

ŻUCHNIK, Magda, RYBKOWSKA, Agnieszka, SZCZURASZEK, Paulina, SZCZURASZEK, Hugo, BĘTKOWSKA, Paulina, RADULSKI, Jakub, TOMKIEWICZ, Michał, PALUCH, Michał, LICAK, Gabriela & OLKO, Paweł. Type 2 diabetes - factors of occurrence and its complications. *Quality in Sport*. 2023;10(1):32-40. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.10.01.003>
<https://apcz.umk.pl/QS/article/view/42874>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przynależność dyscypliny naukowej: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 28.02.2023. Revised: 15.03.2023. Accepted: 21.03.2023. Published: 21.03.2023.

Type 2 diabetes - factors of occurrence and its complications

- I. Magda Żuchnik (1)
ORCID: 0000-0003-0767-5388
magdaaa120@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0767-5388>
- II. Agnieszka Rybkowska (1)
ORCID: 0000-0003-0054-318X
agnieszka.r96@wp.pl
<https://orcid.org/0000-0003-0054-318X>
- III. Paulina Szczuraszek (6)
ORCID: 0000-0003-3176-9798
paulina.szczuraszek@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3176-9798>
- IV. Hugo Szczuraszek (5)
ORCID: 0000-0002-2306-730X
hugo.szczuraszek@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2306-730X>
- V. Paulina Bętkowska (2)
ORCID: 0000-0002-2100-7098
betkowska.paulina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2100-7098>

VI. Jakub Radulski (7)

ORCID: 0000-0002-0551-9480

radulski.jakub@gmail.com

VII. Michał Tomkiewicz (3)

ORCID: 0000-0002-0656-2392

michal0114@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0656-2392>

VIII. Michał Paluch (4)

ORCID: 0000-0003-3077-9628

michal.paluchx@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3077-9628>

IX. Gabriela Licak (2)

ORCID: 0000-0001-7694-740X

glicak@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7694-740X>

X. Paweł Olko (1)

ORCID: 0000-0002-7371-7286

pawel11.olko@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7371-7286>

1. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
2. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
3. Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
4. Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św Jadwigi Królowej w Rzeszowie
5. Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Ostrowie Wielkopolskim
6. Wojewódzki Szpital Zespolony im. Ludwika Perzyny w Kaliszu
7. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

Abstract

Introduction

Diabetes mellitus is a collective term for heterogeneous metabolic disorders, the main factor of which is chronic hyperglycemia resulting from a defect in insulin secretion or action. It affects the damage, dysfunction and performance of various organs.

The aim of the study

The purpose of this article is to discuss type 2 diabetes mellitus. Presentation of the mechanisms involved in it and the complications it causes in the various organs.

Material and methods

This review was based on available data collected in the PubMed data base. The research was done by looking through keywords such as: „type 2 diabetes”, „diabetic cardiomyopathy”, „diabetic nephropathy”, „diabetic neuropathy”, „diabetic foot”, „diabetic retinopathy”, „risk factors for type 2 diabetes”.

Conclusions

Many studies have shown that the presence of type 2 diabetes adversely affects the body. Type 2 diabetes increases the risk of organ complications, which significantly reduces the quality and shortens the life of patients. For that reason, care should be taken to reduce the incidence rate of this type of diabetes and to prevent and detect its complications early. Therefore, new initiatives and research should be undertaken to broadly understand the risk factors and mechanisms of developing type 2 diabetes complications.

Keywords: type 2 diabetes, diabetic cardiomyopathy, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic foot, diabetic retinopathy, risk factors for type 2 diabetes

