

Revisão / Review

## Alterações do sistema hemostático nos pacientes com diabetes melito tipo 2

### *Hemostatic changes in patients with type 2 diabetes mellitus*

Anna Leticia Soares<sup>1</sup>

Marinez de Oliveira Sousa<sup>2</sup>

Ana Paula Salles Moura Fernandes<sup>2</sup>

Maria das Graças Carvalho<sup>2</sup>

*O diabetes tem adquirido um caráter de epidemia devido ao grande aumento do número de indivíduos acometidos nas últimas décadas. A mortalidade relacionada ao diabetes está associada a eventos trombóticos, principalmente cardiovasculares. De uma maneira geral, pacientes com diabetes apresentam um quadro de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise; entretanto, ainda não foram esclarecidos os mecanismos que deflagram as alterações hemostáticas nos indivíduos diabéticos. O objetivo do presente artigo foi abordar as alterações mais frequentes do sistema hemostático descritas na literatura nos indivíduos diabéticos. Os indivíduos diabéticos apresentam alterações endoteliais, plaquetárias, nos fatores de coagulação, nos anticoagulantes naturais e no sistema fibrinolítico, sendo que essas alterações são causadas direta ou indiretamente pela hiperglicemia. Dessa forma, analitos como fator de Von Willebrand, fator VIII, fibrinogênio e D-dímero são marcadores que apresentam interpretações diferenciadas no contexto do paciente diabético. As evidências laboratoriais das alterações hemostáticas nos indivíduos diabéticos suportam a observação clínica de que o diabetes é um estado de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise. Ainda não estão bem estabelecidas as estratégias de intervenção clínica e/ou medicamentosa frente aos resultados alterados do sistema hemostático.*

**Descritores:** Diabetes melito tipo 2; Hemostasia; Trombofilia; Fibrinólise

### Introdução

O aumento do número de indivíduos diabéticos adquiriu um caráter de “epidemia” nas últimas décadas. No ano de 2000, o número de indivíduos diabéticos na população mundial era de aproximadamente 151 milhões, e as estimativas são que, em 2010, chegue a 221 milhões e, em 2025, a 324 milhões.<sup>(1)</sup> Acredita-se que as mudanças no comportamento humano, no meio ambiente e no estilo de vida estejam favorecendo o aumento do número de indivíduos obesos e diabéticos.<sup>(2)</sup>

Existem dois tipos de diabetes melito que são mais prevalentes: o diabetes tipo 1 (DM1), que se caracteriza pela destruição autoimune das células beta do pâncreas, resultando na deficiência absoluta de insulina; e o diabetes tipo 2 (DM2), que corresponde a aproximadamente 90% dos casos de diabetes no mundo e se caracteriza pela resistência à insulina e/ou secreção reduzida de insulina.<sup>(2)</sup>

A epidemia de diabetes está particularmente relacionada ao DM2. Paradoxalmente, parte do problema está relacionada ao melhoramento dos programas de saúde pública durante o século 20 e ao aumento da expectativa de vida. Doenças que

Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>1</sup>Laboratório de Patologia Clínica – Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Brasília (DF), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG Belo Horizonte (MG), Brasil.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 25/1/2010

Aceito: 3/8/2010

**Correspondência:** Anna Leticia Soares

SGAS 905 - Residencial Central Park, Bloco B, apto 215 – Asa Sul

70390-050 – Brasília (DF), Brasil

Tel.: (55 61) 3322-3014 e (55 61) 8408-9773

E-mail: alsoares@ufmg.br

não são de notificação compulsória, como diabetes e doenças cardiovasculares, são atualmente os maiores problemas de saúde pública responsáveis pelas causas do aumento da morbidade e mortalidade no século 21.<sup>(2)</sup>

Os custos envolvidos no tratamento do diabetes e das complicações relacionadas à doença são altos; dessa forma, tem-se investido muito na prevenção primária (para reduzir a incidência de DM) e na prevenção secundária (para reduzir as complicações imediatas e de longo prazo de pacientes diabéticos). O tratamento da hipertensão arterial, da dislipidemia, bem como o controle da hiperglicemia são medidas básicas para prevenir o desenvolvimento das complicações relacionadas ao diabetes.<sup>(2)</sup>

As principais complicações ocasionadas pelo DM2 são microvasculares e macrovasculares.<sup>(3,4)</sup> As complicações microvasculares mais prevalentes são nefropatia, retinopatia e neuropatia; já dentre as macrovasculares destacam-se a doença arterial coronariana (DAC), o acidente vascular cerebral (AVC) e a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP).<sup>(5-7)</sup>

Cerca de 80% dos indivíduos diabéticos morrem em decorrência de eventos trombóticos e 75% a 80% dessas mortes resultam de eventos cardiovasculares.<sup>(8,9)</sup>

Pacientes com diabetes sem um evento prévio de infarto possuem risco de doença cardiovascular similar aos indivíduos não diabéticos com história prévia de infarto. O tratamento de indivíduos de alto risco reduz a chance de doenças cardiovasculares e os benefícios são similares em pacientes com e sem diabetes.<sup>(10)</sup> De uma forma geral, pacientes com diabetes apresentam um quadro de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise. Entretanto, correlações entre as complicações vasculares no diabetes e o grau de anormalidade do sistema hemostático ainda não foram claramente estabelecidas.<sup>(3)</sup> O objetivo do presente artigo foi abordar as alterações mais frequentes do sistema hemostático descritas na literatura nos indivíduos com diabetes melito tipo 2.

### Alterações endoteliais no diabetes

O endotélio é constituído por uma camada única de células que revestem internamente a superfície dos vasos sanguíneos, estabelecendo uma barreira entre o sangue e o vaso.<sup>(11)</sup> O endotélio íntegro contribui para a manutenção da fluidez do sangue por prevenir a agregação plaquetária, por apresentar propriedades anticoagulantes e por estimular o sistema fibrinolítico.<sup>(12)</sup> Alterações no endotélio promovem ativação do processo inflamatório, que, juntamente com outros fatores como hipertensão e dislipidemia, proporcionam a formação de placas ateroscleróticas, que podem permanecer por anos de forma assintomática e não ocasionar nenhuma mudança clínica nos pacientes diabéticos.<sup>(13)</sup>

A hiperglicemia contribui diretamente para a lesão endotelial através da glicação irreversível do colágeno sub-

endotelial e de outras proteínas estruturais do vaso, formando os produtos finais da glicação avançada (AGEs).<sup>(14)</sup> Os AGEs acumulam no subendotélio em função do tempo e dos níveis glicêmicos e estão diretamente relacionados à aterosclerose e insuficiência renal.<sup>(15,16)</sup> Os AGEs promovem mudanças na estrutura e nas propriedades biofísicas da membrana basal causando alterações na permeabilidade e na capacidade vasodilatadora dos vasos.<sup>(17)</sup>

Uma maneira de avaliar a integridade vascular é através da determinação da trombomodulina plasmática (TM), uma vez que ela é essencialmente uma proteína de membrana.<sup>(18)</sup> Dessa forma, níveis plasmáticos aumentados de TM podem implicar evidência laboratorial de lesão de endotélio e, indiretamente, de redução da eficácia do sistema da anti-coagulação via proteína C.<sup>(19)</sup> Particularmente nos pacientes com DM2, o aumento dos níveis de TM parece estar associado a uma lesão vascular difusa e não tecido-específica.<sup>(20)</sup>

Outro marcador de lesão endotelial é o fator de von Willebrand (FVW).<sup>(21)</sup> Em algumas condições como hipertensão e hiperinsulinemia encontram-se níveis aumentados de FVW, e pacientes com doença coronariana submetidos a tratamento para redução da hipercolesterolemia apresentam redução dos níveis de FVW.<sup>(22)</sup>

O FVW é uma glicoproteína multimérica sintetizada por megacariócitos e células endoteliais, e encontra-se presente no subendotélio, no plasma, nas plaquetas e no endotélio. O FVW é secretado na forma de alto peso molecular, que é clivado pela ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*) em múltiplos menores.<sup>(23)</sup> Dentro da célula endotelial, os múltiplos são armazenados nos corpos de Weibel-Palade.<sup>(11)</sup> Por isso, quando há lesão endotelial, o aumento dos níveis de FVW é marcante e expressa um possível estado de hipercoagulabilidade.<sup>(24)</sup>

Estudos epidemiológicos demonstram que níveis elevados de FVW predizem o desenvolvimento e a progressão de doenças cardiovasculares; já estudos intervencionais mostram que o fato de parar de fumar, o tratamento da hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes e hiper-homocisteinemia promovem redução dos níveis de FVW.<sup>(22)</sup> Observa-se que o aumento de FVW precede o DM2<sup>(25)</sup> e que há uma associação positiva entre o aumento de FVW e a progressão da disfunção microvascular<sup>(20)</sup> e macrovascular<sup>(22)</sup> no diabetes.

