

RIZIKOVÉ A PROTEKTIVNÍ FAKTORY DIABETICKÉ RETINOPATIE

MUDr. Tomáš Sosna, CSc.

Oční ambulance kliniky diabetologie a experimentální terapie IKEM, Praha

Vznik a rozvoj diabetické retinopatie (DR) je ovlivňován množstvím extraokulárních a okulárních rizikových i protektivních faktorů. Neokulární faktory hrají nesporně velkou úlohu v predispozici diabetika k DR. Okulární faktory jsou zřejmě zodpovědné za to jak, kdy a do jaké míry se tato predispozice rozvine. Za nejzávažnější celkové faktory považujeme hyperglykémii, hypertenzi, hypercholesterolémii a diabetickou nefropatii. V textu jsou zmíněny i další vlivy včetně těhotenství, porodu a early worsening syndrom (EW).

Klíčová slova: Diabetes mellitus, diabetická retinopatie, EW syndrom, rizikové faktory.

Úvod

Rozvoj i průběh diabetické retinopatie (DR) je mnohdy zcela nepředvídatelný. Důvodem toho jsou multifaktoriální vlivy působící na oko diabetika v předchorobí, ale i v průběhu onemocnění. Proto je třeba zabývat se velmi pečlivě těmito extraokulárními a intraokulárními rizikovými i protektivními faktory DR.

Býváme často překvapeni, že pacient s těžce dekompenzovaným diabetem, trvajícím i několik desítek let, má téměř fyziologické oční pozadí. Podobně se také často setkáváme se zcela neočekávaně rychlou progresí DR u diabetiků, jejichž kompenzace je vcelku dobrá nebo se domníváme, že je dostatečná.

Často nás zarazí překvapivý nález asymetrické, jednostranné, monokulární diabetické retinopatie. (3, 15)

Zde se nabízí vysvětlení, že oko musí mít vlastní vrozenou, možná i získanou, schopnost chránit se před poškozením.

Studujeme-li práce z posledních let, které se zabývají touto tematikou, překvapí nás časté rozpory mezi jednotlivými výsledky. Nežřídko nalezneme práce, jež si zcela odporují. Je to zřejmě důsledek mnoha dalších faktorů, které nejsou dosud úplně známy.

Extrokulární rizikové a protektivní faktory DR

O vlivu **typu diabetu** na orgánové i oční komplikace není pochybností. Stejně tak nelze ani na okamžik pochybovat o vlivu časového faktoru na tyto komplikace. **Věk pacienta**, ve kterém cukrovka vznikla i **délka jejího trvání** jsou nesporně nejzávažnějšími extraokulárními faktory, přímo působícími na oko diabetika.

Přímý **vliv inzulínu** na DR není zatím zcela jasný. Větší riziko výskytu DR je u pacientů s diabetes mellitus (DM) 2. typu, kteří si aplikují inzulín, než u nemocných neléčených inzulínem. Vysvětlení tohoto jevu je problematické. Kromě vlivu proliferačních faktorů jako je IGF-1 víme, že na pericyty v kapilárách sítnice působí i inzulín a glukóza. Změna jejich vzájemné interakce je tak jedním z předpokládaných spouštěcích mechanismů zániku pericytů u diabetické sítnice.

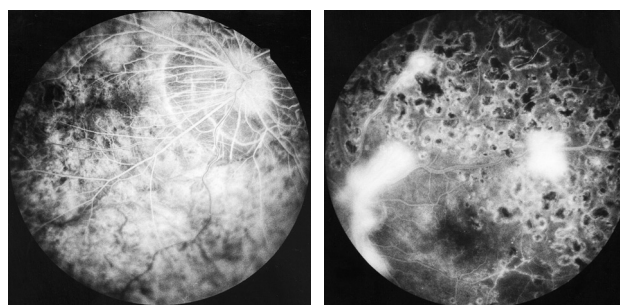
Některé práce hovoří o tom, že inzulín je dokonce součástí růstových a vývojových faktorů pericytů a jeho hladina udržuje pericyty při životě. Z toho důvodu absence endogenního inzulínu v krvi může vést k jejich degeneraci.

