

Efecto de atorvastatina sobre los valores de fibrinógeno en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia

F. ILLÁN^a, M.S. ALCARAZ^a, M. PASCUAL^a, I. OREA^a
 Y A. CARRILLO^b

^aSección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. España. ^bUnidad de Investigación. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. España.

EFFECT OF ATORVASTATIN ON PLASMA FIBRINOGEN LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DYSLIPIDEMIA

Introduction Type 2 diabetes mellitus is associated with an augmented risk for cardiovascular disease. Prospective studies indicate that fibrinogen levels are associated with an increased risk for cardiovascular events. Therefore, we tested the effect of atorvastatin on fibrinogen levels in patients with type 2 diabetes mellitus.

Patients and methods Fibrinogen was evaluated at baseline and after 6 months of therapy with 20 mg atorvastatin daily in 45 non-smoking patients with type 2 diabetes mellitus and hyperlipidemia. Clinical and biochemical data were obtained.

Results Fibrinogen levels were significantly decreased after treatment with atorvastatin compared with baseline (mean change: -0.60 g/L; $p < 0.001$). A correlation between baseline fibrinogen levels and microalbuminuria was found ($r = 0.349$; $p < 0.05$). Fibrinogen reduction was significantly correlated with baseline fibrinogen levels ($r = 0.407$, $p < 0.05$) and baseline glycosylated hemoglobin values ($r = 0.369$, $p < 0.05$). Conversely, no significant correlation was found between fibrinogen reduction and change in low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol.

Conclusion Plasma fibrinogen levels decreased in patients with type 2 diabetes and hyperlipidemia treated with atorvastatin. This decrease was largely independent of LDL-cholesterol reduction.

Key words: Fibrinogen. Type 2 diabetes mellitus. Atorvastatin. Inflammation. Hyperlipidemia.

Introducción La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular. Estudios prospectivos indican que valores elevados de fibrinógeno se relacionan con mayor riesgo de episodios cardiovasculares. Por este motivo, se ha examinado el efecto del tratamiento de la hiperlipemia con atorvastatina sobre el valor del fibrinógeno en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Pacientes y métodos Se ha evaluado el fibrinógeno basal y tras 6 meses de tratamiento con 20 mg al día de atorvastatina en 45 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no fumadores con hiperlipemia. Se obtuvieron datos clínicos y analíticos.

Resultados Los valores de fibrinógeno disminuyeron significativamente tras tratamiento con atorvastatina (media = $-0,60$ g/l; $p < 0,001$). Se observa una correlación entre los valores basales de fibrinógeno y microalbuminuria ($r = 0,349$; $p < 0,05$). La reducción del fibrinógeno se correlacionó de forma significativa con los valores basales de fibrinógeno ($r = 0,407$; $p < 0,05$) y la hemoglobina glucosilada basal ($r = 0,369$; $p < 0,05$) pero no se relacionó con la disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

Conclusión Hemos comprobado una disminución de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno en diabéticos tipo 2 con dislipemia tras tratamiento con atorvastatina, que es independiente de la reducción del cLDL.

Palabras clave: Fibrinógeno. Diabetes mellitus tipo 2. Atorvastatina. Inflamación. Hiperlipemia.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de muerte en la diabetes mellitus tipo 2. El conocimiento de los factores de riesgo modificables y su aplicación clínica suponen una reducción de la morbimortalidad cardiovascular de estos pacientes. En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos prospectivos han identificado el fibrinógeno como un buen predictor de riesgo cardiovascular¹, en relación, además, con otros.

Correspondencia: Dr. F. Illán.
 Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Morales Meseguer.
 Avda. Marqués de los Vélez, s/n. 30008 Murcia. España.
 Correo electrónico: mariaf.illan@carm.es

Manuscrito recibido el 13-12-2004; aceptado para su publicación el 21-3-2005.

Entre los factores de riesgo destaca la dislipemia por su elevada prevalencia en la población diabética. En algunos estudios, las concentraciones de lípidos en sangre son mejores predictores de mortalidad total que el control de la glucemia en la diabetes mellitus tipo 2². Existen evidencias de que las estatinas, además de su acción hipolipemiente, tienen efectos pleiotrópicos³. Dentro de estas acciones adicionales se enmarca el efecto de las estatinas en los valores de fibrinógeno, aunque los datos que disponemos no son concluyentes.

El objetivo de este estudio ha sido valorar los valores de fibrinógeno en un grupo de diabéticos tipo 2, no fumadores, con dislipemia y su relación con factores metabólicos y de riesgo cardiovascular, antes y a los 6 meses de instaurar tratamiento con 20 mg/día de atorvastatina.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y prospectivo, con un seguimiento total de 6 meses. Se seleccionó a 45 pacientes diabéticos tipo 2 con dislipemia, no fumadores, que tras realizar dieta 3 meses presentaron valores de cLDL > 100 mg/dl y triglicéridos < 250 mg/dl, remitidos a las consultas externas de endocrinología del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia en 2002. Se excluyó a los pacientes con tratamiento farmacológico hipolipemiente previo y que presentaran cualquier enfermedad inflamatoria, infecciosa o neoplásica aguda o crónica intercurrente.

Se recogieron los siguientes datos clínicos: sexo, edad, años de evolución de la diabetes, hipertensión arterial (HTA), presencia de complicaciones macro y microvasculares de la diabetes y tratamiento farmacológico.

Los pacientes se sometieron a un examen físico general y se realizó una determinación analítica basal que incluía valores de glucosa, colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), cLDL, triglicéridos, función hepática, función renal, hemograma, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), fibrinógeno y microalbuminuria en orina de 24 h. La glucosa, el colesterol total, el cHDL y los triglicéridos se determinaron por un método enzimático. El cLDL se calculó a partir de la fórmula de Friedewald. Para la determinación de la HbA_{1c} se utilizó un procedimiento de cromatografía en fase líquida de alta resolución (HPLC) automatizada. El fibrinógeno derivado se determinó con un analizador centrífugo turbidimétrico y se utilizaron reactivos de Instrumentation Laboratory, adaptados al analizador automático ACL Futura Plus, del mismo fabricante. La extracción de las muestras se realizó tras 12 h de ayuno, con aplicación de torniquete durante menos de 1 min y con una temperatura en la sala de extracciones de 22 °C; posteriormente las muestras se centrifugaron a 3.500 revoluciones por minuto durante 15 min, y se conservaron a 4 °C; la determinación se llevó a cabo antes de las 4 h de la extracción. Se realizaron 2 lecturas de cada muestra (coeficiente de variación < 6%), y el resultado indicado representa la media de las 2 mediciones.

Se eligió como mejor opción terapéutica para la dislipemia 20 mg/día de atorvastatina, sin modificar el resto del tratamiento farmacológico, durante los 6 meses del estudio. Los pacientes se revaloraron a los 3 meses de haber iniciado

TABLA 1. Variables basales y tras 6 meses de tratamiento con atorvastatina (media ± DE y nivel de significación)

	Basal	6 meses	p
IMC (kg/m ²)	31,45 ± 6,45	31,50 ± 6,33	0,758
Glucosa (mg/dl)	164,61 ± 54,80	157,17 ± 53,48	0,414
Colesterol total (mg/dl)	236,68 ± 24,66	165,55 ± 25,64	< 0,001***
Triglicéridos (mg/dl)	163,76 ± 81,51	133,84 ± 56,50	< 0,001***
cHDL (mg/dl)	48,27 ± 12,33	47,80 ± 13,67	0,869
cLDL (mg/dl)	155,34 ± 20,25	86,83 ± 25,04	< 0,001***
HbA _{1c} (%)	7,74 ± 1,53	7,43 ± 1,22	0,080
MAU (mg/24 h)	34,06 ± 51,44	43,16 ± 76,07	0,391
Fibrinógeno (g/l)	4,85 ± 1,27	4,25 ± 1,18	< 0,001***

IMC: índice de masa corporal; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; MAU: microalbúmina urinaria. (*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001).

el tratamiento farmacológico con un examen físico general, una valoración analítica básica y un registro de posibles efectos secundarios. A los 6 meses se evaluaron de nuevo, y a todo lo anterior se añadió una analítica completa.

El estudio se realizó de acuerdo con las normas del comité ético del centro y con el consentimiento informado de los pacientes.

Método estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar (DE) y las cualitativas, como porcentajes. Para la comparación de variables cuantitativas en su determinación basal y a los 6 meses se utilizó el test no paramétrico de comparación de medias para muestras relacionadas (test de Wilcoxon). Para la comparación de proporciones, se utilizó la prueba de la χ^2 y el test exacto de Fisher. Los análisis de las correlaciones se realizaron con el coeficiente de correlación rho de Spearman.

Todas las comparaciones se realizaron bilateralmente, y se consideró valor significativo si p < 0,05.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS/PC, versión 10.0 para Windows.

RESULTADOS

De los 45 pacientes diabéticos que participaron en el estudio, 28 (62,2%) eran mujeres y 17 (37,8%) varones, con una edad media de 62,1 años (42-80) y un tiempo medio de evolución de la diabetes de 10,9 años (1-40). El índice de masa corporal (IMC) basal medio fue de 31 kg/m² (22-51). El 68% eran hipertensos. El 55% presentaban complicaciones microvasculares y el 23%, macrovasculares.

Al inicio del estudio, los pacientes tenían un control metabólico estable, con unos valores medios de glucosa de 164,61 ± 54,80 mg/dl, HbA_{1c} de 7,7 ± 1,53%, colesterol total de 236,68 ± 24,66 mg/dl, triglicéridos de 163,76 ± 81,51 mg/dl y cLDL de 155,34 ± 20,25 mg/dl. Los valores medios de fibrinógeno fueron de 4,85 ± 1,27 g/l y la microalbuminuria de 34,06 ± 51,44 mg/24 h. A los 6 meses de instaurado el trata-

TABLA 2. Correlaciones entre fibrinógeno basal y variables basales

	Correlación (r)	p
Edad	0,268	0,075
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus	0,111	0,467
PAS	0,152	0,320
PAD	-0,144	0,346
IMC	0,096	0,530
Glucosa	-0,023	0,882
Colesterol total	-0,225	0,137
Triglicéridos	-0,168	0,271
cHDL	0,130	0,396
cLDL	-0,264	0,075
HbA _{1c}	0,103	0,499
MAU	0,349	0,020*

DM: diabetes mellitus; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; MAU: microalbúmina urinaria. cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. (*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001).

miento con atorvastatina, los valores medios de glucosa fueron de 157,17 ± 53,48 mg/dl, los de HbA_{1c} de 7,43 ± 1,22%, los de colesterol total, de 165,55 ± 25,64 mg/dl, los de triglicéridos, de 133,84 ± 56,50 mg/dl, los de cLDL de 86,83 ± 25,04 mg/dl, los de fibrinógeno de 4,25 ± 1,18 g/l y los de microalbuminuria de 43,16 ± 76,07 mg/24 h. La disminución de las cifras de colesterol total (p < 0,001), de triglicéridos (p < 0,001), de cLDL (p < 0,001) y de fibrinógeno (p < 0,001) tuvieron significación estadística. No hubo diferencias significativas entre el IMC basal y a los 6 meses. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Se comprobó que existía correlación entre el fibrinógeno y la microalbuminuria basales (r = 0,349; p < 0,01). Sin embargo, no se obtuvo correlación significativa entre el fibrinógeno basal y la glucemia, la HbA_{1c}, el colesterol total, los triglicéridos, el cHDL, el cLDL y el IMC basales, la edad, el sexo, los años de evolución de la diabetes o las cifras de presión arterial (tabla 2). Tampoco hubo relación entre el fibrinógeno basal y las complicaciones microvasculares y macrovasculares.

En 32 de los 45 pacientes (71,1%) el fibrinógeno disminuyó, con un descenso medio de 1,05 ± 1,22. En este subgrupo encontramos una correlación entre el descenso del fibrinógeno y los valores basales de fibrinógeno (r = 0,021; p < 0,05) y de HbA_{1c} (r = 0,038; p < 0,05). Sin embargo, no existía correlación entre la disminución del fibrinógeno y la del cLDL, los triglicéridos y la HbA_{1c}, ni con la edad, el sexo, los años de evolución de la enfermedad, las complicaciones macro y microvasculares y la HTA (tabla 3).

DISCUSIÓN

El fibrinógeno se reconoce como un factor independiente de riesgo cardiovascular, desde que en 1980 se publicó el Northwick Park Heart Study¹, el primer estudio epidemiológico longitudinal que incluyó el fibri-

TABLA 3. Correlaciones entre descenso del fibrinógeno y variables basales

	Correlación (r)	p
Edad	0,318	0,076
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus	0,115	0,621
PAS	0,030	0,872
PAD	0,315	0,079
IMC	0,132	0,488
Glucosa	0,142	0,439
Colesterol total	0,256	0,158
Triglicéridos	0,059	0,750
cHDL	0,076	0,680
cLDL	0,331	0,064
HbA _{1c}	0,369	0,038*
MAU	0,054	0,786
Fibrinógeno	0,407	0,021*

DM: diabetes mellitus; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; MAU: microalbúmina urinaria; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. (*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001).

nógeno entre los posibles factores de riesgo cardiovascular. Posteriormente, otros trabajos⁴ han confirmado sus hallazgos y la asociación que existe entre fibrinógeno y otros factores de riesgo.

La utilización de estatinas reduce la morbimortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como en secundaria^{5,6}, efecto beneficioso que no se debe tan sólo a la mejora del perfil lipídico, sino también a sus acciones pleiotrópicas, entre las que se incluye su efecto sobre el fibrinógeno. Sin embargo, no existen resultados concluyentes sobre el efecto de las estatinas en los valores de fibrinógeno⁷. Se han comunicado efectos favorables o neutros con pravastatina^{8,9}, favorables con fluvastatina¹⁰ y neutros con simvastatina¹¹; aunque la mayor controversia existe con atorvastatina, donde los resultados comunicados son muy variables: desde estudios que describen aumentos del fibrinógeno^{12,13} a otros que describen un efecto favorable o neutro¹⁴⁻¹⁶. Esta disparidad en los resultados se podría explicar porque todas las estatinas pueden originar un aumento transitorio del fibrinógeno, que ocurre en diferentes momentos tras el inicio del tratamiento y que se relaciona con la respuesta inflamatoria asociada a cambios en la estructura de la placa, sin relevancia clínica¹⁷. Esta interpretación puede ser compatible con la disminución observada en el grosor de la íntima de la carótida de pacientes con enfermedad vascular periférica tratados con atorvastatina¹⁸.

Nuestros datos coinciden con los que comprueban una disminución del fibrinógeno con el uso de estatinas^{8-10,14-16}.

Los resultados de algunos estudios que describen aumento de fibrinógeno con atorvastatina se han cuestionado por incluir a grupos heterogéneos de pacientes¹³ y por la duración del tratamiento¹². Se sabe que el fibrinógeno está aumentado en la diabetes tipo 2 y que guarda relación con los valores de HbA_{1c}¹⁹. También se acepta que el tabaquismo se asocia con un

aumento en las concentraciones del fibrinógeno²⁰ y que los pacientes con hipertrigliceridemia grave pueden tener un falso aumento de los valores de fibrinógeno cuando se mide por un método nefelométrico o turbidimétrico²¹. Por este motivo, se seleccionaron a un grupo homogéneo de pacientes formado por diabéticos tipo 2 de control metabólico estable, con valores de triglicéridos < 250 mg/dl, no fumadores, y se realizó la segunda valoración analítica a los 6 meses.

Actualmente, se sabe que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio de la pared arterial²² y que en la diabetes existe un estado inflamatorio que puede contribuir a la aterogénesis. El fibrinógeno se ha considerado tradicionalmente un factor hemostático, pero en la actualidad se considera también un marcador inflamatorio²³. Por este motivo, se puede justificar la disminución del fibrinógeno en un grupo de diabéticos tras seguir tratamiento con atorvastatina, fármaco de reconocida actividad antiinflamatoria.

Con independencia de su valor como marcador de nefropatía incipiente, la presencia de microalbuminuria es un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular²⁴. Por este motivo, no sorprende la relación que se ha encontrado entre fibrinógeno y microalbuminuria descrita en estudios previos²⁵.

No hemos encontrado relación entre la presencia de complicaciones macrovasculares y los valores de fibrinógeno, posiblemente por el pequeño porcentaje (23%) de pacientes con dichas complicaciones. Seleccionar a diabéticos tipo 2 con dislipemia sin tratamiento con estatinas ha podido ser un sesgo que justifique la baja prevalencia de episodios cardiovasculares previos.

En el subgrupo de pacientes en los que disminuía el fibrinógeno existía una correlación entre esta disminución y sus valores basales, así como entre el descenso del fibrinógeno y la HbA_{1c} basal. Para confirmar estos interesantes hallazgos sería necesario realizar otro trabajo que incluyera una muestra mayor.

En nuestro estudio no encontramos relación entre la disminución del fibrinógeno y del cLDL, lo que sugiere que el posible efecto de las estatinas sobre el fibrinógeno es independiente de su mejora del perfil lipídico y que podría explicarse por acción sobre otros factores que regulan la producción del fibrinógeno, como la interleucina 6²⁶ o los PPAR α ²⁷.

En definitiva, los resultados de nuestro estudio demuestran que tras tratamiento con atorvastatina disminuyen las concentraciones de fibrinógeno en diabéticos tipo 2 no fumadores con dislipemia y que este efecto no está relacionado de manera significativa con los cambios inducidos por la atorvastatina en el patrón lipídico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meade TW, North WRS, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet*. 1980;1:1050-3.

2. UKPDS Group. Intensive blood control with sulfonil-ureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:857-65.
3. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Pleiotropic effects of statins: Lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1451-8.
4. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*. 1987;9:1183-6.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet*. 1994;344:1383-9.
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
7. Krysiak R, Okopien B, Herman ZS. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs*. 2003;63:1821-54.
8. Miossec P, Zkhir F, Paries J, David-Duflho M, Devyincq MA, Valensi PE. Effect of pravastatin on erythrocyte rheological and biochemical properties in poorly controlled type II diabetic patients. *Diabet Med*. 1999;16:424-30.
9. Tsuda Y, Satoh K, Kitadal M, et al. Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*. 1996;122:225-33.
10. Rizos E, Miltiados G, Elisaf M. The effect of fluvastatin on plasma fibrinogen. *Curr Med Res Opin* 2002;18:154-5.
11. Branchi A, Rovellini A, Sommariva D, Gugliandolo AG, Fasoli A. Effect of three fibrates derivatives and two HMG-COA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia. *Thromb Haemostasis*. 1993;70:241-3.
12. Marais AD, Firth JC, Bateman ME, Byrnes P, Martens C, Mountney J. Atorvastatin: an effective lipid-modifying agent in familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1527-31.
13. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra YK, Crook MA. Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen. *Lancet*. 1998;351:569-70.
14. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Athyros W, Kontopoulos AG. Effect of atorvastatin versus simvastatin on lipid profile and plasma fibrinogen in patients with hypercholesterolaemia. *Clin Drug Invest*. 1998;16:219-27.
15. Davidson M, McKenney J, Stein E, Schrott H, Bakker-Arkema R, Fayyad R, et al. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolaemia. *Am J Cardiol*. 1997;79:1475-81.
16. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Schlitt A, Rippin G, et al. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;89:901-8.
17. Goudevenos JA, Bairaktari ET, Chatzidimou KG, Milonidis HJ, Mikhailidis DP, Elisaf MS. The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoprotein(a) and plasma fibrinogen levels in primary dislipidaemia-a pilot study involving serial sampling. *Curr Med Res Opin*. 2001;16:269-75.
18. Davis M, Atwal AS, Nair DR, Jagroop IA, Seifalian AM, Mikhailidis DP, et al. The effect of short term lipid lowering with atorvastatin on carotid artery intima media thickness in patients with peripheral vascular disease: a pilot study. *Curr Med Res Opin*. 2000;16:198-204.

Illán F, et al. Efecto de atorvastatina sobre los valores de fibrinógeno en pacientes con diabetes tipo 2 y dislipemia

19. Le Dévéhat C, Khodabandehlou T, Vimeux M. Diabète sucré et fibrinogène: conséquences hémorhéologique et microcirculatoire. *J Mal Vas.* 1999;24 Suppl A:31.
20. Humphries SE. Genetic regulation of fibrinogen. *Eur Heart J.* 1995;16 Suppl A:16-20.
21. Song JC, White CM. Do HMG-CoA reductase inhibitors affect fibrinogen? *Ann Pharmacother.* 2001;35:236-41.
22. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-43.
23. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol.* 2000;152:897-907.
24. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Faberberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Cardiol.* 1997;80:164-9.
25. Streja D, Cressey P, Rabkin SW. Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2003;17:120-7.
26. Green F, Humphries S. Control of plasma fibrinogen levels. *Baillières Clin Haematol.* 1989;2:945-9.
27. Miller GJ. Lipoproteins and thrombosis: effects of lipid lowering. *Curr Opin Lipidol.* 1995;6:38-42.