

Ινωδογόνο σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 Αναφορά και στα ευρήματα της μελέτης Eurodiab

Περίληψη

Ν. Παπάζογλου
Γ. Σκαραγκάς
Χ. Μανές
Σ. Γκουτκίδου
Γ. Τζατζάγου
Δ. Καραγιάννης
Δ. Κουγιουμτζόγλου

Υπάρχουν προηγούμενες μελέτες που τονίζουν το ρόλο του ινωδογόνου στη διαβητική μακροαγγειοπάθεια. Στα πλαίσια της Eurodiab IDDM Complications Study ερευνήθηκε η σχέση των επιπέδων του ινωδογόνου με άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε διαβητικούς τύπου 1. Μελετήθηκαν 48 διαβητικοί τύπου 1 (22 άνδρες, 26 γυναίκες) μέσης ηλικίας $31,08 \pm 9,58$ έτη, με μέση διάρκεια νόσου $12,35 \pm 6,61$ έτη και μέση τιμή HbA^{1c} $9,5 \pm 2,03\%$. Δεν διαπιστώθηκε στατιστική σημαντική διαφορά στα επίπεδα του ινωδογόνου (g/l) μεταξύ των ατόμων με α) αυξημένη αρτηριακή πίεση >140 mmHg και όσων είχαν <140 mmHg ($3,79 \pm 1,17$ προς $3,62 \pm 0,99$, $p = NS$), β) με διαστολική αρτηριακή πίεση >90 mmHg και ≤ 85 mmHg ($3,71 \pm 0,84$ προς $3,8 \pm 0,92$, $p = NS$). Τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν αυξημένα σε ασθενείς με χοληστερίνη >250 mg% σε σύγκριση με όσους είχαν τιμές <200 mg% ($4,157 \pm 1,011$ προς $2,454 \pm 0,869$, $p = 0,05$), σε ασθενείς με τριγλυκερίδια ορού ≥ 200 mg% σε σύγκριση με όσους είχαν τιμές <150 mg% ($4,8 \pm 0,575$ προς $3 < 0,824$). Ασθενείς με μικρολευκωματινουρία εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου σε σύγκριση με όσους είχαν φυσιολογική απέκκριση λευκωματινής ($3,96 \pm 1,01$ προς $3,53 \pm 0,78$, $p = NS$). Αντίστοιχα ευρήματα της μελέτης Eurodiab σε 2091 διαβητικούς τύπου 1 δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική θετική συσχέτιση των επιπέδων του ινωδογόνου και των τιμών των τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής υπέρτασης ($p < 0,05$). Ασθενείς με $AER > 200$ $\mu g/min$ εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές από τους νορμολευκωματινουρικούς. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν για τη σχέση του ινωδογόνου με τη μακροαγγειοπάθεια στους τύπου 1 διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο η παρούσα συσχέτιση οφείλει να διευκρινισθεί σε προοπτικές μελέτες.

Παθολογική Κλινική &
Διαβητολογικό Κέντρο
Α΄ Γενικού Νοσοκομείου
«Άγιος Πάυλος»
Θεσσαλονίκη

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) σχετίζεται άμεσα με αγγειακές επιπλοκές η παθογένεια των οποίων αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας. Έχει προταθεί ότι καταστάσεις υπερπηκτικότητας μπορούν να συνεισφέρουν στο επίπεδο της αγγειακής βλάβης. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών στο ΣΔ τύπου 1 παραμένουν

αδιευκρίνιστοι παρά το γεγονός ότι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αναπτύσσεται στην πλειονότητα των διαβητικών ασθενών¹⁻³ και η διαβητική νεφροπάθεια σε ποσοστό 30%^{3,4}.

Η διάρκεια του διαβήτη και ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος έχουν αναγνωρισθεί ως παράγοντες κινδύνου⁵. Πρόσφατα απεδείχθη ότι σε άτομα με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια η απέκκριση λευκωματίνης από τους νεφρούς (AER) αυξάνει βαθμιαία όταν η διαστολική πίεση φθάνει πάνω από 75 mmHg. Φαίνεται λοιπόν ότι μια υποομάδα διαβητικών μπορεί να έχει διαταραγμένη νεφρική αντίσταση σε μέτρια αύξηση της αρτηριακής πιέσεως και ότι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει στενή σχέση με τον κίνδυνο αυτό⁶.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο ρόλος του ινωδογόνου του πλάσματος είναι ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για το έμφραγμα του μυοκαρδίου και για την αγγειακή εγκεφαλική νόσο στον γενικό πληθυσμό⁷⁻⁹. Αν και η μικρολευκωματινουρία στον ΣΔ προδικάζει για αυξημένο καρδιαγγειακό θάνατο¹⁰⁻¹² οι σχέσεις ινωδογόνου και μικρολευκωματινουρίας έχουν μελετηθεί σε μικρό αριθμό διαβητικών^{13,14}. Η πολύπλοκη σχέση μεταξύ ινωδογόνου πλάσματος, τρόπου ζωής και των λιπιδίων έχουν αναγνωρισθεί σε πληθυσμιακές μελέτες. Όμως αυτές περιείχαν μικρό μόνο αριθμό IDDM ασθενών¹⁵⁻¹⁸.

Το ινωδογόνο είναι μια πολυσύνθετη γλυκοπρωτεΐνη με μεγάλο μοριακό βάρος. Η ενοχοποίησή του στη νόσο των αγγείων προκύπτει από τις πολλαπλές ιδιότητες του μορίου του που αφορούν στον ηλεκτρικό μηχανισμό ως κεντρικής ηλεκτρικής πρωτεΐνης, στην αύξηση της γλοιότητας του αίματος, στον σχηματισμό δικτύου, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ερυθρών και στην ινωδύωση.

Η Eurodiab IDDM Complications Study αποτελεί μια μεγάλη πολυκεντρική cross-sectional μελέτη τυχαίως επιλεγμένων IDDM ασθενών που παρακολουθούνται σε 31 διαβητολογικά κέντρα σε 16 Ευρωπαϊκές χώρες. Στη μελέτη αυτή έλαβε μέρος το διαβητολογικό μας κέντρο από τη Βόρεια Ελλάδα. Εκτιμήθηκε η επίπτωση και η βαρύτητα των επιπλοκών και εξετάστηκαν οι ειδικές σχέσεις ανάμεσα σε θεωρητικούς παράγοντες κινδύνου¹⁹.

Κάθε κέντρο συγκέντρωσε ένα τυχαίο δείγμα όλων των IDDM ασθενών που παρακολουθούντο σε ένα ημερολογιακό έτος. Ο IDDM καθορίστηκε ως εμφάνιση πριν από τα 36 χρόνια

της ηλικίας με συνεχή ινσουλινοθεραπεία, η οποία ξεκίνησε σε λιγότερο από ένα χρόνο από τη διάγνωση. Από τον αρχικό αριθμό ασθενών (3.250) το ινωδογόνο μετρήθηκε μόνο στα 64% (2.091 ασθενείς).

Το δικό μας κέντρο συμμετείχε με 48 ασθενείς (22 άνδρες, 26 γυναίκες) με μέση ηλικία 31.08 ± 9.57 έτη, μέση διάρκεια νόσου 12.35 ± 6.61 έτη και μέση τιμή HbA_{1c} $9.5 \pm 2.03\%$.

Η απέκκριση της λευκωματίνης (AER) εκτιμήθηκε από δείγμα ούρων 24 ωρών, μετά από αποκλεισμό ουρολιμώξεως, με ανοσοθολομετρική μέθοδο. Η μικρολευκωματινουρία καθορίστηκε για AER < 20-200 μg/min. Η HbA_{1c} μετρήθηκε με τη χρήση μονοκλωνικού αντιHbA_{1c}. Το ινωδογόνο μετρήθηκε σε δείγμα νεπού αίματος σε πλάσμα σε κιτρικό διάλυμα. Τα πλάσματα διατηρήθηκαν σε θερμοκρασία -20°C. Μετρήθηκαν επίσης η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL-χοληστερόλη με ενζυμικές μεθόδους και εκτιμήθηκε η LDL-χοληστερόλη. Όλες οι εργαστηριακές μετρήσεις έγιναν κεντρικά σε εργαστήριο του Λονδίνου.