Nejasné tedy zůstává i vysvětlení častější progresie DR u pacientů s DM 2. typu, u nichž jsou hladiny inzulínu v krvi normální či jen lehce snížené.

Příklady asymetrické retinopatie (fluorescenční angiografie). 1. dvojice: A, B
Diabetik 1. typu, těžce subkompenzovaný 24 let, HbA1c kolem 11%.

A. Oko pravé, těžká myopie bez známek DR

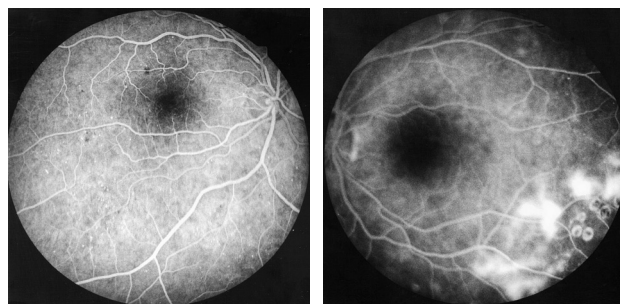
B. Oko levé, proliferativní DR po léčbě laserem



Příklady asymetrické retinopatie (fluorescenční angiografie). 2. dvojice: C, D
Diabetik 1. typu, těžce subkompenzovaný 16 let, HbA1c kolem 9,5%.

C. Oko pravé, tupozraké, jen s ojedinělými mikroanurysmaty a hemoragiemi

D. Oko levé s vysoce rizikovou proliferativní DR, po nedokončené fokální sanaci laserem.



Druh použitého inzulínu je také diskutován. Předpokládalo se, že zavedení humánních inzulínů povede ke snížení výskytu i závažnosti DR. Tento trend se ale zatím nepotvrzuje.

I nadále platí, že nezáleží na druhu a způsobu aplikace inzulínu či perorálních antidiabetik (PAD) a diety, ale na stupni kompenzace DM.

Normoglycaemic re-entry phenomenon (NGR-EP), EW (early worsening) syndrom, TW (transient worsening) syndrom.

Intenzifikovaný inzulínový režim či léčba inzulínovou pumpou vede paradoxně někdy ke zhoršení DR. Tento děj byl zaznamenán již na počátku 80. let a byl nazván tran-

sient worsening nebo později early worsening syndrom. V současné době používá E. Chantelau název normoglycaemic re-entry phenomenon. Je jisté, že inzulin významně ovlivňuje hladinu IGF-I v séru. Vysoká hladina tohoto faktoru zřejmě negativně ovlivňuje DR přímo svou mitogenní a apoptotickou aktivitou. Snížení glykémie z hladiny kolem 16 mmol/l (ekvivalent 11 % HbA1c) na hladiny pod 10 mmol/l (ekvivalent 8 % HbA1c) v průběhu 5 měsíců vede k nárůstu hladiny IGF-I až o 220 %. Zatímco se proteinurie a symptomatická neuropatie zlepšuje, DR progreduje do pokročilé formy s těžkou makulopatií. Progrese retinopatie je vždy charakterizována těžkou hypoxií, edémem a vznikem měkkých exsudátů. Narůstající hladiny IGF-I v séru současně pozitivně koreluje s hladinami IGF-I ve sklivci. Tímto mechanismem je zřejmě také ovlivněna hladina VEGF (vascular endothelial growth factor). (1, 2, 5)

Podobným způsobem může DR akcelarovat za fyziologických stavů tj. v pubertě a v těhotenství, kdy dochází také ke zvýšení hladiny IGF-I. Poklesem hladiny IGF-I a obecně růstových faktorů lze tedy dobře vysvětlit stabilizaci či zlepšení DR po hypofýzektomii. To odpovídá přímému vlivu růstového hormonu na IGF-I. Tyto výsledky by opravňovaly k použití analogů somatostatinu k léčbě DR.