A hiperglicemia crônica ou as várias anormalidades metabólicas relacionadas à hiperglicemia (i.e. hipertensão, dislipidemia, hiperinsulinemia) podem causar lesão endotelial que resultam nas lesões microvasculares características do diabetes, como a nefropatia. Há uma hipótese de que a microalbuminúria nos indivíduos diabéticos não seja somente um indicador de lesão renal, mas sim um indicador de lesão vascular disseminada.<sup>(20)</sup>

Todos esses fatores levados em consideração explicam a associação positiva entre microalbuminúria, aumento de TM, FVW e eventos cardiovasculares, pois no diabetes esses

fatores estão associados às lesões micro e macrovasculares.<sup>(24-26)</sup>

Diretamente associadas à disfunção endotelial, outras funções também são afetadas. A enzima lipase lipoproteica se liga às moléculas de glicosaminoglicanos do endotélio para exercer a sua função, e alterações nas ligações da enzima ao endotélio podem contribuir para a dislipidemia associada ao diabetes.<sup>(24)</sup>

### Alterações plaquetárias no diabetes

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos de megacariócitos que apresentam diâmetro médio de 2 a 3 µm, forma discoide (quando não ativadas) e vida média de seis a dez dias.<sup>(27,28)</sup>

Após uma lesão endotelial tem-se a formação do tampão plaquetário. A dinâmica da formação do tampão plaquetário envolve diferentes etapas que incluem adesão, mudança de forma, agregação e secreção de grânulos das plaquetas. Após a adesão das plaquetas ao subendotélio, mediada pela glicoproteína Ib (GPIb) da plaqueta e pelo FVW presente junto ao colágeno subendotelial, ocorre uma mudança de forma das plaquetas e exposição de fosfolípidos de carga negativa e receptores até então internalizados. A liberação de difosfato de adenosina (ADP) dos grânulos densos junto com a mobilização de cálcio resulta em mudanças conformacionais na plaqueta que expõe a glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), permitindo a interação plaqueta-plaqueta, por intermédio de moléculas de fibrinogênio. Esse processo inicia a agregação plaquetária. A secreção dos grânulos sinaliza o recrutamento de outras plaquetas para a parede do vaso e formação do tampão plaquetário.<sup>(28,29)</sup> O objetivo da formação do tampão plaquetário através da interação das plaquetas com o subendotélio é de isolar o local da lesão.<sup>(27,28)</sup>

O número de plaquetas circulantes nos indivíduos diabéticos é normal, isto é, não há alteração quantitativa quando comparado com a população não diabética.<sup>(8)</sup>

Embora a hiperglicemia, a dislipidemia e a hipertensão possam independentemente causar lesão vascular, a disfunção endotelial pode ser intrínseca ao DM2. Esse quadro pode conduzir a um estado ativado caracterizado, em parte, pela adesão plaquetária e aumento de agregação.<sup>(30)</sup>

Em adição, o efeito osmótico da glicose consiste de um mecanismo pelo qual a hiperglicemia aumenta a propensão das plaquetas a agregarem e degranularem.<sup>(31)</sup>

Não está claro na literatura se as plaquetas interagem mais intensamente com os vasos lesados de indivíduos diabéticos, porém, esse fato pode contribuir para uma maior propensão a eventos trombóticos arteriais. Estudos avaliando a função plaquetária *in vitro* de indivíduos diabéticos encontraram aumento da reatividade, aumento do número de moléculas das GPIb, GPIIb/IIIa e redução da fluidez das membranas correlacionada à glicação das proteínas da membrana das plaquetas.<sup>(32,33)</sup>

Estudos *in vivo* demonstraram evidências do aumento da ativação plaquetária em pacientes com síndrome metabólica e DM2 através dos níveis aumentados de betatromboglobulina e fator 4 plaquetário no plasma, sendo que esses marcadores são exclusivamente armazenados nos grânulos plaquetários.<sup>(13)</sup>

O aumento de P-selectina (CD62P) sobre a superfície plaquetária de indivíduos diabéticos também já foi descrito<sup>(30)</sup> e é um marcador de ativação plaquetária diretamente relacionado à formação de trombos.

