

症の硝子体出血, e)1型と2型, f)早期の硝子体手術は経過観察後の硝子体手術に比較して, 10/20以上の視力の割合が1型糖尿病で増加した(RRR=0.27\*, ARR=0.24, \*P=0.0001)。しかし2型糖尿病では効果が証明できなかった。

## ■ 内科的介入

### 1) 血糖値の厳格なコントロール(強化療法)

UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study): 治療法にかかわらず2型糖尿病において血糖値の厳格なコントロールは, 糖尿病に関連する病態の進展を抑制することを示した。網膜症についても光凝固術実施数, 硝子体出血, 失明への進展を抑制する傾向を示したが, 統計学的な有意差を認めた指標は一部のみであった。

UKPDS group: Lancet 352: 837-853, 1998

a)イギリス, b)3867(0.69), c)10年, d)38%が網膜症(光凝固術の適応は除外), e)2型, f)Chlorpropamide: 光凝固実施(RRR=0.23, ARR=0.0025), 硝子体出血(RRR=1.14, ARR=---), 失明(RRR=0.16, ARR=0.0006), Glibenclamide: 光凝固実施(RRR=0.37\*, ARR=0.0041, \*P<0.01), 硝子体出血(RRR=0.27, ARR=0.0009), 失明(RRR=0.39, ARR=0.0016), Insulin: 光凝固実施(RRR=0.33\*, ARR=0.0036, \*P<0.01), 硝子体出血(RRR=0.52, ARR=0.0006), 失明(RRR=0.25, ARR=0.0009)

SDIS (Stockholm Diabetes Intervention Study): 1型糖尿病においてインスリン頻回注射を基本とする強化した管理が, 網膜症への進展を抑制することを示した。追跡期間にしたがって5件報告されている。試験期間中に管理方法が変更となっている点に問題があるが, 10年間追跡した最新の報告では, 重症網膜症への進展と視力の悪化が管理強化群で有意に抑制されていた。

Reichard P: Diabetologia 39: 1483-1488, 1996

Reichard P: N Engl J Med 329: 304-393, 1

993

Reichard P: J Intern Med 230: 101-108, 1991

Reichard P: J Intern Med 228: 511-517, 1990

Reichard P: Acta Med Scand 224: 115-122, 1988

a)スウェーデン, b)102(0.89), c)10年, d)非増殖網膜症, e)1型, f)重症網膜症への進展抑制(RRR=0.52\*, ARR=0.30, P=0.003), 視力の低下を防止(RRR=0.49\*, ARR=0.19, \*P=0.04), このデータは1996年の報告

DCCT(Diabetes Control and Complication Trial): 1型糖尿病においてインスリン強化療法が網膜症の発症予防(一次予防)と進展抑制(二次予防, 光凝固術実施数を抑制)に有効であることを示した。

The DCCT Research Group: Ophthalmology 102: 647-661, 1995

The DCCT Research Group: Arch Ophthalmol 113: 36-51, 1995

The DCCT Research Group: N Engl J Med 329: 977-986, 1993

a)アメリカ, b)1441(0.97), c)6.5年, d)網膜症未発症(一次予防の対象), 種々の段階の網膜症(二次予防の対象), e)1型, f)一次予防(RRR=0.762\*, ARR=0.419, P<0.05), 二次予防(RRR=0.588, ARR=0.219, \*P<0.05)。このデータは1995年Ophthalmologyの報告

Oslo Study: インスリン頻回注射もしくはCSIIによる強化療法の効果を検討したが, 効果を証明できなかった。

Brinchmann-Hansen O: Arch Ophthalmol 106: 1242-1246, 1988

Dahl-Jorgensen K: British Medical Journal 293: 1195-1199, 1986

Brinchmann-Hansen O: Am J Ophthalmol 100: 644-653, 1985

a) スウェーデン, b) 45(1.00), c) 3.5年, d) 未発症を含む種々の段階の網膜症, e) 1型, f) 血糖コントロールは改善したが, 網膜症への効果は証明できず。このデータは1988年の報告

#### その他のインスリン強化療法

Kumamoto Study: Ohkubo Y: Diab Res Clin Prac 28: 103-117, 1995

a) 日本, b) 110(0.93), c) 6.5年, d) 網膜症未発症(一次予防), 非増殖網膜症(二次予防), e) 2型, f) 一次予防(RRR=0.76, ARR=0.24), 二次予防(RRR=0.56, ARR=0.25, \*P<0.05)

Verrillo A: Diabetes Research 8: 71-76, 1988

a) イタリア, b) 44(0.86), c) 5年, d) 非増殖網膜症, e) 1型, f) 効果なし

CSII(continuous subcutaneous insulin infusion): 血糖レベルは改善しても網膜症への効果は否定的だとする論文が多い。

Beck-Nielsen H: Diabetes Research 15: 185-190, 1990

Olsen T: Acta Ophthalmologica 65: 185-189, 1987

Beck-Nielsen H: Diabetes Care 8: 585-589, 1985

a) デンマーク, b) 24(0.96), c) 3年, d) 網膜症未発症もしくは軽度の非増殖網膜症, e) 1型, f) 効果なし。このデータは1993年。上記3件は観察期間が違うのみで対象は同じ。

The Kroc Collaborative Study Group: JAMA 260: 37-41, 1988

a) アメリカ, b) 68(0.85), c) 2年, d) 軽度から中等度非増殖網膜症, e) 1型, f) 効果なし  
Lauritzen T: Diabetes 34(Suppl 3): 74-79, 1985

a) デンマーク, b) 30(1.00), c) 2年, d) 重症非増殖網膜症, e) 1型, f) 網膜症進展抑制の可能性あり

インスリンとSU剤(sulphonylurea)併用による強化療法: Emanuele N: Diabetes Care 19: 1375-1381, 1996

a) アメリカ, b) 153(0.92), c) 2年, d) 網膜症未発症から中等度網膜症, e) 2型, f) 効果なし

2) インスリン, SU剤の血糖降下以外の作用

インスリン: インスリン治療はSU剤治療と比較して網膜症を悪化させる可能性が高いことが報告されており, CSII自体もインスリン従来法に比較して網膜症を進展させる危険性が高いことが指摘されている。

Tovi J: Diabetes & Metabolism 24: 442-447, 1998

a) スウェーデン, b) 40(0.88), c) 1年, d) 未発症を含む種々の段階の網膜症, e) 2型, f) 65歳以上の2型糖尿病では, インスリン治療はSU剤治療に比較してHbA1cを低下させるが, 網膜症を進展させる危険性がある

Helve E: Acta Endocrinologica 115: 313-319, 1987

a) フィンランド, b) 54(1.00), c) 1年, d) 半分が網膜症, e) 1型, f) 網膜症悪化の可能性あり(本研究はcross-over studyである)

gliclazide: 血糖降下作用以外に血小板機能の抑制, 抗トロンビン作用があるため, 網膜症治療に期待されたが, 結論は一致していない。

(40-240mg/day): Akanuma Y: Diab Res Clin Prac 5: 81-90, 1988

a) 日本, b) 159(0.38), c) 5年, d) 網膜症未発症もしくは非増殖網膜症, e) 2型, f) 他のSU剤と比較して前増殖網膜症への進展を抑制。食事療法群とは差なし

