

Οξείες και χρόνιες (μικροαγγειακές) επιπλοκές σε ασθενείς με τύπου I σακχ. διαβήτη στη Β. Ελλάδα (Ευρήματα εκ της Eurodiab IDDM Complication Study)

Περίληψη

Ν. Παπάζογλου
Χρ. Μανές
Γ. Σκαραγκάς
Ι. Κοντογιάννης
Ε. Παπαδέλλη
Κ. Σουλής
Σ. Γκουτκίδου
Κ. Τζούνας

Στα πλαίσια πολυκεντρικής μελέτης (Eurodiab) μελετήθηκαν 105 διαβητικοί ασθενείς τύπου I (49 άρρενες και 56 θήλειες) ηλικίας 32 ± 10.3 , με διάρκεια νόσου 12 ± 7.8 έτη, με σκοπό τον προσδιορισμό του επιπολασμού των οξείων και χρόνιων επιπλοκών του Σακχ. Διαβήτη (ΣΔ). Αποτελέσματα: α) Σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας και κετοξέωσης (ανά έτος) εμφανίσθηκαν σε 38% και 14,3% των ασθενών αντίστοιχα. β) Αμφιβληστροειδοπάθεια βρέθηκε σε 53% των ασθενών, ενώ 29,5% εμφάνιζε $AFR \geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$. Νευροπάθεια διαπιστώθηκε σε ποσοστό 7,5%. Δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αρρένων και θηλέων αναφορικά με τον επιπολασμό τόσο των οξείων όσο και των χρόνιων επιπλοκών του ΣΔ. Ο επιπολασμός των χρόνιων επιπλοκών εμφάνιζε αύξηση με τη διάρκεια νόσου. Σημειώθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης των χρόνιων επιπλοκών (και των οξείων) σε σύγκριση με το μέσο όρο των υπόλοιπων ευρωπαϊκών χωρών. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει τις ανάγκες για εντατικοποίηση της φροντίδας για τους τύπου I διαβητικούς ασθενείς.

Η συχνότητα εμφάνισης του Σακχ. Διαβήτη τύπου I αυξάνεται διαρκώς στον Ευρωπαϊκό χώρο με συνέπεια την αύξηση της νοσηρότητας και πρόιμης θνητότητας των ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών ασθενών εξαιτίας των επιπλοκών της νόσου (οξείων και χρόνιων)^{1,2,3,4}. Προκειμένου να διαπιστωθεί η ακριβής συχνότητα των διάφορων επιπλοκών, η σοβαρότητά τους καθώς επίσης και να ερευνηθούν οι σχέσεις των επιπλοκών με τους πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες οργανώθηκε η Eurodiab IDDM Complications study στον Ευρωπαϊκό χώρο (με συμμετοχή 3250 ασθενών από 31 διαβητολογικά κέντρα ή εξωτερικά ιατρεία της Ευρώπης). Στο Βορειοελλαδικό χώρο όπου η διαπιστωθείσα εμφάνιση νέων περιπτώσεων τύπου I ΣΔ είναι από τις χαμηλότερες του Ευρωπαϊκού χώρου δεν υπήρχαν ανάλογα στοιχεία για τη συχνότητα των επιπλοκών στους ασθενείς με τύπου I ΣΔ⁵. Το γεγονός αυτό μας ώθησε να λάβουμε μέρος στο πρόγραμμα έχοντας την ευθύνη για τη μελέτη των ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ (ΙΕΣΔ) του ευρύτερου Βορειοελλα-

Παθολογική Κλινική και
Διαβητολογικό Κέντρο
Γ.Ν. Άγιος Παύλος
Θεσσαλονίκη

δικού χώρου.

