

Προγνωστική αξία της AT-III, του PAI-1, του t-PA, του ινωδογόνου και της λιποπρωτεΐνης (α), σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Περίληψη

Α. Ευθυμιάδης
Φ. Σουγιουλτζόγλου
Ε. Ιωαννίδου
Κ. Αροδίτης
Γ. Καζινάκης
Ι. Ευθυμιάδης
Γ. Τσάπας

Σκοπός της εργασίας μας είναι η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας των ενδογενών παραγόντων πήξεως - ινωδόλυσης [αντιθρομβίνης III [AT-III], του ενεργοποιητή και αναστολέα του πλασμινογόνου [t-PA και PAI-1], της Lp (α) και του ινωδογόνου, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Υλικό και μέθοδοι: Μελετήθηκαν 113 άτομα και των δύο φύλων [A = 73, Γ = 40, μέσης ηλικίας 44,2 ± 8,76 ετών], τα οποία κατατάξαμε σε τρεις ομάδες: Ομάδα A: 20 υγιείς ενήλικες [A = 11, Γ = 9, μέσης ηλικίας 33,1 ± 6,8 έτη], οι οποίοι αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Ομάδα B: 54 ασθενείς [A = 32, Γ = 22, μέσης ηλικίας 51,1 ± 8,5 ετών], οι οποίοι έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και δεν εμφάνιζαν κλινικές εκδηλώσεις μακροαγγειακής νόσου. Τέλος, ομάδα Γ = 39 ασθενείς [A = 30, Γ = 9, μέσης ηλικίας 48,41 ± 10,98 ετών], οι οποίοι έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη ενηλίκων και εμφάνιζαν κλινικές και ΗΚΓ/κές εκδηλώσεις στεφανιαίας νόσου. Σε όλα τα άτομα γινόταν λήψη φλεβικού αίματος για προσδιορισμό στον ορό γλυκόζης αίματος και Lp (α), ενώ στο πλάσμα ινωδογόνου, AT-III, PAI-1 και t-PA. Αποτελέσματα: 1. Οι τιμές της γλυκόζης αίματος στους ασθενείς της ομάδας B και Γ υπήρξαν αυξημένες [191,1 ± 65,67 και 185,53 ± 60,77 mg/dl, αντίστοιχα] συγκριτικά με της ομάδας ελέγχου [102,84 ± 11,9 mg/dl], με στατιστική σημαντικότητα. 2. Οι διακυμάνσεις των τιμών του ινωδογόνου [428,46 ± 82,81 mg/dl], της Lp (α) [21,18 ± 2,1 mg/dl], του PAI-1 [60,2 ± 22,31 ng/dl], και του t-PA [23,1 ± 8,7 mg/dl] στους ασθενείς της ομάδας Γ κυμάνθηκαν σε υψηλότερα επίπεδα, συγκριτικά με τις αντίστοιχες της ομάδας B [377,69 ± 98,17 mg/dl, 16,4 ± 2,2 mg/dl, 57,12 ± 20,21 ng/dl, και 23,1 ± 8,74 mg/dl], και της ομάδας ελέγχου [248,6 ± 38,9 mg/dl, 12,5 ± 1,2 mg/dl, 18,6 ± 6,8 ng/dl, 6,9 ± 1,9 mg/dl]. 3. Αντιθέτως, οι τιμές της AT-III κυμάνθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα στους ασθενείς της ομάδας Γ, με στεφανιαία νόσο, [78,9 ± 22,3%] συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας B [86,62 ± 19,19%] και την ομάδα ελέγχου [99,6 ± 6,8%]. Συμπεράσματα: Ο προσδιορισμός των ενδογενών παραγόντων πήξεως ινωδόλυσης βρέθηκε ότι είναι διαταραγμένος στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ακόμη περισσότερο σε αυτούς με εκδηλώσεις μικροαγγειακής νόσου, γεγονός που μπορεί να θεωρηθεί

Ιατρείο Μελέτης Διαταραχών
Λιπιδίων Β' Παθολογικής
Κλινικής Α.Π.Θ. Ιπποκράτειο
Γεν. Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

ως προγνωστικός δείκτης στην εξέλιξη της νόσου.