(20-120mg/day): Jerums G: Diab Res Clin Prac 3: 71-80, 1987

a) オーストラリア, b) 49(0.83), c) 2年, d)

未発症を含む種々の段階の網膜症, e) 2型, f) 効果なし

### 3) 血圧の厳格なコントロール

UKPDSの一部として実施された研究で, ACE阻害剤もしくはベータ遮断薬による厳格な降圧療法は網膜症の進展を抑制した。

Captopril(25-50mg) or atenolol(50-100mg): UKPDS group: BMJ 317: 708-713, 1998  
a) イギリス, b) 1148(0.84), c) 8.4年, d) 未発症を含む種々の段階の網膜症, e) 2型, f) 網膜症進展の抑制: 光凝固実施者数の抑制(RRR=0.35\*, ARR=0.0064, P=0.023), 網膜症2段階進行の抑制(RRR=0.34\*, ARR=0.173, \*P=0.0004), 視力障害進展の抑制(RRR=0.47\*, ARR=0.092, \*P=0.004)。

### 4) ACE阻害剤(angiotensin converting enzyme inhibitor)

正常血圧の1型糖尿病において網膜症の進展を抑制する。2型糖尿病についての臨床研究は今回の検索ではヒットしなかった。

lisinopril(10-20mg/day): Chaturvedi N: Lancet 351(9095): 28-31, 1998  
a) イギリス, b) 409(0.87), c) 2年, d) 正常血圧者で6割が網膜症, e) 1型, f) 1段階以上の網膜症の進展抑制(RRR=0.50\*, ARR=0.10, \*P=0.02), 増殖網膜症への進展抑制(RRR=0.82\*, ARR=0.05, \*P=0.03)

captopril(50mg/day): Chase HP: Ann Ophthalmol 25: 284-289, 1993  
a) アメリカ, b) 16(1.00), c) 2年, d) 正常血圧者, 種々の段階の網膜症, e) 1型, f) 眼底所見が介入群2名で改善したが, 対照群では改善者なし

### 4) ARI(aldose reductase inhibitor)

4件の臨床研究があるが網膜症に対しては, すべての研究で臨床的な有効性が認められていない。

tolrestat(200mg/day): van Gerven JM: Documenta Ophthalmologica 87: 355-365, 1994  
a) オランダ, b) 31(0.77), c) 6月, d) 種々の段階の網膜症, e) 1型と2型, f) 進展抑制に効果なし

ponalrestat(600mg/day)  
Arauz-Pacheco C: J Diab Comp 6: 131-137, 1992  
a) アメリカ, b) 62(0.79), c) 18月, d) 種々の段階の網膜症, e) 1型と2型, f) 進展抑制に効果なし  
Tromp A: Documenta Ophthalmologica 78: 153-159, 1991  
a) オランダ, b) 30(0.77), c) 1年, d) 非増殖網膜症, e) 1型と2型, f) 進展抑制に効果なし

sorbinil(250mg/day): Sorbinil Retinopathy Trial Research Group: Arch Ophthalmol 110: 1234-1244, 1990  
a) アメリカ, b) 497(0.92), c) 3年, d) 未発症あるいは非増殖網膜症, e) 1型, f) 最小血管瘤の増加を抑制したが臨床的有效性は疑問あり

### 5) 抗血小板薬

aspirin(650mg/day): ETDRSの一環として実施されたが, 効果は認められなかった。  
Chew EY: Arch Ophthalmol 113: 52-55, 1995  
ETDRS Research Group: Ophthalmology 98(Suppl. 5): 757-765, 1991  
a) アメリカ, b) 3711(0.69~0.76), c) 3~8年, d) 非増殖および初期増殖網膜症, e) 1型と2型,

f)増殖網膜症, 硝子体出血, 失明への進展, 硝子体切除術実施数のいずれもプラセボ群と差なし

ticlopidine: 2つの臨床試験があるが, 結論は一致していない。

(250mg/day): BTRS group: *Ophthalmologica* 204: 4-12, 1992

a)ベルギー, b)100(0.70), c)3年, d)インスリン治療中の非増殖網膜症, e)1型と2型, f)蛍光眼底造影の所見に有意差なし

(500mg/day): The TIMAD Study Group: *Arch Ophthalmol* 108: 1577-1583, 1990

a)フランス, b)435(0.66), c)3年, d)非増殖網膜症, e)1型と2型, f)最小血管瘤の増加を抑制(蛍光眼底造影)

#### D. 考察

糖尿病網膜症に対する光凝固術実施が網膜症の予後を改善することは, 今回の検索対象期間以前のDRS(Diabetes Retinopathy Study: *Am J Ophthalmol* 81: 383-396, 1976)ですでに指摘されており, ETDRSで改めてその効果が示されたこととなる。またETDRSは黄斑症に対しても光凝固術が視力低下を軽減させることを報告しており, これらの結果は自覚症状のない糖尿病患者に眼科的に介入することが, 網膜症対策として有効であることを示唆している。さらにDRVSによって進行した網膜症患者に対しても硝子体手術により視力の回復が期待されることが報告され, 糖尿病患者では網膜症未発症時期から進行期に至るまで継続的な眼科管理の有効性が示された。ただし2型糖尿病に比較して1型糖尿病では光凝固術の効果が弱かったこと, 2型糖尿病に対する硝子体手術は視力回復効果が示せなかったことを具体的な糖尿病患者の管理戦略を立てる際に考慮に入れる必要がある。

内科的介入としては, 糖尿病治療の基本が血糖コントロールであることは周知の事実で

あるにもかかわらず, 実際に血糖コントロールが合併症の進展に有効なことを証明するRCTが報告されたのは比較的最近である。網膜症への効果についても, 厳格な血糖コントロールを実施しても期待されたような効果が十分に証明されなかったが, ようやく1993年にDCCTによって1型糖尿病において網膜症の発症予防と進展抑制の両方に効果があることが示され, 続いてKumamoto Studyによって2型糖尿病においてもインスリン強化療法はDCCTと同様な効果があることが示された。

一方2型糖尿病の多くが受けているSU剤治療の効果についても満足すべき結果が得られていなかったが, 1998年に2型糖尿病を対象としたUKPDSが糖尿病に関連する指標が治療方法に関わらず血糖の低下により改善することを示した。しかしUKPDSでも網膜症に関する個々の指標の中で統計学的に有意差を示したのは一部のみであり, 2型糖尿病における厳格な血糖コントロールがどこまで網膜症進展を抑制できるかは臨床研究によって十分に証明されているとは言い切れない。また2型糖尿病では, インスリンとSU剤の2年間の併用が網膜症進展に効果がなかったことや, 高齢者に対するインスリン治療がむしろ網膜症を悪化させたという報告があり, 治療法の実施には注意が必要である。なお前述のUKPDSでは血圧のコントロールが網膜症の進展防止には統計学的に有効であったことを示しており, 2型糖尿病患者の血圧管理の重要性を示している。

他の内科的介入で網膜症進展抑制に効果があると報告されているのは, 正常血圧者に対するACE阻害剤のみである。ただしACE阻害剤の臨床研究の対象は1型糖尿病であり2型糖尿病に対する効果は不明である。ARI, 抗血小板剤等他の経口剤についての効果は否定的であり現在のところ期待がもてない。その他, 体重減少, 運動, 喫煙といった生活習慣への介入の糖尿病網膜症に対する直接的な効果に