Υλικό - Μέθοδος

Μελετήθηκαν συνολικά 105 ασθενείς με ΙΕΣΔ από τους οποίους οι 49 ήταν άρρηνες και οι 56 θήλειες. Ως ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ χαρακτηρίστηκε ο ΣΔ που εμφανίστηκε πριν την ηλικία των 36 ετών και «απαιτούσε» θεραπεία με ινσουλίνη, (που συνεχίζονταν έως τη μέρα εξέτασης και η έναρξή της είχε γίνει εντός έτους από την έναρξη της νόσου). Μέση ηλικία των ασθενών ήταν 32 ± 8 έτη. Πρέπει να σημειωθεί πως οι ασθενείς προέρχονταν από όλο το Βορειοελλαδικό χώρο. Έγκυες γυναίκες και οι ασθενείς που ο ΣΔ εμφάνιζε διάρκεια μικρότερη του 1 έτους δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Η μελέτη περατώθηκε το 1991.

Οξείες επιπλοκές: Ερευνήθηκε βάσει ειδικού ερωτηματολογίου, κοινού για όλους τους ερευνητές, η συχνότητα των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων και επεισοδίων κετοξέωσης τους τελευταίους 12 μήνες. Ως σοβαρή υπογλυκαιμία ορίστηκε κάθε επεισόδιο υπογλυκαιμίας που απαιτούσε για την αντιμετώπισή του τη συνδρομή και άλλου προσώπου, ενώ ως σοβαρή κετοξέωση ορίστηκε κάθε επεισόδιο που για την αντιμετώπισή του απαιτήθηκε εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Χρόνιες (μικροαγγειακές) επιπλοκές:

Αμφιβληστροειδοπάθεια: Σε κάθε ασθενή φωτογραφήθηκαν και οι δύο οφθαλμοί (δύο πεδία σε κάθε οφθαλμό) χρησιμοποιώντας την non-Mydriatic Camera⁶. Οι φωτογραφίες στάλθηκαν στο Λονδίνο όπου από τον ίδιο οφθαλμίατρο βαθμολογήθηκαν όλες οι βλάβες. Η ύπαρξη αμφιβληστροειδοπάθειας χαρακτηρίστηκε ως α) υποστρώματος και β) παραγωγική (νέα αγγεία, ινώδεις σχηματισμοί, αιμορραγίες μπροστά από τον αμφιβληστροειδή στο υαλοειδές και εικόνες φωτοπηξίας)⁷.

Μικρολευκωματουρία ορίστηκε ως η αποβολή λευκωματίνης σε ούρα 24ώρου μεταξύ 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$, αφού αποκλειστήκαν άλλα αίτια αυξημένης αποβολής λευκωματίνης (υπερβολική κόπωση, ουρολοιμώξη). Η μέτρηση λευκωματίνης έγινε με την ανοσοθλωσιμετρική μέθοδο⁸. Στο 10% των δειγμάτων επαναλήφθηκαν οι μετρήσεις για τη διαπίστωση της επαναληψιμότητας της μεθόδου, που βρέθηκε αρκετά υψηλή (97%).

Νευροπάθεια: Εξετάστηκαν τα επιγονάτια και αχιλλεία αντανακλαστικά (βαθμολογήθηκαν

ως α) παρόντα β) μειωμένα και γ) απόντα). Από τις αισθητικές λειτουργίες προσδιορίστηκε ο ουδός αντίληψης δονήσεων (3 μετρήσεις στην κορυφή του μεγάλου δακτύλου). Η ύπαρξη νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος ελέγχθηκε με τη διενέργεια δύο καρδιαγγειακών δοκιμασιών: α) μεταβολή στον καρδιακό ρυθμό και β) στη συστολική αρτηριακή πίεση κατά την έγερση στην όρθια θέση (μετά 5λεπτη ανάπαυση). Υπολογίστηκε το R.R. κλάσμα και η πτώση της συστολικής Α.Π. 60 sec μετά την έγερση στην όρθια θέση χρησιμοποιώντας το random zero sphygmomanometer.

Η HbA_{1c} μετρήθηκε στα κεντρικά εργαστήρια με ανοσολογική μέθοδο (χρησιμοποιήθηκε αντίσωμα κατά της HbA_{1c})⁹. Οι φυσιολογικές τιμές καθορίστηκαν ως εξής: 2,9-4,8% για την HbA_{1c} . Μέση τιμή HbA_{1c} ήταν $7,2 \pm 1,6$ για τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη.

