

DIABETES MELLİTUS'UN GEÇ KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

Dr. Nihat OKÇU (x)
Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xx)
Dr. Arif YILMAZ (xxx)
Dr. M. Celâl APAYDIN (xxxx)

ÖZET :

Bu araştırmamızda 310 insüline bağımlı (tip 1), 404 İnsüline bağımlı olmayan (tip II) Diabetes Mellitus (DM) lu hasta geç komplikasyonları yönünden retrospektif olarak incelendi. Vak'alarımızda diabetin geç komplikasyonları ile hastalığın tipi, hastaların yaşı ve hastalık süresi arasındaki ilişki araştırıldı.

Sonuç olarak; diabetin gec komplikasyonları ile hastalığın tipi ve hastalık süresi arasında yakın bir ilgi bulundu.

İnsülinin 1921 yılında keşfinden (1) önce DM un komplikasyonları oldukça iyi beirlenmiştir. İnsülin keşfinden önce DM da ortalama ömür 2-2,5 yıl iken. insülin keşfinden sonra 30-40 yıla kadar uzamıştır. Bununla birlikte DM lu hastalarda mortalite hızı nondiabetiklere göre 2-6 kat daha fazladır.

Sen yıllarda hastalığın tedavisindeki önemli gelişmeler akut komplikasyonlara bağlı ölüm oranını oldukça azaltmış buna karşın ömür uzamasına paralel olarak geç komplikasyonlarda artış gözlenmiştir. DM ta geç komplikasyonlar daha çok mikrovasküler hastalığa bağlı olup (2) hastalığın tipi, başlama yaşı, hastalık süresi ve diabetin kontrolü ile yakından ilgilidir. Mikrovasküler hastalıktan ençok retinal arterler, intrarenal arterler ve perinöral-endonöral arterler etkilenmektedir. İleri yaşlarda görülen körlüklerin en önemli sebebi DM dur. Yine ABD gibi ilerlemiş ülkelerde renal destekleme tedavisine alınan her dört veya beş hastadan birisi DM tur(3,4).

(x) Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Ana Bilim Dalı Uz. Dr.

(xx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Ana Bilim Dalı Doç. Dr.

(xxx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Ana Bilim Dalı Yar. Doç. Dr.

(xxxx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Ana Bilim Dalı Prof. Dr.

Bu epidemiyolojik çalışmamızda kliniğimize son on yılda yatarak tedavi gören DM lu hastalarda hastalığın geç komplikasyonlarının (diabetik retinopati, diabetik nöropati, diabetik nefropati) sıklığı, hastalığın tipi ve süresi ile olan ilgisi araştırıldı ve literatürle karşılaştırıldı.

MATERYAL METOD

Çalışmamız kapsamına 1980-1990 yılları arasında Fakültemiz İç Hastalıkları Kliniğine yatarak tedavi gören 714 Diabetes Mellituslu hasta alınmıştır. Hastaların 310 nu tip 1 DM lu olup yaşları 14-45 arasında değişiyordu Ortalama 32 idi 404'ü ise tip 11 DM'lu hasta olup yaşları 28-82 arasında değişiyordu, ortalama 55 idi.

Vak'alarda DM'un komplikasyonu klinik ve laboratuvar bulgularına göre değerlendirildi. diabetik retinopati (DR) oftalmoskopik göz dibi muayene bulgularına göre, diabetik nöropati (DN) fizik muayene ve hastaların bir kısmında yapılan elektromyografik (EMG) incelemeye göre değerlendirilirken, diabetik nefropati (DN) kapsamına ise başka bir nedene bağlanamayan, devamlı olarak günde en az 350-500 mg proteinürisi olan, uygun laboratuvar ve idrar bulguları olan hastalar alındı.

BULGULAR

Komplikasyon görülen vak'aların sayısı, komplikasyonların sıklığının hastalık tipine ve hastalık süresine göre dağılımı tablo 1 den 6 ya kadar gösterilmiştir. Şekil 1 ve 2 de ise hastalığın tipi ve süresi ile komplikasyonların ilgili grafik olarak gösterilmektedir.

Tablo -1: Tip I DM lu hastalarda komplikasyonların sıklığı

Komplikasyon	Komplikasyon görülen hasta sayısı	Yüzde oran
D. retinopati	107	34,5
D. nöropati	145	46,8
D. nefropati	25	8

Toplam hasta sayısı : 310

Tablo-2: Tip II DM lu hastalarda komplikasyonların sıklığı

Komplikasyon	Komplikasyon görülen hasta sayısı	Yüzde oran
D. retinopati	116	28,7
D. nöropati	112	27,7
D. nefropati	37	9,1

Toplam hasta sayısı : 404

Tablo -3: Tip I DM lü hastalarda komplikasyonların hastalık süresine göre dağılımı

Hastalık süresi	Vaka'a sayısı	Komplikasyon	Vak'a sayısı	%	% (toplam vak'aya göre)
1-5 yıl	102	retinopati	25	24,5	8
		nonprolif.	—		
		prolif.			
		nöropati	27	26,5	8,7
		nefropati	5	4,9	1,6
6-10 yıl	152	retinopati	45	29,6	14,5
		nonprolif	5	3,3	1,6
		prolif			
		nöropati	78	51,3	25,1
		nefropati	10	6,6	3,2
10 yıldan fazla	56	retinopati	21	37,5	6,8
		nonprolif	11	20	3,6
		prolif			
		nöropati	40	71,5	13
		nefropati	10	18	3,2

Toplam vak'a : 310

Tablo 4: Tip II DM lu hastalarda komplikasyonların hastalık süresine göre dağılımı

Hastalık süresi	Vak'a sayısı	Komplikasyon	Vak'a sayısı	%	% (toplam vak'aya göre)
1-5 yıl	125	retinopati	25	20	6,2
		nonprolif	—		
		prolif			
		nöropati	20	16	4,9
		nefropati	7	5,6	1,7
6-10 yıl	176	retinopati	53	30,1	13,1
		nonprolif	2	1,1	0,5
		prolif			
		nöropati	52	29,5	12,8
		nefropati	12	6,9	3
10 yıldan fazla	103	retinopati	36	34,9	8,9
		nonprolif	5	4,8	1,2
		prolif			
		nöropati	40	33,8	9,9
		nefropati	20	19,4	4,9

Toplam vak'a : 404

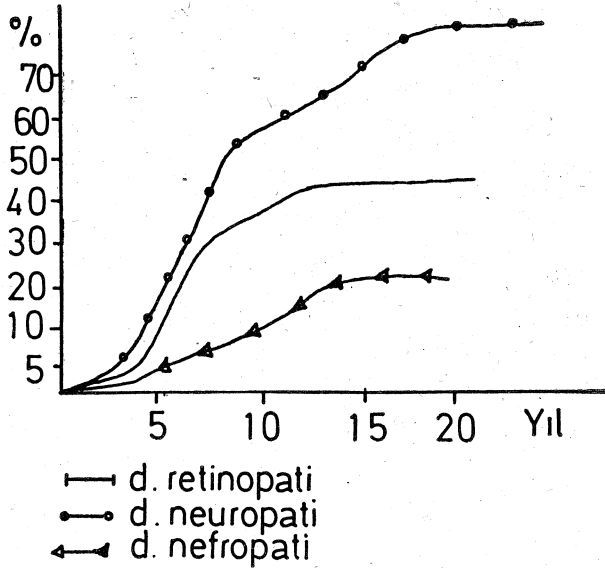
Tablo-5: Tip II DM da birden fazla komplikasyonu bir arada bulunduran vak'aların hastalık süresine göre dağılımı

hastalık süresi	Hasta sayısı	İki komplikasyonun birlikte bulunduğu vak'alar		Üç komplikasyonun bir arada bulunduğu vak'alar	
		Vak'a sayısı	%	Vak'a sayısı	%
1-5 yıl	125	12	9,6	—	—
6-10 yıl	176	42	23,8	8	4,5
10 yıldan fazla	103	28	27,1	7	6,7

