

Η αύξηση του ινωδογόνου του πλάσματος παράγων κινδύνου στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια (ΔΜΙΑ)

Περίληψη

Γ. Σκαραγκάς
Ε. Ρεπαντά
Κ. Ζαφειρίου
Ε. Σπυροπούλου
Ν. Παπάζογλου
Δ. Χατσέρας
Ν. Γκότσης

Με σκοπό τη μελέτη των επιπέδων του ινωδογόνου του πλάσματος στη ΔΜΙΑ μετρήσαμε το ινωδογόνο σε 75 διαβητικούς χωρίς ΔΜΙΑ, σε 58 διαβητικούς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ), σε 38 διαβητικούς με διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝΦ), σε 24 διαβητικούς με διαβητική νευροπάθεια (ΔΝΕΥ) και σε 100 υγιείς. Τα επίπεδα του ινωδογόνου βρέθηκαν: 1) στην ομάδα των υγιών $\bar{x} = 245,42 \pm 34,54$ SD (mg/dl), 2) στην ομάδα χωρίς ΔΜΙΑ $\bar{x} = 311,87 \pm 37,40$ SD, με στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σχέση με τους υγιείς ($p < 0,001$, $t = 12,15$) και 3) στην ομάδα με ΔΜΙΑ α) στους διαβητικούς με ΔΑ $\bar{x} = 368,34 \pm 37,36$ SD ($p < 0,001$, $t = 20,92$ για 100 Vs 58 και $t = 8,64$ για 75 Vs 58), β) στους διαβητικούς με ΔΝΦ $\bar{x} = 373,05 \pm 27,93$ ($p < 0,001$, $t = 20,37$ για 100 Vs 38 και $t = 8,89$ για 75 Vs 38) και γ) στους διαβητικούς με ΔΝΕΥ $\bar{x} = 391,70 \pm 35,76$ SD ($p < 0,001$, $t = 18,50$ για 100 Vs 24 και $t = 9,10$ για 75 Vs 24). Τα επίπεδα του ινωδογόνου του πλάσματος είναι αυξημένα στους διαβητικούς με ΔΜΙΑ. Το αυξημένο ινωδογόνο αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κινδύνου στους ασθενείς με ΔΜΙΑ.

Η υπεργλυκαιμία φαίνεται να είναι ένας σημαντικός επιτρεπτικός παράγων για την ανάπτυξη της ΔΜΙΑ^{1,4}. Όμως οι διαταραχές των επιπέδων της γλυκόζης από μόνες τους δεν οδηγούν αναγκαστικά στην ΔΜΙΑ. Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί, μεταξύ των οποίων παράγοντες της αιμόστασης, αιμοδυναμικοί και αιμορρολογικοί των οποίων η μελέτη θα βοηθήσει στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της μικροαγγειακής βλάβης, η οποία παραμένει ακόμη εν πολλοίς αδιευκρίνιστη και αντιφατική.

Το ινωδογόνο είναι μια πολυσύνθετη γλυκοπρωτεΐνη με MW 340.000 daltons και συντίθεται από 3 ζεύγη πεπτιδικών αλυσεων Αα, Ββ, γγ. Η ενοχοποίησή του όσον αφορά στη νόσο των αγγείων προκύπτει από τις πολλαπλές ιδιότητες του μορίου του που αφορούν στον πηκτικό μηχανισμό ως κεντρικής πηκτικής πρωτεΐνης, στην αύξηση της γλοιότητας του αίματος, στον σχηματισμό δικτύου, στην συσσώρευση αιμοπεταλίων και ερυθρών και στην ινωδολυση.

Παθολογική Κλινική του
Αιματολογικό Εργαστήριο
Γ.Ν. Θεσσαλονίκης
«Ο Άγιος Παύλος»
Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Δημοκριτείου Πανεπιστημίου

Μετά την αναγνώριση του ινωδογόνου ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου, πέρα από τους κλασσικούς παράγοντες για το έμφραγμα του μυοκαρδίου από τη μελέτη Northwick Park Heart Study⁶, πολλές προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα υψηλά επίπεδα του ινωδογόνου αποτελούν παράγοντα κινδύνου όσον αφορά τόσο στη καρδιακή νόσο⁷⁻¹¹, όσο και στη νόσο των αγγείων του εγκεφάλου^{7,12}.

Η αγγειακή νόσος στον διαβήτη αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες αιτίες των χρόνιων επιπλοκών και την πρώτη αιτία για πρόωμη νοσηρότητα και θνητότητα. Έχει προταθεί ότι μια υπερπηκτική κατάσταση μπορεί να συνεισφέρει στην παθογένεια της αγγειακής νόσου¹³. Από τους ποικίλους αιματολογικούς παράγοντες μικρή σημασία δόθηκε στα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου. Κυρίως υπάρχουν μελέτες που αφορούν στη διαβητική μακροαγγειοπάθεια¹⁴⁻¹⁷, ενώ η βιβλιογραφία είναι πολύ μικρή και αποσπασματική όσον αφορά στην ΔΜΙΑ^{18,19}. Στην εργασία αυτή εξετάσαμε την σχέση του ινωδογόνου του πλάσματος σε διαβητικούς ασθενείς με και χωρίς ΔΜΙΑ.

Υλικό και μέθοδοι

Μελετήθηκαν τα επίπεδα του ινωδογόνου του πλάσματος 1) σε 75 διαβητικούς χωρίς ΔΜΙΑ (29 άνδρες και 46 γυναίκες), ηλικίας 20-60 ετών ($\bar{x} = 43,48 \pm 12,71$ SD), από τους οποίους οι 35 ήταν IDDM διαβητικοί (13 άνδρες και 22 γυναίκες) και οι 40 NIDDM διαβητικοί (16 άνδρες και 24 γυναίκες). Η μέση διάρκεια νόσου ήταν $\bar{x} = 4,63 \pm 2,91$ SD, ο δείκτης σωματικής μάζας (BMI) ήταν $\bar{x} = 23,86 \pm 1,82$ SD και η μέση τιμή της HbA_{1c} ήταν $\bar{x} = 8,39 \pm 0,47$ SD. 2) σε 58 διαβητικούς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) (25 άνδρες και 33 γυναίκες), ηλικίας 24-60

ετών ($\bar{x} = 47,98 \pm 10,52$ SD), από τους οποίους οι 26 ήταν IDDM διαβητικοί (12 άνδρες και 14 γυναίκες) και οι 32 ήταν NIDDM διαβητικοί (13 άνδρες και 19 γυναίκες). Η διάρκεια νόσου ήταν $\bar{x} = 12,06 \pm 3,14$ SD, ο BMI ήταν $\bar{x} = 25,13 \pm 2,93$ SD και η HbA_{1c} ήταν $\bar{x} = 9,19 \pm 0,42$ SD. 3) σε 38 διαβητικούς με διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝΦ) (16 άνδρες και 22 γυναίκες) ηλικίας 19-60 ετών ($\bar{x} = 44,39 \pm 13,76$ SD), από τους οποίους οι 21 ήταν IDDM διαβητικοί (9 άνδρες και 12 γυναίκες) και οι 17 ήταν NIDDM (7 άνδρες και 10 γυναίκες). Η διάρκεια νόσου ήταν $\bar{x} = 10,97 \pm 2,97$ SD, ο BMI ήταν $\bar{x} = 24,95 \pm 2,24$ SD και η HbA_{1c} ήταν $\bar{x} = 8,90 \pm 0,87$ SD. 4) σε 24 διαβητικούς με διαβητική νευροπάθεια (ΔΝΕΥ) (13 άνδρες και 11 γυναίκες) ηλικίας 25-61 ετών ($\bar{x} = 48,50 \pm 10,23$ SD), από τους οποίους οι 10 ήταν IDDM διαβητικοί (6 άνδρες και 4 γυναίκες) και οι 14 ήταν NIDDM διαβητικοί (7 άνδρες και 7 γυναίκες). Η διάρκεια της νόσου ήταν $\bar{x} = 8,17 \pm 3,28$ SD ο BMI ήταν $\bar{x} = 24,68 \pm 1,95$ SD και η HbA_{1c} ήταν $\bar{x} = 8,78 \pm 0,99$ SD. 5) σε 100 υγιείς που απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου (προσωπικό του νοσοκομείου σπουδαστές, γιατροί, νοσηλευτικό και διοικητικό προσωπικό) (46 άνδρες και 54 γυναίκες) ηλικίας 20-60 ετών ($\bar{x} = 44,49 \pm 11,36$ SD), χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ατομικό ή οικογενειακό, με φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος²⁰ και BMI $\bar{x} = 23,27 \pm 4,80$ SD. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 1.

Η ΔΑ τεκμηριώθηκε με τη βοήθεια της CR4-45NM Non-Mydriatic Retinal Camera με την οποία ελήφθησαν έγχρωμες φωτογραφίες του βυθού^{21,22}.

Η ΔΝΦ τεκμηριώθηκε με την παρουσία κλινικής λευκωματουρίας ή μικρολευκωματινουρίας με νεφρομετρία, ενώ για την τεκμηρίωση της

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Ομάδα	Φύλο Α/Γ	Ηλικία έτη	IDDM/ NIDDM	BMI Kg.m ²	Διάρκεια νόσου έτη
1. Υγιείς	46/54	44,49 ± 11,36	-	23,27 ± 4,80	-
2. Χωρίς ΔΜΙΑ	29/46	43,49 ± 12,70	35/40	23,86 ± 1,82	4,63 ± 2,91
3. ΔΑ	25/33	47,98 ± 10,52	26/32	25,13 ± 2,93	12,06 ± 3,14
4. ΔΝΦ	16/22	44,39 ± 13,76	21/17	24,95 ± 2,24	10,97 ± 2,97
5. ΔΝΕΥ	13/11	48,50 ± 10,23	10/14	24,68 ± 1,95	8,17 ± 3,28

ΔΝΕΥ χρησιμοποιήθηκαν κριτήρια της Ομάδας μελέτης της νευροπάθειας της Ευρωπαϊκής Διαβητολογικής Εταιρείας^{23,24}.

Ο προσδιορισμός της HbA_{1c} έγινε με τη χρωματογραφική μέθοδο ανταλλαγής ιόντων σε στήλες και ο προσδιορισμός του ινωδογόνου του πλάσματος έγινε με τη βοήθεια αυτόματου μηχανήματος COAG-AMATE XC (Organon Technika).

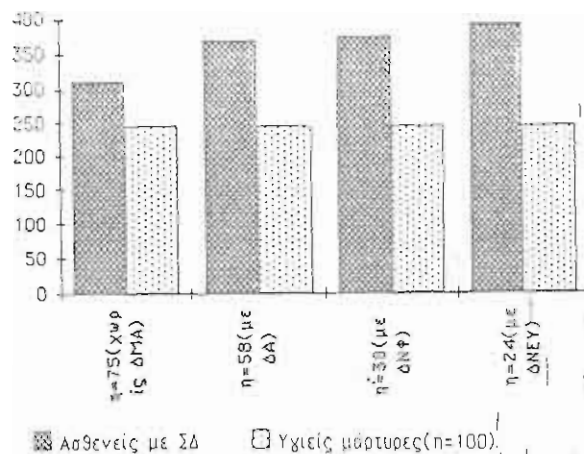
Στα αποτελέσματα υπολογίσθηκε η μέση τιμή, η σταθερή απόκλιση και έγινε στατιστική ανάλυση δεδομένων με τη δοκιμασία του t-επιστάτ για ζεύγη τιμών μέσα από τη χρήση του στατιστικού πακέτου STSC (Statgraphics).

Αποτελέσματα

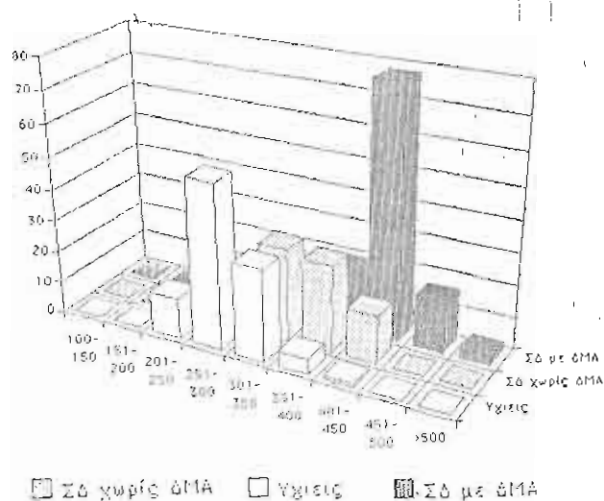
Τα αποτελέσματα των επιπέδων του ινωδογόνου του πλάσματος στις διάφορες ομάδες ασθενών φαίνονται στον πίνακα 2. Έτσι τα επίπεδα του ινωδογόνου βρέθηκαν: 1) στην ομάδα των υγιών $\bar{x} = 245,42 \pm 34,54$ SD (mg/dl), 2) στην ομάδα χωρίς ΔΜΙΑ $\bar{x} = 311,87 \pm 37,40$ SD με στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σχέση με τους υγιείς ($p < 0,001$, $t = 12,15$) και 3) στην ομάδα με ΔΜΙΑ, α) στους διαβητικούς με ΔΑ $\bar{x} = 368,34 \pm 37,36$ SD ($p < 0,001$, $t = 20,92$ για 100 Vs58 και $t = 8,64$ για 75Vs58), β) στους διαβητικούς με ΔΝΦ ($\bar{x} = 373,05 \pm 27,93$ ($p < 0,001$, $t = 20,37$ για 100Vs38 και $t = 8,89$ για 75Vs38) και γ) στους διαβητικούς με ΔΝΕΥ $\bar{x} = 391,70 \pm 35,75$ SD ($p < 0,001$, $t = 18,50$ για 100Vs24 και $t = 9,10$ για 75Vs24). Υπάρχει δηλαδή στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα του ινωδογόνου του πλάσματος σε σχέση με την ομάδα των υγιών, τόσο στην ομάδα των διαβητικών χωρίς ΔΜΙΑ, όσο και στις ομάδες των διαβητικών με ΔΜΙΑ και μάλιστα σημαντικά μεγαλύτερη. Παραστατικά τα αποτελέσματα των επιπέδων του ινωδογόνου φαίνονται στα σχήματα 1-3.

Πίνακας 2. Επίπεδα ινωδογόνου (mg/dl)

1. Υγιείς	$\bar{x} = 245.42 \pm 34.54$ SD
2. Χωρίς ΔΜΙΑ	$\bar{x} = 311.87 \pm 37.40$ SD
3. ΔΑ	$\bar{x} = 368.34 \pm 37.36$ SD
4. ΔΝΦ	$\bar{x} = 373.05 \pm 27.93$ SD
5. ΔΝΕΥ	$\bar{x} = 391.70 \pm 35.76$ SD



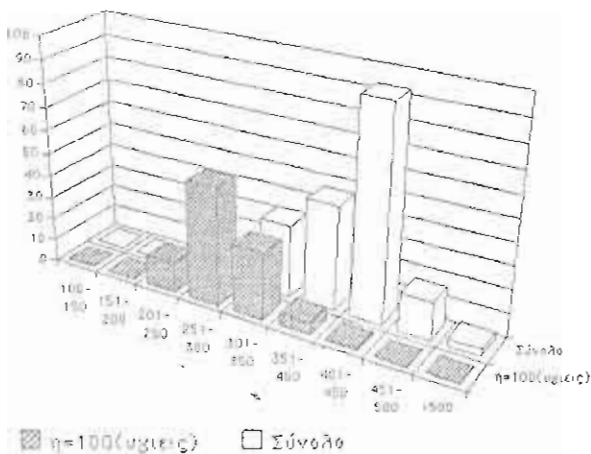
Σχήμα 1. Σύγκριση επιπέδων ινωδογόνου υγιών με διαβητικούς ασθενείς.



Σχήμα 2

Συζήτηση

Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν τα επίπεδα του ινωδογόνου του πλάσματος σε σχέση με τη ΔΜΙΑ. Ένας κάποιος ρόλος του ινωδογόνου στην παθοφυσιολογία της διαβητικής αγγειοπάθειας έχει προταθεί σε αρκετές εργασίες που είχαν διάφορες μορφές όπως α) αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου¹⁴⁻¹⁷, β) μειωμένη ινωδόλυση^{17,25-27}, γ) αυξημένα προϊόντα διασπάσεως ινικής²⁸, δ) αναστολή της δραστηριότητας της ΑΤΙΙΙ εξ αιτίας μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης²⁹ και ε) μειωμένη επιβίωση του ινωδογόνου^{28,30}, εργασίες που αφο-



Σχ. 3. Επίπεδα ινωδογόνου υγρών μαρτύρων με το σύνολο των διαβητικών ασθενών.

ρών κυρίως στη διαβητική μακροαγγειοπάθεια. Για την ΔΜΙΑ η διεθνής βιβλιογραφία είναι φτωχή ενώ η ελληνική ανύπαρκτη³¹.

Τα αποτελέσματα στην εργασία μας δείχνουν ότι υπάρχουν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στον διαβήτη και ακόμη υψηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με ΔΜΙΑ και είναι σύμφωνα με τις υπάρχουσες εργασίες στη διεθνή βιβλιογραφία^{18,19,32}. Έχουν αναφερθεί προοδευτικά αυξανόμενα επίπεδα ινωδογόνου με την αύξηση της βαρύτητας της πρωτεϊνουρίας³².

Αφού λοιπόν τα υψηλά επίπεδα του ινωδογόνου είναι γεγονός στη ΔΜΙΑ μένει να αναγνωρισθεί ο ρόλος τους στην παθοφυσιολογία της. Έτσι μπορούν να γίνουν μερικές υποθέσεις οι οποίες είναι τεκμηριωμένες στη διεθνή βιβλιογραφία: 1) το ινωδογόνο προάγει ένα υπερπηκτικό status ευνοώντας την εναπόθεση θρόμβων και επιηρεάζοντας καθοριστικά την ρεολογία του αίματος^{6,7,33}, 2) το ινωδογόνο διευκολύνει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων πάνω σε προσκολλητικές επιφάνειες ενώ παράλληλα αποτελεί απαραίτητο συμπυκνωμένο για την συσσώρευση τους αφού συνδέεται με τον GPIIb-IIIa ειδικούς υποδοχείς των αιμοπεταλίων³⁴, 3) υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που δείχνουν ότι το ινωδογόνο και οι μεταβολίτες του προκαλούν βλάβη και δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου³⁵, 4) η αύξηση του ινωδογόνου προκαλεί αύξηση της γλοιότητας που σχετίζεται με ΔΛ³⁶⁻⁴⁰, με ΔΝΦ^{32,41,42} και μερικώς με ΔΝΕΥ⁴³, 5) η αύξηση του ινωδογόνου προκαλεί αύξηση της συσσώρευσης των ερυθρών και έχει σχέση με ΔΝΕΥ⁴² και 6) υπάρχουν δια-

ταραχές στην ινωδόλυση που ενέχονται στην παθογένεια της ΔΜΙΑ^{44,45}.

Συμπερασματικά τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου του πλάσματος μπορεί να αποτελούν έναν ενδιαφέροντα παράγοντα στη παθογένεια της ΔΜΙΑ και ένα προγνωστικό δείκτη. Μελέτες στο μέλλον για τη παθογένεια της αγγειακής νόσου στον διαβήτη θα μπορέσουν να αναδείξουν το ρόλο του ινωδογόνου ανάμεσα σε άλλους γνωστούς παράγοντες και να βοηθήσουν στη θεραπεία της.

Summary

Skaragkas G, Repanta H, Zafiriu K, Spyropoulou E, Papazoglou N, Hatseras D, Gotsis N. Increased fibrinogen concentration as risk factor in diabetic microangiopathy. *Hellen Diabetol Chron* 1993; 6: 128-133.