Αποτελέσματα

α) **Οξείες επιπλοκές:** 38% (95% Διαστήματα εμπιστοσύνης - ΔΕ - 29, 47) των ασθενών είχαν εμφανίσει περισσότερα του ενός σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια τους προηγούμενους 12 μήνες ενώ 14,3% των διαβητικών ασθενών είχαν νοσηλευθεί για διαβητική κετοξέωση στο ίδιο χρονικό διάστημα (95% ΔΕ 7,6 21,0).

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αρρένων και θηλέων αναφορικά με τις ανωτέρω παραμέτρους.

Μικρολευκωματουρία: Αυξημένος ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης ($\text{AER} \geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$) βρέθηκε σε 39% των ασθενών (95% ΔΕ 29, 49) ενώ 5% των ασθενών εμφάνιζε αποβολή λευκωματίνης $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$ (μακρολευκωματουρία).

Αμφιβληστροειδοπάθεια: 53% των ασθενών (95% ΔΕ 43, 63) εμφάνιζαν αλλοιώσεις αμφιβληστροειδοπάθειας, από τους οποίους το 8% εμφάνιζε ευρήματα παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

4,8% των ασθενών εμφάνιζε ορθοστατική υπόταση, πτώση της αρτηριακής πίεσης άνω των 20 mm Hg (95% ΔΕ 4,5-11,1) ενώ 16,2% των ασθενών εμφάνιζαν απώλεια της ικανότητας μεταβολής του καρδιακού ρυθμού κατά την έγερση στην όρθια θέση.

Νευροπάθεια εμφάνιζε το 7,5% των ασθενών.

Σ' όλες τις μορφές των χρονίων επιπλοκών

δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ ανδρών-γυναικών όσον αφορά τον επιπολασμό (χ^2 -test).

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει για πρώτη φορά την κατάσταση που υπάρχει στο βορειοελλαδικό χώρο αναφορικά με τη ρύθμιση, την ποιότητα ζωής και την εμφάνιση χρόνιων επιπλοκών σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Οι ασθενείς που περιλήφθησαν στη μελέτη προέρχονταν από όλο το βορειοελλαδικό χώρο, όχι μόνο από τη Θεσσαλονίκη. Πρέπει δε να σημειωθεί πως η ιατρική φροντίδα για τους ασθενείς αυτούς δεν προέρχονταν μόνο από το διαβητολογικό κέντρο του Γ.Ν. Άγιος Παύλος αλλά και από άλλους γιατρούς παθολόγους (με εξειδίκευση ή όχι στο ΣΔ). Αν ληφθούν υπόψιν οι δύο παραπάνω παρατηρήσεις είναι ευνόητο, πως το δείγμα των ασθενών που εξετάστηκαν είναι αρκετά αντιπροσωπευτικό του συνολικού βορειοελλαδικού πληθυσμού ασθενών με ΣΔ τύπου 1. Ένα από τα συνήθη σφάλματα ανάλογων μελετών είναι η συμμετοχή ασθενών μόνο από οργανωμένα διαβητολογικά κέντρα (ή ιατρεία) όπου η παρεχόμενη ιατρική φροντίδα είναι πιο σωστά οργανωμένη. Το γεγονός όμως αυτό δίνει πλαστή εικόνα της κατάστασης που επικρατεί στο σύνολο των διαβητικών ασθενών του ευρύτερου γεωγραφικού χώρου (π.χ. βορειοελλαδικός) και η εικόνα αυτή δεν προσφέρεται για περαιτέρω εκτιμήσεις π.χ. του κοινωνικού «κόστους».

