

La concentración de fibrinógeno se correlaciona con el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Fibrinogen concentration correlates with glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus

Pablo Aguirre-Villegas^{1,2}  y Adriana Pedreáñez³ 

¹Hospital Provincial General Docente Riobamba, Servicio de Laboratorio Clínico. Riobamba, Ecuador.

²Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, División de Estudios para Graduados, Doctorado en Ciencias de la Salud. Maracaibo, Venezuela.

³Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis. Maracaibo, Venezuela.

Correspondencia: MgSc. Adriana Pedreáñez, PhD. Apartado postal 23. Maracaibo 4001-A. Zulia, Venezuela. Correo electrónico: piaguirrevillegas@gmail.com

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de morbimortalidad en los pacientes diabéticos y la elevación en la concentración de fibrinógeno está descrita como un factor de riesgo importante. **Objetivo:** Determinar la concentración plasmática de fibrinógeno y su asociación con los niveles de hemoglobina glicada (HbA1c) en pacientes con DM2. **Materiales y métodos:** Se realizó una investigación de tipo observacional, no experimental, correlacional de corte transversal, entre noviembre del año 2023 y agosto del año 2024. Se seleccionaron 120 participantes de ambos sexos diagnosticados con DM2 que acudieron a la consulta de Medicina Interna del Hospital Provincial General Docente Riobamba, Ecuador (90 pacientes con DM2 y 30 controles). Los sujetos con diagnóstico de DM2 se dividieron en tres grupos según sus niveles de HbA1c: Grupo 1 (HbA1c <6,5 %), Grupo 2 (≥ 6,5 % <10,0 %) y Grupo 3 (HbA1c ≥ 10,0 %). Se evaluaron los niveles glucemia, perfil lipídico y fibrinógeno plasmático. **Resultados:** Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con DM2 y los controles en cuanto a la edad, el IMC, la concentración sérica de glucosa y triacilglicéridos (p<0.05). Los pacientes con DM2 mostraron niveles plasmáticos medios de fibrinógeno superiores

a los controles ($P < 0,001$). Se observó una correlación positiva significativa entre el fibrinógeno y la HbA1c ($r=0,8380$, $p < 0,0001$). **Conclusión:** La correlación observada entre la concentración de fibrinógeno y los niveles de HbA1c en los sujetos con DM2 evaluados en esta investigación, conjuntamente con el incremento en la concentración de triacilglicéridos, respalda el valor de estos marcadores para la predicción temprana de las principales complicaciones observadas en la diabetes como son la disfunción vascular, el desarrollo de aterosclerosis y el consecuente daño cardiovascular.

Palabras clave: fibrinógeno; hemoglobina glicada; diabetes tipo 2; riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality in diabetic patients and elevated fibrinogen concentration has been described as an important risk factor.

Objective: to determine the plasma concentration of fibrinogen and its association with glycated hemoglobin (HbA1c) levels in patients with DM2. **Materials and methods:**

An observational, non-experimental, correlational, cross-sectional, cross-sectional research was conducted between November 2023 and August 2024. We selected 120 participants of both sexes diagnosed with DM2 who attended the Internal Medicine office of the Hospital Provincial General Docente Riobamba, Ecuador (90 patients with DM2 and 30 controls). Subjects with a diagnosis of DM2 were divided into three groups according to their HbA1c levels: group 1 (HbA1c < 6.5 %), group 2 (≥ 6.5 % < 10.0 %), and group 3 (HbA1c ≥ 10.0 %). Blood glucose levels, lipid profile, and plasma fibrinogen were evaluated. **Results:** Statistically significant differences were observed between subjects with DM2 and controls regarding age, BMI, serum glucose concentration, and triacylglycerides ($p < 0.05$). Patients with DM2 showed higher mean plasma levels of fibrinogen than controls ($P < 0.001$). A significant positive correlation was observed between fibrinogen and HbA1c ($r=0.8380$, $P < 0.0001$). **Conclusion:** The correlation observed between fibrinogen concentration and HbA1c levels in the subjects with DM2 evaluated in this investigation, together with the increase in triacylglyceride concentration, supports the value of these markers for the early prediction of the main complications observed in diabetes, such as vascular dysfunction, the development of atherosclerosis and consequent cardiovascular damage.