In order to study the levels of fibrinogen in diabetic microangiopathy, we counted the fibrinogen in 75 diabetic patients with out microangiopathy, in 58 diabetic patients with retinopathy, in 38 diabetic patients with neuropathy and in 100 healthy people. Fibrinogen concentrations were found increased in all groups of diabetic patients. These raised fibrinogen concentrations are identified as a predictive and risk factor in diabetic patients with diabetic microangiopathy.

Βιβλιογραφία

1. Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K, Lauritzen T, et al. Diabetic control and microvascular complications: the near normoglycaemic experience. *Diabetologia* 1986; 29: 677-684.
2. Testa MA, Paklin JE, Sherwin RS, et al. Clinical predictors of retinopathy and its progression in patients with type 1 diabetes during CSII or conventional insulin treatment. *Diabetes* 1985; 34 (Suppl 3): 61-69.
3. Tchobrovsky G. Relations of diabetic control to development of microvascular complications. *Diabetologia* 1978; 15: 143-155.
4. Young RJ, Ainslie-Tynte CCA, Martyn CN, et al. Progression of subclinical polyneuropathy in young patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes: association with glycaemic control and microangiopathy (microvascular complications). *Diabetologia* 1986; 29: 156-163.
5. Williams WJ. Biochemistry of plasma coagulation factors. In *Hematology* Williams WJ, Beiler F, Ersvov AJ, Lichtman MA. 3rd Ed 1986: 1202-1221.
6. Mendel JW, North ERS, Chkrabarti T, et al. Haemostatic

