

## Ο παράγων von Willebrand (vWF) σε διαβητικούς τύπου 1, στα πλαίσια της Eurodiab IDDM complications study

### Περίληψη

Ν. Παπάζογλου  
Γ. Σκαραγκάς  
Χ. Μανές  
Δ. Καραγιάννη  
Σ. Γκουτκίδου  
Κ. Ζαχαριουδάκη

Έχει αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις του vWF μπορούν να χρησιμεύσουν ως δείκτης βλάβης του ενδοθηλίου των αγγείων. Στην εργασία αυτή διερευνώνται οι σχέσεις λιπιδίων, της υπέρτασης, μικρολευκωματινουρίας (ως παραγόντων κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια) και των επιπέδων vWF. Περιελήφθησαν 48 διαβητικοί τύπου 1 (23 άνδρες) του διαβητολογικού κέντρου «Άγιος Παύλος» με μέση ηλικία  $31.08 \pm 9.57$  έτη, μέση διάρκεια νόσου  $12.35 \pm 6.61$  και μέση τιμή  $HbA_{1c}$   $9.5 \pm 2.03\%$ . Στους ασθενείς μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση (random zero sphygmomanometer), προσδιορίστηκαν οι τιμές λιπιδίων του ορού, η AER, και τα επίπεδα του vWF (units/ml). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ αρρένων ως προς τα επίπεδα του vWF ( $1.25 \pm 0.7$  vs  $1.38 \pm 0.5$   $p = NS$ ). Τα επίπεδα vWF αυξάνουν σημαντικά: α) με την ηλικία ( $> 30$  ετών  $1.58 \pm 0.6$  vs  $1.27 \pm 0.4$   $p < 0.05$ ), β) με τη συστολική αρτηριακή πίεση ( $\Sigma ΑΠ < 140$  mmHg vWF =  $1.112 \pm 0.383$ ,  $\Sigma ΑΠ \geq 140$  mmHg vWF =  $1.561 \pm 0.553$   $p < 0.05$ ), γ) με τα επίπεδα χοληστερίνης ορού ( $ΧΟΛ > 250$  vWF =  $1.46 \pm 0.346$   $ΧΟΛ < 250$  vWF =  $1.284 \pm 0.602$   $p < 0.05$ ), δ) με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων (τριγλ  $> 200$  mg% vWF =  $1.556 \pm 0.188$  τριγλ  $< 150$  mg% vWF =  $1 \pm 0.539$   $p < 0.05$ ). Παρατηρείται αύξηση μη σημαντική των επιπέδων του vWF με την αύξηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ( $\Delta ΑΠ \geq 85$  mmHg vWF =  $1.418 \pm 0.414$   $\Delta ΑΠ < 85$  mmHg vWF =  $1.33 \pm 0.716$   $p = NS$ ), ενώ η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδά του. Ωστόσο στη μελέτη Eurodiab διαπιστώνεται σημαντικά αυξημένα επίπεδα vWF σε ασθενείς με  $\Delta ΑΠ \geq 85$  mmHg, σε ασθενείς με  $AER \geq 200$   $\mu g/min$ , με ύπαρξη νευροπάθειας και σε ασθενείς με κακή γλυκαιμική ρύθμιση  $A_{1c} > 7.7\%$  ( $p < 0.05$ ). Τα ευρήματα δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης του vWF και των λοιπών παραγόντων κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια. Χρειάζονται όμως προοπτικές μελέτες για την περαιτέρω διευκρίνιση του ρόλου του vWF στην παθογένεια της βλάβης των αγγείων στο ΣΔ.

Παθολογική Κλινική &  
Διαβητολογικό Κέντρο  
Α' Γεν. Νοσοκομείο  
«Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) σχετίζεται άμεσα με καρδιαγγειακά νοσήματα και τις επιπλοκές τους. Η παθογένεια της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας απετέλεσε αντικείμενο εντατι-

κής έρευνας εδώ και πολλά χρόνια ιδιαίτερα προς την κατεύθυνση της διαταραχής των παραγόντων του μηχανισμού της αιμόστασης, για να αποδειχθεί κατά πόσον αυτοί συμμετέχουν στην αθηρωματική νόσο. Ο vWF συντίθεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και τα μεγακαρυοκύτταρα, συνυπάρχει στα αιμοπετάλια και μια αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ενδοθηλιακής βλάβης<sup>1-3</sup>. Έτσι μια αύξηση του επιπέδου του vWF αποτελεί χαρακτηριστικό της διαβητικής νεφροπάθειας<sup>4</sup>. Ο vWF έχει στο μεγαλομόριό του πολλές πλευρές σύνδεσης με πλασματικούς και μη παράγοντες. Λειτουργεί ως γέφυρα ανάμεσα στα αιμοπετάλια και στο τοίχωμα των αγγείων με τη βοήθεια ειδικών υποδοχέων και σε συνθήκες υψηλού βαθμού διατμητικής δύναμης συμμετέχει στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υπενδοθήλιο και στο κολλαγόνο. Επίσης συμμετέχει στη σύνδεση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους. Από το γεγονός ότι η δημιουργία αθηρωματικής βλάβης αρχίζει με την προσκόλληση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων συνάγεται και η σημασία του στην παθογένεια της μακροαγγειοπάθειας<sup>5</sup>.

Πρόσφατες μελέτες σε μικρό αριθμό ατόμων με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (IDDM) υποδηλώνουν ότι ο vWF είναι ένας ευαίσθητος δείκτης της έναρξης της νεφροπάθειας και ότι μια αύξησή του στο πλάσμα μπορεί να προηγείται της εμφάνισης της μικρολευκωματινουλίας<sup>6,7</sup>. Η σχέση του με την αμφιβληστροειδοπάθεια δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένη<sup>8-10</sup>.

Στην Eurodiab IDDM Complications Study ερευνήθηκε η σχέση ανάμεσα σε έναν αγγειακό παράγοντα κινδύνου: για μακροαγγειοπάθεια και τις επιπλοκές της και ενός δείκτη ενδοθηλιακής βλάβης. Έτσι εκτιμήθηκε το επίπεδο του vWF σε IDDM ασθενείς.

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 κινδύνου<sup>11</sup>.

## Υλικό και μέθοδοι

Κάθε κέντρο συγκέντρωσε ένα τυχαίο δείγμα

μα όλων των IDDM ασθενών των παρακολουθούμενων σε ένα ημερολογιακό έτος. Ο IDDM καθορίστηκε ως εμφάνιση πριν τα 36 χρόνια με συνεχή ινσουλινοθεραπεία, η οποία ξεκίνησε σε λιγότερο από ένα χρόνο από τη διάγνωση. Από τον αρχικό αριθμό ασθενών (3.250) ο vWF μετρήθηκε μόνο στο 64% των ασθενών (2.091).

Το δικό μας κέντρο συμμετείχε με 48 ασθενείς (23 άνδρες, 25 γυναίκες) με μέση ηλικία  $31,08 \pm 9,57$  έτη, μέση διάρκεια νόσου  $12,35 \pm 6,61$  έτη και μέση τιμή HbA<sub>1c</sub>  $9,5 \pm 2,03\%$ .

Η απέκκριση της λευκωματινής (AER) εκτιμήθηκε από δείγμα ούρων 24 ωρών, μετά από αποκλεισμό ουρολοιμώξεως, με ανοσοθολομετρική μέθοδο. Η μικρολευκωματινουρία καθορίστηκε για AER < 20-200 μg/min. Η HbA<sub>1c</sub> μετρήθηκε με χρήση μονοκλωνικού αντι HbA<sub>1c</sub>. Ο vWF μετρήθηκε σε δείγμα νωπού αίματος σε πλάσμα σε κιτρικό διάλυμα. Τα πλάσματα διατηρήθηκαν σε θερμοκρασία -20°C. Η μέτρηση έγινε στον αντιγονικό παράγοντα του vWF με Elisa<sup>12</sup>. Μετρήθηκαν επίσης η χοληστερόλη τα τριγλυκερίδια η HDL-χοληστερόλη με ενζυμικές μεθόδους και εκτιμήθηκε η LDL-χοληστερόλη<sup>12</sup>. 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 Μιννεσότα<sup>13</sup>. 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 παρατηρητή<sup>14</sup>.

Για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test.

## Αποτελέσματα

Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας που φαίνονται στον πίνακα 1, δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους άνδρες και στις γυναίκες στα επίπεδα του vWF ( $1,25 \pm 0,7$  για τους άνδρες έναντι  $1,38 \pm 0,5$  για τις γυναίκες,  $p = NS$ ). Τα επίπεδα αυξάνουν σημαντικά με την ηλικία (> 30 ετών  $1,58 \pm 0,6$  έναντι  $1,27 \pm 0,4$   $p \leq 0,05$ ), με τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) (ΣΑΠ < 140 mmHg vWF =  $1,112 \pm 0,383$  έναντι ΣΑΠ  $\geq 140$  mmHg vWF =

Πίνακας 1. Αποτελέσματα: vWF(U/ml)

		a	b
Φύλο	Άνδρες	1,25±0,70	1,09±3,79
	Γυναίκες	1,38±0,55 p: NS	1,09±3,46 p:NS
Ηλικία	<30	1,27±0,4	A 1,04 Γ 1,03
	>30	1,58±0,6 p: 0,05	A 1,25 Γ 1,17 π: 0,004
ΣΑΠ	<140 mmHg	1,11±0,38	A 1,05 Γ 1,07
	>140 mmHg	1,56±0,55 p: 0,05	A 1,15 Γ 1,13 p: 0,05
ΔΑΠ	>85 mmHg	1,41±0,41	A 1,16 Γ 1,15
	<85 mmHg	1,33±0,72 p: NS	A 1,07 p: 0,007 Γ 1,06 p: 0,02
ΧΟΛ	>250 mg%	1,46±0,35	A 1,16 Γ 1,13
	<250 mg%	1,28±0,60 p: 0,05	A 1,04 Γ 1,05 p: 0,05
TPI	>200 mg%	1,56±0,19	A 1,22 Γ 1,14
	<150 mg%	1,00±0,54 p: 0,05	A 1,03 p: 0,001 Γ 1,03 p: 0,005
AER (μg/min)	<20	1,24±0,55	A 1,07 Γ 1,07
	20-200	1,46±0,55 p: NS	A 1,11 Γ 1,08
	>200		A 1,24 p: 0,01 Γ 1,32 p: 0,001
HbA1c (%)	<7,5	1,44±0,50	A 1,20 Γ 1,16
	>7,5	1,28±0,53 p:NS	A 1,07 p: 0,007 Γ 1,06 p: 0,02

a: αποτελέσματα δικού μας δ. κέντρου, b: αποτελέσματα Eurodiab

1,561 ± 0,553, p < 0,05), με τα επίπεδα της χοληστερόλης του ορού (ΧΟΛ > 250 mg% vWF = 1,46 ± 0,346 έναντι ΧΟΛ < 25 mg% vWF = 1,284 ± 0,602 p < 0,05) με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TPI > 200 mg% vWF = 1,556 ± 0,188 έναντι TPI < 150 mg% vWF = 1 ± 0,539, p < 0,05). Παρατηρείται μια αύξηση αλλά μη στατιστικώς σημαντική των επιπέδων του vWF με την αύξηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (≥85 mmHg vWF = 1,418 ± 0,414 έναντι vWF = 1,33 ± 0,716, p = NS), ενώ η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδά τους (AER (μg/min) < 20 vWF = 1,243 ± 0,549 έναντι AER = 20-200 vWF = 1,465 ± 0,552 p = NS). Στη μελέτη όμως της Eurodiab διαπιστώνονται στατιστικώς σημαντικά αυξημένα επίπεδα vWF σε ασθενείς με διαστολική αρτηριακή πίεση (≥85 mmHg), σε ασθενείς με AER ≥ 200 μg/min, ύπαρξη νευροπάθειας και σε ασθενείς με κακή γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1c > 7,9%, p < 0,05).

### Συζήτηση

Στη μελέτη αυτή έγινε συσχέτιση ανάμεσα σε ένα παράγοντα βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου, όπως είναι ο vWF και σε παράγοντες κινδύνου της μακροαγγειοπάθειας σε διαβητικούς τύ-

που 1. Επίσης έγινε συσχέτιση και με την ύπαρξη ή μη μικρολευκωματινουρίας, αφού αυτή βρέθηκε από προηγούμενες μελέτες ότι υποτελεί προγνωστικό παράγοντα για αυξημένο καρδιαγγειακό θάνατο<sup>15-17</sup>.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του vWF με τους παράγοντες κινδύνου όπως η συστολική υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, η υπερτριγλυκεριδαίμια καθώς και με την αύξηση της ηλικίας. Επίσης αύξηση αλλά μη στατιστικώς σημαντική έδειξε η συσχέτιση με την διαστολική υπέρταση, ενώ η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας δεν φάνηκε να επηρεάζει τα επίπεδα του vWF. Στη μελέτη Eurodiab επίσης δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στους ασθενείς με μικρολευκωματινουρία, ενώ παρατηρήθηκε σε διαβητικούς με μακρολευκωματινουρία και σε διαβητικούς με κακή γλυκαιμική ρύθμιση. Στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων του δικού μας διαβητολογικού κέντρου και των συνολικών της μελέτης Eurodiab και στη σύγκριση μεταξύ τους πρέπει να λάβουμε υπόψιν ένα βασικό αντικειμενικό παράγοντα διαφοράς, που αποτελεί ο αριθμός των περιστατικών, στην εξαγωγή των στατιστικών συμπερασμάτων. Κανένα από τα δικά μας περιστατικά δεν εμφάνιζε μακρολευκωματινουρία.

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι στον δια-

βήτη τύπου 1 εκείνοι που ανέπτυξαν κλινική πρωτεϊνουρία είχαν αυξημένο κίνδυνο πρώιμης καρδιαγγειακής επιπλοκής<sup>18,19</sup>. Η βλάβη στο αγγειακό ενδοθήλιο εμφανίζεται να έχει κεντρική σημασία στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης και μπορεί να αποτελεί ένα εναρκτήριο γεγονός. Εξάλλου η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί χαρακτηριστικό της διαβητικής νεφροπάθειας ακόμη και κατά την διάρκεια της υποκλινικής φάσης. Η απόδειξη γιαυτό περιλαμβάνει την παρητήρηση ότι ο βαθμός της διατριχοειδικής διαφυγής της λευκοματινής είναι αυξημένος<sup>20</sup> και η αγγειοσταλτική απάντηση είναι αμβλεία<sup>21</sup> σε διαβητικούς με λευκοματινουρία. Παράλληλα η συγκέντρωση στο πλάσμα πολλών πεπτιδίων και πρωτεϊνών που εκκρίνονται από το αγγειακό ενδοθήλιο είναι αυξημένη όπως του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI)1<sup>22</sup>, της ενδοθελίνης<sup>23</sup> και του vWF<sup>6</sup> παρουσία μικρολευκοματινουρίας, αναφέρθηκε δε ότι η αύξηση του vWF στο πλάσμα προηγείτο και ότι θα μπορούσε να έχει προγνωστική αξία στην ανάπτυξη μικρολευκοματινουρίας στον διαβήτη τύπου 1<sup>7</sup>. Στα δικά μας περιστατικά καθώς και στη συνολική μελέτη της Eurodiab δεν βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα vWF στους ασθενείς με μικρολευκοματινουρία εύρημα παρόμοιο με κάποιες<sup>6</sup> όχι όμως με άλλες<sup>4</sup>. Οι ασθενείς που μελετήθηκαν στην μελέτη Eurodiab είναι πιθανόν πιο αντιπροσωπευτικοί από αυτούς των άλλων ερευνών περιορισμένου αριθμού ασθενών και η πιθανή προγνωστική αξία του θα ήταν καλύτερα να καθορισθεί μετά από follow up μελέτη σε πέντε χρόνια.

Πρέπει να σχολιασθεί ιδιαίτερα το εύρημα της Ευρωπαϊκής μελέτης των υψηλότερων επιπέδων vWF σε γυναίκες με διαβητική νευροπάθεια από την άποψη της πρόσφατης υπόθεσης ότι αυξημένα επίπεδα του παράγοντα είναι προγνωστικά της προόδου της διαβητικής νευροπάθειας<sup>24</sup>. Είναι αξιοσημείωτο ότι η νεφρική βλάβη και η βλάβη από τα νεύρα σχετίζονται στο διαβήτη<sup>50</sup>. Παρ' όλο που οι μισθβολές του vWF μπορεί να μη είναι αιτιολογικές στην αγγειακή βλάβη της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας δυνατόν να συμβάλλουν μέσω των δράσεών τους σε διαδικασίες που οδηγούν σε ανώτερη ενδοθηλιακή βλάβη και δυσλειτουργία. Αν και ο vWF αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσεως δεν αποκλείει απαραίτητα ένα παθογενετικό ρόλο στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια και ως μία ερμηνεία για τα αυξημένα επίπεδα ο μηχανισμός αυτός είναι ασυνεπής με προηγούμενες παρατηρήσεις όπου η CRP και ο vWF

δεν σχετίζονται με τον διαβήτη<sup>9</sup> ούτε την αγγειίτιδα<sup>26</sup>. Σε προηγούμενη μελέτη μας που έγινε σε διαβητικούς τύπου 2 με και χωρίς αγγειοπάθεια βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα vWF και στις δύο κατηγορίες των διαβητικών με παράλληλη αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων<sup>27</sup>.

Τα ευρήματα σχετικά με τα επίπεδα του vWF δίνουν την βάσιμη αφορμή για μια πολύτιμη προοπτική μελέτη η οποία θα δείξει τον προγνωστικό ρόλο του vWF στην ανάπτυξη της μακροαγγειοπάθειας και των άλλων επιπλοκών στον διαβήτη τύπου 1.

## Summary

*Papazoglou N, Skaragkas G, Manes Ch, Karagianni D, Goutkidou S, Zacharioudaki K. von Willebrand factor (vWF) in patients with type 1 diabetes mellitus. Hellen Diabetol Chron 1999; 1: 90-94.*

The interrelationship between vWF a marker of vascular endothelial cell and other factors of risk of cardiovascular disease as lipids, blood pressure (systolic and diastolic), AER and HbA1c were explored in well-characterised subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. The 48 subjects from our hospital (23 men and 25 women) participated in a cross-sectional, clinic-based study of complications. There was a positive relationship between plasma vWF and systolic blood pressure, serum cholesterol and serum triglyceride but not with microalbuminuria. The findings reported here support the hypothesis of a role for vWF in vascular complications of IDDM and provide the basis for a valuable prospective follow up study will indicate the predictive value of vWF in the development of CVD and other complications in diabetes.

## Βιβλιογραφία

1. Greaves M, Preston FE. Haemostatic abnormalities in diabetics. In: Jarrett RJ (ed) Diabetes and heart disease. Elsevier, Amsterdam 1984; 2: 47-84.
2. Greaves M, Pickering C, Knight G, et al. Changes in the factor VIII complex in diabetic ketoacidosis: evidence of endothelial cell damage. *Diabetologia* 1987; 30: 160-165.
3. van de Loo J. Circulating factors of the haemostatic systems as indicators of increased or reduced coronary risk. *Br J Haematol* 1995; 91: 777-782.
4. Jensen T, Bierre-Knudsen J, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. Features of endothelial dysfunction in early diabe-

- tic nephropathy. *Lancet* 1989; 1: 461-463.
5. Bent-Hansen L, Deckert Y. Metabolism of albumine and fibrinogen in type (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1988; 7: 159-164.
  6. Stehouwer CDA, Stroes ESG, Hackeng et al. Willebrand factor and development of diabetic nephropathy in IDDM. *Diabetes* 1991; 40: 971-976.
  7. Stehouwer CDA, Fischer HRA, van Kuik AWR, et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 561-564.
  8. Colter BS, Frank RN, Milton RC, Grabnick HR. Plasma cofactors of platelet function: correlation with diabetic retinopathy and haemoglobins A1a-c. *Ann Intern Med* 1978; 88: 311-316.
  9. Petty RG, Pottinger BR, Greenwood RM, et al. Diabetes is associated with a high incidence of endothelial-binding antibodies which do not correlate with retinopathy, von Willebrand factor, angiotensin-converting enzyme or C-reactive protein. *Diabetes Res* 1991; 17: 115-123.
  10. Stehouwer CDA, Zellenrath P, Polak BCP, et al. von Willebrand factor and early diabetic retinopathy: no evidence for a relationship in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and normal urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1992; 35: 555-559.
  11. The Eurodiab IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the Eurodiab IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-285.
  12. Ford I, Malik RA, Newrick PG, et al. Relationships between haemostatic factors and capillary morphology in human diabetic neuropathy. *Thromb Haemost* 1992; 68: 628-633.
  13. Kovisto 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.
  14. Aldington 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.
  15. Jarrett RJ, Viberti G-C, Argyropoulos A, et al. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin dependent diabetes. *Diabet Med* 1984; 1: 17-19.
  16. Mogensen SE. Microalbuminuria predict clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
  17. Mattock MR, 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.
  18. 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.
  19. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 785-794.
  20. Feldt-Rasmussen B. Increased transcapillary escape rate of albumin in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 29: 282-286.
  21. Elliot TG, Cockcroft JR, Groop PH, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis in forearm vasculature of insulin-dependent diabetic patients: blunted vasoconstriction in patients with microalbuminuria. *Clin Sci* 1993; 845: 687-693.
  22. Gruden G, Cavallo-Perin P, Bazzan M, et al. PAI-1 and factor VII activity are higher in insulin-dependent diabetes mellitus patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1994; 43: 426-429.
  23. Colter A, Leach JP, McLellan A, et al. Plasma endothelinlike immunoreactivity levels in insulin-dependent diabetes mellitus patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1992; 15: 1038-1040.
  24. Plater ME, Ford I, Dent MT, et al. Elevated von Willebrand factor antigen predicts deterioration in diabetic peripheral nerve function. *Diabetologia* 1996; 39: 336-343.
  25. Ewing DJ, Martyn CM, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function test: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-498.
  26. Woolf AD, Wakerley G, Wallington TB, et al. Factor VIII related antigen in the assesment of vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 441-447.
  27. Σκαμαγκάζ Γ, Ρεπαντά Ε, Ζαφειρίου Κ, Κουγκουμτζόγλου Δ, Τζατζάγου Γ, Παπάζογλου Ν. Η συσσωρευση των αιμοπεταλίων, τα επίπεδα του ινωδογόνου και του παράγοντα von Willebrand στον διαβήτη τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1998; 11: 140-143.

#### Λέξεις κλειδιά:

Παράγων von Willebrand  
 μικρολευκωματινουρία  
 ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης  
 καρδιαγγειακή νόσος

#### Key words:

von Willebrand factor  
 microalbuminuria  
 insulin-dependent diabetes mellitus  
 cardiovascular disease