

(64)

# Wpływ ciąży na progresję retinopatii cukrzycowej

## *The influence of pregnancy on progression of diabetic retinopathy*

Ewa Proniewska-Skrętek, Renata Zalewska, Paweł Kraśnicki,  
Barbara Zarzycka<sup>1</sup>, Wiesław Zarzycki<sup>1</sup>, Zofia Mariak, Maria Górską

Z Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zofia Mariak

<sup>1</sup>Z Kliniki Endokrynologii Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Górską

### Summary:

**Purpose:** Pregnancy is considered an important risk factor of the development and progression of diabetic retinopathy (DR). The aim of the study was to assess whether retinal changes tend to progress during pregnancy in women with type 1 diabetes.

**Material and methods:** 136 women with type 1 diabetes were enrolled to this 3 years prospective study. The patients were divided according to White's scale into the following classes: B (n=76), C (n=34), D (n=24), R (n=2). Before conception and during pregnancy the patients were treated with intensive insulin therapy to achieve optimal metabolic control. Ophthalmic examination was performed before planned conception, in each trimester of the pregnancy and after delivery.

**Results:** No pathologies were discovered with fundoscopy in all the women belonging to class B, in 22 women from class C and in 4 women from class D. No progression of diabetic retinopathy was observed during the entire period of observation in 12 women from class C and in 20 from class D with nonproliferative DR in the first examination. In 3 women from class C progression of DR were observed in the second trimester with partial improvement after delivery. Visual acuity in these patients also deteriorated. Proliferative DR diagnosed in 2 patients from class R at the beginning of the observation, progressed during the pregnancy to diminish after delivery.

**Conclusions:** Pregnancy does not influence significantly the progression of pre-existing diabetic retinopathy, provided that proper metabolic control is achieved and patients are subject to systematic ophthalmological control.

### Słowa kluczowe:

retinopatia cukrzycowa, ciąża.

### Key words:

diabetic retinopathy, pregnancy.

Retinopatia cukrzycowa (diabetic retinopathy DR) jest jednym z najpoważniejszych powikłań obserwowanych w obrębie narządu wzroku, które może prowadzić do utraty widzenia. Na łamach literatury wielokrotnie podkreślano, że ciąża jest szczególnym czynnikiem ryzyka, który może powodować rozwój DR lub przyspieszać progresję zmian już istniejących. Upośledzenie ostrości wzroku w przebiegu ciąży może mieć poważne skutki dla obu stron: zarówno samej pacjentki, jak i jej rodziny. Dlatego w przeszłości kobietom z cukrzycowymi powikłaniami mikronaczyniowymi zalecano unikanie zachodzenia w ciążę, czy też przerwanie ciąży już trwającej (1). Ciąża u kobiet z cukrzycą typu 1. stanowi na pewno czynnik wysokiego ryzyka, chociaż w dobie nowoczesnych metod insulinoterapii, gdy niekorzystne parametry cukrzycowe można wyrównać do wartości prawie fizjologicznych, liczba zagrożeń – w tym okulistycznych – znacznie zmalała. Podczas gdy wielu autorów donosiło o ścisłym związku ciąży w przebiegu cukrzycy typu 1. z pogorszeniem zaawansowania retinopatii cukrzycowej (2-8), to inni nie obserwowali takiej zależności (9-11). W niektórych opisywanych przypadkach ciąża prowadziła do progresji retinopatii do stadium proliferacyjnego (PDR), wymagającego laseroterapii (2,4,8). Czasami jednak obserwowano trend odwrotny: regresję zmian siatkówkowych po porodzie do stanu sprzed ciąży (3,4,8). Tak więc, jak dotąd, nie

osiągnięto konsensusu co do opinii na temat znaczenia ciąży dla przebiegu retinopatii u kobiet chorujących na cukrzycę.