A utilização profilática de antiagregantes plaquetários vem sendo discutida e muitas vezes justificada em alguns pacientes, tendo em vista que o diabetes raramente acontece como fator de risco isolado para a trombose. Entre os fatores de risco comumente associados ao diabetes, podem ser destacados: obesidade, tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, idade avançada, infecções de repetição, imobilizações, tumores malignos, mulheres no climatério ou em uso de contraceptivos orais, entre outros.<sup>(1)</sup>

### Alterações dos fatores da coagulação no diabetes

A coesão presente no tampão plaquetário é insuficiente para interromper o sangramento de vasos de grande calibre ou resistir à pressão intravascular presente no sistema arterial. Nessas circunstâncias, faz-se necessário a formação de um coágulo de fibrina que tem o tampão plaquetário como suporte.<sup>(34)</sup>

Em condições normais, as proteínas e os componentes celulares envolvidos na coagulação sanguínea estão presentes no sangue nas formas inativas. Quando ativados, ocorre uma sequência de reações que, através da geração de proteases, culmina na conversão de fibrinogênio em fibrina.<sup>(35)</sup>

Indivíduos saudáveis com síndrome metabólica e pacientes com DM2 apresentam valores aumentados de fator VII. Esse aumento de fator VII está relacionado à dislipidemia presente nas duas condições. Há uma correlação positiva entre fator VII e triglicérides, e uma das hipóteses é de que parte do fator VII circula no plasma ligado às partículas de VLDL, ricas em triglicérides, o que prolonga a meia vida plasmática do fator VII.<sup>(13,21,36)</sup>

O uso de estatinas (inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase), além de exercer o efeito direto sobre os lípidos, também reduz os níveis plasmáticos de fator VII regulando a coagulação.<sup>(37)</sup>

O complexo fator VIII/FVW também encontra-se aumentado nos indivíduos com resistência à insulina e DM2. Esse aumento pode estar relacionado à presença de disfunção endotelial e/ou processo inflamatório, uma vez que o FVW é uma proteína de fase aguda e é armazenado sob a forma de multímeros nas células endoteliais.<sup>(13,14,21)</sup>

Cerca de 95% do fator VIII circula no plasma ligado ao

FVW e 5% circulam na forma livre.<sup>(38)</sup> Os níveis plasmáticos de FVW se devem principalmente à secreção das células endoteliais e aumentam nos quadros de inflamação em resposta ao fator de necrose tumoral (TNF). O fator VIII também aumenta nos estados inflamatórios, porém, acredita-se que seja provavelmente em decorrência do aumento do FVW, sua proteína carreadora, uma vez que a síntese de fator VIII não é alterada pela inflamação.<sup>(21)</sup> Modelos matemáticos estimam que a meia vida do fator VIII aumenta de 37 minutos para 24,5 horas quando se encontra ligado ao FVW.<sup>(21)</sup> A média fisiológica da meia vida do fator VIII infundido intravenoso é de aproximadamente 12 horas, podendo ser influenciada pelos níveis de FVW, grupo sanguíneo, idade, modificações na estrutura do fator VIII e polimorfismo no gene do receptor de alfa2macroglobulina (CD91).<sup>(38,39)</sup>

O aumento dos níveis plasmáticos de fator VIII é considerado um fator de risco independente para o tromboembolismo.<sup>(40)</sup>

O fibrinogênio se encontra aumentado nos pacientes diabéticos e também é uma proteína de fase aguda.<sup>(14,21,24,41)</sup> O aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogênio também é considerado um fator de risco independente para a doença cardiovascular.<sup>(36)</sup>

Sabe-se que o tratamento com insulina não altera os níveis de fibrinogênio; entretanto, a terapia com metformina resulta em significativa redução dos níveis de fibrinogênio nos pacientes com DM2.<sup>(13)</sup>

Outro efeito direto da hiperglicemia sobre o sistema hemostático é observado na molécula de fibrinogênio. O fibrinogênio glicado resulta na formação de um coágulo de fibrina mais denso, com fibras mais finas e resistentes à fibrinólise. A fibrina glicada liga menos ao ativador do plasminogênio tipo tecidual (t-PA) e ao plasminogênio, gera menos plasmina e aumenta a ligação da alfa2-antiplasmina.<sup>(8,13)</sup>

Marcadores de hipercoagulabilidade, como o fragmento 1+2 da protrombina (F1+2), complexo trombina-antitrombina (TAT) e fibrinopeptídeo A (FPA) também se encontram aumentados em pacientes com diabetes que apresentam comorbidades como hipertensão, doença cerebrovascular, microalbuminúria, entre outras condições, independente de índices glicêmicos bem controlados.<sup>(3,8)</sup>

