
En ung kvinne som ville ta sin diabetes alvorlig

ARTIKKEL

WÆHRE T

ODBERG T

KAPELRUD H

En 27 år gammel kvinne ble innlagt i lokalsykehus i november 1996. Hun hadde hatt type 1diabetes siden hun var 13år. Sykdommen hadde vært svært dårlig regulert i mange år, med Hb A_{1c}verdier på 13-15%. Hun hadde også betydelige spiseproblemer i form av anoreksi og bulimi. I perioder lot hun helt være å ta insulin, i den hensikt å gå ned i vekt. Etter hvert utviklet hun senkomplikasjoner med perifer og autonom neuropati, nefropati med proteinuri og retinopati. Siste øyelegekontroll tre måneder før den aktuelle innleggelsen viste binokulær retinopati med mikroaneurismer, eksudater og mulig begynnende karproliferasjon.

Det siste halvåret hadde hun kroniske væskende sår på leggene. Sårene var sannsynligvis sekundærinfiserte diabetiske hudforandringer (necrobiosis lipoidica). Flere perorale antibiotikakurer (cefalotin, ciprofloksacin) hadde ikke hatt effekt. Pasienten var svært skeptisk til sykehusinnleggelse på grunn av en traumatisk opplevelse seks år tidligere. Hun var da innlagt med ketoacidose, utviklet akutt lungesviktsyndrom og måtte respiratorbehandles. Til slutt lot hun seg imidlertid overtale til innleggelse for intravenøs antibiotikabehandling.

Ved innleggelsen var hun i god allmenntilstand. Vekten var 46 kg, høyden 170 cm, og blodtrykket var 97/63 mm Hg. Temperaturen var 37,2 °C. Det var intet å bemerke ved undersøkelse av hjerte og lunger, og det var ingen perifere ødemer. På høyre legg fantes to større, overflatiske sår med gul sekresjon. Neurologisk undersøkelse viste redusert sensibilitet perifert i begge under og overekstremiteter samt utslukkede dype senereflekser i underekstremiteter.

Blodprøver: Hb 12,8 g/100 ml, SR 58 mm, leukocytter, CRP, Na, K og kreatinin normale. Hb A_{1c} var 17,7%, fruktosamin 401 µmol/l, albumin 29 g/l, totalkolesterolnivå 9,2 mmol/l, triglyserider 1,8 mmol/l. Urinstiks visteprotein 31, glukose 31, blod 11. Totalprotein i døgnurin var 1,29 g/døgn. Bakteriologisk undersøkelse av sårsekretviste rikelig vekst av gule stafylokokker. Røntgen av begge underekstremiteter viste ingen tegn til osteomyelitt. Det ble startet behandling med ciprofloksacin 200 mg x 2 intravenøst.

I utgangspunktet stod hun på multiinjeksjonsregime med insulin. De siste månedene før innleggelsen hadde hun nesten ikke tatt insulin i det hele tatt. Nå var hun blitt sterkt motivert for å bedre blodglukosekontrollen. Dette skyldtes ikke minst at hun var blitt skremt av at et par unge diabetikere i distriktet nylig hadde dødd av ketoacidose. Underinnleggelsen tok hun krystallinsk insulin 6-16 IE før måltider og insulin NPH 36-42 IE om kvelden. Blodsukkeret under oppholdet lå nå for det meste på «normale» verdier: 5-10 mmol/l.

Ved spiseforstyrrelser, der pasienten lar være å ta insulin i den hensikt å gå ned i vekt, er slike HbA_{1c} verdier ikke uvanlige. Hb A_{1c} avspeiler blodsukkernivået de siste to til tre månedene. Med HbA_{1c} på 17,7% har gjennomsnittsbloodglukosenivå vært over 25 mmol/l (1).

Fire til fem dager ut i sykehusoppholdet utviklet hun raskt ødemer i underekstremiteter, omkring øyne og i resten avansiktet, på hender og abdominalt. Klinisk undersøkelse gav mistanke om ascites. Røntgen thorax viste små mengder høyresidig pleuravæske. Blodtrykket holdt seg normalt. Man startet behandling med furosemid peroralt i små doser.

Omtrent samtidig fikk hun stigende verdier i leverenzymanalysene: ALAT 246 U/l, ASAT160 U/l, ALP 474 U/l, GT 603 U/l, og kreatininnivået var 44 µmol/l. Ultralydundersøkelse viste forstørret lever uten fokal patologi. På grunn av mistanke om leverpåvirkning ble ciprofloksacin seponert etter en ukes behandling.

Årsaken til ødemene kunne være minst to: nefrotisk syndrom eller insulinødemer. Diabetisk nefropati er den vanligste årsaken til nefrotisk syndrom (2). Ved nefrotisk syndrom er døgnutskillingen av protein definisjonsmessig over 3,5 g per 1,73 m² kroppsoverflate. Utvikling av hypoalbuminemi, hyperlipidemi, forhøyet blodtrykk og ødemer er vanlig. Tidligere mente man at ødemene ved nefrotisk syndrom skyldtes hypoalbuminemi. En mer sannsynlig forklaring er at ødemene skyldes natriumretensjon og hypervolemi som følge av redusert natriumutskilling i nyrene (2). Redusert natriumutskilling opptrer tidlig i utviklingen av nefrotisk syndrom. Dette forklarer at ødemer kan opptre før betydelig reduksjon i plasmaalbuminnivå. Vår pasient hadde høy proteinutskilling, hyperlipidemi og ødemer, og vi tenkter derfor på nefrotisk syndrom. Normalt/sub normalt blodtrykk og lavere proteinutskilling enn det som definerer nefrotisk syndrom krever, fikk oss til å lete etter andre årsaker til ødemene.

Høye insulindoser kan forårsake perifere ødemer. Særlig sees det ved start av insulinbehandling, ved hurtigkorreksjon av tidligere dårlig kontrollert diabetes og etter behandling av ketoacidose. Ødemene skyldes

sannsynligvisde akutte endringer i natrium-ogvannbalansen man kan få når den osmotiske diuresen og dehydreringen opphører. Itillegg øker insulin i seg selv natriumreabsorpsjonen. Ødemene er forbigående (3).

Økning i nivåene av levertransaminaser og alkalisk fosfatase er en kjent bivirkning av ciprofloksacin. Endogfulminant hepatitt og levernekrose er beskrevet. Leverpåvirkningen kan også muligens forklares av leverstuvning/ødem iforbindelse med de generelle ødemene.

Pasienten ble utskrevet etter ni dager. Sårene på leggene var leget og var ikke lenger væskende. Levertransaminasenivåene var synkende. Hun var motivert for å fortsette den gode blodglukosereguleringen.

To uker etter utskrivelsen kom hun til øyelegekontroll. Hun fortalte da at hun under sykehusoppholdet fikk relativt raskt innsettende tåkesyn som hadde vedvart siden. Det ble påvist betydelig sentral retinopati med blødning, eksudat, ødem og tendens til karproliferasjoner i begge øyne. Visus var betydelig svekket: 0,32 på høyre øye, 0,31 på venstre øye (med egen brille). Tensjonen var normal. Tilstanden var betydelig forverret på tre måneder. Det ble utført fotokoagulasjon med argonlaser binokulært.

Kontroll på medisinsk poliklinikk dagen etter viste lave/subnormale egenmålinger av blodglukose, og hun rapporterte hyppige følinger. Klinisk hadde hun ikke lenger ødemer. Blodprøver: Hb A_{1c} 11,1%, fruktosamin 236 µmol/l, SR112 mm, albumin 33 g/l, kreatinin, ASAT og ALAT nå normale, GT 258 U/l, ALP 347 U/l. Insulindosene ble så redusert noe.

Hun hadde hatt en meget hurtig korreksjon fra svært høye til nærmest subnormale blodglukoseverdier. Hb A_{1c} bleredusert fra 17,7% til 11,1% på under en måned. Det er vist at selv om Hb A_{1c} avspeiler blodglukosenivået de siste 2-3 måneder, bidrar "nyere" blodglukoseverdier relativt mer til Hb A_{1c}-verdien enn det som ligger lenger tilbake i tid (4). Vår pasient med sin betydelige blodglukosereduksjon de siste fire uker illustrerer dette poenget godt.