Warto jednak zauważyć, że na zaostrzenie objawów DR w przebiegu ciąży u kobiet z cukrzycą typu 1. oprócz wyrównania metabolicznego mogą oddziaływać także inne czynniki. W ciąży dochodzi do wielu zmian hormonalnych, metabolicznych i immunologicznych. Znaczące zmiany dokonują się również w systemie sercowo-naczyniowym i hematologicznym, są to: zwiększony wyrzut serca, obniżony opór naczyniowy, spadek ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszona praca serca czy zwiększona o 45% objętość krwi krążącej (12). Odmienności te, choć fizjologiczne, mogą wpływać na krążenie siatkówkowe, a tym samym powodować rozwój czy progresję retinopatii.

W celu usystematyzowania i standaryzacji działań diagnostyczno-terapeutycznych White utworzyła specjalną klasyfikację zmian patologicznych u kobiet ciężarnych, cierpiących na cukrzycę insulinozależną (13). Uwzględniając prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań, stopień zagrożenia ciąży i ryzyko okołoporodowe, klasyfikacja White uwzględnia zarówno czas trwania cukrzycy, zaburzenia metaboliczne, jak i obecność różnych powikłań. Do klasy A zaliczane są kobiety, u których niezależnie od długości trwania cukrzycy wystarczające jest leczenie dietą. Wystąpienie cukrzycy po 20. roku życia, przy wywiadzie choro-

bowym krótszym niż 10 lat, jest podstawą kwalifikacji do klasy B. W klasie C znajdują się pacjentki, u których cukrzycę stwierdzono między 10. a 19. rokiem życia i u których czas trwania choroby zamyka się w przedziale 10-19 lat. Kobiety z cukrzycą rozpoznaną przed 10. rokiem życia i ponad 20-letnim wywiadem chorobowym, u których stwierdza się cechy retinopatii nieproliferacyjnej lub nadciśnienie tętnicze, kwalifikowane są do grupy D. Dodatkowo White wyróżniła kolejne grupy ciężarnych chorych na cukrzycę, kierując się obecnością retinopatii proliferacyjnej lub wylewu krwi do ciała szklistego – klasa R, nefropatii – klasa F i choroby niedokrwiennej serca – klasa H.

Biorąc pod uwagę wyszczególnione powyżej rozbieżności w poglądach, **celem pracy** jest ocena rzeczywistego wpływu ciąży na powstawanie i progresję retinopatii u kobiet z cukrzycą typu 1. w warunkach możliwie najlepszego wyrównania metabolicznego cukrzycy uzyskanego dzięki intensywnej insulinoterapii.

### Material i metody

W ciągu 3 lat w Klinice Okulistyki i Endokrynologii AMB systematycznymi badaniami prospektywnymi objęto grupę 136 ciężarnych kobiet z cukrzycą typu 1. w wieku od 21 lat do 40 lat ( $26,1 \pm 5,6$ ). Czas trwania cukrzycy wynosił u nich od 3 miesięcy do 14 lat ( $7,2 \pm 4,4$ ). Pacjentki zostały podzielone na grupy zgodnie z klasyfikacją White. 76 pacjentek zakwalifikowano do grupy B, 34 chore – do grupy C, 24 chore – do grupy D i 2 pacjentki – do klasy R. Badane kobiety pozostawały pod systematyczną opieką endokrynologa, który dokonywał oceny stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz odpowiednio modyfikował leczenie, stosując intensywną insulinoterapię.

Stopień wyrównania cukrzycy w każdym trymestrze ciąży określano na podstawie: 1) średniej dobowej glikemii z 4 oznaczeń, 2) stężenia HbA1c (metoda Micro Column Test firmy Bio Rad) oraz 3) stężenia fruktozaminy (metoda kolorymetryczna z błękitem nitratetrazolinowym zestawami firmy Hoffman La Roche).

Badanie okulistyczne przeprowadzano w okresie od 3 miesięcy do 6 miesięcy przed planowaną ciążą, w każdym trymestrze ciąży oraz 3-4 miesiące po porodzie. Ocena okulistyczna obejmowała badanie ostrości wzroku do dali i do bliży z użyciem tablic Snellena, impresyjny pomiar ciśnienia śródgałkowego, badanie biomikroskopowe przedniego odcinka oka, ocenę ośrodków optycznych oraz pośrednie i bezpośrednie badanie dna oka.

Do klasyfikacji zmian na dnie oka w przebiegu retinopatii cukrzycowej posłużono się skalą opracowaną przez Światową Sekcję Retinopatii Cukrzycowej (Global Diabetic Retinopathy

Group), zaprezentowaną na Międzynarodowym Kongresie Okulistycznym w Sydney w 2002 r. (14). Klasyfikacja ta pozwala na równoległą ocenę stopnia zaawansowania retinopatii oraz obrzęku plamki w przebiegu retinopatii cukrzycowej.

Wszystkie pacjentki były leczone metodą intensywnej insulinoterapii, insulinami monokomponentnymi lub ludzkimi. U 12 kobiet, u których już przed ciążą obserwowano cechy klinicznego obrzęku plamki lub retinopatii proliferacyjnej, zastosowano odpowiednio zaplanowaną laseroterapię.

### Wyniki

Wartości średniej dobowej glikemii w poszczególnych klasach wg White (B-R) i określonych trymestrach ciąży spełniały kryterium wyrównania (od 5,8 mmol/l w klasie B do 7,2 mmol/l w klasie R). Podobnie stężenie HbA1c nie przekraczało wartości 7,8% w pierwszym trymestrze ciąży i 6,7% w trzecim trymestrze, wykazując tendencję spadkową w końcu ciąży. Stężenie fruktozaminy również obniżało się w czasie ciąży. Parametry wyrównania cukrzycy w kolejnych trymestrach ciąży zestawiono w tabeli I.

U wszystkich pacjentek z klasy B (100%), u 25 z klasy C (73,5%) i u 19 z klasy D (79%) ostrość wzroku była prawidłowa zarówno przed ciążą, jak też w czasie jej trwania i po porodzie. Obniżoną ostrość wzroku przed ciążą stwierdzono łącznie u 16 kobiet spośród wszystkich badanych (11,8%): 9 z klasy C (26,4%), 5 z klasy D (21%) i u 2 z klasy R. U wymienionych tu pacjentek gorsze widzenie utrzymywało się przez cały okres obserwacji. U 3 ciężarnych z grupy C, które w chwili włączenia do badania miały pełną ostrość wzroku, w II trymestrze ciąży doszło do jej obniżenia do poziomu 5/8–5/7. Trzy miesiące po porodzie u pacjentek, u których ostrość widzenia uległa obniżeniu w przebiegu ciąży, zaobserwowano jej poprawę do poziomu 5/7–5/6. U obu pacjentek z klasy R, z początkową ostrością wzroku 5/25–5/50, w czasie ciąży doszło do znaczącego pogorszenia widzenia do poziomu 3/50–4/50, i nieznacznej poprawy po porodzie, do 5/50. Dane na temat ostrości wzroku do dali zestawiono w tabeli II.

Ocena oftalmoskopowa dna oczu wszystkich pacjentek z klasy B, 22 z klasy C (64,7%) i 4 z klasy D (16,7%) nie wykazywała odchylenia od stanu prawidłowego ani w badaniach wstępnych, ani w ciągu całego okresu obserwacji. U 12 kobiet z klasy C (35,3%) oraz 20 z klasy D (83,3%) zmiany na dnie oka sklasyfikowano jako umiarkowaną retinopatię nieproliferacyjną. U 9 kobiet z klasy C i u 5 z klasy D, z opisaną powyżej obniżo-

Klasa wg White ↓ White's Class n = 136	Średnia dobowa glikemia Mean values of glycemias (mmol/l)			Średnie stężenie Hb A1c(%) Mean level of HbA1c (%)			Średnie stężenie fruktozaminy Mean level of fructosamine (mmol/l)		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Trymestr →									
B, n = 76	5.8±1.4	6.0±1.1	6.0±0.9	7.8±1.5	5.6±1.1	5.5±0.9	281±56	274±56	224±34
C, n = 34	6.6±0.9	7.2±1.3	6.2±0.9	6.3±0.9	6.2±0.8	6.9±1.1	305±55	285±49	265±45
D, n = 24	6.6±1.6	6.6±1.3	6.2±0.9	6.5±1.1	5.6±0.9	5.9±1.0	361±55	338±34	285±43
R, n = 2	6.8±0.1	6.7±0.2	7.1±0.3	6.7±0.2	6.8±0.1	7.6±0.7	358±60	295±10	275±15

Tab. I. Parametry wyrównania cukrzycy u kobiet w ciąży w kolejnych trymestrach.

