

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen 10
Volume

Número 4
Number

Octubre-Diciembre 2002
October-December

Artículo:

Niveles de fibrinógeno en plasma en
pacientes con diabetes mellitus tipo 2,
con infecciones y otras enfermedades
intercurrentes

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com



Artículo original

Niveles de fibrinógeno en plasma en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con infecciones y otras enfermedades intercurrentes

Ma. Eugenia Garay-Sevilla,* Alejandrina Malacara,* Juan Manuel Malacara,* Felipe González*

* Instituto de Investigaciones Médicas.
Universidad de Guanajuato.

Correspondencia:

Ma. Eugenia Garay-Sevilla
Instituto de Investigaciones Médicas. Uni-
versidad de Guanajuato. 20 de Enero 929.
37320 León Gto.
Teléfono y Fax (477) 716-8354
E-mail: jmmalacara@multi-net.com.mx

Fecha de recepción: 15-diciembre-2002

Fecha de aceptación: 15-enero-2003

Resumen

Objetivo: El objetivo del estudio fue investigar los niveles de fibrinógeno en plasma de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con infecciones y otras enfermedades intercurrentes.

Material y métodos: En un estudio clínico en sección transversal examinamos los niveles de fibrinógeno en plasma en 100 pacientes (58 mujeres y 42 hombres) con DM2, clasificados en cuatro grupos: 1) sin complicaciones, 2) con complicaciones de la diabetes, 3) con enfermedades intercurrentes no infecciosas, y 4) con infecciones agudas o crónicas. **Resultados:** Se encontraron cifras más altas de fibrinógeno en los grupos 3 ($483 \pm DE 145.4$) y 4 (496 ± 192.3), de albuminuria en los grupos 2 y 3 ($F = 8.1$ $p < 0.001$) y de creatinina en el grupo 2 ($F = 10.8$ $p < 0.001$). Se encontraron diferencias entre los grupos para los años desde el diagnóstico ($p = 0.017$), índice de masa corporal en mujeres ($p = 0.034$) y presión arterial sistólica ($p = 0.007$). En el análisis de regresión múltiple, el fibrinógeno se asoció con albúmina ($p < 0.001$), y el colesterol-HDL (negativamente) ($p = 0.004$). **Conclusiones:** Concluimos que en la DM2, las enfermedades intercurrentes como infecciones u otras afecciones médicas o quirúrgicas, se asocian con incrementos claros de fibrinógeno en plasma. Este factor debe ser evaluado en dichos pacientes porque significa un riesgo adicional para la progresión de las complicaciones vasculares.

Palabras clave: Diabetes mellitus, complicaciones, infecciones, fibrinógeno.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(4)Octubre-Diciembre. 195-200.

Abstract

Objective: To investigate fibrinogen levels in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) with infections and other intercurrent diseases. **Material and methods:** We carried out a cross-sectional study to examine fibrinogen level in 100 patients (58 women, 42 men) with DM2. We selected four groups of patients: 1) without complications; 2) with complications of diabetes; 3) with other intercurrent non-infectious diseases; and 4) with acute or chronic infections. **Results:** Fibrinogen levels were higher in groups 3 ($483 \pm DE 145.4$) and 4 (496 ± 192.3), albuminuria was found higher in groups 2 and 3 ($F = 8.1$ $p < 0.001$), and higher serum creatinine in group 2 ($F = 10.8$ $p < 0.001$). Differences among groups were also found for time since diagnosis of diabetes ($p = .017$), body mass index in women ($p = .034$) and systolic BP ($p = 0.007$). In a stepwise multiple regression analysis, fibrinogen was associated with albuminuria ($p < 0.001$), HDL-cholesterol (negative) ($p = 0.004$). **Conclusions:** We concluded that in DM2 intercurrent diseases such as infectious, or other medical or surgical illnesses, are associated with substantially increased plasma fibrinogen. This factor may provide an additional risk evaluation for the progression of vascular complications.

