

Instituto de Hematología e Inmunología

# Alteraciones de la hemostasia en la diabetes mellitus

Lic. Patricia Caunedo Almagro<sup>1</sup>

## Resumen

La diabetes mellitus (DM) se clasifica en 2 tipos de acuerdo con su patogénesis: la tipo 1 representa menos del 10 % del total de pacientes, la DM tipo 2 es más común dentro de la población de pacientes diabéticos. Se han encontrado múltiples alteraciones de la hemostasia en los pacientes con este padecimiento. Estudios realizados en plaquetas, coagulación sanguínea y fibrinólisis han permitido asegurar que estos trastornos son posiblemente un factor importante en el estado pretrombótico que presentan estos enfermos. Las investigaciones en las plaquetas han demostrado una hiperreactividad plaquetaria, un aumento de la actividad procoagulante de las plaquetas. Por otra parte, la mayoría de los autores coinciden en la actualidad en que la DM es un estado de hipercoagulabilidad, lo cual se basa en numerosas investigaciones sobre la enfermedad y el mecanismo de la coagulación que demuestran el aumento del fibrinógeno, factor VII y factor von Willebrand, así como de los marcadores de activación de este sistema. Además, se han demostrado alteraciones en el sistema fibrinolítico, como el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno y del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina. En este trabajo se presentan algunos mecanismos que pudieran explicar las alteraciones en la hemostasia que posiblemente contribuyan al desarrollo de complicaciones trombóticas que se presentan en estos pacientes.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, coagulación, plaquetas, fibrinólisis.

La diabetes mellitus (DM) afecta a más del 5 % de la población mundial. 1 Esta enfermedad se clasifica en 2 tipos de acuerdo con su patogénesis: la tipo 1 representa menos del 10 % del total de los pacientes, 2 y su característica fundamental es la ausencia de insulina causada predominantemente por la destrucción autoinmune de las células del páncreas, por lo que el tratamiento consiste en la administración de insulina en dosis adecuadas. Por otra parte, la DM tipo 2 es más común dentro de la población de pacientes diabéticos. Estos pacientes desarrollan fundamentalmente el fenómeno de resistencia a la insulina causada por cambios biológicos en las membranas celulares que no permiten una adecuada unión de la hormona a la célula diana, por lo cual son tratados generalmente con hipoglicemiantes orales. En la DM los niveles de glucosa sanguíneos aumentan, provocando alteraciones en 3 macromoléculas fundamentales del metabolismo: carbohidratos, lípidos y proteínas.

El 80 % de los pacientes diabéticos tipo 2 mueren debido a complicaciones trombóticas, 3 el 75 % de

estas relacionadas con eventos cardiovasculares y el resto con enfermedades vasculares periféricas y cerebrovasculares. (Screening for type 2 diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting, 2003).

Se han encontrado múltiples alteraciones de la hemostasia en pacientes con DM. Los estudios realizados en plaquetas, coagulación sanguínea y fibrinólisis han permitido asegurar que estos trastornos son posiblemente un factor importante en el estado pretrombótico que presentan estos enfermos.

### **Alteraciones de las plaquetas en la diabetes mellitus**

Se han realizado numerosas investigaciones acerca de las plaquetas y su posible relación con el desarrollo de las complicaciones macro y microvasculares que se presentan en pacientes con DM. Tres líneas fundamentales de investigación se han desarrolladas en este campo: estudios de agregación plaquetaria y de glicoproteínas de membrana, alteraciones bioquímicas en su metabolismo y la actividad procoagulante.

La hiperreactividad plaquetaria en la DM como factor que contribuye a la tendencia trombótica está bien documentada aún en la etapa temprana de la enfermedad, 4 aunque no está completamente esclarecido si esta hiperfuncionabilidad desempeña un papel en el origen y/o progresión de los trastornos microvasculares. 5,6 Sin embargo, algunos autores plantean que estos hallazgos tienen su origen en una alteración primaria de la megacariopoyesis. 7,8 Por otra parte, se han encontrado niveles elevados de tromboglobulina, factor plaquetario 4 y factor de crecimiento liberado de las plaquetas que evidencian un activo proceso de liberación de los constituyentes de los gránulos intraplaquetarios in vivo en los pacientes con DM. 9

En pacientes con DM tipo 1 y 2 se ha observado la presencia de agregación irreversible en respuesta a bajas concentraciones de ADP, epinefrina, colágeno y ácido araquidónico en comparación con las plaquetas controles, en las cuales existía una agregación reversible o no llegaba a estimular este proceso, lo que expresa la presencia de una hipersensibilidad plaquetaria en esta enfermedad. 10,11

Existen evidencias de un incremento en la expresión de glicoproteínas de membrana en pacientes con DM después de la activación plaquetaria. Se ha demostrado un aumento en la expresión de la glicoproteína IIb/IIIa, de GP Ib/V/IX y de CD36 en ambos tipos de diabetes. 12,13 Otros estudios han demostrado un incremento en la expresión del receptor plaquetario Fc como causa potencial que contribuye a la hipersensibilidad al colágeno en esta enfermedad. Trovati y Anfossi 14 demostraron utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor a través de la citometría de flujo y otras pruebas de agregometría, que la cantidad de receptores en la membrana plaquetaria estaban incrementados en pacientes con DM cuando se compararon con los sujetos controles.

La insulina puede influir en la función de las plaquetas, ya que ha sido descrito que estas células poseen receptores para la insulina similares a los de otros tipos celulares, y se estiman que existen unos 500-600/ plaqueta. 15 Recientemente, algunos autores han encontrado alteraciones del metabolismo

plaquetario. El hallazgo de la disminución de la producción de óxido nítrico (ON) en las plaquetas de pacientes con DM tipo 1 y 2 tiene especial relevancia por la reconocida acción del ON como potente inhibidor de los procesos de adhesión, agregación y liberación de las plaquetas. 16

Por otra parte, la glucosa induce la traslocación de las proteínas cinasas hacia la membrana plaquetaria en la DM, y en particular de la proteína cinasa C (PCC), que está asociada con la agregación y secreción plaquetaria, por lo que estos procesos también están incrementados. 17

Otras alteraciones intracelulares se han encontrado en el metabolismo del calcio, el cual desempeña un papel fundamental en el proceso de activación plaquetaria. La movilización de este elemento de los gránulos densos ocurre normalmente después que la plaqueta ha sido estimulada. Algunos investigadores han encontrado una inversión en la bomba intercambiadora de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^+$ , lo que determina el aumento de los niveles de calcio en el interior de la célula en pacientes con DM. 18

Además, se ha encontrado un incremento en la excreción de  $\text{TxB}_2$  que evidencia una activación plaquetaria, tanto en diabetes tipo 1 como en la tipo 2. Estos estudios demostraron que la activación de las plaquetas representa uno de los eventos primarios en el desarrollo de la DM tipo 1 en niños y adolescentes. 19,20 Otros investigadores encontraron en un estudio realizado con niños con DM tipo 1 un incremento temprano de la activación plaquetaria y sugirieron que este evento puede estar relacionado con los procesos inflamatorios que preceden la manifestación clínica de la enfermedad. 21

Diversos aspectos de la función de las plaquetas han sido estudiados extensamente, aunque en la literatura existen pocos trabajos sobre la actividad procoagulante de las plaquetas en la DM. Existen 2 estudios importantes en que se investigó la actividad procoagulante de las plaquetas en pacientes diabéticos. Toledano y colaboradores, 22 encontraron un aumento en el factor 3 plaquetario en pacientes diabéticos con y sin manifestaciones vasculares en comparación con los sujetos sanos. Por otra parte, el estudio de Rao y colaboradores, 23 demostró una hiperexpresión significativa de la actividad procoagulante de las plaquetas en pacientes diabéticos con retinopatía mediante 2 pruebas: determinación de la capacidad del ADP de las plaquetas activadas de activar al factor XII 24 y la actividad coagulante inducida por colágen. 25

Recientemente, van der Planken y colaboradores, 26 demostraron una hiperexpresión de la actividad protrombinasa plaquetaria en pacientes con diabetes tipo 1 comparados con individuos sanos, lo que probablemente desempeñe un papel importante en el estado pretrombótico encontrado en la DM aún en los primeros estadios de la enfermedad. En este mismo estudio, los investigadores observaron que el volumen plaquetario medio no tenía diferencias significativas cuando se comparaba con los sujetos controles. Sin embargo, otros autores han demostrado un elevado volumen plaquetario medio en todos los pacientes con diabetes, incluyendo a los pacientes sin complicaciones microvasculares. 13,27,28

Con esto se demuestra que las alteraciones en la función de las plaquetas son frecuentes en la DM y se asocian con el desarrollo de las complicaciones micro y macrovasculares.

## Mecanismo de la coagulación en la diabetes mellitus

El mecanismo de la coagulación en la DM ha sido estudiado por más de 40 años. Sin embargo, la literatura refleja variedad en los resultados, y aunque no son concluyentes, el balance trombohemorrágico se inclina hacia el establecimiento de una tendencia trombótica en estos pacientes basándose en hechos clínicos y en estudios in vivo e in vitro humanos y con modelos animales. La mayoría de los autores coinciden en la actualidad en que en la DM existe un estado de hipercoagulabilidad. En particular se ha demostrado el aumento de alguno de sus factores y de los marcadores de activación de este sistema. También se han estudiado los inhibidores fisiológicos del mecanismo de la coagulación.

Algunos autores han encontrado alteración en las pruebas de pesquisaje, lo que expresa la existencia de alteraciones en las 2 vías principales del mecanismo de la coagulación. 29 El fibrinógeno (Fg) ha sido extensamente estudiado por numerosos investigadores 30,31 y se ha establecido una relación entre la cantidad de Fg y fibrina presente en la pared vascular, la concentración plasmática de Fg y la severidad de la aterosclerosis. Se ha demostrado que esta asociación es más evidente en los pacientes con DM. Además, se ha encontrado una elevada concentración de Fg en pacientes diabéticos con albuminuria. Algunos autores consideran que los niveles elevados de Fg, factor VII y factor von Willebrand (FvW) que han sido hallados en los pacientes con DM, son elementos predictivos de aterosclerosis coronaria y factores de riesgo para los eventos cardiovasculares. 32 Esta asociación apoya que los pacientes con DM desarrollan con mayor frecuencia complicaciones cardiovasculares que la población sana.

Ha sido descrito un incremento del factor VII en pacientes con DM con mayor frecuencia en aquellos que han desarrollado microalbuminuria. Otros investigadores 33 han demostrado que los niveles de factor VII y de Fg mejoran con el control glicémico en pacientes diabéticos tipo 1 con complicaciones microvasculares.

El incremento de la concentración plasmática del FvW ha demostrado ser predictiva de re-infartos cardíacos y en la mortalidad en sobrevivientes de infarto del miocardio en sujetos sanos y en pacientes con angina pectoris. 34 Los niveles de FvW se encuentran elevados en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria. 35 Además, otros investigadores han demostrado que los niveles elevados de FvW plasmáticos están estrechamente relacionados con el desarrollo de nefropatía y retinopatía en estos pacientes. 36-38

Khawand y colaboradores, 39 demostraron en un estudio con 50 pacientes diabéticos tipo 1, que los niveles de Fg, FvW y factor VIII estaban aumentados cuando los compararon con el grupo control. Además, observaron que los pacientes con un deficiente control glicémico tenían más elevados los niveles de estos factores que los pacientes diabéticos bien controlados.

Se ha postulado que la hiperglicemia en los pacientes no controlados o controlados deficientemente provoca una glicosilación no enzimática de una gran variedad de proteínas que pueden incluir a los inhibidores fisiológicos de la coagulación como la antitrombina III, proteína C y proteína S, alterando su estructura y función. Este mecanismo pudiera explicar los bajos niveles encontrados en algunos estudios

de estos inhibidores, esenciales en el proceso de anticoagulación fisiológica, lo que pudiera explicar la tendencia trombotica en esta enfermedad. 40-42

Nobukata y colaboradores, 43 realizaron un extenso estudio de la coagulación utilizando un modelo animal con una línea de ratas diabéticas. Los autores hallaron un aumento en la actividad de los factores II, V, VII, VIII, IX, X XI, XII, fibrinógeno, una disminución de los niveles de antitrombina III (ATIII), así como un incremento significativo de los niveles de glucosa y lípidos en el plasma a partir de los 6 meses de edad. A partir de estos hallazgos, estos autores sugirieron que la activación de la coagulación en la DM podría estar asociada con la glicosilación no enzimática de la ATIII, como consecuencia de la hiperglicemia.

Diversos estudios confirman cambios en los marcadores de generación de trombina, 44,45 particularmente los fragmentos 1+2 de la protrombina o de los complejos trombina-antitrombina (TAT). Los estudios en pacientes diabéticos han encontrado niveles elevados de fragmento 1+2 de la protrombina, 32 complejos TAT. 46 Por otra parte, López y colaboradores, 47 demostraron que en pacientes con un control metabólico estricto existía solo un incremento moderado de complejos TAT. Sin embargo, otros autores 48,49 no encontraron diferencias significativas de estos marcadores en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 cuando los compararon con sujetos sanos. Por otra parte, otros investigadores hallaron un aumento en los niveles de trombomodulina, particularmente en los pacientes con nefropatía y demostraron que existe un aumento de la proteína C activada en pacientes con DM tipo 2. 50 Aunque los mecanismos exactos del aumento de los niveles de trombomodulina en el plasma no se conocen aún, algunos autores han sugerido que una glicosilación avanzada y el incremento de radicales libres en el endotelio vascular puede provocar daño y disfunción endotelial, e inducir la ruptura proteolítica de la trombomodulina de la membrana de la célula endotelial liberando esta proteína al torrente sanguíneo. 51

Las evidencias demuestran que existen alteraciones en el mecanismo de la coagulación que permiten el establecimiento de un estado de hipercoagulabilidad, que contribuye al desarrollo de manifestaciones tromboticas en estos pacientes.

### **Sistema fibrinolítico en la diabetes mellitus**

La fibrinólisis es un sistema de defensa natural contra la trombosis. En condiciones fisiológicas, existe un balance entre los activadores del plasminógeno y los inhibidores; una alteración en este balance puede ser causado por una disminución del activador tisular del plasminógeno (tPA) o un incremento en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI 1).

La patogénesis de la DM tipo 1 difiere de la tipo 2, y se ha sugerido que también hay una diferencia en los mecanismos para el establecimiento de un estado pretrombótico en estos pacientes. En la DM tipo 1 algunos autores lo han relacionado principalmente con una activación anormal del sistema de la coagulación, más que con una alteración en la fibrinólisis. 52,53 Sin embargo, hay diversidad de criterios apoyados en numerosas investigaciones sobre este sistema en ambos tipos de diabetes.

Los mecanismos por los cuales se ha descrito una hipofibrinólisis en la DM no se conocen exactamente, pero se han desarrollado 2 hipótesis a partir de la hiperglicemia presente en estos pacientes, que pudieran explicar estos hallazgos. Primero, la hiperglicemia permite el proceso de glicosilación de proteínas como el Fg que afecta la estructura fisiológica del coágulo, y por esto es más resistente a la degradación por la plasmina, y la segunda hipótesis se basa en los niveles elevados de PAI 1 hallados en diferentes estudios en pacientes diabéticos. 53,54

Algunos investigadores han demostrado mediante estudios in vitro, que las elevadas concentraciones de glucosa aumenta los niveles de PAI 1 por un incremento en la transcripción del gen que codifica para esta proteína. 55 El incremento en la síntesis de PAI 1 ha sido demostrado en las lesiones aterotrombóticas, lo que permite la deposición de fibrina durante la ruptura de la lesión contribuyendo a su progresión. El PAI 1 en el interior de la lesión inhibe la formación de plasmina; de esta forma, se limita la ruptura de las proteínas de la matriz extracelular y la estabilización y crecimiento de la lesión aterotrombótica. La fibrinólisis disfuncional no solamente predispone al desarrollo de eventos trombóticos, sino que también favorece la formación y progresión de las lesiones aterotrombóticas. Sin embargo, en la DM tipo 1, existen pocos trabajos sobre el tema y los resultados no son concluyentes. Wiczorek y colaboradores, 56 demostraron en un estudio realizado con diabéticos tipo 1, que los niveles de PAI 1 estaban ligeramente disminuidos cuando lo compararon con los sujetos controles, y la oclusión venosa no tenía efectos en los niveles de este elemento. Otros autores hallaron que los niveles de tPA y de PAI 1 eran normales en los pacientes con DM tipo 1. 57 Por otra parte, ha sido demostrado in vitro que la insulina constituye un potente inductor de la síntesis de PAI 1 por las células hepáticas humanas. 58

Recientemente Gugliucci y Ghitescu 59 demostraron que la Anexina II en su forma tetramérica es el receptor principal del plasminógeno (Pg) en la superficie extracelular de las células endoteliales, y es extremadamente vulnerable a la glicosilación (rápidamente restaurado en condiciones de normoglicemia). Los autores han elaborado la hipótesis de que la glicosilación de este receptor impide la formación adecuada del complejo Pg/tPA/Anexina II, eliminándose de esta forma un mecanismo regulador fundamental de la fibrinólisis.

Actualmente, en los estudios del sistema fibrinolítico, se ha incorporado la determinación de una nueva enzima encontrada en el plasma, el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina, conocido por sus siglas del inglés TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor). Existen numerosas investigaciones del TAFI en los pacientes con DM como medida de la actividad fibrinolítica y su posible relación con el desarrollo de complicaciones trombóticas. Antovic y colaboradores, 60 demostraron en un estudio con pacientes diabéticos tipo 1, que no había diferencias significativas entre los niveles de TAFI de los pacientes y el grupo control, por lo que sugirieron que este elemento no tenía relación con el desarrollo de las complicaciones microvasculares, e incluso demostraron que los pacientes con complicaciones microvasculares tenían niveles aún más bajos de TAFI, probablemente debido a la pérdida de TAFI de bajo peso molecular. Sin embargo, otros autores han comprobado un incremento en los niveles de TAFI en pacientes diabéticos tipo 2, 61 en pacientes diabéticos con nefropatía 62 y con microalbuminuria. 63 Debido a que recientemente fue identificado el TAFI en el interior de las plaquetas, 64 algunos autores sugieren que los niveles elevados de TAFI se deben, en parte, al aporte de las plaquetas cuando ocurre el

proceso de liberación del contenido de sus gránulos. 62

Un gran número de estudios se ha realizado acerca del papel de los trastornos de la hemostasia en la tendencia trombótica observada en la DM. Resulta indudable que estas alteraciones son un factor que contribuye de manera importante en el estado de hipercoagulabilidad que muestran estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Lefebvre P. Diabetes yesterday, today and tomorrow. Work of the International Federation of Diabetes. Bull Mem Acad R Med Belg 2002;157:455-63.
2. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R. A review of the recent data on the worldwide incidence of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1993;36:1883-92.
3. Calles-Escandon J, García-Rubi E, Mirza S, Mortensen A. Type 2 diabetes: One disease, multiple cardiovascular risk factors. Coron Artery Dis 1999;10:23-30.
4. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. Diabetes 1992;41(Suppl 2):26-35.
5. Mustard JF, Packham MA. Platelets and diabetes mellitus. Editorial retrospective. N Engl J Med 1984;311:665-73.
6. Winocour PD. Platelets, vascular disease and diabetes mellitus. Can J Physiol Pharmacol 1994;72:295-310.
7. Tschoepe D. The activated megakaryocyte-platelet system in vascular disease: Focus on diabetes. Semin Thromb Hemost 1995;21:152-9.
8. Tschoepe D, Roesen P, Schiwippert B, Gries F. Platelets in diabetes: The role in the chemostatic regulation in atherosclerosis. Semin Thromb Hemost 1993;19:122-8.
9. Rawamuri R, Imano E, Watarai T, Nishizawa H, Matsushima H, Kodama M, et al. Platelet activation in diabetic patients with asymptomatic atherosclerosis. Diabetes Res Clin Pract 1994;24(2):89-95.
10. Sagel J, Colwell JA, Crook L, Laimins M. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. Ann Intern Med 1975;82:733-8.
11. Colwell JA, Nair RM, Halushka PV, Rogers C, Whetsell A, Sagel J. Platelet adhesion and aggregation in diabetes mellitus. Metabolism 1979;28:394-400.
12. Tschoepe D, Roesen L, Kaufmann S, Schauseil S, Kehrel B, Ostermann H, et al. Evidence of abnormal glucoprotein receptor expresion on diabetic platelets. Eur J Clin Invest 1990;20:166-70.
13. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. Sem Thromb Hemost 1991;17:433-8.
14. Trovati M, Anfossi G. Mechanisms involved in platelet hyperactivation and platelet-endothelium interrelationships in diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2002;2:316-22.
15. Hajek AS, Joist JH. Platelet insulin receptor. Methods Enzymol 1992;215:398-403.
16. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency platelet activation and arterial thrombosis. Circ Res 2001;88:756-62.
17. Assert R, Scherk G, Bumbure A, Pirag SV, Schatz H, Pfeiffer AF. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. Diabetologia 2001;44:188-95.
18. Srivastava K, Dash D. Changes in membrane microenviroment and signal transduction in

- platelets from NIDDM patients: A pilot study. *Clin Chim Acta* 2002;317:213-20.
19. Davi G, Chiarelli F, Santilli F, Pomilio M, Vigneri S, Falco A, et al. Enhanced lipid peroxidation and platelet activation in the early phase of type 1 diabetes mellitus. Role of interleukine 6 and disease duration. *Circulation* 2003;1:3199-3203.
  20. Konieczkowki M, Skrinska VA. Increased synthesis of thromboxane A2 and expresion of procoagulant activity by monocytes in response to arachidonic acid in diabetes mellitus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65(3):133-8.
  21. Zhang J, Johnston G, Stebler B, Keller ET. Hydrogen peroxide activates NF kappaB and the interleukin-6 promoter through NFKappaB-inducing kinase. *Antioxidant Redox Signal* 2001;3:493-504.
  22. Levy-Toledano S, Dmozynska A, Dupuy E. Platelet coagulation activities in diabetic patients. En: Regnault F, Duhault J, eds. *Cellular and biochemical aspects in diabetic retinopathy*. New York: Elsevier-North Holland Biomedical Press; 1978. p. 69-88.
  23. Rao AK, Goldberg RE, Walsh PN. Platelet procoagulant activities in diabetes mellitus. Evidence for relationship between platelet coagulant activity and platelet volume. *J Lab Clin Med* 1984;103:82-9.
  24. Walsh PN. The role of platelets in the contact phase of blood coagulation. *Br J Haematol* 1972;22:237-41.
  25. ----- . The effects of collagen and kaolin on the intrinsic coagulant activity of platelets. Evidence for an alternative pathway in intrinsic coagulation not requiring factor XII. *Br J Haematol* 1972;22:393-402.
  26. Van der Planken MG, Vertessen FJ, Vertommen J, Engelen W, Berneman ZN, Leevw ID. Platelet prothrombinase activity, a final pathway platelet procoagulant activity is overexpressed in type 1 diabetes: No relationship with mean platelet volume or background retinopathy. *Clin Appl Thrombosis Hemostasis* 2000;6(2):65-8.
  27. Tschope D, Langer E, Schauseil S, Rosen P, Kaufmann L, Gries FA. Increased platelet volume, sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. *Klin Wochenschr* 1989;67:253-9.
  28. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993;86:739-43.
  29. Acang N, Jalill FD. Hypercoagulation in diabetes mellitus. *South Asian J Trop Med Public Health* 1993;24(Suppl1):263-6.
  30. Lee AJ. Fibrinogen in relation to a personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease and family history: The scottish heart health study. *Br Heart J* 1993;69:338-46.
  31. Ceriello A, TabogaC, Giacomello R, Falleti E, Stasio GD, Motz E, et al. Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation in diabetes. *Diabetes* 1994;43:430-2.
  32. Gosk-Bierska I, Adamiec R, Aexewic Z, Wysokinski WE. Coagulation in diabetic and non-diabetic claudicants. *Int Angiol* 2002;21(2):128-33.
  33. D'Elia JA, Weinrauch LA, Gleason RE, Lipinska I, Keough J, Pendse S, et al. Fibrinogen and factor VII levels improve with glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus who have microvascular complications. *Arch Intern Med* 2001;161(1):98-101.
  34. Zareba W, Pancio G, Moss AJ, Kalaria VG, Marder VJ, Weiss HJ, et al. Increased level of von Willebrand factor is significantly and independently associated withdiabetes in postinfarction patients. *THROMBO Investigators. Thromb Haemost* 2001;86(3):791-9.

35. Yu Y, Suo L, Yu H, Wang C, Tang H. Insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients with or without microalbuminuria. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;65(2):95-104.
36. Kessler L, Wiesel ML, Attali P, Mossard JM, Cazenave JP, Pinget M, et al. Von Willebrand factor in diabetic angiopathy. *Diabetes Metab* 1998;24:327-36.
37. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldemust OC, Hackeng WH, Donker AJ, Den Ottolander GJ, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992;340:319-23.
38. Stehouwer CD, Zellerath P, Polak BC, Baarsma GC, Nauta JJ, Donker AJ, et al. Von Willebrand factor and early diabetic retinopathy: No evidence for a relationship in patients with type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus and normal urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1992;35:555-9.
39. Khawand C, Jamart J, Donckier J, Chatelain B, Lavenne E, Moriau M, et al. Hemostasis variables in type I diabetic patients without demonstrable vascular complications. *Diabetes Care* 1993;16(8):1137-45.
40. Ghosh K. Thrombohaemorrhagic balance in diabetes mellitus. *J Indian Med Ass* 2002;100(7):428-33.
41. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: The role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993;36:1119-25.
42. Ceriello A, Marchi E, Barbanti M, Milani MR, Giugliano D, Quataro A, et al. Non-enzymatic glycation reduces heparin cofactor II anti-thrombin activity. *Diabetologia* 1990;33:205-7.
43. Nobukata H, Ishikawa T, Obata M, Shibutani Y. Age-related changes in coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation in male WBN/Kob rats. *Thrombosis Res* 2000;98:507-16.
44. Giusti C, Schiaffini R, Brujani C, Pantaleo A, Vingolo EM, Gargiulo P. Coagulation pathways and diabetic retinopathy: Abnormal modulation in a selected group of insulin dependent diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 2000;84(6):591-5.
45. Fernández-Castaner M, Camps I, Fernández-Real JM, Domenech P, Martínez-Brotoris F. Increased prothrombin fragment 1+2 and D-dimer in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. Prethrombotic state in relative of type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 1996;33(2):118-21.
46. Davi G, Gennaro F, Spatola A, Catalano I, Aversa M, Montalto G, et al. Thrombin-antithrombin III complexes in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1992;6:7-11.
47. López Y, PalomaMJ, Rifon J, Cuesta B, Paramo JA. Measurement of prethrombotic markers in the assesment of acquiredhypercoagulable states. *Thromb Res* 1999;93:71-8.
48. Sumida Y, Wada H, Fujii M, Mori Y, Nakasaki T, Shimura M, et al. Increased soluble fibrin monomer and soluble thrombomodulin levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Blood Coag Fibrinol* 1997;8:303-7.
49. Van Wersch JM, Westehuis LW, Venekamp WJ. Coagulation activation in diabetes mellitus. *Hemostasis* 1990;20:263-9.
50. Iwashima Y, Sato T, Watanabe K, Ooshima E, Hiraishi S, Ishii H, et al. Elevation of plasma thrombomodulin concentration in diabetic patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes* 1990;39:983-8.
51. Aso Y, Fujiwara Y, Tayama K, Takebayashi K, Inukai T, Takemura Y. Relationship between soluble thrombomodulin in plasma and coagulation or fibrinolysis in type 2 diabetes. *Clin Chim*

- Acta 2000;301:135-45.
52. Vicari AM, Viganò D, Angelo S, Testa S, Comi G, Galardi G, Orsi E, et al. Normal tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activity in plasma from patients with type 1 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1992;24:516-9.
  53. Olexa P, Olexova M. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ischemic heart disease and diabetes mellitus. *Unitr Lek* 2003;49(3):22-6.
  54. Fujii S, Goto D, Zaman T, Ishimori N, Watano K, Kaneko T. Diminished fibrinolysis and thrombosis: Clinical implications for accelerated atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 1998;5(2):76-81.
  55. John S. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care* 1999;22(Suppl3):25-30.
  56. Wieczorek I, Pell AC, McIver B, MacGregor IR, Ludlam CA, Frier BM, et al. Coagulation and fibrinolytic systems in type 1 diabetes: Effects of venous occlusion and insulin-induced hypoglycaemia. *Clin Sci* 1993;84:79-86.
  57. Carmassi F, Morale M, Pucetti R, De Negri F, Monzani F, Nabalesi R, et al. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* 1992;67:643-54.
  58. Sobel BE. Fibrinolysis and diabetes. *Front Biosci* 2003;8:1085-92.
  59. Gugliucci A, Ghitecu L. Is diabetic hypercoagulability an acquired annexinopathy? Glycation of annexin II as a putative mechanism for impaired fibrinolysis in diabetic patients. *Medical Hypotheses* 2002;59(3):247-51.
  60. Antovic JP, Yngen M, Ostenson CG, Antovic A, Wallen HN, Jorreskog G, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and hemostatic changes in patients with type 1 diabetes mellitus with and without microvascular complications. *Blood Coagul Fibrinol* 2003;14:551-6.
  61. Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, Katsuki A, Suzuki Kadachi Y, et al. Insulin resistance is associated with increased circulating levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):660-5.
  62. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Mysliwiec M. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and markers of endothelial cell injury in dialyzed patients with diabetic nephropathy. *Thromb Haemost* 2004;91:480-6.
  63. Yano Y, Kitagawa N, Gabazza E, Morioka K, Urakawa H, Tanaka T, et al. Increased plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):736-41.
  64. Mosnier LO, Buijtenhuijs P, Marx PF, Meijers JC, Bouma BN. Identification of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood* 2003;102:4844-6.

Recibido: 20 de julio de 2005. Aprobado: 4 de agosto de 2005.

[Lic. Patricia Caunedo Almagro. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel \(537\) 578268, 578695, 544214. Fax \(537\) 442334. E-mail: \[ihidir@hemato.sld.cu\]\(mailto:ihidir@hemato.sld.cu\)](#)