- function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; ii: 1050-1054.
7. *Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengsten K, et al.* Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-504.
 8. *Meade JW, Mellows S, Brozovic M, et al.* Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park heart study. *Lancet* 1986; 2: 533-537.
 9. *Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al.* Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA* 1987; 258: 1183-86.
 10. *Baleisen L, Schuster H, Assmann G, et al.* Coagulation factors and the progress of coronary heart disease. *Lancet* 1987; i: 462.
 11. *Yarnell JWG, Baker JA, Sneenam PM.* Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 1991; 83: 836-843.
 12. *Qizilbash N, Jones L, Warlow C, et al.* Fibrinogen, and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Brit Med J* 1991; 303: 605-609.
 13. *Bang JD, Sirema JJ.* Diabetes mellitus, vascular disease and thrombosis. *Clin Hematol* 1986; 15: 465-592.
 14. *Mayne EE, Bridges JN, Weaver JA.* Platelet adhesiveness plasma fibrinogen and a factor VIII levels in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1970; 6: 436-470.
 15. *Wardle EN, Piercy DA, Anderson J.* Some chemical indices of diabetic vascular disease. *Postgrad Med J* 1973; 49: 1-9.
 16. *Mc Millan DF.* Physical factors in the development of atherosclerosis in diabetes. *Diabetes* 1981; 30(Suppl 2): 97-104.
 17. *Schneider SH, Kim HC, Khachaturian AK, et al.* Impaired fibrinolytic response to exercise in type II diabetes effects of exercise and physical training. *Metabolism* 1988; 37: 924-929.
 18. *Coller BS, Frank RN, Milton RC, et al.* Plasma cofactors of platelet function: correlation with diabetic retinopathy and hemoglobin A1c-c: studies in diabetic patients and normal persons. *Ann Intern Med* 1978; 88: 311-316.
 19. *Davis TME, Moore JC, Turner RC.* Plasma fibronectin, factor VIII-related antigen and fibrinogen concentrations and diabetic retinopathy. *Diabetes and Metabolism* 1985; 11: 147-151.
 20. *Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group.* Geneva Switzerland, 1985 (WHO Technical Report Series, No 727).
 21. *Workshop on diabetic Retinopathy.* Oct 1990 London.
 22. *Diabetic Retinopathy Study Research Group Report 7.* A modification of the Airly House Classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21: 219-226.
 23. *Valk GD, Nanta JJP, Strijers RLM, Bertelsmann FW.* Clinical examination versus neurophysiological examination in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine* 1992; 9: 716-721.
 24. *Βίβας Α, Μανίης Χ, Boulton AJM.* Διαβητική νευροπάθεια. Η άποψη του διαβητολόγου. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1992; 5: 1-8.
 25. *Ganda OP.* Pathogenesis of macrovascular disease (including the influence of lipids). In *Joslin's Diabetes Mellitus* 12th ed Marble A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb AR, Soeldner JS Eds Philadelphia, PA, Lea and Febiger 1985: 158-184.
 26. *Jones RL, Peterson CM.* The fluid phase of coagulation and accelerated atherosclerosis of diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30 (Suppl 2): 33-38.
 27. *Hornsby WG, Boggs KA, Lyons TJ, et al.* Hemostatic alterations with exercise conditioning in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 87-92.
 28. *Jones RL.* Fibrinopeptide-A in diabetes mellitus: Relation to levels of blood glucose, fibrinogen disappearance and hemodynamic changes. *Diabetes* 1985; 34: 836-843.
 29. *Brownlee M, Vlassara H, Cerami A.* Inhibition of heparin-catalyzed human antithrombin III activity of nonenzymatic glycosylation: possible role in fibrin deposition in diabetes. *Diabetes* 1984; 33: 523-535.
 30. *Jones RL, Peterson CM.* Reduced fibrinogen survival in diabetes mellitus: a reversible phenomenon. *J Clin Invest* 1979; 63: 485-493.
 31. *Παπάρογλου Ν, Σκόρμικας Γ, Σκαρτσά Ε, κ.ά.* Επίδραση των διγλυκανιδών επί του επιπέδου του ινωδογόνου πλάσματος σε διαβητικούς αρρώστους. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1989; 2: 159-162.
 32. *Jensen T, Stender S, Deckert T.* Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type I (insulin-dependent) diabetic patients with increased urinary albumine. *Diabetologia* 1988; 31: 142-145.
 33. *Ernst L.* Fibrinogen an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med* 1990; 277: 365-372.
 34. *Colman RW.* Platelet receptors. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1990; 4: 27-42.
 35. *Cook MS, Ubben D.* Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci* 1990; ii: 444-451.
 36. *Lowe GDO, Ghafour IM, Belch JFF et al.* Increased blood viscosity in diabetic proliferative retinopathy. *Diabetes Res* 1986; 3: 67-70.
 37. *Doon PYW, Dorman TL, Orde-Peckar C, et al.* Blood viscosity, glycaemic control and retinopathy in insulin-dependent diabetes. *Clin Sci* 1982; 63: 211-216.
 38. *Hoare EM, Barnes AJ, Dormandy JA.* Abnormal blood viscosity in diabetes mellitus and retinopathy. *Biorheology* 1976; 13: 21-25.
 39. *Dintenfass L.* Blood viscosity factors in severe nondiabetic and diabetic retinopathy. *Biorheology* 1977; 14: 151-157.
 40. *Barnes AJ, Oughton J, Kohner EM.* Blood rheology and the progression of diabetic retinopathy: a prospective study (abstract). *Clin Hemorheol* 1987; 7: 460.
 41. *Hill MA, Court JM, Mitchell GM.* Blood rheology and microalbuminuria in type I diabetes mellitus. *Lancet*

- 1982; ii (letter): 985.
42. *Simpson LO*. Intrinsic stiffening of red blood cells as the fundamental cause of diabetic nephropathy and microangiopathy. *Nephron* 1985; 439: 344-351.
43. *Simpson LO*. Altered blood rheology in the pathogenesis of diabetic and other neuropathies. *Muscle and Nerve* 1988; 11: 725-744.
44. *Gough SCL, Grant PJ*. The fibrinolytic system in diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1991; 8: 898-905.
45. *Banerjee RN, Sahni AL, Kumar V*. Fibrinocoagulopathy in maturity onset diabetes mellitus and atherosclerosis. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica* 1973; 30: 123-125.

Λέξεις κλειδιά

Ινωδογόνο

Διαβητική μικροαγγειοπάθεια

Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Διαβητική νεφροπάθεια

Διαβητική νευροπάθεια

Key words

Fibrinogen

Diabetic microangiopathy

Diabetic retinopathy

Diabetic nephropathy

Diabetic neuropathy