

Agregacija trombocita, faktor VIII i fibrinogen u novootkrivenih dijabetičkih bolesnika i u bolesnika s dugotrajnim dijabetesom

Ante Ivandić, Ivana Prpić,
Ljubomir Dojčinov, Darko Šulava i
Branka Kos

Prethodno priopćenje

UDK 616.379-008.64:616.155.2

Primljeno: 20. listopada 1987.

Interna klinika Opće bolnice Osijek

Agregacija trombocita, koncentracija faktora VIII i fibrinogena ispitivana je u 20 zdravih osoba i 70 dijabetičkih bolesnika podijeljenih u tri skupine: 20 novootkrivenih dijabetičkih bolesnika, 20 bolesnika s kraćim trajanjem dijabetesa i 30 bolesnika s dužim trajanjem dijabetesa i razvijenim komplikacijama. Agregacija trombocita nije se značajno razlikovala ni između pojedinih skupina dijabetičkih bolesnika, niti u odnosu na kontrolnu skupinu. Fak-

tor VIII bio je povišen u novootkrivenih dijabetičkih bolesnika u odnosu na bolesnike s kraćim trajanjem dijabetesa ($p < 0,01$) i u odnosu na kontrolnu skupinu ($p > 0,05$). Fibrinogen je bio povišen u dijabetičkih bolesnika s dugotrajnim dijabetesom i razvijenim komplikacijama i u odnosu na novootkrivene ($p < 0,01$) i u odnosu na kontrolnu skupinu ($p < 0,05$), što bi moglo upućivati na ulogu u razvoju vaskularnih komplikacija.

Ključne riječi: agregacija trombocita, bolesnici s dugotrajnim dijabetesom, faktor VIII, fibrinogen, novootkriveni dijabetički bolesnici.

Morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti u dijabetičkih bolesnika ne može se u potpunosti objasniti glavnim faktorima rizika, kao što su hipertenzija, pušenje, sniženi HDL kolesterol, odnosno poremećaj u lipidnom metabolizmu.⁹ Sve više se istražuju poremećaji koagulacijskog sustava u dijabetičkih bolesnika i mogući patogenetski mehanizmi u nastanku i razvoju kroničnih komplikacija, kako mikroangiopatije, tako i ateroskleroze i koronarne bolesti.

U dijabetičkih bolesnika najviše su istraženi poremećaji funkcije trombocita. Opisana je povećana adhezivnost trombocita,^{8,24} povećana agregacija^{18,22,23} i skraćeno preživljavanje trombocita.⁵ Poremećen metabolizam prostaciklina u trombocitima i endotelu krvnih žila rezultira povećanjem tromboksana² i sniženjem prostaciklina, moćnog antiagregacijskog prostaglandina.^{6,16,27} Povećana agregacija trombocita, kao i drugi poremećaji koagulacijskog sustava (npr. sniženje antitrombina III), opisana je u dijabetičkih bolesnika s hiperlipoproteinemijom i kod poremećenog odnosa nezasićenih i zasićenih masnih kiselina u prehrani.^{4,29}

U dijabetičkih bolesnika uočeno je više poremećaja koji upućuju na hiperkoagulabilno stanje: povišenje faktora VIII (koagulacijske aktivnosti F VIII, F VIIIag i F VIIIv),^{10,11,19} povišenje fibrinogena^{8,13,14,15,26} i sniženje fibrinolize.^{1,12,14,15,24} Poremećaji koagulacije češći su u bolesnika s kroničnim komplikacijama,²⁶ s retinopatijom i proteinurijom.⁸

Iako su poremećaji koagulacijskog sustava relativno dobro proučeni u dugotrajnom dijabetesu s kroničnim komplikacijama, malo se zna o početnim promjenama. Zbog toga smo ispitivali agregaciju trombocita, faktor VIII i fibrinogen u novootkrivenih dijabetičkih bolesnika i usporedili ih s bolesnicima s dužim trajanjem dijabetesa.

BOLESNICI I METODE

Stanje koagulacije ispitano je u 70 dijabetičkih bolesnika, razvrstanih u tri skupine, i u 20 zdravih

osoba. Osnovni klinički i laboratorijski podaci o ispitivanim skupinama prikazani su u **tablici 1**.

U skupini novootkrivenih dijabetičkih bolesnika bilo je 20 ispitanika. U sklopu dugotrajnog praćenja novootkrivenih bolesnika, svakom se bolesniku, osim laboratorija, napravio i pregled fundusa, neurološki pregled i ergometrija. Samo u jednog bolesnika ergometrijom se otkrila koronarna insuficijencija.

