

## 増殖糖尿病網膜症と睡眠呼吸障害の関連性について

柴 友明<sup>1)</sup>, 佐藤 幸裕<sup>1)</sup>, 高橋 真生<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東邦大学医療センター佐倉病院眼科, <sup>2)</sup>東邦大学医療センター佐倉病院循環器センター

### 要 約

**目 的**：増殖糖尿病網膜症 (PDR) における睡眠呼吸障害 (SDB) の合併頻度と関連性の検討。

**対象と方法**：当院で硝子体手術を行った PDR 連続 64 症例。男性 42 例, 女性 22 例。睡眠時にパルスオキシメータを装着し, 睡眠中の 3% 動脈血酸素飽和度低下指数 (ODI/h) を算出, ODI $\geq$ 10/h を SDB とした。SDB 合併の有無で血糖コントロール, 高血圧, 蛋白尿の合併頻度の検討も行った。

**結 果**：男性 50%, 女性 27%, 全体で 42% が SDB と診断された。SDB 群において高血圧, 顕性蛋白尿の

合併頻度は 96%, 74% で非 SDB 群より有意に高率であった。術前 HbA1c は両群で有意差はなかったが, SDB 群はインスリン治療の頻度が有意に高かった。

**結 論**：PDR には高率に SDB が合併しており, 血糖コントロールを困難にし, 高血圧症, 蛋白尿を高率に合併させ, 網膜症進行に関与する可能性が示唆された。(日眼会誌 111 : 899-904, 2007)

**キーワード**：増殖糖尿病網膜症, 睡眠呼吸障害, 睡眠時無呼吸症候群, 高血圧, 蛋白尿

## Relationship between Proliferative Diabetic Retinopathy and Sleep-Disordered Breathing

Tomoaki Shiba<sup>1)</sup>, Yukihiro Sato<sup>1)</sup> and Mao Takahashi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Toho University Sakura Medical Center

<sup>2)</sup>Cardiovascular Center, Toho University Sakura Medical Center

### Abstract

**Purposes** : To investigate the prevalence of sleep-disordered breathing (SDB) in proliferative diabetic retinopathy (PDR) patients and clarify the relationship between SDB and PDR.

**Subject and methods** : Sixty-four PDR patients who had undergone vitrectomy in our hospital were included in this study. Forty-two patients were male, and 22 were female. Pulseoximetry was conducted during the nighttime ; the sleeping 3% oxygen desaturation index (ODI/h) was calculated. If ODI was  $\geq$ 10/h, SDB was diagnosed. Blood glucose control and the presence of hypertension and albuminuria were evaluated and compared between the SDB and non-SDB groups.

**Results** : Fifty percent of male patients, 27% of female patients and 42% of all PDR patients were diagnosed as having SDB. The presence of hypertension and albuminuria was 96% and 74%, respec-

tively, in the SDB group, both significantly higher than in the non-SDB group. There were no significant differences between the two groups in preoperative HbA1c levels. However, compared with the non-SDB group, the prevalence of insulin therapy was significantly higher in the SDB group.

**Conclusion** : PDR cases had a high frequency of SDB. It appears that SDB might hamper blood glucose control, raise the occurrence of hypertension and albuminuria, and is thus related to the progression of diabetic retinopathy.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 899-904, 2007)

**Key words** : Proliferative diabetic retinopathy, Sleep-disordered breathing, Sleep apnea syndrome, Hypertension, Albuminuria

別刷請求先：285-8741 佐倉市下志津 564-1 東邦大学医療センター佐倉病院眼科 柴 友明  
(平成 19 年 2 月 7 日受付, 平成 19 年 4 月 24 日改訂受理)

Reprint requests to : Tomoaki Shiba, M.D. Department of Ophthalmology, Toho University Sakura Medical Center. 564-1 Shimoshizu, Sakura, Chiba 285-8741, Japan

(Received February 7, 2007 and accepted in revised form April 24, 2007)

