

Επίπεδα ομοκυστεΐνης (ΟΚ) και θρομβομοδουλίνης (ΤΜ) σε διαβητικούς τύπου 1 με διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝΦ)

Ε. Ρεπαντά
Γ. Σκαραγκάς
Ε. Αδάμ
Ν. Παπάζογλου

Περίληψη

Σκοπός: Η ΟΚ ένας ανεξάρτητος παράγων κινδύνου αγγειακής νόσου προκαλεί βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου. Με το σκεπτικό αυτό μετρήσαμε τα επίπεδα ΟΚ και τα επίπεδα ΤΜ ενός δείκτη έκφρασης αγγειακής βλάβης σε επιλεγμένους διαβητικούς τύπου 1 με διαβητική νεφροπάθεια. **Υλικό-Μέθοδοι:** Το υλικό απετέλεσαν 35 αυστηρά επιλεγμένοι διαβητικοί τύπου 1 οι οποίοι χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες σε σχέση με την απέκκριση λευκωματίνης από τα ούρα. Η 1η ομάδα (AER<30 mg/24ωρο) από 12 άτομα 5, άνδρες και 7 γυναίκες μέσης ηλικίας 44±13.8 ετών, η 2η ομάδα (AER: 30-300 mg/24ωρο) από 15 άτομα, 7 άνδρες και 8 γυναίκες ηλικίας 49±12.5 ετών και η 3η ομάδα (AER>300 mg/24ωρο) από 8 άτομα, 4 άνδρες και 4 γυναίκες ηλικίας 51±10.6 ετών. Την ομάδα ελέγχου απετέλεσαν 35 υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου (ομάδα 4η). Σε όλα τα άτομα μετρήθηκαν τα επίπεδα ΟΚ πλάσματος νηστείας (Ανοσο-ενζυμική μέθοδος FPIA, Fluorescence Polarisation Immuno Assay, Abbott), τα επίπεδα θρομβομοδουλίνης (μέθοδος Elisa, Asserachrom Thrombomodulin Elisa, Diagnostica Stago) και της απέκκρισης λευκωματίνης από τα ούρα (αυτόματος μέθοδος ανοσοκαθίζησης, SPQTM Test System, DiaSorin). Για την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το t-Student test. **Αποτελέσματα:** Τα επίπεδα της ΟΚ ήταν αντίστοιχα (μmol/l) για την 1η ομάδα: 7.6±3.95 για την 2η ομάδα: 12±4.58, για την 3η ομάδα: 19±5.77 και για την 4η ομάδα: 6.9±2.96. Τα επίπεδα της ΤΜ ήταν (ng/ml) για την 1η ομάδα: 32.5±8.55, για την 2η ομάδα: 41.6±28.57, για την 3η ομάδα: 80±19.64 και για την 4η ομάδα: 28.2±11.02. Υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά (p<0.001) στα επίπεδα της ΟΚ και της ΤΜ μεταξύ των τριών ομάδων των διαβητικών ανάλογα του επιπέδου της λευκωματινουρίας. **Συμπέρασμα:** Τα αυξημένα επίπεδα ΟΚ που παρατηρούνται σε διαβητικούς τύπου 1 προκαλούν βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου όπως αυτή εκφράζεται από τα αυξημένα επίπεδα της ΤΜ στους ασθενείς αυτούς και παράλληλα αποδίδεται στην ΟΚ ρόλος παράγοντα κινδύνου για την διαβητική μικροαγγειοπάθεια. Η αναγνώριση του ρόλου της ΟΚ ως παράγοντα κινδύνου μικρο- και μακροαγγειοπάθειας επιβάλλει την άμεση αντιμετώπισή του.

Βιοχημικό Εργαστήριο
Α' Γ.Ν. «Άγιος Παύλος» Θεσσαλονίκης
Β' Παθολογική Κλινική Π.Γ.Ν.
«Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή

Στους ασθενείς με ΣΔ οι αγγειακές επιπλοκές (μικρο- και μακροαγγειοπάθεια) φαίνεται να έχει έναν σύνθετο και πολύ-