U skupini bolesnika s kraćim trajanjem dijabetesa (u tablici 1. skupina I) bilo je 20 ispitanika. Uglavnom su bili dobro regulirani ako se izuzmu dva bolesnika. Ovi bolesnici imali su otprije verifikiranu retinopatiju, a na pregledu fundusa pronašlo se još dvoje s početnom retinopatijom. Na ergometriji tri su bolesnika imala znakove koronarne insuficijencije (ukupno 7 ili 35%).

U skupini dijabetičkih bolesnika s dužim trajanjem bolesti (skupina II) bilo je 30 ispitanika. Većina je bila loše regulirana. Neuropatiju je imalo 9 bolesnika, samo retinopatiju 2, retinopatiju i nefropatiju 10, koronarnu bolest 2 bolesnika (ukupno 23 ili 77%).

Agregacija trombocita određivala se po Bornu,²⁵ fibrinogen se određivao metodom po Clausu, faktor VIII se određivao u citiranoj plazmi aktivacijom cefalinom i kaolinom.

Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost s jednom standardnom devijacijom, a razlike su testirane Studentovim t-testom.

REZULTATI

Agregacija trombocita nije se značajno razlikovala niti u novootkrivenih dijabetičkih bolesnika u odnosu na obje ispitivane skupine dijabetičkih bolesnika, niti u odnosu na kontrolnu skupinu (**tablica 2**).

Koncentracija faktora VIII bila je signifikantno viša u novootkrivenih bolesnika u odnosu na bolesnike s dužim trajanjem dijabetesa (skupine I+II,

TABLICA 1.
Osnovni podaci o ispitivanim skupinama

	Kontrola	Novootkriveni	Skupina I	Skupina II
Broj	20	20	20	30
Spol M (%)	9 (45)	10 (50)	8 (40)	17 (56)
Dob	45±10	50,1±8,8	53,3±9,2	50,3±9,5
Trajanje dijabetesa	—	—	5,9±2	11,2±3
Tip I (%)	—	—	8 (40)	19 (60)
Komplikacije (%)	—	1 (5)	7 (35)	23 (77)
Hb A _{1c}	—	9,7±2,7	9,4±2,5	12,9±2,2

TABLICA 2.
Agregacija trombocita, faktor VIII i fibrinogen u ispitivanim skupinama

	Kontrola	Novootkriveni	Skupina I	Skupina II
Agregacija T	68±15	70±19	70±18	65±17
Faktor VIII	1,04±0,19	1,13±0,14	1,01±0,12*	1,06±0,18
Fibrinogen	2,16±0,5	2,03±0,5	2,22±0,7	2,58±0,8**

* p<0,01 u odnosu na novootkrivene dijabetičke bolesnike

** p<0,05 u odnosu na kontrolnu skupinu

p<0,05) kao i u odnosu na kontrolnu skupinu, iako ne signifikantno. Ako dijabetičke bolesnike analiziramo posebno, faktor VIII je signifikantno niži u skupini s kraćim trajanjem dijabetesa (skupina I) u odnosu na novootkrivene bolesnike (p<0,01), i nešto niži u bolesnika s dužim trajanjem dijabetesa (skupina II).

Fibrinogen je bio signifikantno viši u bolesnika s dužim trajanjem dijabetesa (skupina II), kako u odnosu na novootkrivene bolesnike (p<0,01), tako i u odnosu na kontrolnu skupinu (p<0,05).

RASPRAVA

U ovom radu agregacija trombocita nije se značajno razlikovala u novootkrivenih dijabetičkih bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu, kao i u odnosu na bolesnike s dužim trajanjem dijabetesa. Većina autora opisala je povećanu agregaciju^{18,22,23} i adhezivnost^{8,24} trombocita u dijabetičkih bolesnika u odnosu na zdrave osobe. Sharma²⁴ je opisao povećanu adhezivnost trombocita u bolesnika s INDM, dok se u IODM nije značajno razlikovala od kontrolne skupine. Neki su autori opisali značajno povećanu agregaciju trombocita nakon dodatka ADP u dijabetičkih bolesnika, značajno višu u bolesnika s retinopatijom i nefropatijom, nego u bolesnika bez komplikacija.^{8,18} Sagel i suradnici²³ koji su jedini proučavali koagulaciju u ranom dijabetesu, našli su povećanu agregaciju trombocita nakon dodatka ADP, kolagena i adrenalina već u latentnom dijabetesu u odnosu na kontrolnu skupinu, ali nije bilo razlike između pojedinih skupina dijabetičkih bolesnika. U novijim radovima upotrebljavaju se osjetljivije metode ispitivanja aktivacije trombocita: određivanje beta-tromboglobulina i faktora 4, te specifičnih proteina koji se oslobađaju iz trombocita u toku »reakcije oslobađanja«. U dijabetičkih bolesnika opisane su povišene vrijednosti beta-tromboglobulina i faktora 4, međutim nije opisana razlika između bolesnika s dužim trajanjem dijabetesa, odnosno u bolesnika s komplikacijama i bolesnika bez komplikacija, kao ni korelacija s Hb A_{1c}.^{7,28}

Faktor VIII bio je signifikantno viši u novootkrivenih dijabetičkih bolesnika u odnosu na dijabetičke bolesnike s kraćim trajanjem bolesti i u od-

nosu na kontrolnu skupinu. Većina autora opisala je više vrijednosti faktora VIII u dijabetičkih bolesnika u odnosu na zdrave osobe,^{19,26} osobito u bolesnika s izraženim komplikacijama.²⁶ Slični rezultati u literaturi opisani su i za faktor VIIIag i von Willebrandov faktor (faktor VIIIvw),^{11,19} što bi upućivalo na primarni poremećaj koagulacije u patogenezi vaskularne bolesti. Jedino Fuller i suradnici⁸ na velikoj seriji od 800 bolesnika nisu pronašli razliku u koncentraciji faktora VIII i faktora VIIIag u dijabetičkih bolesnika u odnosu na zdrave osobe. Iako nije opisana korelacija između Hb A_{1c} i faktora VIII, faktora VIIIag i faktora VIIIvw, u jednom novijem radu opisano je značajno sniženje faktora VIII i faktora VIIIag u novootkrivenih inzulin-neovisnih dijabetičkih bolesnika nakon dva mjeseca terapije dijetom i gliklazidom.²⁰ Isti autor opisao je i znatno povećanje faktora VIII u toku dijabetičke ketoacidoze i kome s konzekutivnim sniženjem nakon korekcije metaboličkog poremećaja.²¹ Faktor VIIIag koji se sintetizira u vaskularnom endotelu, mogao bi biti indikator oštećenja krvnih žila u razdobljima loše regulacije šećerne bolesti i označiti kao »akutni reaktant«. Nasuprot tome, koagulacijska aktivnost faktora VIII ne ovisi o sintezi vaskularnog endotela i više odražava oštećenje tkiva i poremećaj metabolizma ugljikohidrata i lipida u nereguliranom dijabetesu.

Koncentracija fibrinogena bila je značajno viša u bolesnika s dužim trajanjem dijabetesa u odnosu na kontrolnu skupinu i novootkrivene dijabetičke bolesnike. Više autora opisalo je povišenu koncentraciju fibrinogena u dijabetičkih bolesnika u odnosu na zdrave osobe,^{8,13,14,15,26} osobito u bolesnika s kroničnim komplikacijama,^{8,26} iako te vrijednosti nisu bile i iznad granica normale. Povišena koncentracija fibrinogena može biti djelomično uvjetovana posttranslacijskom glikosilacijom.²⁵ Rezistencija glikosiliranog fibrinogena na proteolitičko djelovanje plazmina,² nakupljanje i taloženje fibrina i drugih glikosiliranih proteina u različita tkiva, kao i unakrsno vezanje glikosiliranog fibrina s kolagenom, mogu dovesti do zadebljanja bazalne membrane kapilara glomerula, mezangija, retine, što je svojstveno dugotrajnom dijabetesu.

LITERATURA

1. Almer LO, Nilsson IM. On fibrinolysis in diabetes mellitus. Acta Med Scand 1975;198:101-6.
2. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation reduces the susceptibility of fibrin to degradation by plasmin. Diabetes 1983;32:680-3.
3. Butkus A, Skrinška VA, Schumacher OP. Tromboxane production and platelet aggregation in diabetic subjects with clinical complication. Thromb Res 1980;19:211-23.
4. Cuyvalho RACH, Colman RW, Lees RD. Platelet function in hyperlipoproteinemia. N Engl J Med 1974;290:434.
5. Dassin E, Najean Y, Poirer S, Passa P, Bensonsson D. In vivo platelet kinetics in 31 diabetic patients. Thromb Haemost 1978;40:83-8.
6. Davis TME, Brown E, Finch DR, Mitchell MD, Turner RC. In vitro venous prostacyclin production, plasma 6-keto-prostaglandin F_{1α} concentrations and diabetic retinopathy. Br Med J 1981;282:1259-62.
7. Ek I, Thunell S, Blomback M. Enhanced in vivo platelet activation in diabetes mellitus. Scand J Haematol 1982;29:185-91.
8. Fuller JH, Keen H, Janet RJ, Omer T, Meade TW, Chakrabarti R, North WRS, Stirling Y. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. Br Med J 1979;2:964-6.
9. Ganda OP. Pathogenesis of macrovascular disease in human diabetic. Diabetes 1980;29:931-42.
10. Gensini GA, Abbate R, Farilla S. Changes of platelet function and blood clotting in diabetes mellitus. Thromb Haemost 1979;42:983.
11. Gonzales JA, Colwell JA, Saji KE, Nair RMG, Sagel J. Effect of metabolic control with insulin on plasma von Willebrand factor activity (VIII:WF) in diabetes mellitus. Thromb Res 1980;17:261-6.
12. Gunnarsson R, Nyman D, Walinder O, Östman J. Fibrinolytic activity and diabetes control-evidence for a relationship. Acta Med Scand 1980; suppl 639:23-41.