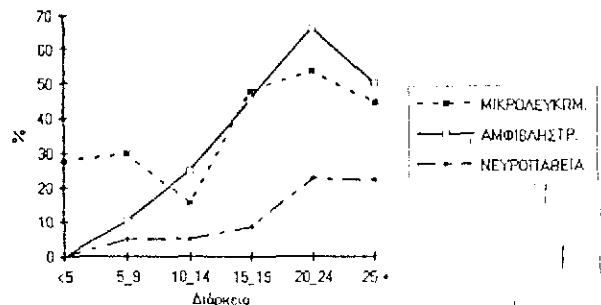
Ειδικότερα αναφορικά με τη ρύθμιση των ασθενών βρέθηκε ότι η μέση τιμή της HbA_{1c} ήταν αρκετά υψηλή σε σχέση με τις υπόλοιπες περιοχές της Ευρώπης, ($HbA_{1c} = 7,3\%$), αν και χώρες όπως η Μεγ. Βρετανία με οργανωμένη την παροχή φροντίδας στους διαβητικούς παρουσίαζαν ανάλογο βαθμό ρύθμισης των ασθενών τους.

Εμφανίσθηκε στην παρούσα μελέτη σχετικά υψηλό ποσοστό εμφάνισης σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων 38%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τον ευρωπαϊκό χώρο (συνολικά) ήταν 32%. Συχνότερα εμφάνιζαν υπογλυκαιμικά επεισόδια α) ασθενείς με διάρκεια νόσου 15-19 έτη ή άνω των 25 ετών (όπου πιθανότατα έχει μειωθεί η ικανότητα αναγνώρισης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων) και β) ασθενείς με καλή γλυκαιμική ρύθμιση ($HbA_{1c} = 6-8\%$). Ανάλογα ευρήματα βρέθηκαν και σε άλλες μελέτες όπου οι προσπάθειες για πολύ καλό γλυκαιμικό έλεγχο συνδυάζονται με αύξηση των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισο-

δίων κατά 3-4 φορές¹⁰. Ο αριθμός κετοξέωσεων δεν εμφάνιζε συσχέτιση με τη διάρκεια νόσου ούτε με τη ρύθμιση του ΣΔ (14,3% των ασθενών ενώ ο μέσος όρος των υπόλοιπων ευρωπαϊκών κέντρων ήταν 8,6%).

Η εντατικοποίηση της προσπάθειας για εκπαίδευση των ασθενών και του ιατρικού προσωπικού είναι βέβαιο πως θα συντελέσει στη μείωση του ποσοστού των οξείων επιπλοκών εφόσον είναι προφανές, πως λίγοι μόνο ασθενείς είναι ενήμεροι του τρόπου αντιμετώπισης ελαφρών κετοξέωσεων εκτός νοσοκομείου.

Σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν η σχεδόν απότομη αύξηση της εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας μεταξύ 5-20 ετών διάρκειας του ΣΔ. (Σχ 1). Ανάλογα ευρήματα υπάρχουν στον ευρωπαϊκό χώρο και σε πληθυσμιακές μελέτες του Wisconsin και του Pittsburg^{11,12}. Μετά τα 20 έτη διάρκεια της νόσου (ΣΔ) η συχνότητα αμφιβληστροειδοπάθειας παρμένει σχετικά σταθερή. Συνολικά το ποσοστό των ασθενών του βορειοελλαδικού χώρου που εμφάνιζαν αλλοιώσεις αμφιβληστροειδοπάθειας ήταν υψηλότερο από τη μέση ποσοστιαία αναλογία του υπόλοιπου ευρωπαϊκού χώρου (53% έναντι 46%). Ήταν δύσκολο να βρεθεί στην επιδημιολογική αυτή μελέτη συσχέτιση σημαντική μεταξύ της ρύθμισης του ΣΔ και της εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας, διότι οι τιμές της HbA_{1c} ήταν οι 2-3 τελευταίες χρονικά: αντανakλούσαν δε τη ρύθμιση των 2-3 τριμήνων που προηγήθηκαν της έρευνας χωρίς να υπάρχει αξιόπιστη πληροφόρηση για την προηγούμενη ρύθμιση του ΣΔ. Αν και θα ήταν ενδιαφέρον να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη «γλυκαιμικού ουδού» για την εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας ή των άλλων επιπλοκών, όπως έχει προταθεί από άλλους ερευνητές¹³ δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί η επιβεβαίωση αυτή σε ανάλογες με-



Σχ. 1. Επιπολασμός χρόνιων επιπλοκών σε σχέση με τη διάρκεια νόσου.