### Alterações dos anticoagulantes naturais no diabetes

Um ponto importante no processo hemostático é a regulação da coagulação sanguínea exercida por mecanismos denominados anticoagulantes naturais. Existem dois grandes grupos: 1) inibidores de serinoproteases [antitrombina – AT, cofator II da heparina, inibidor da via do fator tecidual – TFPI] e 2) inibidores de cofatores ativados [proteínas C e S – PC e PS]. Esses mecanismos permitem

que a formação de fibrina se limite à área onde há lesão endotelial.<sup>(42)</sup>

As deficiências de PC, PS e AT são consideradas fatores de risco para eventos trombóticos,<sup>(40)</sup> isto porque níveis plasmáticos reduzidos comprometem a eficiência dos mecanismos de anticoagulação natural. Villanueva e Allen demonstraram que a hiperglicemia promove uma redução da atividade biológica da AT em indivíduos diabéticos, mas que a concentração do antígeno permanece normal ou aumentada. Especula-se que a glicação não enzimática da proteína proporcione modificações estruturais que conduzam à disfunção.<sup>(43,44)</sup> Pacientes com diabetes e obesidade apresentam redução dos níveis de AT, fato que favorece o estado pró-trombótico.<sup>(45)</sup> Entretanto, outros estudos apresentam níveis aumentados de AT nos pacientes diabéticos com retinopatia, com baixo controle glicêmico e em negros.<sup>(8)</sup>

Para o TFPI também já foi descrito o seu aumento em pacientes diabéticos com nefropatia.<sup>(8)</sup>

Os níveis plasmáticos de PC, antigênico e funcional, apresentam-se elevados nos pacientes diabéticos<sup>(46)</sup> e sabe-se que esse aumento não é decorrente de processo inflamatório, uma vez que PC não é uma proteína de fase aguda.<sup>(47)</sup> O uso de estatinas também contribui na via da PC, aumentando a expressão de TM sobre o endotélio e, consequentemente, aumentando a ativação da PC, o que resulta em um potencial efeito antitrombótico *in vivo*.<sup>(37)</sup>

Os valores de PC podem ser afetados por covariáveis como idade (indivíduos idosos apresentam valores de PC mais elevados do que jovens), gravidez, período pós-menopausa, uso de terapia de reposição hormonal em mulheres e uso de anticoncepcionais orais que também proporcionam aumento dos níveis de PC.<sup>(48)</sup>

Deficiências quantitativas e qualitativas de PC, PS e AT são fatores de risco bem estabelecidos para o tromboembolismo venoso; porém, níveis aumentados não proporcionam redução do risco de desenvolvimento de trombose e, até o momento, não apresentam qualquer significância clínica.<sup>(40,48)</sup>

### Alterações do sistema fibrinolítico no diabetes

O coágulo é uma estrutura programada para ser temporária. Após a reconstituição do endotélio, o coágulo de fibrina é degradado pela ação do sistema fibrinolítico. O plasminogênio é convertido em plasmina e essa atua sobre a fibrina levando à formação, em último estágio, do D-dímero (D-Di). O sistema fibrinolítico também é regulado por ativadores e inibidores.<sup>(49)</sup>

O sistema fibrinolítico pode ser inibido em dois alvos distintos. O inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) inibe os ativadores do plasminogênio tipo tecidual e tipo uroquinase (t-PA e u-PA), reduzindo a geração de plasmina. Já outros inibidores atuam diretamente sobre a



plasmina, inibindo a sua ação catalítica, como a alfa2-antiplasmina.<sup>(50)</sup>

O PAI-1 é sintetizado por várias fontes, como as células endoteliais, tecido adiposo e hepático. Grandes quantidades de PAI-1 são armazenadas nas plaquetas e proporcionam a formação de coágulos ricos em plaquetas resistentes à fibrinólise. Várias citocinas inflamatórias, como interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF), estimulam a síntese endotelial de PAI-1 bem como fatores de crescimento e hormônios (estrógeno, trombina e insulina).<sup>(51)</sup>

Os níveis de PAI-1 aumentam com o avanço da idade, apresentando nível médio de 50 a 60 ng/mL, e variam desde níveis indetectáveis até valores superiores a 200 ng/mL. Esse fato se justifica porque há uma variação circadiana na qual se observam níveis mais elevados na parte da manhã. Essa variação pode ter influência direta sobre o pico de incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM).<sup>(51)</sup>

A hiperglicemia atua sobre o sistema fibrinolítico estimulando a produção de PAI-1. Tal condição favorece a permanência do coágulo de fibrina e, conseqüentemente, o desenvolvimento de trombos.<sup>(24,49,52)</sup>

