(37)

Zmiany w soczewce i siatkówce a parametry gospodarki lipidowej i poziom hemoglobiny glikozylowanej u młodych pacjentów chorych na cukrzycę

The lens and retina changes related to the lipid parameters and glycosylated hemoglobin in blood among the young patients

Elżbieta Pieńkowska-Machoy, Danuta Karczewicz, Barbara Torbus-Lisiecka[1], Kornel Chełstowski[1]

Z Katedry Okulistyki z Kliniką i Zakładem Patofizjologii Narządu Wzroku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz
[1]Z Katedry Biochemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. Marek Naruszewicz

Summary: Purpose: The aim of the work was, to find out the relations between the lipid profile and glycosylated hemoglobin in blood and eye changes in the diabetic young people.
Material and methods: There were 39 patients (19 women and 20 men), aged 14-27 years (mean 19,5), treated for diabetes during the period 6 - 23 years (mean 9,6). The ophthalmological examinations have included anterior segment and lens, as well as the fundus of the eye . There also have been made the blood serum examinations of cholesterol (CHC), LDL-CHC, HDL-CHC, trigliceride (TG), apolipoproteins B (ApoB) and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}).
Results: Basing on these examinations it has been stated that:
1. the lens changes were observed in the patients of increased LDL-CHC level and ApoB, who suffered from diabetes shorter than 10 years, while in the patients suffering longer, lens changes correlate with the high level of HbA_{1c};
2. the eye fundus changes correlated substantially in the patients with the high levels of HbA_{1c}, TG, HDL-CH (negatively), LDL-CH and ApoB, suffering less than 10 years; in the patients suffering longer, correlation was also with the increased level of HbA_{1c}, CHC and LDL-CHC.
3. The increased levels of lipids were noted in the patients with the high level of HbA_{1c}.
Conclusions: The stated data have indicated, that the eye changes are caused by disturbances of lipid parameters, but besides of the glycaemia disorders. The diabetic duration does not matter for the lipid profile and HbA_{1c} level, but it is important for the occurrence of eye fundus changes. The HbA_{1c} essentially influences on the occurrence of eye fundus changes, but in the longer suffering patients, also on the lens changes. The high HbA_{1c} level shifts the lipid profile towards atherogenic factors. It is purposeful, to decrease its level below 7%, which is accepted as good diabetes control.

Słowa kluczowe: cukrzyca, młodzież, zmiany oczne, lipidy, HbA_{1c}.
Key words: diabetes mellitus, young people, eye changes, lipids, HbA_{1c}.

Zachorowalność na cukrzycę wzrasta w szybkim tempie. Według danych WHO w 1985 r. było 30 mln diabetyków, obecnie jest ich 178 mln, a za 10 lat, jak się przypuszcza, będzie ich prawie 240 mln. W Polsce na cukrzycę choruje około 2 mln osób, liczba dzieci i młodzieży cierpiących na nią wynosi 21 tysięcy. Szacuje się, że 5-6% populacji powyżej 19. roku życia to cukrzycy. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne alarmuje, że o ile przed 20 laty nowe przypadki cukrzycy były wykrywane u 2% dzieci i młodzieży w wieku 9-19 lat, to obecnie aż u 30-50%. Choroba ta przybierze rozmiary prawdziwej epidemii XXI wieku. Wiek zachorowania u dzieci wynosi średnio od 6 do 8 lat. Przy średniej długości życia wynoszącej około 70 lat, dziecko pozostaje pod opieką lekarzy przez prawie 60 lat życia. Dlatego możliwość stwierdzenia bardzo wczesnych zmian chorobowych i ich leczenie są bardzo istotne dla lekarzy różnych specjalności.

Cukrzycowe powikłania w narządzie wzroku, szczególnie retinopatia, uważane są obecnie za główną przyczynę ślepoty w krajach rozwiniętych. Retinopatia cukrzycowa jest mikroangiopatią

ISSN 0023-2157 Index 362646

dotyczącą tętniczek przedwłosowatych, włośniczek i drobnych naczyń żylnych. Wiele wskazuje na hiperglikemię jako inicjujący czynnik retinopatii cukrzycowej. Znana jest zależność retinopatii od wysokiego poziomu hemoglobiny glikozylowanej (HbA_{1c}). Hiperglikemia i zmiany histologiczne w siatkówce nie przebiegają równolegle przez wiele lat trwania cukrzycy (2,9). Wiedza na temat procesu, który łączy hiperglikemię ze zmianami w naczyniach siatkówki, jest wciąż niekompletna.