Dlouhodobá hyperglykémie a relativní glukózové hladovění je spouštěcím mechanismem buněčné apoptózy.

Zvýšení koncentrace exogenního inzulinu může také výrazně ovlivnit endotel kapilár sítnice. Bylo prokázáno, že v některých případech inzulin indukuje kapilární vasodilataci uvolňováním oxidu dusíku. Tento mechanismus se uplatňuje především na kapilárách příčné pruhovaných svalů, ale je velmi pravděpodobný i obdobný princip u sítnicových kapilár. (13)

Rosenlund popisuje výraznou progresi počínající neproliferativní DR po rychlé kompenzaci DM, dokonce s přechodem do proliferativní formy DR. Bez laserové terapie však došlo ke spontánní regresi nálezu. (10)

EW však nepovažujeme za fatální komplikaci. Je jisté, že se toto zhoršení může vyskytnout jak u konvenční léčby, tak i u intenzifikované terapie. EW syndrom neprobíhá vždy benigně (proto i změna názvu z TW na EW), **přesto dlouhodobé výsledky intenzifikované léčby oproti konvenční terapii jsou tak významně lepší, že použití intenzifikovaného režimu je nezpochybnitelné.** Určujícím rizikovým faktorem EW syndromu je hladina HbA1c na počátku kompenzace stejně jako délka trvání DR. Čím vyšší je hladina glykovaného hemoglobinu a čím déle trvá DM, tím více narůstá riziko NGR-EP. Vliv má i stupeň DR při počátku kompenzace DM. Čím méně je pokročilá, tím je riziko menší. Prudký pokles hladiny glykovaného hemoglobinu je rizikovým faktorem pro vznik NGR-EF.

Důležitým faktem je, že se tento stav může objevit jak u DM 1. typu, tak i u DM 2. typu.

S přibývajícím počtem kombinovaných transplantací ledviny a pankreatu a rychlým a dlouhodobým dosažením normoglykémie lze očekávat obdobné problémy u těchto pacientů. Je velmi pravděpodobné, že tak zvané nevysvětlitelné progrese DR u dobře kompenzovaných diabetiků po

kombinované transplantaci ledviny a pankreatu by mohly mít právě tuto příčinu.

Doporučený postup při předpokládaném rychlém poklesu glykémie:

- středně pokročilá neproliferativní DR – oftalmologická kontrola každé 3 měsíce
- vysoce riziková neproliferativní DR a počínající proliferativní DR – panretinální fotokoagulace

Tam, kde je to možné, snažit se těžce dekompenzovaného diabetika kompenzovat pomaleji! V žádném případě nesmí být toto riziko příčinou oddalování intenzifikované terapie! Výsledky dlouhodobých studií prokázaly, že intenzifikovaná léčba výrazněji snižuje riziko komplikací ve srovnání s léčbou konvenční.

Pokud tedy budeme chtít využít ještě efektivněji možnosti intenzifikované léčby DM, bude potřeba objasnit všechny základní faktory, které mají vliv na rovnováhu mezi koncentrací glukózy, inzulinu a všech typů růstových faktorů a na schopnosti sítnice reagovat na fyziologické potřeby, které jsou všemu nadřazeny.

Hladina cukru v krvi a další faktory

Asi nejdůležitějším rizikovým faktorem je **hladina cukru v krvi**. Při kompenzaci hladiny cukru v krvi bychom se měli řídit hodnotami glykovaného hemoglobinu. Existují rozpory v hladinách, které jsou považovány za kritické. Do roku 1992 byl považován oftalmolog za kritickou hodnotu, která negativně ovlivňuje DR, HbA1c vyšší než 10 %. V současné době se soudí, že ani hladiny kolem 8,5 % nemusí být zárukou stabilizace DR. Z toho, co bylo řečeno vyplývá, že se může objevit zhoršení DR po úpravě glykémie. (7, 9) Snižování zrakové ostrosti může u pacienta vyvolat dojem chybného lékařova rozhodnutí. Proto je nutné upozornit ohrožené pacienty na tento fakt.