Keywords: Fibrinogen; glycated hemoglobin; type 2 diabetes; cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) continúa siendo una de las principales causas de muerte y discapacidad a nivel mundial, impactando significativamente en la mortalidad total y, en particular, en las enfermedades cardiovasculares (ECV) (GBD 2019 Diabetes Mortality

Collaborators, 2022). La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma más prevalente de esta enfermedad, representando entre el 90 % y el 95 % de los diagnósticos. Esta variante incluye a aquellos individuos que presentan resistencia a la insulina y, en general, una deficiencia relativa de esta hormona, más que absoluta (American Diabetes Association, 2021).

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes diabéticos, en los que se han descrito alteraciones en la estructura y función miocárdica (Pedrañez, *et al.*, 2022).

La ECV, que comprende la enfermedad cardíaca coronaria (ECC), la insuficiencia cardíaca (IC), el accidente cerebrovascular y la hipertensión arterial, sigue siendo la principal causa de mortalidad en todo el mundo (Liberale, *et al.*, 2022). La tasa de ECV en adultos con diabetes es de dos a tres veces superior cuando se compara con la de sujetos sin diabetes, constituyéndose en la principal causa de muerte en adultos diabéticos (Wan, *et al.*, 2020). Siendo la inflamación sistémica crónica de bajo grado un factor crítico asociado con el desarrollo de ECV (Henning, 2018). Al respecto, se ha descrito que la DM2 es fundamentalmente una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado, como lo demuestra el incremento sérico de factores inflamatorios como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral (TNF) y la proteína C reactiva (PCR) en sujetos con esta enfermedad (Rohm, *et al.*, 2022).

En la diabetes no controlada, la hiperglucemia crónica activa mecanismos inflamatorios y está implicada en el aumento de la concentración plasmática de fibrinógeno (Kotbi, *et al.*, 2016; Abdul Razak & Sultan, 2019) el cual se constituye en un factor de riesgo para la ECV (Ten Cate & Meade, 2014; Kotbi, *et al.*, 2016). Además, se ha comprobado que un estricto control de la glucemia reduce el riesgo de aparición enfermedades cardiovasculares en sujetos diabéticos (Wong & Sattar, 2023).

La hiperglucemia promueve la producción de la hemoglobina glicada (HbA1c) constituyéndose en el principal biomarcador utilizado para evaluar el control glucémico a largo plazo en personas con DM. Su producción depende de la interacción entre la concentración de glucosa en sangre y la molécula de hemoglobina. Dado que la vida media de los eritrocitos es de aproximadamente 120 días, la HbA1c proporciona información retrospectiva sobre el control glucémico durante dos a tres meses previos a su medición (Aguirre-Villegas & Pedrañez, 2024).

Estudios previos han informado que la elevación de los niveles de HbA1c son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular en sujetos con diabetes (Mitsios, *et al.*, 2018). A pesar de ello, se ha investigado poco sobre la relación entre el fibrinógeno plasmático y la HbA1c en la DM2. En particular, en Latinoamérica no hay informes de este tipo en pacientes con esta enfermedad. Comprender los mecanismos detrás de las alteraciones inflamatorias en enfermedades crónicas como la DM2 es esencial para poder estratificar el riesgo, intervenir de manera temprana y buscar

nuevos objetivos terapéuticos. Por lo tanto, los resultados de esta investigación ayudarán a esclarecer si existe una correlación entre los niveles de HbA1c y el estado inflamatorio en pacientes con DM2. Esto permitiría considerar la HbA1c no solo como una medida confiable para evaluar el control glucémico retrospectivamente, sino también como un biomarcador asociado al estado inflamatorio y, en consecuencia, al riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con esta enfermedad.