13. Gurevich V, Lipinska I, Pulini M, Gordon E, Lipinski B. Fibrinogen, fibrinogen heterogeneity and fibrinogen activity in diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1977;38:103.
14. Ivandić A, Svarc Z, Kos B. Poremećaj koagulacije i šećerna bolest. Zbornik III. kongresa endokrinologa Jugoslavije, Novi Sad 1984;541-7.
15. Ivandić A, Prpić I, Svarc Z, Kos B. Fibrinogen, fibrinoliza i plazminogen s osobitim osvrtom na kronične komplikacije šećerne bolesti. *Diabetol Croat* 1985;14:153-6.
16. Johson M, Harrison HE, Raftery AT, Elder JB. Vascular prostacyclin may be reduced in diabetes in man. *Lancet* 1979;1:325-6.
17. Kennedy L, Baynes JW. Nonenzymatic glycosylation and chronic complications of diabetes. *Diabetologia* 1984;26:93-8.
18. Kwaan HC, Colwell JA, Cruz S, Suwanwella N, Dobbie JG. Increased platelet aggregation in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1972;80:236-46.
19. Misz M, Bech P, Udvary M, Rak K. Haemostasis-valtozasok diabetesz mellitusban. *Orvosi Hetilap* 1982;33:2031-5.
20. Paton RC, Kernoff PBA, Wales JK, McNicol GP. Effects of diet and gliclazide on the haemostatic system of non-insulin-dependent diabetics. *Br Med J* 1981;283:1018-20.
21. Paton RC. Haemostatic changes in diabetic coma. *Diabetologia* 1981;21:172-7.
22. Peterson CM, Jones RL, Koenig RJ, Melvin ET, Lehrman ML. Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus. *Ann Inter Med* 1977;86:425-9.
23. Sagel J, Colwell JA, Crook L, Laiminis M. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Inter Med* 1975;82:733-8.
24. Sharma SC. Platelet adhesiveness, plasma fibrinogen and fibrinolytic activity in juvenile-onset and maturity-onset diabetes mellitus. *J Clin Pathol* 1981;34:501-3.
25. Stefanović S, Baklaja R. Hemostaza i njeni poremećaji. *Praxis medica Beograd, Zagreb* 1981.
26. Valdorf-Hansen F. Coagulability in diabetics. *Acta Med Scand* 1967; suppl 476:147-57.
27. Ylikorkala O, Kaila J, Viinikka L. Prostacyclin and thromboxane in diabetes. *Br Med J* 1981;283:1148-50.
28. Zahavi J, Jones NAG, Belteridge DJ, Leyton J, Galton DJ, Clark SE, Kakkav VV. Platelet factor 4, beta-thromboglobulin, malondialdehyde formation and blood lipids in patients with diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1979;42:334.
29. Zucker ML, Gomperts ED, Russel D, Joffe B, Feesey M, Kushke R, Seftel H. Antithrombin functional activity after saturated and unsaturated fatty meals and fasting in normal subjects and some disease states. *Thromb Res* 1979;15:37-48.

Abstract

PLATELET AGGREGATION, FACTOR VIII AND FIBRINOGEN IN NEWLY DIAGNOSED DIABETICS AND IN PATIENTS WITH LONGER DURATION OF DIABETES

Ante Ivandić, Ivana Prpić, Ljubomir Dojčinov,
Darko Šulava and Branka Kos
Clinic of Internal diseases,
General Hospital Osijek

Platelet aggregation, concentration of factor VIII and fibrinogen were analysed in 20 healthy persons and 70 diabetics divided into three groups: 20 newly diagnosed diabetics, 20 patients with shorter duration of diabetes and 30 patients with longer duration of diabetes and developed chronic complications.

Platelet aggregation did not differ significantly in newly diagnosed diabetics both compared to the control group and to the other diabetics. Concentration of factor VIII was increased in newly diagnosed diabetics as compared to the patients with shorter duration of diabetes ($p < 0.01$) and to the control group ($p > 0.05$). Fibrinogen was increased in diabetics with longer duration of diabetes both compared to the newly detected patients ($p < 0.01$) and control group ($p < 0.05$) which might indicate the possible role of fibrinogen in the development of chronic vascular complications.

Key words: platelet aggregation, factor VIII, fibrinogen in newly diagnosed diabetics, patients with longer duration of diabetes

Received: October 20, 1987