Hypertenze považujeme za rizikový faktor. Přesto se ale názory na vyšší systolického a diastolického tlaku, který může poškodit oční pozadí, značně liší. Důležitost tohoto faktoru podtrhuje fakt, že vysoké procento evropské populace diabetiků trpí hypertenzní chorobou. O tom, že zvýšený tlak krevní je etiologickým faktorem podporujícím vznik DR a nefropatie, existuje řada prací. Byla vyslovena hypotéza podporovaná klinickou studií, že diastolická hypotenze pod 70 mmHg je protektivním faktorem, v případě, že je dosažena inhibitory angiotenzin inhibujícího enzymu (ACE inhibitory) a to ve srovnání s normotenzními diabetiky. Otázkou samozřejmě zůstává, o jaký mechanismus působení se v tomto případě jedná. Může to být prostý vliv hypotenze, nebo ne zcela dobře známý mechanismus působení těchto preparátů, podobný jejich preventivnímu účinku u diabetické nefropatie. Hranice systolického tlaku 170 mmHg je celkem shodně uváděna jako kritická pro ovlivnění DR. Jako zajímavost lze uvést práci o vlivu diastolického tlaku vyššího než 100 mmHg na pacienty s juvenilním diabetem. Někteří autoři uvádějí tento tlak krevní jako významně protektivní faktor chránící sítnici pacienta před vznikem PDR. Mohla by to být zlepšená perfúze

v době zpomaleného průtoku kapilár? Tlak krevní nad 180 mmHg vede ke zvýšení incidence DR u všech typů diabetu.

Hyperlipoproteinémie. Zřejmě dalším důležitým faktorem, který má vliv na vznik a především na rozvoj DR, je **hyperlipoproteinémie**. Mechanismus mikrovaskulárního poškození je odlišný od mechanismu poškození velkých i středních artérií. Mikrovaskulární změny na sítnici souvisí jen málo s koncentrací cholesterolu ve frakci nízkodenzních lipoproteinů a tak není překvapením, že část nemocných s manifestovanými mikrovaskulárními změnami má prakticky normální hladiny cholesterolu.

V poškození mikrocirkulace se vedle známých negativních vlivů spojených s inzulínovou rezistencí a diabetem uplatní i patogenetický efekt lipoproteinů bohatých na triacylglyceroly. Tyto lipoproteiny vznikají v játrech a nesou triacylglyceroly z jater do periferie. Jsou prekurzorem nízkodenzních lipoproteinů. Poločas velmi nízkodenzních lipoproteinů (VLDL) tvořených v játrech v intravazálním prostoru je řádově v minutách a jejich koncentraci musíme pouze odhadovat podle celkové koncentrace triacylglycerolů v séru.

Vlastní VLDL do cévní stěny vstupují jen výjimečně vzhledem k jejich značné velikosti. Účinkem lipoproteinové lipázy na povrchu arteriál se obsah triacylglycerolů snižuje, jejich velikost se zmenšuje a takové částice označované jako IDL – lipoproteiny intermediární hustoty, již do stěny cévy vstoupit mohou. Obdobně této metabolické cestě se mění velikost jiných lipoproteinů bohatých na triacylglyceroly, a to chylomikronů přenášejících alimentární tuky ze střeva po jejich vstřebání. Také tyto velké částice se působením lipoproteinové lipázy zmenšují a z nich vznikající remnanty mohou do arteriální stěny vstupovat a mít možný negativní vliv ne nepodobný částicím IDL.