についての報告は今回検索できなかった。

#### E. 結論

糖尿病網膜症に対する医学的介入を無作為化比較試験によって検証している報告を検索収集し、批判的に吟味した結果、以下の点が確認できた。

(1)糖尿病患者に対する網膜症未発症時期からの継続的な眼科管理は、網膜症による視力低下を軽減する。

(2)厳格な血糖管理は、1型糖尿病患者の網膜症の発症を予防し進展も抑制する。2型糖尿病においても発症予防と進展抑制が期待されるが、その根拠は十分でない。

(3)2型糖尿病における厳格な血圧管理は網膜症の進展を抑制する。

(4)1型糖尿病での正常血圧者に対するACE阻害剤は、網膜症進展を抑制する。

表1 检索式

---

1	exp diabetes mellitus/ or exp diabetes mellitus, non-insulin-dependent/
2	diabet\$.mp.
3	1 or 2
4	exp eye diseases/ or "eye".mp.
5	3 and 4
6	exp Blindness/
7	3 and 6
8	exp diabetic retinopathy/ or "diabetic retinopathy".mp.
9	5 or 7 or 8
10	limit 9 to human
11	limit 10 to randomized controlled trial
12	10
13	limit 12 to meta analysis
14	10
15	limit 14 to controlled clinical trial
16	random\$.mp.
17	meta-anal\$.mp.
18	meta anal\$.mp.
19	10 and (16 or 17 or 18)
20	double\$.mp.
21	single\$.mp.
22	blind\$.mp.
23	(20 or 21) and 22
24	10 and 23
25	11 or 13 or 15 or 19 or 24

---

## 3次予防の評価（神経疾患）

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授  
 研究協力者 中村二郎 名古屋大学第三内科助教授  
 研究協力者 堀田 饒 名古屋大学第三内科教授

研究要旨 糖尿病性神経障害の3次予防に関する臨床試験をmedlineを用いて検索した。検索の結果281件の文献が該当した。検索該当論文中にはアルドース還元酵素阻害薬(ARI)に関するものが最も多く57件であった。症例数や試験期間の問題もあり、同一のARIにおいても有効性の評価は一致していなかったが、近年ARIの有効性が確認された。次いで該当数が多かった試験は、gangliosidesに関するものであり13件の論文が該当し、多くの良好な成績が得られた。抗酸化剤を用いた臨床試験において、電気生理学的異常あるいは自覚症状に対する有効性が報告されている。神経栄養因子であるnerve growth factorの臨床試験ではphase II およびIII studyにおいて一定の成績が得られていない。Angiotensin-converting-enzyme inhibitorが糖尿病性神経障害の電気生理学的異常あるいは自律神経障害を改善したことが報告されている。糖尿病性神経障害の3次予防に関する臨床試験には数々の報告があるが、その治療は主として神経障害の成因に基づいたものであり、中でもARIは数々の神経障害の成因を改善する可能性が示唆されており、今後の検討が期待される。糖尿病性神経障害に対する薬剤の有効性を確認するためには、大規模かつ長期の試験が必要であり、対象症例の選択、症例数、試験期間および評価方法が、試験の有効性に重要な意味を持つと考えられる。

## A. 研究目的

糖尿病の予防は、1994年のWHOの報告において1次予防、2次予防および3次予防に分けて行うことが提言された。1次予防は糖尿病の危険因子の予防、2次予防は糖尿病発症・進展予防、3次予防は糖尿病合併症の発症・進展予防である。今回、糖尿病性神経障害の3次予防に関して現在まで行われた臨床試験をmedlineを用いて検索・検討した。

## B. 研究方法

Medlineを用い1966年から2000年1月までに発表された糖尿病性神経障害の臨床試験に関する文献および学会発表について下記のごとく検索を行った。

1, exp Diabetes mellitus/, 130450

2, exp Peripheral nervous system/, 237244  
 3, exp Autonomic nervous system/, 74746  
 4, 2 or 3/, 237244  
 5, 1 and 4/, 3496  
 6, exp Diabetic neuropathies/, 7349  
 7, 5 or 6/, 9012  
 8, limit 7 to human/, 7809  
 9, limit 8 to english language/, 5914  
 10, Clinical trials/, 109614  
 11, 9 and 10/, 164  
 12, Double-blind method/, 57897  
 13, exp 9 and 12/, 168  
 14, Randomized controlled trials/, 14263  
 15, exp 9 and 14/, 19  
 16, 11 or 14 or 15/, 281

### C. 研究結果

検索の結果281件の文献が該当した。この中で神経障害に関する75件の文献を掲載し、さらに主要と考えられる70件の掲載雑誌名、症例数、試験期間および結果を薬剤別に表にまとめた。なお糖尿病性神経障害の疼痛治療 (amitriptyline [203], gabapentin [11], capsaicin [150]など) に関する文献は、三次予防に含まれないため、結果表から割愛した。

### D. 考察

1980年代以来アルドース還元酵素阻害薬 (ARI) が神経障害の治療薬として注目され、各種のARIによる臨床試験が数多く行われた。検索該当論文の中ではARIに関するものがreviewも含め57件と最も数が多く、このことは神経障害の治療薬としてのARIの注目度と重要性を示すものである。ARIは、現在までにalrestatin, epalrestat, ponalrestat, sorbinil, tolrestatおよびzenarestatの6剤の臨床試験が行われた。結果表に示したごとく臨床試験において同一の薬剤でもその有効性が確認されたものと確認されなかった試験があり、世界的に有用性が認められるには至っていない。ARIの臨床試験の有効性を論じたreviewも数多くあり、1997年に掲載されたreviewにおいては、臨床試験結果の不一致の理由として、症例数が100以下と少なく期間も1年以内の試験が多いことが考えられると報告されている[282]。Ponalrestatによる臨床試験においても有効性が確認されたものが2件認められたが[166, 169], ponalrestatによるaldose reductase 活性の抑制効果が確認されておらず、その有効性が疑問視されている[282]。Epalrestatは、ARIの中で日本で唯一認可発売されている薬剤であり、現在日本で神経障害の臨床治療に用いられている[80]。1999年に強力なARIであるzenarestat による臨床試験結果が発表されたが、zenarestatは

神経伝導速度と神経繊維密度の減少を有意に改善した。この臨床試験において神経障害の評価法を改善することによりARIの有効性が再確認されている [5]。

ARIについて論文数が多かったものは、gangliosidesに関するものであり13件の論文が該当した。1980年代に行われた糖尿病性神経障害に対するgangliosidesを用いた臨床試験において、多くの良好な成績が得られたが、未だ臨床治療には用いられていない[179, 187, 239, 240, 249]。