Η παρουσία καρδιαγγειακής νόσου εκτιμήθηκε από το κλινικό ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίου by pass και ΗΚΓγραφήματος 12 απαγωγών κωδικοποιημένο κατά Μιννεσότα²⁰. Η μέτρηση της ΑΠ έγινε με σφυγμομανόμετρο zero random μετά από ανάπαυση 5 λεπτών σε δύο μετρήσεις. Η αμφιβληστροειδοπάθεια εκτιμήθηκε από φωτογραφίες βυθού δύο οπτικών πεδίων σε κάθε οφθαλμό από έναν παρατηρητή²¹. Για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test.

Αποτελέσματα

Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας που φαίνονται στον πίνακα 1, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα ινωδογόνου (g/l) ανάμεσα στους άνδρες και στις γυναίκες (3.261 ± 1.65 vs 3.787 ± 1.097 , $p < 0.05$). Τα επίπεδα αυξάνουν σημαντικά με την ηλικία (3.47 ± 0.737 για ηλικίες ≤ 30 vs 4.022 ± 0.927 για ηλικίες < 30 $p < 0.05$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων με α) αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση (3.791 ± 1.777 για ΑΠ < 140 mmHg vs 3.634 ± 0.991 για ΑΠ > 140 mmHg, p : NS) και β) με αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση (3.927 ± 0.953 για ΔΑΠ ≤ 90 mmHg vs 3.716 ± 0.939

Πίνακας 1. Αποτελέσματα ινωδογόνου (gr/l)

		α	β
Φύλο	Άνδρες	3.261 \pm 1.165	2,90 \pm 0.17
	Γυναίκες	3.787 \pm 1.095 p: 0.059	3,43 \pm 0,37 p: 0.0001
Ηλικία	<30	3.470 \pm 0.787	3,17 \pm 0,17
	>30	4.022 \pm 0.927 p: 0.04	3,43 \pm 0,37 p: 0.05
ΣΑΠ	<140 mmHg	3.791 \pm 1.777	2,96 \pm 0.16
	>140 mmHg	3.634 \pm 0.991 p: NS	3,65 \pm 0,27 p: 0.0001
ΔΑΠ	<85 mmHg	3.716 \pm 0,939	2,98 \pm 0,22
	>85 mmHg	3.927 \pm 0.953 p: NS	3,59 \pm 0,73 p: 0.0005
ΧΟΛ	<250 mg/dl	4.157 \pm 1,01	3,51 \pm 0,23
	>250 mg/dl	3.454 \pm 0.87 p: 0,05	2,98 \pm 0,22 p: 0.0001
ΤΡΙ	<200 mg/dl	4.806 \pm 0.575	3,71 \pm 0,37
	>150 mg/dl	3.000 \pm 0.825 p < 0,05	2,89 \pm 0,29 p: 0.0001
AER (μ g/min)	<20	3.530 \pm 0.783	2,99 \pm 0,13
	20-200	3.962 \pm 1.007 p: NS	3,00 \pm 0,23 p: NS
	>200		4,32 \pm 0,41 p: 0.001
HbA1c (%)	<7,5	3.500 \pm 0,526	2,92 \pm 0,22
	>7,5	3.756 \pm 0.942 p: NS	3,61 \pm 0,24 p: 0.0001

α : αποτελέσματα δικού μας διαβ. κέντρου. β = αποτελέσματα Eurodiab

για ΔΑΠ > 90 mmHg, p: NS). Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σε σχέση με την χοληστερόλη (4.157 \pm 1.011 για χοληστερόλη >250 mg% vs 3.454 \pm 0.87 για χοληστερόλη <250, p < 0.05) και τα τριγλυκερίδια (4.806 \pm 0.575 για τριγλυκερίδια >200 mg% vs 3 \pm 0.825 για τριγλυκερίδια \leq 150 mg%, p < 0,05). Παρατηρείται μια ελάχιστη αύξηση μη στατιστικώς σημαντική σε σχέση με την μικρολευκωματινουρία (3,53 \pm 0.783 για AER < 20 μ g/min vs 3.962 \pm 1.007 για AER > 20, p: NS) και σε σχέση με την γλυκαιμική ρύθμιση (3,5 \pm 0,526 για HbA1c < 7,5% vs 3.756 \pm 0.942 για HbA1c > 7,5, p: NS).

Συζήτηση

Στη μελέτη αυτή έγινε συσχέτιση ανάμεσα σε ένα παράγοντα κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια όπως είναι το ινωδογόνο και σε παράγοντες κινδύνου της μακροαγγειοπάθειας σε διαβητικούς τύπου 1. Επίσης έγινε συσχέτιση και με την ύπαρξη η μη μικρολευκωματινουρίας, αφού έχει βρεθεί από προηγούμενες μελέτες ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο¹⁰⁻¹².

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι υπήρξε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του ινωδογόνου με παράγοντες κινδύνου για μα-

κροαγγειοπάθεια, όπως η συστολική αρτηριακή υπέρταση, η διαστολική αρτηριακή υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και η υπερτριγλυκεριδαμία. Επίσης βρέθηκε ότι το ινωδογόνο αυξάνεται με την ηλικία και ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στα δικά μας περιστατικά παρ' όλο που βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στους ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και με κακή γλυκαιμική ρύθμιση, αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων του δικού μας διαβητολογικού κέντρου σε σχέση με τα συνολικά της πανευρωπαϊκής μελέτης Eurodiab πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν τον βασικό αντικειμενικό παράγοντα διαφοράς που αποτελεί ο αριθμός των περιστατικών στην εξαγωγή των στατιστικών συμπερασμάτων. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μελέτης Eurodiab φαίνονται επίσης στον πίνακα 1. Στη μελέτη αυτή επίσης δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στους ασθενείς με μικρολευκωματινουρία, ενώ παρατηρήθηκε σε διαβητικούς με μακρολευκωματινουρία και σε ασθενείς με κακή γλυκαιμική ρύθμιση. Κανένα από τα δικά μας περιστατικά δεν εμφάνισε μακρολευκωματινουρία.

Έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ λιπιδίων και ινωδογόνου²². Αν και ο υποκείμενος μηχανισμός παραμένει άγνωστος, προτείνεται κάποιος

ρόλος των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων στη σύνθεση του ινωδογόνου στο ήπαρ²³. Έχει δε αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ ApoA₁ και ινωδογόνου σε IDDM ασθενείς²⁴. Παρά το πλήθος των παραγόντων κινδύνου δεν βρέθηκε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ ινωδογόνου και συμπτωμάτων ή με ΗΚΓγραφική απόδειξη καρδιαγγειακής νόσου σε διαβητικό πληθυσμό. Αυτό πιθανώς οφείλετο στις σχετικά μη ακριβείς μεθόδους που εφαρμόστηκαν για την εκτίμηση της παρουσίας αθηρωματώδους νόσου²⁰.

Σε προηγούμενες μελέτες απεδείχθη ότι στον IDDM εκείνοι που ανέπτυξαν κλινική πρωτεϊνουρία είχαν αυξημένο κίνδυνο για πρώιμη καρδιαγγειακή επιπλοκή^{25,26}. Στη μελέτη Eurodiab υπάρχει μια έκδηλη αλληλεπίδραση του ινωδογόνου και AER σε διαβητικούς με αμφιβληστροειδοπάθεια. Από μακρού είναι αναγνωρισμένο ότι το ινωδογόνο του πλάσματος είναι αυξημένο στον διαβήτη^{27,29}. Η σχέση όμως με τη νεφροπάθεια δεν είναι πάντα εμφανής³⁰. Το ινωδογόνο θα μπορούσε να συνεισφέρει στην ανάπτυξη νεφροπάθειας με μια ποικιλία τρόπων. Αποτελεί το υπόστρωμα για την θρομβίνη στην πήξη του αίματος και μελέτες στα ζώα έδειξαν ότι κατά την έναρξη της πήξης αυξάνει την εναπόθεση ινικής³¹. Σχετικό με αυτή την άποψη είναι το γεγονός ότι χαμηλή δόση ηπαρίνης έδειξε να μειώνει την απέκκριση λευκωματινής στους IDDM διαβητικούς³². Το ινωδογόνο επίσης είναι συμπαράγων στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η συσσώρευσή τους είναι αυξημένη από την παρουσία του αυξημένου ινωδογόνου στο πλάσμα^{33,34}. Στην παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας έχουν προταθεί η εμπλοκή των αιμοπεταλίων και της υπερπηκτικότητας^{35,36}. Μια μεταβολή στην αιμοδυναμική του σπειράματος από μακρού θεωρείται ότι έχει παθοφυσιολογικό ενδιαφέρον στη διαβητική νεφροπάθεια και ως εκ τούτου η συμμετοχή του ινωδογόνου στη γλοιότητα του αίματος μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός αυτό. Επίσης η LDL-χοληστερόλη προκαλεί μια ισοδύναμη συμμετοχή στην γλοιότητα³⁷ και τα ευρήματα δείχνουν ότι αυτή αυξάνεται στο πλάσμα διαβητικών παράλληλα και σε στενή σχέση με το ινωδογόνο. Στον IDDM διαβήτη η γλοιότητα είναι υψηλότερη στους διαβητικούς με μικροαγγειακές επιπλοκές²⁴. Απεδείχθη δε από προηγούμενη μορφολογική μελέτη στην ανθρώπινη διαβητική νεφροπάθεια η οποία δυνατόν να έχει μικροαγγειακή παθογένεση^{38,39} ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο ινωδογόνο και στην πάχυνση

της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών των νεφρών⁴⁰. Στην πανευρωπαϊκή αυτή μελέτη τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν σημαντικά αυξημένα στους διαβητικούς με νεφροπάθεια.

Αν και το ινωδογόνο αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσεως δεν αποκλείει απαραίτητα έναν παθογενετικό ρόλο στην διαβητική μικροαγγειοπάθεια. Η αλληλοσυσχέτιση του ινωδογόνου με τις παραμέτρους των λιπιδίων στη μελέτη αυτή καθώς και σε προηγούμενες μελέτες δεν έχουν συνδεθεί με αντιδραστική κατάσταση²⁹ αν και πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν μια σχέση μεταξύ των λιπιδικών παραγόντων κινδύνου των αγγείων, του ινωδογόνου και της CRP⁴¹. Έχει αναγνωρισθεί κάποιος πολυμορφισμός του ινωδογόνου (στη μοριακή γενετική ένας πολυμορφισμός στην αλληλουχία του DNA η οποία μπορεί να ανιχνευθεί στη βάση διαφορετικών σε μήκος κλασμάτων του DNA που προήλθαν από την πέψη με ειδικά περιοριστικά ένζυμα) που σχετίζεται με ποικιλία στα επίπεδα του ινωδογόνου, αν και η σημασία του δεν είναι διευκρινισμένη⁴². Καθώς όμως υπάρχει απόδειξη για γενετική προδιάθεση στην ανάπτυξη της διαβητικής νεφροπάθειας^{43,44}, είναι ενδιαφέρον να θεωρηθεί ότι αυτό μπορεί να λειτουργήσει μέσω του ινωδογόνου.

Τα ευρήματα που αναφέρθηκαν υποστηρίζουν την υπόθεση κάποιου ρόλου του ινωδογόνου στις αγγειακές επιπλοκές στον IDDM και να δημιουργεί τη βάση για μια πολύτιμη προοπτική follow-up μελέτη η οποία θα καθορίσει την προγνωστική αξία του ινωδογόνου στην ανάπτυξη της μακροαγγειοπάθειας και των άλλων επιπλοκών στον διαβήτη.