1. Wstęp

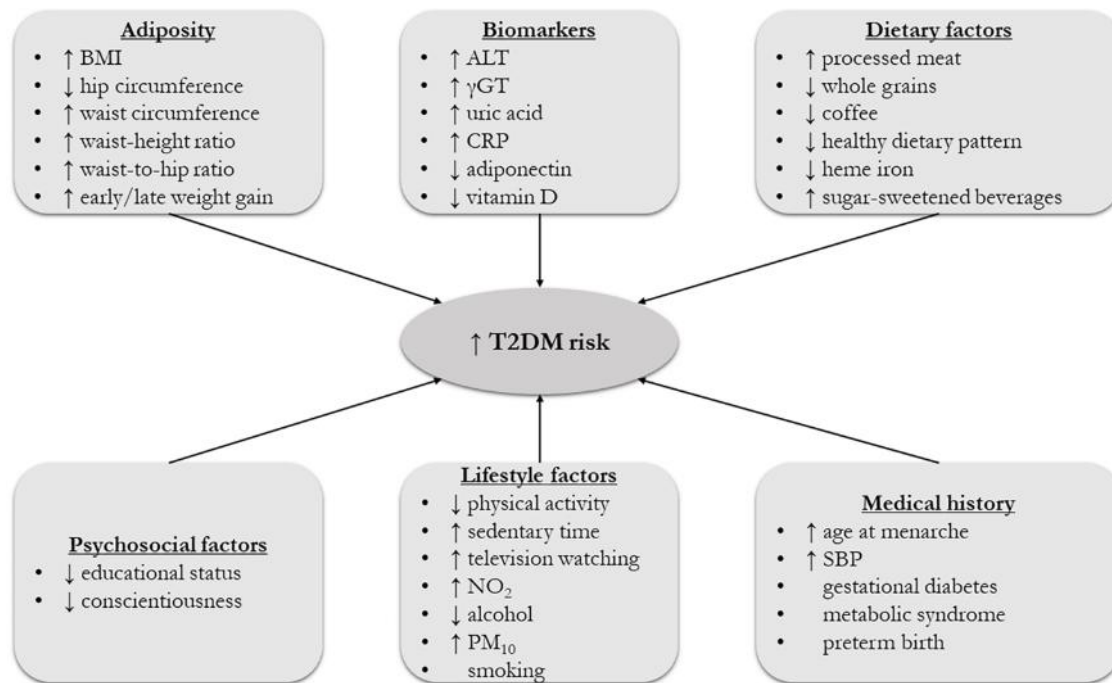
Cukrzyca jest zbiorczym określeniem dla heterogenicznych zaburzeń metabolicznych, których głównym stwierdzeniem jest przewlekła hiperglikemia. Przyczyną jest albo zaburzone wydzielanie insuliny, albo zaburzone działanie insuliny, albo zwykle oba te czynniki. Cukrzyca typu 2, która jest najczęstszą postacią, spowodowana jest postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny w warunkach insulinooporności. Jej przyczyną mogą być również uwarunkowania genetyczne, ale to czynniki środowiskowe odgrywają decydującą rolę w jej występowaniu [1,2].

2. Patofizjologia

Przebieg choroby wynika z dwóch głównych czynników: nieodpowiedniej odpowiedzi kompensacyjnej w wydzielaniu insuliny przez komórki β trzustki oraz obwodowej oporności tkanek wrażliwych na insulinę. Wytwarzanie i uwalnianie insuliny jest ściśle regulowane i odpowiada zapotrzebowaniu metabolicznemu organizmu, dlatego też nieprawidłowości powstające podczas zaangażowanych mechanizmów prowadzą do zaburzenia tej równowagi metabolicznej i rozwoju cukrzycy. Czynnikiem stymulującym uwolnienie insuliny jest glukoza, która wpływa na zapoczątkowanie jej powstawania w komórkach β trzustki. W tkankach obwodowych za pomocą receptorów insulina wpływa na wychwyt glukozy i syntezę glikogenu w mięśniach prążkowanych oraz wychwyt glukozy w tkance tłuszczowej. W tkance tłuszczowej glukoza jest przechowywana w postaci kwasów tłuszczowych, czyli dochodzi do pobudzenia procesu lipogenezy, dodatkowo sama insulina hamuje proces lipolizy w tej samej tkance. Wytworzona insulina wpływa również na wątrobę, gdzie dochodzi do syntezy glikogenu oraz hamowania procesu glukoneogenezy. Nieprawidłowości w różnych miejscach tej kompleksowej kaskady sygnałowej, od momentu syntezy i uwalniania insuliny z komórek beta (względny niedobór insuliny), po interakcje z receptorem insuliny w tkankach obwodowych (insulinooporność), mogą powodować powstanie cukrzycy. Zatem kombinacja insulinooporności i dysfunkcji komórek β trzustki nasila wstępowanie hiperglikemii, prowadząc do progresji choroby [2,3].

3. Czynniki ryzyka

Istotną rolę w rozwoju cukrzycy typu 2 mają czynniki środowiskowe m.in. otyłość, mała aktywność fizyczna, styl życia (głównie siedzący typ życia), wysokokaloryczna dieta, ale również predyspozycje genetyczne, dysbioza jelitowa, epigenetyka oraz deregulacji mitochondrialna. Kombinacja tych czynników wzajemnie na siebie oddziałują, przyczyniając się do powstania choroby [3].



Ryc. Schematyczne przedstawienie czynników ryzyka T2DM z przekonującymi lub wysoce sugestywnymi dowodami. Symbol ↑ oznacza większą ekspozycję na czynnik ryzyka, a symbol ↓ oznacza mniejszą ekspozycję na dany czynnik ryzyka. W przypadku spożycia alkoholu osoby nigdy niepijące wykazywały większe ryzyko wystąpienia T2DM niż osoby pijące umiarkowanie [5].

4. Rozpoznanie

Cukrzyca	Stan przedcukrzycowy lub stan zwiększonego ryzyka cukrzycy
1. Glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oznaczone dwukrotnie w innych dniach	1. IFG, glikemia na czczo w przedziale 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)
2. Glikemia w 120 min testu OGTT ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	2. IGT, glikemia w 120 min OGTT w przedziale 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l)

3. HbA1c $\geq 6,5\%$	3. HbA1c w przedziale 5,7- 6,4% *
4. Obecne typowe objawy hiperglikemii + glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo, IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy, *ADA (American Diabetes Association) dopuszcza rozpoznanie stanu przedcukrzycowego na podstawie podanych wartości, ale PTG (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne) nie [2].

Tabela przedstawia sytuacje, w których możemy stwierdzić obecność cukrzycy oraz stwierdzić stan przedcukrzycowy lub stan zwiększonego ryzyka cukrzycy [1,2,4].

5. Powikłania cukrzycy

Defekt metabolizmu glukozy oraz inne zaburzenia metaboliczne obecne w patogenezie cukrzycy mają znaczący wpływ na wszystkie układy narządów. Do nieprawidłowości spowodowanych tą chorobą wymienia się między innymi powikłania mikro- i makronaczyniowe, zwiększające ryzyko miażdżycy, chorób serca jak i udarów [3]. Dodatkowo wśród znaczących powikłań cukrzycy wymienia się także uszkodzenie nerek, nerwów obwodowych oraz oczu (retinopatia cukrzycowa).

5.1. Układ krwionośny – niewydolność serca, kardiomiopatia cukrzycowa

Rozwój kardiomiopatii cukrzycowej jest prawdopodobnie wieloczynnikowy [9]. Pod wpływem obecności hiperglikemii dochodzi do zmiany metabolizmu i funkcji serca poprzez kilka szkodliwych mechanizmów, wśród których wymienia się stres oksydacyjny, nagromadzenie zaawansowanych glikowanych produktów końcowych [7] oraz dysfunkcję śródbłonna naczyniowego, toksyczność glukozy, lipotoksyczność [9]. Zmiany te odpowiadają za aktywację szlaków hipertroficzných, modyfikacje epigenetyczne, dysfunkcje mitochondriów, apoptozę komórek, włóknienie i gospodarkę wapniową, co w konsekwencji skutkuje sztywnością i zaburzeniami kurczliwości serca [7]. Dodatkowo narażenie na podwyższony poziom lipidów, w tym FA i triglicerydów, powoduje zwiększoną akumulację kropli tłuszczowych w kardiomiocytach, pośrednicząc w lipotoksyczności serca [8]. Wykazano także bezpośrednie dowody dysfunkcji mikronaczyniowej i upośledzonej rezerwy perfuzji mięśnia sercowego, co wskazuje na hipoksję tkankową jako kolejny mechanizm przyczyniający się do przyspieszonej przebudowy komory serca [6]. Natomiast badanie Framingham wykazało, że niewydolność serca (HF) jest główną przyczyną śmiertelności, przy czym ryzyko to jest dwukrotnie większe u pacjentów z cukrzycą (DM) w porównaniu z osobami bez cukrzycy (DM) [6,7].

5.2. Neuropatia cukrzycowa

Cukrzyca jest uznana za najważniejszy metaboliczny czynnik ryzyka neuropatii [10]. Cukrzyca powoduje różne rodzaje uszkodzeń nerwów i różne formy prezentacji klinicznej, które obejmują dystalną symetryczną polineuropatię, neuropatię autonomiczną i mononeuropatię. Zdecydowanie najczęstszą postacią neuropatii cukrzycowej jest dystalna symetryczna polineuropatia, obejmująca neuropatię małych i dużych włókien. Charakteryzuje się zwykle zaburzeniami czuciowymi w stopach, które z czasem rozszerza się na łydki, a w bardziej zaawansowanych przypadkach także na kończyny górne. Utrata czucia może prowadzić również do powstawania ran, które w połączeniu z chorobą naczyń obwodowych i upośledzonym gojeniem się, mogą prowadzić do zakażenia i ostatecznie do amputacji [12]. Neuropatia cukrzycowa występuje u około połowy wszystkich chorych na cukrzycę [11]. Częstymi objawami są drętwienie, mrowienie, ból i/lub osłabienie zaczynające się w dystalnych częściach kończyn dolnych [10],

około jednej trzeciej pacjentów z neuropatią cukrzycową zgłasza przerywane lub ciągle parestezje, opisywane są też pojawiające się pieczenie, „uczucie szpilek i igieł”, uczucie porażenia prądem oraz ból na zimno [12].

Zespół stopy cukrzycowej (DFS) jest poważnym powikłaniem cukrzycy. Jego występowanie nie jest rzadkością na etapie wstępnego rozpoznania cukrzycy typu 2. Postępowanie w przypadku owrzodzeń stopy cukrzycowej wymaga interdyscyplinarnej współpracy różnych dziedzin medycyny [13]. Trwałe stany hiperglikemiczne skutkują kompleksowym tworzeniem produktów końcowych glikacji i cytokin, które z kolei wywołują stres oksydacyjny na komórce nerwowej, co skutkuje neuropatią ruchową, autonomiczną i czuciową [15]. Znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia owrzodzenia stopy cukrzycowej są: wiek pacjenta, wcześniejsze owrzodzenie (owrzodzenia) oraz czuciowo-ruchowa polineuropatia cukrzycowa. Według danych epidemiologicznych za około 50% przypadków zespołu stopy cukrzycowej odpowiada wyłącznie neuropatia [13]. Zatem owrzodzenia stopy cukrzycowej (DFU) są powszechnym powikłaniem cukrzycy i odpowiadają za znaczną zachorowalność, śmiertelność i wydatki na opiekę zdrowotną [14].

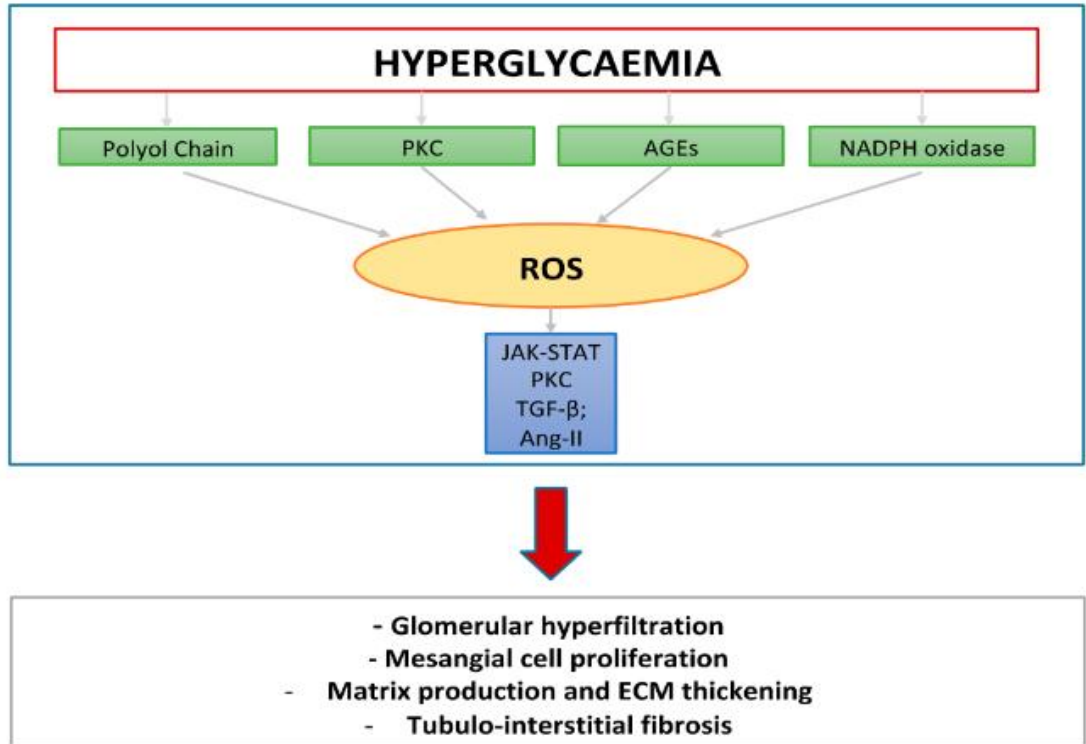


Zdjęcie przedstawia typowe owrzodzenie cukrzycowe w stadium 2 (klasyfikacja Wagner/Amstrong) widoczne w typowej predysponowanej lokalizacji śródstopia [13].

5.3. Nefropatia cukrzycowa (DN)

Nefropatia cukrzycowa (DN) odnosi się do dobrze zdefiniowanej choroby nerek, bezpośrednio związanej z długim czasem trwania cukrzycy i często potwierdzonej zmianami histologicznymi. DN jest heterogenną chorobą charakteryzującą się występowaniem albuminurii i/lub zmniejszeniem eGFR u osób z cukrzycą [18]. Częstość występowania DN jest większa u Afroamerykanów, Azjatów i rdzennych Amerykanów niż u osób rasy kaukaskiej [16]. Jest ona najczęstszym powikłaniem cukrzycy typu 2 i stanowi główną przyczynę schyłkowej niewydolności nerek na świecie, co wiąże się z dużą chorobowością i śmiertelnością [17].

Patogeneza DN jest złożona i obejmuje wiele mechanizmów. Przedstawiony niżej schemat przedstawia mechanizmy biorące udział w patogenezie cukrzycowej choroby nerek [18].



Schemat przedstawia mechanizmy biorące udział w patogenezie cukrzycowej choroby nerek. PKC, kinaza białkowa C; AGE, zaawansowany produkt końcowy glikacji; ROS, reaktywne formy tlenu; TGF- β , transformujący czynnik wzrostu factor- β ; Ang, angiotensyna [18].

5.4. Retinopatia cukrzycowa (DR)

Najistotniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju DR to czas trwania choroby, zła kontrola glikemii (wysokie poziomy HbA1c) oraz obecność nadciśnienia tętniczego [21]. Inne czynniki ryzyka obejmują nefropatię, dyslipidemię, palenie tytoniu i wyższy wskaźnik masy ciała, które również można modyfikować, aby zapobiec postępowi retinopatii cukrzycowej [19]. Retinopatia cukrzycowa (DR) jest częstym powikłaniem mikronaczyniowym cukrzycy (DM).

Rozpoznanie DR stawia się na podstawie klinicznych objawów nieprawidłowości naczyń w siatkówce. DR dzieli się na dwa etapy: nieproliferacyjną retinopatię cukrzycową (NPDR) i proliferacyjną retinopatię cukrzycową (PDR).

NPDR reprezentuje wczesne stadium DR, w którym zwiększona przepuszczalność naczyń i okluzja kapilar to dwie główne obserwacje w naczyniach siatkówki. Na tym etapie patologie siatkówki mikrotniaki, krwotoki i twarde wysięki mogą być wykryte dzięki fundoskopii, chociaż pacjenci mogą być bezobjawowi.

PDR to bardziej zaawansowane stadium DR, charakteryzuje się neowaskularyzacją. W tym stadium pacjenci mogą doświadczać poważnych zaburzeń widzenia, gdy nowe nieprawidłowe naczynia krwawią do ciała szklanego (krwotok do ciała szklanego) lub gdy występuje odwarstwienie siatkówki. Najczęstszą przyczyną utraty wzroku u pacjentów z DR jest cukrzycowy obrzęk plamki (DME). DME

charakteryzuje się obrzękiem lub pogrubieniem plamki z powodu sub- i wewnątrzsiatkówkowego nagromadzenia płynu w plamce, spowodowane uszkodzeniem bariery krew-siatkówka (blood-retinal barrier - BRB). DME może wystąpić w każdym stadium DR i powodować zniekształcenie obrazu oraz obniżenie ostrości widzenia [19,20].

6. Wnioski

Cukrzyca typu 2 należy do grupy chorób metabolicznych. Kombinacja insulinooporności i dysfunkcji komórek beta trzustki wpływają na występowanie przewlekłej hiperglikemii. Zaburzenie homeostazy glukozy przez wysoki jej poziom w organizmie ma znaczący wpływ na uszkodzanie, niszczenie i upośledzanie czynności wielu narządów. W dotkliwy sposób choroba ta dotyka serca, nerek, naczyń krwionośnych oraz oczu. Wiele badań ujawniło mechanizmy w jakich dochodzi do powikłań spowodowanych obecnością cukrzycy. Należy jednak poszerzyć zakres poszukiwań, by dogłębnie dowiedzieć się jakie jeszcze konkretne mechanizmy stoją za wyżej wymienionymi powikłaniami i dołożyć wszelkich starań, aby im przeciwdziałać. Uchroni to wielu chorych przed ciężkimi powikłaniami oraz wpłynie korzystnie na jakość i długość ich życia. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na występowanie czynników ryzyka i osoby narażone powyższymi czynnikami otoczyć szczególną opieką medyczną, aby nie dopuścić do rozwoju lub opóźnić rozwój tej jednostki chorobowej.

Referencje:

1. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus Astrid Petersmann , Dirk Müller-Wieland , Ulrich A Müller , Rüdiger Landgraf , Matthias Nauck , Guido Freckmann , Lutz Heinemann , Erwin Schleicher PMID: 31860923 DOI: 10.1055/a-1018-9078
2. Interna Szczeklika 2021/22 - <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>.
3. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus Unai Galicia-Garcia , Asier Benito-Vicente , Shifa Jebari , Asier Larrea-Sebal , Haziq Siddiqi , Kepa B Uribe , Helena Ostolaza , César Martín PMID: 32872570 PMCID: PMC7503727 DOI: 10.3390/ijms21176275
4. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000230>
5. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses Vanesa Bellou, Lazaros Belbasis, Ioanna Tzoulaki, Evangelos Evangelou PMID: 29558518 PMCID: PMC5860745 DOI: 10.1371/journal.pone.0194127
6. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus Helena C Kenny , E Dale Abel PMID: 30605420 PMCID: PMC6447311 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371
7. The role of hyperglycaemia in the development of diabetic cardiomyopathy Magali Samia El Hayek, Laura Ernande , Jean-Pierre Benitah , Ana-Maria Gomez , Laetitia Pereira PMID: 34627704 DOI: 10.1016/j.acvd.2021.08.004
8. Diabetic Cardiomyopathy Wolfgang H Dillmann PMID: 30973809 PMCID: PMC6578576 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665

9. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy Maura Knapp , Xin Tu, Rongxue Wu PMID: 29867137 PMCID: PMC6318313 DOI: 10.1038/s41401-018-0042-6
10. Diabetic neuropathy: what does the future hold? Brian C Callaghan , Gary Gallagher , Vera Fridman , Eva L Feldman PMID: 31974731 PMCID: PMC7150623 DOI: 10.1007/s00125-020-05085-9
11. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management Troels S Jensen, Pall Karlsson , Sandra S Gylfadottir , Signe T Andersen , David L Bennett , Hatice Tankisi , Nanna B Finnerup , Astrid J Terkelsen , Karolina Khan, Andreas C Themistocleous , Alexander G Kristensen , Mustapha Itani , Søren H Sindrup , Henning Andersen , Morten Charles , Eva L Feldman , Brian C Callaghan PMID: 33711103 PMCID: PMC8320269 DOI: 10.1093/brain/awab079
12. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms? Nigel A Calcutt PMID: 32999525 PMCID: PMC7521457 DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001922
13. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome Maren Volmer-Thole, Ralf Lobmann PMID: 27294922 PMCID: PMC4926450 DOI: 10.3390/ijms17060917
14. Update on management of diabetic foot ulcers Estelle Everett , Nestoras Mathioudakis PMID: 29377202 PMCID: PMC5793889 DOI: 10.1111/nyas.13569
15. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers Jonathan Zhang Ming Lim , Natasha Su Lynn Ng , Cecil Thomas PMID: 28116957 PMCID: PMC5349377 DOI: 10.1177/0141076816688346
16. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Nur Samsu PMID: 34307650 PMCID: PMC8285185 DOI: 10.1155/2021/1497449
17. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature Sopida Thipsawat PMID: 34791910 PMCID: PMC8606936 DOI: 10.1177/14791641211058856
18. Up-Date on Diabetic Nephropathy Maria Chiara Pelle , Michele Provenzano , Marco Busutti , Clara Valentina Porcu , Isabella Zaffina , Lucia Stanga , Franco Arturi PMID: 36013381 PMCID: PMC9409996 DOI: 10.3390/life12081202
19. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy Kuan-Yu Lin , Wen-Hui Hsih , Yen-Bo Lin , Chen-Yu Wen , Tien-Jyun Chang PMID: 33316144 PMCID: PMC8354492 DOI: 10.1111/jdi.13480
20. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments Wei Wang , Amy C Y Lo PMID: 29925789 PMCID: PMC6032159 DOI: 10.3390/ijms19061816
21. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes Olga Simó-Servat , Cristina Hernández , Rafael Simó PMID: 31129667 DOI: 10.1159/000499541