Hiperlipoproteinemia w przebiegu cukrzycy wpływa na powstawanie zmian miażdżycowych, szczególnie widocznych w drobnych naczyniach, możliwych do oceny podczas badania dna oka. Często towarzyszy temu nadciśnienie tętnicze, sprzyjające szybszemu występowaniu tych zmian (8,11). Dla cukrzycy insulinozależnej (IDDM) charakterystyczny jest zmieniony skład miażdżycorodnych apolipoprotein (6,12). Autorzy niektórych prac twierdzą, że są one dobrymi wskaźnikami chorób o podłożu miażdżycowym (2,5,10).

Równie istotne jak retinopatia są zmiany przezierności soczewek, związane z przewodnieniem osmotycznym, a pośrednio zależne od wyrównania metabolicznego cukrzycy, czego miarą jest stężenie HbA_{1c}. Zmiany przezierności soczewki wyraźnie korelują z czasem trwania cukrzycy i stężeniem HbA_{1c}. Długotrwały stan niewyrównania cukrzycy, szczególnie u dzieci i młodzieży, może prowadzić do wystąpienia intensywnego zmętnienia soczewek. Może to być pierwszy objaw choroby. Znane jest pojęcie tzw. ostrej zaćmy, kiedy w ciągu kilku dni dochodzi do zmętnienia soczewki (3,7).

Celem pracy jest określenie związku pomiędzy występowaniem zmian w siatkówce i soczewce w przebiegu IDDM u młodzieży a profilem lipidowym krwi i poziomem HbA_{1c}, a także wzajemnych relacji tych markerów.

Materiał i metodyka

Materiał nasz stanowiło 39 pacjentów, 19 kobiet i 20 mężczyzn w wieku 14-27 lat (średnio 19,5 roku), chorujących od 6 do 23 lat (średnio 9,6 roku) na cukrzycę typu 1. Wszyscy pozostają pod opieką poradni dla chorych na cukrzycę. W zależności od czasu trwania choroby wydzielono podgrupę chorujących <10 lat, liczącą 25 osób (średnia wieku 18,1 lat) oraz chorujących ≥ 10 lat – 14 osób (średnia wieku 20,2 roku).

W zależności od poziomu hemoglobiny glikozylowanej we krwi podzielono pacjentów na podgrupę z poziomem HbA_{1c} $<7,0\%$, do której zakwalifikowano 16 osób, oraz podgrupę z poziomem HbA_{1c} $\geq 7,0\%$, liczącą 23 osoby. Wszyscy pacjenci leczeni byli kilkukrotnymi wstrzyknięciami insuliny w ciągu doby, nie otrzymywali poza tym innych leków i nie palili papierosów.

Badanie okulistyczne obejmowało sprawdzenie: ostrości wzroku do dali na tablicach Snellena, odcinka przedniego oka ze szczególnym uwzględnieniem soczewki w lampie szczelinowej oraz dna oka w obrazie odwróconym soczewką Volka 90 D i obrazie prostym oftalmoskopem, po wcześniejszym podaniu leków rozszerzających źrenicę.

Ponadto badano poziom HbA_{1c}, triglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (CHC), cholesterolu lipoprotein niskiej gęstości (LDL-CH), cholesterolu lipoprotein wysokiej gęstości (HDL-CH) oraz apolipoproteiny B (ApoB). Badania te przeprowadzono po 12-godzinnej przerwie od ostatniego posiłku. Zawartość HbA_{1c} oznaczano we krwi pobranej na EDTA-hemolizat metodą FPLC (Pharmacia AB) i podawano w procentach stężenia hemoglobiny całkowitej. Wartości uznane za prawidłowe dla tej metody to 3,6-5,2%. TG, CHC, LDL-CH, HDL-CH i ApoB oznaczano zestawami Roche na autoanalizatorze Clinilab (bioMerieux). Wartości prawidłowe przyjęte dla osób poniżej 30. roku życia (w mg/dl) to: TG ≤ 150; CHC ≤ 180; LDL-CH i ApoB ≤ 100 oraz HDL-CH >45.