I månedene som fulgte, fortsatte den gode blodglukosereguleringen. Fem måneder etter innleggelsen var HbA_{1c} 6,1%. Synet ble ikke bedre, snarere verre. To måneder etter forrige øyelegekontroll var retinopati betydelig hissigere, med proliferasjoner, blødninger og ødem. Hun fikk supplerende laserbehandling. Etter ytterligere to til tre måneder oppstod så corpusblødning, først i høyre, senere i venstre øye. Det ble utført vitrektomi i høyre øye og ytterligere laserbehandling binokulært ved regionsykehus. Etter vitrektomien utviklet hun høyresidig irisrubeose og et smertefullt hemoragisk glaukom, som ble behandlet med acetazolamid kapsler, timolol og deksametason øyedråper.

Tilstanden roet seg ikke til tross for intens funduslaserbehandling, og etter tre måneder ble glaukomet operert med vellykket resultat.

Den kraftige fotokoagulasjonen medførte betydelig synsfeltutfall i høyre øye. Ett år etter innleggelsen hadde hun visus 0,31 binokulært. Trykket var blitt normalt og retinopati betydelig bedret. I mars 1998 hadde hun en nærmest utbredt retinopati. Visus var fortsatt betydelig redusert, med synsfeltutfall i høyre øye. Med briller hadde hun forholdsvis god leseevne. Irisrubeosen var gått helt tilbake.

Pasienten utviklet en meget raskt og dramatisk progredierende retinopati. Dette falt i tid sammen med innleggelse i sykehus og hurtig korreksjon av blodglukose fra svært høye til normale verdier. Resultatet ble varig og betydelig synssvekkelse. Det er nærliggende å tenke seg at den store nedreguleringen i blodglukose har bidratt til det dramatiske forløpet. Under oppholdet i avdelingen og ved utskrivning var pasienten motivert for god blodglukosekontroll og styrte i stor grad selv insulindoseringen. Vi var også fornøyd med den gode blodglukosekontrollen, og var nok mest opptatt av infeksjonskontroll. Det store spørsmålet blir om det var noe man kunne gjort annerledes for å unngå en betydelig synssvekkelse hos et ungt menneske.

DISKUSJON

I flere intervensjonsstudier fra 1980-årene, der blodglukosereguleringen ble bedret i løpet av kort tid, ble det beskrevet en uventet opptreden av diabetisk retinopati etter 3-12 måneder hos pasienter som ved studiestart ikke hadde retinopati. Hos en del pasienter som på forhånd hadde noen grad av retinopati, kom en rask forverring. I mange tilfeller gikk retinopati helt eller delvis tilbake etter noen måneder, særlig der forandringene var beskjedne utgangspunktet. I en del tilfeller der det forelå mer uttalt ikkeproliferativ retinopati, ble det beskrevet permanent forverring i form av proliferasjoner, corpus vitreumblødninger og maculaødem. Den raske forverringen av retinopati ble oftest sett der glukosylert hemoglobin var høyt på forhånd og falt mye i forbindelse med intensivt diabetesbehandling (5-8).

Nylig ble denne problemstillingen belyst i den store amerikanske DCCT-studien (Diabetes Control and Complications Trial) (9, 10). I denne studien deltok 726 pasienter med type 1 diabetes uten retinopati og 715 pasienter med mild til moderat retinopati ved inklusjon. Pasientene ble randomisert til enten konvensjonell eller intensiv behandling, og øyebunnen ble bedømt ut fra sjufelts fundusfotografier hver 6. måned. Retinopati ble klassifisert ut fra en meget fingradert skala på 25 trinn. En forverring på tre trinn eller mer etter seks eller 12 måneder, opptreden av bløteeksudater eller intraretinale karforandringer eller utvikling til enten alvorlig ikkeproliferativ retinopati, proliferativ retinopati eller klinisk betydningsfullt maculaødem ble betegnet som "tidlig forverring" (early worsening).

Man påviste tidlig forverring etter seks eller 12 måneder hos 13,1% av de 711 pasientene i intensivbehandlingsgruppen og hos 7,6% av de 728 som fikk konvensjonell behandling. Etter 18 måneder var det skjedd en tilbakegang hos 51% og 55% i de respektive grupper. Tidlig forverring var likevel en markør for fortsatt forverring av retinopati, slik at ytterligere utvikling fra 18-månedersnivået var omtrent dobbelt så hyppig hos pasienter med tidlig forverring som hos dem uten.