Key words: Diabetes mellitus, complications, infections, fibrinogen.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(4)Octubre-Diciembre. 195-200

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que la elevación del fibrinógeno en el plasma es un factor de riesgo para la enfermedad cardíaca isquémica;^{1,2} y la significancia del riesgo persiste después de ajustar para otros factores conocidos como hipertensión, tabaquismo y colesterol.³ Además los niveles altos de fibrinógeno son un predictor independiente de complicaciones vasculares,⁴ y se asocian con enfermedad arterial periférica.⁵ Se ha propuesto como una explicación de ello que la superficie cubierta por fibrinógeno aumenta la adherencia plaquetaria;⁶ así la hipercoagulabilidad y las anormalidades fibrinolíticas participan importantemente en el desarrollo de complicaciones vasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).⁷ Además, se ha propuesto que la hiperfibrinogenemia está relacionada a la aterosclerosis independientemente de su papel como una proteína de fase aguda.⁸ La interacción entre la diabetes y la enfermedad cardiovascular es múltiple; el descontrol metabólico permite la glucosilación de las proteínas que por diversas vías conduce a deterioro tisular;^{9,10} junto con otros factores, como la hipertensión y la hiperlipidemia, sin embargo, la participación de la hiperfibrinogenemia que ocurre en el curso de situaciones intercurrentes no está bien establecida.

Aunque los niveles de fibrinógeno dependen en parte de factores genéticos, su respuesta aumenta en algunas situaciones como las infecciones y la inflamación.¹¹ Existen evidencias que sugieren que las infecciones, tales como las dentales, están involucradas en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.¹² Otras infecciones como las ocasionadas por *H. pylori* y *C. pneumoniae* también se han relacionado a enfermedad cardíaca coronaria y a niveles elevados de fibrinógeno.^{13,14} Otros factores relacionados con el aumento de los niveles de fibrinógeno son: la edad, tabaquismo, hipertensión, los niveles de HbA_{1c}, y la resistencia a la insulina.^{3,15}

Las situaciones que se acompañan de hiperfibrinogenemia en pacientes diabéticos no han sido bien definidas. Por ello, el propósito de este trabajo fue investigar los niveles de fibrinógeno en cuatro grupos de enfermos con diabetes mellitus tipo 2: sin complicaciones crónicas de la enfermedad, con complicaciones y con otras enfermedades intercurrentes incluyendo infecciones agudas y crónicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio clínico en sección transversal en 100 pacientes con DM2, seleccionados en cuatro grupos: Grupo 1, pacientes sin evidencias clínicas de complicaciones crónicas de la enfermedad; grupo 2, pacientes con

complicaciones crónicas (nefropatía, retinopatía, neuropatía severa y pie diabético); grupo 3, pacientes con enfermedades intercurrentes no infecciosas diferentes a complicaciones de la diabetes; grupo 4, pacientes con diabetes e infecciones agudas o crónicas.

Criterios de inclusión

Incluimos pacientes con DM2, sin embarazo, medicación anticonceptiva, enfermedad renal no relacionada a la nefropatía diabética, otras enfermedades metabólicas, neoplásicas o del hígado.

Colección de datos

Colectamos los siguientes datos: Edad, género, años desde el diagnóstico de la diabetes, tabaquismo actual o previo (tiempo desde el inicio, número de cigarrillos por día) y alcoholismo (como ocasional, moderado y frecuente). Se tomó la presión arterial sanguínea en posición sentado y la actividad física evaluada con el cuestionario de Kriska modificado.¹⁶ Se preguntó a los pacientes sobre su tratamiento médico como dieta, toma de hipoglucemiantes y aplicación de insulina. Se tomaron los siguientes datos antropométricos: Peso y talla [para calcular el índice de masa corporal (peso/talla²)], circunferencias de cintura, abdomen y cadera (se calculó índice cintura/cadera y abdomen/cadera), pliegues tricipital y subescapular. Se interrogó sobre antecedentes de neuropatía catarata, amaurosis, infarto del miocardio, enfermedad vascular cerebral, nefropatía y amputaciones. Se tomó una muestra de sangre en ayunas para medir glucosa (método glucosa oxidasa, GOD-PAP Lakeside), HbA_{1c} (cromatografía de intercambio iónico, Sigma Chemical, St. Louis Mo), colesterol (Bioxon), C-HDL, C-VLDL, C-LDL y creatinina. El fibrinógeno se midió con un estuche de Baxter Diagnostics, usando un fibrinómetro y tubos de Vacutainer con buffer de citrato de sodio a temperatura ambiente. La metodología usada se basó en el método descrito por Clauss. Una vez que los tubos estuvieron preparados se añadió el reactivo de trombina a cada tubo y posteriormente se midió el tiempo de coagulación. La concentración de fibrinógeno se extrapoló mediante una curva de calibración y se expresó en mg/dL. La microalbuminuria se midió en una muestra de la primera orina de la mañana usando tiras reactivas (Boehringer-Mannheim).