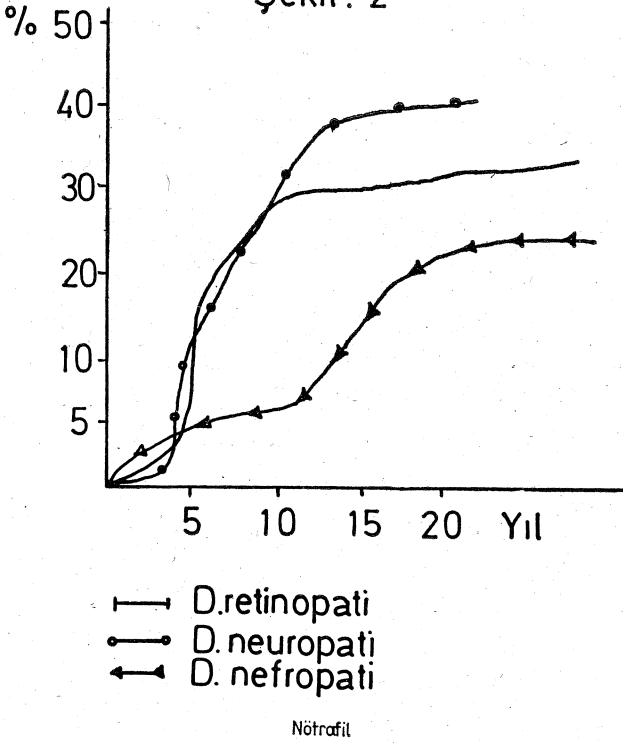
Tablo-6: Tip I DM da birden fazla komplikasyonu bir arada bulunduran vak'aların hastalık süresince göre dağılımı.

Hastalık süresi	Hasta sayısı	İki komplikasyonun birlikte bulunduğu vak'alar		Üç komplikasyonun bir arada bulunduğu vak'alar	
		Vak'a sayısı	%	Vak'a sayısı	%
1-5 yıl	102	15	14,5	3	2,9
6-10 yıl	152	28	18,5	7	4,6
10 yıldan fazla	56	34	60,7	12	21,4

Şekil : 1



Şekil : 2



TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışma kapsamına aldığımız vak'alarda hastalığın tipine bakılmaksızın retinopati sıklığı % 31,2 olarak bulundu. Bu, tip I DM lu vak'alarda % 34,5 tip II DM lu vak'alarda % 28,6 idi. Vak'alarda proliferatif retinopati sıklığı ise Tip I DM'da % 5,2 tip II DM'da % 7 bulundu.

DR de en erken oftalmoskopik muayene bulgusu retinal mikroanevrizmalardır(5). Tip I DM lu hastalarda DR nin tanıyı takiben en az üç yıl içinde görülmediği (6), diabetin süresi arttıkça retinopatinde sıklık ve şiddetinin arttığı görülür(7,8).

Çalışmamızda tip I DM lu vak'alarda diabet süresi 5 yıl olanlarda değişik şiddette DR sıklığı % 24,5, diabet süresi 6-10 yıl olanlarda % 32,9 diabeti 10 yıldan fazla olanlardaise % 57,5 bulunmuştur. Bu vak'alarda proliferatif retinopati sıklığı ise ilk 5 yılda 0, 6-10 yılları arasında % 3,3 10 yılın üzerinde % 20 olarak bulundu. Ronald(9) genç diabetiklerde en yüksek retinopati insidensinin 9-15 yılları arasında görüldüğünü, bundan sonra hemen hemen aynı seviyede kaldığını rapor etmiştir. Marvin ve Ark. göre (10) DR her iki diabet tipinde de yaklaşık