La identificación de marcadores bioquímicos de fácil acceso que puedan ayudar a prevenir o retrasar la mortalidad por DM es de suma importancia. Por lo antes expuesto el objetivo de esta investigación es determinar la concentración plasmática de fibrinógeno y su asociación con los niveles de hemoglobina glicada (HbA1c) en pacientes con DM2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó una investigación de tipo observacional, no experimental, correlacional de corte transversal. Mediante muestreo no probabilístico se estableció una muestra de tipo censal lo cual significa que la totalidad de sujetos (unidades de información) recolectadas entre los meses de noviembre del año 2023 y agosto del año 2024, han sido considerados en este estudio (Thygesen, & Ersbøll, 2014).

Sujetos

De un total de 325 sujetos que acudieron a la consulta de Medicina Interna del Hospital Provincial General Docente Riobamba, Ecuador se seleccionaron, finalmente, 120 participantes de ambos sexos que cumplían con los criterios establecidos para este estudio: diagnosticados con DM2, con un mínimo de dos años de evolución. Participantes que se dividieron en dos grupos (90 pacientes con DM2 y 30 controles). Todos los sujetos con diagnóstico de DM2 se dividieron en tres grupos según sus niveles de HbA1c: Grupo 1 (sujetos con buen control glucémico, HbA1c <6,5 %), Grupo 2 (sujetos con mal control glucémico, $\geq 6,5\%$ <10,0 %) y Grupo 3 (sujetos con el peor control glucémico, HbA1c $\geq 10,0\%$). Las edades de los participantes estuvieron comprendidas entre los 35 y 65 años.

Con el objeto de establecer si existe una asociación entre la hiperglucemia crónica valorada mediante la determinación de HbA1c y el estado inflamatorio y procoagulante de los pacientes con DM2 se excluyeron del estudio: a) sujetos menores de 18 años y mayores de 75 años; b) pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y con cualquier patología que comprometa el estado metabólico e inflamatorio de los pacientes como por ejemplo patologías tiroideas diagnosticadas, procesos infecciosos, embarazadas, así como también pacientes con enfermedades renales, hepáticas o con algún trastorno autoinmune; c) pacientes

con antecedentes de uso de esteroides; d) debido a que las concentraciones de hemoglobina juegan un papel determinante en la calidad de los resultados de la determinación de HbA1c, los sujetos con anemia también fueron excluidos.

Se registró la historia clínica y se hizo un examen físico a cada participante del estudio, donde se midió el peso y la talla para calcular el índice de masa corporal (IMC = peso/talla²). Luego, se realizó la toma de muestras sanguíneas seguida de un ayuno de entre 8 y 12 horas, con el objeto de determinar los parámetros bioquímicos.

Para cada participante, se determinó la concentración de glucemia, colesterol total, triacilglicéridos, HDL colesterol y LDL colesterol, mediante los protocolos bioquímicos adecuados en el equipo automatizado Cobas C501 (Laboratorios Roche Diagnostics; USA).

Determinación de fibrinógeno plasmático

En un tubo de ensayo con citrato de sodio, se recolectaron 3 mililitros de sangre venosa de cada participante del estudio. El plasma obtenido luego de centrifugación a 4° C de las muestras anticoaguladas se utilizó para determinar la concentración de fibrinógeno mediante el método de Clauss (Clauss, 1957).

Determinación de HbA1c

El nivel de HbA1c se analizó en un sistema de inmunoensayo de inhibición turbidimétrica (Tina-quant® HbA1c Gen. 3) en el sistema Cobas c501, para la determinación *in vitro* de hemoglobina A1c en sangre total o hemolizada (Laboratorios ROCHE). Certificado IFCC (trazable al método de referencia IFCC), certificado NGSP (rastreado al estudio DCCT) y aprobado por la FDA con afirmación de diagnóstico (Gifford, *et al.*, 2019).

Consideraciones éticas

Los sujetos seleccionados se incluyeron en esta investigación tras la firma de un consentimiento informado. El protocolo del estudio siguió las pautas éticas dadas en la Declaración de Helsinki actualizada en el año 2020 (Shrestha, & Dunn, 2020). Todo el procedimiento fue aprobado por la dirección de investigación del Hospital Provincial General Docente Riobamba y por el Comité de Bioética del Doctorado de Ciencias de la salud de la Universidad del Zulia, Venezuela.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software GraphPad Prima 8.0. Los datos se expresaron como media ± desviación estándar (DE). Para analizar las diferencias en las

variables estudiadas en los diferentes grupos de pacientes con DM2, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) de una vía con post-prueba de Bonferroni's para establecer comparaciones intergrupales. La correlación fue analizada mediante el test de correlación de Pearson. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Las características basales y bioquímicas de los sujetos estudiados se muestran en la tabla 1. Se observaron diferentes estadísticamente significativas entre los sujetos con DM2 y los controles en cuanto a la edad, el IMC y a la concentración sérica de glucosa y triacilglicéridos.

Tabla 1.
Características basales y bioquímicas de la población estudiada

Parámetros	Controles	Grupo 1 HbA1c < 6,5%	Grupo 2 HbA1c ≥ 6,5% <10,0%	Grupo 3 HbA1c ≥ 10,0%	Valor de <i>p</i>
Numero	30	30	30	30	–
Edad (años)	41 ± 6	55 ± 10,9*	56 ± 11,3*	56 ± 12,8*	0.007
Hombre/mujer (%)	16/14	14/16	17/13	15/15	0.702
Glucemia (mg/dl)	97.4 ± 3.2	120.3 ± 11.2*	177.9 ± 11.3*	264.4 ± 47 ^{ab}	<0.05
IMC (kg/m) ²	25.6 ± 3.9	27.2 ± 2.1*	26.2 ± 4.3*	28.2 ± 3.3*	0.004
Triglicéridos (mg/dl)	109.74 ± 35	141.6 ± 62*	155.8 ± 70*	170 ± 59 ^{ab}	0.032
Colesterol total (mg/dl)	148.1 ± 38	150.8 ± 40	152.4 ± 35	156.9 ± 45	0.679
HDL-c (mg/dl)	44.46 ± 4.8	45.6 ± 6.2	44.9 ± 3.9	43.9 ± 3.2	0.184
LDL-c (mg/dl)	91.8 ± 4.3	92.48 ± 9.5	95.4 ± 2.3	93.1 ± 3.4	0.487

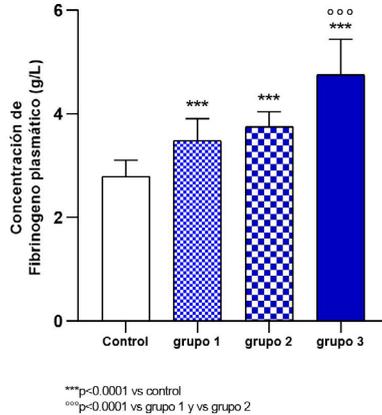
Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. El análisis estadístico se realizó utilizando el análisis de varianza (ANOVA). IMC: índice de masa corporal; HDL-c: lipoproteína de alta densidad; LDL-c: lipoproteína de baja densidad. * $p < 0.05$ versus control; ^a $p < 0.05$ versus grupo 1; ^b $p < 0.05$ versus grupo 2.

Fibrinógeno plasmático

Los pacientes con DM2 mostraron niveles plasmáticos de fibrinógeno más elevados que los controles ($P < 0,001$). Los grupos de pacientes diabéticos con mayor nivel de HbA1c presentaron mayor concentración de fibrinógeno como se ilustra en la figura 1.

Figura 1.

Concentraciones plasmáticas de fibrinógeno en los diferentes grupos estudiados. Análisis de varianza (ANOVA). (n=30 sujetos por grupo).

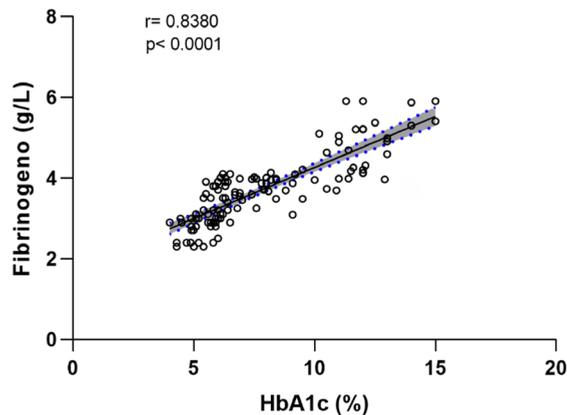


Análisis de correlación

Tomando en cuenta que se encontró una diferencia altamente significativa en el nivel plasmático de fibrinógeno en los pacientes con DM2, se realizaron estudios de correlación con el objeto de evaluar si existía una asociación entre este marcador bioquímico y los niveles de HbA1c. Observándose una correlación positiva significativa entre ambas variables, lo cual sugiere una posible conexión entre el control glucémico deficiente y el estado inflamatorio, según se desprende de la figura 2.