λέτες επιπολασμού. Μόνο επιδημιολογικές μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες μπορούν να απαντήσουν στο εν λόγω ερώτημα π.χ. η Diabetes Control Complications Study των ΗΠΑ¹⁴.

Ο επιπολασμός μικρολευκωματινουρίας εμφανίζει επίσης τάσεις αύξησης με τη διάρκεια της νόσου όπως και στον ευρωπαϊκό χώρο γενικά. Το ποσοστό δε της αυξημένης αποβολής λευκωματινής στα ούρα ήταν υψηλότερο του αντίστοιχου μέσου ποσοστού του ευρωπαϊκού χώρου. Παρατηρήθηκε δε πως ασθενείς με διάρκεια νόσου μικρότερη των 5 ετών εμφάνιζαν σε αρκετά ψηλό ποσοστό μικρολευκωματινουρίας τόσο στο βορειοελλαδικό χώρο όσο και στον υπόλοιπο ευρωπαϊκό (30% και 15%)¹⁵. Ανάλογη παρατήρηση δεν υπάρχει σε πρόσφατες σχετικά μελέτες^{12,16}. Η παρατήρηση αυτή απαιτεί αυξημένη εγρήγορση για την πρόωπη ανακάλυψη της αρχόμενης νεφρικής βλάβης στους τύπου 1 διαβητικούς ασθενείς. Ο επιπολασμός της νευροπάθειας (κλινικής) εμφανίζει μικρότερο ρυθμό αύξησης σχετικά με τις υπόλοιπες χρόνιες επιπλοκές αναφορικά με τη διάρκεια της νόσου. Δεν ήταν δυνατόν δε για τους προαναφερθέντες λόγους να προσδιορισθεί συσχέτιση με το γλυκαιμικό έλεγχο, όπως ήδη έχει αναφερθεί και για τις υπόλοιπες επιπλοκές.

Ο επιπολασμός της νευροπάθειας (7,5%) στους ασθενείς εμφανίζει επίσης αύξηση με τη διάρκεια της νόσου όπως έχει διαπιστωθεί και από άλλες μελέτες¹⁷.

Ανακεφαλαιώνοντας, διαπιστώθηκε στην παρούσα έρευνα αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οξείων και χρόνιων επιπλοκών στους τύπου 1 διαβητικούς (αναφερόμαστε στην προ του 1991 χρονική περίοδο) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες. Στην περιοχή των Αθηνών όπου όλοι οι ασθενείς ήταν κάτω από την οργανωμένη φροντίδα διαβητολογικού κέντρου, για την ίδια χρονική περίοδο, εμφανίζεται σχετικά μειωμένο ποσοστό χρόνιων επιπλοκών και κετοξέωσεων, ενώ αντίθετα αυξημένη είναι η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων¹⁵.

Τα ανωτέρω ευρήματα συνηγορούν για την εντατικοποίηση και καλύτερη οργάνωση της φροντίδας για τους διαβητικούς ασθενείς με σκοπό (έφικτό) τη μείωση των οξείων και χρόνιων επιπλοκών.

Summary

Papazoglou N, Manes Ch, Scaragas G, Kouto-

giannis I, Papadeli E, Soulis K, Goutkidou S, Tzouvas K. Microvascular and acute complications in IDDM patients in Northern Greece the Eurodiab IDDM Complications Study. *Hellen Diabetol Chron* 1995; 1: 68-72.

