

Grand Round

พยาธิสภาพของหลอดเลือดขนาดเล็กในโรคเบาหวาน

ศรีสุดา สิตปรีชา* เสาวลักษณ์ ชูศิลป์*
ชูจิตร เปล่งวิทยา* พรสวรรค์ นันทวัน**

Sitprijja S, Chusilp S, Plengvidaya C, Nantawan P. Diabetic microangiopathy. Chula Med J 1984 Apr; 28 (4) : 555-563

The vascular complications are major clinical problems in diabetics today. It may be categorized as large vessel disease, macroangiopathy, and small vessel disease, microangiopathy. The microangiopathy included the diabetic retinopathy and nephropathy, is a direct consequence of hyperglycemia and its duration.

Elevated glucose levels produce the thickening of the basement membrane of small vessels, decrease in release of oxygen from hemoglobin, increase in blood viscosity, increase in red blood cell aggregation and increase in platelet adhesion and aggregation.

Many evidences suggest that the microangiopathy can be reduced by very careful blood sugar control. This concept will be concluded in the future by normalization of blood sugar with an artificial pancreas, a pancreatic or an islet cell transplantation.

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาจุฬารัตนวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในระยะ 60 กว่าปีที่ได้มีการใช้อินซูลินในการรักษาโรคเบาหวาน ประกอบกับการมียาปฏิชีวนะในการรักษาโรคติดเชื้อ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรคเบาหวาน ในสมัยก่อนผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่โดยเฉพาะ Insulin - Dependent Diabets Mellitus (IDDM) จะอายุสั้น มักจะเสียชีวิตจาก Keto-acidosis และโรคติดเชื้อ แต่ปัจจุบันนี้ผู้ป่วยเบาหวานมีชีวิตยืนยาวขึ้น จึงมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังได้มากขึ้น

โรคแทรกซ้อนเรื้อรังของโรคเบาหวานนั้นเป็นผลจากพยาธิสภาพของหลอดเลือด ซึ่งแบ่งออกเป็นพยาธิสภาพของหลอดเลือดใหญ่ (macroangiopathy) และพยาธิสภาพของหลอดเลือดขนาดเล็ก ๆ (microangiopathy) macroangiopathy จะมีผลต่อหลอดเลือดหัวใจ สมองและขา microangiopathy นั้น คือ diabetic retinopathy และ nephropathy ผู้ป่วยที่มีอาการทางไตมักจะมีอาการทางตาด้วย ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายมักจะมีอาการลดลงของ visual acuity อย่างรวดเร็วเนื่องจาก vitreous hemorrhage พบพยาธิสภาพของจอรับภาพ 97 % ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีอยู่ในภาวะ uremia และมี impaired vision 50 % แต่ผู้ป่วยที่มีอาการทางตา อาจจะไม่มีอาการทางไต

ได้มีการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 4,400 ราย ในระยะ 26 ปีพบว่า macroangi-

opathy นั้นมีความสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย และระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวาน แต่ microangiopathy นั้นมีความสัมพันธ์กับระยะเวลา และความรุนแรงของโรคเบาหวาน

ลักษณะสำคัญของ diabetic microangiopathy คือการหนาของ basement membrane ของหลอดเลือดขนาดเล็ก ๆ อีกทั้งมี proliferation ของ endothelial cell พยาธิกำเนิดนั้นมีการขัดแย้งกันระหว่าง genetic และ metabolic factor แสดงในตารางที่ 1

การหนาของ basement membrane เนื่องจาก glycoprotein ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญมีการสร้างมากขึ้น ทั้งนี้เป็นผลจากน้ำตาลในเลือดสูง enzyme glucosyl และ galactosyl transferase ซึ่งช่วยในการสังเคราะห์ทำงานเพิ่มขึ้น หรือ growth hormone ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อน มีผลในการกระตุ้นการสังเคราะห์โปรตีนที่ basement membrane บางรายงานว่าเกิดการสร้าง basement membrane ขึ้นมาใหม่อีกโดยที่ membrane เดิมยังคงอยู่ บางรายงานว่ามีการทำลาย basement membrane น้อยลงเนื่องจากการสูญเสีย collagenase inhibitors จากการเพิ่ม permeability ของหลอดเลือด

