であった。これは10人の「31本以上/日」喫煙者を禁煙させることにより5年間において1人のIFG, およびII型糖尿病の発症を予防できる可能性を示唆するものであり、地域や職域での禁煙指導により相当数の糖尿病の発症が抑制できる可能性を示している。

本研究の結果は、1日当たりの喫煙本数と長期間の喫煙の曝露は糖尿病発症の危険因子となること、糖尿病の発症予防には禁煙は重要な課題となることを示すものである。

文 献

- 1) 国民衛生の動向. 厚生指標 1999; 46(9): 98-9.
- 2) Wilson PW, Anderson KM, Kannel WB. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham Study. *Am J Med* 1986; 80(5A): 3-9.
- 3) Barrett-Connor E. Epidemiology, obesity, and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Epidemiol Rev* 1989; 11: 172-81.
- 4) Morris RD, Rimm DL, Hartz AJ, et al. Obesity and heredity in the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus in 32,662 adult white women. *Am J Epidemiol* 1989; 130(1): 112-21.
- 5) Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, et al. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325(3): 147-52.
- 6) Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122(7): 481-6.
- 7) Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 537-44.
- 8) Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130(6): 1101-8.
- 9) Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993; 83(2): 211-4.
- 10) Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, et al. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; 310(6979): 555-9.
- 11) Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, et al. Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Replication and extension in a Japanese cohort of male employees. *Am J Epidemiol* 1997; 145(2): 103-9.
- 12) Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, et al. Impact of cigarette smoking on the incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: the Osaka Heart Survey. *Diabet Med* 1999; 16(11): 951-5.
- 13) Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, et al. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995; 310(6979): 560-4.
- 14) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1183-97.
- 15) Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinical useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310(6977): 452-4.
- 16) Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998; 317(7168): 1309-12.
- 17) Daly LE. Confidence limits made easy: internal estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol* 1998; 147(8): 783-90.
- 18) Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339(8802): 1128-30.
- 19) Attvall S, Fowelin J, Lager I, et al. Smoking induces insulin resistance—a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993; 233(4): 327-32.
- 20) Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, et al. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(12): 1946-50.
- 21) Ronnema T, Ronnema EM, Puukka P, et al. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care* 1996; 19(11): 1229-32.
- 22) Nilsson PM, Lind L, Pollare T, et al. Increased level of hemoglobin A1c, but not impaired insulin sensitivity, found in hypertensive and normotensive smokers. *Metabolism* 1995; 44(5): 557-61.