Análisis estadístico

Analizamos las diferencias entre los cuatro grupos de estudio con análisis de varianza. Cuando hubo diferencias significativas se examinaron pares de grupos por medio de análisis post-hoc con la prueba de la mínima diferencia significativa. Las variables categóricas se analizaron con χ^2 .

Se analizó la asociación de los niveles de fibrinógeno con las variables que se encontraron significativas en el grupo total, con análisis de regresión múltiple, tomando al fibrinógeno como variable dependiente. Las significancias fueron aceptadas para un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Los grupos de estudio incluyeron 100 pacientes (58 mujeres y 42 hombres) como sigue: veintiocho en el grupo 1, (25 mujeres y 3 hombres); treinta y dos en el grupo 2 (14 mujeres y 18 hombres), dieciocho en el grupo 3, (6 mujeres y 12 hombres) y 22 en el grupo 4 (13 mujeres y 9 hombres).

Los medicamentos utilizados para el control de la diabetes fueron hipoglucemiantes orales en 75 de los pacientes y 17 de los pacientes con insulina y 8 con dieta solamente; de éstos, (once con complicaciones no relacionadas con la enfermedad, cinco con complicaciones de la diabetes y uno sin complicaciones). Cuarenta y cinco pacientes reportaron tabaquismo, que no fue diferente en los cuatro grupos ($\chi^2 = 1.99$, $p = 0.57$). El alcoholismo fue negativo en 60 pacientes, ocasional en 23, moderado en 3 y frecuente en 14. El alcoholismo se presentó con una frecuencia marginalmente mayor en el grupo con complicaciones de la diabetes ($\chi^2 = 20.7$, $p = .055$). Solamente 15 pacientes reportaron actividad física previa o actual.

El grupo con complicaciones de la diabetes incluyó 32 pacientes con una o más de las siguientes complicaciones: insuficiencia renal terminal en veinte pacientes, catarata en trece, amaurosis en al menos un ojo en once, retinopatía en doce, neuropatía severa en siete, amputaciones en seis, infarto del miocardio previo en dos, enfermedad coronaria en uno, nefropatía en uno y enfermedad vascular cerebral en uno.

El grupo 3, incluyó 18 pacientes con comorbilidad no infecciosa diferente a complicaciones de la diabetes: cuatro tenían tumores benignos, tres litiasis biliar, dos fracturas, dos neumotórax, uno litiasis urinaria, uno hidrocefalia, uno ascitis de origen no diagnosticado, uno anemia, uno desnutrición, uno venas varicosas sangrantes y uno poliartritis reumática.

El grupo 4 incluyó 22 pacientes con infecciones intercurrentes como sigue: siete en vías urinarias, cuatro en un pie, dos con infección bucal, un absceso periodontal, uno úlcera de decúbito, uno peritonitis, uno celulitis de rodilla, una paciente con infección cervicovaginal, uno con gastroenteritis, uno con meningitis, uno con neumonía y uno con artritis séptica.

El cuadro 1 muestra las características de los pacientes. Los años desde el diagnóstico ($F = 3.5$, $p = .017$), fue mayor en el grupo con complicaciones de la diabetes

(15.1 ± 6.7 años) que en los no complicados ($p = 0.003$) o con complicaciones no relacionadas a la diabetes ($p = 0.03$). El índice de masa corporal en las mujeres fue menor en el grupo 3 ($F = 3.1$, $p = 0.034$) que en los grupos 1 ($p = 0.002$) y 4 ($p = 0.01$); la presión arterial sistólica fue mayor en el grupo con complicaciones (148 ± 29.7 , $F = 4.29$, $p = 0.007$); que en los grupos 3 ($p = 0.0009$) y 4 ($p = 0.02$). Los niveles de fibrinógeno fueron significativamente diferentes entre los grupos ($F = 10.52$, $p < 0.001$), con niveles mayores en el grupo con infecciones (496 ± 192.3) enfermedades intercurrentes no relacionadas a la diabetes (483 ± 145.4). Esos valores fueron significativamente mayores a los encontrados en el grupo con complicaciones de la diabetes ($p = 0.002$), y sin complicaciones ($p < 0.001$). La albuminuria fue también significativamente diferente entre los grupos ($F = 8.1$, $p < 0.001$), con valores mayores en los grupos con enfermedades intercurrentes no relacionadas a la diabetes (61.7 ± 44.5), y con complicaciones de la diabetes (61.2 ± 40.0) comparado con el grupo con infecciones (24.0 ± 27.2 , $p = 0.02$) y sin complicaciones (23.0 ± 18.5 , $p < 0.001$). La creatinina en suero fue mayor en el grupo con complicaciones de la diabetes (3.2 ± 2.8) que en los otros grupos ($F = 10.8$, $p < 0.001$).

Asociación del fibrinógeno con otras variables.

Se estudió la posible asociación del fibrinógeno con aquellos factores que fueron significativamente diferentes entre los grupos. Por medio de un análisis de regresión múltiple multivariada, se encontró asociación positiva con la albuminuria, y el índice cintura/cadera y negativa con el colesterol-HDL, y la presión arterial sistólica (Cuadro II). En un análisis de regresión logística, no encontramos asociación de los niveles de fibrinógeno con el tabaquismo.

DISCUSIÓN

El fibrinógeno es el producto final en el proceso de coagulación y se sabe que tiene un alto valor predictivo como factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular.^{2,3} Esto es de relevancia especial para los pacientes diabéticos, quienes tienen un mayor riesgo de estos eventos. Por ello es de interés clínico definir las circunstancias asociadas con el incremento de fibrinógeno en plasma y que aumentan el riesgo de la enfermedad macro y microvascular.

En nuestro estudio, los niveles de fibrinógeno estaban elevados en los pacientes con infecciones agudas y crónicas y en el grupo de hospitalizados por comorbilidad médica o quirúrgica. Tales hallazgos están de acuerdo con el concepto que el fibrinógeno es un componente de la reacción en la fase aguda de la inflamación, y sus niveles en plasma muestran un importante incremento en res-

Cuadro I. Características de los pacientes.