πλοκο παθογενετικό μηχανισμό ο οποίος μεταξύ των άλλων περιλαμβάνει και την διαταραχή και βλάβη των κυττάρων του αγγειακού ενδοθηλίου^{1,2}. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζονται να είναι ευαίσθητα σε διάφορους παράγοντες όπως τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης^{3,4}, το οξειδωτικό stress^{5,6} και τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης⁷⁻¹⁰. Η υπεργλυκαιμία αποτελεί τον πιο ισχυρό παράγοντα και μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της μακροαγγειοπάθειας¹¹, όχι όμως και τον μοναδικό αφού επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν και άλλους παράγοντες όπως είναι η μικρολευκωματινουρία^{12,13}. Τελευταία αναγνωρίζονται και καινούργιοι παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειοπάθεια όπως είναι η υπερωΚ. Η ΟΚ είναι ένα θειούχο αμινοξύ το οποίο σχηματίζεται κατά τον μεταβολισμό της μεθειονίνης. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι και μέτριες αυξήσεις των επιπέδων της ΟΚ σχετίζονται με αθηρωματική νόσο των στεφανιαίων, των εγκεφαλικών και των αρτηριών των άκρων¹⁴⁻¹⁸. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η ΟΚ ενέχεται για αθηρωματογόνους δράσεις παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Μερικοί από τους μηχανισμούς που αποδεδειγμένα συμμετέχουν είναι αυτοί που αναφέρονται στη βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου: 1) από το οξειδωτικό stress^{19,20}, 2) από την μειωμένη παραγωγή NO²¹, 3) από τον αυξημένο πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών ινών²² και 4) από τη μείωση των αντιπηκτικών ιδιοτήτων των ενδοθηλιακών κυττάρων με καταστολή της έκφρασης της θρομβομοδουλίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα²³⁻²⁵.

Η ΤΜ είναι ένας σημαντικός αντιπηκτικός παράγων με την έννοια ότι αποτελεί υποδοχέα της θρομβίνης και ο οποίος εκφράζεται καθ' υπεροχήν στο αγγειακό ενδοθήλιο²⁶. Υπάρχει μία διαλυτή μορφή της ΤΜ στον ορό η οποία θεωρείται ότι απελευθερώνεται μετά από βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων²⁷⁻³⁰ και φαίνεται να σχετίζεται με τη διαβητική νεφροπάθεια^{31,32}. Δεν υπάρχουν εργασίες στις οποίες να μελετήθηκε η ΟΚ σε διαβητικούς με

διαβητική μικροαγγειοπάθεια. Με το σκεπτικό αυτό δημιουργήσαμε μία αυστηρώς επιλεγμένη ομάδα διαβητικών με μικροαγγειοπάθεια με αναφορά στη διαβητική νεφροπάθεια στηριζόμενοι στα επίπεδα αποβολής λευκωματίνης από τους νεφρούς.

Σκοπός της εργασίας μας λοιπόν ήταν να μελετηθεί η πιθανή σχέση ΟΚ με τα επίπεδα της ΤΜ, ενός δείκτη αγγειακής βλάβης σε επιλεγμένους διαβητικούς τύπου 1 με ΔΝΦ.

Υλικό – Μέθοδοι

Το υλικό της εργασίας απετέλεσαν 35 διαβητικοί τύπου 1 αυστηρά επιλεγμένοι ώστε όλοι να εμφανίζουν διαφόρου βαθμού ΔΝΦ. Χωρίστηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα της λευκωματινουρίας. Τα κλινικά χαρακτηριστικά φαίνονται στον πίνακα 1. Η 1η ομάδα (AER<30 mg/24ωρο) περιελάμβανε 12 άτομα, 5 άνδρες και 7 γυναίκες μέσης ηλικίας 44±13.8 έτη. Η 2η ομάδα (AER:30-300 mg/24ωρο) περιελάμβανε 15 άτομα, 7 άνδρες και 8 γυναίκες μέσης ηλικίας 49±12.5 έτη. Η 3η ομάδα (AER>300 mg/24ωρο περιελάμβανε 8 άτομα, 4 άνδρες και 4 γυναίκες μέσης ηλικίας 51± 10.6 έτη. Την ομάδα ελέγχου απετέλεσαν 35 υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου (ομάδα 4η) προς τις ομάδες των διαβητικών και οι οποίοι δεν ελάμβαναν σκευάσματα βιταμινών ή φάρμακα τα οποία να παρεμβαίνουν στον μεταβολισμό των βιταμινών αυτών (μεθοτρεξάτη, θεοφυλλίνη, αγχολυτικά).

Σε όλα τα άτομα της μελέτης μετρήθηκαν τα επίπεδα της ΟΚ του πλάσματος νηστείας (Ανοσοενzymική μέθοδος FPIA, Fluorescence Polarisation Immuno Assay, Abbott), τα επίπεδα ΤΜ (μέθοδος Elisa, Asserachrom Thrombomodulin Elisa, Diagnostica Stago), της απέκκρισης λευκωματίνης από τους νεφρούς (αυτόματος μέθοδος ανοσοκαθίξεσης, SPQTM Test System, Dia-Sorin) και των βιταμινών B₁₂ και φυλλικού οξέος (Μέθοδος πολωμένου φωτός, IMX, Abbott). Για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το t-Student test.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων

Ομάδα	1η	2η	3η	4η
Αριθμός	12	15	8	35
Φύλο(A/T)	5/7	7/8	4/4	15/20
Ηλικία	44±13,8	49±12,5	51±10,6	45±12,8
BMI	23,8±2,9	23,6±2,7	23,6±2,5	24,5±2,1
HbA1c(%)	7,4±1,2	7,5±1,2	7,6±1,1	—
Διάρκεια νόσου	19±9,8	19,5±10,5	20,5±10,6	—

Πίνακας 2. Εργαστηριακά ευρήματα

Ομάδα	1η	2η	3η	4η
AER(mg/24h)	<30	30-300	>300	—
OK(μmol/l)	7,6±3,95	12±4,58	19±5,57	6,9±2,96
TM(ng/ml)	32,5±8,55	41,6±28,57	80±19,64	28,2±11,02

Αποτελέσματα

Οι τιμές των διαφόρων παραμέτρων που μετρήθηκαν φαίνονται στον πίνακα 2. Τα επίπεδα της OK ήταν για την 1η ομάδα: 7,6±3,95 μmol/l, για την 2η ομάδα: 12±4,58 μmol/l, για την 3η ομάδα: 19±5,77 μmol/l και για την 4η ομάδα: 6,9±2,96 μmol/l. Τα επίπεδα της TM ήταν (ng/ml) για την 1η ομάδα: 32,5±8,55, για την 2η ομάδα: 41,6±28,57, για την 3η ομάδα: 80±19,64 και για την 4η ομάδα 28,2±11,02. Υπάρχει μία στατιστικώς σημαντική διαφορά (p<0,001) στα επίπεδα της OK και της TM μεταξύ των τριών ομάδων διαβητικών ανάλογα με το επίπεδο λευκωματινουρίας.

Συζήτηση

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερOK αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την καρδιοαγγειοπάθεια (στεφανιαία νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, νόσος αγγείων κάτω άκρων). Δεν είναι όμως διευκρινισμένος ο ρόλος της υπερOK στην παθογένεια της μικροαγγειοπάθειας των διαβητικών ασθενών και οι αντίστοιχες μελέτες είναι σπάνιες. Έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει υψηλότερη επίπτωση υπερOK σε ασθενείς διαβητικούς τύπου 2 η οποία σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλοκών από τα μεγάλα αγγεία^{14-18,33,34}.

Στην εργασία αυτή που έγινε σε διαβητικούς τύπου 1 με ΔΝΦ και χωρίς ευρήματα μακροαγγειοπάθειας φαίνεται ότι υπάρχει μία σημαντική θετική συσχέτιση των επιπέδων της OK ανάλογα με τη βαρύτητα της λευκωματινουρίας, όπως και παράλληλα σημαντική αύξηση των επιπέδων TM στις αντίστοιχες ομάδες. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με αυτά άλλων ερευνητών³⁵, ενώ άλλοι δεν βρήκαν αυξημένα επίπεδα OK παρά μόνο σε προχωρημένη νεφροπάθεια^{36,37}.

Τα αυξημένα επίπεδα της OK δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο με ποιο μηχανισμό αυξάνονται στους ασθενείς με νεφροπάθεια^{38,39}. Όμως είναι γνωστό ότι οι διαβητικοί τύπου 1 με προχωρημένη νεφροπάθεια εμφανίζουν μία θνητότητα 40 φορές υψηλότερη από καρδιαγγειακή νόσο σε σχέση

με μη διαβητικά άτομα⁴⁰. Μελέτες έχουν δείξει ότι πιθανώς τα υψηλά επίπεδα OK να λειτουργούν ως παράγον κινδύνου αφού βρέθηκε 1) ότι η OK συμμετέχει στη δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου προκαλώντας έτσι βλάβη στο αγγειακό ενδοθήλιο^{19,21,41}, 2) προκαλούν αύξηση παραγόντων οι οποίοι ευνοούν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών²⁴, 3) τα αυξημένα επίπεδα απολιποπρωτεΐναιμίας(α) τα οποία εμφανίζονται σε διαβητικούς τύπου 1 με ΔΝΦ εμφανίζουν υψηλή συγγένεια με την ινική παρουσία OK με συνέπεια μειωμένη ινωδόλυση και αθηρωμάτωση⁴².

Έχει δειχθεί ότι σε νέους ασθενείς με αποφρακτική νόσο των αγγείων και υπερOK η θεραπεία με φολικό και πυριδοξίνη μειώνει τα επίπεδα της OK και παράλληλα τα επίπεδα της TM. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η OK πρέπει να δημιουργεί βλάβη του αγγείου η οποία εκφράζεται με απελευθέρωση της TM⁴³. Από τα δικά μας αποτελέσματα συνάγεται ένα παρόμοιο συμπέρασμα αφού με την αύξηση της OK έχουμε και παράλληλη αύξηση της TM. Μπορεί λοιπόν να αποδοθεί κάποιος ρόλος παράγοντα κινδύνου για την OK όσον αφορά στο αγγειακό ενδοθήλιο αφού αυτό απελευθερώνει TM, δείκτη έκφρασης αγγειακής βλάβης. Υπάρχει ανάγκη προοπτικών μελετών μεγάλου αριθμού ασθενών όπου θα συνυπολογισθούν όλοι οι παράγοντες αγγειοπάθειας σε σχέση με αιτιοπαθογενετικούς παράγοντες, καθώς και ο θεραπευτικός ρόλος των βιταμινών που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της OK, οι οποίες θα διευκρινίσουν την συμμετοχή του κάθε παράγοντα και πολύ περισσότερο τη συμμετοχή της OK ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου.

Summary

Repanta E, Skaragkas G, Adam E, Papazoglou N. Homocysteine and thrombomodulin plasma levels in diabetics type 1 with diabetic nephropathy. Hellen Diabetol Chron 2003; 2: 131-135.

We measured homocysteine and thrombomodulin plasma levels a marker of endothelial cell damage in 35 type 1 diabetics (1st group with 12 patients who

had AER <30 mg/24h, 2nd group with 15 patients who had AER: 30-300 mg/24h and 3rd group with 8 patients who had AER >300 mg/24h). 35 healthy subjects were matched to patients with type 1 diabetes mellitus for age and sex. Homocysteine plasma levels ($\mu\text{mol/l}$) for the 1st group were 7.6 ± 3.95 , for the 2nd group 12 ± 4.58 for the 3rd group 19 ± 5.77 and 6.9 ± 2.96 for the control group. Thrombomodulin plasma levels (ng/ml) were respectively 32.5 ± 8.55 , 41.6 ± 28.57 , 80 ± 19.64 and 28.2 ± 11.02 . There is a statistically significant difference $p < 0.001$ concerning the homocysteine and thrombomodulin plasma levels between 3 groups of diabetics and the control group. The elevated thrombomodulin plasma levels in relation to the elevated homocysteine plasma levels and the level of microalbuminuria represent risk factor for endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus.

Βιβλιογραφία

1. Mane JR, Angaard EE, Botting RM. Mechanism of disease: regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1900; 323: 27-36.
2. Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340: 319-23.
3. Lorenzi M, Cagliero E, Toledo S. Glucose toxicity for human endothelial cells in culture: delayed replication, disturbed cell cycle and accelerated death. *Diabetes* 1985; 34: 621-7.
4. Ceriello A, Russo P, Amstad P, et al. High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture: evidence linking hyperglycemia and oxidative stress. *Diabetes* 1996; 45: 471-7.
5. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications of diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405-12.
6. Glugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
7. Wautier JL, Zoukourian C, Chappey O, et al. Receptor-mediated endothelial dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest* 1996; 97(1): 238-43.
8. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, et al. Advanced glycation end products interacting with their endothelial receptor induce expression vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured endothelial cells and in mice: a potential mechanism for the accelerated vasculopathy in diabetes. *J Clin Invest* 1995; 96: 1395-403.
9. Wautier JL, Wautier MP, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products (AGEs) on the surface of diabetic erythrocytes bind the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: a link between surface-associated AGEs and diabetic complications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7742-6.
10. Schmidt AM, Hasu M, Popov D, et al. Receptor for advanced glycation end products (AGEs) has a central role in vessel wall interactions and gene activation in response to circulating AGE proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8807-11.
11. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894-903.
12. Mulec H, Johnsen SA, Wiklund O, et al. Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am J Kid Dis* 1993; 22: 196-201.
13. Taranov L, Rossing P, Nielsen FS, et al. Increased plasma apolipoprotein(a) levels in IDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1996; 19: 1382-7.
14. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-81.
15. Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen DACM, et al. Plasma total homocysteine, B vitamin and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 17: 989-95, 1997.
16. Selhub J, Jaques PF, Bosstom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentration and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-91.
17. Perry II, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total concentration of homocysteine and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395-8.
18. van den Berg M, Stehouwer CDA, Bierdrager E, et al. Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young patients with lower-limb atherosclerotic disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1996; 98: 24-9.
19. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986; 77: 1370-6.
20. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.
21. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-11.
22. Tsai JC, Wang H, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996; 97: 146-53.
23. Hayashi T, Honda G, Suzuld K. An atherogenic stimulus homocysteine inhibits cofactor activity of thrombomodulin and enhances thrombomodulin expression in human umbilical vein endothelial cells. *Blood* 1992; 79: 2930-6.
24. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 88: 1906-14.
25. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine an atherogenic stimulus reduces protein C activation by arterial and

- venous endothelial cells. *Blood* 1990; 4: 895-901.
26. *Esmon CT, Owen WG*. Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalysed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 2249-52.
 27. *Ishii H, Uchiyama H, Kazama M*. Soluble thrombomodulin antigen and conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. *Thromb Haemost* 1991; 65: 618-22.
 28. *Boehme MWJ, Deng Y, Raeth U, et al*. Release of thrombomodulin from endothelial cells by concerted action of TNF- α and neutrophils: in vivo and in vitro studies. *Immunology* 1996; 87: 134-140.
 29. *Hemmer CJ, Bierhaus A, van Riedesel J, et al*. Elevated thrombomodulin plasma levels as a result of endothelial involvement in *P. falciparum* malaria. *Thromb Haemost* 1994; 72: 457-64.
 30. *Gruden G, Pagano G, Romagnoli R, et al*. Thrombomodulin levels in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Diabet Med* 1995; 12: 258-60.
 31. *Olda K, Takai H, Meada H*. Plasma thrombomodulin concentration in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 193-6.
 32. *Tanaka A, Ishii M, Hiraishi S, et al*. Increased thrombomodulin values in plasma of diabetic men with microangiopathy. *Clin Chem* 1991; 37: 269-72.
 33. *Amundsen T, Ueland PM, Wage A*. Plasma homocysteine levels in patients with deep venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1321-3.
 34. *Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, et al*. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1080-4.
 35. *Hofmann M, Kohl B, Zumbach M, et al*. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 841-8.
 36. *Agardh CD, Agardh E, Andersson A, et al*. Lack of association between plasma homocysteine levels and microangiopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: 637-41.
 37. *Hultenberg B, Agardh E, Andersson A, et al*. Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy but not severe retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51: 277-82.
 38. *Chauveau P, Chaadefaux B, Coude M, et al*. Hyperhomocysteinemia a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kid Int* 1993; 43: 72-7(suppl 41).
 39. *Bachmann J, Tepel M, Raidt H, et al*. Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 121-5.
 40. *Borch Johnsen K, Kreiner S*. Proteinuria: Value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987; 294: 1651-4.
 41. *Wall RT, Harlan JM, Harker LA, et al*. Homocysteine induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 1980; 18: 113-21.
 42. *Harpel PC, Chang VT, Borth W*. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 89: 10193-7.
 43. *Schienze W, Seotz R, Nawroth P, et al*. Thrombomodulin and homocystein in homocysteinuria: a study in two siblings. *Thromb Res* 1995; 77: 79-86.

Λέξεις κλειδιά:

Ομοκυστεΐνη
Διαβήτης τύπου 1
Διαβητική νεφροπάθεια

Key words:

Homocysteine
Type 1 diabetes
Diabetic nephropathy