Zastosowano wybrane testy z pakietu STATISTICA firmy StatSoft. Średnie arytmetyczne w podgrupach porównywano ANOVA, a następnie testem Tukeya. Obliczono współczynniki korelacji liniowej Pearsona i korelacji rangowej Spearmana. Poziom istotności przyjęto dla $p<0,05$.

Wyniki

Ostrość wzroku u wszystkich pacjentów wynosiła 1,0 – przy czym u 11 z nich po korekcji szkłami sferycznymi wyrównującymi niewielkiego stopnia krótkowzroczność (do -2,0 Dsph).

Zmiany w soczewkach i na dnie oczu przedstawiono w tab. I.

Zmętnienia w soczewkach w postaci płatków śniegu wystąpiły w 19% oczu, razem z początkowym zmętnieniem torby tylnej – w 6% oczu. W jednym oku stwierdzono zaćmę. W 39% przypadków nie stwierdzono żadnych zmian w soczewkach.

Żadnych zmian na dnie oka nie było u 33% badanych, delikatne zmiany w wypełnieniu naczyń włosowatych stwierdzono w 17% oczu. Angiopatię w postaci poszerzenia naczyń żylnych, zwiększoną ich krętość i nierówny kaliber naczyń zaobserwowano w 17% oczu. Zmiany o charakterze retinopatii prostej, w różnym stopniu zaawansowania, wystąpiły w 23% oczu.

Zmiany w soczewkach i siatkówce oraz wartości lipidów u pacjentów przedstawiono w tab. II. W grupie pacjentów z poziomem HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ stwierdzono znamiennie wyższą zawartość TG ($p<0,002$) i CHC ($p<0,05$) niż w grupie osób z mniejszymi wartościami HbA_{1c}. Także LDL-CH i ApoB były w tej grupie wyższe (nieistotnie). Wysoki poziom HbA_{1c} miał znaczenie dla występowania zmian na dnie oczu ($p<0,02$) – ale nie zmian w soczewkach.

Poziomy ocenianych parametrów, w zależności od czasu trwania choroby, nie różniły się istotnie (oprócz zmian na dnie oka). Wartości średnie lipidów mieściły się w normie, przyjmując jej wyższe miana. Poziomy HbA_{1c} były wyższe od normy w obu grupach.

Związek pomiędzy zmianami w soczewkach i na dnie oczu a lipidami i HbA_{1c} przedstawiono w tab. III.

W grupie osób chorujących krócej niż 10 lat stwierdzono istotne korelacje pomiędzy zmianami w soczewkach a wartościami ApoB, natomiast w grupie chorujących dłużej korelacja taka wystąpiła dla HbA_{1c}. Zmiany na dnie oczu w grupie osób chorujących krócej korelowały dodatnio z wartościami HbA_{1c}, TG, LDL-CH i ApoB oraz ujemnie z HDL-CH, natomiast w grupie chorujących dłużej – z wartościami HbA_{1c}, CHC i LDL-CH. U osób chorujących krócej niż 10 lat stwierdzono istotną korelację między wartościami HbA_{1c} a TG, CHC, LDL-CH i apoB. Natomiast po dłuższym okresie choroby obserwowano jedynie korelację pomiędzy wartościami HbA_{1c} a TG.

Dyskusja

U badanych pacjentów, już w pierwszych latach choroby, kiedy występują duże wahania poziomu cukru i większa skłonność do ketozy, stwierdziliśmy nieco podwyższone wartości TG, CHC i ApoB, co składa się na typowy obraz dyslipidemii w przebiegu cukrzycy (1). Wysoki poziom HDL-CH zmniejsza ryzyko rozwoju zmian ateromatycznych i pośrednio retinopatii cukrzycowej. Poziom HDL-CH naszych pacjentów korelował ujemnie ze zmianami na dnie oczu u chorujących krócej niż 10 lat. Dla chorujących dłużej korelacja zni-