Variable	Grupo 1 Sin complic. Media (DE)	Grupo 2 Con complic. Media (DE)	Grupo 3 Con enferm. intercurrente Media (DE)	Grupo 4 Con infecciones Media (DE)	F	p
Edad	53.0 (11.6)	58.1 (10.7)	62.4 (14.1)	53.9 (16.8)	2.6	0.054
Años desde el diagnóstico	8.9 (9.0)	15.1 (6.7)	10.1 (10.1)	10.2 (8.9)	3.5	0.017
Peso hombres	69.9 (11.1)	67.7 (11.3)	62.5 (14.6)	68.2 (19.7)	0.5	0.670
mujeres	64.4 (12.7)	58.1 (13.0)	50.2 (13.1)	66.7 (14.1)	3.1	0.036
Talla hombres	162.7 (11.1)	165.3 (7.2)	165.3 (4.7)	163.0 (16.9)	0.4	0.760
mujeres	150.8 (6.3)	151.5 (4.2)	150.0 (4.7)	150.9 (11.7)	0.1	0.980
IMC hombres	26.6 (8.5)	24.85 (3.6)	24.0 (5.1)	25.8 (7.9)	0.5	0.701
Mujeres	28.2 (4.8)	25.5 (6.1)	22.1 (5.2)	29.5 (7.9)	3.1	0.034
Cintura/cadera homb	.93 (.132)	.98 (.057)	.97 (.018)	.94 (.127)	0.8	0.490
Mujeres	.88 (.058)	.83 (.06)	.95 (.016)	.94 (.131)	7.6	< 0.001
Abdomen/cadera homb	.98 (.089)	.99 (.053)	.98 (.045)	.97 (.103)	0.6	0.640
mujeres	1.00 (.063)	.99 (.044)	.99 (.052)	1.02 (.084)	0.7	0.530
Pliegue tricipital	20.4 (6.9)	14.4 (4.9)	9.64 (4.9)	16.5 (8.9)	10.9	< 0.001
Pliegue subescapular	24.1 (6.0)	18.74 (6.4)	10.28 (5.3)	19.8 (9.8)	12.8	< 0.001
Presión arterial sistólica	139 (26.5)	148.39 (29.7)	124 (15)	132 (18.8)	4.3	0.007
Presión arterial diastólica	84 (10.6)	87.7 (15.7)	78.05 (12.4)	82 (9.4)	2.2	0.088
Fibrinógeno mg/dL	298 (68.8)	416 (137.1)	483 (145.4)	496 (192.3)	10.5	< 0.001
Albuminuria mg/L	23.0 (18.5)	61.2 (40.0)	61.7 (44.5)	24.0 (27.2)	8.1	< 0.001
Creatinina mg/dL	1.0 (0.53)	3.22 (2.85)	1.16 (0.90)	1.2 (2.81)	10.8	< 0.001
HbA _{1c} %	13.2 (3.2)	10.9 (3.4)	11.6 (4.4)	13.2 (4.2)	2.4	0.069
Glucosa mg/dL	175.6 (60.8)	162.55 (66.7)	193.88 (85.2)	187.5 (90.5)	0.8	0.50
Colesterol mg/dL	225.1 (46.5)	214.3 (46.9)	217.3 (12.6)	213.0 (54.4)	0.3	0.81
C-HDL mg/dL	45.7 (6.9)	40.02 (10.1)	39.7 (6.9)	40.2 (10.8)	1.9	0.13
C-LDL mg/dL	137.7 (31.7)	135.91 (40.8)	140.0 (60.0)	139.3 (47.3)	0.04	0.99
Triglicéridos mg/dL	199.8 (109.0)	181.2 (94.0)	161.4 (52.1)	161.6 (87.2)	0.9	0.46

puesta al proceso inflamatorio.¹⁷ El desarrollo de las complicaciones que resultan de la diabetes está relacionado principalmente con el control metabólico.¹⁸ Asakawa y col¹⁹ mostraron que los niveles de fibrinógeno se asociaron independientemente con la existencia de retinopatía o nefropatía.

Así, otros factores como la dieta, hipertensión, tabaquismo y el sobrepeso pueden contribuir de una manera independiente al deterioro vascular. En nuestro grupo de estudio encontramos asociación del fibrinógeno con la presión arterial sistólica, el índice cintura/cadera, no así con el tabaquismo. Esto último se explica porque los pacientes estudiados no tenían un grado importante de tabaquismo.

Sin embargo, diversos pacientes bajo situaciones aparentemente similares tienen condiciones de deterioro diferentes y la aparición repetida de infecciones y/o tipo de comorbilidad a las que se ha dado una atención insuficiente, pueden explicar etapas de evolución acelerada de las complicaciones.

Las infecciones y otras enfermedades intercurrentes pueden causar mayor descontrol metabólico, pero en

Cuadro II. Análisis de regresión múltiple tomando como variable dependiente el fibrinógeno en plasma.