ตารางที่ 1 แสดงหลักฐานสนับสนุนพยาธิกำเนิดของ diabetic microangiopathy แต่ละ
 สมมติฐาน

ประเภทของการศึกษา	Metabolic	Genetic
ผลจากการตรวจชิ้นเนื้อ	GBM ของไตในผู้ป่วยเบาหวาน ในระยะสองปีแรก คงมีลักษณะ ปกติ	GBM ของไตมีลักษณะหนาใน กลุ่ม "Prediabetics"
	พบความผิดปกติของ GBM ใน ไตของคนปกติซึ่งนำไป trans- plant ในผู้ป่วยเบาหวาน	ความผิดปกติของ GBM ในไต ของคนปกติซึ่งนำไป transplant ในผู้ป่วยเบาหวานอาจเป็นความ ผิดปกติที่มีใช้เป็นลักษณะเฉพาะ
	พบความผิดปกติที่ GBM ของ ผู้ป่วยเบาหวานจากเหตุอื่น	ความผิดปกติที่ GBM ของผู้ป่วย เบาหวานจากสาเหตุอื่นพบได้ยาก
ความผิดปกติของ เมตาบอลิซึม	ระดับน้ำตาลใน GBM สูงขึ้น glycosylated hemoglobin ในเลือดสูง และ sorbitol ใน เส้นประสาทเพิ่มขึ้น myoinositol ในเส้นประสาทต่ำลง	ระดับน้ำตาลใน GBM ปกติ ไม่ มีหลักฐานยืนยันแน่นอนว่าความ ผิดปกติของ target tissue เป็นผลจาก metabolic
ผลจากการบำบัด	อัตราการเกิด retinopathy พบ น้อยในผู้ป่วยเบาหวานซึ่งได้รับ การฉีดอินซูลินวันละหลายครั้ง ในสัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวานและ ได้รับการบำบัดโดยการฉีดอินซูลิน ไม่เกิด retinopathy และการ ผิดปกติที่ GBM	ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกยังสรุป ลงไม่ได้ พยาธิสภาพซึ่งเกิดขึ้น ในหลอดเลือดของสัตว์ทดลอง มิอาจเปรียบเทียบกับคนได้

GBM = Glomerular basement membrane

นอกเหนือจากการหนาตัวของ basement membrane พบว่าการไหลเวียนของโลหิตมีความหนืดเพิ่มขึ้น เนื่องจากในผู้ป่วยเบาหวานจะมีระดับโปรตีนบางอย่างในเลือดสูงขึ้น เช่น α_2 -globulin, fibrinogen, acid glycoprotein เป็นต้น มี red blood cell aggregation เพิ่มขึ้น ประกอบกับมีการผิดปกติของเกล็ดเลือด โดยมีการเพิ่ม platelet adhesiveness และ aggregation และการลดลงของ fibrinolysis นอกจากนี้พบว่าการปล่อยออกซิเจนของฮีโมโกลบินมายังเนื้อเยื่อจะน้อยลง จากการลดลงของ 2-3 diphosphoglyceric acid ในเม็ดเลือดแดงซึ่งได้จาก anaerobic glycolysis ของกลูโคสและการเพิ่มขึ้นของ HbA_{1a}, HbA_{1b} และ HbA_{1c} ที่สำคัญ คือ HbA_{1c} โดยกลูโคสจะรวมกับ aminogroup ของ B chain ของฮีโมโกลบิน

การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดกับหลอดเลือดขนาดเล็ก ๆ ทั่วร่างกาย การผิดปกติทางกายวิภาคจะนำมาก่อนที่จะปรากฏอาการ ในระยะแรกจะมีการเสื่อมของหน้าที่ คือ เสียการยืดหยุ่นของหลอดเลือดและเพิ่ม permeability ในระยะหลังจะมีอาการและอาการแสดง เช่น อาการตามัวหรือตาบอดจากการเปลี่ยนแปลงของจอร์บบัพ (retinopathy) และอาการ uremia จากการเปลี่ยนแปลงของไต (nephropathy)