Imidlertid var langtids effekten av intensivbehandlingen så god at det endelige resultat var bedre hos intensivbehandlede pasienter som fikk tidlig forverring enn hos konvensjonelt behandlede uten tidlig forverring. Etter at man hadde fulgt 1300 pasienter i fire år eller mer, fant man til slutt en risikoreduksjon på nesten 80% i intensivgruppen.

De viktigste risikofaktorene for tidlig forverring var høyt Hb A_{1c} før inklusjon og hvor mye HbA_{1c} falt etter start av behandlingen. Tidlig forverring forekom imidlertid også hos noen pasienter som ikke hadde bedret sitt Hb A_{1c}. De fleste tilhørte den konvensjonelt behandlede gruppen, og hos disse antas forverringen å bero på retinopatiens progredierende natur. Lengre diabetesvarighet var også en risikofaktor. Grad av retinopati ved start var risikofaktor for utvikling av bløte eksudater og intraretinale karforandringer. Risiko for tidlig forverring økte med økende albuminutskilling i den intensivbehandlede gruppen.

Det er bemerkelsesverdig at man i denne studien ikke fant holdepunkt for at det var avgjørende hvor raskt HbA_{1c} falt, idet det ikke var forskjell på forekomsten av tidlig forverring hos dem som fikk hele HbA_{1c}-fallet i løpet av tre måneder og dem der fallet skjedde over seks til ni måneder. Studien var imidlertid ikke konstruert for å belyse dette spørsmålet.

Tidlig forverring etter et fall i Hb A_{1c} på 2-3% i forbindelse med overgang til insulinbehandling er også beskrevet ved type 2 diabetes (11, 12).

HVILKE MEKANISMER LIGGER TIL GRUNN FOR TIDLIG FORVERRING AV RETINOPATI?

Den viktigste risikofaktor for utvikling av diabetisk retinopati er den totale glukoseeksposisjon over tid (13). Retinopati kommer primært til uttrykk gjennom karskade, og forstyrrelser i autoregulering og blodgjennomstrømningsmønster kan være viktige patogenetiske faktorer ved tidlig forverring (14). Blodgjennomstrømningen i retina er økt og autoreguleringen av oksygentilførselen nedsatt ved hyperglykemi, og autoreguleringen blir i økende grad forstyrret ved økende grad av retinopati (8). Brinchmann-Hansen og medarbeidere fant at karene i retina hadde større diameter i øyne med tidlig forverring, forenlig med økt blodgjennomstrømning (15). Fall i blodgjennomstrømningen i retina kort tid etter gjennomføring av streng diabetesregulering ser ut til å være forbundet med lav risiko for tidlig forverring, mens en supranormal blodgjennomstrømning i macula og fravær av reduksjon i retinalblodgjennomstrømning er prediktorer for tidlig forverring (16, 17).

Det er påvist en rask stigning i IGF1 (insulinliknende vekstfaktor1) fra lave til normale verdier parallelt med bedret diabetesregulering og tidlig forverring av retinopati (18). Sammen med påvisning av at proliferativ retinopati bedret etter ablasjon av hypofysen (19), og dyreeksperimentelle holdepunkter for at retinal nydanning av kar kan hemmes med en somatostatinanalog (20), har dette vært tatt til inntekt for at IGF1 er av betydning ved tidlig forverring av diabetisk retinopati (14).

Når det gjelder mekanismene for sammenheng mellom glukosereguleringen og utvikling av diabetisk retinopati generelt, er det særlig tre mekanismer forskningen konsentrerer seg om. Disse kan tenkes å interferere med hverandre.

Den ene befatter seg med økt aktivitet i den såkalte polyolreaksjonskjeden, der enzymet aldose reductase katalyserer omforming fra glukose til sorbitol med intracellulær opphopning av sorbitol til følge (21).