Variables incluidas	β	F	p
Albuminuria	0.384	4.45	< 0.001
Colesterol-HDL	-0.257	-2.97	0.004
Índice cintura/cadera	0.227	2.66	0.009
Presión arterial sistólica	-0.194	-2.30	0.023
Variables no incluidas			
Creatinina	-0.002	-0.03	0.97
Hemoglobina Alc	0.016	0.18	0.85
Índice de masa corporal	0.034	0.39	0.70
Años desde el diagnóstico	-0.008	-0.08	0.93

nuestro estudio el control fue similar en los cuatro grupos tanto desde el punto de vista de los niveles de glucosa como de HbA_{1c}. Sin embargo, el nivel de fibrinógeno fue mayor en los grupos con complicaciones no relacionadas a la diabetes y con infecciones. Además no se encontró

asociación entre el fibrinógeno y los niveles de glucosa o HbA_{1c} , aunque tal relación se ha encontrado en otros estudios.^{3,20,21} Los resultados de este estudio señalan que al aparecer las infecciones y otras enfermedades intercurrentes, aunque no alteren importantemente el control metabólico, pueden agregar un riesgo adicional de daño cardiovascular al inducir la elevación de fibrinógeno. Por ello es necesario cuantificar rutinariamente los niveles de fibrinógeno en los pacientes diabéticos con otro tipo de comorbilidad.

En población de alto riesgo para desarrollar diabetes se ha encontrado una correlación altamente significativa de los niveles de fibrinógeno con la resistencia a la insulina, no así con la secreción de ésta; en nuestro estudio no pudimos evaluar esta posible asociación debido a que no medimos los niveles de insulina.

El análisis de los factores asociados con los niveles de fibrinógeno mostró relación con la albuminuria, hecho ya reportado previamente.²² El fibrinógeno se asoció también con el índice cintura/cadera, el colesterol-HDL (negativamente) y la presión arterial sistólica. La asociación que encontramos con el sobrepeso ha sido reportada previamente²³ lo cual explica al menos en parte su influencia como un factor de riesgo cardiovascular independiente. Lo mismo puede decirse de la asociación negativa del colesterol-HDL y de la influencia de la tensión arterial sistólica. Por otra parte, nosotros no observamos una asociación con la edad como reportado previamente^{3,11} ni con la duración de la diabetes como lo encontraron Ganda y col.⁴

En conclusión, nuestro estudio indica que la comorbilidad por infecciones u otras enfermedades intercurrentes en pacientes con DM2, permite el aumento de los niveles de fibrinógeno, lo cual es un factor de riesgo adicional para la progresión de las complicaciones de la diabetes, independiente del control metabólico. La cuantificación del fibrinógeno permitirá una mejor estimación del riesgo cardiovascular y de la aceleración del deterioro en los pacientes diabéticos con enfermedades intercurrentes.

La relevancia fisiopatogénica de la elevación del fibrinógeno (que eventualmente puede favorecer la coagulación), así como de otros reactantes de fase aguda, como el factor VIII, o el inhibidor del activador del plasminógeno-I (PAI-1), no está establecido. Algunos estudios han encontrado que los reactantes de fase aguda son indicadores de un proceso inflamatorio de baja intensidad, y que se asocia con problemas coronarios fatales y no fatales.²⁴ Estos procesos, y por lo tanto los pacientes en riesgo del deterioro vascular, podrían ser identificados mediante la detección del fibrinógeno y otros reactantes como la proteína C reactiva²⁵ y la proteína sérica miloide A²⁶ utilizando procedimientos modernos altamente sensibles.