Figura 2.

Correlación positiva entre los niveles de HbA1c y el contenido plasmático de fibrinógeno en los pacientes con DM2. Correlación de Pearson.



DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación se cuantificó la concentración plasmática de fibrinógeno con el objeto de establecer si existe una correlación entre este parámetro y los niveles de HbA1c en sujetos con DM2.

El fibrinógeno es una es una glicoproteína de 340 kilodaltons sintetizada en el hígado, la cual posee una vida media de aproximadamente 4 días (Litvinov, *et al.*, 2021). Tras la activación de la vía de la coagulación por acción de la trombina es convertida en un monómero insoluble de fibrina que, posteriormente, se une a moléculas vecinas mediante agregación lateral, formando así el eje central del coágulo sanguíneo (Ząbczyk, *et al.*, 2023).

Estudios previos han descrito una elevación en la concentración sanguínea de fibrinógeno en pacientes con DM2 y su asociación con el desarrollo de complicaciones macrovasculares y microvasculares (Karim, *et al.*, 2022; Wang, *et al.*, 2022; Hamidullah, *et al.*, 2024; Khanam, *et al.*, 2024.) Los niveles elevados de fibrinógeno observados durante la diabetes indican una mayor producción hepática, posiblemente por la acción de citocinas proinflamatorias (de Oliveira, *et al.*, 2021). El fibrinógeno ha sido descrito como un marcador bioquímico de inflamación y posee un papel importante tanto en las vías inflamatorias agudas como en los procesos reparadores que afectan la remodelación y reparación de los tejidos (Luyendyk, *et al.*, 2019; Tene, *et al.*, 2021).

En este estudio, el promedio de la concentración de fibrinógeno en los pacientes con DM2 fue significativamente superior a la de los sujetos sanos y dicha elevación se asoció con el incremento de la HbA1c. Al respecto, se sabe que la hiperglucemia *in vivo* en pacientes diabéticos mal controlados provoca la glicación no enzimática del fibrinógeno. Siendo esta de 2-3 veces mayor en la DM2 que en los individuos no diabéticos (Pieters, *et al.*, 2007). Los niveles elevados de fibrinógeno y el daño producto de la glicación no enzimática sufrido por el mismo se encuentran entre los factores responsables del riesgo de ECV mediado por la aterosclerosis en pacientes diabéticos (Pieters, *et al.*, 2007; Domingueti, *et al.*, 2016). El daño estructural y funcional sufrido por el fibrinógeno debido a la hiperglucemia contribuye a la formación de un coágulo rígido y denso con fibras de fibrina más finas y menos poros (Perween, *et al.*, 2019). Estos coágulos son cada vez más resistentes a la fibrinólisis y se asocian a un mayor riesgo cardiovascular (Daugaard, *et al.*, 2024).

Por otra parte, el control glucémico influye en la supervivencia del fibrinógeno en la circulación, la cual se reduce durante la hiperglucemia y se normaliza durante la euglucemia (Di Pino & DeFronz, 2019). Esto es debido a que el fibrinógeno glicado por lo general reside extravascularmente, mientras que el no glicado se distribuye intravascularmente. La acumulación extravascular (principalmente en las células endoteliales) de productos finales de glicación avanzada de fibrinógeno (Fib-AGE; por sus siglas en inglés) da como resultado su unión a receptores específicos, llamados receptores para AGE (RAGE; por sus siglas en inglés),

estableciendo así un eje de activación AGE-RAGE (Perween, *et al.*, 2019). Este eje desencadena una cascada de señalización que, a su vez, promueve la aterosclerosis a través de la activación de las vías bioquímicas proinflamatorias que incluyen la participación de JNK, PI3K, p38, NF- κ B y AMPc. Por lo tanto, la mayor captación de fibrinógeno glicado en las paredes vasculares podría contribuir a la progresión de la aterosclerosis en pacientes diabéticos (Singh, *et al.*, 2014).