Den andre hypotesen gjelder proteinkinase C, som aktiveres ved hyperglykemiindusert økning i diacylglycerolnivået. En spesifikk hemmer av proteinkinase C_β er vist å hemme hemodynamiske forandringer i retina og permeabilitetsøkning i retinalkar induert av VEGF (karendotelvekstfaktor) i dyreforsøk (22, 23).

Den tredje hypotesen befatter seg med "avanserte glykosyleringsendeprodukter" (AGE). Dette er proteiner som er glykosylert og modifisert gjennom en kjede kjemiske prosesser. Det er påvist en assosiasjon mellom opphopning av AGE-modifiserte proteiner og mikrovaskulære komplikasjoner, og det er vist at utviklingen av retinopati kan forsinkes av aminoguanidin (som hemmer danningen av AGE) hos dyr (24). Injeksjon av AGE i glasslegemet hos dyr økte VEGF i retina. Denne vekstfaktoren finnes i økt konsentrasjon i diabetiske retinae, og i dyreforsøk kan den induere forandringer som likner diabetisk retinopati (25). VEGF stimulerer proteinkinase C-aktivitet (22). Hvordan disse mekanismene eventuelt er ansvarlig for tidlig forverring av diabetisk retinopati, er ikke kjent.

VÅR PASIENT

Vår pasient fikk et meget betydelig Hb A_{1c} fall på mer enn 11 prosentpoeng (fra 17,7% til 6,1%) i løpet av fem måneder. Pasienten hadde en spiseforstyrrelse og holdt vekten nede ved dels å unnlate å ta insulin. Pasienten med kombinasjonen spiseforstyrrelse og diabetes mellitus kan erfaringsmessig ha svært høye Hb A_{1c}-verdier. Vår pasient var på kort tid blitt motivert for god regulering. Hun ble under oppholdet oppfordret til å redusere dosen noe, men fordi man konsentrerte seg om å holde blodglukosenivået akseptabelt av hensyn til infeksjonen og ikke hadde tilstrekkelig oppmerksomhet rettet mot risiko for forverring av øyekomplikasjonene, ble hun ikke direkte oppfordret til å unngå brå senking av blodglukosenivået.

DISPONERENDE FAKTORER

I tillegg til et meget høyt Hb A_{1c} i utgangspunktet og et stort og raskt fall hadde pasienten også langdiabetesvarighet (14 år) og en langt fremskreden retinopati med mulig begynnende proliferative forandringer. Et liknende alvorlig forløp er tidligere beskrevet hos pasienter med proliferativ og alvorlig ikke-proliferativ retinopati (8, 10). Hun hadde også nefropati, som i Diabetes Control and Complications Trial var relatert til tidlig forverring i intervensjonsgruppen.

FORLØP

Retinopati har etter to år (oktober 1998) falt til ro (ingen proliferasjoner, ingen tegn på aktivitet), og pasientens visus på det beste øyet har bedret seg i forhold til dårligste nivå. Diabetes Control and Complications Trial viste betydelig risikoreduksjon for forverring av retinopati hos de intensivbehandlede pasientene på lang sikt, også hos dem som fikk tidlig forverring. Hos 50% var forverringen gått tilbake innen seks til 12 måneder. Hos vår pasient er bedringen trolig for en stor del effekt av spesifikk behandling (funduslaser, vitrektomi). Hun har klart å opprettholde en middels god glukoseregulering med de fleste Hb A_{1c}-verdier under 9%. I hvilken grad god glukoseregulering er av betydning for bedring på lang sikt ved så

langtkommen retinopati som hun hadde, gir DiabetesControl and Complications Trial ikke svar på, idet pasientene der hadde mildere grad av retinopati.

HVA KUNNE HA VÆRT GJORT ANNERLEDES?

I ettertid ser vi at det ville vært ønskelig å unngå et så stort og raskt fall i Hb A_{1c}. Retinopati haren tendens til å progrediere, men det er likevel sannsynlig at det stormende forløpet hos vår pasient har sammenheng med dette fallet, særlig fordi hun hadde flere andre disponerende faktorer. Selv om det er vanlig å anta, er det dog fortsatt ikke vist at en langsommere reduksjon i Hb A_{1c} gir mindre risiko for tidlig forverring.