Η αθηροσκληρωτική στεφανιαία καρδιοπάθεια παραμένει και σήμερα η πρώτη αιτία θανάτου σε άνδρες και γυναίκες, κυρίως στους λαούς του Δυτικού Κόσμου.

Πολυάριθμες κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες κατέληξαν, για την αθηροσκληρωτική ισχαιμική νόσο της καρδιάς, στην ύπαρξη πολλών προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου, όπως οι υπερλιπιδαιμίες, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση κ.ά., ενώ τελευταία έχουν προστεθεί, ως ανεξάρτητοι παράγοντες, τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης α [Lp (α)] και του ινωδογόνου^{1,2,3}.

Η Lp (α) ανακαλύφθηκε το 1963 από τον Berg. Η δομή της, από πλευράς λιπιδίων και πρωτεϊνών, είναι όμοια εκείνης της LDL, με τη διαφορά ότι έχει μια πρόσθετη αποπρωτεΐνη, την Apo (α), η αλληλουχία των αμινοξέων της οποίας μοιάζει πολύ με την αντίστοιχη του πλασμινογόνου, με συνέπεια, η Apo (α) να έχει προστεθεί στη μεγάλη οικογένεια των πρωτεασών του συστήματος πήξης - ινωδόλυσης του αίματος. Η Lp (α) συντίθεται πιθανώς στο ήπαρ και κληρονομείται κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα. Φυσιολογικές θεωρούνται τιμές < 15 mg/dl, ενώ > 30 mg/dl θεωρούνται σαφώς παθολογικές^{4,5,6,7,8,9}.

Το ινωδογόνο είναι μια διαλυτή γλυκοπρωτεΐνη, που παράγεται στο ήπαρ και έχει μέση παραδεκτή τιμή στο πλάσμα < 300 mg/dl. Οι τιμές της βρέθηκε ότι επηρεάζονται από γενετικούς παράγοντες, ενώ πολλές είναι οι επίκτητες αιτίες, π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, παχυσαρκία, άσκηση, που συμβάλλουν στην αύξηση ή ελάττωση της τιμής του^{10,11,12}. Θεωρείται ένας από τους σημαντικούς συντελεστές της φυσιολογικής αιμόστασης.

Νεότερα δεδομένα πάνω στην αιμόσταση και τη θρόμβωση, που επίσης βρέθηκε ότι συμμετέχουν στις διεργασίες της αθηροσκλήρυνσης, θεωρούν το φυσιολογικό ενδοθήλιο ως μία ενδιάμεση επιφάνεια μεταξύ αίματος και ιστών, ιδεώδη για τη ρύθμιση βιολογικών φαινομένων και με κύρια λειτουργία τη διατήρηση της ελεύθερης ροής του αίματος, λειτουργία που επιτυγχάνεται με τη συμμετοχή διεγερτικών και ανασταλτικών της θρόμβωσης μηχανισμών, που ενεργοποιούνται σε κάθε περίπτωση έναρξης σχηματισμού θρόμβου^{13,14,15,16,17,18}.

Η αντιθρομβίνη III (Antithrombin III (AT-III)), είναι γλυκοπρωτεΐνη, αποτελεί τον ισχυρότερο ανασταλτή της θρομβίνης, του κυρίου δηλ.

ενζύμου της πήξης του αίματος, παράγεται στο ήπαρ, ενώ η φυσιολογική της τιμή κυμαίνεται από 80-120%.

Ο ενεργοποιητής (t-Plasminogen Activator (t-PA)) και ο αναστολέας (Plasminogen Activator Inhibitor - (PAI-1)) του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, συμμετέχουν, μέσω της πλασμινης, στη λύση ή σταθεροποίηση του αιμορραγικού θρόμβου. Οι τιμές τους κυμαίνονται στις φλεβικές θρομβώσεις, την παχυσαρκία, την ισχαιμική νόσο της καρδιάς, το σακχαρώδη διαβήτη, κ.ά. Η φυσιολογική τιμή του t-PA είναι 1-12 ng/dl, ενώ του PAI-1 4-43 ng/dl.

Σκοπός της εργασίας μας είναι η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας των ενδογενών παραγόντων πήξεως - ινωδόλυσης (αντιθρομβίνης III (AT-III), του ενεργοποιητή και αναστολέα του πλασμινογόνου (t-PA και PAI-1), της Lp (α) και του ινωδογόνου, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Υλικό και Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 113 άτομα και των δύο φύλων (Α = 73, Γ = 40, μέσης ηλικίας $44,2 \pm 8,76$ ετών), τα οποία κατατάξαμε σε τρεις ομάδες:

Ομάδα Α: 20 υγιείς ενήλικες (Α = 11, Γ = 9, μέσης ηλικίας $33,1 \pm 6,8$ ετη), οι οποίοι αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Ομάδα Β: 54 ασθενείς (Α = 32, Γ = 22, μέσης ηλικίας $51,1 \pm 8,5$ ετών), οι οποίοι έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και δεν εμφάνιζαν κλινικές εκδηλώσεις μακροαγγειακής νόσου.

Τέλος, ομάδα Γ: 39 ασθενείς (Α = 30, Γ = 9, μέσης ηλικίας $48,41 \pm 10,98$ ετών), οι οποίοι έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη ενηλίκων και εμφάνιζαν κλινικές και ΗΚΓ/κές εκδηλώσεις στεφανιαίας νόσου.

Οι ασθενείς των ομάδων Β και Γ έπασχαν από κλινικό σακχαρώδη διαβήτη από 10/ετίας τουλάχιστον.

Αποκλείστηκαν οι ασθενείς που κατά τη διάρκεια της μελέτης μας έπαιρναν αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά ή άλλα φάρμακα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον πήκτικό ή ινωδολυτικό μηχανισμό.

Όλα τα άτομα που μελετήθηκαν υπήρξαν νορμοτασικά, ενώ δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές ως προς το βάρος σώματος.

Πρωτόκολλο εργασίας

1. Λεπτομερής λήψη ιστορικού και κλινική

εξέταση.

2. ΗΚΓ/κός έλεγχος ή και δοκιμασία κοπώσεως, όπου κρίθηκε αναγκαίο

3. Λήψη φλεβικού αίματος για προσδιορισμό στον ορό γλυκόζης αίματος και Lp (α), ενώ στο πλάσμα της αντιθρομβίνης III (AT-III), του αναστολέα (PAI-1) και του ενεργοποιητή (t-PA) του πλασμινογόνου και του ινωδογόνου.

Ο ποσοτικός προσδιορισμός όλων των παραμέτρων έγινε στο Εργαστήριό μας. Ειδικότερα, της λιποπρωτεΐνης (α) γινόταν στον ορό, με ανοσοκατακρήμνιση σε συνδυασμό με το αντίσωμα SPQ για Lp (α) και αντιδραστήρια του οίκου INSTAR Corporation, Stillwater, Minnesota, USA, της AT-III, στο πλάσμα, με Latex - φωτομετρική μέθοδο και αντιδραστήρια του Γαλλικού οίκου Diagnostika Spago, του αναστολέα (PAI-1) και του ενεργοποιητή (t-PA) του πλασμινογόνου με ανοσοενζυμική μέθοδο (Elisa) και αντιδραστήρια του ιδίου οίκου, ενώ του ινωδογόνου με ενζυματική μέθοδο (μέθοδος Clauss) και αντιδραστήρια Fibrinik του οίκου Organon Technika Corporation. Τέλος, ο προσδιορισμός του σακχάρου αίματος έγινε με αυτόματο αναλυτή ξηρής χημείας (Reflotron).

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων μας έγινε με το κριτήριο t, κατά ζεύγη.

Αποτελέσματα

1. Οι τιμές της γλυκόζης αίματος στους ασθενείς της ομάδας Β και Γ υπήρξαν αυξημένες ($191,1 \pm 65,67$ και $185,53 \pm 60,77$ mg/dl, αντίστοιχα) συγκριτικά με της ομάδας ελέγχου ($102,84 \pm 11,9$ mg/dl), με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,001$).

2. Οι διακυμάνσεις των τιμών του ινωδογόνου ($428,46 \pm 82,81$ mg/dl) και της Lp (α) ($21,18 \pm 2,1$ mg/dl), στους ασθενείς της ομάδας Γ κυμάνθηκαν σε υψηλότερα επίπεδα, συγκριτικά με τις αντίστοιχες της ομάδας Β ($377,69 \pm 98,17$ mg/dl, $14,4 \pm 2,2$ mg/dl) και της ομάδας ελέγχου ($248,6 \pm 38,9$ mg/dl, $12,5 \pm 1,2$ mg/dl) (Πίν. 1).