olarak aynı oranda görülmektedir. Herman ve Ark (11) ise diabeti 20 yıl üzerinde olan vak'alarda DR nin % 90 geliştiğini, bunun % 50 sini proliferatif lezyonların oluşturduğunu bildirmektedirler. Bizim 20 yıl üzerinde fazla vak'amız olmadığı için vak'alarımızda diabet süresini 1-5, 6-10 ve 10 yıl üzerinde olarak sınıflandırdık. En yüksek DR insidensini diabeti 10 yıl üzerinde olanlarda tesbit ettik. Wisconsin (12), 3336 DM lu hastada yaptığı epidemiyolojik çalışmada 30 yaş altında diabeti başlayan hastalarda ilk 5 yılda DR nin gelişmediğini, ilk 9 yılda erken diabetik retinopati bulguları olmasına rağmen makula ödemi oluşmadığını, 20 yıl ve daha uzun süreli diabetiklerde ise DR nin % 56 olduğunu, diabeti 30 yaş üzerinde başlayanlarda ise diabet süresi 20 yılın altında olanlarda DR yi % 24, 20 yıl üzerinde olanlarda % 84 olarak rapor etmiştir. Aynı çalışmada diabet süresi 15 yıl üzerinde olan tip I DM lu vak'alarda proliferatif retinopati %20 bulunmuştur. Bu sonuçlar bizim vak'alarımıza uygunluk göstermektedir.

Tip II DM lu vak'alarımızda DR insidensini 1-5 yıllık olanlarda % 20, 6-10 yıl arasında % 30,1 10 yıldan fazla olanlarda ise % 34,9 bulduk. Proliferatif retinopati sıklığı ise sırası ile 0, % 1,1 % 4,8 idi. 1000 tip II DM lu hasta üzerinde yapılan bir çalışmada yılda herhangi bir retinopati gelişme sıklığı % 17,4, proliferatif retinopati ise % 1,6 olarak rapor edilmiştir(9). Klein ve Ark (6,7) tip II DM lu hastalarda DR insidansını % 10 nun altında bulmuşlardır. Wisconsinin (12) epidemiyolojik çalışmalarında 20 yıl üzerinde olan tip II DM lu vak'alarda DR % 60, proliferatif retinopati ise % 4 olarak rapor edilmiştir. Diğer bir çalışmada (7) tip II DM lu vak'alarda erken nonproliferatif retinopati % 27,3, orta veya şiddetli retinopati % 8,5, makula ödemi ise % 3,6 bulunmuştur.

Diabete bağlı periferik sinirlerde husule gelen klinik şikayet ve bulgular oldukça sıktır. Diabetik nöropati somatik veya otonomik nöropati şeklinde görülebilir. Ekseri bir arada bulunur.

Vak'alarımızda DN hastalık tipine bakılmaksızın % 35,9 bulundu. Bu tip I DM lu vak'alarda % 46,8 iken tip II DM lu vak'alarımızda % 27,7 idi. Vak'alarımızda DN insidensi her iki diabet tipinde de diabetin süresi ile doğru orantılı bir ilişki gösteriyordu. Tablo'3 ve 4 de görüldüğü gibi DN, diabet süresi 10 yılda fazla oklanlarda en yüksek oranda görülmektedir. Bu tip I DM da daha barizdi (% 71,4). Klinik olarak şikayeti olan veya olmayan 10 yıl üzerindeki vak'alarımızın bir kısmına EMG yapılmış ve bunların % 94 ünde bir veya birden fazla motor sinirde ileti kusuru tesbit edilmiştir. Baslo ve Hatemi (13) çalışmalarında hastalarının 1/3 ünde DN'nin klinik bulguları olmasına rağmen EMG ile tüm vak'alarında değişik derecede ileti kusuru tesbit etmişlerdir. Diğer çalışmalarda (9,14) DN'nin diabetik hastaların % 62 sinde klinik semptom olarak ortaya çıktığı, % 55 inde klinik bulgu verdiği ve klinik bulgu verenlerin % 100 ünde ileti hızı defeti olduğu bildirilmiştir. Eng ve Ark (15) çalışmalarında tip I diabetiklerde tan konulduğunda anormal peroneal sinir iletiminin % 8 olduğunu, bunun 1 yıl sonunda % 14, 2-5

yılda % 27 ve 5 yıl sonra % 48 e çıktığını rapor etmişlerdir. Baslo ve Kaynar (16) ise diabetes yaşı 25' yılı geçen vak'alarda DN sıklığını % 50 bulmuşlardır.