พยาธิสภาพของโรคไตจากเบาหวาน (Diabetic nephropathy)

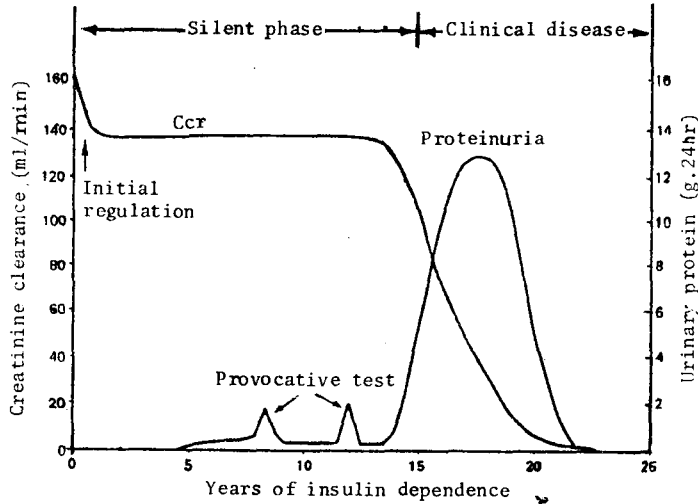
ไตวายเป็นสาเหตุการตายจากของผู้ป่วยเบาหวานค่อนข้างมาก กล่าวคือผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานก่อนอายุ 20 ปี จะตายจากภาวะไตวายประมาณ 42% ผู้ที่เริ่มเป็นโรคเบาหวานในช่วงอายุ 20-39 ปี จะตายจากภาวะนี้ 9% และผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานหลังอายุ 40 ปีไปแล้วนั้นจะตายจากโรคนี้เพียง 3%

พยาธิสภาพ พบว่ามีความผิดปกติของ structure ทุกอย่างทั้ง glomeruli มี glomerulosclerosis basement membrane ของหลอดเลือดจะหนาขึ้น มีการขยายของ intracapillary tissue (mesangium) อาจมีลักษณะเป็น nodule หรือ diffuse ที่ arteriole มี hyalinization ของ intima และ media ส่วนที่ artery อาจมี intimal fibrosis และ lipid deposition (atherosclerosis) จนบางครั้งทำให้รูหลอดเลือดแคบลง และอาจทำให้เกิด ischemic hypertension ได้

หน้าที่ หน้าที่ของไตในผู้ป่วยเบาหวานจะเปลี่ยนแปลงก่อนที่จะเกิด nephropathy เป็นปี ๆ ในผู้ป่วยที่เริ่มเป็นโรคเบาหวานจะมี glomerular filtration rate (GFR) มากกว่าปกติประมาณ 140% เชื่อว่าอาจเกิดจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หรือเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ

growth hormone ในระยะที่มี permanent proteinuria หน้าที่ของไตจะเสื่อมลงเรื่อยๆ และจำนวนโปรตีนในปัสสาวะก็จะเพิ่มขึ้นหลัง

จากที่มี fixed proteinuria แล้ว ส่วนมากผู้ป่วยจะอยู่ได้อีก 3-12 ปี โดย GFR จะลดลงประมาณ 11 ม.ล./นาที/ปี แสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 การดำเนินพยาธิสภาพของโรคไตจากเบาหวาน
จาก Kidney Int. 21. 754. 1982

ซีรัม creatinine มักจะเพิ่มขึ้นหลังจากที่มี fixed proteinuria แล้ว 1 ปี แต่บางรายงานอาจพบว่าซีรัม creatinine ปกติได้ถึง 5 ปี

อาการ การตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ เป็นอาการแรกของ diabetic nephropathy อาจตรวจพบก่อนอาการอื่น ๆ เป็นปี ๆ จำนวนของโปรตีนที่ออกมาทางปัสสาวะนั้นมีความสัมพันธ์โดยตรงกับพยาธิสภาพของ glomeruli และระยะเวลาที่เป็นเบาหวานจำนวนโปรตีน อาจจะมากจนถึงระดับ nephrotic syndrome

ใน IDDM ระยะ 5-10 ปีแรกไม่พบโปรตีนในปัสสาวะในภาวะปกติแต่จะตรวจพบในภาวะเครียด หรือภายหลังการออกกำลังกาย ส่วนใน NIDDM มักจะตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะได้ในระยะแรก ๆ ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มี nephrosclerosis ร่วมอยู่ด้วย ในระยะที่มีไตวายจาก diabetic nephropathy จะมีอาการรุนแรงกว่าไตวายจากเหตุอื่นที่มีระดับซีรัม creatinine เดียวกัน และมักจะมีโรคแทรกซ้อนอื่นร่วมด้วย เช่น retinopathy, neuropathy, myocardial infarction เป็นต้น

การป้องกัน การควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ อาจะป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ การพยายามป้องกันการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะโดยหลีกเลี่ยงการใส่สายยางเข้าทางท่อปัสสาวะ ในผู้ป่วยเบาหวานพบ Asymptomatic bacteriuria มากกว่าคนปกติ 2-3 เท่า ถ้าใส่สายยางเข้าไปจะเพิ่มอัตราการติดเชื้อมากขึ้น อาจทำให้ไตเสื่อมเร็วเนื่องจากการอักเสบ

การรักษา ให้การรักษาเช่นเดียวกับโรคไตวายเรื้อรังที่เกิดจากสาเหตุอื่น การทำ dialysis หรือ transplantation มักจะมีโรคแทรกมากกว่า

การรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีพยาธิสภาพของไต ควรปฏิบัติดังต่อไปนี้

1. ไม่ควรใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาล เพราะจะมีการคั่งของยาเนื่องจากการขับถ่ายลดลง ผลข้างเคียงจากยาจะมากขึ้น อินซูลินที่ใช้มักจะมีขนาดลดลง ทั้งนี้เนื่องจากเหตุหลายประการ คือ half life ของอินซูลินยาวขึ้น ภาวะ uremia จะมีผลต่อเมตาบอลิซึมของกลูคาگون มีการเปลี่ยนแปลงของ hormone receptor มีการรับประทานอาหารที่ลดปริมาณลง เกิดภาวะโปรตีนต่ำ insulin antibody ลดลง และมีการลดลงของ gluconeogenesis

2. ลดจำนวนโปรตีนเมื่อระดับ BUN สูงกว่าปกติ หรือผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียน ลดปริมาณโปรตีนลงประมาณ 0.5-0.25 กรัม ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม โดยเพิ่มอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรตทดแทน

3. การลดความดันโลหิต ประมาณร้อยละเก้าสิบของผู้ป่วยเบาหวานที่มีพยาธิสภาพที่ไตจะมีความดันโลหิตสูง การลดความดันโลหิตลงจะช่วยลดการเสื่อมของไตได้ การใช้ loop diuretic เช่น furosemide ขนาด 500-1,500 มก. ต่อวันในภาวะที่มี Nephrotic syndrome และอาจใช้ spironolactone ในระยะแรกๆ

4. การใช้ยาลดไขมัน ภาวะไขมันในเลือดสูงซึ่งเกิดใน Nephrotic syndrome นี้ ควรบำบัดภาวะ Nephrotic syndrome ก่อน ถ้าไขมันในเลือดไม่ลด ควรให้ยาลดไขมันตามประเภทของภาวะไขมันสูง โดยทั่วไปมักจะพบประเภท II, III หรือ IV

พยาธิสภาพของจอร์ับภาพจากเบาหวาน (Diabetic retinopathy)

มีรายงานว่า การเปลี่ยนแปลงที่จอร์ับภาพนี้ทำให้ผู้ป่วยตาบอด ผู้ที่เป็นเบาหวานเมื่ออายุ 20 ปี ภายหลังจากที่เป็นเบาหวานได้ 10 ปี ตาจะบอด 0.1% ถ้าเป็นเบาหวาน 20 ปี อัตราตาบอดสูงขึ้นเป็น 1.6% ส่วนผู้ที่ เป็นเบาหวาน

เมื่ออายุ 60 ปี หลังจากนั้นอีก 10 ปี อัตราตาบอด 1.8 % และสูงขึ้นไปเป็น 5.5 % เมื่อเป็นเบาหวานนาน 20 ปี

