

# Variaciones del fibrinógeno plasmático en pacientes diabéticos\* (Resumen)

Paolo Pola - Paolo Tondi - Demetrio de Martini - Laura Gerardino

Department of Angiology - Catholic University of Sacred Heart  
Roma (Italia)

## RESUMEN

Sabemos que el fibrinógeno representa uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares, tal y como se deduce del estudio publicado en 1978 en la revista «Atherosclerosis». En ulteriores estudios llevados a cabo por nosotros hemos confirmado esta hipótesis, probando que las variaciones del fibrinógeno plasmático se correlacionan con la edad y en la mayoría de los casos son más marcadas en los pacientes arteriopáticos que en los individuos sanos de la misma edad. Se ha observado que, entre los factores de riesgo cardiovasculares, la diabetes juega un importante papel determinando un incremento de la fibrinogenemia. Ciertamente, las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno son prácticamente siempre más elevadas en los pacientes diabéticos. En nuestro estudio determinamos la fibrinogenemia en 58 pacientes con diabetes mellitus, 12 del tipo I y 46 del tipo II, 42 con arteriografía y 16 sin arteriopatía, así como en un grupo control de 10 individuos sanos, con el fin de evaluar la relación entre la posible vasculopatía y sus diferentes estadios clínicos. Los resultados mostraron elevados niveles plasmáticos de fibrinógeno en toda la población diabética. Sin embargo, las cifras de fibrinogenemia eran distintas entre los grupos considerados. Los máximos niveles de fibrinogenemia estaban presentes entre los pacientes diabéticos con macroangiopatía.

## SUMMARY

We know that fibrinogen represents one of the main cardiovascular risk factors, as we observed in a study published in 1978 in the journal *Atherosclerosis*. Subsequent research studies we carried out confirmed this, proving that fibrinogen haematic variations are correlated to age and in most cases are more marked in arteriopathic patients than in normal subjects of the same age. It has been observed that, among the cardiovascular risk factors, diabetes plays an important role in determining an increase of fibrinogenaemia. Fibrinogen concentration indeed is nearly always higher in diabetic patients. In our study we determined the fibrinogenaemia in 58 patients with diabetes mellitus, 12 type I and 46 type II, 42 arteriopathies and 16 nonarteriopathies, and in a control-group of 10 healthy subjects in order to evaluate the relationship to possible vasculopathy at its different clinical stages. Our results show higher haematic levels of fibrinogen in the whole diabetic population. However fibrinogenaemia behaves differently across the considered groups. The maximum levels of fibrinogenaemia were found in diabetic patients with macroangiopathy.

\* Traducido del inglés por la Redacción.

## Introducción

El fibrinógeno es uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares, tanto por sí mismo como en su asociación con otros factores. Entre las numerosas condiciones entre las cuales existe un incremento del fibrinógeno, tales como el envejecimiento, el hábito tabáquico, etc., la diabetes mellitus juega un importante papel (1-14).

El fibrinógeno ejerce una función importante en la regulación del balance coagulativo-fibrinolítico. Por tanto, el hallazgo de niveles de fibrinógeno elevados en los diabéticos sugiere la existencia de un potencial aterogénico en esta enfermedad. Consideramos necesario estudiar la relación existente entre los valores de la fibrinogenemia y las diferentes expresiones clínicas del trastorno vascular en diabéticos.

## Métodos

Nuestro estudio se llevó a cabo entre una población de 58 pacientes, 36 varones y 22 mujeres, con una media de edad de 65,94 (desde 16 hasta 87). Doce de ellos presentaban una diabetes tipo I y 46 tipo II. Del total de pacientes diabéticos, 42 presentaban algún tipo de patología arterial y 16 no presentaban arteriopatía alguna. En los arteriopáticos se establecieron dos grupos (26 pacientes con macroangiopatía y 16 pacientes con microangiopatía). Nuestra muestra es heterogénea, tanto por el tipo de diabetes como por la edad y número de varones/mujeres, ya que éstos son los resultados preliminares de un mayor estudio aún en marcha. Se

estudió también un grupo control formado por 10 individuos sanos, 4 varones y 6 mujeres, con una edad media comparable a la de los diabéticos estudiados. Se recogieron muestras sanguíneas de la vena antecubital derecha (10 cc) de cada paciente en situación basal, introduciéndolas en tubos de ensayo de silicona conteniendo citrato sódico en una proporción 9 a 1, siendo centrifugadas inmediatamente a una velocidad de 3000 «spins» por minuto durante un período de 10 minutos. El plasma así obtenido fue analizado mediante fotometría para determinar los valores de fibrinogenemia (Chromotime System-Behring, rango normal: 180-360 mg/dl). Las dosificaciones fueron llevadas a cabo por duplicado para cada muestra, tomando como valor final el resultado de la media obtenida entre los dos valores, con una permisibilidad de menos de un 10% entre ambos.

También se determinaron en cada paciente los niveles sanguíneos de colesterol total, colesterol-HDL, triglicéridos, HbA1c y Lp(a).

La determinación de HbA1c se obtuvo mediante un ensayo cuantitativo basado en la inhibición de la aglutinación latex (DCA 2000 - HbA1c reagent kit - Bayer Diagnostics).

La determinación de Lp(a) se obtuvo mediante un kit de inmunoensayo enzimático (Macra Lp(a) - Terumo Medical Corporation - Elkton, MD 21921).

El diagnóstico de macro y microangiopatía se basó en criterios clínicos e instrumentales:

Anamnesis orientada hacia el hallazgo de posibles factores de riesgo cardiovasculares: tabaco, hipertensión, hiperlipoproteínemia, obesidad, etc. Chequeo general y vascular. Doppler arterial de las extremidades superiores e inferiores e índices de Windsor; fotopletiografía de los dedos mediante un pletismógrafo multi-mode, Flo-lab, Parks; Índices funcionales renales; Fondo

de ojo para detectar la existencia de retinopatía.

Consideramos:

— No-arteriopáticos a aquellos sujetos con normalidad a los «tests» vasculares clínico-instrumentales.

— Macroangiopatas con sintomatología vascular, índice de Windsor inferior a 0,8 a nivel del tobillo.

— Microangiopatas a aquellos con una fotopletiografía alterada, con una onda máxima (Max-A) inferior a 10 mm en las manos y menor de 5 mm en los pies, alteraciones producidas por el frío, palidez, parestesias de los dedos e hiposfigmia de los pulsos arteriales periféricos. El análisis estadístico se realizó mediante el «test» de Student para el estudio de la fibrinogenemia y mediante el test Chi-cuadrado para el resto de los factores de riesgo.

## Resultados

Los niveles de glucemia basales fueron los siguientes:

— <100 mg/dl en el grupo control;

— de 100 a 160 mg/dl en los grupos de diabéticos no-arteriopáticos y microangiopáticos;

— >160 mg/dl en el grupo de diabéticos macroangiopáticos.

Los niveles de HbA1c en los grupos considerados fueron los siguientes:

— desde 4,0 hasta 7,0% TOT Hb en el grupo no-arteriopático y el grupo microangiopático;

— desde 6,0 hasta 10,0% TOT Hb en el grupo macroangiopático.

Nuestro análisis de los factores de riesgo en los 58 pacientes bajo estudio mostró: 42 pacientes fumadores (72%), 20 casos de hiperlipoproteínemia (34%), 21 casos de hipertensión arterial (36%) y 14 casos de obesidad (24%). En los cuatro grupos considerados (grupo control, diabéticos sin arteriopatía, diabéticos con microangiopatía, diabéticos con macroangiopatía) la distribución de los factores de riesgo

considerados fue la siguiente:

1) Grupo control: 3 fumadores, ningún caso de hiperlipoproteínemia, ningún caso de hipertensión arterial, 1 caso de obesidad.

2) Diabéticos sin arteriopatía: 6 fumadores, 2 casos de hiperlipoproteínemia (asociando hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), 4 casos de hipertensión, 4 casos de obesidad.

3) Diabéticos con microangiopatía: 14 fumadores, 4 casos de hiperlipoproteínemia (1 hipertrigliceridemia, 3 casos de asociación hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), 6 casos de hipertensión arterial, 6 casos de obesidad.

4) Diabéticos con macroangiopatía: 22 fumadores, 14 casos de hiperlipoproteínemia (3 hipercolesterolemia, 4 hipertrigliceridemia, 7 de asociación hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), 11 casos de hipertensión arterial, 4 casos de obesidad.

Las características de los factores de riesgo mencionados fueron las siguientes:

a) Tabaco: En los fumadores el número de cigarrillos por día era de 10 a 15.

b) Hiperlipoproteínemia: Los niveles de colesterol fueron de entre 200 y 250 mg/dl (hipercolesterolemia leve) en los pacientes diabéticos no-arteriopáticos y en pacientes microangiopáticos; >250 mg/dl (hipercolesterolemia definida) en pacientes macroangiopáticos.

Los niveles de trigliceridemia fueron: Entre 170 y 200 mg/dl en los pacientes no-arteriopáticos y microangiopáticos; >220 mg/dl en pacientes macroangiopáticos, exceptuando dos casos con niveles inferiores a 220 mg/dl.

Los niveles de HDL-Colesterol fueron: <40 mg/dl en diabéticos no arteriopáticos y pacientes microangiopáticos; >40 mg/dl en pacientes macroangiopáticos.

Los niveles de Lp(a) fueron: de 0

a 20 mg/dl en diabéticos no-arteriopáticos y pacientes microangiopáticos; de 20 a 80 mg/dl en pacientes macroangiopáticos.

c) Hipertensión: En todos los pacientes con valores elevados, la hipertensión era discreta (desde 140/90 a 160/95 mmHg).

Según otras localizaciones de la patología vascular en los pacientes, 16 de ellos se hallaban afectados por vasculopatía cerebral, 8 por cardiopatía isquémica, 37 por retinopatía diabética y 2 presentaban alguna disfunción renal. Debemos señalar que dirigimos nuestra atención sobre la arteriopatía periférica, por lo que basamos nuestra subdivisión en micro y macroangiopatía únicamente en la existencia o no de estas patologías en las áreas periféricas. En los cuatro grupos considerados, la distribución de otras vasculopatías fue la siguiente:

1) Grupos control: ningún caso de vasculopatía cerebral ni de cardiopatía isquémica.

2) Diabéticos sin arteriopatía: ningún caso de vasculopatía cerebral ni de cardiopatía isquémica, ningún caso de retinopatía ni de afectación de la función renal.

3) Diabéticos con microangiopatía: 4 casos de vasculopatía cerebral, 2 casos de cardiopatía cerebral, 2 casos de cardiopatía isquémica, 11 casos de retinopatía (4 leves, 5 moderadas y 2 severas), 1 caso de disfunción renal.

4) Diabéticos con macroangiopatía: 11 casos de vasculopatía, 6 casos de cardiopatía isquémica, 26 casos de retinopatía (9 ligera, 10 moderada y 7 severa), 1 caso de disfunción renal.

Resultados del análisis estadístico (test Chi-cuadrado) de la distribución de los factores de riesgo entre los distintos grupos:

— En cuanto a fumadores. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los diabéticos no-arteriopáticos.

**Tabla I**  
**Valores medios de fibrinogenemia en los diferentes grupos**

	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo control	10	300,20	29,60
Grupo total de diabéticos	58	362,73	40,11
Diabéticos sin arteriopatía	16	326,49	52,10
Diabéticos con arteriopatía	42	398,97	56,30
Diabéticos con macroangiopatía	26	455,64	54,70
Diabéticos con microangiopatía	16	342,30	39,60

Si aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre, respectivamente, el grupo control y los diabéticos microangiopáticos ( $p < 0,005$ ) y el grupo control y los diabéticos macroangiopáticos ( $p = 0,005$ ). No se demostró diferencia entre diabéticos micro y macroangiopáticos.

— Frecuencia de hiperlipoproteíemia, hipertensión y obesidad. No se produjeron diferencias significativas entre el grupo control, el de diabéticos no-arteriopáticos y el de diabéticos microangiopáticos. Sin embargo, se observaron diferencias significativas estadísticamente entre el grupo control y el de pacientes macroangiopáticos respecto a la frecuencia de hiperlipoproteíemia ( $p < 0,01$ ), hipertensión y obesidad ( $p < 0,05$ ). No se hallaron diferencias entre microangiopáticos y macroangiopáticos en cuanto a la presencia de estos factores de riesgo.

Los valores medios de fibrinogenemia (Tabla I) en el grupo control (10 casos) fueron de 300,20 (D.S.  $\pm$  29,60) mg/dl, en el grupo total de diabéticos (58 casos) de 362,73 mg/dl (D.S.  $\pm$  40,11), en el grupo de diabéticos no-angiopáticos (16 pacientes) de 326,49 (D.S.  $\pm$  52,10) mg/dl, mientras que en diabéticos arteriopáticos fue de 398,97 (D.S.  $\pm$  56,30) mg/dl cuando éstos eran considerados globalmente (42 casos). Si este último grupo era subdividido, los resultados eran los si-

guientes: diabéticos con microangiopatía (16 casos): 342,30 (D.S.  $\pm$  39,60) mg/dl; diabéticos con macroangiopatía (26 casos): 455,64 (D.S.  $\pm$  54,70) mg/dl.

Comparando estos grupos se obtuvieron los siguientes resultados: el valor medio de fibrinogenemia en el grupo total de diabéticos era superior al obtenido en el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). No encontramos diferencias en las cifras de fibrinogenemia entre los grupos control y diabéticos no-arteriopáticos ( $p = n.s.$ ). Sin embargo, sí encontramos una diferencia significativa entre las fibrinogenemias correspondientes al grupo control y al grupo de diabéticos con alguna arteriopatía ( $p < 0,001$ ); la diferencia hallada en el valor medio de fibrinógeno en diabéticos no-arteriopáticos y diabéticos arteriopáticos sí era estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Encontramos diferencias significativas al comparar las cifras de fibrinogenemia en diabéticos no-arteriopáticos y diabéticos con macroangiopatía ( $p < 0,001$ ), pero no respecto a los microangiopáticos ( $p = n.s.$ ); aún más, la fibrinogenemia era considerablemente superior ( $p < 0,0001$ ) en los diabéticos con macroangiopatía que en aquellos que sólo presentaban microangiopatía (Fig. 1).



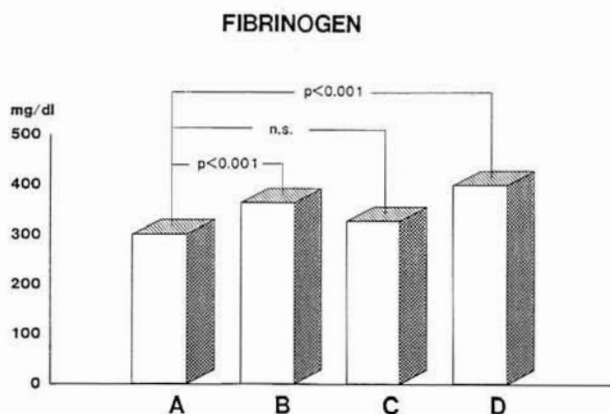


Fig. 1 - Valores medios de fibrinogenemia en los distintos grupos de diabéticos:

A = grupo control;  
B = grupo total de diabéticos;  
C = grupo de diabéticos con arteriopatía.

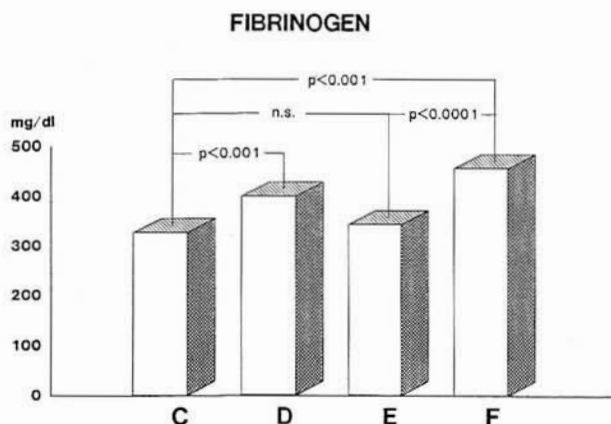


Fig. 2 - Valores medios de fibrinogenemia en los distintos grupos de diabéticos:

C = Diabéticos sin arteriopatía;  
D = Diabéticos con arteriopatía;  
E = Diabéticos con microangiopatía;  
F = Diabéticos con macroangiopatía.

## Discusión

Es evidente a través del presente estudio que el valor medio de fibrinogenemia es mucho más elevado en el grupo de diabéticos que en el de los individuos sanos. Sin embargo, la fibrinogenemia se comporta de forma distinta según el grupo de diabéticos: en los diabéticos no-arteriopáticos el valor de fibrinogenemia es próximo al del grupo control; en los diabéticos con microangiopatía dicho valor es discretamente

superior al del grupo control, si bien es ya una diferencia significativa. Esto se explica por el hecho de que los mecanismos de control y eliminación del fibrinógeno funcionan aún en estos pacientes, ya que la lesión vascular afecta únicamente a su microcirculación; en los macroangiopáticos el nivel de fibrinógeno alcanza el máximo valor, ya que los estímulos de síntesis son mucho mayores y el sistema de eliminación se halla lesionado. De hecho, la lesión exten-

sa del endotelio tiene los siguientes efectos: reduce la actividad local fibrinolítica y antiagregante (reducción síntesis T-PA y PGI<sub>2</sub>-incremento en la disponibilidad de PAI-1); causa una actividad trombocítica; altera el equilibrio hemostático, dirigiéndolo hacia una acción hipercoagulativa, incrementando las concentraciones de fibrinógeno de forma que éste no puede ser eliminado adecuadamente (15-17); los pacientes con macroangiopatía presentan valores significativamente superiores de fibrinógeno plasmático en comparación con los diabéticos con solo microangiopatía.

En **conclusión**, el fibrinógeno ejerce una acción constante sobre la sangre y paredes vasculares (1, 3, 10, 11, 14, 17). El incremento de la fibrinogenemia es proporcional al grado de lesión vascular, con valores mayores en los microangiopáticos que en los no-arteriopáticos y con valores máximos en los macroangiopáticos (18, 19). Esto sugiere que la hiperfibrinogenemia juega un importante papel en el desarrollo del trastorno vascular diabético.

## BIBLIOGRAFIA

1. COOK, N. S.; UBBEN, D.: Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. «TIPS», 11: 444-451, 1990.
2. KANNEL, W. B.; D'AGOSTINO, R. B.; BELANGER, A. J.: Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham study. «Am. Heart J.», 113(4): 1006-1010, 1987.
3. ERNST, E.: Plasma fibrinogen — an independent cardiovascular risk factor. «J. Int. Med.», 227: 365-372, 1990.
4. KANNEL, W. B.; MCGEE, D. L.: Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. «Circulation», 59: 8-13, 1979.
5. KANNEL, W. B.; D'AGOSTINO, R. B.; WILSON, P. W. F.; BELANGER, A. J.; GAGNON, D. R.: Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. «Am. Heart J.», 120(3): 672-676, 1990.

6. POLA, P.; SAVI, L.: Fibrinogenemia, determined immunonephelometrically, as a possible parameter in the evaluation of peripheral arteriosclerotic arteriopathy. «Atherosclerosis», 29: 205-216, 1978.
7. KANNEL, W. B.; WOLF, P. A.; CASTELLI, W. P.; D'AGOSTINI, R. B.: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. «JAMA», 258(9): 1183-1186, 1987.
8. LANDIN, K.; TENGBORN, L.; SMITH, U.: Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factor for cardiovascular disease. «J. Int. Med.», 227: 273-278, 1990.
9. MARKOWE, H. L. J.; MARMOT, M. G.; SHIPLEY, M. J. et al.: Fibrinogen: a possible link between social class and coronary heart disease mortality. «Eur. Heart J.», 3: Suppl. B:5 (abstr.), 1982.
10. MEADE, T. W.; NORTH, W. R. S.; CHAKRABARTI, R. R.; STIRLING, Y.; HAINES, A. P.; THOMPSON, S. G.: Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. «Lancet», i: 1050-1054, 1980b.
11. MEADE, T. W.; HOWARTH, D. J.; STIRLING, Y.; WELCH, T. P.; CROMPTON, M. R.: Fibrinopeptide A and sudden coronary heart. «Lancet», ii: 607-609, 1984.
12. MEADE, T. W.; MELLOWS, S.; BRAZOVIC, M.; MILLER, G. J.; CHAKRABARTI, R. R.; NORTH, W. R. S.; HAINES, A. P.; STIRLING, Y.; IMESON, J. D.; THOMPSON, S. G.: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. «Lancet», ii: 533-537, 1986.
13. STONE, M. C.; THORP, J. M.: Plasma fibrinogen — a major coronary risk factor. «J. R. Coll. Gen. Pract.», 35: 565-569, 1985.
14. WILHELMSEN, L.; SVARDSUDD, K.; KORSAN-BENGTSSEN, K.; LARSSON, B.; WELIN, L.; TIBBLIN, G.: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. «N. Engl. J. Med.», 311(8): 501-505, 1984.
15. HAITAS, B.; BARNES, A. J.; CEDERHOLM, S. A.; MOORE, W. J.; SHORGY, M. E. C.; TURNER, R. C.: Endothelial release of fibrinolytic substances and fibronectin in diabetic microangiopathy. «Diabetologia», 27: 493-496, 1984.
16. LOWE, G. D. O.; LOWE, J. M.; DRUMMOND, M. M. et al.: Blood viscosity in young male diabetic with and without retinopathy. «Diabetologia», 18: 359-63, 1980.
17. MEADE, T. W.; VICKERS, M. V.; THOMPSON, S. G.; SEGHA-CHIAN, M. J.: The effect of physiological levels of fibrinogen on platelet aggregation. «Thromb. Res.», 38: 527-534, 1985.
18. SCHMECHEL, H. and KRAUSE, V.: Plasma fibrinogen and related factors in subjects with diabetic angiopathy. In: E. Ernst, W. Koenig, GDO Lowe and T. W. Meade, eds.: «Fibrinogen: a "new" cardiovascular risk factor». Blackwell-MZV, 1992.
19. POLA, P.; SERRICCHIO, M.; TONDI, P.; DE MARTINI, D.; FLORE, R.; GERARDINO, L.: Fibrinogen as an age-related risk factor in peripheral arterial disease. In: E. Ernst, W. Koenig, GDO Lowe, T. W. Meade, eds.: «Fibrinogen: a "NEW" cardiovascular risk factor». Blackwell - MZV, 252-3, 1992.