Alguns estudos mostram que níveis elevados de PAI-1 são também um fator de risco independente para o desenvolvimento do DM2 em indivíduos saudáveis, isto é, o aumento de PAI-1 precede o desenvolvimento do DM2.<sup>(13)</sup> Níveis aumentados de PAI-1 estão associados aos componentes da síndrome de resistência à insulina, tais como IMC aumentado, hipertensão, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia em indivíduos saudáveis com resistência à insulina, em pacientes com DM2 e em pacientes com doença cardiovascular.<sup>(25,36)</sup> Estudos intervencionais mostraram que a perda de peso, exercícios físicos e o uso de metformina ocasionam redução dos níveis de PAI-1.<sup>(13)</sup>

O t-PA também se encontra aumentado nos pacientes diabéticos, mas a maior parte de t-PA circula no plasma ligado ao PAI-1. Dessa forma, especula-se que o aumento de t-PA se deve ao aumento de PAI-1. Entretanto, os níveis de PAI-1 superam os níveis de t-PA, impedindo que esse aumento de t-PA possa beneficiar os indivíduos com um potencial maior de geração de plasmina e lise do coágulo de fibrina.<sup>(13)</sup>

Em muitos estudos, os pacientes diabéticos apresentam níveis aumentados de D-Di.<sup>(53,54)</sup> Entretanto, em condições normais, quando se tem um estado de hipercoagulabilidade, conseqüentemente se tem um estado de hiperfibrinólise. Como no paciente diabético tem-se um quadro de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise, a expressão de marcadores como o D-Di pode estar subestimada.<sup>(53)</sup> Além desse fato, deve-se levar em consideração que a fibrina mais rígida, resultante do fibrinogênio glicado, também pode contribuir para os valores relativamente reduzidos, uma vez que essa fibrina é mais difícil de ser degradada.

A utilidade clínica do D-Di está atualmente limitada à exclusão de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolia pulmonar (TEP) com o achado de valores baixos

devido ao valor preditivo negativo (VPN) desse marcador. Entretanto, não podemos desconsiderar os valores aumentados de D-Di que não estão diretamente associados a TVP e TEP.<sup>(54)</sup>

## Considerações finais

Atualmente, muito já se conhece sobre as associações entre diabetes e marcadores hemostáticos. Entretanto, pelo fato do diabetes ser uma doença multifatorial pode-se observar algumas discrepâncias entre os estudos, tornando-se necessário estudos mais detalhados para a elucidação do processo e esclarecimento dos interferentes envolvidos.

É importante lembrar que diabetes não é uma doença que pode ser categorizada apenas como “sim” ou “não”. O grau de comprometimento do organismo, as comorbidades e as medidas terapêuticas adotadas refletem diretamente na progressão da doença e nos resultados dos marcadores laboratoriais avaliados nesses indivíduos.<sup>(6)</sup>

As evidências laboratoriais das alterações hemostáticas nos indivíduos diabéticos suportam a observação clínica de que o diabetes é um estado de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise.

Distúrbios no sistema hemostático podem se apresentar simultaneamente (aumento dos marcadores de lesão endotelial, como o FVW, que promove a adesão plaquetária ao subendotélio, hiperatividade plaquetária, hipercoagulabilidade com o aumento da formação de trombina, níveis elevados de fibrinogênio que participa da formação do agregado plaquetário e do coágulo de fibrina, redução da atividade fibrinolítica – com aumento de PAI-1 – que resulta na permanência do coágulo de fibrina por um maior tempo) e todos os fatores podem contribuir, em maior ou menor grau, para a elevada incidência de eventos trombóticos nos indivíduos diabéticos.<sup>(36)</sup>

A combinação de lesões endoteliais, alterações na reatividade das plaquetas, aumento dos fatores da coagulação, mudanças na estrutura da fibrina e redução da fibrinólise favorecem o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e aumentam o risco trombótico.<sup>(13)</sup>

Uma grande limitação metodológica dos estudos transversais é que esses estudos demonstram somente as associações entre as variáveis medidas e não são capazes de demonstrar relações causais. Estudos de pesquisa básica são necessários para se investigarem os mecanismos envolvidos no desenvolvimento das alterações proporcionadas pela hiperglicemia, pela hipertensão, pela dislipidemia e pelas interações entre as diversas condições associadas ao diabetes.