พยาธิสภาพ แบ่งเป็น 2 ระยะ คือ

1. ระยะ Nonproliferative phase หรือ Back ground diabetic retinopathy มี microaneurysm ของ retinal capillary มีเลือดออกบนจอรับภาพเนื่องจากการแตกของ retinal capillary ที่ผิดปกติหรือการแตกของ retinal microaneurysm มีการอุดตันของ retinal capillary หรือ arteriole มี exudate พยาธิสภาพนี้อาจจะเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นคงที่ หรือเปลี่ยนเป็นระยะที่ 2

2. ระยะ Proliferative phase จะมีเส้นเลือดขนาดเล็กเกิดขึ้นใหม่เรียกว่า neovascularization บนจอรับภาพและเข้าไปใน vitreous เส้นเลือดที่เกิดขึ้นใหม่นี้จะแตกง่าย เมื่อแตกแล้วจะทำให้มีเลือดออกบนจอรับภาพและใน vitreous นอกจากนั้น fibrous tissue ที่เกิดขึ้นอาจดึงจอรับภาพ ทำให้จอรับภาพหลุดลอกออก (retinal detachment)

การเกิด proliferative phase มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน โดยเฉลี่ยประมาณ 20 ปี ในผู้ป่วย IDDM และ 16 ปี ในผู้ป่วย NIDDM

อาการ ในระยะ non-proliferative ผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการผิดปกติ ถ้าพยาธิสภาพไม่เกิดบริเวณ macula ในระยะ proliferative จะมีอาการตามัวและบอดในเวลาต่อมาหากไม่ได้รับการรักษาที่รวดเร็วและถูกวิธี

การรักษา การบำบัดมีวิธีการตามลำดับดังนี้

1. ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ การฉีดยาอินซูลินวันละหลายครั้ง จะลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางตาได้ดีกว่าการฉีดยาอินซูลินวันละครั้ง

2. การใช้ยาจำพวก antiplatelet เช่น aspirin, sulfipyrazone, dipyridamole ได้มีการใช้ร่วมกันและแยกแต่ละชนิด มีรายงานว่าผลที่ได้มีได้แตกต่างกับ placebo

3. การใช้ยา Clofibrate ลดระดับไขมัน ทำให้ hard exudate ละลายและกระจายเร็ว แต่มีได้ป้องกันการเกิดขึ้นใหม่หรือป้องกันภาวะ macular edema ได้ และไม่ช่วยให้การมองเห็นดีขึ้น

4. การใช้ Gliclazide ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในกลุ่ม second generation sulfonylurea โดยมีคุณสมบัติลด platelet aggregation ในสัตว์ทดลอง ได้นำมาใช้ในการรักษาพยาธิสภาพจอรับภาพในคนผลที่ได้ยังไม่อาจสรุปได้แน่ชัด ทั้งนี้เนื่องจากมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด

พยาธิสภาพของจอร์ับภาพหลายประการ เช่น การสูญบุหรื ความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง ระดับน้ำตาลในเลือด และการได้ยาอื่น ๆ ร่วมด้วย

5. ในระยะ proliferative phase ให้การรักษาโดยใช้ photocoagulation ปัจจุบันนี้ที่นิยมใช้กันมี 2 ชนิด คือ Argon Laser และ Xenon Arc ทำการฉายลงเฉพาะที่มีเส้นเลือดเกิดขึ้นใหม่หรืออาจฉายทั่ว ๆ จอร์ับภาพ ในกรณีที่มีเลือดออกใน vitreous หรือจอร์ับภาพหลุดออกให้การรักษาโดยการผ่าตัด vitrectomy

สรุป diabetic microangiopathy เป็นโรคแทรกซ้อนเรื้อรังของเบาหวานซึ่งเกิดในระยะหลัง มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาของโรคและระดับน้ำตาล ระดับน้ำตาลที่สูงอยู่นาน ๆ จะมีผลต่อฮีโมโกลบิน โดยปล่อยออกซิเจนลดลง การไหลเวียนของโลหิตในหลอดเลือดฝอยช้าลง