神経障害の成因の一つである酸化ストレスに対する治療には抗酸化剤があるが、現在までにalpha-lipoic acid, gamma-linolenic acid, thiocetic acidおよびvitamin-Eの臨床試験が行われた。1995年のALADIN study において、抗酸化剤であるalpha-lipoic acid を3週間静脈内投与することにより、糖尿病性神経障害の自覚症状が改善されたと報告されているが [74], ALADIN III study においては、alpha-lipoic acidを3週間の静脈内投与した後に6ヶ月間経口投与を行ったところ、自覚症状に対する有効性は確認できなかった [3]。評価方法として自覚症状だけでなく神経機能の評価が必要であると報告されている。一方、thiocetic acid は、5週間の血管内投与に続く2年間経口投与により神経伝導速度の低下を有意に改善した[4]。この様に、評価方法により薬剤の有効性の評価が別れている。一方、Vitamin-E 投与は、神経伝導障害における電気生理学的異常を改善したと報告されているが、このstudy では自覚症状に対する評価は記載されていない [26]。

神経栄養因子の中で糖尿病性神経障害に対する臨床試験が行われた薬剤には、nerve growth factor (NGF) がある。NGFの臨床試験については、1998年に発表されたphase IIの論文 [32]があるが、1999年にphase IIIの学会発表[283]があり追加掲載した。phase II studyにおいてNGFは、糖尿病神経障害の知覚



・温痛覚障害と自覚症状を有意に改善したが、phase III studyにおいては有効な結果が得られなかった。この結果の解離の理由は明らかになっていない。

降圧剤であるAngiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACE-I) の神経障害に対する効果を論じた論文は2件該当した。Trandolaprilは、糖尿病性神経障害の神経伝導速度を含む電気生理学的異常を改善したが、自律神経機能および自覚症状は改善しなかった[16]。一方、quinaprilは、自律神経障害 (heart rate variability) を改善したと報告されている [54]。

#### E. 結論

糖尿病性神経障害の3次予防に関する臨床試験には数々の報告があり、その治療は主として神経障害の成因に基づいた治療が行われている。中でもARIは、数々の神経障害の成因を改善する可能性が示唆されており、今後の検討が期待される。同一薬剤の臨床試験において、効果が確認される場合とされない場合があり、これらの有効性を確認するために大規模かつ長期の試験が必要であると考えられるものも多く、対象症例の選択、症例数、試験期間および評価方法が、試験の有効性に重要な意味を持つと考えられる。

#### F. 文献

[3] Ziegler D. Hanefeld M. Ruhnau KJ. Hasche H. Lobisch M. Schutte K. Kerum G. Malessa R.; Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*.; *Diabetes Care*.; 22;1296;1301;1999

[4] Reljanovic M. Reichel G. Rett K. Lobisch M. Schuette K. Moller W. Tritschler

HJ. Mehnert H.; Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thiocetic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*.; *Free Radical Research*.; 31;171;179;1999

[5] Greene DA. Arezzo JC. Brown MB.; Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. Zenarestat Study Group.; *Neurology*.; 53;580;591;1999

[11] Backonja M. Beydoun A. Edwards KR. Schwartz SL. Fonseca V. Hes M. LaMoreaux L. Garofalo E.; Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial [see comments].; *JAMA*; 280;1831;1836;1998

[13] Stacher G. Schernthaner G. Francesconi M. Kopp HP. Bergmann H. Stacher-Jantta G. Weber U.; Cisapride versus placebo for 8 weeks on glycemic control and gastric emptying in insulin-dependent diabetes: a double blind cross-over trial.; *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.; 84;2357;2362;1999

[16] Malik RA. Williamson S. Abbott C. Carrington AL. Iqbal J. Schady W. Boulton AJ.; Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial [see comments].; *Lancet*.; 352;1978;1981;1998

[26] Tutuncu NB. Bayraktar M. Varli K.; Reversal of defective nerve conduction with vitamin E supplementation in type 2 diabetes: a preliminary study.; *Diabetes Care*.; 21;1915;1918;1998

[32] Apfel SC. Kessler JA. Adornato BT.

- Litchy WJ. Sanders C. Rask CA.;Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. NGF Study Group [see comments] .;Neurology.;51;695;702;1998
- [35] Laudadio C. Sima AA.;Progression rates of diabetic neuropathy in placebo patients in an 18-month clinical trial. Ponalrestat Study Group.;Journal of Diabetes & its Complications.;12;121;127;1998
- [37] Wieman TJ. Smiell JM. Su Y.;Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study.;Diabetes Care.;21;822;827;1998
- [41] Abbas ZG. Swai AB.;Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy.;East African Medical Journal.;74;803;808;1997
- [44] Lee Y. Robinson M. Wong N. Chan E. Charles MA.;The effect of pentoxifylline on current perception thresholds in patients with diabetic sensory neuropathy.;Journal of Diabetes & its Complications.;11;274;278;1997
- [47] Gough A. Clapperton M. Rolando N. Foster AV. Philpott-Howard J. Edmonds ME.;Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection [see comments] .;Lancet.;350;855;859;1997
- [53] Ziegler D. Schatz H. Conrad F. Gries FA. Ulrich H. Reichel G.;Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie [see comments] .;Diabetes Care.;20;369;373;1997
- [54] Kontopoulos AG. Athyros VG. Didangelos TP. Papageorgiou AA. Avramidis MJ. Mayroudi MC. Karamitsos DT.;Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy.;Diabetes Care.;20;355;361;1997
- [55] Shaw JE. Abbott CA. Tindle K. Hollis S. Boulton AJ.;"A randomised controlled trial of topical glycopyrrolate; the first specific treatment for diabetic gustatory sweating.";Diabetologia.;40;299;301;1997
- [64] Stracke H. Lindemann A. Federlin K.;A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy.;Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes.;104;311;316;1996
- [65] Nicolucci A. Carinci F. Graepel JG. Hohman TC. Ferris F. Lachin JM.;The efficacy of tolrestat in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. A meta-analysis of individual patient data.;Diabetes Care.;19;1091;1016;1996
- [66] Valk GD. Kappelle AC. Tjon-A-Tsien AM. Bravenboer B. Bakker K. Michels RP. Groenhout CM. Bertelsmann FW.;Treatment of diabetic polyneuropathy with the neurotrophic peptide ORG 2766.;Journal of Neurology.;243;257;263;1996
- [67] Johansson BL. Borg K. Fernqvist-Forbes E. Odergren T. Remahl S. Wahren J.;C-peptide improves autonomic nerve function in IDDM patients.;Diabetologia.;39;687;695;1996
- [74] Ziegler D. Hanefeld M. Ruhnau KJ. M

- eissner HP. Lobisch M. Schutte K. Gries FA.; Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study).; *Diabetologia.*; 38;1425;1433;1995
- [79] Giugliano D. Acampora R. Marfella R. Di Maro G. De Rosa N. Misso L. Ceriello A. Quatraro A. D'Onofrio F.; Tolrestat in the primary prevention of diabetic neuropathy.; *Diabetes Care.*; 18;536;541;1995
- [80] Goto Y. Hotta N. Shigeta Y. Sakamoto N. Kikkawa R.; "Effects of an aldose reductase inhibitor; epalrestat; on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study."; *Biomedicine & Pharmacotherapy.*; 49;269;277;1995
- [82] Georgitis WJ. Merenich JA.; Trial of pentoxifylline for diabetic impotence.; *Diabetes Care.*; 18;345;352;1995
- [92] Steed DL. Ricotta JJ. Prendergast J. Kaplan RJ. Webster MW. McGill JB. Schwartz SL.; Promotion and acceleration of diabetic ulcer healing by arginine-glycine-aspartic acid (RGD) peptide matrix. RGD Study Group.; *Diabetes Care.*; 18;39;46;1995
- [93] Richard JL. Parer-Richard C. Daures JP. Clouet S. Vannereau D. Bringer J. Rodier M. Jacob C. Comte-Bardonnnet M.; "Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot; randomized; double-blind; placebo-controlled study."; *Diabetes Care.*; 18;64;69;1995
- [95] Steed DL.; Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group.; *Journal of Vascular Surgery.*; 21;71;78;1995
- [103] Bravenboer B. Hendrikse PH. Oey PL. van Huffelen AC. Groenhout C. Gispen WH. Erkelens DW.; Randomized double-blind placebo-controlled trial to evaluate the effect of the ACTH4-9 analogue ORG 2766 in IDDM patients with neuropathy.; *Diabetologia.*; 37;408;413;1994
- [115] Toyota T. Hirata Y. Ikeda Y. Matsuoka K. Sakuma A. Mizushima Y.; "Lipo-PGE1; a new lipid-encapsulated preparation of prostaglandin E1: placebo- and prostaglandin E1-controlled multicenter trials in patients with diabetic neuropathy and leg ulcers."; *Prostaglandins.*; 46;453;468;1993
- [120] Santiago JV. Snksen PH. Boulton AJ. Macleod A. Beg M. Bochenek W. Graepel G. Gonen B.; Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy: effect on nerve function. The Tolrestat Study Group.; *Journal of Diabetes & its Complications.*; 7;170;178;1993
- [128] Kawagishi T. Nishizawa Y. Okuno Y. Sekiya K. Morii H.; Effect of cisapride on gastric emptying of indigestible solids and plasma motilin concentration in diabetic autonomic neuropathy.; *American Journal of Gastroenterology.*; 88;933;938;1993
- [129] Faes TJ. Yff GA. DeWeerd O. Lanting P. Heimans JJ. Bertelsmann FW.; Treatment of diabetic autonomic neuropathy with an aldose reductase inhibitor.; *Journal of Neurology.*; 240;156;160;1993
- [130] Sima AA. Prashar A. Nathaniel V. B

- ril V. Werb MR. Greene DA.;Overt diabetic neuropathy: repair of axo-glial dysfunction and axonal atrophy by aldose reductase inhibition and its correlation to improvement in nerve conduction velocity. ;Diabetic Medicine. ;10;115;121;1993
- [132] Boland OM. Blackwell CC. Clarke BF. Ewing DJ.;"Effects of ponalrestat; an aldose reductase inhibitor; on neutrophil killing of Escherichia coli and autonomic function in patients with diabetes mellitus.";Diabetes. ;42;336;340;1993
- [133] Keen H. Payan J. Allawi J. Walker J. Jamal GA. Weir AI. Henderson LM. Bissessar EA. Watkins PJ. Sampson M. et al.; Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group [see comments] .;Diabetes Care. ;16;8;15;1993
- [134] Giugliano D. Marfella R. Quatraro A. De Rosa N. Salvatore T. Cozzolino D. Ceriello A. Torella R.;"Tolrestat for mild diabetic neuropathy. A 52-week;randomized; placebo-controlled trial.";Annals of Internal Medicine. ;118;7;11;1993
- [142] Gallai V. Mazzotta G. Montesi S. Sarchielli P. Del Gatto F.;Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy:an electrophysiological study [see comments] .;Acta Neurologica Scandinavica. ;86;3;7;1992
- [150] Anonymous.;Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. Capsaicin Study Group.;Diabetes Care. ;15;159;165;1992
- [153] Leslie PJ. Thompson C. Clarke BF. Ewing DJ. ;A double-blind crossover study of oral xamoterol in postural hypotension due to diabetic autonomic neuropathy. ;Clinical Autonomic Research. ;1;119;123;1991
- [156] Ziegler D. Mayer P. Rathmann W. Gries FA.;"One-year treatment with the aldose reductase inhibitor; ponalrestat; in diabetic neuropathy.";Diabetes Research & Clinical Practice. ;14;63;73;1991
- [166] Price DE. Alani SM. Wales JK.;Effect of aldose reductase inhibition on resistance to ischemic conduction block in diabetic subjects.;Diabetes Care. ;14;411;413;1991
- [169] Gill JS. Williams G. Ghatei MA. Heetreed AH. Mather HM. Bloom SR.;"Effect of the aldose reductase inhibitor; ponalrestat; on diabetic neuropathy.";Diabetes et Metabolisme. ;16;296;302;1990
- [170] Cohen KL. Lucibello FE. Chomiak M.;Lack of effect of clonidine and pentoxifylline in short-term therapy of diabetic peripheral neuropathy [see comments] .;Diabetes Care. ;13;1074;1077;1990
- [171] Boulton AJ. Levin S. Comstock J.;"A multicentre trial of the aldose-reductase inhibitor; tolrestat; in patients with symptomatic diabetic neuropathy.";Diabetologia. ;33;431;437;1990
- [174] Jamal GA. Carmichael H.;The effect of gamma-linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial.;Diabetic Medicine. ;7;319;323;1990
- [179] Liniger C. Pernet A. Moody JF. Assal JP.;Effect of gangliosides on diabetic peripheral neuropathy.;Diabetes Research & Clinical Practice. ;7;251;258;1989
- [184] O'Hare JP. Morgan MH. Alden P. Chissel S. O'Brien IA. Corrall RJ.;Aldose reductase inhibition in diabetic neuropathy:clinical and neurophysiological studies