## I 緒 言

近年、睡眠呼吸障害(sleep disordered breathing : SDB)は、動脈硬化性疾患との関連が注目されており、高血圧、冠動脈疾患、脳血管障害といった大血管障害、または腎障害などの細小血管障害の危険因子になる可能性が報告されている<sup>1)~5)</sup>。

一方、眼科領域において、糖尿病の細小血管障害である糖尿病網膜症と SDB の関連性を示した報告は見当たらない。

今回著者らは増殖糖尿病網膜症(proliferative diabetic retinopathy : PDR)患者に対し SDB の簡易検査を行い、その合併頻度を調査した。また SDB 群と非 SDB 群間で糖尿病網膜症の発症・進展の危険因子とされている血糖コントロールの状態、高血圧、顕性蛋白尿の合併頻度も比較検討したので若干の考察を加え報告する。

## II 対象と方法

対象は当院にて硝子体出血、牽引性網膜剝離、血管新生緑内障、黄斑浮腫に対し硝子体手術を行った PDR 患者連続 64 症例である。症例は全例 2 型糖尿病であった。

表 1 全対象の患者背景

|                          |             |
|--------------------------|-------------|
| 男女比                      | 42 : 22     |
| 年齢(歳)*                   | 60.3±9.8    |
| 術前 HbA1c(%)*             | 7.5±1.5     |
| 糖尿病罹病期間(年)*              | 13±8.6      |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )* | 24.2±4      |
| 高血圧の頻度(%)                | 41/64(64.1) |
| 顕性蛋白尿の頻度(%)              | 38/64(59.3) |

\* : 平均値±標準偏差

BMI : body mass index, 体重指数

患者背景を表 1 に示す。

方法はヘルシンキ宣言に基づき、事前にインフォームドコンセントが得られたうえで行った。SDB の簡易検査機器であるパルスオキシメータ PMP-200 G R(図 1 A)を夜間就寝前に患者に装着、SPO<sub>2</sub>、脈拍数、体動を計測し、起床時離脱した。データはメモリー内に記憶させ、解析ソフト SPO<sub>2</sub> Trend Chart G R(図 1 B)にて睡眠中 1 時間あたりの 3% 以上の酸素飽和度の一過性の低下回数(動脈血酸素飽和度低下指数, oxygen desaturation index : ODI/h)を算出した。また夜間の排尿などによる覚醒は患者への問診または体動モニターにより確認して解析から除外した。当機器の SPO<sub>2</sub> の測定範囲は 0~100%、測定精度は 70~100% の間での誤差は±2%、脈拍数の測定範囲は 30~250 bpm、測定精度は±2%、体動の測定精度は 0±3 G である<sup>6)</sup>。手術後は体位の制限が必要となることがあるため、検査は手術前に施行した。

SDB の標準的な診断は、脳波を含めた終夜睡眠ポリグラム(polysomnography : PSG)を行い、無呼吸-低呼吸指数(apnea-hypopnea index : AHI/h)を測定することだが、設備や医療費面から全例に行うことは困難である。当機器と同等のパルスオキシメータにおける SDB 簡易検査の ODI/h は AHI/h と相関関係があり、AHI≥15/h を基準値とした場合、ODI のカットオフ値 10/h での診断感は 97%、特異度は 76% と報告されている<sup>7)</sup>。そこで今回の検討では ODI≥10/h を SDB と診断した。

高血圧の診断は、平均血圧=(早朝血圧+就寝時血圧)/2 において、収縮期血圧≥140 mmHg、拡張期血圧≥90 mmHg、降圧剤内服ありのいずれか 1 つ以上を満たすものとした。

