

DIABETES MELLITUS Z POHLĎADU OFTALMOLOGA

Vladimír Máliš, Nikoleta Javorková

Očná klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Martinská fakultná nemocnica, Martin

Diabetická retinopatia stále predstavuje vážne riziko pre zníženie zrakovej funkcie. Vývoj zmien oka v dôsledku hyperglykémie je závislý od mnohých faktorov, podľa závažnosti je rozdelený na 3 klinické a jedno subklinické – fluorofotometrické štádium. Jednoduchá, neproliferatívna diabetická retinopatia prechádza do štádia pokročilej jednoduchšej, tiež neproliferatívnej, pri ktorej keď sa vytvárajú na sietnici časti s poškodenou perfúziou. Hypoxická sietnica následne vyvolá neovaskularizáciu, čím proces prejde do proliferatívneho štádia. V etiopatogenéze hrajú významnú rolu hyperglykémia, oxidačný stres, konečné produkty pokročilej glykácie, atď. Liečba spočíva v čo možno najlepšej kompenzácii hladiny glykémie. Z oftalmologického hľadiska možno aplikovať laserovú koaguláciu sietnice, podávanie benfotiamínu. V prípade proliferatívnej formy pars plana vitrektómia.

Kľúčové slová: diabetická retinopatia, hyperglykémia, klasifikácia, liečba.

DIABETIC RETINOPATHY FROM AN OPHTHAMOLOGIC POINT OF VIEW

Diabetic retinopathy (DR) is accompanied by severe risk of sight impairment. Development of hyperglycaemia-caused changes depends on many factors. Based on severity, DR can be divided into three clinical and one subclinical (fluorophotometric) stages. Simple nonproliferative DR usually develops into advanced simple nonproliferative stage with occurrence of retinal areas with impaired perfusion. Subsequently, hypoxic retina elicits neovascularization – the process proceeds into proliferative stage. Hyperglycaemia, oxidative stress and end-products of glycosylation play an important role in ethiopathogenesis of this complication. An optimal glycaemic control is crucial in therapy of this complication. From ophthalmologic point of view, laser coagulation of retina and benfotiamine can be applied. In the case of proliferative form of DR, pars plana vitrectomy is recommended.

Key words: diabetic retinopathy, ethiopathogenesis, classification, treatment.

Via pract., 2008, roč. 5 (7/8): 319–322

Úvod

Vo svete je **diabetická retinopatia**, vyvolávajúca **neurálnu aj vaskulárnu dysfunkciu**, vedúcou príčinou ireverzibilného oslepnutia v ekonomicky aktívnej populácii.

Diabetická retinopatia je tiež **degeneratívnym ochorením neurálnej sietnice** spojeným so zmenami neuronálnych funkcií ešte pred vznikom klinicky detekovateľných vaskulárnych zmien. Napriek uvedenému detailné príčiny vzniku aj po rokoch klinických a laboratórnych výskumov ostávajú nepoznané.

Etiopatogenéza

Pre vznik diabetickej retinopatie je dôležité trvanie choroby, jej závažnosť a vek vzniku. **Úroveň hyperglykémie** je vysoký rizikový faktor pre vznik a rozvoj diabetickej retinopatie, týkajúci sa diabetu typu 1 a aj diabetu typu 2. Ďalšie rizikové faktory, ktoré zhoršujú prognózu tohto ochorenia, sú **hypertenzia a hyperlipidémia** (1). Mnoho klinických štúdií dokladovalo priaznivý prínos intenzívnej liečby hypertenzie a zníženia hladín krvných lipidov (2).

V súčasnosti sa akceptuje schéma, že chronická hyperglykémia vedie k zrýchleniu tvorby konečných produktov pokročilej glykácie (AGE) (3), ktorých akumulácia v tkanivách diabetika nie je len v dôsledku zvýšenej hladiny glukózy, ale aj v dôsledku oxidačného stresu a zápalových stimulov.

Experimentálne sa na zvieratách s indukovaným diabetom a na preparátoch očí diabetikov post mortem zistili AGE v retinálnej vaskulatúre, ako aj v neuronálnom tkanive retiny. V spojitosti s akumuláciou AGE v retine boli demonštrované mnohé konsekvencie s vplyvom na vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF), aktiváciou NF- κ B a zvýšenou adhezivitou leukocytov na endotelové bunky v malých cievach retiny. U diabetikov sa AGEs hromadia aj v kavite sklovca, čo môže rezultovať do štrukturálnych alterácií, označovaných ako diabetická vitreopatia. Význam a funkcia AGEs ako prispievajúceho faktora v patogenéze diabetickej retinopatie sú dobre doložené zvieracími štúdiami s inhibíciou formovania AGEs.

Hyperglykémia vedie prostredníctvom niekoľkých mechanizmov k zvýšenej produkcii voľných radikálov. Vzniknutý **oxidačný stres** môže hrať kľúčovú rolu v patogenéze diabetu (4).

Klasifikácia diabetickej retinopatie

Diabetická retinopatia prebieha v niekoľkých štádiách. **Prvé štádium** je charakterizované **uvoľnením hemato-retinálnej bariéry**. Možno je ho zistiť len pomocou fluorofotometrie. Po podaní natrium-fluoresceínu do kubitálnej vény, a po uplynutí tzv. brachio-retinálneho času, čo je asi 9 – 15 sekúnd, sa objaví v cievach sietnice. Zdravé cievy toto farbivo udržiavajú výlučne intravaskulárne, za fyziologických okolností sa teda nedostáva

do extravaskulárneho priestoru. V prípade počínajúceho diabetického poškodenia cievnej steny v štádiu fluorofotometrickom, farbivo už preniká extravaskulárne netesnosťami a jeho prítomnosť je možné zistiť v sklovci pomocou fluorofotometrie. Na sietnici sa v tom čase iné oftalmoskopicky viditeľné zmeny ešte nenachádzajú.

Ďalšie štádium sa nazýva jednoduchá, alebo počínajúca, alebo **neproliferatívna diabetická retinopatia**. Je charakterizované tvorbou malých **mikroaneurýziem**, ktoré často praskajú a dôsledkom toho je ďalší typický príznak – tvorba drobných intraretinálnych, prípadne preretinálnych **hemorágií**. S krvou sa však z ciev dostávajú do sklovca aj vysokomolekulárne bielkoviny, ako fibrín a fibronektín. Tieto bielkoviny môžu v budúcnosti slúžiť ako lešenie pre novotvorené cievy v proliferatívnom štádiu choroby.

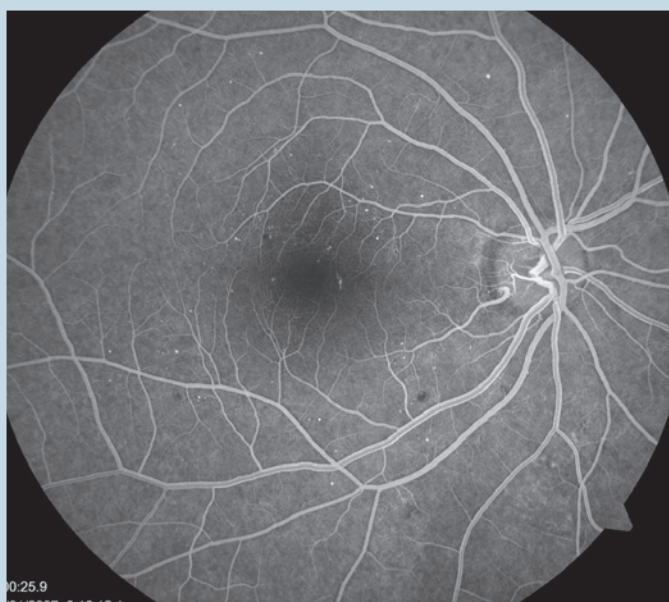
Mikroaneurizmy nie sú fyziologickým útvarom, krv sa v nich často zráža, často nastáva ich upchatie, čo môže viesť k obliterácii príslušnej kapiláry. Proces vedie k vzniku hypoxie – mikroinfarktom sietnice, čo sa manifestuje akoby na sietnici ležiacimi kúsočkami vaty. **Mikroinfarkty** majú teda bielu farbu, vláknitú štruktúru a sú preto nazývané aj „vatové škvrny“.

Ak sa obliterácia kapilár na tom istom mieste opakuje, vznikajú tzv. **tvrdé ložiská**. Tieto sú teda znakom chronickej hypoxie. Sú žlté, ostro ohraničené a sú vytvorené bunkami naplnenými tukmi.

Obrázok 1. Jednoduchá začínajúca diabetická retinopatia, drobné červené škvrny sú mikroaneurizmy. Štrukturálne zmeny sietnice nie sú ešte vyvinuté.



Obrázok 2. Obrázok toho istého oka ako na obrázku 1 v Na-fluoresceínovom angiograme. Sýto bielo sfarbené bodky sú kontrastnou látkou naplnené mikroaneurizmy. V porovnaní s natívnym obrazom je zrejma dôležitosť angiografie pre správne posúdenie rozsahu zmien.



Obrázok 3. Pravé oko, pokročilá neproliferatívna diabetická retinopatia s rozvinutým makulárnym edémom. Žlté ostro ohraničené škvrny sú tvrdé lipoidné ložiská, reprezentujúce oblasti s chronickou ischémiou, okrúhle ložiská v periférii sú jazvy po laserfotokoagulačných zásahoch, tzv. panretinálnej fotokoagulácii.



Obrázok 4. Ľavé oko – pokročilá neproliferatívna diabetická retinopatia s naznačeným edémom makuly.



Ak sú zóny s obliterovanými cievami väčšie, teda zóny nonperfúzie, do diania vstupujú obranné mechanizmy. Hypoxická sietnica začína vyslať signály o pomoc vo forme vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora, ktorý vyvoláva **neovaskularizáciu**, alebo aj proliferáciu ciev. Novovytvorené cievy nie sú plnohodnotné, vytvára sa ich nekontrolované viac, ako by bolo potrebné a navyše z nich uniká veľa plazmy, pretože ich cievna stena nie je dostatočne tesná a hemato-retinálna bariéra tvorená tesnými spojeniami na úrovni endotelových buniek nie je v novovytvorených cievach suficientná.

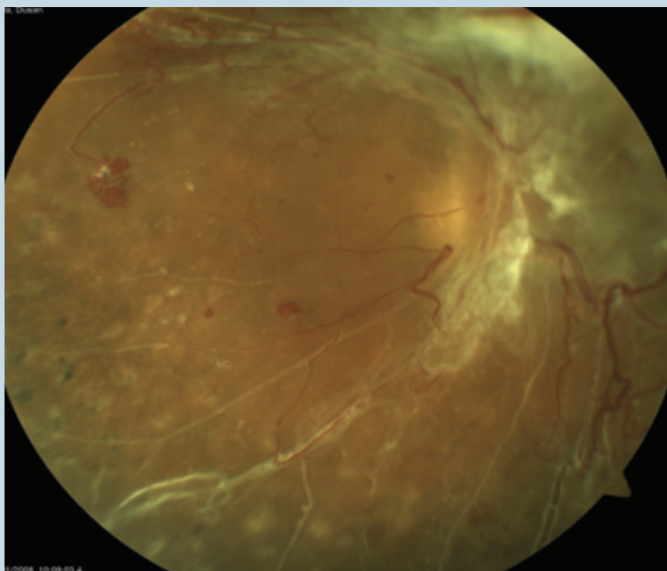
Neovaskularizácia neostáva lokalizovaná len na povrch sietnice, ale, ako je uvedené vyššie, prítomné fibrínové a fibronektínové „lešenie“ vedie k tomu, že sa cievy šplhajú aj do kavity sklovca. Cievy so sebou ťahajú aj väzivové tkanivo, ktoré má tú zú vlastnosť, že sa kontrahuje. Vytvára tak ťah sietnice smerom do sklovca, alebo po povrchu sietnice. Tento ťah vyústi do **odlúpenia sietnice z ťahu**, teda trakčnej amócie sietnice.