Burde hun vært laserbehandlet før man startet med intensiv behandling? Diabetes Control and Complications Trial anbefaler nå at dette gjøres hvis man planlegger en betydelig reduksjon i Hb A_{1c} hos pasienter som har alvorlig ikke-proliferativ retinopati eller begynnende proliferativ retinopati (9). Hos vår pasient var bedringen i glukosekontroll ikke planlagt, og problemstillingen ble derfor ikke diskutert ved siste øyekontroll før innleggelsen.

KONKLUSJON

Diabetisk retinopati kan forverres kort tid etter betydelig nedregulering av gjennomsnittlig blodglukosenivå. I en stor del av tilfellene er forverringen forbigående, og ved bibeholdt god regulering er prognosen bedre enn ved fortsatt dårligere regulering på lang sikt.

Torgun Wæhre

Tor Odberg

Helge Kapelrud

Kunnskapsprøve på

<http://dnlfquiz.tangen.no>

LITTERATUR

1. Santiago JV. Lessons from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1993; 42: 1549-54.
2. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-9.
3. Amiel SA. Insulin injection treatment and its complications. I: Pickup JC, Williams G, red. *Textbook of diabetes*. Oxford: Blackwell Science, 1997: 33.14.
4. Pickup JC. Diabetic control and its measurements. I: Pickup JC, Williams G, red. *Textbook of diabetes*. Oxford: Blackwell Science, 1997: 30.10-1.
5. The Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. *N Engl J Med* 1984; 311: 365-72.
6. Beck-Nielsen H, Richelsen B, Mogensen CE, Olsen T, Ehlers N, Nielsen CB et al. Effect of insulin pump treatment for one year on renal function and retinal morphology in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1985; 8: 585-9.
7. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenæs Ø. Aker Diabetes Group. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus: the Oslo Study. *BMJ* 1985; 290: 811-5.
8. Davis MD. Diabetic retinopathy: a clinical overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 1844-74.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*

1998; 116: 874-86.

10. Davis MD. Worsening of diabetic retinopathy after improvement of glycaemic control. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 931-2.
11. Roysarkar T, Gupta A, Dash RI, Dogra MR. Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in noninsulindependent diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 569-74.
12. Henriksen M, Nilsson A, Janzon L, Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in noninsulindependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997; 14: 123-31.
13. DCCT Research Group. The relationship of glycaemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-83.
14. Chantelau E, Kohner EM. Why some cases of retinopathy worsen when diabetic control improves. *BMJ* 1997; 315: 1105-6.
15. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. Effects of intensified insulin treatment on retinal vessels in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 666-73.
16. Grunwald JE, Brucker AJ, Schwarz SS, Braunstein SN, Baker L, Petrig BL et al. Diabetic glycaemic control and retinal blood flow. *Diabetes* 1990; 39: 602-7.
17. Grunwald JE, Riva CE, Petrig BL, Brucker AJ, Schwarz SS, Braunstein SN et al. Strict control of glycaemia: effects on blood flow in the large retinal vessels and in the macular microcirculation. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 735-41.
18. Chantelau E, Eggert H. Acceleration of diabetic retinopathy following improved glycaemic control: a report on 13 cases. Abstract. *Diabetologia* 1997; 40 (suppl 1): 501.
19. Sharp PS, Fallon TJ, Brazier OJ, Sandler L, Joplin GF, Kohner EM. Longterm followup of patients who underwent yttrium-90 pituitary implantation for treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1987; 30: 199-207.
20. Smith LEH, Kopchick JJ, Chen W, Knapp J, Kinose F, Daley D et al. Essential role of growth hormone in ischaemia induced retinal neovascularisation. *Science* 1997; 276: 1706-8.
21. Frank RN. The aldose reductase controversy. *Diabetes* 1994; 43: 169-72.
22. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47: 859-66.
23. Aiello L, Clermont A, Duh E, Ishii H, Ciulla T, Tagaki C et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induced retinal permeability is suppressed by an orally administered PKC β selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46 (suppl 1): 9A.
24. Hanssen KF. Making sense of advanced glycation endproducts. *Int Diabetes Monit* 1998; 10: 1-5.
25. Aiello L, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid in patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-7.

Publisert: 20. mai 1999. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.