3. Ο πίνακας 2, δείχνει ότι, στους ασθενείς της ομάδας Γ, οι τιμές του PAI-1 ($68,2 \pm 22,31$ ng/dl), και του t-PA ($22,1 \pm 8,7$ ng/dl) διακυμάνθηκαν, επίσης σε υψηλότερα επίπεδα, συγκριτικά με τις αντίστοιχες των ομάδων Β ($47,12 \pm 20,21$ ng/dl, και $19,4 \pm 6,7$ ng/dl) και της ομάδας ελέγχου ($18,6 \pm$ ng/dl, $6,9 \pm 1,9$ mg/dl) αντίστοιχα.

4. Αντιθέτως, οι τιμές της AT-III κυμάνθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα στους ασθενείς της

ομάδας Γ, με στεφανιαία νόσο, ($78,9 \pm 22,3\%$), συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας Β ($86,62 \pm 19,19\%$) και την ομάδα ελέγχου ($99,6 \pm 6,8\%$).

Συζήτηση

Όπως είναι γνωστό η αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών θεωρείται σήμερα χρόνια εξελικτική - πολυπαραγοντική νόσος, για την ανάπτυξη της οποίας συνεργάζονται η βλάβη του ενδοθηλίου από μηχανικά ή χημικά αίτια (υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα, κ.ά.), με τα συστατικά του αίματος (λιποπρωτεΐνη α, ινωδογόνο, αιμοπετάλια, ενεργοποιητές (t-PA) και αναστολείς (PAI-1) του πλασμινογόνου η θρομβίνη και οι φυσιολογικοί αναστολείς της (AT-III))^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,13,14,15,16}.

Εξάλλου, είναι γνωστό ότι στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II επισυμβαίνουν, εκτός της διαταραχής των υδατανθράκων, άλλες, που αφορούν τα λιπίδια (υπερτριγλυκεριδαίμια), την ινσουλίνη (αντίσταση της ινσουλίνης στην περιφέρεια με υπερινσουλιναίμια [Insulin-resistant hyperinsulinaemic state]), ενώ πολλές είναι οι εργασίες που αφορούν τις διαταραχές των παραγόντων της πήξεως-ινωδολύσης (αύξηση ινωδογόνου της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, ελάττωση της ινωδολύσης, κ.ά.)^{3,19,20,21,22,23}.

Στους ασθενείς που παρακολούθησαμε, οι τιμές της γλυκόζης αίματος υπήρξαν αυξημένες στις ομάδες Β και Γ ($191,1 \pm 65,67$ και $185,53 \pm 60,77$ mg/dl, αντίστοιχα) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($102,84 \pm 11,9$ mg/dl), με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,001$).

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων του πίνακα 1 προκύπτει ότι:

1. Οι διακυμάνσεις των τιμών του ινωδογόνου

Πίνακας 1. Μεταβολές των τιμών της Lp (α) και του ινωδογόνου στα άτομα των τριών ομάδων που μελετήθηκαν

	Lp (α) mg/dl	Ινωδογόνο mg/dl
Ομάδα Α	$12,5 \pm 1,2^*$ NS	$248,6 \pm 38,9^*$ $p < 0,001$
Ομάδα Β	$14,4 \pm 2,2$ $p < 0,001$	$377,69 \pm 98,17$ NS
Ομάδα Γ	$21,18 < 2,1^*$	$428,46 \pm 82,81^*$

* $p < 0,001$

νου στους ασθενείς της ομάδας Γ, ($428,46 \pm 82,81$ mg/dl) βρέθηκαν αυξημένες, με στατιστική σημαντικότητα, έναντι της ομάδας ελέγχου ($248,6 \pm 38,9$ mg/dl) ($p < 0,001$), ενώ δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών των ομάδων Β ($377,69 \pm 98,17$ mg/dl) και Γ, των ασθενών δηλ. με σακχαρώδη διαβήτη, ανεξαρτήτως της υπάρξεως ή μη στεφανιαίας νόσου. Εξάλλου, οι διακυμάνσεις των τιμών του ινωδογόνου στην ομάδα Β υπήρξαν αυξημένες, με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,001$), έναντι της ομάδας ελέγχου. Σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει και άλλοι ερευνητές, γεγονός που υποδηλώνει τη δυσμενή επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στον πηκτικό μηχανισμό και τις εξεργασίες της θρόμβωσης, με συνέπεια επίταση της αθηρωματώδους βλάβης και των συνεπειών της (διαλείπουσα χωλότητα, στεφανιαία νόσος)^{10,11,12,24,25,26}.