Devido a essa condição clínica, o diabetes é considerado um importante fator de risco para trombose, caracterizando-se por um estado de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise. Marcadores de hipercoagulabilidade, tais como fibrinopeptídeo A (FPA), fragmento 1+2 da protrombina

(F1+2), complexo trombina-antitrombina (TAT), fibrinogênio, fator de von Willebrand solúvel (FVW), trombosmodulina solúvel (TM), D-dímero (D-Di), inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), entre outros, podem se encontrar elevados, fato que evidencia uma hiperativação do sistema hemostático indicando um favorecimento à formação de fibrina.<sup>(3,8,14,18,20)</sup>

É importante ressaltar que ainda não estão bem estabelecidas as estratégias de intervenção clínica e/ou medicamentosa frente aos resultados alterados do sistema hemostático da mesma forma que são abordados a dislipidemia e os processos inflamatórios.

### Abstract

*Diabetes has acquired an epidemic character due to the large increase in the number of individuals affected over recent decades. Diabetes-related mortality is associated with thrombotic events, especially cardiovascular. In general, patients with diabetes present symptoms of hypercoagulability and hypofibrinolysis. However, the mechanisms that trigger hemostatic abnormalities in diabetic patients are not clear. The aim of this paper was to address the most frequent changes of the hemostatic system in diabetic patients described in the literature. Diabetics have abnormalities of the endothelium, platelets, clotting factors, natural anticoagulants and the fibrinolytic system; all these changes are directly and/or indirectly caused by hyperglycemia. Thus, analytes such as von Willebrand factor, factor VIII, fibrinogen and D-dimer are markers that should be interpreted differently in diabetic patients. Laboratory evidence of hemostatic abnormalities in diabetic patients supports clinical observations that diabetes is a state of hypercoagulability and hypofibrinolysis. Strategies for clinical intervention and medications are not well established considering the results of the hemostatic markers.*

**Keywords:** *Diabetes melito, Type 2; Hemostasis; Thrombophilia; Fibrinolysis*

### Referências

- Cheng D. Prevalence, predisposition and prevention of type II diabetes. *Nutr Metab (Lond)*. 2005;2:29.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414(6865):782-7.
- Yamada T, Sato A, Nishimori T, Mitsuhashi T, Terao 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.
- Nazimek-Siewniak B, Moczulski D, Grzeszczak W. Risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: results of longitudinal study design. *J Diabetes Complications*. 2002;16(4):271-6.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
- Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Mutinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S54-64.
- Bennett PH, Lee ET, Lu M, Keen H, Fuller JH. Increased urinary albumin excretion and its associations in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S37-45.
- Carr ME. Diabetes melito: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001;15(1):44-54.
- Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001;37(4):1053-9. Erratum in: *Hypertension* 2001;37(5):1350. Comment in: *Hypertension*. 2001;38(3):E11.
- Mykkanen L. Prevention of coronary heart disease in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl*. 2000;(113):40-5. Review
- Sumpio BE, Riley JT, Dardik A. Cells in focus: endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002;34(12):1508-12.
- van Hinsberg VW. The endothelium: vascular control of haemostasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;95(2):198-201.
- Grant PJ. Diabetes melito as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007;262(2):157-72.
- Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA*. 2000;283(2):221-8.
- Takeuchi M, Yanase Y, Matsuura N, Yamagishi Si S, Kameda Y, Bucala R, et al. Immunological detection of a novel advanced glycation end-product. *Mol Med*. 2001;7(11):783-91.
- Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1055-9.
- Tooke JE. Microvascular function in human diabetes. A physiological perspective. *Diabetes*. 1995;44(7):721-6. Review.
- Aso Y, Fujiwara Y, Tayama K, Takebayashi K, Inukai T, Takemura Y. Relationship between soluble thrombomodulin in plasma and coagulation or fibrinolysis in type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*. 2000;301(1-2):135-45.
- Weiler H, Isermann BH. Thrombomodulin. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1515-24. Review.
- Hirano T, Ookubo K, Kashiwazaki K, Tajima H, Yoshino G, Adachi M. Vascular endothelial markers, von Willebrand factor and thrombomodulin index, are specifically elevated in type 2 diabetic patients with nephropathy: comparison of primary renal disease. *Clin Chim Acta*. 2000;299(1-2):65-75.
- Duncan BB, Schmidt MI, Offenbacher S, Wu KK, Savage PJ, Heiss G. Factor VIII and other hemostasis variables are related to incident diabetes in adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 1999;22(5):767-72.
- Blann AD, Lip GY. The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and clinical implications. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9(4):297-306.
- Reininger AJ. VWF attributes—impact on thrombus formation. *Thromb Res*. 2008;122 Suppl 4:S9-13.
- Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care*. 1999;22 Suppl 3:C25-30.
- Meigs JB, O'donnell CJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2006;55(2):530-7.
- Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M, Chiesura-Corona M, Brocco E, Carraro A, et al. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia*. 1998;41(2):233-6.