Skala Scale	**Zmiany w soczewce** Lens changes	**Liczba oczu** Number of eyes	**(%)**
0	Bez zmian/ No changes	29	37
1	Zszarzenie torby tylnej i wyraźne szwy soczewki Getting grey of posterior capsule and distinct sutures of the lens	18	23
2	Mętnienie torby tylnej Getting cloudy of the posterior capsule	10	13
3	Zmętnienie w korze soczewki w postaci płatków śniegu Cloudiness in the lens cortex as a snow patchhlike	15	19
4	Mętnienie torby tylnej + skala 3 Cloudiness of the posterior capsule lens+scale 3	5	7
5	Zaćma/ Cataract	1	1
Zmiany w siatkówce/ Retinal changes			
0	Bez zmian/ No changes	26	33
0,5	Delikatne poszerzenie naczyń włosowatych Subtle dilateness of the capillary	13	17
1	Angiopatia/ Angiopathy	13	27
2	Angiopatia + aneuryzmaty (do 4) Angiopathy + aneurism (to 4)	12	15
3	Angiopatia + aneuryzmaty (powyżej 4) Angiopathy+ aneurism (more than 4)	6	8
4	Skala 3 + wybroczyny Scale 3 + haemorrhages	3	4
5	Skala 4 + ogniska zawałowe Scale 4 + focus of infarction	0	0
6	Obrzęk plamki + skala 5 Macula edema + scale 5	5	6

Tab. I. Skala zmian w soczewce i w siatkówce.
Tab. I. The scale of lens and retina changes.

	Poziom HbA_{1c} The value of HbA1c			**Czas trwania cukrzycy** Diabetes duration		
Parametr (średnia ± SD) Parameter (mean ± SD)	<7,0% n = 16	p	≥7,0% n = 23	<10 lat/ years n = 25	p	≥10 lat/ years n = 14
Zmiany w soczewkach (wg skali) lens changes	1,3±1,3	NS	2,0±1,7	1,6±1,7	NS	1,8±1,5
Zmiany na dnie oczu (wg skali) fundusl changes	0,7±0,9	p <0,02	2,1±2,3	1,0±1,1	p <0,04	2,4±2,7
HbA_{1c} (%)	6,1±0,6	p <0,000	9,2±1,6	8,0±2,1	NS	7,5±1,9
TG (mg/dl)	83,7±33,3	p <0,002	163,9±94,1	129,8±84,4	NS	127,3±85,1
CHC (mg/dl)	178,9±32,2	p <0,05	207,7±51,9	193,6±35,7	NS	197,6±60,5
HDL-CHC (mg/dl)	58,6±16,6	NS	62,5±12,2	63,7±13,8	NS	57,1±14,2
LDL-CHC (mg/dl)	80,4±22,5	NS	98,8±38,3	88,4±25,7	NS	95,0±44,6
ApoB (mg/dl)	72,7±14,6	NS	85,1±29,5	78,2±20,0	NS	82,3±32,1

Tab. II. Zmiany (maksymalne) w soczewce i siatkówce oraz wartości lipidów u pacjentów z IDDM w zależności od poziomu HbA_{1c} i czasu trwania cukrzycy (średnia ± SD).
Tab. II. Lens and retina changes as well as lipids value in patients with IDDM in the dependence on HbA_{1c} level and diabetes duration (mean ± SD).

ISSN 0023-2157 Index 362646

Czas trwania choroby/ Diabetes duration												
	<10 lat/ years (n = 25)						≥10 lat/ years (n = 14)					
Parametr / Parameter	R_{DNO}	p	R_{so}	p	r HbA_{1c}	p	R_{DNO}	p	R_{so}	p	r HbA_{1c}	p
HbA_{1c}	0,54	0,005	0,23	NS	-	-	0,59	0,02	0,54	0,04	-	-
TG	0,55	0,005	0,31	NS	0,61	0,0001	0,15	NS	0,02	NS	0,74	0,002
CHC	0,37	NS	0,28	NS	0,43	0,06	0,60	0,02	0,22	NS	0,26	NS
HDL	-0,39	0,05	-0,29	NS	0,08	NS	0,08	NS	0,05	NS	-0,33	NS
LDL	0,57	0,003	0,37	NS	0,48	0,006	0,64	0,01	0,21	NS	0,34	NS
ApoB	0,62	0,001	0,41	0,05	0,54	0,002	0,45	NS	0,05	NS	0,20	NS

Tab. III. Korelacja maksymalnych zmian na dnie oczu (R_{DNO}) i zmian w soczewkach (R_{so}) z poziomem HbA_{1c} i lipidów oraz HbA_{1c} z poziomem lipidów u pacjentów z IDDM w zależności od czasu trwania choroby. R - wsp. rang Spearmana; r - wsp. Pearsona; p - poziom istotności.