2. Οι τιμές της Lp (α) στους ασθενείς της ομάδας Γ βρέθηκαν αυξημένες ($21,18 \pm 2,1$ mg/dl), με στατιστική σημαντικότητα, ($p < 0,001$), έναντι των αντίστοιχων των υγιών ατόμων ($12,5 \pm 1,2$ mg/dl), και των ασθενών της ομάδας Β ($14,4 \pm 2,2$ mg/dl) ($p < 0,001$), ενώ υπήρξε μικρή μη στατιστικώς σημαντική αύξηση της τιμής στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ομάδα Β), έναντι της ομάδας ελέγχου, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι συγκεντρώσεις στο αίμα της Lp (α) αυξάνονται περισσότερο στους στεφανιαίους αρρώστους, ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης δεν επιδρά σημαντικά στα επίπεδα των τιμών της. Σε παρόμοια συμπεράσματα έχουν καταλήξει και άλλοι ερευνητές^{4,5,6,7,8,9,24,26,27}.

Από την ανάλυση του πίνακα 2 διαπιστώνεται ότι:

1. Στους διαβητικούς ασθενείς (ομάδες Β

και Γ) οι τιμές του PAI-1 και t-PA διακυμάνθηκαν σε υψηλότερα επίπεδα, στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,001$), συγκριτικά με τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου ($18,6 \pm 6,8$ ng/dl, $6,9 \pm 1,9$ mg/dl). Αντιθέτως, οι διακυμάνσεις των τιμών του t-PA, μεταξύ των ασθενών των ομάδων Γ και Β ($22,1 \pm 8,7$ ng/dl και $19,4 \pm 6,7$ ng/dl, αντίστοιχα), υπήρξαν μικρές, χωρίς στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p > 0,05$), ενώ του PAI-1 στις ίδιες ομάδες ($68,2 \pm 22,31$ ng/dl και $47,12 \pm 20,21$ ng/dl, αντίστοιχα), υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0,01$). Από την ανάλυση δηλ. των αποτελεσμάτων μας διαπιστώνουμε ότι στους διαβητικούς ασθενείς παρατηρείται διαταραχή του ινωδολυτικού μηχανισμού, του t-PA, που αποτελεί ένα αντιθρομβωτικό στη θρόμβωση φαινόμενο και του PAI-1, που είναι επιβλαβής στην πορεία της νόσου και των επιπλοκών της. Η συνύπαρξη, εξάλλου ισχαιμικής καρδιοπάθειας, ως επιπλοκής του ΣΔ, βρέθηκε ότι επιδρά δυσμενέστερα στον ινωδολυτικό μηχανισμό, γεγονός που φαίνεται με τη μεγαλύτερη αύξηση του PAI-1 σ' αυτούς τους αρρώστους.

Σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει και άλλοι ερευνητές^{11-16,29-36}.

2. Αντιθέτως, οι τιμές της AT-III κυμάνθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα στους ασθενείς της ομάδας Γ, με σακχαρώδη διαβήτη και ισχαιμική καρδιοπάθεια ($78,9 \pm 22,3\%$), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($99,6 \pm 6,8\%$), ($p < 0,001$) και την ομάδα Β ($86,62 \pm 19,19\%$) ($p < 0,01$), γεγονός που μπορεί να μας οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι στο σακχαρώδη διαβήτη, περισσότερο όταν επιπλακεί από ισχαιμική καρδιοπάθεια, μπορεί να επικρατήσει μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, με δυσμενή αποτελέσματα για την εξέλιξη της νόσου.

Σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει και άλλοι ερευνητές^{11,12,13,22,23,25,39}, παρά το ότι υπάρχουν εργασίες²⁴ με μη αναμενόμενη διαφορά στα επίπεδα της AT-III, σε ασθενείς με διαβητική μικραγγειοπάθεια, σε σχέση με υγιείς ενήλικες.

Συμπεράσματα: Ο προσδιορισμός των ενδογενών παραγόντων πήξεως ινωδολυσης βρέθηκε ότι είναι διαταραγμένος στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ακόμη περισσότερο σε αυτούς με εκδηλώσεις μακροαγγειακής νόσου, γεγονός που μπορεί να θεωρηθεί ως προγνωστικός δείκτης στην εξέλιξη της νόσου. Η θεραπευτική μας παρέμβαση αφορά πρωταρχικά τη διόρθωση των άλλων παραγόντων κινδύνου (καλή ρύθμιση του

Πίνακας 2. Μεταβολές των τιμών των παραμέτρων που μελετήθηκαν

	AT-III % (φ.τ. 80-120)	PAI-1 ng/dl (φ.τ. 4-43)	t-PA ng/dl (φ.τ. 1-12)
Ομάδα Α	$99,60 \pm 6,8^*$ $p < 0,01$	$18,6 \pm 6,8^*$ $p < 0,001$	$6,9 \pm 1,9^*$ $p < 0,001$
Ομάδα Β	$86,62 \pm 19,19$ $p < 0,01$	$47,1 \pm 20,2$ $p < 0,01$	$19,4 \pm 6,7$ NS
Ομάδα Γ	$78,9 \pm 22,3^*$	$68,2 \pm 22,3^*$	$22,1 \pm 8,7^*$

* $p < 0,001$

ΣΔ και της υπέρτασης, αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας, διακοπή του καπνίσματος, απώλεια βάρους, αύξηση της άσκησης), με σύγχρονη όμως παρέμβαση στους παράγοντες πήξεως-ινωδολυσης (στα οξέα στεφανιαία επεισόδια χορήγηση ινωδολυτικού φαρμάκου), ενώ σε μακροχρόνια βάση χορήγηση ασπιρίνης, σε δόση 0,75 mg/χ.β.σ., χορήγηση δικουμαρινικών αντιπηκτικών, ενώ από τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, οι φιμπράτες βρέθηκε ότι δρουν ευνοϊκά. Εξάλλου η χορήγηση διγουανιδών, που βρέθηκε ότι παρεμβαίνουν ευνοϊκά στον ινωδολυτικό μηχανισμό, μπορεί να θεωρηθεί ένα επιπλέον θεραπευτικό «όπλο» στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Summary

Efthimiadis AP, Sugiultzoglou F, Ioannidou El, Aroditis K, Kazinakis G, Efthimiadis I, Tsapas G. Prognostic value of endogene coagulation - fibrinolysis factors of lipoprotein (a) and of fibrinogen in patients with diabetes mellitus. Hellen Diabetol Chron 1996; 1: 58-63.

Purpose of our work in the investigation of the prognostic value of endogene coagulation - fibrinolysis factors (antithrombine III (AT-III), of the activator and inhibitor of plasminogen (t-PA and PAI-I), of Lp (a) and of fibrinogen, in patients with diabetes mellitus. Material and methods: 113 persons of were studied both sexes (M = 73, F = 40, mean age $44,2 \pm 8,76$ years old), which were classified in three groups. Group A: 20 healthy adults (M = 11, F = 9, middle age $33,1 \pm 6,8$ years old, which formed the control group. Group B: 54 patients (M = 32, F = 22, middle age $51,1 \pm 8,5$ years old), who with of diabetes mellitus type P and did not demonstrate clinical appearances of macrovascular disease. Finally group C, 39 patients (M = 30, F = 9, middle age $48,41 \pm 10,98$ years) who suffered of diabetes mellitus of adults and demonstrated clinical and electrocardiological demonstrations of coronary disease. From all that persons venous blood was taken for the determination in the serum of the blood glucose and Lp (a), and in plasma, the fibrinogen, AT-III, PAI-I and t-PA. Results: 1. The values of blood glucose in patients of group B and C were increased ($191,1 \pm 65,67$ and $185,53 \pm 60,77$ mg/dl respectively) in comparison to those of the control group ($102,84 \pm 11,9$ mg/dl) with statistic importance.

2. The fluctuations of values of fibrinogen ($428,46 \pm 82,81$ mg/dl), of Lp (a) ($21,18 \pm 2,1$ mg/dl), of PAI-1 ($60,2 \pm 22,31$ ng/dl) and of t-PA ($23,1 \pm 8,7$ mg/dl), in patients of the group C ranged in higher levels, in comparison to the respective of group B ($377,69 \pm 98,17$ mg/dl, $16,4 \pm 2,2$ mg/dl, $57,12 \pm 20,21$ ng/dl, and $23,1 \pm 8,74$ mg/dl) and of the control group ($248,6 \pm 38,9$ mg/dl, $12,5 \pm 1,2$ mg/dl, $18,6 \pm 6,8$ ng/dl, $6,9 \pm 1,9$ mg/dl). On the contrary the values of AT-III ranged in lower levels in patients of the group C with coronary disease ($78,9 \pm 22,3\%$), in comparison to the patients of the group B ($88,62 \pm 19,19\%$) and the control group ($99,6 \pm 6,8$). Conclusions: The determination of endogene coagulation factors of fibrinolysis was found to be disturbed in patients with diabetes mellitus, even more in those with manifestations of macrovascular disease, a fact that could be considered as a prognostic index in the development of the disease.

Βιβλιογραφία

1. *European Atherosclerosis Society*: The recognition and management of hyperlipidaemia in Adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 1988; 9: 571-600.
2. *Lipid Research Clinics Program*: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351-364.
3. *Haffner SM, Stern MP, Rewers M*. Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiological considerations. In: Draznin B, Echel RH, eds. Diabetes and Atherosclerosis. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1993: 229-54.
4. *Berg K*. A new serum type system in man - "The Lp system". Acta Pathol Microbiol Scand 1983; 59: 369-382.
5. *Κολοβού Γ, Κόκκινος ΔΦ*. «Λιποπρωτεΐνη (α) - Νέος παράγοντας κινδύνου». Ελλ Καρδιολ Επιθ 1992; 33: 379-383.
6. *Alexander C, Liu and Richard M. Lawn*. Vascular interactions of lipoprotein (a). Current Review of Lipidology, 1995: 269-273.
7. *Ευθυμιάδης Απ, Λεωκόζ Ν, Μπουντώνας Γ, Παπαχρήστου Αικ, Στυλιάδης ΙΓ, Αιάτσης Ι, Τσάπας Γ*. Διακύμανση των τιμών της λιποπρωτεΐνης α και των λοιπών λιποπρωτεϊνικών παραμέτρων σε νεαρά άτομα, σε σχέση με την κληρονομική επιβάρυνση στεφανιαίας νόσου. Ελλ Καρδιολ Επιθ 1994; 35: 181-185.
8. *Utermann G*. The mysteries of lipoprotein (a). Science 1989; 246: 904-910.
9. *Weisweiler P, et al*. Lp (a) and atherosclerosis. Atherosc-

- lerosis 1990; 10: 753a.
10. Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *TIPS* 1990; 11: 444-51.
 11. Ballensen L, Schute H, Assmann G, Epping PH, van de Loo J. Coagulation factors and the progress of coronary heart disease. *The Lancet* 1987; 461.
 12. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* 1987; 258: 1183-89.
 13. Heinrich J, Schulte H, Balleisen L, Assmann G, van de Loo J. Predictive value of haemostatic variables in the PROCAM-study. *Thromb Haemostas* 1991; 65: 815-22.
 14. Wincour PD, Richardson M. Thrombosis and Atherogenesis in Diabetes. In: Draznin B, Echel RH, eds. *Diabetes and Atherosclerosis*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1993: 229-54.
 15. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, Haines AP, et al. Haemostatic Function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *The Lancet* 1986: 533.
 16. Nacham LR. Thrombosis and Atherogenesis: Molecular connections. *Blood* 1992; 79 (8): 1897-1906.
 17. Σιμεωνίδου - Καραγιαννίδου Σ. Πρακτικές εφαρμογές των δοκιμασιών πήξης. *Μικροβιολογικά Χρονικά*, 1994-1995: 39-64.
 18. Uday S, Goldberg J. Endothelial cells and atherosclerosis: Lipoprotein metabolism, matrix interactions and monocyte recruitment. *Current Opinion Lipidology* 1994; 5: 316-322.
 19. Καραμήτσου ΔΘ. Σακχαρώδης διαβήτης, από την θεωρία στην πράξη. Εκδόσεις Δ. Σιώκη. Θεσσαλονίκη 1987.
 20. Steiner G. The dyslipoproteinemias of Diabetes. *Atherosclerosis* 1994; In press.
 21. Παράζογλου Ν, Σκαρλακιάς Γ, Σκαρλακιά Ε, Μανές Χ, Κοττογιάννης Ι, Αιώτας Α, Γεωργακοπούλου Ε. Επίδραση των διγλυκεριδίων επί του επιπέδου του ινωδογόνου πλάσματος, σε διαβητικούς αρρώστους. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1989; 2, 2: 159-162.
 22. Bang JD, Sixma JJ. Diabetes mellitus, vascular disease and thrombosis. *Clin Hematol* 1986; 15: 465-592.
 23. Gough SCL, Grant PJ. The fibrinolytic system in diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1991; 8: 898-905.
 24. Ρεπαντά Ε, Σκαρλακιάς Γ, Τριανταφύλλου Γ, Γεωργακοπούλου Ε, Παράζογλου Ν. Επίπεδα Διαβητολογικά Χρονικά 1993; 6, 2: 124-127.
 25. Mitropoulos K. Lipoprotein Metabolism and Thrombosis. *Current Opinion Lipidology* 1994; 5: 227-235.
 26. Ευθυμιάδης Α, Αιωκός Ν, Αρμάτης Κ, Στελιάδης Π, Τσάπας Γ. Τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης α και του ινωδογόνου σε στεφανιαίους ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και μετά από Bypass. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση*, 1995; 36: 315-320.
 27. Σκαρλακιάς Γ, Ρεπαντά Ε, Ζαφειρίου Κ, Σπυροπούλου Ε, Παράζογλου Ν, Χατζέρας Δ, Γκότσης Ν. Η αύξηση του ινωδογόνου του πλάσματος ως παράγων κινδύνου στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, 1993; 6, 2: 128-133.
 28. Barbara V. Howard: Lipoprotein metabolism in Diabetes. *Current Opinion Lipidology* 1994; 5: 216-220.
 29. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of levels of Lp (a) in hyperlipidemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989; 226: 271-276.
 30. Dada H, et al. Prevention of Restenosis after Percutaneous Transluminal Angioplasty by Reducing Lipoprotein (a) Levels with Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1037-40.
 31. Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL. Binding of tissue plasminogen activator to cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1987; 80: 1712.
 32. Francis RB, Kawanishi D, Baruch T, et al. Impaired fibrinolysis in coronary artery disease. *Am Heart* 1988; 115: 776-780.
 33. Hamsten A, de Faire U, Waldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent AMI. *Lancet* 1987; 2: 3-9.
 34. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasminogen activator inhibitor I levels. A possible link between insulin resistance and atherosclerosis. *Diabetologia* 1991; 34: 457-62.
 35. Zaleski A, Shi Y, Nardone D, et al. Evidence for reduced fibrinolytic activity in unstable angina at rest. *Clinical, Biochemical and Angiographic correlates*. *Circulation* 1991; 83: 1685-1691.
 36. Munkvad S, Jespersen J, Gram J, Kluff C. Interrelationship between coagulant activity and tissue-type plasminogen activator (t-PA) system in acute ischaemic heart disease. Possible role of the endothelium. *J Intern Med* 1990; 228: 361-366.
 37. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of AMI. *N Engl J* 1985; 313: 1557-1563.
 38. Zatz R, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the hemodynamic view. *Am J Med* 1986; 80: 443-53.
 39. Marcum JA, Rosenberg JS, Bauer KA, Rosenberg RD. The heparin-antithrombin mechanism and vessel wall function in Gimbrome MA (ed): *Vascular endothelium in hemostasis and thrombosis*. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone 1986: 70.

Λέξεις κλειδιά

Σακχαρώδης Διαβήτης

Λιποπρωτεΐνη α

Ινωδογόνο

Στεφανιαία νόσος

AT-III, PAI-1, t-PA

Key words

Diabetes Mellitus

Lp (a)

Fibrinogen

Angina

AT-III, PAI-1, t-PA