Je zřejmé, že normalizace hmotnosti, snížení příjmu živočišných tuků a zvýšení fyzické aktivity, tedy vlivy, které vedou obecně ke snížení koncentrace triacylglycerolů bohatých lipoproteinů, jsou hlavní součástí terapie snižující riziko mikrovaskulárních změn obzvláště u diabetiků.

Stejně tak jako při vlivu hypertenze musí působit tento chybný metabolismus i na autoregulaci mikrocirkulace a tím také na vznik funkční mikroangiopatie.

Oftalmologové považují za kritickou hladinu cholesterolu pro vznik DR hodnotu 6,5–7,8 mmol/l, u triacylglycerolů je to hodnota mezi 2,3–5,6 mmol/l.

Diabetická nefropatie může agravovat diabetickou makulopatii. Negativní vliv **hemodialýzy** na zrakovou ostrost je dostatečně znám. Časté zhoršení vize je způsobeno rozsáhlým makulárním edémem či opakovaným hemoftalmem, který může být zapříčiněn především kolísáním krevního tlaku.

Prokázat negativní vliv heparinizace na četnost hemoftalmu se přesvědčivě neprokázalo.

Úspěšná **transplantace ledviny** má pozitivní vliv na výzus a DR. **Těhotenství spojené s hypertenzní chorobou** je u diabetiček 1. typu rizikovým faktorem pro rozvoj stávající DR. Tyto pacientky mají riziko progresu téměř dvojnásobné oproti těhotným diabetičkám bez hypertenze. Je-li ale nález na fundu těhotných diabetiček negativní a není-li to navíc hypertonička, je nebezpečí vzniku DR téměř nulové.

Těsná a rychlá kompenzace glykémie v průběhu těhotenství je opět provázána vysokým rizikem vzniku edému. Gestační diabetes má riziko DR nulové.

Diabetická retinopatie není kontraindikací spontánního porodu! Větší opatrnosti je třeba při proliferativní DR s **recidivujícím hemoftalmem**, kde je vhodná společná konzultace porodníka, diabetologa a oftalmologa.

S otázkou hormonálních změn v průběhu těhotenství bezprostředně souvisí i otázka **perorální antikoncepce**. Pokud jsou totiž podávány vyšší dávky estrogenu, je riziko akcelerace diabetické retinopatie 3x vyšší, než pokud se podává pouze progesteron.

Hladina růstového hormonu je dalším faktorem ovlivňujícím DR.

Růstový hormon má vliv na uvolňování von Willebrandova faktoru, který také přímo hemoreologicky ovlivňuje rozvoj DR.

Endokrinní vliv na proliferativní DR je nepochybný. Pozoruhodným **protektivním** faktorem je **akromegalie**. Příčina této nelogičnosti tkví zřejmě v průběhu diabetu u akromegalií postižených pacientů. Hyperglykémie u těchto nemocných bývají spíše výjimkou. (12)

Vliv **pohlavních hormonů** na DR je také nejasný. Vzhledem k tomu, že se DR vyskytuje výjimečně před pubertou předpokládá se, že také pohlavní hormony mohou ovlivňovat DR. Hladiny testosteronu v krvi, ale i jiných pohlavních hormonů, nekorelují s incidencí těžké DR. Nárůst androgenů může ale mít vztah k progresi retinopatie u mužů s diabetem 1. typu. (8)

Hemodynamické a hemoreologické faktory mají vliv jak na vznik DR, tak i na její akceleraci. Zvýšená spontánní agregace destiček, celkový počet krevních destiček, počet bílých krvinek a jejich změněné vlastnosti, zvýšená viskozita a hematokrit jsou považovány za velmi rizikové faktory komplikací DM. V poslední době je také zkoumán vliv koncentrace sérových albuminů na průběh DR. Také zvýšená rigidita červených krvinek a traumatické změny endotelových buněk především v bifurkacích mají vliv na agregaci červených krvinek a trombocytů. Navíc buňky endotelu uvolňují zvýšené množství glykoproteinu nazývaného von Willebrandův faktor, který má velký vliv na agregaci destiček. S tím souvisí také hladiny prostacyklinů, které působí poruchou fibrinolytických funkcí.

Genetické faktory do značné míry ovlivňují vznik a průběh DR.

Výsledky zkoumání HLA asociace s mikroangiopatiemi u DM 2. typu jsou ale značně rozporné.

Mechanismus odpovědnosti za nárůst rizika retinopatie spojené s HLA-DR fenotypem je nejasný. Základ spojitosti susceptibility HLA s retinopatií může být humorální, imunologický, může také ale souviset s genetickou determinací variant mikrocirkulace a predispozice sítnicových cév k poškození.

Hladina C-peptidu může představovat výrazný faktor mající vliv na komplikace DM. Některé práce potvrzují protektivní efekt přetrvávající endogenní inzulínové sekrece na vznik PDR. Je to výrazněji vyjádřeno u pacientů s juvenil-

ním typem DM, u kterých je hladina plasmatického C-peptidu extrémně nízká. Předpokládáme také, že přetrvávající, alespoň částečná funkce transplantovaného pankreatu může příznivě ovlivnit běh diabetické retinopatie. (4)

Hladiny magnézia v krvi diabetiků mohou být trvale snížené a mají bezprostřední vliv na DR. Byla prokázána souvislost s hladinou magnézia a s rozvojem DR. Nebyl však jednoznačně prokázán příznivý efekt suplementace magnézia na DR. Sekundárně by suplementace mohla působit na DR, a to cestou snížené agregace destiček, tedy cestou hemoreologických změn. (6) Byla prokázána korelace hypomagnezémie a hypertenze. Je pravděpodobný také vliv na endotelové buňky. (14)

Prokázat negativní vliv kouření na vznik a vývoj DR se rozsáhlým americkým studiím nezdařilo.

Vliv alkoholu na toto onemocnění je zatím také nejasný. Tvrdý alkohol nemá vasodilatační účinek na sítnicové kapiláry jak se dříve předpokládalo. Vliv může mít ale druh alkoholu (tvrdý alkohol je považován za rizikový, zatímco víno spíše za protektivní – podle země původu studie).

Úspěšná transplantace pankreatu s konsequentní normoglykemií se jeví jako stabilizující faktor DR. Některé práce ale toto tvrzení vyvracejí. Podstatou může být již zmíněný NGR-EF.

Úspěšná transplantace má ale bezpochyby význam i u terminálních stádií DR z psychosociálního i praktického hlediska diabetika.

Izolovaná transplantace ledviny u pokročilých diabetiků není jednoznačně stabilizujícím prvkem DR. Nejasný je ale vliv celkové imunosupresivní terapie.

Okulární rizikové a protektivní faktory

Na DR má vliv také velké množství očních rizikových a protektivních faktorů. S těmito faktory musí počítat jak oftalmolog, tak diabetolog.

Literatura

1. Ballegooy van E., Hooymans, J.M.M., Timmerman Z., et al.: Rapid deterioration of diabetic retinopathy during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care*, 1984, 7/3, s. 236–242.
2. Barnes, A.J., Kohnner, E. M., Johnston, D. G., Alberti, K.G. M.: Severe retinopathy and mild carbohydrate intolerance: possible role of insulin deficiency and elevated circulating growth hormone. *Lancet*, 1985, 1/8444, s. 1465–1468.
3. Browning, D.J., Flynn, H.W., Blankenship, G.W.: Asymmetric retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Ophthalmology*, 1988, 105, s: 584–589.
4. Boz, M., Scheen, A.J., Gerard, P. L., et al.: Retinopathy, but not neuropathy, is influenced by the level of residual endogenous insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.*, 1995, 21, s.353–359.
5. Chantelau, E.: Evidence that upregulation of serum IGF-1 concentration can trigger acceleration of diabetic retinopathy. *Br.J.Ophthalmol.*, 1996, 82, s. 725–730.
6. Colwell, J.A., Halushka, P.J., Sarji, A., et al.: Altered platelet function in diabetes mellitus. *Diabetes*, 1976, 25 (suppl 2), s. 826–828.
7. Dahl - Jorgensen, U., Brinchman - Hansen, O., Hanssen, K. F., et al.: Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus.: The Oslo Study. *Br. Med. J.*, 1985, 290/6471, s. 811–815.

Závěr

Neokulární faktory hrají nesporně velikou roli v predispozici diabetika k DR. Okulární faktory jsou zřejmě ale zodpovědné za to jak, kdy a do jaké míry se tato predispozice rozvine.

Existuje ještě celá řada dalších vlivů, které působí bezprostředně na vznik a průběh diabetické retinopatie.

Jedním z nich je i **lékař** a v neposlední řadě **pacient**. Otázka adekvátní lékařské péče, včasné diagnózy a volby terapie je stále diskutovaným problémem na stránkách odborných časopisů. Nedostatky v odbornosti lékařů v primární oftalmologické péči vedou často k pozdnímu odeslání pacienta k laserové terapii. Je to o to smutnější, že laserové léčba je v naší zemi v posledních deseti letech dobře dostupná. Podobné nedostatky nacházíme i v primární diabetologické péči, kdy pacient není odeslán na pravidelné kontroly očního pozadí. Tím může dojít k výraznému prodlení v oftalmologické léčbě. Setkáváme se ale i s terapeutickým nihilismem, což lze považovat za velmi nebezpečný jev. Z oftalmologického hlediska je chybou, že není u nás dosud vypracovaná jasná koncepce v diagnostice, klasifikaci i v léčbě DR.

Problémem jsou „**noncompliance**“ pacienti. Je na nás, lékařích abychom je vhodnou edukací dokázali správně ovlivnit.

Bohužel i chybná interpretace nálezu na očním pozadí na laserových pracovištích vede k předčasné či naopak pozdní laserové fotokoagulaci a je do značné míry příčinou nepříliš optimistických výsledků terapie DR.

V budoucnu bude třeba věnovat jednotlivým rizikovým i protektivním faktorům stále více pozornosti. Jejich ovlivnění v průběhu léčby diabetika, jejich stále monitorování a v neposlední řadě i zkoumání může vést k další podstatné eliminaci následků DR.

8. Haffner, S.M., Klein, B.E. K., Klein, R., Moss S.E.: Sex hormones and the incidence of severe retinopathy in male subjects with type I diabetes. *Ophthalmology*, 1993, 100/12, s. 1782–1786.
9. Olsen, T., Ehlers, N., Nielsen, C.B., Beck-Nielsen, H.: Diabetes retinopathy after one year of improved metabolic control obtained by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Acta ophthalmol.* 1985, 63/3, s. 315–319.
10. Rosenlund, E.F., Haakienes, K., Hansen, O. B., et al.: Transient proliferative diabetic retinopathy during intensified insulin treatment. *Am. J. Ophthalmology*, 1988, 105, s. 618–625.
11. Rossetti, L., Chaudhuri, J., Dickersin, K.: Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology*, 1988, 105, s. 397–405.
12. Sharp, P., S.: The role of growth factor in the development of diabetic retinopathy. *Metabolism*, 1995, 44 (10 suppl 4) s. 72–75.
13. Scherrer, U., Randin, D., Vollenweider, P., Nicod, P.: Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J. Clin. Invest.*, 1994, 94, s. 2511–2515.
14. White J.R., Campbell R., K., Monsanto, H.A., Parent, M.: Magnesium and diabetes. *Ann. Pharmacotherap.*, 1993, 27/6., s. 775–780.
15. Yoshinari, M., Yamamoto, M. et al.: Prospective Study of asymmetric retinopathy as a predictor of brain infarction in diabetes mellitus. *Diabetes care*, 1996, 16/10, s. 1405–1406.