Tab. I. Parameters of control insulin-dependent diabetes at each trimester of pregnancy.

Klasa wg White ↓ White's Class n = 136	Ostrość wzroku / Visual acuity				
	Przed ciążą Before pregnancy	I trymestr I trimester	II trymestr II trimester	III trymestr III trimester	Po porodzie Postpartum
B, n = 76	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
C, n = 34 w tym: n = 22 n = 3 n = 9	5/5 5/5 5/8–5/5,5	5/5 5/5 5/8–5/6	5/5 5/8–5/7 5/8–5/6	5/5 5/8–5/7 5/8–5/6	5/5 5/7–5/6 5/7–5/6
D, n = 24 w tym: n = 19 n = 5	5/5 5/8–5/6	5/5 5/8–5/6	5/5 5/7–5/6	5/5 5/8–5/6	5/5 5/8–5/6
R, n = 2	5/25; 5/50	5/50; 4/50	4/50; 4/50	4/50; 3/50	5/50; 5/50

Tab. II. Ocena ostrości wzroku przed ciążą, w czasie jej trwania i po porodzie.

Tab. II. Visual acuity before, at each trimester of pregnancy and postpartum.

ną ostrością wzroku, zaobserwowano dodatkowo cechy umiarkowanego obrzęku płamki. W kolejnych badaniach objawy DR u tych pacjentek nie ulegały progresji.

U 3 pacjentek, u których w II trymestrze ciąży doszło do pogorszenia ostrości widzenia, do cech umiarkowanej retinopatii nieproliferacyjnej dołączył klinicznie znamieny obrzęk płamki, który po porodzie był w dalszym ciągu obserwowany jeszcze po 3 miesiącach.

U pacjentek z klasy R już w pierwszym badaniu stwierdzano na dnie oczu obraz retinopatii proliferacyjnej. W przypadkach tych zastosowano laseroterapię jeszcze przed planowaną koncepcją. Dzięki laseroterapii uzyskano już w krótkim czasie nieznaczną regresję zmian. Jednak stopień DR u tych pacjentek w przebiegu ciąży uległ pogorszeniu, a następnie niewielkiej poprawie po porodzie.

Podsumowując, w badaniach otwierających program, czyli przeprowadzonych przed ciążą, zmiany na dnie oczu o charakterze retinopatii cukrzycowej wykryto łącznie u 34 pacjentek, czyli w 25% wszystkich badanych. Z tego retinopatię nieproliferacyjną stwierdzono u 32 pacjentek z klas C i D, a retinopatię proliferacyjną – u 2 pacjentek z klasy R. W ciągu rocznej obserwacji zmiany siatkówkowe pogłębiły się jedynie u 5 kobiet, co dało niewielki odsetek 3,7%.

## Dyskusja

Powszechnie sądzi się, że ciąża jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju i progresji powikłań naczyniowych, w tym również retinopatii w przebiegu cukrzycy typu 1. (2-8). Nie ma jednoznacznych informacji, popartych długoletnimi badaniami odpowiednio dużej grupy pacjentek z cukrzycą typu 1., na temat jak często i dlaczego dochodzi do progresji powikłań naczyniowych w przebiegu ciąży. W 1995 roku został opublikowany raport, zawierający analizę wyników badań 776 kobiet z cukrzycą typu 1. (program Eurobiab), z którego wynika, że przy prawidłowym leczeniu cukrzycy, czyli jej właściwym wyrównaniu metabolicznym, ciąża nie nasila objawów klinicznych angiopatii cukrzycowej (15).