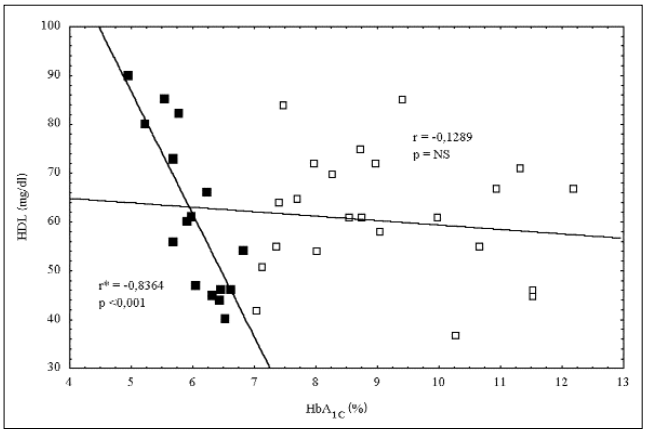
Tab. III. The correlation retinal changes with HbA_{1c} and lipids values in patients with IDDM in dependence on it's duration. R - rang of Spearman coefficient; r - coefficient of Pearson; p - significant level.

kała, co sugeruje pojawianie się z czasem dodatkowych czynników determinujących te zmiany.

U pacjentów z poziomem HbA_{1c} ≥7,0% stwierdziliśmy istotnie statystycznie podwyższone wartości TG, CHC i wyższe, choć nieistotnie, stężenia LDL-CH, co jest czynnikiem ryzyka rozważanych zmian (8). Podobne wyniki uzyskał Perez (12). Według Donaghue (4) podwyższone wartości LDL-CH i obniżone HDL-CH przy wysokich wartościach HbA_{1c} powracały do normy po jej wyrównaniu (4). Także Attia wykazała, że wartości TG były podwyższone tylko w grupie ze złą kontrolą cukrzycy (1).

Perez (12) stwierdził zależność występowania zmian na dnie oczu od wysokiego poziomu ApoB u osób z wysokimi poziomami HbA_{1c}. U pacjentów chorujących <10 lat stwierdziliśmy istotną korelację między wartościami HbA_{1c} a ApoB, która zmniejszała się wraz ze skracaniem się czasu trwania choroby. U Atti (1) ApoB dodatnio korelowały z HbA_{1c}. Natomiast według Igau (6) IDDM nie jest skojarzona z zaburzeniem stężenia ApoB, lecz z innymi, nieustalonymi dotychczas czynnikami. Ziegler sugeruje, że istnieją strukturalne modyfikacje w składzie lipoprotein zawierających ApoB u pacjentów z DM (15). Pierwsze miejsce we wtórnej prewencji cukrzycy zajmuje optymalne wyrównanie, typowych dla tej choroby, zaburzeń metabolizmu węglowodanów i tłuszczów (11,14). Wyraźną zależność dyslipidemii od stopnia wyrównania cukrzycy i sposobu leczenia potwierdzają badania Diabetes Control and Complications Trial (13). Stwierdzono w nich istotne statystycznie zmniejszenie poziomu TG, CHC, frakcji LDL-CHC i ApoB u osób, u których zastosowano intensywną insulinoterapię. Najczęściej wyrównaniu przemiany węglowodanów towarzyszy ustąpienie zaburzeń metabolizmu lipidów (1,2). Większość autorów przyjmuje poziom 7,0% HbA_{1c} jako graniczny, powyżej niego szybko narasta prawdopodobieństwo zmian na dnie oka i w soczewce, szczególnie przy współistnieniu innych czynników ryzyka (7,14). W naszych badaniach uzyskaliśmy mocny argument na poparcie tej hipotezy, co ilustruje ryc. 1.

Jak widać, poziom HDL-CH nie koreluje z HbA_{1c}, jeśli rozważamy cały przedział zmienności tego parametru, natomiast poniżej wspomnianego poziomu – w obszarze lepszej kontroli glikemii – uzyskujemy silną korelację (ujemną). Wobec wspomnianego wcześniej znaczenia HDL-CH dla zapobiegania zmianom miażdżycowym celowe jest maksymalne obniżanie poziomu HbA_{1c} u pacjentów chorych na cukrzycę, szczególnie młodych.



Ryc. 1. Korelacja między HDL i HbA_{1c}.
Fig. 1. Correlation between HDL and HbA_{1c}.