- es of one year's treatment with sorbinil. ;Diabetic Medicine. ;5;537;542;1988
- [187] Abraham RR. Levy DM. Abraham RM. ;Changes in thermal sensation in diabetic patients after treatment with gangliosides. ;Diabetes Research. ;7;129;135;1988
- [188] Dejgard A. Hilsted J. ;No effect of Pindolol on postural hypotension in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with autonomic neuropathy. A randomized double-blind controlled study. ;Diabetologia. ;31;281;284;1988
- [189] Sima AA. Bril V. Nathaniel V. McEwen TA. Brown MB. Lattimer SA. Greene DA. ;Regeneration and repair of myelinated fibers in sural-nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. ;New England Journal of Medicine. ;319;548;555;1988
- [191] Guy RJ. Gilbey SG. Sheehy M. Asselman P. Watkins PJ. ;Diabetic neuropathy in the upper limb and the effect of twelve months sorbinil treatment. ;Diabetologia. ;31;214;220;1988
- [195] De Leeuw IH. Van Rooy P. Moeremans M. Driessens M. ;Clinical experience with cyclandelate in insulin-dependent diabetic patients with neuropathy. ;Drugs. ;33 Suppl 2;125;130;1987
- [203] Max MB. Culnane M. Schafer SC. Gracely RH. Walther DJ. Smoller B. Dubner R. ;Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. ;Neurology. ;37;589;596;1987
- [211] Lehtinen JM. Hyvonen SK. Uusitupa M. Puhakainen E. Halonen T. Kilpelainen H. ;The effect of sorbinil treatment on red cell sorbitol levels and clinical and electrophysiological parameters of diabetic neuropathy. ;Journal of Neurology. ;233;174;177;1986
- [213] Pfeifer MA. ;Clinical trials of sorbinil on nerve function. ;Metabolism: Clinical & Experimental. ;35(4 Suppl 1);78;82;1986
- [214] Jaspan JB. Towle VL. Maselli R. Herold K. ;Clinical studies with an aldose reductase inhibitor in the autonomic and somatic neuropathies of diabetes. ;Metabolism: Clinical & Experimental. ;35(4 Suppl 1);83;92;1986
- [226] Jaspan JB. Herold K. Bartkus C. ;Effects of sorbinil therapy in diabetic patients with painful peripheral neuropathy and autonomic neuropathy. ;American Journal of Medicine. ;79;24;37;1985
- [229] Fagius J. Brattberg A. Jameson S. Berne C. ;Limited benefit of treatment of diabetic polyneuropathy with an aldose reductase inhibitor: a 24-week controlled trial. ;Diabetologia. ;28;323;329;1985
- [230] Christensen JE. Varnek L. Greger sen G. ;The effect of an aldose reductase inhibitor (Sorbinil) on diabetic neuropathy and neural function of the retina: a double-blind study. ;Acta Neurologica Scandinavica. ;71;164;167;1985
- [231] Lishner M. Lang R. Kedar I. Ravid M. ;Treatment of diabetic perforating ulcers (mal perforant) with local dimethylsulfoxide. ;Journal of the American Geriatrics Society. ;33;41;43;1985
- [235] Lewin IG. O'Brien IA. Morgan MH. Corral RJ. ;"Clinical and neurophysiological studies with the aldose reductase inhibitor; sorbinil; in symptomatic diabetic neuropathy." ;Diabetologia. ;26;445;448;1984
- [239] Horowitz SH. ;Ganglioside (Cronassi

al) therapy in diabetic neuropathy.;Advances in Experimental Medicine & Biology.;174;593;600;1984

[240] Hallett M. Harrington H. Tyler HR. Flood T. Slater N.;Trials of ganglioside therapy for amyotrophic lateral sclerosis and diabetic neuropathy.;Advances in Experimental Medicine & Biology.;174;575;579;1984

[247] McCallum RW. Ricci DA. Rakatansky H. Behar J. Rhodes JB. Salen G. Deren J. Ippoliti A. Olsen HW. Falchuk K. et al.;A multicenter placebo-controlled clinical trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis.;Diabetes Care.;6;463;467;1983

[249] Crepaldi G. Fedele D. Tiengo A. Battistin L. Negrin P. Pozza G. Canal N. Comi GC. Lenti G. Pagano G. et al.;Ganglioside treatment in diabetic peripheral neuropathy: a multicenter trial.;Acta Diabetologica Latina.;20;265;276;1983

[251] Young RJ. Ewing DJ. Clarke BF.;"A controlled trial of sorbinil; an aldose reductase inhibitor; in chronic painful diabetic neuropathy.";Diabetes.;32;938;942;1983

[252] Jaspan J. Maselli R. Herold K. Bartkus C.;Treatment of severely painful diabetic neuropathy with an aldose reductase inhibitor: relief of pain and improved somatic and autonomic nerve function.;Lancet.;2;758;762;1983

[257] Judzewitsch RG. Jaspan JB. Polonsky KS. Weinberg CR. Halter JB. Halar E. Pfeifer MA. Vukadinovic C. Bernstein L. Schneider M. Liang KY. Gabbay KH. Rubenstein AH. Porte D Jr.;Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients.;New England Journal of Medicine.;308;119;125;1983

[259] Levin ER. Hanscom TA. Fisher M. Lavstad WA. Lui A. Ryan A. Glockner D. Levin SR.;The influence of pyridoxine in diabetic peripheral neuropathy.;Diabetes Care.;4;606;609;1981

[263] Handelsman DJ. Turtle JR.;Clinical trial of an aldose reductase inhibitor in diabetic neuropathy.;Diabetes.;30;459;464;1981

[266] Sachse G. Willms B.;Efficacy of thioctic acid in the therapy of peripheral diabetic neuropathy.;Hormone & Metabolic Research - Supplement.;9;105;107;1980

[277] Campbell IW. Ewing DJ. Clarke BF.;Therapeutic experience with fludrocortisone in diabetic postural hypotension.;British Medical Journal.;1;872;874;1976

[282] Pfeifer MA. Schumer P. Gelber DA;Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs?;Diabetes;46(Suppl 2);S82-S89;1997

[283] Arron Vink;Treatment of diabetic polyneuropathy(DPN) with recombinant human nerve growth factor (rhNGF);Diabetes;48(Suppl 1);0232;1999

No	Journal	Agent	Number	Period	P or N	comment
54	Diabetes Care.;20;355-361;1997	ACE-I (quinapril)	40	6 months	positive	heart rate variability
16	Lancet. ;352;1978-1981;1998	ACE-I (trandolapril)	41	12 months	positive	
3	Diabetes Care.;22;1296-1301;1999	alpha-lipoic acid	509	7 months	negative	oral treatment
53	Diabetes Care.;20;369-373;1997	alpha-lipoic acid	73	4 months	positive	iv treatment
74	Diabetologia.;38;1425-1433;1995	alpha-lipoic acid	260	3weeks	positive	iv treatment
92	Diabetes Care.;18;39-46;1995	arginine-glycine-aspartic acid peptide	65	10 weeks	positive	ulcer healing
263	Diabetes.;30;459-464;1981	ARI (alrestatin)	9	4 months	positive	
80	Biomedicine & Pharmacotherapy.;49;269-277;1995	ARI (epalrestat)	196	12 weeks	positive	
35	Journal of Diabetes & its Complications.;12;121-127;1998	ARI (ponalrestat)	182	18 monts	negative	
129	Journal of Neurology.;240;156-160;1993	ARI (ponalrestat)	37	24 weeks	negative	
132	Diabetes.;42;336-340;1993	ARI (ponalrestat)	31	12 weeks	negative	
156	Diabetes Research & Clinical Practice.;14;63-73;1991	ARI (ponalrestat)	60	12 months	negative	
166	Diabetes Care.;14;411-413;1991	ARI (ponalrestat)	21	6 weeks	positive	
169	Diabete et Metabolisme.;16;296-302;1990	ARI (ponalrestat)	30	16 weeks	positive	
130	Diabetic Medicine.;10;115-121;1993	ARI (sorbinil)	16	12 months	positive	
184	Diabetic Medicine.;5;537-542;1988	ARI (sorbinil)	21	1yaer	nagative	
189	New England Journal of Medicine.;319;548-555;1988	ARI (sorbinil)	16	1 year	positive	
191	Diabetologia.;31;214-220;1988	ARI (sorbinil)	39	12 months	negative	
198	Diabetes.;36;987-990;1987	ARI (sorbinil)	22	6 months	negative	
211	Journal of Neurology.;233;174-177;1986	ARI (sorbinil)	31	4 weeks	negative	
213	Metabolism Clinical & Experimental.;35(4 Suppl 1);78-82;1986	ARI (sorbinil)	39	7 weeks	positive	
214	Metabolism Clinical & Experimental.;35(4 Suppl 1);83-92;1986	ARI (sorbinil)	36	6 weeks	positive	
226	American Journal of Medicine.;79;24-37;1985	ARI (sorbinil)	36	3 weeks	positive	
229	Diabetologia.;28;323-329;1985	ARI (sorbinil)	55	24 weeks	positive	
230	Acta Neurologica Scandinavica.;71;164-167;1985	ARI (sorbinil)	37	4 weeks	negative	
235	Diabetologia.;26;445-448;1984	ARI (sorbinil)	13	4 weeks	negative	
251	Diabetes.;32;938-942;1983	ARI (sorbinil)	15	16 weeks	positive	
252	Lancet.;2;758-762;1983	ARI (sorbinil)	19	3-5 weeks	positive	
257	New England Journal of Medicine.;308;119-125;1983	ARI (sorbinil)	39	9 weeks	positive	
65	Diabetes Care.;19;1091-1016;1996	ARI (tolrestat)	738	24-52 weeks	negative	
79	Diabetes Care.;18;536-541;1995	ARI (tolrestat)	57	12 weeks	positive	
120	Journal of Diabetes & its Complications.;7;170-176;1993	ARI (tolrestat)	372	52 weeks	positive	
134	Annals of Internal Medicine.;118;7-11;1993	ARI (tolrestat)	45	52 weeks	positive	
171	Diabetologia.;33;431-437;1990	ARI (tolrestat)	219	52 weeks	positive	
5	Neurology.;53;580-591;1999	ARI (zenarestat)	208	52 weeks	positive	
37	Diabetes Care.;21;822-827;1998	becaplermin (PDGF)	382	8 weeks	positive	ulcer healing
64	Experimental Clin Endocrinol Diabetes.;104;211-216;1996	benfotiamine (V-B1)	24	12 weeks	positive	
67	Diabetologia.;39;687-695;1996	C-peptide	12	iv	positive	
13	J Clinical Endocrinology & Metabolism.;84;2357-2362;1999	cisapride	23	8 weeks	negative	gastric emptying
128	American Journal of Gastroenterology.;88;933-938;1993	cisapride	14	14 days	positive	gastric emptying
170	Diabetes Care.;13;1074-1077;1990	clonidine	16	4 weeks	negative	
195	Drugs.;33 Suppl 2;125-130;1987	cyclandelate	16	6 months	positive	
231	Journal of the American Geriatrics Society.;33;41-	dimethylsulfoxide	14	4-15 weeks	positive	ulcer
93	Diabetes Care.;18;64-69;1995	fibroblast growth factor	17	6 weeks	negative	ulcer healing

277	British Medical Journal.;1;872-874;1976	fludrocortisone	14	6-30 months	positive	postural hypotension
47	Lancet.;350;855-859;1997	G-CSF	40	7 days	positive	ulcer healing
133	Diabetes Care.;16;8-15;1993	gamma-linolenic acid	111	1 year	positive	
174	Diabetic Medicine.;7;319-323;1990	gamma-linolenic acid	22	6 months	positive	
179	Diabetes Research & Clinical Practice.;7;251-258;1989	gangliosides	26	12 weeks	positive	
187	Diabetes Research.;7;129-135;1988	gangliosides	30	6 months	positive	
239	Advance Experiment Medicine Biology.;174;593-600;1984	gangliosides	25	6 months	positive	
240	Advance Experiment Medicine Biology.;174;575-579;1984	gangliosides	40	6 months	positive	
249	Acta Diabetologica Latina.;20;265-276;1983	gangliosides	140	6 weeks	positive	
55	Diabetologia.;40;299-301;1997	glycopyrrolate	13	2 weeks	positive	gastatory sweating
115	Prostaglandins.;46;453-468;1993	lipo-PGE1	364	4 weeks	positive	ulcer healing
247	Diabetes Care.;6;463-467;1983	metoclopramide	40	3 weeks	positive	gastroparesis
32	Neurology.;51;695-702;1998	nerve growth factor	250	6 months	positive	
66	Journal of Neurology.;243;257-263;1996	ORG 2766 (ACTH)	24	52 weeks	negative	
103	Diabetologia.;37;408-413;1994	ORG 2766 (ACTH)	62	1 year	positive	vibration threshold
95	Journal of Vascular Surgery.;21;71-78;1995	PDGF-BB	118	8 weeks	positive	ulcer healing
44	Journal of Diabetes & its Complications.;11;274-278;1997	pentoxifylline	50	1 year	negative	
82	Diabetes Care.;18;345-352;1995	pentoxifylline	60	3 months	negative	impotence
188	Diabetologia.;31;281-284;1988	pindolol	8	10 weeks	negative	postural hypotension
259	Diabetes Care.;4;606-609;1981	pyridoxine (V-B6)	18	4 months	positive	
41	East African Medical Journal.;74;803-808;1997	thiamine, pyridoxine	200	4 weeks	positive	
4	Free Radical Research.;31;171-179;1999	thioctic acid	65	2 years	positive	oral treatment
266	Hormone & Metabolic Research - Supplement.;9;105-107;1980	thioctic acid	10	21 days	negative	oral treatment
142	Acta Neurologica Scandinavica.;86;3-7;1992	uridine	40	120 days	positive	
26	Diabetes Care.;21;1915-1918;1998	vitamin E	21	6 months	positive	
153	Clinical Autonomic Research.;1;119-123;1991	xamoterol	11	1 month	negative	postural hypotension



## 事例16

### 2型糖尿病の発症と進展に対する生活習慣への介入効果の検討 —特に運動療法の観点から—

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授  
研究協力者 大澤 功 名古屋大学総合保健体育科学  
センター助教授

**研究要旨** 生活習慣への介入が2型糖尿病の発症予防と進展抑制に有効かどうかを検討するために、医学文献データベースのMEDLINEを利用して、無作為化比較試験で生活習慣への介入効果を検討している論文を検索収集し評価を実施した。本研究では特に運動療法の観点から検索を行った。その結果、主として運動療法の効果を検討した論文では11編中6編が有効、運動療法を含む生活習慣指導の強化を検討した論文では9編中5編が有効と結論していた。しかし今回検索できた論文のほとんどが追跡期間が1年以内と短く、効果の指標も中間的なエンドポイントを使用しているため、糖尿病自体の発症予防、糖尿病合併症の発症や進展の抑制、糖尿病に関連する死亡の減少といった真のエンドポイントに対する長期的な効果については明確となっていない。

#### A. 研究目的

過食や運動不足といった生活習慣が2型糖尿病の発症や進展と関連することは、経験的によく知られているだけでなく、すでにいくつかのコホート研究によっても報告されており、糖尿病は代表的な生活習慣病と位置づけられている<sup>1)</sup>。しかしながらコホート研究で因果関係が明らかになったとしても、生活習慣への介入が本当に2型糖尿病の発症を予防し進展を抑制するかどうかという介入効果については、介入研究を実施しなければよくわからない。

そこで本研究では、過去の臨床研究の中で2型糖尿病に関する生活習慣への介入効果、特に運動療法の観点から検討した研究を検索収集し、現時点で判明している点を確認することを目的とした。

#### B. 研究方法

検索システムとしてOVID(Ovid Technologies, CD-ROM版)を使用し、医学文献データベ

ースMEDLINEで検索を行った。検索対象は1966年以降2000年3月までとし、介入効果の証明として質の高い結果が得られる無作為化比較試験(Randomized controlled trial: RCT)を実施している研究のみを採用した。

#### C. 研究結果

まず表1に示す検索式で検索を行った結果、20件がヒットした。ここから題名と抄録を読んで今回の目的に合致した論文に絞り込んだところ3件となった。次に表2の検索式で検索し、ヒットした66件を同様にして絞り込んだ結果19件となった。これらの論文には重複したものも含まれていたため、最終的に20編の論文を評価した。

主として運動療法の効果を検討した論文11編を表3に、運動を含む生活習慣指導の効果を検討した論文9編を表4に示した。運動療法の検討では11編中6編が有効、生活習慣指導強化の検討では9編中5編が有効と結論していた。しかし大部分の研究は追跡期間が1年以内と

短いこともあり介入効果の指標として血糖値やHbA1cを採用しているため、有効といっても血糖コントロールの改善を示しているにすぎず、介入の最終的な目標である糖尿病合併症の発症や進展の抑制、糖尿病に関連する死亡の減少を示した研究はみつからなかった。この中で発症予防の検討としては、GTT(経口ブドウ糖負荷試験)による糖尿病診断を効果の指標として採用した2編の論文が検索できた。まずPan XRら(1997)は、577名を対象とした6年間にわたる介入研究で、生活習慣への介入が耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)から糖尿病への移行を抑制したと報告した。一方Wing RRら(1998)は、154名の肥満者での検討で、2年間の生活習慣への介入は効果がないばかりでなく、むしろ介入群の方が糖尿病の発症が多い傾向にあったと報告した。このように発症予防への効果についての結論は現在のところ一致していない。またEriksson Jら(1999)の研究も糖尿病の発症予防を目的としているが、中間報告の段階のため発表されているデータは開始1年後の血糖値の変化にとどまっておらず結論は出ていない。

#### D. 考察

2型糖尿病は生活習慣との関連が強いとされているにもかかわらず、生活習慣への介入効果を質の高いレベルで証明している研究は決して多くはない。研究結果もまちまちでありすべての研究が介入効果を支持しているわけではなく、効果を検出できなかった研究もいくつか存在する。出版バイアス(publication bias)を考えると介入効果を検出できなかった研究はもっと多いかもしれない。また介入効果を示した研究にしても追跡期間は短く1年以内がほとんどであり、HbA1cや血糖値といった短期的かつ中間的な指標(surrogate endpoint)での効果であって、糖尿病自体の発症、糖尿病合併症の発症や進展、糖尿病に

関連する死亡といった長期的かつ真のエンドポイント(true endpoint)への効果を証明した研究はきわめて少なく、発症予防を検討した2編のみであった。したがって生活習慣への介入は感覚的あるいは経験的には効果がありそうかもしれないが、科学的かつ客観的な根拠は必ずしも十分とは言えない状況である。ただ今回の検索は運動療法の観点からであるため検索の感度は必ずしも高くなく、栄養指導を主体とした生活習慣介入プログラム等他の重要な介入研究の論文を検索できなかった可能性を否定はできない。

ところで生活習慣への介入効果の証明が不十分なのは、(1)生活習慣をどの程度変えるかという介入プログラムの強度設定が難しい、(2)介入群では生活習慣是正の指示に従えないというコンプライアンスの問題がある、(3)非介入群では感覚的に生活習慣是正が好ましいことを知っているために介入群と似たような行動をとりやすい、(4)その結果最終的に介入群と非介入群での生活習慣の差が小さくなる可能性がある、(5)発症予防や進展抑制を証明するには長期にわたる追跡期間が必要である等の種々の要因が考えられる。

以上のように生活習慣への介入は、現在のところ有効性の証明は十分と言えない。しかし生活習慣への介入は薬物療法に比較すると安価で安全性が高いことは事実であり、相対的な有用性は優れていると考えられ、対象者の選択と医療資源の配分を適切に実施すれば効率的な糖尿病対策となることが期待できる。現在Eriksson Jらの研究をはじめとして進行中のトライアルがいくつか報告されているので、質の高いレベルでの長期的な効果を検証した結果が待たれるところである。

#### E. 文献

- 1) 厚生省：生活習慣病。平成9年版厚生白書。P50-79, 1997
- 2) Wing RR et al.: Lifestyle

- intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 21: 350-359, 1998
- 3) Dunstan DW et al.: Effects of a short-term circuit weight training program on glycaemic control in NIDDM. *Diab Res Clin Prac* 40: 53-61, 1998
- 4) Ligtenberg PC et al.: Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clinical Science* 93: 127-135, 1997
- 5) Pan XR 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* 20: 537-544, 1997
- 6) Mourier A et al.: Motivational interviewing to improve adherence to a behavioral weight-control program for older obese women with NIDDM. A pilot study. *Diabetes Care* 20: 385-391, 1997
- 7) Raz I et al.: Moderate exercise improves glucose metabolism in uncontrolled elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Israel J Med Sci* 30: 766-770, 1994
- 8) Yeater RA et al.: Coronary risk factors in type II diabetes: response to low-intensity aerobic exercise. *West Virginia Med J* 86: 287-290, 1990
- 9) Verity LS et al.: Effects of exercise on cardiovascular disease risk in women with NIDDM. *Diab Res Clin Prac* 6: 27-35, 1989
- 10) Wing RR et al.: Exercise in a behavioural weight control programme for obese patients with type 2 (non-insulin independent) diabetes. *Diabetologia* 31: 902-909, 1988
- 11) Ronnema T et al: A controlled randomized study on the effect of long-term physical exercise on the metabolic control in type 2 diabetic patients. *Acta Med Scand* 220: 219-224, 1986
- 12) Kaplan RM et al: Prospective evaluation of HDL cholesterol changes after diet and physical conditioning programs for patients with type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 8: 343-348, 1985
- 13) Eriksson J et al.: Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia* 42: 793-801, 1999
- 14) Agurs-Colins TD et al.: A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. *Diabetes Care* 20: 1503-1511, 1997
- 15) Smith DE et al.: Motivational interviewing to improve adherence to a behavioral weight-control program for older obese women with NIDDM. A pilot study. *Diabetes Care* 20: 52-54, 1997
- 16) Dyson PA et al.: The Fasting Hyperglycaemia Study: II. Randomized controlled trial of reinforced healthy-living advice in subjects with increased but not diabetic fasting plasma glucose. *Metabolism* 46(12 Sup1): 50-55, 1997
- 17) Jaber LA et al.: Evaluation of a pharmaceutical care model on diabetes management. *Ann Pharmacother* 30: 238-243, 1996
- 18) Kirkman MS et al.: A telephone-

delivered intervention for patients with NIDDM. Effect on coronary risk factors.

Diabetes Care 17: 840-846, 1994

19) Vanninen E et al: Habitual physical activity, aerobic capacity and metabolic control in patients with newly-diagnosed Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: effect of 1-year diet and exercise intervention.

Diabetologia 35: 340-346, 1992

20) Glasgow RE et al.: Nutrition education and social learning interventions for type II diabetes.

Diabetes Care 12: 150-152, 1989

21) White N et al: Management of obese patients with diabetes mellitus: comparison of advice education with group management. Diabetes Care 9: 490-496, 1986