Diabette otonom sinir sisteminin tutulması daha sık olup tanı konulduğu anda % 17-60 olarak bildirilmektedir(17,18) Diabetik nöropatinin etyolojisi kesin bilinmemekle birlikte hiperglisemiye bağlı sinir metabolizması değişiklikleri ve endo-perinörel damarlarda basal lamina kalınlaşmasının oklüziv değişiklikler yaparak iskemi oluşturmaları sorumlu tutulmuştur (19 20) Metabolik değişikliklere bağlı sinir myoinositolünüp azalması Na-K-ATP ase enzim aktivitesini azaltarak nöral fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (21,22).

Hastalarımızda diabetik nefropati sıklığı diabetes tipine bakılmaksızın % 8,9 olarak bulundu. Bu tip I DM ta % 8, tip II DM ise % 9,1 idi. Nefropati sıklığının diabetes süresi ile olan ilgisi ise tablo 3 ve 4 de gösterilmiştir. 10 yıldan fazla tip I DM lu hastalarda d. nefropati 56 vak'anın 10 nunda (% 17,9) görülmüş olup bunların 4 ünde terminal renal yetersizlik mevcuttu. Diabetes süresi 10 yılın üzerinde olan 103 tip II DM lü hastanın 20 sinde (% 29,4) d. nefropati tesbit edildi, bunların 5 inde terminal renal yetersizlik vardı. Ancak biz vak'alarımızda d. nefropatinin varlığına idrarda aşikar ve devamlı proteinüri ile birlikte uygun mikroskopik bulguların varlığına göre karar verdik. Eğer hastalarda mikro albumüri bakılmış olsaydı bu oranlar daha yüksek bulunacaktı. İdrarda protein bulunmayan birçok vak'ada yıllar önce mikroalbuminüri tesbit edilebilmektedir. 24 saatlik idrar örneklerinde nefropatiye ait hiç bir bulgu vermeyen hastaların % 25 inde mikroalbuminüri tesbit edilmiştir(23,24) Üriner albumin 200 mikrogram/dk nın altında olan durumlarda mikroalbuminüriden bahsedilir. 24 saatlik idrarda 50-299 mg proteinürisi olan hastalar d. nefropati için yüksek risk grubuna oluştururlar. Vak'alarımızda proteinüri yapabilecek diğer nedenler (nefrotoksik ajan, obstriktif üropati, infeksiyon v.b) ekarte edilmiştir. Jerams (25) tip I diabetiklerde her yıl glomerul filtrasyon hızında 2,4 ml/dk, tip II diabetiklerde ise 1,1 ml/dk azalma olduğunu bildirmiştir. Diğer çalışmalarda terminal renal yetersizlik insidansı 15-20 yıllık tip I DM lularda % 30-40, tip II diabetiklerde ise % 3-8 oranında rapor edilmiştir (26,27). Bizim vak'alarımızda da terminal renal yetersizlik görülenlerin diabetes süreleri 15-20 yıl arasında değişiyordu. Knowler(28) ve Mogensen(29) daha büyük hasta grubunda yaptıkları çalışmada d. nefropati sıklığını tip I DM lu hastalarda diabetesi 1-10 yıl olanlarda % 10, diabetesi 10-20 yıl arasında olanlarda % 20, 20 yılın üzerindeki diabetiklerde ise % 50 rapor etmişlerdir. Aynı araştırmacılar tip II DM da d. nefropati oranının ilk 10 yılda tip I diabetiklerden daha az görüldüğünü 10 yıldan sonra ise her iki tip diabette yaklaşık eşit oranda görüldüğünü bildirmişlerdir. Diğer taraftan Andersen ve Ark. (30) yüzbin diabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada terminal renal hastalığın tip I diabetiklerde tip II ye göre 16 kat fazla görüldüğünü rapor etmişlerdir. Tip I diabetiklerde terminal renal yetersizliğin daha az görülmesi belki de hastaların yaşı olmaları nedeni ile bu sayfaya gelmeden aterosklerotik kalp hastalığı veya diğer nedenlerle ölmüş olabilecekleri, ile açıklanabilir,

Vak'alarımızda diabetin birden fazla geç komplikasyonunun bir arada bulunduğu vak'alar ve bunun diabet yılına göre dağılımı tablo 5 ve 6 da gösterilmiştir. Tablolarda görüldüğü gibi birden fazla komplikasyonun bir arada bulunduğu vak'alar daha çok diabet yaşı 10 yılın üzerinde olan vak'alar olup en çok d. retinopati ve d. nöropati bir arada bulunmaktadır. Birden fazla komplikasyonun bir arada görülme sıklığının tip II DM ta fazla oluşu diabeti 10 yıl üzerinde olan hasta sayısının daha fazla olması ile ilgili görülmektedir.

