

INSTITUTO DE ANGIOLOGIA

Estudio de la agregación plaquetaria, la fibrinólisis y los lípidos sanguíneos en pacientes con arteriopatía diabética de los miembros inferiores

Por la Lic.:

LUISA PEREZ PEREZ

Dr. JOSE I. FERNANDEZ MONTEQUIN, Dr. CARLOS DURAN LOBERA,

Lic. ROBERTO FANO VIAMONTE, Lic. MARIA EUGENIA TRIANA MANTILLA

Pérez Pérez, L. y otros. *Estudio de la agregación plaquetaria, la fibrinólisis y los lípidos sanguíneos en pacientes con arteriopatía diabética de los miembros inferiores*. Rev Cub Med 24: 1, 1985.

En la diabetes mellitus se ha observado que la agregación plaquetaria se encuentra exacerbada y la fibrinólisis alterada, planteándose que esta última puede ser índice de un defecto en la defensa contra los depósitos vasculares de fibrina, que resultaría de gran importancia para la angiopatía diabética. Se propuso también una asociación entre hiperlipidemia y actividad fibrinolítica deprimida. El presente trabajo analiza el comportamiento de estos tres conjuntos o parámetros que parecen actuar de forma conjunta en la aterogénesis del diabético. Para la comparación estadística entre los grupos, se realizó un análisis de varianza de una dosificación y en los casos en que se encontraron diferencias significativas entre los grupos, se realizó una prueba de comparación múltiple. Se obtuvieron resultados que indican que tanto la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno y epinefrina, como la actividad fibrinolítica medida por el tiempo de lisis de euglobulinas y los PDF, sufren variaciones significativas en varios de los grupos comparados. Además de algunos parámetros lipídicos que se encuentran también significativamente alterados. Estos resultados implican un mejor conocimiento de las características de los diferentes tipos de pacientes diabéticos que presentan complicaciones vasculares en los miembros inferiores.

*Licenciada en Bioquímica Instituto de Angiología.

** Especialista de I grado del Instituto de Angiología.

***Licenciado en biología del Instituto de Angiología.

INTRODUCCION

Los pacientes con diabetes mellitus sufren con frecuencia de enfermedad vascular oclusiva. Durante los últimos años se han investigado las posibles causas de este fenómeno, prestándose gran atención a algunas anomalías que se observan en los sistemas de la coagulación, la fibrinólisis y las plaquetas en este tipo de pacientes.^{1,2,4}

Muchos investigadores han informado que la función plaquetaria se encuentra alterada en la DM^{4,5} y que este comportamiento podría resultar una contribución a la incidencia incrementada de enfermedad trombótica y aterosclerótica que muestran los diabéticos.

Sin embargo, para hacer un análisis integral de esta predisposición del diabético a las trombosis es indispensable tener en cuenta la actividad del sistema fibrinolítico, más aún cuando los resultados a este respecto, obtenidos hasta el momento, no son concluyentes, ya que no sólo se ha encontrado una fibrinólisis normal,^{6,7} sino que existen criterios de una actividad aumentada⁸ o disminuida.^{2,9,10}

Numerosas investigaciones se han dedicado también al estudio de los lípidos en la diabetes y a su posible relación con las afecciones vasculares.¹¹ Así como, a la búsqueda de una posible asociación entre la lipemia, la fibrinólisis y la función plaquetaria, que pudiera desempeñar probablemente una función importante en la enfermedad vascular del paciente diabético.¹²

El presente trabajo, utiliza tres grupos de diabéticos con características vasculares no idénticas proponiéndose como objeto conocer cómo se comportan ellos, al ser comparados con un grupo control y entre sí, la agregación plaquetaria, la fibrinólisis y los niveles lipídicos.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron cuatro grupos de individuos clasificados de la forma siguiente:

Grupo I: Compuesto por un total de 34 individuos adultos considerados sanos, no diabéticos, sin signos clínicos de aterosclerosis, todos los pulsos periféricos presentes en las extremidades inferiores y ausencia de soplos vasculares: 20 pertenecientes al sexo masculino y 14 al femenino, con una edad promedio de 69 años.

Grupo II: Compuesto por 25 diabéticos sin lesión trófica de las extremidades inferiores: 4 hombres y 21 mujeres con una edad promedio de 62 años.

Grupo III: Compuesto por 20 diabéticos con pie diabético isquémico; 3 hombres y 17 mujeres con una edad promedio de 62 años

Grupo IV: Compuesto por 19 diabéticos con pie diabético neuroinfeccioso; 5 hombres y 14 mujeres, con edad promedio de 61 años.

La totalidad de los pacientes diabéticos asistió a las consultas del servicio de angiopatía diabética del Instituto de Angiología; no se tomó en cuenta el tipo de medicamento utilizado para el control metabólico de la diabetes.

Ensayos de Laboratorio realizados:

- Agregación plaquetaria (según el método de Born),¹³ utilizando tres agentes agregantes: ADP, epinefrina y colágeno.
- Se midió la actividad fibrinolítica mediante el tiempo de lisis de euglobulina¹⁴ y la dosificación de los PDF.¹⁵
- Se determinó además, la concentración de fibrinógeno¹⁶ y el consumo de plasminógeno.¹⁷
- Para conocer los niveles lipídicos se dosificaron los TG,¹⁸ el colesterol total¹⁹ y el colesterol de las HDL.²⁰

Análisis estadístico:

Para la comparación de los resultados obtenidos con cada prueba de laboratorio en los diferentes grupos, se realizó un análisis de varianza de una clasificación y en los casos en que se encontró diferencia significativa entre los grupos se utilizó una prueba de comparación múltiple (*test* de Tukey).

RESULTADOS

Encontramos una elevación de la agregación plaquetaria inducida por ADP en los pacientes diabéticos.

La elevación resulta estadísticamente significativa al comparar el grupo control 1 con los grupos 2 y 3 (diabéticos sin lesión y diabéticos con lesión de tipo isquémica respectivamente).

La respuesta del grupo 4 (pie diabético neuroinfeccioso no resulta significativamente elevada, aunque sí obtenemos un % de segregación mayor.

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de diabéticos entre sí.

Al utilizar epinefrina como agente agregante no obtenemos diferencias significativas entre ninguno de los cuatro grupos analizados, aunque debemos señalar que se observa un mayor % de agregación plaquetaria en los diabéticos (grupos 2, 3 y 4) con respecto a los controles.

La agregabilidad de las plaquetas frente al colágeno aumentó significativamente en el grupo 2 al compararlo con el grupo 1 y con el grupo 3. En general, al igual que en los dos casos anteriores se aprecia un % de agregación más elevado en todos los grupos de diabéticos que en los controles.

El estudio de la actividad fibrinolítica muestra un aumento significativo del tiempo de lisis de euglobulinas en los grupos 3 y 4, al compararlos con el grupo control y con el grupo 2, en el cual también se encuentra disminuida, aunque no de forma significativa.

Los PDF séricos aumentan significativamente en los grupos 2 y 3 con respecto al grupo 1, encontrándose alterados en todos los grupos de diabéticos estudiados, cuyos valores promedios sobrepasan en todos los grupos los 3 g/ml considerado como el valor límite superior del rango normal, esto ocurre aún en el

grupo 4, en que la elevación no resulta estadísticamente significativa.

El fibrinógeno, aunque no varía significativamente de un grupo a otro, los valores promedios de los diabéticos están disminuidos con respecto al grupo control.

El consumo de plasminógeno no varía de un grupo a otro, encontrándose todas las medidas dentro del rango normal.

Los diabéticos estudiados resultaron ser normolipémicos, a pesar de que los grupos 2 y 3 muestran un aumento significativo en el nivel de los TG con respecto al grupo control, y que el grupo 4 también se encuentra aumentado aunque de forma no significativa.

El colesterol total no varió significativamente de un grupo a otro, mientras que el colesterol de las HDL se encuentra disminuido en los diabéticos con lesiones tróficas y en especial muy significativamente disminuido en los diabéticos con pie neuroinfeccioso (cuadro)

CUADRO

ANÁLISIS DE SIGNIFICACION ESTADISTICA INSTITUTO DE ANGIOLOGIA						
Comparación entre los grupos Pruebas de laboratorio	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Agregación plaquetaria ADP	*•	**	NS	NS	NS	NS
Agregación plaquetaria epinefrina	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Agregación plaquetaria con colágeno	*	NS	NS	**	NS	NS
Fibrinógeno	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Lisis de euglobulina Productos de degradación del fibrinógeno (PDF)	NS	**	**	*	**	NS
Consumo de plasminógeno	*	*	NS	NS	NS	NS
Triglicéridos	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Colesterol total	•	*	NS	NS	NS	NS
Colesterol HDL	NS	NS	NS	NS	NS	NS
NS	NS	NS	*	NS	NS	NS

* P < 0,09 ** P < 0,01 NS: No significativo.

DISCUSION

La agregación de las plaquetas frente a los tres agentes agregantes empleados (ADP, epinefrina y colágeno), resulta ser más elevada en los diabéticos, de forma más significativa en el grupo 2, seguido de los grupos 3 y 4 (isquémicos y neuroinfecciosos respectivamente).

En general, nuestros resultados concuerdan con lo planteado en la literatura,⁻¹ aunque no hemos encontrado una forma de clasificación de los diabéticos similar a la empleada en el trabajo, sino que aparecen muchas clasificaciones, así como, variadas formas de interpretación de los registros de la agregación.

Al contrario de lo expresado por algunos autores que han encontrado un aumento significativo del fibrinógeno en la DN,² nosotros hemos encontrado una disminución (aunque no significativa) en los valores promedios de los tres grupos de diabéticos, asociada a un aumento de los PDF, lo cual puede deberse a un proceso de infección asociado en estos casos, y que probablemente enmascare el comportamiento de estos parámetros de la actividad fibrinolítica.

El alargamiento en los tiempos de lisis en los tres grupos de diabéticos se debe, según diversos investigadores, a una disminución parcial en la secreción del activador del plasminógeno de las células endoteliales,²² lo que no trae aparejada una inhibición de la actividad fibrinolítica frente a un proceso infeccioso, ya que sabemos que escasas cantidades de activador son suficientes para activar este sistema.

En cuanto a los niveles lipídicos:

Todos los grupos de estudio resultaron tener un nivel normal del colesterol total, no apreciándose diferencias significativas entre uno y otro.

Los triglicéridos se encuentran significativamente aumentados en los grupos 2 y 3 con respecto al grupo control, así como el grupo 4, aunque éste no muestra una elevación significativa. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes. Este comportamiento de los triglicéridos es el esperado, aunque en nuestro caso no encontramos una hipertrigliceridemia notable, sí hemos visto señalado en la literatura un aumento de los triglicéridos sanguíneos, fundamentalmente cuando los diabéticos no tienen bien controlado su problema metabólico.⁵

Con respecto al colesterol de las HDL, tal y como lo han informado otros investigadores,^{2,24} lo encontramos más elevado en los controles, aun en los diabéticos que no presentan lesión trófica se encuentra dentro del rango normal, observándose una disminución en los grupos 3 y 4, que resulta estadísticamente significativa en el grupo 4 al compararlo con los controles.

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos al comparar los cuatro grupos de individuos estudiados, podemos concluir:

La agregación plaquetaria se encuentra elevada en los diabéticos tanto con lesiones isquémicas y neuroinfecciosas, como en los que no presentan lesiones de este tipo. Esta elevación en la agregación de las plaquetas frente a los tres agentes agregantes empleados (ADP, epinefrina y colágeno) no resulta significativa en todos los casos, pero sí resulta una constante en los grupos señalados.

La actividad del activador del plasminógeno medida indirectamente por el tiempo de lisis de euglobulinas se encuentra afectada en todos los grupos de diabéticos, y más significativo en los que presentan lesiones tróficas.

La actividad fibrinolítica general se encuentra al parecer elevada, ya que encontramos elevados los PDF y disminuido el fibrinógeno en los tres grupos, probablemente debido a procesos sépticos asociados.

Los niveles de triglicéridos están aumentados en los diabéticos.
El colesterol de las HDL disminuye notablemente en los diabéticos con lesiones tróficas.

El colesterol total no varía de un grupo a otro.

Agradecimientos Agradecemos su colaboración en nuestro

trabajo a:

Dr. Braulio Lima Santana, por la selección de algunos de los pacientes diabéticos incluidos en el estudio.

Dr. Mario Cardona Alvarez y compañeros del centro de cálculo del Instituto de Desarrollo de la Salud (IDS) por la realización del análisis estadístico de los resultados.

Técnica especialista en bioquímica María Josefa Garrido Reyes por su cooperación en el trabajo de laboratorio.

Técnicos del Laboratorio de lípidos de nuestro instituto por la realización de las técnicas para el estudio de los lípidos.

SUMMARY

Pérez Pérez, L. et al. *Study of platelet aggregation, fibrinolysis and blood lipids in patients with diabetic arteriopathy of the lower extremities.* Rev Cub Med 24: 1, 1985.

It has been observed that in the diabetes mellitus, platelet aggregation is found exacerbated and fibrinolysis becomes altered, and it is stated that the last one can be an index of defense failure against fibrin vascular depot which should be of great importance for diabetic angiography. An association between hyperlipidemia and depressed fibrinolytic activity was also stated. In this paper, behaviour of these three systems or parameters that seems to act as a whole in the atherogenesis of the diabetic patient is analyzed. For the statistical comparison among groups, an analysis of variance of a dosage was performed and in those cases where significant differences among groups were found, a multiple comparison test was performed. Results indicating that either ADP, collagen and epinephrine induced platelet aggregation or fibrinolytic activity measured by euglobulin lysis time and PDF, undergo significant variations in many of the groups compared. Besides some lipidic parameters which are also significantly altered. These results commit us to acquire a better knowledge of the characteristics of different types of diabetic patients presenting vascular complications of the lower extremities.

RÉSUMÉ

Pérez Pérez, L. et al. *Etude de l'agrégation plaquettaire, de la fibrinolyse et des lipides sanguins chez des patients atteints d'artériopathie diabétique des membres inférieurs.* Rev Cub Med 24: 1, 1985.

Il a été observé que dans le diabetes mellitus l'agrégation plaquettaire est exacerbée et la fibrinolyse altérée. Les auteurs signalent que cette dernière peut être un indice d'un défaut dans la défense contre les dépôts vasculaires de fibrine, ce qui serait d'une grande importance pour l'angiopathie diabétique. Ils ont aussi constaté une association entre l'hyperlipidémie et l'activité fibrinolytique déprimée. Ce travail analyse le comportement de ces trois ensembles ou paramètres qui semblent jouer un rôle dans l'athérogenèse du diabétique. Pour la comparaison statistique entre les groupes, on a réalisé une analyse de variance d'un dosage, et dans les cas où il a été rencontré des différences significatives entre les groupes, on a réalisé une épreuve de comparaison multiple. Les résultats obtenus indiquent qu'aussi bien l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, le collagène et l'épinéphrine, que l'activité fibrinolytique mesurée par le temps de lyse d'euglobulines et les PDF, subissent des variations significatives dans plusieurs des groupes comparés, outre certains paramètres lipidiques qui sont aussi significativement altérés. Ces résultats impliquent une meilleure connaissance des caractéristiques des différents types de patients diabétiques qui présentent des complications vasculaires dans les membres inférieurs.

BIBLIOGRAFIA

1. *Bern, M.M. et al.*: Changes of fibrinogen and Factor VIII coagulant, antigen and ristocetin cofactor in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Throm Res* 19 (6): 831, 1980.
2. *Almer, L.D. et al.*: Diabetes retinopathy and the fibrinolytic system. *Diabetes* 24 (6): 529, 1975.
3. *Colwell, J. A. et al.*: Correlation of platelet aggregation, plasma factor activity and megathrombocytes in diabetics subjects with and without vascular disease. *Metabolism* 26 (3): 279, 1977.
4. *Sagel, J. et al.*: Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Am Intern Med* 82: 733, 1972.
5. *Colwell, J. et al.*: Effect of therapy on platelet aggregation in diabetes. *Clin Res* 21: 884, 1973.
6. *Tanser, A.R.*: Fibrinolytic response of diabetes and non diabetes to adrenalin I. *Clin Pathol* 20: 231, 1967.
7. *Mackay, N.; R. Hume*: Fibrinolytic activity in diabetes mellitus. *Scott Med J* 359, 1964.
8. *Fearnley, G.R. et al.*: Blood fibrinolytic activity in diabetes mellitus and its bearing on ischemic heart disease and obesity. *Br Med J* 1: 921, 1963.
9. *Cash, J.D.; R.C. Mc Cill*: Fibrinolytic response to moderate exercise in young male diabetes, and non diabetes. *J Clin Pathol* 22: 32, 1969.
10. *Matsuo, T.; Y. Onoki*: Análisis de múltiple blood factors affecting vascular diseases in diabetes mellitus. X International Congress of Angiology, Tokyo, Japan, 1976.
11. *Simmerman, M.B. et al.*: A prospective study of peripheral occlusive arterial disease diabetics. III Initial Lipid and Lipoprotein Findings. *Mayo Clin Proc* 56: 233, 1981.
12. *Mincus, I.*: Diabetic macro and microangiopathy. First Edition. W. de Gruyter N. York 1976. p. 163.
13. *Born, G.V.R.*: Agregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 194 (4832): 927, 1962.
14. *Buckell, M.*: The effect of citrat on euglobulin methods of stimulating fibrinolytic activity. *J Clin Pathol* 11: 403, 1958.
15. *Merckey, C. et al.*: A rapid, simple, sensitive method for measuring of fibrinolytic split product in human serum. *Proc Soc Biol Med* 131: 871, 1969.
16. *Rattnoff, O.D.; C.A. Menczie*: New method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. *J Lab Clin Med* 37: 316, 1951.
17. *Alkjaersig, N. et al.*: The mechanism of clot dissolution by plasmin. *J Clin Invest* 38: 1086, 1959.
18. *Grafnetter, G.F.*: Comunicación personal a la Lic. Gloria Hernández Aguilera.
19. *Abell, L.I. et al.*: A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J Biol Chem* 195: 357, 1952.
20. *Burstein, M.; J. Samoilie*: Sur in dosage rapide du cholesterol lié au lipoproteines du serum. *Clin Chem Acta* 3: 609, 1960.
21. *Davis, J.W. et al.*: Platelet aggregation: Adult-Onset. Diabetes mellitus and coronary artery disease. *JAMA* 239 (8): 732, 1978.
22. *Almer, L.O.*: Low Fibrinolytic activity a cause or a consequence of diabetic angiopathy. X International Congress of Angiology. Tokyo, Japan, 1976.
23. *López Verilla et al.*: Serum high-density lipoprotein in diabetics patients. *Diabetologia*. 13: 285, 1977.
24. *Kennedy, A. L. et al.*: Reaction of high-density lipoprotein cholesterol concentration to type of diabetes and its control. *Brith M. T.* 2: 119, 1978.

Recibido: 17 de noviembre de 1983.
Aprobado: 26 de noviembre de 1983.

Lic. *Luisa Pérez Pérez*.
Instituto de Angiología
Calzada del Cerro 1551
Cerro. Ciudad de La Habana.