Summary

Papazoglou N, Skaragkas G, Manes Ch, Goutkidou S, Tzatzagou G, D. Karagiannis, Kougioumtzoglou D. Fibrinogen in patients with type 1 diabetes mellitus. Hellen Diabetol Chron 2000; 1: 63-68.

The interrelationship between fibrinogen and other risk factors of cardiovascular disease as lipids, blood pressure (systolic and diastolic), AER and HbA_{1c} were explored in well-characterised subjects with insulin dependent diabetes mellitus. The 48 subjects (22 men, 26 women) participated in cross-sectional, clinic based study of complications. There was a positive relationship between plasma fibrinogen and systolic blood pressure, serum cholesterol and

triglycerides but not with microalbuminuria. The findings reported here support the hypothesis of a role for fibrinogen in vascular complications of IDDM and provide the basis for a valuable prospective follow-up study will indicate the predictive value of fibrinogen in the development of CVP and other complications in diabetes.

Βιβλιογραφία

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiology Study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than thirty years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 527-532.
2. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990; 39: 1116-24.
3. The Eurodiab IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the Eurodiab IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-85.
4. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, et al. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.
5. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306-1309.
6. Stephenson JM, Fuller JH, Viberti G-C, et al. The Eurodiab IDDM Complications Study Group. Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: the Eurodiab IDDM Complication Study. *Diabetologia* 1995; 38: 599-603.
7. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principle results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-537.
8. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1006-1010.
9. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Benfisen K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *New Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
10. Jarrett RJ, Viberti G-C, Argyropoulos A, et al. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med* 1984; 1: 17-19.
11. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *New Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
12. Mattock MB, Keen H, Viberti G-C, et al. Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1988; 31: 82-87.
13. Jones SL, Close CF, Mattock MB, et al. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin-dependent diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1989; 298: 487-490.
14. Lee AJ, Lowe GDO, Woodward M, et al. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease and family history: the Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1993; 69: 338-342.
15. Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDO et al. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 913-919.
16. Folsom AR, Conlan MG, Davis CE, Wu KK. Relations between hemostasis variables and cardiovascular risk factors in middle-aged adults. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 481-494.
17. Eliasson M, Eyrin PE, Lundbland DE. Fibrinogen and fibrinolytic variables in relation to anthropometry, lipids and blood pressure. The Northern Sweden MONICA Study. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 513-524.
18. Barasch E, Benderly M, Graff E, et al. Plasma fibrinogen levels and their correlates in 6457 coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 757-765.
19. Greaves M, Malin RG, Goodfellow K, Mattock M, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, and the Eurodiab IDDM Complications Study Group. Fibrinogen and von Willebrand factor in IDDM: relationship to lipid vascular risk factors, blood pressure, glycaemic control and urinary albumin excretion rate: The Eurodiab IDDM complications study. *Diabetologia* 1997; 40: 698-705.
20. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in insulin-dependent diabetes in Europe. *Diabetes Care* 1996; 19: 689-697.
21. Albington SJ, Kohner EM, Meuer S, Sjolie AK. The Eurodiab IDDM Complications Study Group. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: The Eurodiab IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1995; 38: 437-444.
22. Lowe GDO, Drummond MM, Third JLHO, et al. Increased plasma fibrinogen and platelet-aggregates in type II hyperlipoproteinaemia. *Thromb Haemost* 1980; 42: 1503-1507.
23. Pilegram LO, Pickart LR. Control of fibrinogen biosynthesis: the role of the free fatty acid. *J Atheroscler Res* 1968; 8: 155-156.
24. Ford I, Dent MT, Greaves M, Preston FE. Correlation of haemostatic and rheological factors with apoproteins in early type 1 diabetes. *Thromb Haemost* 1991; 65: 56.
25. Borch-Johnsen K, Kragh Andersen P, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 590-596.
26. Kroleski AS, Warram JH, Christlieb AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes.