

Ινωδογόνο, διαβήτης, αγγειοπάθεια

Γ. Σκαραγκάς
Ε. Ρεπαντά

Περίληψη

Η αιμόσταση είναι μία πολυσύνθετη λειτουργία που περιλαμβάνει ταυτόχρονα μία ταχεία δραστική απάντηση στην αγγειακή βλάβη και ένα μηχανισμό ικανό να περιορίσει αυτή την ανταπόκριση με ασφάλεια, έτσι ώστε να συνεχίζεται η ρευστότητα του αίματος. Αυτό προϋποθέτει μία λεπτή ισορροπία μεταξύ των ερεθισμάτων που προάγουν τον σχηματισμό θρόμβου στη θέση της βλάβης και των ρυθμιστικών παραγόντων που παρεμβαίνουν στη δράση των προπηκτικών παραγόντων στην κυκλοφορία. Παρά το γεγονός ότι το ινωδογόνο αναγνωρίστηκε ως παράγων κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, παραμένει βασικό το ερώτημα κατά πόσο τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου αυτά καθ' εαυτά είναι υπεύθυνα για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αν σκεφθεί κανείς και το γεγονός ότι το ινωδογόνο αποτελεί ταυτόχρονα και πρωτεΐνη οξείας φάσεως. Σκοπός μας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και των συμπερασμάτων σχετικά με το θέμα αυτό.

Από την 10ετία του '80 άρχισε εντατική έρευνα των αγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Ήταν επόμενο μελετώντας την αιτιοπαθογένεια της αθηρωμάτωσης, να εμπλακεί το σύστημα της αιμόστασης με τους επιμέρους παράγοντές του και να γίνει αντικείμενο εντατικής έρευνας. Διαταραχές στους παράγοντες αυτούς αναγνωρίστηκαν ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακής νόσου. Το ιδιαίτερο δε ενδιαφέρον για τους διαβητικούς αποτελεί το γεγονός ότι αυτοί είναι επιρρεπείς στην αθηρωμάτωση.

Η μετατροπή του ινωδογόνου σε αδιάλυτο πολυμερές του ινώδους από μία πρωτεάση την θρομβίνη, αποτελεί το κεντρικό γεγονός στον σχηματισμό του θρόμβου. Το πολυμερές αυτό πρέπει να είναι ικανό για την διατήρηση της δομικής ακεραιότητας του αγγείου αλλά και της σταθεροποίησης του ιστικού τραύματος. Το σύστημα του ινώδους εμπλέκεται όχι μόνο στην αυτοσυναρμολόγησή του αλλά αντιδρά επίσης με πλήθος άλλων πρωτεϊνών της πήξης και της ινωδολύσης και συμμετέχει σε αλληλεπιδράσεις του κυτταρικού τοιχώματος ρυθμίζοντας με πολύ λεπτό τρόπο τον σχηματισμό και την καταστροφή του¹.

Πολλές εκτεταμένες προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι το ινωδογόνο αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την

Β' Παθολογική Κλινική
Γ.Π.Ν. "Παπαγεωργίου"
Αιματολογικό Εργαστήριο
Γεν.Νοσ. "ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ"
(Συγκρότημα Φράγκων)

καρδιαγγειακή νόσο σε μη διαβητικούς². Η μελέτη Framingham³ έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση του ινωδογόνου με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως ο διαβήτης, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η υπέρταση, ο αιματοκρίτης και τα επίπεδα χοληστερόλης. Βρέθηκε δε μία γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης και ινωδογόνου και στα δύο φύλα. Η ίδια μελέτη αναφέρει ότι αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου σχετίζονται με καρδιαγγειακή νόσο στις γυναίκες, όπως επίσης και ότι αυξημένα επίπεδα σχετίζονται με την αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων. Άλλες μελέτες δείχνουν ότι υψηλά επίπεδα ινωδογόνου μετά την εγκατάσταση της ισχαιμικής καρδιαγγειακής νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή αρτηριακής νόσου των κάτω άκρων σχετίζονται με την επανεμφάνιση ή την εξέλιξη αυτών των καταστάσεων⁴⁻⁶. Τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι δυνατόν να αυξηθούν από μία ποικιλία μη ειδικών ερεθισμάτων, οξέων και χρόνιων. Τέτοια ερεθίσματα είναι η ηλικία, η κληρονομικότητα, το κάπνισμα, τα από του στόματος αντισυλληπτικά, η εμμηνόπαυση, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, το stress, η εποχή (ο χειμώνας), η λοίμωξη, ενώ άλλες καταστάσεις όπως η άσκηση, η λογική χρήση οιοπνεύματος και η φορεία του HbsAg μειώνουν τα επίπεδα του ινωδογόνου⁷. Σημασία δεν έχει η πηγή προέλευσης αλλά αυτά καθ' εαυτά τα υψηλά επίπεδα του ινωδογόνου αφού σχετίζονται με αυξημένη θρομβογένεση εξ αιτίας των ιδιοτήτων του στην γλοιότητα, στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στην εναπόθεση της ινικής συνεισφέροντας έτσι στη δημιουργία του αθηρωμάτος. Σε πρόσφατη μελέτη τα επίπεδα του ινωδογόνου, ο αριθμός των λευκών και η γλοιότητα του πλάσματος αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για τη στεφανιαία νόσο, παράλληλα με τα επίπεδα της χοληστερόλης, τη διαστολική πίεση και τον BMI (body mass index)⁸.

Στους διαβητικούς η γνώση για την δράση του ινωδογόνου ως παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστη⁹. Δημιουργείται επομένως ένα βασικό ερώτημα: αν δηλαδή τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου προάγουν την αθηρωμάτωση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα στον ΣΔ ή αν αυξάνονται στο πλάσμα των διαβητικών ως αποτέλεσμα της παρουσίας των αθηρωματικών βλαβών.

Το ινωδογόνο είναι μία πολυσύνθετη γλυκοπρωτεΐνη με μεγάλο μοριακό βάρος. Η ενοχοποίησή του 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, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ερυθρών και στην ινωδόλυση.

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες μελέτες εστιάζουν το ενδιαφέρον τους στη σχέση ινωδογόνου και ΣΔ, υποδηλώνοντας έτσι κάποιο συγκεκριμένο ρόλο στο ινωδογόνο ως παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Είναι δε γνωστό ότι η αθηρωμάτωση εμφανίζεται με μία συνεχώς αυξανόμενη ένταση και στα δύο είδη του ΣΔ, παράλληλα με τη συνύπαρξη μιας υπερπηκτικής καταστάσεως που συμμετέχει σ' αυτήν¹⁰. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για μια αρχική αύξηση του ινωδογόνου και ακολούθως εμφάνιση μακροαγγειοπάθειας όπως και απόδειξη ότι τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο στους διαβητικούς^{11,12}. Υπάρχει μία ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στον ΣΔ ή και κληρονομικού ιστορικού ΣΔ με τα επίπεδα του ινωδογόνου¹³. Εκδηλώθηκε η υποψία ότι η υπερπηκτική κατάσταση συμπεριλαμβανομένου και του αυξημένου ινωδογόνου είναι το αποτέλεσμα μάλλον και όχι η αιτία της αγγειακής νόσου σε διαβητικούς. Βρέθηκε όμως ότι σε διαβητικούς τύπου 1, χωρίς κλινική απόδειξη μακροαγγειοπάθειας τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι υψηλά και ότι αυτά σχετίζονται με τη ρύθμιση του ΣΔ¹⁴⁻¹⁸.

Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι η συσχέτιση ινωδογόνου και μικρολευκωματινουρίας.

Η μικρολευκωματινουρία αποτελεί δείκτη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου στους διαβητικούς¹⁹. Η παρουσία αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου παρουσία μικρολευκωματινουρίας υποδηλώνει ότι οι διαταραχές της πηκτικότητας μπορεί να αποτελούν μέρος του καρδιαγγειακού κινδύνου στους μικρολευκωματινουρικούς ασθενείς²⁰.

Η απόδειξη ότι το ινωδογόνο μπορεί να αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου συμπεραίνεται από τον συσχετισμό του με την παραγωγή θρομβίνης²¹. Η συνύπαρξη αυξημένου ινωδογόνου και ενεργοποίησης της θρομβίνης στον ΣΔ είναι δύο γεγονότα που μας επιτρέπουν να υποθέσουμε ότι παίζουν κάποιο ρόλο στη παθογένεση της αθηρωμάτωσης για την οποία θα αναφερθούμε πιο κάτω.

Αυξάνει το ινωδογόνο στον ΣΔ;

Για τον διαβήτη τύπου 1 τα αποτελέσματα πρόσφατων εργασιών ποικίλλουν. Ή δεν παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα²² ή τα επίπεδα του ινω-

δογόνου είναι ελαφρώς υψηλότερα στους διαβητικούς από την ομάδα ελέγχου (αλλά ως κύριος λόγος των υψηλών επιπέδων ινωδογόνου αναφέρονται οι αγγειακές επιπλοκές²³) ή τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι 8% υψηλότερα σε διαβητικούς διδύμους υποδηλώνοντας γενετικούς παράγοντες που ρυθμίζουν την παραγωγή του ινωδογόνου²⁴.

Για τον διαβήτη τύπου 2 τα επίπεδα του ινωδογόνου βρέθηκαν υψηλά σε πολλές μελέτες με εξαίρεση μία πρόσφατη²⁵. Στον διαβήτη τύπου 2 τα υψηλά επίπεδα του ινωδογόνου σχετίζονται και με επιπλέον παράγοντες που χαρακτηρίζουν τα άτομα του τύπου αυτού όπως η ηλικία ή η παρουσία αγγειακών βλαβών^{24, 25} και η αντίσταση στη ινσουλίνη²⁶.

Σε μη διαβητικά άτομα παρατηρήθηκε ήπια συσχέτιση του ινωδογόνου με τα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος^{27, 28} με τον BMI²⁹, με τον δείκτη WHR (wrist hip rate)^{30, 31}, με την υπερχοληστερόλαια³² και με την υπέρταση³³, παραμέτρους του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη. Επειδή υψηλά επίπεδα ινωδογόνου και μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων παρατηρήθηκαν σε πολλές παθολογικές και πειραματικές καταστάσεις αποδόθηκε κάποιος ιδιαίτερος ρόλος στα τελευταία³⁴.

Μηχανισμοί αύξησης του ινωδογόνου στον ΣΔ

Έχει αναφερθεί ότι στον ΣΔ υπάρχει αυξημένη σύνθεση ινωδογόνου³⁵, όπως και αυξημένη κάθαρση ινωδογόνου με μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής του κυκλοφορούμενου ινωδογόνου³⁶. Αυτή η υψηλή κάθαρση σημαίνει ότι ο βαθμός σύνθεσης είναι ακόμη εντονότερος από όσο αναμένεται από τα υψηλά επίπεδα του ινωδογόνου του πλάσματος. Παράλληλα η αντίσταση στην ινσουλίνη που χαρακτηρίζει τον ΣΔ τύπου 2 συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου³⁷.

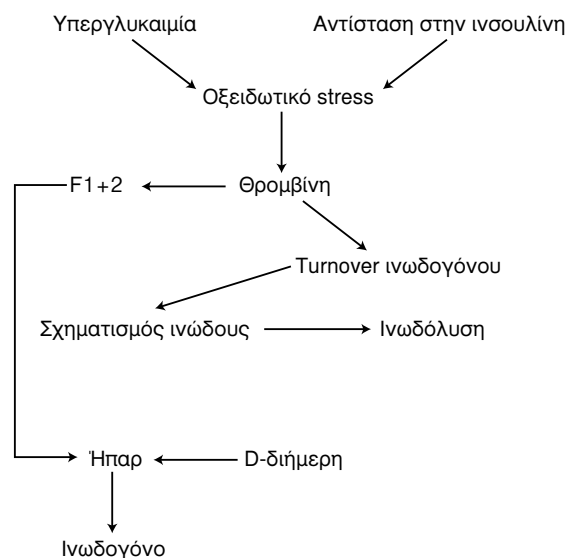
Σημαντικό ρόλο στη παθογένεια της μακροαγγειοπάθειας στον ΣΔ παίζει και το οξειδωτικό stress³⁸ για το οποίο ευθύνεται η υπεργλυκαιμία ή/και η αντίσταση στην ινσουλίνη και του οποίου οι δείκτες στους διαβητικούς σχετίζονται στενά με τα επίπεδα του ινωδογόνου^{39, 40}.

Η αθηρωμάτωση και η φλεγμονή φαίνεται να έχουν πολλές ομοιότητες⁴¹. Και οι δύο διαδικασίες σχετίζονται με την παρουσία του οξειδωτικού stress. Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η σύνθεση του ινωδογόνου τόσο στα φυσιολογικά άτομα όσο και στους διαβητικούς γίνεται μέσω ενός παλίνδρομου μηχανισμού με την ενεργοποίηση της θρομβί-

νης^{21, 42, 43}. Η συμμετοχή του οξειδωτικού stress στον διαβήτη όσον αφορά στην αύξηση του ινωδογόνου αποδεικνύεται από το ότι οι ελεύθερες ρίζες ενεργοποιούν τον σχηματισμό της θρομβίνης⁴⁴. Το οξειδωτικό stress στον ΣΔ που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνει τον σχηματισμό της θρομβίνης, διαδικασία που δίνει αυξημένα επίπεδα προθρομβινικών κλασμάτων F₁₊₂ αφ' ενός και αυξημένο turnover ινωδογόνου με παραγωγή τελικά D-διμερών αφ' ετέρου. Και τα δύο τελικά προϊόντα αυξάνουν μέσω του ήπατος την παραγωγή ινωδογόνου έτσι ώστε στη κυκλοφορία να υπάρχουν υψηλά επίπεδα ινωδογόνου, δείκτη κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια (Σχ. 1)⁸.

Παρόλα όσα αναφέρθηκαν παραμένει ισχυρό το ερώτημα σχετικά με τον ρόλο του ινωδογόνου στην αθηρωμάτωση: "το αυξημένο ινωδογόνο αυτό καθαυτό αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ή απλώς αποτελεί έναν δείκτη, ενδεικτικό της υποκείμενης αγγειακής νόσου;"⁴⁵ Στην πραγματικότητα το ινωδογόνο ως πρωτεΐνη οξειδίας φάσεως θα μπορούσε να αποτελεί δείκτη της φλεγμονώδους διαδικασίας που σαφώς παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν την άποψη αυτή:

1. Αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων. Κατά την διαδικασία της φλεγμονής υπάρχει παράλληλη αύξηση ινωδογόνου και λευκών αιμοσφαιρίων²⁹. Τα λευκοκύτταρα μετά από διέγερση από τα προϊ-



Σχήμα 1

όντα διασπάσεως του ινωδογόνου εκκρίνουν ιντερλευκίνη 6 (IL-6) η οποία διεγείρει την σύνθεση του ινωδογόνου⁴⁶.

2. Ο ρόλος της ιντερλευκίνης 1(IL-1) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF, Tumor necrosis factor). Ο παθογενετικός ρόλος της φλεγμονής στην ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης υποστηρίζεται από ότι η IL-1 και ο TNF είναι δυνατόν να αναστρέψουν τις λειτουργικές μη θρομβογόνες ιδιότητες του φυσιολογικού ενδοθηλίου προς την κατεύθυνση ενός προθρομβωτικού σταδίου, αυξάνοντας την θρομβίνη στην επιφάνεια του ενδοθηλίου^{47,48}.

3. Ο ρόλος των πολυμορφοκυττάρων και των αιμοπεταλίων. Τα πολυμορφοκύτταρα ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια, τα οποία διεγείρουν την προσκόλληση των μονοκυττάρων στην ενδοθηλιακή επιφάνεια, με παράλληλη έκφραση μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο⁴⁹. Το ότι το ινωδογόνο αυξάνεται μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁵⁰ και έμφραγμα του μυοκαρδίου⁵¹ ήταν γνωστό από πολλά χρόνια αν και η ερμηνεία αυτή των ευρημάτων είναι δύσκολο να δώσει το συμπέρασμα ότι το ινωδογόνο ως πρωτεΐνη οξείας φάσεως φαίνεται να αυξάνει με τη φλεγμονή και την ιστική νέκρωση⁵². Υπάρχουν πρόσφατες μελέτες που υποδηλώνουν ότι το ινωδογόνο αυξάνεται πριν από τέτοια επεισόδια (π.χ. σε ασθενείς με παροδικά αγγειακά επεισόδια και στηθάγχη)^{53,54}.

Κατά την διάρκεια της φλεγμονής το αγγειακό ενδοθήλιο εμφανίζει ιδιότητες παρόμοιες με αυτές της επιφάνειας του αιμοπεταλίου, προκαλούμενου έτσι ενός περιβάλλοντος θρομβογένεσης. Στην αθηρωμάτωση η συσσώρευση λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα δυνατόν να προκαλέσει τοπικά φλεγμονώδη αντίδραση με παραγωγή πρωτεολυτικών ενζύμων, κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων (π.χ. PDGF) οι οποίοι αυξάνουν την διαδικασία της φλεγμονής και προκαλούν την αντίδραση παραγωγής ινοβλαστών και λειών μυϊκών ινών⁵⁵. Η απελευθέρωση ελαστάσης από τα ενεργοποιημένα κοκκιοκύτταρα στις αθηρωματικές πλάκες θεωρήθηκε πρόσφατα ως δείκτης στεφανιαίας νόσου⁵⁶. Η φλεγμονώδης βλάβη του αγγείου συνοδεύεται από υπερπηκτικότητα, όπως αυτό επιβεβαιώνεται από την αύξηση του ινωδογόνου, του παράγοντα VII, της λειτουργικότητας και του αριθμού των αιμοπεταλίων^{29,46,49}, καθώς και από μείωση της ινωδολύσης όπως αποδεικνύεται από την αυξημένη έκφραση του ανασταλτή-1 του ενεργ-

γοποιητού του πλασμινογόνου⁵⁷. Τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι ανάλογα με την βαρύτητα της αθηρωματικής βλάβης⁵⁷. Υπάρχει μία συνεχής εναπόθεση και λύση της ινικής στο αθηρωματικό αρτηριακό τοίχωμα. Στα πειραματόζωα βρέθηκε ότι η ποσότητα αυτή της ινικής είναι ανάλογος του ινωδογόνου του πλάσματος.

Το μέγεθος του ενδιαφέροντος της συμμετοχής της πήξεως στην φλεγμονή, επιβεβαιώθηκε από το γεγονός ότι η πήξη φυσιολογικού πλάσματος προκαλεί τη δημιουργία ενός χημειοτακτικού παράγοντα των μονοκυττάρων, ο οποίος παρατηρείται μόνο επί παρουσίας του παράγοντα XIII ή της ιστικής τρανσγλουταμινάσης⁵⁹.

Ο ρόλος της ινωδολύσης στην αθηρωμάτωση και η παρουσία του ΣΔ

Φυσιολογικά η διάσπαση του ινώδους επιτυγχάνεται με τη δράση του πρωτεολυτικού ενζύμου πλασμίνη η οποία σχηματίζεται από το προένζυμο της το πλασμινογόνο στο οποίο έδρασε ο ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (t-PA) ο οποίος απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το σύστημα της πλασμίνης ρυθμίζουν ανασταλτές της πλασμίνης κυρίως η α₂-αντιπλασμίνη και ανασταλτές του ενεργοποιητού του πλασμινογόνου (PAI's).

Ένα σημαντικό αντιφατικό ερώτημα που τίθεται είναι το εξής: η διαταραγμένη ινωδολύση που παρατηρείται στην αθηρωμάτωση είναι αποτέλεσμα της φλεγμονής και της δυσλειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου ή ένα συστατικό στοιχείο διαταραχής, αποτέλεσμα της αθηρωμάτωσης και της θρόμβωσης; Μία ενιαία, συνολική άποψη είναι εκείνη που λέει ότι μετά την δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου που πυροδοτείται από την φλεγμονή, υπάρχουν αυξημένα επίπεδα PAI-1 είτε στο πλάσμα είτε στον θρόμβο που συμμετέχουν στην επιδείνωση της υποκείμενης αγγειακής βλάβης, προκαλώντας ακόμη μεγαλύτερη θρόμβωση και ακόμη μεγαλύτερη εναπόθεση υλικού^{60,61}. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι μειωμένη ινωδολύση και αυξημένα επίπεδα PAI-1 σχετίζονται με επαναδημιουργία εμφραγμάτων και επιδείνωση της στεφανιαίας νόσου⁶⁰ γεγονός που υποστηρίζεται και από μελέτες σε πειραματόζωα. Σε όλα τα προηγούμενα θα πρέπει να προστεθεί και ένας ακόμη επιβαρυντικός αθηρωματογόνος παράγων που είναι η λιποπρωτεΐνη α (Lpα). Έχει αναγνωρισθεί η εκλεκτική συγγένεια ανάμεσα στα αλληλεπιδρώντα μόρια με την έννοια των ρυθμιστών ει-

δικών αντιδράσεων. Έτσι το πλασμινογόνο συνδέεται με την ινική και το ινωδογόνο με το πλασμινογόνο^{62,63}. Υπάρχει μία καταπληκτική ομοιότητα μεταξύ του πλασμινογόνου και της αποπρωτεΐνης α όσον αφορά στην αλληλουχία των αμινοξέων⁶⁴. Η λιποπρωτεΐνη α ανταγωνίζεται την σύνδεση πλασμινογόνου-ινωδογόνου, με αποτέλεσμα την μείωση της ινωδολύσης και στην κυκλοφορία του αίματος και στις κυτταρικές επιφάνειες.

Στον ΣΔ όπως είναι γνωστό παρατηρείται πρόωμη αθηρωμάτωση. Αυτό συμβαδίζει με τα αυξημένα επίπεδα του PAI-1 σε διαβητικούς τύπου 1 που βρίσκονται σε κίνδυνο επιπλοκών της αθηρωμάτωσης⁶⁵. Υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων PAI-1 και υπερινσουλιναϊμίας⁶⁶, η οποία αποτελεί χαρακτηριστικό του διαβήτη τύπου 2, της παχυσαρκίας και των διαβητικών τύπου 1 που βρίσκονται σε θεραπεία με ινσουλίνη. In vitro και η γλυκόζη και η ινσουλίνη αυξάνουν την σύνθεση και την έκκριση PAI-1, σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα και κύτταρα λείων μυϊκών ινών^{67,68}. Μελέτες του γόνου του PAI-1 έδειξαν ότι η υπεργλυκαιμία διεγείρει την μεταγραφή του γόνου, από την περιοχή εκκίνησης της μεταγραφής⁶⁹. Έτσι μείωση της γλυκόζης αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της μεταγραφής του PAI-1 και αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα στον αγγειακό ιστό. Σε κλινικό επίπεδο σε διαβήτη τύπου 2 ο έλεγχος της υπεργλυκαιμίας μειώνει την δραστηριότητα του PAI-1. Ο υπερινσουλινοσμός αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη αθηρωμάτωση⁷⁰⁻⁷². Παρατηρείται μία εμφανής συσχέτιση μεταξύ PAI-1 και ινσουλιναϊμίας σε φυσιολογικά άτομα⁷³, σε παχύσαρκες μη διαβητικές γυναίκες, σε διαβητικούς τύπου 2 και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο⁷⁴. Ο έλεγχος της υπεργλυκαιμίας μειώνει την δραστηριότητα PAI-1 σε ασθενείς τύπου 2⁷⁵. Η θεραπεία με ινσουλίνη καταστέλλει την έκκριση ινσουλίνης και προδρόμων μορίων της ινσουλίνης (προϊνσουλίνη, 32-3 split proinsulin) και οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα PAI-1 στο πλάσμα⁷⁵. Τα πρόδρομα μόρια της ινσουλίνης έχουν σημαντική δράση στην έκφραση του mRNA του PAI-1 σε ενδοθηλιακά κύτταρα αορτής χοίρων, υποδηλώνοντας έτσι ότι στη ρύθμιση της σύνθεσης του PAI-1 ρόλο έχουν και η ινσουλίνη και τα πρόδρομα μόριά της⁷⁶. Μείωση της ινσουλίνης του πλάσματος σχετίστηκε με μείωση στα επίπεδα του PAI⁷⁷. Υψηλά επίπεδα ινσουλίνης πρέπει να διεγείρουν τη σύνθεση PAI-1 από τα ηπατοκύτταρα⁷⁴. Σε μελέτες ευγλυκαιμικού clamp, η έγχυση ινσουλίνης

προκαλεί αύξηση των επιπέδων του PAI-1⁷⁸. Για να εκτιμηθεί η συνεισφορά των ηπατοκυττάρων στην απελευθέρωση του PAI-1 στην κυκλοφορία και κατά συνέπεια η ανταπόκριση του αγγειακού ενδοθηλίου στην έγχυση της ινσουλίνης δημιουργήθηκε ένα ανθρώπινο πειραματικό μοντέλο με την βραχιόνιο αρτηρία και φλέβα. Παρατηρήθηκε μία διπλάσια έκφραση PAI-1 μετά έγχυση ινσουλίνης 100 μIU/ml μετά έγχυση 1,5 ώρας. Αν αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν σημαίνει ότι η αυξημένη ενδοθηλιακή έκφραση του PAI-1 που προκαλείται από την ινσουλίνη θα μπορούσε να προκαλέσει μία στροφή του φυσιολογικά υπάρχοντος ισοζυγίου ανάμεσα στην ινωδολύση και την πήξη προς την πλευρά της πήξης, συνεισφέροντας έτσι στη συσσώρευση της ινικής στο αρτηριακό τοίχωμα και ως εκ τούτου στην πρόοδο της αθηρωματικής νόσου. Το εύρημα των υψηλών επιπέδων θρομβίνης-αντιθρομβίνης III σε διαβητικούς τύπου 1⁶⁵ ενισχύει επιπλέον την άποψη ότι η αυξημένη παραγωγή θρομβίνης που παρατηρείται κατά την υπεργλυκαιμία και το οξειδωτικό stress θα μπορούσε να προκαλέσει υπερβολική παραγωγή ινικής ενδοαγγειακά είτε άμεσα είτε με υπερέκφραση του PAI-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Ενώ είναι καλά τεκμηριωμένο ότι ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν διαταραγμένη ινωδολύση⁷⁹, η σημασία αυτών των διαταραχών ως παράγοντος κινδύνου σε επιδημιολογικές μελέτες παραμένει αντιφατικός. Η χαμηλή ινωδολυτική δραστηριότητα, η δραστηριότητα PAI-1, ο αντιγονικός PAI-1 και το αντιγονικό tPA, είναι προγνωστικά για τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε μονοπαράγοντική ανάλυση⁸⁰. Η προγνωστικότητα εξαφανίζεται ή εξασθενεί ισχυρά όταν προσμετρώνται και άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως το υπερβολικό σωματικό βάρος, το πάχος της δερματικής πτυχής, ο δείκτης WHR, η αρτηριακή πίεση και τα χαμηλά επίπεδα της HDL-χοληστερόλης^{81,82}. Όλοι αυτοί οι παράγοντες αποτελούν παραμέτρους του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη. Από αυτούς τα υψηλά επίπεδα του PAI-1 αποτελούν ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του συνδρόμου αυτού που σχετίζεται έντονα με τον BMI, την ποσότητα του σπλαχνικού λίπους και τα επίπεδα της ινσουλίνης και των τριγλυκεριδίων του πλάσματος^{83,84}. Η μείωση του βάρους, η φυσική άσκηση και η χορήγηση μετφορμίνης, αποτελούν ευεργετικές παρεμβάσεις στη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη ενώ μειώνουν παράλληλα τα επίπεδα του PAI-1.

Σε πολλές εργασίες με διαβητικούς τύπου 1 τα

επίπεδα του PAI-1 δεν βρέθηκαν αυξημένα^{85,86}, ενώ σε διαβητικούς τύπου 2 τα επίπεδα βρέθηκαν ασθενώς αυξημένα^{85,87}, σχετιζόμενα στενά με τον BMI, τον δείκτη WHR, με τα επίπεδα ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων του πλάσματος χωρίς καμία συσχέτιση με τα επίπεδα της HbA1c. Τα υψηλά επίπεδα του PAI-1 φαίνεται να εξαρτώνται περισσότερο από την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία προηγείται και συνοδεύει τον διαβήτη τύπου 2 από ό,τι από τον διαβήτη από μόνο του. Το γεγονός ότι πολλές προοπτικές μελέτες δεν έδωσαν εμφανείς αποδείξεις για το ότι η μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης, μπορεί να υποδηλώνει δύο εκδοχές. Είτε ότι μία τέτοια συσχέτιση δεν υπάρχει είτε ότι οφείλεται σε σφάλματα όπως το γεγονός ότι μέχρι πρόσφατα οι μέθοδοι της ινωδολυτικής δραστηριότητας εμφανίζουν έλλειψη ειδικότητας, ευαισθησίας και ακρίβειας. Πρόσφατες μέθοδοι με ειδικότητα και ευαισθησία στα συστατικά της ινωδολύσης (κυρίως PAI) έδωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ μειωμένης ινωδολυτικής δραστηριότητας (οφειλόμενης σε υψηλά επίπεδα PAI-1), δευτέρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή παραγόντων κινδύνου για αθηρωμάτωση όπως η παχυσαρκία, η υπερτριγλυκεριδαιμία και ειδικά η υπερινσουλιναϊμία⁷⁴.

Ο ρόλος της θεραπευτικής παρέμβασης

Με το δεδομένο ότι το ινωδογόνο αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα της αρτηριοσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου στον διαβήτη, οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν όπως είναι αναμενόμενο αυξημένη θνητότητα. Είναι λογικό να θεωρηθεί το ινωδογόνο ως παράγον κινδύνου και να συμπεριληφθεί στη φαρέτρα των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου των διαβητικών. Η μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου επομένως αποτελεί στόχο στη προσπάθεια της παρεμβατικής θεραπείας. Η μείωση του ινωδογόνου μπορεί να επιτευχθεί είτε με απλές αλλαγές του τρόπου ζωής όπως είναι η μείωση του καπνίσματος⁸⁸, η σωματική άσκηση⁸⁹ και η βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου του σακχάρου^{90,91} είτε με φαρμακευτική παρέμβαση. Μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου επιτυγχάνεται με την κλασική ηπαρίνη⁹², τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους⁹³, καθώς και με τη χορήγηση γλυκοζαμινογλυκανών (π.χ. sulodexide)⁹⁴. Οι τελευταίες φαίνεται να παρουσιάζουν ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφού όλο και περισσότερες μελέτες διευκρινίζουν τον μηχανισμό

δράσης τους στη μείωση του ινωδογόνου⁹⁵. Φάρμακα που δρουν μειώνοντας την ηπατική σύνθεση του ινωδογόνου είναι τα αναβολικά στεροειδή, η τικλοπιδίνη, η πεντοξυφυλλίνη και οι φιμπράτες μεξεαφιμπράτη και φαινοφιμπράτη^{96,97}. Η μεξεαφιμπράτη μειώνει τα επίπεδα του ινωδογόνου μέχρι 20% και στους δύο τύπους ΣΔ^{98,99}. Επειδή όμως όλα αυτά έχουν μία προεξάρχουσα φαρμακολογική δράση άλλη από αυτή της μείωσης του ινωδογόνου, δεν αποτελούν ιδανικά φάρμακα.

Η μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου φαίνεται ότι αποτελεί μία ελκυστική προσέγγιση στη πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου τόσο σε μη διαβητικούς όσο και σε διαβητικούς. Ιδιαίτερα στους διαβητικούς οι οποίοι είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου για αρτηριακή νόσο η μείωση του ινωδογόνου θεωρείται επιθυμητή. Ο στόχος αυτός όπως αναφέρθηκε μπορεί να επιτευχθεί είτε με τροποποίηση του τρόπου ζωής είτε με τη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών. Όμως κανένα από τα παραπάνω φάρμακα και παράγοντες ικανοί να μειώσουν τα επίπεδα του ινωδογόνου δεν έχουν εξειδικευμένη δράση για τον σκοπό αυτό, διότι παράλληλα επηρεάζουν και άλλους παράγοντες κινδύνου. Έτσι μέχρις ότου αποκτήσουμε ένα φάρμακο το οποίο ειδικά και αποκλειστικά να μειώνει τα επίπεδα του ινωδογόνου, πιθανώς δεν είμαστε σε θέση να δοκιμάσουμε οριστικά τη χορήγηση αυτών των ουσιών, απλώς επειδή υπάρχει μία σχέση ή μία αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στο ινωδογόνο και στους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, ακόμη και στους διαβητικούς οι οποίοι αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου. Ένα ενδιαφέρον πεδίο έρευνας αποτελεί ο τομέας εφαρμογών της γενετικής μηχανικής με σκοπό να παρέμβουμε στο βιολογικό κύκλο του ινωδογόνου. Το ινωδογόνο αποτελεί ιδανικό πρότυπο εφαρμογής της τεχνολογίας της γενετικής μηχανικής σε ένα βιολογικό σύστημα τόσο σύνθετο όπως αυτό της αιμόστασης. Σήμερα υπάρχει μεγάλη ποσότητα βασικών πληροφοριών στο τομέα της βιολογίας που αφορά στη θέση της σύνθεσης, της ποσότητας, της ρύθμισης και της διάσπασης του ινωδογόνου¹⁰⁰. Έχουμε στη διάθεσή μας την δομή του με την πλήρη αλληλουχία των αμινοξέων του και της ανοσολογικής του τοπογραφίας. Όλη αυτή η γνώση θα επιτρέψει στους ερευνητές να δημιουργήσουν μία φόρμουλα στρατηγικής κλωνοποίησης που θα βελτιώσει την πιθανότητα θεραπευτικής παρέμβασης στον βιολογικό κύκλο του ινωδογόνου.

Συμπεράσματα

Πολλές και ποικίλλες παρατηρήσεις (επιδημιολογικές, κλινικές, πειραματικές), καταλήγουν στο κοινό συμπέρασμα ότι και η αυξημένη παραγωγή ινώδους και η μειωμένη ινωδόλυση δυνατόν να παίζουν ρόλο στην δημιουργία της αθηρωμάτωσης και των επιπλοκών της. Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένες και τις δύο αυτές παραμέτρους. Το ινωδογόνο φαίνεται να αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα στην καρδιαγγειακή νόσο των διαβητικών. Είναι λογικό επομένως το συμπέρασμα ότι οι προσπάθειές μας πρέπει να συντείνουν προς την κατεύθυνση της μείωσης του ινωδογόνου. Πέραν όμως από το συμμετοχικό ρόλο του ινωδογόνου στην παθογένεια της νόσου των αγγείων στο διαβήτη πρέπει να τονισθεί ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχει κάποιο ιδανικό φάρμακο που να μειώνει εκλεκτικά τα επίπεδα του ινωδογόνου. Πριν από κάθε φαρμακευτική προσέγγιση πρέπει να στραφεί η προσοχή στο ρόλο της ινωδόλυσης αφού η τροποποίησή της θα μπορούσε να έχει θετική προσέγγιση στη πρόγνωση. Στο μέλλον με τη βοήθεια της γενετικής μηχανικής ίσως δοθεί δυνατότητα βελτίωσης του σκέλους της ινωδόλυσης γεγονός που θα έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο θέμα της αγγειοπάθειας των διαβητικών ασθενών.

Summary

Skaragas G, Repanta E. Fibrinogen, diabetes, angiopathy. Hellen Diabetol Chron 2001; 1: 47 - 56.

Vascular disease is one of the major causes of chronic complications in diabetic patients and is the primary reason for premature morbidity and mortality. Fibrinogen is a major blood glycoprotein that plays an essential role in haemostasis and maintenance of blood rheology. Many different observations (epidemiological, clinical, experimental) suggest that enhanced fibrin generation and poor fibrinolysis could play a role in atherosclerosis and its complications. Diabetic patients show a complex pattern consistent with proneness to generate fibrin poorly degradable by plasmin likely for the impairment of fibrinolytic potential. Fibrinogen appears to have a strong prediction of cardiovascular disease in diabetics. It's common sense that our efforts should pursue the elimination of fibrinogen. At present there is not an ideal drug which can act selectively to lower fibrinogen.

Βιβλιογραφία

1. Spraggon G, Doolittle RF, Everse SE. Veerapandian I. Fibrinogen and its structural interactions. Fifth Congress of the European Haematology Association. 2000. Educational book: Session 13. Structural basis for coagulation: 181-6.
2. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-63.
3. Kannel WB. Fibrinogen: A major cardiovascular risk factor. In *Fibrinogen: a 'New' Cardiovascular Risk Factor*. Edited by Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, et al. Vienna: Blackwell-MZV, 1992: 101-9.
4. Haines AP, Howarth D, North WRS et al. Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1983; 50: 800-3.
5. Qizilbash N, Jones L, Warlow C et al. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *BMJ* 1991; 303: 605-9.
6. Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL et al. A six year prospective study on fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemost* 1992; 68: 261-3.
7. Meade TW. The coagulation system diabetes and cardiovascular diseases. In: *New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease*. Schwartz CJ, Bern GVR (editors) Current Science (edt) London 1995: 81-88.
8. Yarnell JW, Baker JA, Sweetman PM et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count on major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 1991; 83: 836-44.
9. Ceriello A. Fibrinogen and diabetes mellitus: is it time for intervention trials? *Diabetologia* 1997; 40: 731-34.
10. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993; 36: 1119-25.
11. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW et al. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 120: 672-6.
12. Ganda OP, Arkin CH. Hyperfibrinogenaemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1245-50.
13. Folsom AR, Quamhiem HT, Flack JM. Plasma fibrinogen: levels and correlates in young adults. The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am J Epidemiol* 1993; 16: 1023-36.
14. El Khawand C, Jamart J, Donkier J et al. Hemostasis variables in type 1 diabetic patients without demonstrable vascular complications. *Diabetes Care* 1993; 16: 1137-45.
15. Γ. Σκαραγκάς, Ε. Ρεπαντά, Κ. Ζαφειρίου και συν. Η αύξηση του ινωδογόνου του πλάσματος παράγων κινδύνου στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια (ΔΜΙΑ). *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1993; 6: 128-33.
16. Γ. Σκαραγκάς. Τα επίπεδα της φμπρονεκτινής πλάσματος στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια. *Διαδακτορική Διατριβή ΔΠΘ* 1994.
17. Γ. Σκαραγκάς, Ε. Ρεπαντά, Κ. Ζαφειρίου και συν. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τα επίπεδα του ινωδογόνου και του παράγοντα vonWillebrand στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά*

- Χρονικά 1998; 11: 140-3.
18. *N. Παπάζογλου, Γ. Σκαραγκάς, Χ. Μανές και συν.* Ινωδογόνο σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1. Αναφορά στα ευρήματα της μελέτης της Eurodiab. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 2000; 13: 63-68.
 19. *Mogensen CE.* Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-60.
 20. *Jones SL, Close CF, Mattock MB et al.* Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetes with microalbuminuria. *BMJ* 1989; 298: 487-90.
 21. *Ceriello A, Taboga C, Giacomello R et al.* Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation in diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 30-32.
 22. *El Khawand C, Lavennee E, Jamart J et al.* Hemostasis variables in type 1 diabetic patients without demonstrable vascular complications. *Diabetes Care* 1993; 16: 1137-45.
 23. *Ganda P, Arkin CF.* Hyperfibrinogenemia. *Diabetes Care* 1992; 15: 1245-50.
 24. *Dubrey SW, Reaveley DR, Seed M et al.* Risk factors for cardiovascular disease in IDDM. A study of identical twins. *Diabetes* 1994; 43: 831-5.
 25. *Missov RM, Bots ML, Stolk RP et al.* Plasma fibrinogen in NIDDM. The Rotterdam study. *Diabetes Care* 1996; 19: 157-9.
 26. *McCarty MK.* Hemostatic concomitants of syndrome X. *Medical Hypothesis* 1995; 44: 179-93.
 27. *Juhan-Vague I, Alessi MC, Joly P et al.* Plasma plasminogen activator inhibitor-1 in angina pectoris. Influence of plasma insulin and acute-phase response. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 362-7.
 28. *Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J.* Involvement of the haemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1865-73.
 29. *Folsom AR, Wu KK, Davis CE et al.* Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1991; 91: 191-205.
 30. *Krobot K, Hense HW, Cremer P et al.* Determinants of plasma fibrinogen relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age and sex. Results from the second MONICA Augsburg Survey 1989-1990. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 780-8.
 31. *Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDO et al.* Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 913-9.
 32. *Eliasson M, Asplund K, Evrin PE et al.* Hyperinsulinemia predicts low tissue plasminogen activator activity in a healthy population: the Northern Sweden MONICA Study. *Metabolism* 1994; 43: 1579-86.
 33. *Pickart LR, Thaler MM.* Fatty acids, fibrinogen and blood flow: a general mechanism for hyperfibrinogenemia and its pathological consequences. *Med hypotheses* 1980; 6: 545-57.
 34. *Landin K, Tengborn L, Smith U.* Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1990; 227: 273-8.
 35. *Jones RL, Jovanovic L, Forman S, Peterson CM.* Time course of reversibility of accelerated fibrinogen disappearance in diabetes mellitus: association with intravascular volume shifts. *Blood* 1984; 63: 22-30.
 36. *Jones RL, Peterson CM.* Reduced fibrinogen survival in diabetes mellitus: a reversible phenomenon. *J Clin Invest* 1979; 63: 485-93.
 37. *Cigolini M, Targher G, Desandre G et al.* Plasma fibrinogen in relation to serum insulin, smoking habits and adipose tissue fatty acids in healthy men. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 126-30.
 38. *Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G.* Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
 39. *Collier A, Rumley AG, Paterson JR et al.* Free radical activity and hemostatic factor in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetologia* 1992; 41: 909-13.
 40. *Knobl P, Schenthaner G, Schack C et al.* Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1045-50.
 41. *Spodick DH.* Inflammation and the onset of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1985; 102: 699-702.
 42. *Ceriello A, Pirisi M, Giacomello R et al.* Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation: new insights of the role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Thromb Haemost* 1994; 71: 593-5.
 43. *Giansante C, Fiotti N, Cattin L et al.* Fibrinogen, D-dimer and thrombin-antithrombin complexes in a random population sample: relationships with other cardiovascular risk factors. *Thromb Haemostas* 1994; 71: 581-6.
 44. *Ceriello A, Giacomello R, Stel G et al.* Hyperglycaemia-induced thrombin formation in diabetes: the possible role of oxidative stress. *Diabetes* 1995; 44: 924-8.
 45. *Morale M, De Negri F, Carmassi F.* Fibrin(ogen) and diabetes mellitus: don't forget fibrinolysis. *Diabetologia* 1997; 40: 735-7.
 46. *Ritcie DG, Levy BA, Adama MA et al.* Regulation of fibrinogen synthesis by plasmin-derived fragments of fibrinogen and fibrin: an indirect feedback pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 1530-4.
 47. *Nawroth P, Stern D.* Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1986; 164: 740-9.
 48. *Cerletti C, Evangelista V, Molino et al.* Platelet activation by polymorphonuclear leukocytes: role of cathepsin G and P-selectin. *Thromb Haemost* 1995; 74: 218-23.
 49. *Hawrylowicz CM, Howells GL, Feldmann M.* Platelet-derived interleukin-1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine expression. *J Exp Med* 1991; 174: 785-90.
 50. *Eisenberg S.* Blood viscosity and fibrinogen concentration following cerebral infarction. *Circulation* 1966; 33/34(suppl 2): 10-14.
 51. *Dormandy J, Ernst E, Matrai A et al.* Hemorheological

- changes following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1982; 104: 1364-7.
52. *Ernst E*. Fibrinogen. An independent risk factor for cardiovascular disease. *Brit Med J* 1991; 303: 596-7.
 53. *Qizilbash N, Jones L, Warlow C et al*. Fibrinogen and lipid concentration as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Brit Med J* 1991; 303: 605-9.
 54. *Coull BM, Beamer N, De Carmo P et al*. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack and risk factors for stroke. *Stroke* 1991; 22: 162-8.
 55. *Ross R*. Atherogenesis. In: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R (eds). *Inflammation: basic principles and clinical correlates*. 2nd edition. Raven Press, New York 1995: 785-90.
 56. *Amaro A, Gude F, Gonzalez-Juanatey R et al*. Plasma leukocyte elastase concentration in angiographically diagnosed coronary artery disease. *Europ Heart J* 1995; 16: 615-22.
 57. *Juhan-Vague I, Moerman B, De Coik F et al*. Plasma levels of a specific inhibitor of tissue-type plasminogen activator (and urokinase) in normal and pathological conditions. *Thromb Res* 1984; 33: 523-30.
 58. *Broadhurst P, Kelleher C, Hughes L et al*. Fibrinogen, factor VII clotting activity and coronary artery disease severity. *Atherosclerosis* 1990; 85: 169-73.
 59. *Yamamoto T, Nishiura H, Okamoto M*. Participation of transglutaminase in generation of monocyte chemotactic factor. *Blood Coagul Fibrinol* 1994; 6: 341 (Abstract).
 60. *Wiman B*. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in plasma: its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1995; 74: 71-6.
 61. *Schneider J, Saawdey MS, Keeton MR et al*. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc Natl Acad USA* 1992; 89: 6998-7002.
 62. *Wiman B, Collen D*. The specific interaction between plasminogen and fibrin. A physiological role of the lysine binding site in plasminogen. *Thromb Res* 1977; 1: 213-22.
 63. *Lewis MS, Carmassi F, Chung SI*. Cooperative association of plasminogen with fibrinogen. *Biochemistry* 1984; 23: 3874-9.
 64. *Miles LA, Plow EF*. Lp(a): an interloper into the fibrinolytic system? *Thromb Hemost* 1990; 63: 331-5.
 65. *Carmassi F, Morale M, Puccetti R et al*. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* 1992; 67: 643-54.
 66. *Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P*. Increased plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991; 34: 457-62.
 67. *Maiello M, Boeri D, Podesta F, et al*. Increased expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor and reduced fibrinolytic potential of human endothelial cells cultured in elevated glucose. *Diabetes* 1992; 41: 1009-15.
 68. *Pandolfi A, Iacoviello L, Capani F, et al*. Glucose and insulin independently reduce the fibrinolytic potential of human vascular smooth muscle cells. *Diabetologia* 1996; 39: 1425-31.
 69. *Chen YQ, Su M, Walia RR, Hao Q, et al*. Sp1 sites mediate activation of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter by glucose in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 8225-31.
 70. *Stout RW, Vallance-Owen J*. Insulin and atheroma. *Lancet* 1979; 1: 1078-80.
 71. *Duccimetièrre P, Esschwege E, Papoz L et al*. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 1980; 19: 205-10.
 72. *Stout RW*. Insulin and atheroma-an update. *Lancet* 1987; 2: 1077-9.
 73. *Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF et al*. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 1986; 2: 250-3.
 74. *Juhan-Vague I, Collen D*. Hypofibrinolysis and atherothrombosis. *Diab Med* 1988; 14: 479-83.
 75. *Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, et al*. Insulin therapy in type 2 diabetic subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabet Med* 1993; 10: 27-32.
 76. *Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE*. Stimulation by proinsulin of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 in endothelial cells. *Diabetes* 1992; 41: 890-5.
 77. *Vague P, Juhan-Vague I, Alessi MC et al*. Metformin decreases the elevated levels of plasminogen activator inhibitor, plasma insulin and triglyceride in non diabetic obese subjects. *Thromb Haemost* 1987; 57: 326-8.
 78. *Landin K, Tengborn L, Chmielewska J et al*. The acute effect of insulin on tissue plasminogen activator inhibitor in man. *Thromb Haemost* 1991; 655: 130-3.
 79. *Kholler HP, Grant PJ*. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *New Engl J* 2000; 342: 1792-801.
 80. *Meade TW, Ruddock V, Stirling Y et al*. Fibrinolytic activity, clotting factors and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076-9.
 81. *Juhan-Vague I, Stephen DM, Alessi MC et al*. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94: 2057-63.
 82. *Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ et al*. Endogenous tissue type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1165-8.
 83. *McCarty MK*. Hemostatic concomitants of syndrome X. *Medical Hypothesis* 1995; 44: 179-93.
 84. *Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P*. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991; 34: 457-62.

85. *Auwerx J, Bouillon R, Collen D, Geboers J.* Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 68-72.
86. *Mahmoud R, Raccah D, Alessi MC et al.* Fibrinolysis in insulin dependent diabetic patients with and without nephropathy. *Fibrinolysis* 1992; 6: 105-9.
87. *Juhan-Vague I, Roul C, Alessi MC et al.* Increased plasminogen activator activity in non insulin dependent diabetic patients. Relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost* 1989; 61: 370-3.
88. *Ernst E, Matrai A.* Abstinence from chronic cigarette smoking normalises blood rheology. *Atherosclerosis* 1987; 64: 75-7.
89. *Ernst E.* Regular exercise reduces fibrinogen levels: a review of longitudinal studies. *Br J Sports Med* 1993; 27: 175-6.
90. *Dalsgaard-Nielsen J, Madsbad S, Hilsted J.* Changes in platelet function, blood coagulation and fibrinolysis during insulin-induced hypoglycaemia in juvenile diabetics and normal subjects. *Thromb Haemost* 1982; 47: 254-8.
91. *Bahru, Kesteven P, Alberti KGMM, Walker M.* Decreased plasminogen activator inhibitor-1 activity in newly diagnosed type 2 diabetic patients following dietary modification. *Diabetic Med* 1993; 10: 802-6.
92. *Engelberg H.* Low dose intermittent heparin therapy decreases plasma fibrinogen levels. *Sem Thromb Hemost* 1991; 17[Suppl 2]: 219-23.
93. *Melandri G, Semprini F, Cervi V et al.* Benefit of adding low molecular weight heparin to the conventional treatment of stable angina pectoris. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1993; 88: 2517-23.
94. *Ceriello A, Quatraro A, Ettore M et al.* Glycosaminoglycans administration decreases high fibrinogen plasma levels in diabetic patients. *Diab Clin Nutr Metab* 1993; 6: 203-6.
95. *Ceriello A.* Macromolecular protein complex: a new way to understand the fibrinogen lowering effect of glucosaminoglycans? *Thromb Haemost* 1994; 72: 985-6.
96. *Ernst E.* Lowering fibrinogen therapeutically. In: Ernst E, Koenig WW, Lowe GDO, Meade TW (eds) *Fibrinogen: a new cardiovascular risk factor*. Blackwell-MZV, Wien, 1992: 358-61.
97. *N. Παπάζογλου, Γ. Σκαραγκάς, Ε. Σκαραγκά και συν.* Επίδραση των διγλουανιδίων επί του επιπέδου του ινωδογόνου πλάσματος σε διαβητικούς αρρώστους. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1989; 2: 159-62.
98. *Winocour PH, Durrington PN, Bhatnagar D.* Double blind placebo-controlled study: the effects of bezafibrate on blood lipids, lipoproteins and fibrinogen in hyperlipidaemic type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1990; 7: 736-43.
99. *Niort G, Cavallero G, Cassader M et al.* The use of bezafibrate in the reduction of lipid and prothrombotic cardiovascular risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diab Nutr Metab* 1995; 8: 226-33.
100. *Rupp RG, Fuller GM.* The effects of leucocytic and serum factors on fibrinogen biosynthesis in cultured hepatocytes. *Experimental Cell Research* 1997; 118: 23-30.

Λέξεις κλειδιά:

Ινωδογόνο
 Διαβήτης
 Αγγειοπάθεια

Key words:

Fibrinogen
 Diabetes
 Angiopathy