Por otro lado, algunos autores consideran que el inicio de la diabetes mellitus tipo 2 y la aterosclerosis se desarrollan bajo un "suelo fértil común".²⁷ Así, no sólo el proceso aterosclerótico, sino la propia diabetes,²⁸ y en particular la resistencia a la insulina, se asocian con los reactantes de fase aguda y presumiblemente, con un proceso inflamatorio.²⁹ En resumen, la teoría de la inflamación en el desarrollo de la diabetes y la aterosclerosis tienen una perspectiva prometedora, junto con otras hipótesis en auge como la de "los orígenes fetales de la enfermedad del adulto".³⁰ Es de esperarse que esta información nos conduzca al anhelado conocimiento de las causas de la diabetes y la enfermedad cardiovascular.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado con un apoyo de CONACYT (Nr. 458100-5-3417M). Agradecemos la colaboración de los pacientes, médicos y autoridades del Hospital General Regional de León (SSA), y la Clínica-Hospital T-1, Centro Médico Nacional Unidad León, IMSS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, vander Wall EE. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res* 2002; 15; 53(3): 538-49.
2. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TS, Sutherland P, Lipinska I, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000; 102(14): 1634-8.
3. Bruno G, Cavallo-Perin P, Barger G, Borra M, D'Errico N, Maechia G, et al. Hyperfibrinogenemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(2): 124-30.
4. Ganda OP, Arkin CF. Hyperfibrinogenemia. An important risk factor vascular complications in diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1245-1250.
5. Fowkes FGR, Donnan PT, Prescott RJ, Connor JM. Fibrinogen genotype and risk of peripheral atherosclerosis. *The Lancet* 1992; 339: 693-695.
6. Jen CJ, Lin JS. Direct observation of platelet adhesion to fibrinogen and fibrin-coated surfaces. *Am J Physiol* 1991; 261: H1457-H1463.
7. Yamada T, Sato A, Nishimori T, Mitsuhashi T, Tarao A, Sagai H, et al. Importance of hypercoagulability over hyperglycemia for vascular complication in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 49(1): 23-31.
8. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor-interrelationship with infections and inflammation. *Eur Heart J* 1993; 14 suppl: 82-87.
9. Bucala R, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in diabetes complications. *Diabetes Reviews* 1995; 3: 258-268.

10. Garay-Sevilla ME, Nava LE, Malacara JM, Wröbel K, Wröbel K, Pérez U. Advanced glycosylation end products (AGEs), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 106-113.
11. Ernst E. Plasma fibrinogen-and independent cardiovascular risk factor. *J Int Med* 1990; 227: 365-72.
12. Mattila KJ. Dental infections as risk factor for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14 suppl 1: 51-3.
13. Patel P, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Goggin P, Northfield TC, Mendall MA. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. *The Lancet* 1994; 343: 1634-5.
14. Kowalski M. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52 suppl: 13-31.
15. Temelkova-Kurktschiev T, Siergert G, Bergmann S, Henkel E, Koehler C, Jaros W, Hanefeld M. Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in high risk population for diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 743-49.
16. Kriska AM, Krowler WC, La Porte RE, et al. Development of questionnaire to examine relationship of physical activity and diabetes in pima indians. *Diabetes Care* 1990; 13: 401-411.
17. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. The insulin resistance atherosclerosis study. *Kidney Int* 2000; 58(4): 1703-10.
18. The DCCT group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
19. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Elevation of fibrinogen and thrombin-antithrombin III complex levels of type 2 diabetes mellitus patients with retinopathy and nephropathy. *J Diabetes Complications* 2000; 14(3): 121-6.
20. Vanninen E, Laitinen J, Uusitua M. Physical activity and fibrinogen concentration in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 9: 1031-1038.
21. Ceriello A, Taboga C, Giacomello R, et al. Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation in diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 430-32.
22. Jain A, Gupta HL, Narayan S. Hyperfibrinogenemia in patients of diabetes mellitus in relation to glycemic control and urinary albumin excretion rate. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 227-30.
23. Fuller JH, Keen H, Jarret RJ, et al. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. *Br Med J* 1979; 2: 964-66.
24. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Br Med J* 2000; 321: 199-203.
25. Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem* 1999; 45: 1967-1973.
26. Fyfe AL, Rothenberg LS, DeBeer FC, Cantor RM, Rotter JJ, Luis AJ. Association between serum amyloid A proteins and coronary artery disease: evidence from two distinct arteriosclerotic processes. *Circulation* 1997; 96: 2914-2919.
27. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: The common soil hypothesis. *Diabetes* 1995; 44: 369-374.
28. Festa A, D'Agostino Jr R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1131-1137.
29. Temelkova-Kurktschiev T, Siegert G, Bergmann S, Henkel E, Koehler C, Jaros W, Hanefeld M. Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 743-749.
30. Gluckman PD. Editorial: Nutrition, glucocorticoids, birth size, and adult disease. *Endocrinology* 2001; 142: 1689-1691.