顕性蛋白尿は日本糖尿病学会のガイドライン<sup>8)</sup>による第 3 期以上とした。なお、採血、採尿は手術施行決定時

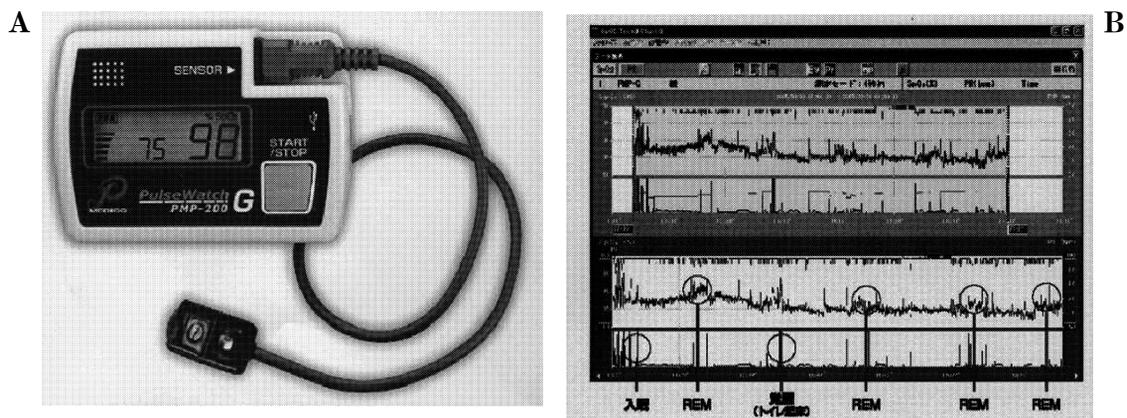


図 1 睡眠呼吸障害簡易検査機器。

A : パルスオキシメータ PMP-200 G R,

B : 解析ソフト SPO<sub>2</sub> Trend Chart G R の画面。

表 2 睡眠呼吸障害群, 非睡眠呼吸障害群の患者背景

|                         | SDB 群       | 非 SDB 群     | p value  |
|-------------------------|-------------|-------------|----------|
| 年齢(歳)                   | 61.7±10*    | 59.2±9.6*   | 0.32     |
| 術前 HbA1c(%)             | 7.16±1.3*   | 7.32±1.3*   | 0.62     |
| 糖尿病罹病期間(年)              | 12.5±7.9*   | 13.2±9.1*   | 0.76     |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 25.2±4*     | 23.4±4*     | 0.07     |
| 高血圧の頻度(%)               | 26/27(96.3) | 15/37(40.5) | 0.000003 |
| 顕性蛋白尿の頻度(%)             | 21/27(74.1) | 17/37(45.9) | 0.019    |
| 血清クレアチニン値(mg/dl)        | 1.67±1.86*  | 1.12±1.09*  | 0.14     |
| インスリン治療の頻度(%)           | 13/27(48.1) | 7/37(18.9)  | 0.027    |

\* : 平均値±標準偏差

SDB : sleep-disordered breathing, 睡眠呼吸障害

BMI : body mass index, 体重指数

表 3 全症例での 3% 動脈血酸素飽和度低下指数 oxygen desaturation index : ODI と高血圧, 顕性蛋白尿の有無におけるロジスティック単回帰分析の結果

| 被説明変数 | 説明変数  | 相関係数 r | t value | p value |
|-------|-------|--------|---------|---------|
| 高血圧   | ODI/h | 0.44   | 3.85    | 0.0003  |
| 顕性蛋白尿 | ODI/h | 0.29   | 2.34    | 0.02    |

に行った。

統計学的検討は Yates chi square test, Fisher exact probability test, Unpaired t-test で行い, 危険率 5% 未満を有意とした。

### III 結 果

ODI は 0.7~47.2/h(平均値±標準偏差: 10.8±10.1/h)であった。ODI が 10/h 以上で SDB と診断された頻度は男性 42 例中 21 例(50%), 女性 22 例中 6 例(27.3%), 全体で 64 例中 27 例(42.2%)であった。

PDR 症例を SDB 群, 非 SDB 群に分けてさらに検討を行った。両群の患者背景を表 2 に示す。両群間で年齢, HbA1c, 糖尿病罹病期間, 体重指数(body mass index : BMI), 血清クレアチニン値には有意差を認めなかった。一方, 高血圧は SDB 群で 96.3%, 非 SDB 群で 40.5%, 顕性蛋白尿は SDB 群で 74.1%, 非 SDB 群で 45.9% であり, いずれも SDB 群で有意に高率であった(それぞれ, p=0.000003, p=0.019)。またインスリン治療が導入されている症例が SDB 群 48.1%, 非 SDB 群 18.9% で SDB 群において有意に高かった(p=0.027)。

全症例で ODI/h と高血圧, 顕性蛋白尿の有無におけるロジスティック単回帰分析を行ったところ正の相関を認め, 高血圧, 顕性蛋白尿ともに ODI が高値になるほど高率となった(r=0.44 p=0.0003, r=0.29 p=0.02, 表 3)。

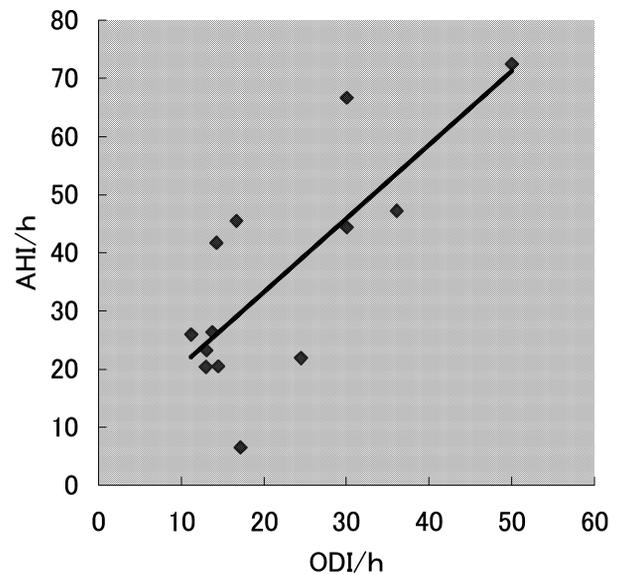


図 2 PMP-200 G R における ODI/h と終夜睡眠ポリグラムにおける AHI/h の回帰直線。

ODI : oxygen desaturation index, 動脈血酸素飽和度低下指数。

AHI : apnea-hypopnea index, 無呼吸-低呼吸指数, 相関係数(r)=0.76, p=0.002。

了承の取れた 13 例に対し, あらためて脳波を含めた PSG を施行したところ 13 例中 12 例(92.3%)が AHI ≥ 15/h の SDB であり, 睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome : SAS)と診断された。また AHI ≥ 20/h 以上の 10 例が経鼻的持続気道陽圧療法(nasal continuous positive airway pressure : nCPAP)の適応となった。当機器における ODI/h と PSG における AHI/h の相関を図 2 に示す。相関係数(r)=0.76, p=0.002 と相関を認めた。

### IV 考 按

従来, SDB に日中の傾眠傾向, 倦怠感などの自覚症

表 4 一般人を対象とした疫学調査と本研究における睡眠呼吸障害の頻度

| 研究   | 症例数  | 測定方法      | 評価方法            | SDB の頻度 (%) |      |
|--|------|-----------|-----------------|-------------|------|
| Wisconsin Sleep Cohort Study <sup>10)</sup>    | 606  | PSG       | AHI $\geq$ 15/h | 男性          | 9.1  |
|  |      |           |                 | 女性          | 4.0  |
| Spain Cohort <sup>13)</sup>                    | 400  | PSG       | AHI $\geq$ 15/h | 男性          | 14.0 |
|  |      |           |                 | 女性          | 7.0  |
| Southern Pennsylvania Cohort <sup>11)12)</sup> | 1741 | PSG       | AHI $\geq$ 15/h | 男性          | 7.0  |
|  |      |           |                 | 女性          | 2.0  |
| Tohoku University <sup>14)</sup>               | 159  | アプノモニター   | AI $\geq$ 10/h  | 全体          | 7.5  |
| 当研究  | 64   | パルスオキシメータ | ODI $\geq$ 10/h | 男性          | 50.0 |
|  |      |           |                 | 女性          | 27.3 |
|  |      |           |                 | 全体          | 42.2 |

PSG : polysomnography, 終夜睡眠ポリグラム

AHI : apnea-hypopnea index, 無呼吸-低呼吸指数

AI : apnea index, 無呼吸指数

ODI : oxygen desaturation index, 動脈血酸素飽和度低下指数

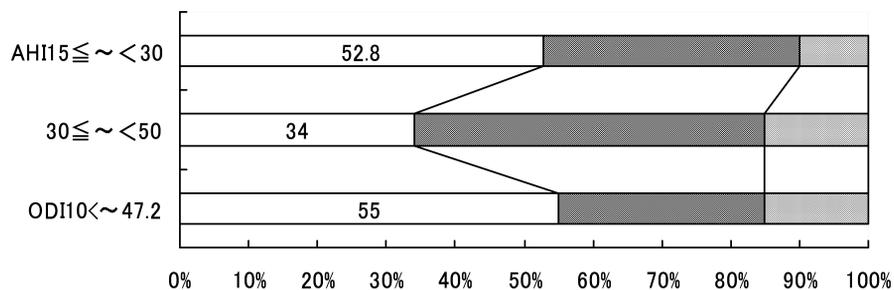


図 3 本研究での睡眠呼吸障害例 (ODI $\geq$ 10/h) と一般日本人の睡眠呼吸障害例 (AHI $\geq$ 15/h) での BMI 値の分布。

上段, 中段: 一般人の睡眠呼吸障害例 (文献 16 を一部改変)。

下段: 本研究の睡眠呼吸障害例。

AHI : apnea hypopnea index, 無呼吸-低呼吸指数。

ODI : oxygen desaturation index, 動脈血酸素飽和度低下指数。

BMI : body mass index, 体重指数。

BMI (kg/m<sup>2</sup>) ; □ : ~ < 25, ■ : 25 ≤ ~ < 30, ▨ : 30 ≤ ~。

状を伴うものが SAS とされてきた。しかし, 自覚症状のない SDB も高血圧, 冠動脈疾患, 脳血管障害といった動脈硬化疾患の危険因子であることが明らかになり<sup>1)~4)</sup>, アメリカ睡眠医学会 (American Academy of Sleep Medicine : AASM) の睡眠障害国際分類 (International Classification of Sleep Disorder : ICSD) では, 症状の有無にかかわらず AHI $\geq$ 15/h の SDB を SAS と診断することが提唱されている<sup>9)</sup>。

一般人を対象とした疫学調査<sup>10)~14)</sup>と本研究における SDB の頻度を表 4 に示す。測定方法が異なるため統計学的比較検討を行うことはできないが, 一般人と比較して, 本研究における PDR 症例の SDB 合併頻度は男性で 3.5~7 倍, 女性で 3.8~13.5 倍と高頻度であった。また, 日本人を対象とした SDB の調査<sup>14)</sup>と比較しても全対象で 5.6 倍と高い頻度で存在していた。

SDB は BMI 値の上昇により頻度が高まるという報告がある<sup>15)</sup>。本研究において SDB 群と非 SDB 群の平

均 BMI 値を比較すると, SDB 群で 25.2 kg/m<sup>2</sup> に対し, 非 SDB 群では 23.4 kg/m<sup>2</sup> であり, SDB 群が高い傾向にあるが有意差はなかった (p=0.07)。本研究の SDB 群と一般の日本人の SDB 例の BMI 値分布<sup>16)</sup>を図 3 に示す。測定方法が異なるため統計学的検討は行えないが, 本研究での BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 未満の非肥満者は 55% であり, 一般人の SDB 例における非肥満者 52.8% と同程度であった。本研究で SDB の頻度が高率であるにもかかわらず, 非肥満の頻度が一般人の SDB 例と同程度である理由は不明であるが, 本研究の対象者で肥満例が多いことが SDB の合併率を上げている可能性は否定できると考えた。

SDB が動脈硬化疾患を惹起する原因は以下のように考えられている。まず, SDB により夜間の低酸素血症, 低酸素後の酸素化 (reoxygenation), 高二酸化炭素血症, 短期覚醒などが生じる。それにより, 日中まで持続する交感神経活動性の亢進<sup>17)18)</sup>, 血管内皮増殖因子

(vascular endothelial growth factor : VEGF) などの炎症性サイトカイン血中濃度の上昇<sup>19)</sup>, 酸化ストレスの亢進<sup>20)</sup>, intercellular adhesion molecule 1(ICAM-1), vascular cell adhesion molecule(VCAM-1)といった接着因子発現の上昇<sup>21)</sup>などが生じる。これらにより血管内皮機能障害が進行し、動脈硬化病変が惹起されると考えられている。

一方、眼科領域においても糖尿病網膜症の発症・進展に関する病態は、SDB により引き起こされる病態と同様に、眼内における VEGF などの炎症性サイトカイン濃度の上昇<sup>22)</sup>, ICAM-1 発現の上昇など<sup>23)24)</sup>によりバリア機能の破壊、網膜虚血が進行し、網膜新生血管が発生するとされている。また VEGF 発現の増加には高血糖により引き起こされる糖化最終産物(advanced glycation end products : AGE)の蓄積<sup>25)</sup>や、protein kinase C の活性化が関与するとされており<sup>26)</sup>, これらが酸化ストレスにより亢進することも報告されている<sup>27)28)</sup>。以上より、糖尿病患者に SDB が合併した場合、糖尿病網膜症の発症・進展や PDR 発症の危険因子となり得ると考える。本研究においても PDR 症例に高頻度に SDB が合併しており、PDR 発症に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

糖尿病網膜症の発症・進展に関してはさまざまな研究が行われており、血糖コントロール不良、高血圧や蛋白尿の合併などが報告されている<sup>29)~32)</sup>。今回、PDR 症例を SDB 群と非 SDB 群に分けて検討したが、SDB 群では糖尿病網膜症進行の既存の危険因子とされている高血圧が 96%、顕性蛋白尿が 74% と高頻度に合併し、非 SDB 群に比較して有意に高率で、ロジスティック単回帰分析にて ODI/h と正の相関を認めた。また SDB ではインスリン抵抗性の亢進が報告されており、血糖値の上昇を引き起こすとされている<sup>33)</sup>。今回、両群間で術前 HbA1c 値には有意差を認めなかったが、SDB 群は非 SDB 群に比較してインスリン治療を行っている症例が有意に多かった。このことから、SDB 群は血糖コントロールがより困難であると考察した。以上から、糖尿病患者における SDB の合併はその直接的な影響によるばかりでなく、既存の危険因子とされる血糖コントロールを困難にし、高血圧や顕性蛋白尿の合併をより高率にすることで、より PDR を発症しやすくする可能性が考えられる。本研究において、2 型糖尿病の PDR 症例には高頻度に SDB が合併しており、その関連性が示唆された。また本研究の SDB 例の半数が非肥満例であった。

今回の検討は 64 例と症例数が少なく、同一方法で診断した一般人の対照群がないという問題がある。また、硝子体出血や黄斑浮腫など比較的軽症な症例と、血管新生緑内障や牽引性網膜剝離など、より重症な症例の比較など重症度の検討を行っていない。今後症例を増加させ、SDB を合併している PDR 例における重症度の検討や、

