

Instituto de Hematología e Inmunología

## LAS PLAQUETAS EN LA DIABETES MELLITUS

Dra. Xiomara González Quintana,<sup>1</sup> Dra. Miriam Notario Rodríguez<sup>2</sup> y Dr. Armando Guzmán Sabo<sup>3</sup>

### RESUMEN

---

Se describen las alteraciones más importantes de la función plaquetaria, tales como las anomalías en el metabolismo del ácido araquidónico, la disminución de la producción de prostaciclina, el aumento del contenido de los gránulos alfa y el incremento del número de receptores de las glicoproteínas GPIb y GPIIb/IIIa en pacientes con diabetes mellitus (DM). Igualmente se evalúa el papel del endotelio vascular, así como la asociación de la DM con un estado de hipercoagulabilidad.

*DeCS:* DIABETES MELLITUS/complicaciones; TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS SANGUÍNEAS.

---

### ALTERACIONES MÁS RELEVANTES DE LA HEMOSTASIA EN LA DIABETES MELLITUS

Las alteraciones de la hemostasia en la diabetes mellitus (DM) no pueden ser abordadas sin analizar en primer lugar el componente vascular de esta enfermedad. A pesar de que el control sobre los niveles de glicemia ha disminuido considerablemente las complicaciones metabólicas,

la esperanza de vida de estos pacientes es aún reducida.<sup>1-2</sup> La elevada mortalidad en pacientes diabéticos está determinada predominantemente por problemas vasculares, los que con frecuencia tienen un curso tórpido.<sup>3</sup> El hallazgo de que más del 75 % de las muertes se deben a complicaciones vasculares apoyan este criterio.<sup>4,5</sup> La aparición de otros factores de riesgo, clásicos de esta entidad, aumentan la incidencia de las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad, ya que la DM por ella misma es un factor de riesgo.<sup>1</sup> Es

---

<sup>1</sup> Instituto de Hematología e Inmunología.

<sup>2</sup> Hospital "Ángel Arturo Aballí".

<sup>3</sup> Clínica "María Elisa Rodríguez del Rey Bocalandro".

un criterio generalizado que la DM está asociada con un estado de hipercoagulabilidad,<sup>6-10</sup> que está dado por una hiperactividad plaquetaria en el sitio del daño endotelial, lo cual puede inducir la microembolización capilar por formación de microagregados<sup>11</sup> y actuar junto con un incremento de la disponibilidad de los precursores trombóticos, reducción de los inhibidores de la coagulación y disminución de la fibrinólisis.<sup>1,12,15</sup>

En pacientes diabéticos con angiopatía, el resultado de una hipoxia tisular relativa puede preceder durante un largo tiempo a la microangiopatía o retinopatía, así como el nivel del sistema nervioso periférico, la neuropatía también puede presentar las lesiones tróficas de la piel.<sup>1-3</sup>

Recientemente se ha especulado que la microembolización de la *vaso vasorum* de los grandes vasos puede también ser el signo inicial en el desarrollo de la aterosclerosis. Igualmente, la secreción por parte de las plaquetas activadas de sustancias mitogénicas, oxidativas o vasoconstrictoras, en respuesta al daño endotelial, acelera y amplifica la progresión de las lesiones ateroscleróticas.<sup>1,2,16,17</sup>

Los trastornos trombóticos agudos en la circulación arterial son también predominantemente desencadenados por las plaquetas.<sup>18,19</sup>

Por lo general, los cambios que apuntan hacia el aumento del potencial trombótico del diabético han sido encontrados a todos los niveles relacionados con la función de las plaquetas:<sup>1</sup>

- a) Amplificación de la unión agonista-receptor.
- b) Anomalías en el metabolismo del ácido araquidónico que se manifiesta como incremento en la formación del tromboxano A<sub>2</sub> y la prostaglandina E.
- c) Disminución de la producción de prostaciclina por el endotelio vascular.

- d) Aumento del contenido de los gránulos alfa.
- e) Aumento del volumen plaquetario.
- f) Incremento del número de receptores de las glicoproteínas GPIb y GPIIb/IIIa.
- g) Acortamiento del tiempo de supervivencia plaquetaria, lo que refleja trastornos intrínsecos de la función del trombocito como consecuencia de microtrombosis asociada con la enfermedad vascular aterosclerótica.

## TROMBOCITOPATÍA DIABÉTICA

Todo lo señalado anteriormente representa las alteraciones constitutivas de las plaquetas, que contribuyen a un incremento en la respuesta funcional de estas en pacientes con DM, al igual que la predisposición para la activación plaquetaria está probablemente también en relación con el daño endotelial/cambios en el flujo sanguíneo.<sup>3</sup>

Algunos estudios sobre agregación plaquetaria inducida con distintos agonistas: adenosín difosfato (ADP), trombina colágeno y fibrinógeno a diferentes concentraciones de glucemia, han permitido demostrar que a mayores concentraciones de glucosa corresponde mayor incremento de la agregación plaquetaria.<sup>20</sup> Sin embargo, *Winocour* y otros<sup>21</sup> demostraron que la agregación plaquetaria en respuesta a agonistas fuertes como la trombina no se correlaciona con hiperglicemia, como es el caso del ADP, que es un agonista débil, lo que podría indicar que las señales de trasducción intraplaquetarias están afectadas en la DM.

*Méndez* y otros<sup>3</sup> observaron que tanto las plaquetas como los eritrocitos, son células permeables a la glucosa, por lo que las proteínas plaquetarias son más susceptibles a la glicosilación no enzimática,

igualmente sucede con la calmodulina que regula la acción enzimática de la miosinasina y la óxido-nitro-sintetasa.<sup>22</sup>

Por otra parte, la hiperagregación plaquetaria se detecta más fácilmente a medida que el paciente envejece y desarrolla la aterosclerosis, ya que la presencia de aterosclerosis crea condiciones locales que aumentan la agregación plaquetaria asociada con la edad.

La presencia de hipercolesterolemia y ácidos grasos incrementa la agregación plaquetaria.<sup>23,24</sup>

*Martin* y otros<sup>19</sup> plantean que el tamaño del trombocito puede poner en alerta sobre un estado pretérmino y sus cambios indican una predicción para un aumento en el riesgo de procesos coronarios agudos. El aumento del volumen plaquetario se corresponde con un aumento en el contenido de proteínas plaquetarias específicas como el factor 4 plaquetario (F4P).

El incremento en la expresión de la glicoproteína GPIb y la GPIIb/IIIa en las plaquetas de pacientes con DM, podría considerarse como una alteración molecular para un comportamiento funcional (plaquetario) amplificado, ya que ambas GPs actúan como receptores específicos para las proteínas citoadhesivas en el proceso de adhesión y agregación.<sup>25</sup>

Posiblemente, los resultados en la liberación de plaquetas con propiedades funcionales aumentadas se traducirían en un aumento de la masa trombótica periférica.

Existe aún poca información disponible acerca de los megacariocitos bajo las condiciones de una DM.<sup>26,27</sup>

Aún se mantiene la interrogante crucial en cuanto a si la hiperagregabilidad plaquetaria reportada tiene alguna relevancia en la fisiopatología de este trastorno.

## ACTIVACIÓN PLAQUETARIA

Existen numerosos estudios que demuestran el incremento de los niveles de agregados plaquetarios circulantes y proteínas específicas de la plaqueta como indicadores de activación *in vivo*.<sup>2</sup>

Se ha reportado recientemente un incremento del F4P y la b tromboglobulina en pacientes con DM tipo insulino-dependientes, con exclusión del estado de control metabólico bajo un tratamiento intensivo con insulina.<sup>28</sup>

Después de la activación, las plaquetas pasan por una compleja cascada molecular de procesamiento celular. En las etapas más tempranas, concomitantemente con la polimerización de las proteínas citoesqueléticas, aparecen los cambios de la antigenicidad exterior de la membrana, debido a una exposición a epitopes subcelulares, los que no son detectables en el estado de reposo. Esta fase es la llamada transformación trombótica, y tiene lugar antes de la interacción de una plaqueta con otras plaquetas o células. Con el uso de anticuerpos monoclonales, es posible detectar esos antígenos activación-dependientes con el empleo de técnicas de fluorescencia indirecta.<sup>29</sup>

La toma de muestras, aislamiento, tinción y análisis citoflujométrico de las plaquetas para los neoantígenos CD62, CD63 y trombospondina, han sido estandarizadas dentro del llamado ensayo biológico Düsseldorf III.<sup>30</sup> Este sistema permite la clasificación de cada trombocito bajo investigación y conocer si está activado o no. Los resultados se expresan como el porcentaje de plaquetas activadas dentro de una muestra individual. Con esta técnica se ha demostrado directamente la presencia de fracciones de CD62<sup>+</sup>/CD63<sup>+</sup> elevadas en plaquetas activadas circulantes en pacientes con DM.<sup>31</sup>

En pacientes no insulino-dependientes existe un constante incremento en la fracción de plaquetas activadas, mientras que en los pacientes insulino-dependientes, este aumento es mucho más acrecentado cuando las lesiones vasculares se detectan clínicamente.

El aumento de poblaciones CD62<sup>+</sup> parece ser de particular interés en la patogénesis de las lesiones vasculares, mientras que el antígeno relacionado CD62 y designado como GmP-140, ha sido recientemente caracterizado como una selectina citoadhesiva específica para la adhesión de neutrófilos a las plaquetas activadas y las células endoteliales.<sup>32</sup> La tecnología computadorizada para la citometría de flujo, permite investigar si la activación está relacionada con cualquier subpoblación particular de plaquetas de diferentes tamaños.

Existe un evidente incremento en los sitios de unión para marcadores de activación según el volumen de la plaqueta, pero este aumento se hace mayor en las plaquetas provenientes de personas con DM, de lo cual se concluye que en esta enfermedad las plaquetas grandes circulan en estado de activación.<sup>31</sup>

## CONSECUENCIAS CLÍNICAS

La enfermedad vascular y sus complicaciones aún representan la principal

causa de muerte en pacientes con DM. La neuropatía, nefropatía, retinopatía y trastornos de la nutrición debidos a la perfusión tisular, pueden ser el resultado de una microcirculación capilar reducida. Por esta razón se considera que estas enfermedades secundarias son específicas para la DM. La microangiopatía no difiere estructuralmente de las lesiones ateroscleróticas de personas no diabéticas, pero induce a acelerar la enfermedad arterial periférica, cerebral y coronaria.

También se observa un aumento de los eventos trombóticos fatales, que se suman a las lesiones vasculares ya señaladas. De ahí que la morbimortalidad en la DM depende principalmente de las complicaciones vasculares. Un flujo sanguíneo normal es un pre-requisito para una adecuada perfusión de los órganos y es la resultante de la vasomoción los componentes plasmáticos, los elementos sanguíneos corpusculares, la arquitectura vascular y la interacción sin trastornos de estos componentes al nivel de la interfase endotelial.

La resistencia funcional a la trombosis de la capa endotelial está reducida en la DM. Al mismo tiempo, el aumento de la generación intravascular de trombina, la reducción del potencial fibrinolítico y la hiperactividad de las plaquetas, inducen al estado pretrombótico. Esta diátesis trombótica aumenta el peligro permanente de una oclusión aguda del flujo sanguíneo.<sup>3,33</sup>

## SUMMARY

---

The most important alterations of the platelet function, such as the anomalies in the metabolism of arachidonic acid, the reduction of the production of prostacyclin, the increase of the content of  $\alpha$  granules and the rise of GPIIb and GPIIb/IIIa glycoprotein receptors in patients with diabetes mellitus (DM) are described. Likewise, the role of the vascular endothelium as well as the association of DM with a state of hypercoagulability are evaluated.

*Subject headings:* DIABETES MELLITUS/complications; BLOOD PLATELETS DISORDERS.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shukla SD, Klachkat AP, Klachkat DM. Hypersensitivity of diabetes human platelet activity factor. *Thromb Res* 1992;66:239-46.
2. Tschoepe D, Roesen P, Schiwappt B, Grils FA. Platelets in diabetes: the role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:122-8.
3. Méndez JD, Zarzoza E, Islas S, Guillén C, Gutiérrez G. Alteraciones sanguíneas y vasculares en la diabetes mellitus. *Rev Iberoam Tromb Hemostasis* 1996;9:43-50.
4. Diabetes epidemiology. Research International Mortality. Study Group International evaluation of cause-specific mortality and IDDM. *Diabetes Care* 1991;14:55-60.
5. Songer TJ, De Berry K, La Pati RE, Tuomilekto J. International comparisons of IDDM mortality. *Diabetes Care* 1992;15(Suppl 1):15-20.
6. Supla SD, Paul A, Klachkat DM. Hypersensitivity of diabetic human platelets to platelet activating factor. *Trombos Res* 1992;66:239-46.
7. Skyler TS. Complicaciones de la diabetes en los 90. En: Rull JA, Zorrilla E, Jadzensby MN, Santiago JV, eds. *Diabetes mellitus. Complicaciones crónicas*. México, DF: Interamericana, McGraw-Hill, 1992;43.
8. Frote A, Islas S, Venegas A, Castro G, López J, Rojas I. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Clasificación. En: Islas S, Lifshitz A, eds. *Diabetes mellitus*. México, DF: Interamericana, McGraw-Hill, 1993:156.
9. Méndez JD, Ramos RH. Modelos experimentales. En: Islas S, Lifshitz A, eds. *Diabetes mellitus*. México, DF: Interamericana, McGraw-Hill, 1993:303.
10. Acang N, Jalil FD. Hypercoagulation in diabetes mellitus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24(Suppl 1):263-6.
11. Packhan MA, Mustard JF. The role of platelets in the development and complications of atherosclerosis. *Semin Hematol* 1986;23:8-19.
12. Ceriello A, Marchi E, Barbanti M, Milani MR, Giuliana D, Quatraro A, et al. Non-enzimatic glycosylation reduce heparin cofactor II antithrombin activity. *Diabetología* 1990;33:205-7.
13. Ceriello A, Cuatran A, Marchi E, Barbanti M, Dello Russo P, Lefebvre P. The role of hyperglycemia induced alteration of AT-III and factor X activation in the thrombin hyperactivity of diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1990;7:343-8.
14. Lorenzy M, Cagliena E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40:653-9.
15. Kwan HC. Changes in blood coagulation platelets function and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes* 1992;41(Suppl 2):32-5.
16. Martin JF, Booth RFG, Monzada S. Arterial wall hypoxia following thrombosis of the vasa-vasorum in an initial lesion in atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* 1991;21:355-9.
17. Orwoll ES, Orwoll RL. Hematologic abnormalities in patients with endocrinal and metabolic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:261-79.
18. Fuster DQ. Diabetes mellitus En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14<sup>th</sup> ed. CD-ROM, 1998:334.
19. Martin JF, Bath PM, BVW ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-11.
20. Winocour PB. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;41(Suppl 2):56-63.
21. Winocour PD. Pathways responsible for platelet hypersensitivity in rats with diabetes. *J Lab Clin Med* 1986;107:154-8.
22. Muruganadam A, Romsa JG, Thibert RT. Glycated calmodulin from platelets as an index of glycemia control. *Clin Chem* 1993;39:815-9.
23. Betteridge J. Diabetes dyslipidemia. *Am J Med* 1994;96(Suppl GA):25 S - 31 S.
24. Grupo de Estudios de Diabetes Mellitus. Hipertensión arterial e hipercolesterolemia. *Perspect Diabetes* 1996;1:8-9.
25. Tschöpe D, Rösen P, Krufman L, Schauseil S, Kiholl B, Osterman F, et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1990;20:166-70.
26. Watanabe Y, Kawada N, Kobayashi B. Effect of insulin on murine megakaryopoiesis in a liquid culture system. *Cell Struct Funct* 1987;12:311-6.

27. Tschöpe D, Schwippert B, Schetten B, Kiesel U, Rothi P, Roesen P, et al. Increased GPIIb/IIIa expression and altered DNA-ploidy pattern in magakaryocytes of diabetes BB-rats. *Eur J Clin Invest* 1992;22:591-8.
28. Tschöpe D, Osterman H, Hübinger A, Ziegler D, Wiefels K, Gries FA. Elinated platelet activation in type I diabetics with chronic complications under long term near normoglycemic control. *Haemostasis* 1990;20:93-8.
29. Abrams CHS, Ellison N, Budzynski AZ, Shattil SJ. Flow cytometric detection of surface membrane alterations and concomitant changes in the cytoskeletal actin status of activated platelets. *Cytometry* 1990;11:652-6.
30. Tschöpe D, Rösen P, Schivippert B, Keholl B, Schauseil S, Essen J, et al. Platelet analysis using flowcytometric procedure. *Platelets* 1990;1:127-33.
31. Tschöpe D, Essen J, Schivippert B, Rösen P, Kehoel B, Nieuwenhuis HK, et al. Large platelets circutate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Haemost* 1991;17:433-9.
32. McEven PP. Propenties of GMP/140 an inducible granule membrane protein of platelets and endothelium. *Blood Cells* 1990;16:73-83.
33. Newly DE, Wright RA, Ludlam CA, Iox KAA, Boon NA, Wibb DJ. An in vivo model of the assessment of acute fibrinolytic capacity of the endothelium. *Thromb Hemostast* 1977;78:1242-8.

Recibido: 23 de septiembre de 1999. Aprobado: 5 de noviembre de 1999.

Dra. *Xiomara González Quintana*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Telef.: (537)578268. Fax: (537)338979. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu