

## УПОРЕДИТИ И ИСПИТАТИ НИВО ФИБРИНОГЕНА У ОБОЛЕЛИХ ОД ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСА ТИП 2

Суљић М.<sup>1</sup>, Јовановић А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Општа болница, Нови Пазар

<sup>2</sup>Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

## COMPARE AND EXAMINE FIBRINOGEN LEVEL IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Суљић М.<sup>1</sup>, Јовановић А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>General hospital, Novi Pazar

<sup>2</sup>Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

The middle of last century it was established that the increased value registered fibrinogen in patients with coronary disease, hypertension, peripheral artery disease, patients with diabetes mellitus. Fibrinogen also participate in the earliest stages of atherosclerosis. Task of our research was to compare the level of fibrinogen in patients of type 2 diabetes mellitus without complications, and manifested in patients with apparent chronic complications as well as the correlation of fibrinogen with the parameters of metabolic control. Included 64 respondents, a close age divided into 4 groups: control group, people of type 2 diabetes mellitus without complications, people with microvascular complications, and people with macrovascular complications. The highest average value of fibrinogen in the blood we had in the group with diabetes mellitus without complications ( $3.47 \pm 0.26$  g/l) and the lowest mean value in the control group ( $2.87 \pm 0.15$  g/l). It is a test of correlation showed a strong correlation with the value of fibrinogen level of development of chronic complications.

**Key words:** fibrinogen; diabetes mellitus; complications

### САЖЕТАК

Половином прошлог века установљено је да је повећана вредност фибриногена регистрована код болесника са коронарном болешћу, хипертензијом, обољењем периферних артерија, дијабетесом. Фибриноген такође учествује у најранијој фази атеросклерозе (Vruno G. et al. 1996.). Циљ нашег истраживања је био да се упореди ниво фибриногена код испитаника оболелих од ДМ тип 2 без манифестних компликација и код болесника са јасним хроничним компликацијама као и повезаност нивоа фибриногена са параметрима метаболичке регулације. У истраживању је учествовало 64 испитаника, блиског животног доба подељених у четири групе: контролна група, оболели од ДМ тип 2 без компликација, оболели са микроангиопатијама и четврта група су оболели са макроангиопатским компликацијама. Међу нашим испитаницима највеће средње вредности фибриногена у крви имали смо у групи са ДМ тип 2, без компликација. Такође је тестом корелације показана снажна повезаност вредности фибриногена са степеном развоја дијабетесних компликација.

**Кључне речи:** фибриноген; дијабетес мелитус; компликације

### УВОД

#### Преглед историјских података

И пре него што су поремећаји коагулације уопште били познати, Платон, Аристотел и други грчки филозофи дискутовали су о могућим механизмима за заустављање крварења. Њихова теорија заснивала се на претпоставци да се крв, када напусти организам, нагло хлади и због тога згрушава. Исту теорију прихвата Гален - лекар Императора Марка Аурелијуса у Риму (129-200 н.е.).

Фибриноген је први пут издвојио из крви Хамерстен (Hammarsten) 1875. Године 1905. немачки физиолог Моравиц (Paul Morawitz) поставља класичну теорију коагулације крви која се заснива на познавању 4

фактора коагулације. Уз помоћ калцијума и ткивног фактора течни *протромбин* претвара се у активни *тромбин* који доводи до претварања *фибриногена* у *фибрин*.

Јединствена хипотеза о коагулацији формулисана је тек 1964. од стране Мек Фарлана и сарадника који постављају теорију коагулационе каскаде, која је касније потврђена.

Половином прошлог века пажња почиње да се посвећује не само улози фибриногена у процесу коагулације већ и улози фибриногена у генези кардиоваскуларних болести. Патолог Von Rokitonski је открио улогу фибрина из артеријске крви у појави оклузивне артеријске болести.

### Физиолошка улога фибриногена

Фибриноген (први фактор коагулације) је димерни глобулин, велике молекулске тежине (око 350 000), који се састоји од 3 пара полипептидних ланца ([А-α] [Б-β] [γ]) 2. Његови молекули имају издужен, линеарни изглед. Шест ланаца је међусобно ковалентно везано дисулфидним везама. Његова концентрација у крвној плазми здравих особа је око 2,5g/l-3,5g/l, односно 0.3-0.5 g%). Један је од фактора који обезбеђују нормални механизам хомеостазе. Основна му је улога да учествује у хемостази, претварајући се у фибрин под дејством тромбина. Фибриноген се највећим делом синтетише у јетри, заједно са другим протеинским фракцијама плазме, (протромбином, фактором V, VII, IX и X, који обезбеђују коагулацију крви), а мањим делом у ендотелу крвних судова.

Повећана вредност фибриногена у плазми регистрован је код болесника са коронарном болешћу, дијабетесом, хипертензијом, обољењем периферних артерија и хиперлипипропротеинемјом. Такође се повећан ниво фибриногена може наћи и код особа у посттравматском стању. Многи фактори, као што су конзумирање алкохола, повећана телесна тежина, пушачке навике, лекови као што су фибрати и тиклодипин могу да утичу на ниво фибриногена у плазми.

### Улога фибриногена у атеросклерози

Постоје докази да фибриноген, осим што учествује у хемостази и тромбогенези, делује и у најранијој фази атеросклеротског процеса - сам почетак стварања атеросклеротског плака. (1). Утврђено је да стварање тромба на општењеном ендотелу крвног суда (услед атеросклерозе) представља најважнији догађај у настанку акутног инфаркта миокарда.

Атеросклероза започиње запаљенским процесом који се карактерише појачаним претварањем фибриногена у фибрин. Атеросклеротски плак се састоји од екстрацелуларних, хидрофобичних липида, макрофага који су пуни липида, ћелија глатких мишића и протеина, који се налазе тик испод ендотелног слоја већих артерија. Највећи део протеина унатар плака чине фибриноген и фибрин.

Брзина настајања и стабилност плака зависи од његове хистоморфолошке грађе. (Gomez CR, 1990; Carr S i sar, 1996; Solberg LA i sar. 1983; Reed DM и сар, 1989; Spagnoli LG и сар, 1991). Хиперфибриногенија доводи до инфилтрације врха атеросклеротског плака макрофагима, што може довести до руптуре плака и тромбозе. Marielo и сарадници (Mauriello A, и сар, 2000.) у својој студији доказују да постоји изузетно снажна повезаност између појаве вулнерабилног тробогичног плака и повећаног нивоа фибриногена. Забележен је 5,83 пута већи ризик за појаву оваквог плака код пацијентата са високим нивоом фибриногена у односу на особе са нормалним вредностима фибриногена.

У великој Фремингенској студији (2) испитивана је повезаност нивоа фибриногена са појавом исхемијске болести срца. Доказано је да је повишен ниво фибриногена независан фактор ризика за настанак исхемијске болести срца. У неколико других проспективних

студија, уверљиво је доказано да је фибриноген значајан фактор ризика за појаву кардиоваскуларних болести (3). Сматра се да висок ниво фибриногена убрзава таложење еритроцита и учествује као супстрат у коагулацији. Фибрински депозити стабилизују настали тромб вршећи оклузију лумена крвног суда.

Фибриноген делује заједно са другим главним факторима ризика, као што су хиперхолестеролемија и артеријска хипертензија (4). Smith E.B. је доказао, 1995. год. улогу удруженог деловања повишеног нивоа фибриногена и дислипидемије у патогенези атеросклерозе. Новија ESCAT Angina Pectoris студија показала је да је фибриноген независан предиктор акутних кардиоваскуларних обољења (5).

### Фибриноген и дијабетес мелитус

Концентрација фибриногена у плазми је повишена код болесника са дијабетес мелитусом тип 2 како у почетним фазама шећерне болести, тако и касније - у фази појаве дијабетесних компликација (6). Повећана концентрација фибриногена забележена је и код пацијентата са типом 1 шећерне болести.

Тачни механизми који доводе до хиперфибриногеније у типу 2 дијабетеса нису потпуно познати. Такође, није познато (6) да ли промене у метаболизму фибриногена у ствари доприносе појави микро - и макроваскуларних компликација. Улогу поремећеног метаболизма фибриногена, као независног фактора ризика за кардиоваскуларне болести код дијабетесних болесника је тешко прецизно испитати.

Хормон који сигурно изазива повећање продукције фибриногена у дијабетесних болесника је глукагон. Ниво фибриногена се, код дијабетесних болесника, акутно повећава после инфузије глукагона (7). Такође доказан је и *ин vitro* утицај глукагона на секрецију фибриногена, на култури хепатоцита. (8).

Познато је и то да повишен ниво гликозе у плазми може да активира коагулациони систем (9), повећавајући стварање тромбина и деградационих продуката фибриногена. Ова једињења могу да стимулишу производњу фибриногена у јетри (10). У особа са хипергликемијом, вискозност крви је повећана, а еластичност зида еритроцита је смањена. Ово доприноси повећаној склоности за тромбозу. Сматра се да ове промене настају због повећаног нивоа фибриногена у плазми.

Повећан ниво инсулина у плазми, са појавом инсулинске резистенције, је један од фактора ризика за убрзану атеросклерозу. (2). Инфузија инсулина може да смањи ниво фибриногена у плазми (11). С друге стране, хиперинсулинемија у стању инсулинске резистенције и хиперинсулинемија у почетним фазама типа 2 дијабетес мелитуса корелишу са повећаном производњом фибриногена.

У проспективној IRAS студији (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) нађена је висока корелација између нивоа фибриногена и хиперинсулинизма. Експериментални подаци показују да инсулин, проинсулин и деградациони продукти проинсулина директно стимулишу производњу фибриногена, инхибитора активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor

1, PAI-1) и других продуката хемостатских система. Ова стимулација је нарочито снажна у дијабетес мелитусу тип 2. (12). Инсулин стимулише накупљање холестерола у ћелијама глатких мишића и у макрофагима артеријског зида, као и пролиферацију и миграцију ћелија глатких мишића. Такође, он повећава степен везивања ЛДЛ липопротеина за рецепторе на ћелијама глатких мишића и на макрофагама. Чак и проинсулин и инсулин слични молекули имају исто, ако не и јаче дејство на ове ћелије код пацијената са ИНЗДМ.

У неким студијама наводи се и да је не само продукција фибриногена, већ и његово одстрањивање из организма поремећено у дијабетес мелитусу тип 2 (13). Међутим, у овим испитивањима нису елиминисани додатни чиниоци (пре свега микроалбуминурија), који би, код дијабетесних болесника, могли да утичу на клиренс фибриногена.

Макроангиопатске промене у дијабетесу своде се на убрзану артериосклерозу. Овај процес захвата све веће артерије у организму укључујући и аорту.

Дијабетесна микроангиопатија је процес који захвата мале крвне судове (артериоле, капиларе и венуле) а основне промене су задебљање базалне мембране ових крвних судова, услед нагомилавања материјала који се назива и ПАС - позитиван материјал, пошто се боји Schiffовим реагенсом (перјодном киселином).

## ЦИЉ РАДА

1. Испитати ниво фибриногена у плазми болесника са типом 2 дијабетес мелитуса и упоредити га са нивоом фибриногена у контролној групи здравих особа.

2. Упоредити ниво фибриногена код испитаника оболелих од типа 2 шећерне болести без манифестних компликација, код болесника са дијабетесном микроангиопатијом и код болесника са дијабетесном макроангиопатијом.

3. Испитати повезаност нивоа фибриногена у плазми са параметрима метаболичке регулације, дужином трајања болести, степеном дијабетесне микроангиопатије и степеном и врстом макроангиопатских компликација.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

У истраживању је обрађено 64-и испитаника, блиског животног доба, подељених у четири испитиване групе.

Прву групу испитаника, која нам је чинила контролну групу сачињавало је 12-оро здравих особа. Другу групу чинио је исти број испитаника, са шећерном болешћу тип 2 без манифестних хроничних компликација. Трећу испитивану групу чинило је 20-оро пацијената оболелих од дијабетес мелитуса са развијеним микроангиопатским компликацијама без манифестних макроангиопатских компликација. У четврту испитивану групу сврстано је 20 пацијената, оболелих од дијабетес мелитуса тип 2 са манифестним и доминантним макроваскуларним променама. Испитанике друге, треће и четврте групе, чине пацијенти Здравственог Центра Нови Пазар, хоспитализовани у току 2003. године.

Сви испитаници су били приближне старосне доби. Из истраживања су искључене особе оболеле од хематолошких болести, као и испитаници са системски и локалним инфекцијама, које би могле да утичу на ниво фибриногена у плазми.

Дијагноза дијабетес мелитуса постављена је на основу важећих критеријума СЗО (Светска здравствена организација). Присуство офталмопатије, неуропатије, нефропатије утврђено је на основу клиничких критеријума - прегледа офталмолога, неуролога (уз ЕМНГ испитивање у индикованим случајевима), као и на основу лабораторијске процене бубрежне функције (ниво урее и креатинина у плазми, микроскопски преглед урина, 24-оро часовна протеинурија, клиренс креатинина). Макроваскуларне компликације шећерне болести су утврђене стандардним клиничким процедурама, укључујући ЕКГ, ергометријско испитивање и одговарајуће лабораторијске претраге, као и на основу одговарајуће медицинске документације.

Подаци о животног доба добијени су из анамнестичких података и документације пацијената. Телесна тежина и висина одређене су стандардним антропометријским методама.

Вредности артеријског крвног притиска добијене су стандардном клиничком процедуром тензиометром. При томе смо као нормалне вредности систолног крвног притиска прихватили ниво до 135mmHg, повишене вредности од 136-170 mmHg, а вредности изнад 171 mmHg дефинисане су као висок крвни притисак. У односу на дијастолни крвни притисак, за нормалне вредности прихватили смо ниво до 85 mmHg. Од 86-100 mmHg дефинисали смо као повећани крвни притисак, а висок крвни притисак су имали испитаници са вредностима дијастолног крвног притиска изнад 101 mmHg.

Гликемија је одређивана фотометријски, по GOD-PAP методи при чему су референтне вредности 3,6-6,1 mmol/l.

Вредности гликозилираног хемоглобина, HbA1c је одређиван електрофоретски (Isolab технике) као проценат укупног хемоглобина. За стандардне су узете вредности 4.2 - 6.2 %

Холестерол у плазми је одређиван колорензимском PAP методом. Референтне вредности су 3.63-6.7 mmol/l.

Триглицериди у плазми су испитивани колорензимском ESPA-S методом, при чему су за стандардне вредности узете 1.7 - 2.3 mmol/l

Испитивање нивоа фибриногена у плазми рађено је колорензимском PAP методом. Референтне су вредности 2-4 g/l. Уреја је одређивана фотометријски, при чему је за граничну вредност прихваћен ниво 8,33mmol/l. Концентрација креатинина је одређивана је методом по Jeff-у, а за референтне, узете су вредности од 36 - 80 μmmol/l.

Ниво протеинурије одређиван је семиквантитивно, прегледом урина.

Статистичке анализе - у статистичкој обради података коришћени су  $\chi^2$  тест, једносмерна анализа варијансе и Tuckey тест, мултипла корелациона анализа, униваријантна регресиона анализа и анализа коваријансе.

## РЕЗУЛТАТИ

У нашем истраживању обрађени су резултати добијени испитивањем 64-и особе, старосне доби од 45-68-е године живота, просечно 57.1 год., мушког и женског пола. Прву, контролну групу чинило је 12 здравих особа, које су добровољно учествовале у истраживању. Осталих 52 испитаника чинило следеће три испитиване групе: групу II чинило је 12 испитаника оболелих од дијабетес мелитуса тип 2, код којих нису регистроване хроничне компликације; групу III је чинило 20 испитаника са шећерном болешћу и манифестном микроангиопатијом, док је последњу, IV групу, чинило 20 болесника са шећерном болешћу и макроваскуларним компликацијама.

**Табела 1.** Расподела испитаника према присуству дијабетесних компликација.

Врста дијабетесне компликације	%
- Неуропатија	61.54
- Офталмопатија	38.46
- Нефропатија	17.31
- Ангина пекторис	21.0
- Инфаркт миокарда	15.38
- Апоплексија	1.92

Чак 79.6% оболелих од дијабетес мелитуса тип 2 у нашем испитивању, имало је неку од хроничних дијабетесних компликација. Најзаступљенија (61.54%) је била дијабетесна полинеуропатија. Није регистрован ниједан случај мононеуропатије. Од дијабетесне офталмопатије боловало је 38.46%, а најчешћи вид је био непролиферативна ретинопатија. Нефропатија је дијагностификована у 17.31% (9 особа).

Најчешћа макроангиопатска промена је коронарна болест. Ангина пекторис се јавила у 21% (11 испитаника), а инфаркт миокарда у 15.38% (8 оболелих) од укупног броја испитиваних особа. Једна особа (1.92%) оболела је од цереброваскуларног инсулта. На нашем узорку нису регистровани пацијенти са инсуфицијенцијом артеријске циркулације доњих екстремитета.

**Табела 2.** Резултати анализе варијансе нивоа фибриногена у испитиваним групама.

Испитивана група	ANOVA: p<0.05	Xbar±SD
Контролна група		2.87±0.15
Гр. са ДМ без компликација		3.47±0.26
Гр. са ДМ и микроангиопатијом		3.19±0.39
Гр. са ДМ и макроангиопатијом		3.28±0.24
Tukey test		
Контролна гр. : Група без компликација		p<0.05
Контролна гр. : Група са микроангиопатијом		p<0.05
Контролна гр. : Група са макроангиопатијом		p<0.05
Гр. без компликација : Гр. са микроангиопатијом		p>0.05
Гр. без компликација : Гр. са макроангиопатијом		p>0.05
Гр. са микроангиопатијом : Гр. са макроангиопатијом		p>0.05

Средње вредности фибриногена највеће су у групи испитаних особа са ДМ без компликација (3.47 ±0.26 g/l), а најниже средње вредности су у контролној групи 2.87±0.15 g/l. Tukey-евим тестом нашли смо статистички значајну разлику између контролне и следећих испитиваних група: групе без компликација (p=0.03), групе са микроангиопатијом (p=0.04) и групе са макроангиопатијом (p=0.02). Између осталих група статистички значајна разлика не постоји. (Табела 3)

**Табела 3.** Корелација између нивоа фибриногена и појединих лабораторијских параметара у групи болесника са ДМ без компликација.

Варијабла	r	p
Гликемија	0.33	p>0.05
Хемоглобин А1ц	0.35	p>0.05
Уреа	0.8	p=0.03
Креатинин	0.22	p>0.05
Холестерол	0.35	p>0.05
Триглицериди	0.41	p>0.05
Артеријски крвни притисак (ТА)	0.04	p>0.05
Коеф. вишестр. корел. (R)		0.85

На табели бр.4 приказани су коефицијенти корелације између нивоа фибриногена и релевантних испитиваних параметара код болесника са дијабетес мелитусом без компликација. Ниска и средња корелација нађена је између нивоа фибриногена и вредности гликемије, хемоглобина А1ц, урее и укупног холестерола и триглицерида. Од тога, статистичка значајност која указује на директну повезаност између параметара нађена је између нивоа урее и вредности фибриногена. Коефицијент вишеструке корелације био је висок (0.85).

**Табела 4.** Корелација између нивоа фибриногена и појединих лабораторијских и клиничких параметара у групи болесника са ДМ и микроангиопатским компликацијама.

Варијабла	r	p
Гликемија	0.23	p>0.05
Хемоглобин А1ц	0.29	p>0.05
Уреа	0.17	p>0.05
Креатинин	0.21	p>0.05
Холестерол	0.08	p>0.05
Триглицериди	0.25	p>0.05
Артеријски крвни притисак (ТА)	0.26	p>0.05
Степен микроангиопатије	0.40	p=0.02
Коеф. вишестр. корел. (R)		0.73

Испитујући корелацију између нивоа фибриногена и лабораторијских и клиничких параметара, у групи болесника са микроангиопатским променама (табела бр. 5) потврђена је ниска, али статистички значајна

корелација вредности фибриногена према степену микроангиопатије. ( $r=0.40$ ,  $p=0.02$ ). Коэффициент вишеструке корелације износио је 0.73.

**Табела 5.** Корелација између нивоа фибриногена и појединих лабораторијских и клиничких параметара у групи болесника са ДМ и макроангиопатским компликацијама

Варијабла	r	p
Гликемија	0.31	$p>0.05$
Хемоглобин А1ц	0.19	$p=0.04$
Уреа	0.38	$p>0.05$
Креатинин	0.19	$p>0.05$
Холестерол	0.34	$p=0.05$
Триглицериди	0.45	$p>0.05$
Артеријски крвни притисак (ТА)	0.56	$p>0.05$
Степен микроангиопатије	0.20	$p=0.01$
Степен макроангиопатије	0.82	$p=0.02$
Коеф. вишестр. корел. (R)		0.97

Степен повезаности нивоа фибриногена са испитиваним лабораторијским и клиничким показатељима, у групи испитаника са ДМ и макроангиопатским компликацијама, приказана је на табели бр 11. Коэффициент вишеструке корелације између свих испитиваних показатеља износио је 0.97 (веома висока корелација). Ниски и средњи степен корелације утврђен је између нивоа фибриногена и вредности гликемије, гликозилираног хемоглобина, урее, креатинина, холестерола, триглицериди и степена микроангиопатије. Статистичка значајна регистрована је за корелацију фибриногена и холестерола, хемоглобина А1с, степена микро- и макроангиопатије.

## ДИСКУСИЈА

У нашем истраживању испитаници су били старости од 45 - 68 године живота, просечно 57.1 године. То је животна доб у којој се, иначе региструје највећа инциденција дијабетес мелитуса тип 2 и хроничних компликација дијабетеса. Средња старост се није разликовала између испитиваних група. У нашем истраживању заступљене су особе мушког и женског пола у приближно истом односу. У нашем истраживању ниво фибриногена био је статистички значајно виши у испитиваним групама у односу на контролну групу. Статистички значајна дискриминација између испитиваних група није постојала.

Оболели од дијабетеса и хипертензије имају знатно чешће реналне болести, обољења настала због атеросклерозе, укључујући дислипидемију, хиперурикемију, висок ниво фибриногена и хипертрофију леве коморе. (14) Значајна је повезаност нивоа фибриногена и степена микроангиопатских промена нађена је у групи испитаника са дијабетес мелитусом и макроангиопатским променама. Вредност коефицијента R, показује средњу корелацију. У групи испитаника са макроангиопатским компликацијама значајна, (средња и висока), корелација пронађена је између вредности фибриноге-

на и степена микро и макроангиопатских промена као и између нивоа фибриногена и вредности холестерола у плазми.

Ови резултати указују на значајан утицај развоја васкуларних компликација на вредности фибриногена у крви код дијабетесних болесника. Такође, повезаност нивоа фибриногена и холестерола указала је на могућ интерактивни утицај ова два параметра у генези ангиопатских промена.

Када говоримо о утицају нивоа фибриногена на развој васкуларних компликација или о утицају васкуларних компликација на ниво фибриногена, мора се нагласити, по Sharp-у, да ово питање још увек није решено. Није јасно да ли је фибриноген само маркер инфламаторног процеса иу оквиру атерогенезе или је фибриноген каузални фактор који узрокује оштећење крвног суда. Чини се, према поменутој патофизиолошкој улози фибриногена у градњи атеросклеротске плоче и улози фибриногена као маркера инфламације, да би и једно и друго могло да буде тачно.

Ниво фибриногена у плазми у дијабетес мелитусу је често повишен и повезан је са процесом оштећења крвних судова и појачаном тромбогенезом у дијабетесу. У студији Аркина (2000 год.) утврђено је да ниво фибриногена у плазми независно корелира са васкуларним компликацијама дијабетеса. Средња вредност фибриногена у дијабетичара била је 3,3 g/l, а морталитет је био 41% код болесника који су имали ниво фибриногена изнад 3,5 g/L у односу на само 9% код оних који су имали вредности фибриногена < 3.5 g/L. Разлика у морталитету била је статистички сигнификантана ( $p<0.001$ ). Већи део морталитета у групи са вишим фибриногеном (16 од 21 случаја) пузрокован је кардиоваскуларним болестима.

Van Gaal (1989) у својој студији, истиче значај и повезаност фибриногена са гликорегулацијом и типом гојазности. Резултати његове студије указују на пораст фибриногена превасходно код особа са дијабетес мелитусом тип 2 и абдоминалним обликом гојазности. Позитивна корелација између нивоа гликозе и фибриногена доказана је и у великим епидемиолошким студијама (2), тако да је вероватно да хипергликемија директно подстиче хиперфибриногенију у дијабетес мелитусу тип 2. Овај закључак проистиче из чињенице да је ниво фибриногена код дијабетесних болесника са повољном контролом гликемије значајно нижи него у болесника са израженом хипергликемијом, као и да нормализовање нивоа гликемије доводи до снижења нивоа фибриногеније. (15).

Интеракција фибриногена и холестерола у оштећењу крвних судова има своју патофизиолошку основу. Фибриноген и холестерол заједнички сачињавају градивни материјал атеросклеротског плака. При томе, фибриноген има иницијалну улогу. Фибриноген се претвара у фибринске нити које стварају потку у коју се уграђују молекули LDL холестерола. (16). Sharp и сар., 1996. године налазе снажну међусобну повезаност повишених нивоа холестерола, сниженог HDL холестерола, повећаних вредности фибриногена присуства дијабетеса, и леукоцитозе у старијих болесника са коронарном болешћу.

## ЗАКЉУЧЦИ

- Присуство шећерне болести са собом носи повећање нивоа фибриногена у крви. Повећање ниво фибриногена региструје се како код дијабетесних болесника са васкуларним променама, тако и код оних без дијабетесних компликација, па се може рећи да је дијабетес мелитус независтан фактор који доприноси повећању нивоа фибриногена.

- И поред тога, што постоји снажна повезаност вредности фибриногена са степеном развоја микро и макро дијабетесних компликација, фибриноген је слаб предиктор кардиоваскуларних промена код дијабетичара; квалитет метаболичке контроле и микроангиопатија интерферирају са корелацијом између нивоа фибриногена и степена макроангиопатских промена.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bruno G et al.: Association of Fibrinogen with Glycemic Control and Albumin Excretion Rate in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Atherosclerosis, October 1996, Volume 125 Issue 8, Pages 653-657.
2. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. 1987; JAMA. 258:1183-1186.
3. Wilhelmsen L, Svardsuss K, Korsan-Bengsten K. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. 1984; N Engl J Med. 311:501-505.
4. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assman G, van de Loo J.: Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. 1994; Arterioscler Thromb. 14:54-9.
5. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC: Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. 1996; N Engl J Med. 332:635-41.
6. Barazzoni R, Zanetti M, Davanzo G, Kiwanuka E et al.: Increased Fibrinogen Production in Type 2 Diabetic Patients without Detectable Vascular Complications: Correlation with Plasma Glucagon Concentrations; 2000; The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol. 85, No. 9 3121-3125.
7. Unger RH.: Glucagon and insulin: glucagon ratio in diabetes and the other catabolic illnesses. 1972; Diabetes. 20:834-838.
8. Miller LL, Griffin EE.: Regulation of net biosynthesis of albumin, fibrinogen, alpha-1 acid glycoprotein, acute phase globulin and haptoglobin by direct action of hormones on the isolated perused liver. In: Litwak G, ed. Biochemical actions of hormones. New York: 1975; Academic Press; 159-186.
9. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, et al.: Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. The possible role of oxidative stress. 1995; Diabetes. 44:924-928.
10. Ritchie DG, Levy BA, Adams MA, Fuller GM.: Regulation of fibrinogen synthesis by plasmin-derived fragments of fibrinogen and fibrin: an indirect feedback pathway. 1982; Proc Natl Acad Sci USA. 79:1530-1534.
11. De Feo P, Gan Gaisano M, Haymond MW.: Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans. 1991; J Clin Invest. 88:833-840.
12. Festa A; D'Agostino R, Jr; Mykkanen L.; Tracy RP; Zaccaro DJ; Hales CN; Haffner SM: Relative Contribution of Insulin and Its Precursors to Fibrinogen and PAI-1 in a Large Population With Different States of Glucose Tolerance The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1999;19:562-568.
13. McDonald L, Edgill M.: Coagulability of the blood in ischemic heart disease. 1957; Lancet. 2:457.
14. Sowers JR, Cutler JA et al.: Hypertension in diabetes, National High Blood Pressure Education Program, NIH Publication No. 94-3530, April 1994.
15. Missov RM, Stolk RP, van der Bom JG, et al.: Plasma fibrinogen in NIDDM. The Rotterdam Study. 1996; Diabetes Care. 19:157-159.
16. Saito I, Aaron R, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG: Nontraditional Risk Factors for Coronary Heart Disease Incidence among Persons with Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.