同一方法で診断した網膜症のない糖尿病症例や単純網膜症症例、一般人の対照群との比較などを含め、より詳細に検討をしていく必要があると考えている。

## 文 献

- 1) Niteo FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al : Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large communitybased study. Sleep Heart Health Study. JAMA 283 : 1829—1836, 2000.
- 2) Reppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J : Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 342 : 1378—1384, 2000.
- 3) Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Niteo FJ, et al : Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. AM J Respir Crit Care Med 163 : 19—25, 2001.
- 4) Marti S, Sampol G, Munoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, et al : Mortality in severe sleep apnea/hypopnea syndrome patient : impact on treatment. Eur Respir J 20 : 1511—1518, 2002.
- 5) 増田貴博, 村田光延, 本間寿美子, 岩津好隆, 小倉 学, 桜井祥子, 他 : 維持透析患者における睡眠呼吸障害の特徴および関連因子の検討. 日本透析医学会雑誌 39 : 253—259, 2006.
- 6) 大島由紀 : Pulse Watch PMP-200 G. Medical Technology 34 : 1709, 2006.
- 7) 中野 博, 古川智一, 林 真喜人, 大島悦子, 西方菜穂子, 長井慶郎 : 睡眠呼吸障害のスクリーニングのための新しいオキシメトリー・アルゴリズム. Therapeutic Research 26 : 931—937, 2005.
- 8) 糖尿病性腎症病期分類厚生省案の改定について : 糖尿病 44 : 623, 2001.
- 9) American Academy of Sleep Medicine : Obstructive sleep apnea syndrome. In The international classification of sleep disorders, second edition. American Academy of Sleep Medicine, Illinois, 51—59, 2005.
- 10) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S : The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 328 : 1230—1235, 1993.
- 11) Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A : Effect of age on sleep apnea in men. Am J Respir Crit Care Med 157 : 144—148, 1998.
- 12) Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A : Prevalence of sleep-disordered breathing in women. Am J Respir Crit Care Med 163 : 608—613, 2001.
- 13) Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A : Obstructive sleep apnea-hypopnea and clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. AM J Resir Crit Care Med 163 :

- 685—689, 2001.
- 14) **Hida W, Shindoh C, Miki H, Kikuchi Y, Okabe S, Taguchi O, et al** : Prevalence of sleep apnea among Japanese industrial workers determined by a portable sleep monitoring system. *Respiration* 60 : 332—337, 1993.
  - 15) **Reppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J** : Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 284 : 3015—3021, 2000.
  - 16) **榊原博樹** : 睡眠時無呼吸症候群の診断と治療 : 日本人の疫学. *日本内科学会雑誌* 93 : 1069—1076, 2004.
  - 17) **Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M** : Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 152 : 1855—1860, 1992.
  - 18) **Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK** : Obstructive sleep apnea : implication for cardiac and vascular disease. *JAMA* 290 : 1906—1914, 2003.
  - 19) **Schulz R, Hummel C, Heinemann S, Seeger W, Griamminger F** : Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 165 : 67—70, 2002.
  - 20) **Carpagnano GE, Kharitonov SA, Reta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ** : 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 124 : 1386—1392, 2003.
  - 21) **Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H** : Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 87 : 10—14, 1999.
  - 22) **Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al** : Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 331 : 1480—1487, 1994.
  - 23) **McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Luty GA** : Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *AM J Pathol* 147 : 642—653, 1995.
  - 24) **Ishida S, Yamashiro K, Usui T, Kaji Y, Ogura Y, Hida T, et al** : Leukocytes mediate retinal vascular remodeling during development and vasoobliteration in disease. *Nat Med* 9 : 781—788, 2003.
  - 25) **Stitt AW** : The role of advanced glycation in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol* 75 : 95—108, 2003.
  - 26) **Ishii H, Koya D, King GL** : Protein kinaseC activation and its role in the development of vascular complication in diabetes mellitus. *J Mol Med* 76 : 21—31, 1997.
  - 27) **Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al** : Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature* 404 : 787—790, 2000.
  - 28) **Ceriello A** : New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy. *Diabetes Care* 26 : 1589—1596, 2003.
  - 29) **UK Prospective Diabetes Study Group** : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837—853, 1998.
  - 30) **Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al** : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28 : 103—117, 1995.
  - 31) **Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews PR, et al** : United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30 : diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 116 : 297—303, 1998.
  - 32) **El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA, Moharram OA, Kangave D** : Retinopathy as a predictor of other diabetic complications. *Int Ophthalmol* 24 : 1—11, 2001.
  - 33) **Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE** : Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 160 : 521—530, 2004.