Okrem týchto základných príznakov diabetickej retinopatie sa udejú aj určité zmeny na cievach, ako napr. **vymiznutie murálnych buniek** – pericytov. Ich stratou kapilára stráca možnosť regulovať svoj

lúmen, a tak vlastne reagovať na aktuálnu potrebu krvi, kyslíka, atď. Je potrebné zdôrazniť, že vetvy *a. centralis retinae* intraokulárne nemajú neurálnu reguláciu, ale krvný tok je regulovaný výlučne autoreguláciou, teda napr. parciálnym tlakom kyslíka, kyslíčnika uhličitého, atď. Na vénach vznikajú úseky, ktoré pripomínajú ruženec, teda úseky so striedajúcimi sa dilatáciami a kontrakciami. Typické bývajú omegovitá kľučky a často sa vytvárajú skraty medzi artériami a vénami. Týmito skratmi krv vlastne obchádza kapilárne riečište a odteká z oka nevyužitá.

Jednotlivé štádiá diabetickej retinopatie pozostávajú z týchto popísaných znakov. Niektoré sú

Obrázok 5. Proliferatívna diabetická retinopatia s rozsiahlymi proliferáciami väziva a novovytvorených ciev.



Obrázok 6. Proliferatívna diabetická retinopatia vo fluoroangiograme. Zreteľné sú oblasti s poškodenou cirkuláciou, ktoré ostávajú tmavé.



charakteristické pre určité štádium, niektoré sa nájdu vo všetkých a mení sa len ich rozsah a množstvo.

Je potrebné spomenúť ešte **edém žltej škvrny**. Spravidla vzniká vtedy, keď sa v jej blízkosti nachádza cieva s poškodenou stenou, napr. aj mikroaneuryzma, cez ktorú z krvi uniká do sietnice plazma. Edém žltej škvrny sa môže vyvinúť tak aj v pomerne včasných štádiách retinopatie. Neprijemným dôsledkom je to, že pomerne značne zhoršuje zrakovú ostrosť.

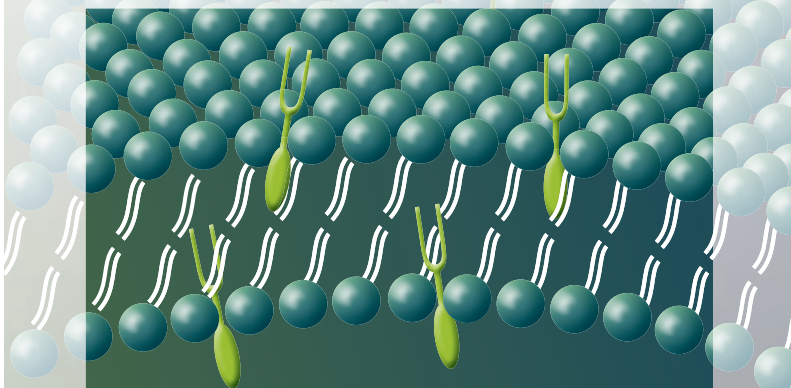
Za fluorofotometrickým štádiom nasleduje štádium včasnej, alebo aj neproliferatívnej, alebo **jednoduchšej diabetckej retinopatie**. Je charakterizované škvrnitými **hemorágiami** na sietnici, tvorbou **mikroaneuriziem**, v pokročilejšom štádiu aj vznikom **mikroinfarktov** a vznikom **tvrdých ložísk**. V tomto štádiu sa v ojedinelých prípadoch môže vyskytnúť aj **makulárny edém**.