Jak wspomniano, zmiany na dnie oczu o charakterze retinopatii nieproliferacyjnej oraz proliferacyjnej zaobserwowano łącznie u 34 kobiet (25%) włączonych do niniejszego programu ba-

dawczego. W ciągu rocznej obserwacji pogłębiły się one jedynie u 5 z nich (niecałe 4%). Godny zauważenia jest fakt, że w chwili włączenia do badania obecności DR nie stwierdzono w klasie B oraz że w czasie ciąży i po porodzie u kobiet z tej klasy nie odnotowano cech rozwoju retinopatii. Uzyskane przez nas wyniki pozostają w zgodzie z doniesieniem Temple'a (16), który dokonał analizy podobnej liczby chorych. W jego badaniu progresja do PDR nastąpiła u 2,2% ciężarnych, podczas gdy umiarkowaną progresję zaobserwował u 2,8% kobiet. Progresja DR była znacząco częstsza wśród kobiet, u których czas trwania cukrzycy wynosił 10-19 lat w porównaniu do tych, u których był krótszy niż 10 lat (10% vs 0%), jak również wśród kobiet z formą umiarkowaną DR aż do ciężkiej nieproliferacyjnej DR w porównaniu do tych bez DR lub z jej łagodną postacią nieproliferacyjną (30% vs 3,7%).

Problem progresji DR w przebiegu ciąży u kobiet z cukrzycą typu 1. wygląda jednak zgoła odmiennie, gdy uzyskane wyniki porówna się z wcześniejszymi badaniami. Na przykład Puza i wsp. (17) zaobserwowali progresję DR wśród 11% pacjentek z klasy B, 33% pacjentek – z klasy C i 45% kobiet – z klasy D. Jednak w ich badaniu intensywną insulinoterapię włączano pacjentkom dopiero po zajściu w ciążę. Efekt ten dobrze udokumentowano w badaniach DIEP (Diabetes in Early Pregnancy Study) (7). Wykazano, że u kobiet, u których doszło do największego obniżenia poziomu hemoglobiny glikowanej w ciągu pierwszych 14 tygodni ciąży, najczęściej dochodziło do progresji DR. Kobiety ze stwierdzoną progresją charakteryzowały się najniższą kontrolą glikemii w chwili włączenia do badania i największą jej poprawą w czasie wczesnej ciąży. W ramach DIEP zaobserwowano również, że stopień progresji zależy od zaawansowania DR w chwili zajścia w ciążę. Czyli kobiety, u których DR ma charakter zaawansowany, są w grupie wyraźnie wyższego ryzyka progresji zmian.

Zaobserwowana przez nas progresja zmian siatkówkowych była stosunkowo niska (<10%). Wynika to zapewne z faktu szczególnie starannego i odpowiednio wcześniej rozpoczętego przygotowywania kobiet chorujących na cukrzycę typu 1. do planowanej ciąży, polegającego na optymalnym wyrównaniu cukrzycy poprzez intensywną insulinoterapię. W badaniach wstępnych dość często stwierdzano zmiany na dnie oczu (klasa C – 35,3%, klasa D – 83,3%). Paradoksalnie mogło to być

następstwem włączenia intensywnej insulinoterapii. Niektórzy badacze zaobserwowali bowiem, że progresja retinopatii wiąże się z lepszym wyrównaniem gospodarki węglowodanowej związanej z włączeniem intensywnej insulinoterapii (5,7,10). Jednak badanie DCCT (18) wykazało, że ciąża ma większy wpływ na progresję DR niż włączenie intensywnej insulinoterapii, choć i taki wpływ również został odnotowany. W badaniu DCCT zauważono krótkoterminową progresję DR, trwającą do 1 roku po porodzie. Ryzyko progresji było znacząco wyższe wśród pacjentek leczonych konwencjonalnie w porównaniu do tych, leczonych intensywną insulinoterapią. Wśród ciężarnych, u których nastąpiła progresja  $\geq 3^\circ$  w skali ETDRS, tylko u 5% rozwinęła się progresja DR do stadium proliferacyjnego lub do ciężkiej postaci nieproliferacyjnej.

Obserwacje poczynione w ramach tej pracy wykazały, że efekt progresji DR, związany z ciążą u kobiet z cukrzycą typu 1., może utrzymywać się do 1 roku po porodzie, ale w końcu się zmniejsza. Co ważniejsze – wykazano, że pogorszenie DR w przebiegu ciąży nie ma długoterminowych konsekwencji.

Podsumowując, ciąża wciąż jest traktowana jako swoisty czynnik ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych u kobiet z cukrzycą typu 1. Jednak progresja retinopatii zależy od znacznie większej liczby różnych czynników, a mianowicie od zaawansowania DR w chwili koncepcji, od odpowiedniego leczenia, od czasu trwania cukrzycy, od wyrównania cukrzycy przed ciążą, i wreszcie – od współobecności powikłań naczyniowych cukrzycy, takich jak nadciśnienie i nefropatia. Dane kliniczne wykazują niezbicie, że stałe monitorowanie stopnia wyrównania cukrzycy, indywidualnie dobrana intensywna insulinoterapia oraz systematyczna kontrola okulistyczna w dużym stopniu zmniejszają ryzyko wystąpienia i rozwoju powikłań ocznych.

#### PIŚMIENNICTWO:

- White P: *Diabetes mellitus in pregnancy*. Clin Perinatol 1974, 1, 331-347.
- Johnston GP: Pregnancy and diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1980, 90, 519-524.
- Moloney JB, Drury MI: *The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy*. Am J Ophthalmol 1982, 93, 745-756.
- Serup L: *Influence of pregnancy on diabetic retinopathy*. Acta Endocrinol 1986, 277, 122-124.
- Phelps RL, Sakol P, Metzger BE, Jampol LM, Freinkel N: *Changes in diabetic retinopathy during pregnancy. Correlations with regulation of hyperglycemia*. Arch Ophthalmol 1986, 104, 1806-1810.
- Klein BE, Moss SE, Klein R: *Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy*. Diabetes Care 1990, 13, 34-40.
- Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson JL, Holmes LB: *Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study*. Diabetes Care 1995, 18, 631-637.
- Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, Yassur Y: *Diabetic retinopathy during pregnancy*. Ophthalmology 1996, 103, 1815-1819.
- Horvat M, Maclean H, Goldberg L, Crock GW: *Diabetic retinopathy in pregnancy: a 12-year prospective survey*. Br J Ophthalmol 1980, 64, 398-403.
- Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Aberg A, Agardh E: *Pre-eclampsia is a potent risk factor for deterioration of retinopathy during pregnancy in Type 1 diabetic patients*. Diabet Med 1997, 14, 1059-1065.
- Lapolla A, Cardone C, Negrin P, Midena E, Marini S, Gardellin C, Bruttomesso D, Fedele D: *Pregnancy does not induce or worsen retinal and peripheral nerve dysfunction in insulin-dependent diabetic women*. J Diabetes Complications 1998, 12, 74-80.
- Schocket LS, Grunwald JE, Tsang AF, DuPont J: *The effect of pregnancy on retinal hemodynamics in diabetic versus nondiabetic mothers*. Am J Ophthalmol 1999, 128, 477-484.
- Harnett M, Sanjay D: *Diabetes in pregnancy*. Perioperative Medicine and Pain 2000, 19, 188-195.
- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT: *Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales*. Ophthalmology 2003, 110, 1677-1682.
- Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH: *The relationship between pregnancy and long-term maternal complications in the EURODIAB IDDM Complications Study*. Diabet Med 1995, 12, 494-499.
- Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, Greenwood RH, Heyburn PJ, Glenn A: *Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in Type 1 diabetes*. Diabet Med 2001, 18, 573-577.
- Puza SW, Malee MP: *Utilization of routine ophthalmologic examinations in pregnant diabetic patients*. J Matern Fetal Med 1996, 5, 7-10.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. Diabetes Care 2000, 23, 1084-1091.

Praca wpłynęła do Redakcji 12.03.2007 r. (956)  
Zakwalifikowano do druku 05.07.2007 r.

Adres do korespondencji (reprint requests to):  
dr n. med. Ewa Proniewska-Skrętek  
Klinika Okulistyki AMB  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a  
15-276 Białystok