The prevalence and severity of chronic (microvascular) and acute complications of IDDM was estimated in a cross-sectional study in Northern Greece as a part of a large clinic-based study in Europe (Eurodiab IDDM Complications Study). 105 randomly selected IDDM patients (49 males, 56 females) attending or not Diabetes Clinics were included. (Mean age $32 \pm 10,3$ yrs, mean duration of diabetes 12 ± 8 yrs and mean HbA_{1c} $7,2 \pm 1,6\%$). 38% of the studied population reported or one more severe hypoglycaemic attacks and 14,3% one or more hospital admissions for ketoacidosis in last 12 months. Retinopathy was established in 53%, AER ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ in 38% and neuropathy in 7,5% of the studied population. Microvascular complications were clearly related to duration of diabetes. The above estimated prevalence rates were higher in comparison with the corresponding mean prevalence rates in the rest of Europe. These findings emphasize the need for more intensive care and education programs regarding the IDDM patients.

Βιβλιογραφία

1. Bingley PJ, Gale EAM. Rising incidence of IDDM in Europe. *Diabetes Care* 1989; 12: 289-295.
2. World Health Organisation. Diabetes care and research in Europe: The St Vincent Declaration Action Programme. WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen.
3. Γιαννιάδης Α, Παπαζογλου Ν, Μανές Χρ, Τζούνας Κ, Παπαδέλη Ε, Παπαφοτίου Τ, Δημητρίου Φ. Επιπολασμός τις μικροαγγειοπάθειας κίττο άκρον σε διαβητικούς ασθενείς. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, 1992; 5: 2: 125-131.
4. Τριανταφύλλου Γ, Παπαζογλου Ν, Μανές Χρ, Δημητριάδου Ν, Τζιτζής Β, Μαισίδης Ν, Καλλικιάτης Χρ, Τριανταφύλλου Η. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (AAM) σε διαβητικούς ασθενείς (ΔΑ) τύπου 1 (Ευρήματα εκ της Eurodiab IDDM Complication Study). *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1994; 7: 1: 55-62.
5. Παπαζογλου Ν, Μανές Χ, Σιωλής Κ, Κατσηπέτρου Α, Μηλιάρη Α, Δημητριάδου Ν, Κυρκιάδης Α, Γκαρτζής Ι, Χριστακίδης Α, Γκότση Ν. Συχνότητα εμφάνισης νέων περιπτώσεων ανισοορμονοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη σε παιδιά της Βόρειας Ελλάδας. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1993; 6: 1: 31-36.

6. Τριανταφύλλου Γ, Παπαζογλου Ν, Μανός Χρ, Κοντογιάννης Ι, Σκουραγκιάς Γ, Βούκκας Μ, Λιούτας Α, Πασαλίδου Κ. Εκτίμηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) με βάση φωτογράφιση βυθού με κάμερα 45° (Μεθοδολογία της Eurodiab IDDM Complications study) Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 1994; 7; 2; 121-126.
7. Τριανταφύλλου Γ, Παπαζογλου Ν, Μανός Χρ, Παπαδέλη Ε, Καραγιάννη Α, Χατζηραχμέτ Α, Τραϊανίδης Η. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑΜ), οπτική οξύτητα και τυφλότητα σε διαβητικούς ασθενείς (ΔΑ) τύπου Ι (Ευρήματα εκ της Eurodiab IDDM Complications Study). Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 1994; 7; 2: 131-136.
8. Kearney EM, Mount JN, Watts GF, Slavin BM, Kind PRN. Simple immunoturbidometric method for determining urinary albumin at low concentrations using centrifugal analyser. J Clin Path 1987; 40: 465-468.
9. John GW, Gray MR, Bates DL, Beacham JL. Enzyme immunoassay - a new technique for estimating HbA_{1c}. Clin Chem 1993; 39: 663-666.
10. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycaemia in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Med 1991; 90: 450-459.
11. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. II Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984; 102: 520-526.
12. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. Diabetes 1990; 39: 1116-1124.
13. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. Glycosylated haemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. Ophthalmology 1988; 260: 2864-2871.
14. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. Diabetes Care 1990; 13: 427-433.
15. Stephenson J, Fuller JH. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the Eurodiab IDDM Complications study. Diabetologia (1994); 37: 278-285.
16. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. BMJ 1988; 296: 156-160.
17. Ziegler D, Mayer P, Muhlten H, Gries FA. The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction to glycaemic control during the first 5 years after diagnosis of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1991; 34: 822-829.