Nie wykonywaliśmy badania angiografii fluoresceinowej po szczegółowym rozważeniu wskazań i przeciwwskazań do jej wykonania u dzieci narażonych na codzienne wielokrotne wkłucia insuliny, ale biorąc pod uwagę wcześniejszą możliwość wykrycia zmian w angiogramach, można przypuszczać, że otrzymane wyniki badań byłyby wyrażone silniejszą korelacją.

Wnioski

1. U chorych, u których zastosowano intensywną insulinoterapię, czas trwania choroby nie wpływa na profil lipidowy i poziom HbA_{1c}, natomiast ma znaczenie dla występowania zmian na dnie oczu. Relacje lipidowo-węglowodanowe są bardzo zróżnicowane i są tym bardziej nieprawidłowe, im dłużej trwa choroba.
2. Poziom HbA_{1c} ma wpływ na występowanie zmian na dnie oczu, a u osób chorujących dłużej – także na zmiany w soczewkach.
3. Wysoki poziom HbA_{1c} powoduje przesunięcie profilu lipidowego w kierunku aterogennym. Celowe jest obniżanie jej stężenia poniżej poziomu 7%, uznanego za miarę dobrego wyrównania cukrzycy.

PIŚMIENNICTWO: 1. Attia N., Touzani A. i wsp.: Response of apolipoprotein AIV and lipoproteins to glycaemic control in young people with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabet. Med., 1997, Mar., 14 (3), 242-247. **2.** Czyżyk A.: *Uwarunkowania powikłań naczyniowych w cukrzycy*. Diabetologia Polska, 1998, 5, 6-18. **3.** Di Benedetto A., Aragona P. i wsp.: *Age and metabolic control influence lens opacity in type I, insulin dependent diabetic patients*. J. Diabetes Complications, 1999, 13 (3), 159-162. **4.** Donaghue K. C., Fairchild J. M. i wsp.: *Diabetes complication screening in 937 children and adolescents*. J. Pediatr. Endocrinol. Metab., 1999, 12 (2), 185-192. **5.** Głowińska B., Urban M., Koput A., Peczyńska J., Florys B., Szydłowska E.: *Ocena stężenia lipoproteiny (a), apolipoproteiny A-1 oraz apolipoproteiny B u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1*. Diabetologia Polska, 1998, Vol. 5, Nr 4, 288-298. **6.** Igau B., Lestavel S. i wsp.: *Apo B-containing lipoprotein particles in poorly controlled insulin-dependent diabetes*. Atherosclerosis, 1996, 120 (1-2), 209-219. **7.** Kata S., Oshika T. i wsp.: *Influence of rapid glycemic control on lens opacity in patients with diabetes mellitus*. 2000, 130 (3), 354-355. **8.** Kordonouri O., Danne T. i wsp.: *Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus?* Acta Paediatr., 1996, 85 (1), 48-52. **9.** Lorenzi M., Mizutani M.: *New insights into the pathogenesis of diabetic retinopathy*. Focus on diabetic retinopathy. Vol. 4, Issue 1, March 1997, 14-16. **10.** Nowicka G.: *Współczesne spojrzenie na antyaterogenne działanie lipoprotein o wysokiej gęstości*. Czynniki Ryzyka, 4/98, 12-14. **11.** Orchard T. J., Forrest K. Y. i wsp.: *Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study*. Diabetes Care, 2001, 24 (6), 1053-1059. **12.** Perez A., Caixas A. i wsp.: *Lipoprotein compositional abnormalites in type I diabetes: effect of improved glycaemic control*. Diabetes Res. Clin. Pract, 1997, 36 (20), 83-90. **13.** Purnell J. Q., Marcovina S. M. i wsp.: *Levels of lipoprotein (a), apolipoprotein B and lipoprotein cholesterol distribution in IDDM. Results from follow-up in the Diabetes Controll and Complications*. Trial. Diabetes, 1995, Oct., 44 (10), 1218-1226. **14.** Zhang L. Y., Albert A. i wsp.: *Risk of developing retinopathy in diabetes control and complications trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control*. Diabetes Care, 2001, Vol. 24 (7), 1273-1279. **15.** Ziegler O., Mejan L. i wsp.: *Accessibility of human apolipoprotein B-100 epitopes in insulin dependent diabetes: relation with the surface lipid environment of atherogenic particles*. Diabetes Metab., 1996, 22 (3), 179-184.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.05.2002 r. (102).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr med. Elżbieta Pieńkowska-Machoy
ul. Zielona 19/4
71-013 Szczecin

ISSN 0023-2157 Index 362646