Diabetin geç komplikasyonlarının görülme sıklığını etkileyen bir çok faktör olabilir. Etnik guruplar arasındaki farklılıklar, genetik faktörler, toplumların sosyo kültürel ve ekonomik yapısı, hastalığın iyi veya kötü kontrolü önemli etkenlerdir. Tip II DM da genetiğin rolünün daha önemli olduğu (31) rapor edilmiş olup, mikroangiopati komplikasyonunun daha çok HLAB 15 olan hastalarda görüldüğü bildirilmektedir(32). Diabetin kötü kontrolünün geç komplikasyonların gelişme süresini kısalttığı bildirilmiştir. Tip I DM lu hastalarda yapılan çalışmalarda glikolize hemoglobini % 12,2 olanlarda, glikolize hemoglobini % 13,4 olan hastalara göre daha az şiddet ve sıklıkta d. retinopati gelişmiştir(9,33). Yine devamlı sübkütan insülin uygulanan hastalarda, multipl insülin enjeksiyonu uygulanan hastalara göre mikroanevrizma daha az sıklıkta görülmüştür. Motor ileti hızında birinci grupta daha iyi bir netice alınmıştır. Benzer sonuçlar diğer birçok araştırmacı tarafından teyid edilmiştir (34,36).

SUMMARY

STUDY ON THE LATE COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS

310 patients with insulin-dependant diabetes (type I) and 404 with noninsulin-dependant diabetes (type II) were retrospectively studied with respect to their late complications of diabetes mellitus. The relationships of the late complications of the disease to its type, the patients' ages, and the duration of diabetes were investigated.

As a result, there was an association between the late complications of diabetes and the duration and type of the disease.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

- 1- Knut Dahl-Jorgensen P: Near-normoglycemic and late diabetic complications. The Oslo Study Acta Endocrinologica 1987, 284 (115) 7-37.
- 2- San A, Gök H: Diabet ve Böbrek, Atatürk Üniv Tıp Fak Kronik Böbrek Hst. vakıf yayını 1983. Erzurum.

- 3- Mauer SM, Steffes MV, Ellis EN, et al: Can the insulin dependent diabetic patient be managed without kidney biopsy? *Nephrology* volume 11. Proceedings of the IX. International Congress of Nephrology. New York Springer-Verlog, 1984, V: 11, p. 103.
- 4- Sepe ST, Teutsch SM: Epidemiology of renal involvement in diabetes mellitus. *The Kidney and Hypertension in Diabetes mellitus*. Boston, Martinus Nijhoff Publishing. 1988, p. 17
- 5- Beck -Nielsen H, Rickelsen B et al: Effect of insulin pump treatment for 1 year on renal function and retinal morphology in patients with IDDM. *Diabetes Care*, 1985, 8: 585
- 6- Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The Wisconsin epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Retinopathy 11. prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984, 102:520
- 7- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: 111, Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch ophthalmol* 1984, 102: 527.
- 8- Klein R, Klein BE: Vision disorders in diabetes. *Diabetes Data Compiled 1984*, Washington DC, United States Government Printing Service, 1985, pX111.
- 9- Ronald Klein, MD: Recent developments in the understanding and Management of Diabetic Retinopathy. *Med Clin of North America* 1988, 72: 6 1415-25
- 10- Marvin D, Siperstein MD: Diabetic Microangiopathy, Genetics, Environment and treatment *The Am J. of Med* 1988 28, 85 (5A) 119-29
- 11- Herman WH, Teusch SM, Sepe SJ et al. An approach to the prevention of blindness in diabetes. *Diabetes Care*, 1983, 6: 608-613,
- 12- Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984, 91: 1464.
- 13- Baslo P, Hatemi H ve Ark. Otuzüç diabetik vakada klinik ve elektrofizyolojik inceleme. *Türk Tıp Alemi*. 1972. 14: 192-200.
- 14- Melton JL, Dyck PJ et al, Diabetic Neuropathy. Philadelphia, WB Saunders. 1987. 27-35.
- 15- Eng GD, Hung W, August GP et al. Nerve conduction velocity determinations in juvenile diabetes: Continuing Study of 190 patients. *Arch. Phys. Med. Rehabil*, 1976. 57:1