Ďalšie štádium pokročilej neproliferatívnej, alebo aj **preproliferatívnej retinopatie** charakterizuje vznik **rozsiahlejších zón s poškodenou krvnou cirkuláciou**, teda zón, kde nie je sietnica prekrvená. V tom čase už produkovaný „záchranný“ vazoproliferatívny rastový faktor pôsobí na cievy nachádzajúce sa okolo ischemického ložiska. Cievy v okolí začnú vnímať pokyn k rastu a vytvorí

Benfogamma®

benfotiamín

... energia priamo do bunky



benfotiamín^{1, 2}

- účinnejší v tukoch rozpustný derivát tiamínu
- vyššia miera resorpcie z gastrointestinálneho traktu
- lepší prienik biologickými membránami



- 50 mg benfotiamínu v 1 obalenej tablete
- balenie: 50 alebo 100 obalených tabliet
- voľnopredajný liek

Literatúra:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Benfogamma®, www.sukl.sk
2. Loew D.: Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. Int J Clin Pharmacol Ther 1996, 34(2): 47-50.

Skrátená informácia o lieku:

Benfogamma®. **Prezentácia:** Benfotiaminum 50 mg v 1 obalenej tablete. Pred predpísaním lieku si prečítajte, prosím, Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese:



Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
P. O. BOX 194, 830 00 Bratislava 3, tel. 02/ 4488 9920,
info@worwag.sk, www.diabetik.sk, www.worwag.sk

sa príznak, označovaný skratkou IRMA – **intraretinálne mikrovaskulárne abnormality**. Poukazuje na to, že tvorba nových ciev môže bezprostredne šartovať a tak prejde retinopatia do štádia proliferatívneho.

Proliferatívne štádium je teda charakterizované predovšetkým tvorbou nových ciev, prítomnosťou rozsiahlych oblastí s ischemickou sieťnicou, početnými krvácami na sieťnici a prítomnosťou všetkých uvedených príznakov diabetickej retinopatie. Rastový faktor v prípadoch s rozsiahlymi ischemickými areálmi sieťnice začne pôsobiť aj na cievy dúhovky, vyvolá **neovaskularizáciu aj na dúhovke, rubeosis iridis**. V takom prípade dúhovka sa začne sfarbovať na červeno a pretože z týchto ciev, podobne ako na sieťnici, uniká veľa plazmy, proces vyúsťi do zvýšenia vnútroočného tlaku a vzniká tzv. **neovaskulárny glaukóm**. Proliferatívne cievno-väzivové tkanivo v konečnom štádiu vyvolá následkom ťahu **trakčné odlúpenie sieťnice**. A pretože fotoreceptory sú vyživované difúziou z cievovky, po odlúpení sieťnice s ňou stratia kontakt, v dôsledku tohto degenerujú. Odlúpená sieťnica prestáva vnímať svetelné impulzy. Okrem uvedených príznakov je častým symptómom aj **krvácanie do sklovca**, práve z takýchto novovytvorených ciev.

Diagnostika

Na správne zatriedenie retinopatie do uvedených štádií je okrem ich teoretického a praktického poznania a skúseností veľmi dôležitá **natrím-fluoresceínová angiografia**. Táto vyšetrovacia metóda získava na dôležitosť hlavne v štádiu pokročilej neproliferatívnej retinopatie. Dokáže spoľahlivo zobraziť IRMA nepravidielnosti, odhaliť miesta ciev s netesnou presakujúcou stenou, odhaliť veľkosť edému makuly a tiež odlišiť mikroaneurizmy od bodkovitých hemorágií. Výrazne zobrazí aj rozsah poškodennej ischemickej sieťnice.

Ďalšou dôležitou diagnostickou technikou je **optická koherenčná tomografia (OCT)**, pomocou ktorej je možné zobraziť sieťnicu ako na histologickom reze s jej jednotlivými vrstvami. Mimoriadny význam má pri hodnotení edému makuly a pri vyhodnocovaní jeho dynamiky, či progreduje, alebo účinkom primeranej liečby ustupuje.

Veľký význam majú podmienky, pri ktorých sa posudzuje stav sieťnice. Pri jej vyšetrení je nevyhnutné dilatovať zrenicu, aby bolo možné dôkladne prezrieť pokiaľ možno čo najväčšiu časť očného pozadia. V prípade potreby je potrebné použiť na vyšetrenie kontaktnú šošovku, tzv. **panfundoskop**, pomocou ktorej je možné jednak binokulárne stereoskopicky vidieť sieťnicu, ale vizualizovať aj jej perifériu, ktorá jednoduchým oftalmoskopom nie je viditeľná.

Liečba

V liečbe diabetickej retinopatie je na prvom mieste **stabilizácia hladiny glykémie**, dobrým markerom je hladina glykovaného hemoglobínu (nemala by byť vyššie ako 7 %). Dôležitá je aj liečba pridružených príznakov metabolického ochorenia, teda krvných lipidov a kontrola krvného tlaku.

Z oftalmologického hľadiska je klasickým prvkom liečby **laserová koagulácia sieťnice**, ktorá bola zavedená do liečebného spektra v roku 1950. Koaguláciou sa inaktivujú jednak zóny, ktoré by mohli produkovať vaskulárny endotelialný rastový faktor, miesta s masívnym presakovaním – netesnými cievnyimi stenami, prípadne sa aplikuje tzv. panretinálna laserfotokoagulácia. Pri nej sa aplikuje na perifériu sieťnice v niekoľkých sedeniach až do 1 800 zásahov s cieľom koagulovať perifériu sieťnice a presmerovať tak krvný tok do najdôležitejšej časti sieťnice – do makuly.

Podávanie kalcium dobezilátu neprinieslo jednoznačné výsledky účinnosti. V poslednom období dokonca bola efektivita liečby spochybňovaná.

Niekoľko ostatných rokov boli publikované práce popisujúce účinnosť p. o. podávania **benfotiamínu**. Vo viacerých prácach bolo demonštrované, že **benfotiamín**, v lipidoch rozpustný prekursor **thiaminu**, môže významne ovplyvniť rozvoj a progresiu zmien

v zmysle diabetickej retinopatie prostredníctvom blokády troch hlavných patologických mechanizmov poškodenia hyperglykémiou. Benfotiamín tiež normalizuje aktivitu proteín kinázy C (PKC) (6) a predchádza aktivácii NF-κB v sieťniciach diabetikov. Prídavne benfotiamín koriguje nevyváženosť v polyolovej ceste znižovaním aktivity aldózo reduktázy, znižovaním koncentrácie sorbitolu a intracelulárnej glukózy. Tak chráni endotelové bunky pred poškodením, ktoré spôsobuje hyperglykémia. Odporúčaná účinná denná dávka je 450 až 600 mg.

V prípade pokročilej retinopatie s proliferáciou a recidivujúcimi hemorágiami do sklovca je možné robiť tzv. **pars plana vitrektómiu**, čo je určitá forma endoskopickej chirurgie. Do oka sa tromi sklerotómiami zavádza infúzný roztok, zdroj studeného svetla a vlastný nástroj. V princípe ide o mikrogilotínu, ktorá nasáva a seká. Tak sa odstraňujú sklovcové hemorágie, proliferácie väziva a sklovcové neovaskularizácie.

doc. MUDr. Vladimír Mális, CSc.

Očná klinika JLF UK a MFN
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: malis@jfm.uniba.sk

Literatúra

1. Jakub V, Reitbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res* 2004; Vol. 53: 131–142.
2. Barile GR, Pachydyki SI, Tari SR, Lee SF, Donmoyer CM, Ma W, Rong LL, Buciarelli LG, Wendt T, Hörig H, Hudson BI, Qu W, Weinberg AD, Yan SF, Schmidt AM. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; Vol 46: 2916–2924.
3. Kawasaki S, Hasegawa O, Satoh S, Saito T, Ishio H, Fukushima H, Kato S, Yamashita H, Terauchi Y, Sekihara H. Development and progression of retinopathy after inpatient management of diabetes. *Internal Medicine* 2006; 45: 1267–1271.
4. Hammes P H, Du X, Edelstein D, Taquchi T, Matsumura T, Ju Q, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bregfeld R, Giardino T, Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003; 9 (3): 294–299.
5. Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34 (2): 47–50.
6. Berrone E, Solimine C, Ape AU, Porta M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cell cultured in high glucose. *J Biol Chem* 2006; 281: 9307–9313.
7. Ascher E, Gade P V, Hingorani A, Puthukkeril S, Kailakuri S, Scheinman M, Jacob T. Thiamine reverses hyperglycemia-induced dysfunction in cultured endothelial cells. *Surgery* 2001; 130 (5): 851–858.
8. Guan K, Hudson C, Wong T, Kisilevsky M, Nrusimhadevara RK, Lam WC, Mandelcorn M, Devenyi RG, Flanagan JG. Retinal hemodynamics in early diabetic macular edema. *Diabetes* 2006; 55: 813–818.
9. Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Götting C, Kleesiek K, Mueller-Roesel M, Koschinsky T, Uribarri J, Vlassara H, Tschoepe D. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2006; 29: 2064–2071.
10. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, Kester M, Kimball SR, Krady JK, LaNoue KF, Nobury CC, Quinn PG, Sandrasegarane L, Simpson IA, for the JDRF Diabetic Retinopathy Center Group: Diabetic retinopathy. *Diabetes* 2006; 55: 2401–2411.
11. Du X, Matsumura T, Edlstein D, Rosetti L, Zsengeller Z, Szabó, Brownlee M. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003; 112 (7) 1049–1057.
12. Karachalias N, Babaei-Jadidi R, Kupich C, Ahmed N, Thornalley PJ. High-dose thiamine therapy counters dyslipidemia and advanced glycation of plasma protein in streptozotocin – induced diabetic rats. *Annals N Y Acad Sci* 2005; 1043: 777–783.
13. Lin L. RAGE on the toll road? Cellular and Molecular Immunol 2006; 3 (5): 351–358.
14. Obrosova IG, Minchenko AG, Vasupuram R, White L, Abatan OI, Kumagai AK, Frank RN, Stevens MJ. Aldose reductase inhibitor fidarestat prevents retinal oxidative stress and vascular endothelial growth factor overexpression in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes* 2003; 52: 864–871.
15. PKC-DRS2 Group, Aiello LP, Davis MD, Girach A, Kies KA, Milton RC, Sheetz M J, Vignati L, Zhi XE. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patient with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113 (12): 2221–2230.
16. Pomero F, Molinar Min A, La Selva M, Allione A, Molinari GM, Porta M. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose. *Acta Diabetol* 2001; 38 (3): 135–138.
17. Stracke H, Hammes HP, Werkmann D, Mayarakus K, Bitsch I, Netzel M, Geyer J, Kopcke W, Sauerland C, Bretzel RG, Federlin KF. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (6): 330–336.
18. Zamagishi S, Takeuchi M. Inhibition of protein kinase C might be harmful to diabetic retinopathy. *Med Hypotheses* 2004; 63 (1): 135–137.
19. Zhang JZ, Gao L, Widness M, Xi X, Kern TS: Captopril inhibits glucose accumulation in retinal cell in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44: 4001–4005.
20. Zheng L, Szabó C, Kern TS. Poly(ADP-Ribose) polymerase is involved in the development of diabetic retinopathy via regulation of nuclear factor-κB. *Diabetes* 2004; 53: 2690–2697.