27. Steen VM, Holmsen H. Current aspects on human platelet activation and responses. *Eur J Haematol.* 1987;38(5):383-99.
28. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(2):133-46.
29. Warkentin TE, Kelton JG. Platelet life cycle: quantitative disorders. In: Lux SE, Stossel TP, Handin RI. *Blood: principles and practice of Hematology.* 2° ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2003. Chapter 33. p. 983-1048.
30. Ouviaña SM, La Greca RD, Zanaro NL, Palmer L, Sassetti B. Endothelial dysfunction, nitric oxide and platelet activation in hypertensive and diabetic type II patients. *Thromb Res.* 2001; 102(2):107-14.
31. Keating FK, Sobel BE, Schneider DJ. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2003;92(11):1362-5.
32. Winocour PD. Platelets, vascular disease, and diabetes mellitus. *Can J Physiol Pharmacol.* 1994;72(3):295-303. Review.
33. Kühne T, Hornstein A, Semple J, Chang W, Blanchette V, Freedman J. Flow cytometric evaluation of platelet activation in blood collected into EDTA vs. Diatube-H, a sodium citrate solution supplemented with theophylline, adenosine, and dipyridamole. *Am J Hematol.* 1995;50(1):40-5. Comment in: *Am J Hematol.* 1997;54(4):343-4.
34. Lind SE, Marks PW, Ewenstein BM. Hemostatic system. In: Lux SE, Stossel TP, Handin RI. *Blood: principles and practice of Hematology.* 2° ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2003. Chapter 31. p. 959-982.
35. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med.* 1992;326(12):800-6.
36. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med.* 1996;28(4):371-80.
37. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(2):287-94.
38. Lillicrap D. Extending half-life in coagulation factors: where do we stand? *Thromb Res.* 2008;122 Suppl 4:S2-8.
39. White GC, Gilbert GE. Coagulation factors and VIII: normal function and clinical disorders. In: Lux SE, Stossel TP, Handin RI. *Blood: principles and practice of Hematology.* 2° ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2003. Chapter 38. p. 1195-1224.
40. Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chem.* 2001;47(9):1597-606.
41. Weisel JW, Grant PJ. Biology and disorders of fibrinogen and factor XIII. In: Lux SE, Stossel TP, Handin RI. *Blood: principles and practice of Hematology.* 2° ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2003. Chapter 39. p. 1225-1248.
42. Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med.* 2005;257(3):209-23.
43. Villanueva GB, Allen N. Demonstration of altered antithrombin III activity due to nonenzymatic glycosylation at glucose concentration expected to be encountered in severely diabetic patients. *Diabetes.* 1988;37(8):1103-7.
44. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, Stante A, Dello Russo P, et al. Induced hyperglycemia alters antithrombin III activity but not its plasma concentration in healthy normal subjects. *Diabetes.* 1987;36(3):320-3.
45. Kozek E, Katra B, Malecki M, Sieradzki J. Visceral obesity and hemostatic profile in patients with type 2 diabetes: the effect of gender and metabolic compensation. *Rev Diabet Stud.* 2004;1 (3):122-8.
46. Gabazza EC, Takeya H, Deguchi H, Sumida Y, Taguchi O, Murata K, et al. Protein C activation in NIDDM patients. *Diabetologia.* 1996;39(12):1455-61.
47. Viganò S, Mannucci PM, D'Angelo A, Gelfi C, Gensini GF, Rostagno C, et al. Protein C antigen is not an acute phase reactant and is often high in ischemic heart disease and diabetes. *Thromb Haemost.* 1984;52(3):263-6.
48. Kottke-Marchant K, Comp P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126(11):1337-48.
49. Lijnert RG, Collen D. Fibrinolytic system and its disorders. In: Lux SE, Stossel TP, Handin RI. *Blood: principles and practice of Hematology.* 2° ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2003. Chapter 40. p. 1249-1274.
50. Rijk DC. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors: biochemical aspects. *Baillieres Clin Haematol.* 1995;8(2):291-312.
51. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1879-83.
52. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(22):12222-6.
53. Wakabayashi I, Masuda H. Association of D-dimer with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;27(1):29-35.
54. Nwose EU, Richards RS, Jelinek HF, Kerr PG. D-dimer identifies stages in the progression of diabetes mellitus from family history of diabetes to cardiovascular complications. *Pathology.* 2007; 39(2):252-7.