- 16- Baslo P, Kaynar O: Diabetin nöromusküler komplikasyonları-Klinik ve elektrofizyolojik inceleme. *Diabet Yılı*, 1986, (3) 37-43
- 17- Dysberg T, Benn J. et al. Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside test. *Diabetologia*. 1981. 20: 190.
- 18- Pfeifer MA, Weinberg C, Cook DL, et al: Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subject. *Diabetes Care*. 1984, 7: 447.
- 19- Yasuda H, Dyck PJ: Abnormalities of endoneurial microvessels and sural nerve pathology in diabetic neuropathy. *Neurology*. 1987, 37: 20-28
- 20- Powell HC, Rosoff J, Myers RR: Microangiopathy in human diabetic neuropathy *Acta Neuropathol*, 1985, 68: 295, 305
- 21- Das PK, Brey GM et al: Diminished ouabain sensitive Na-K-ATPase activity in sciatic nerves of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Exp Neurol*, 1976, 53: 285-288
- 22- Sima AAF, Nathaniel V., et al. Histopathological heterogeneity of neuropathy in insulin-dependent and noninsulin dependent diabetics and demonstration of axo-glial dysfunction in human diabetic neuropathy. *J. Clin Invest*. 1988. 81: 349-64.
- 23- Niaz S, Feldt-Rasmussen B, Deckert T: Microalbuminuria in insulin dependent diabetes: Prevalence and practical consequences. *J. Diabetic Complications* 1987, 1: 74
- 24- Parving H-H, Hommel E, et al: Prevalence of microalbuminuria arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. *Br. Med J*. 1988, 296: 156
- 25- Jerams G, Cooper ME et al: Spectrum of proteinuria in type 1 and type II diabetes. *Diabetes Care*. 1987, 10: 419-427.
- 26- Schmitz A, Vaeth M, : A major risk factor in non-insulin dependent diabetes. *Diabetic Med*, 1988. 5: 126-134.
- 27- Andersen AR, Christiansen J, Andersen JK et al. Diabetic nephropathy in type I diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia*. 1983, 25: 496-501
- 28- Knowler WC, Ku-zelman CI: Population comparisons of the frequency of diabetic retinopathy. In: Mogensen CE: *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*. Boston, Martinus Nijhoff Publishing, 1988, p. 25.
- 29- Mogensen CE (ed): *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*, Boston, Martinus Nijhoff Publishing, 1988.
- 30- Andersen AR, Christiansen and et al. Diabetic nephropathy in type I diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia*, 1983, 25: 496-501

- 31- Lesle RDG, Pyke DA. Diabetic retinopath in idendical twins. *Diabetes*. 1982. 31: 19-21.
- 32- Cadworth AG, Bodansky HJ. Genetic and metabolic factors in relation to the prevalence and severity of diabetic complications. 2. edition. E. Arnold (publ). London. 1984, pp 1-22
- 33- Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: Findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Retinopathy. *Int ophthalmol Clin*. 1987. 27: 230.
- 34- Holman RR, Dornah TL, et al. Prevention of deterioration of renal and sensory nerve function by more intesnsive management of insulin dependent diabetic patients: A-2 year randomized prospective study. *Lancet* 1983, 1: 204
- 35- Kronert K, Halser J, Luft D, et al: Effects of continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional therapy on peripheral and autonomic nerve dysfunction. *J. Endocrinol Metab*. 1987, 64: 1219
- 36- Service FJ, Rizza RA, Dauble JR, et al: Near-normoglycemic improved nerve conduction and vibrational sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1985, 28: 722.