เนื่องจากเลือดมีความหนืดเพิ่มขึ้นมี aggregation ของเม็ดเลือดแดง และของเกร็ดเลือด นอกจากนี้ basement membrane ของหลอดเลือดจะหนาขึ้น เหตุดังกล่าวทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อที่หล่อเลี้ยงโดยหลอดเลือดเหล่านั้น ที่มีอาการและอาการแสดงให้เห็นได้ คือ diabetic retinopathy และ nephropathy

มีรายงานว่า การควบคุมเบาหวานที่ดีจะช่วยลดการเกิดและลดความรุนแรงของโรคแทรกซ้อนนี้แต่ยังไม่เป็นที่สรุปได้แน่ชัด เนื่องจากการควบคุมเบาหวานที่ใช้กันอยู่นี้ไม่สามารถควบคุมได้ดีพอ ในภายหน้าเมื่อมีการใช้ artificial pancreas การทำ pancreatic หรือ islet cell transplantation คงจะให้คำตอบได้แน่ชัดว่า การควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในเกณฑ์ปกติตลอดทั้งวันจะมีผลในการป้องกันหรือบำบัดโรคแทรกซ้อนนี้ได้หรือไม่

อ้างอิง

1. นันทวัน พรสวัสดิ์. ปัญหาทางจักษุกรรมในผู้ป่วยเบาหวาน. ใน : ศรีจิตรา บุนนาค บรรณาธิการ. โรคเบาหวานและการรักษา เล่ม 2 กรุงเทพฯ : พิทักษ์การพิมพ์, 2526. 246-255
2. Arieff AI. Kidney diseases associated with diabetes mellitus. In : Brenner BM, Rector RC. eds. The Kidney. Philadelphia : Saunders, 1976. 1259-1296
3. Bergman M, Felig P. Newer approaches to the control of the insulin dependent diabetic patient. DM. 1983 ; 29 : 7-65

4. Churg J, Dolger H. Diabetic Renal Disease in Strauss and Welts's Diseases of the Kidney 3 ed. Boston : Little, Brown 1199-1216
5. Colwell JA, Nair RMG, Halushka PV, Rogers C, Whetsell A, Sagel J. Platelet adhesion and aggregation in diabetes mellitus. *Metabolism* 1979 : 28 Suppl 1 : 394-400
6. Dury MI. Vascular complications of diabetes. In : Dury MI. *Diabetes mellitus*. Oxford : Blackwell Scientific, 1979. 77-100
7. Felig P. The endocrine pancreas : diabetes mellitus. In : Felig P. Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. New York : McGraw-Hill, 1981. 761-868
8. Friedman EA. Diabetic nephropathy strategies in prevention and management. *Kidney Int* 1982 May ; 21 (5) : 780-791
9. Jackson SE, Bressler R. Clinical pharmacology of sulfonylurea hypoglycemic agents. Part 1. *Drugs* 1981 Mar ; 22 (3) : 211-45
10. Kingham JD. Diabetic retinopathy : recognition and management. In : Bressler R, Johnson DG, eds. *Management of Diabetes Mellitus*. Boston : John Wright, 1982. 209-48
11. McCrary RF, Pitts TO, Puschett JB. Diabetic nephropathy, natural course, survivorship and therapy. *Am J Nephrol* 1981 Jan ; 1 (1) : 206-218
12. McMillan DE. Plasma protein changes, blood viscosity, and diabetic microangiopathy. *Diabetes* 1976 ; 25 Suppl 2 : 858-864
13. Mogensen CE. Diabetes mellitus and the kidney. *Kidney Int* 1982 May ; 21 (5) : 673-675
14. Mogensen CE. Renal function changes in diabetes. *Diabetes* 1976 ; 25 Suppl 2 : 872-879
15. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative. Complications : a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978 ; 1 : 168-188
16. Raskin P. Diabetic regulation and its relationship to microangiopathy. *Metabolism* 1978 Feb ; 27 (2) : 235-252
17. Williamson JR, Kilo C. Current status of capillary basement-membrane disease in diabetes mellitus. *Diabetes* 1977 Jan ; 26 (1) : 65-73