Estudios previos indican que el aumento del contenido de fibrinógeno afecta la microcirculación, debido a que se produce un incremento en la viscosidad sanguínea, la producción de trombos plaquetarios y la agregación de eritrocitos, lo cual altera y compromete la integridad de la pared endotelial. Estos cambios conducen a la disfunción vascular y exacerban las complicaciones microcirculatorias durante las enfermedades cardiovasculares (Folsom, *et al.*, 1997; Saito, *et al.*, 2000; Lominadze, *et al.*, 2010; Sulimai, & Lominadze, 2021).

La activación del sistema hemostático desempeña un papel crucial en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares, especialmente en la aterosclerosis. En este contexto, el fibrinógeno glicado posee una mayor actividad procoagulante que el fibrinógeno no glicado (Robinson, *et al.*, 1991), y se ha informado que la resistencia a la fibrinólisis aumenta con un aumento en la glicación del fibrinógeno (de Vries, *et al.*, 2020).

Se ha documentado de manera clara la participación del fibrinógeno en el desarrollo y sostenimiento de las placas ateromatosas (Cerit, 2017). El fibrinógeno puede facilitar el desarrollo de aterosclerosis y trombosis a través de varios mecanismos potenciales (Sulimai *et al.*, 2022). Un aspecto fundamental de estos mecanismos es la inflamación, que desempeña un papel central tanto en la patogenia de la aterosclerosis como en la fisiopatología de la diabetes. En este contexto, el fibrinógeno se considera una proteína de fase aguda, lo que lo convierte en un biomarcador importante de la respuesta inflamatoria (Wolberg, 2023).

En este estudio también se encontró un incremento significativo en la concentración de triacilglicéridos en los pacientes con DM2. Es decir, un perfil lipídico que promueve la formación de ateromas contribuyendo al desarrollo de aterosclerosis. Al respecto, se ha descrito que la formación de lesiones ateroscleróticas se desencadena por una inflamación local en la pared vascular que es inducida por dislipidemia (Viigimaa, *et al.*, 2020; Kane *et al.*, 2021).

Los valores referenciales de fibrinógeno en sangre oscilan entre 2 a 4 g/L. Sin embargo, el incremento en los niveles de fibrinógeno, que sugiere un riesgo considerablemente mayor, en realidad es bastante limitado y se mantiene dentro del rango normal (Litvinov, *et al.*, 2021). Esta situación aclara el por qué los datos epidemiológicos no son aplicables para determinar el riesgo cardiovascular en pacientes individuales durante la práctica clínica cotidiana, con excepción de los casos de elevaciones muy marcadas, las cuales son inusuales.

Reconocemos algunas limitaciones de este estudio, como el pequeño tamaño de la muestra debido al diseño transversal del mismo y la falta de control sobre ciertas variables

como las variaciones en la adherencia del paciente al tratamiento, el cumplimiento de una dieta adecuada o la presencia de otras comorbilidades. Las investigaciones futuras deben centrarse en ensayos multicéntricos más grandes para validar estos hallazgos y explorar factores adicionales que podrían influir en la relación fibrinógeno-HbA1c, incluidas las variables genéticas y de estilo de vida.

CONCLUSIÓN

En la población estudiada, el mal control glucémico se asocia con la hiperfibrinogenemia. En este sentido, es importante destacar que un ambiente protrombótico asociado a la hiperglicemia, la inflamación de bajo grado y la dislipemia son factores clave para el incremento del riesgo cardiovascular en la diabetes. La correlación observada entre la concentración de fibrinógeno y los niveles de HbA1c en los sujetos con DM2 evaluados en esta investigación, respalda el valor de estos marcadores para la predicción temprana de las principales complicaciones observadas en la diabetes como son la disfunción vascular, el desarrollo de aterosclerosis y el consecuente daño cardiovascular.

Agradecimientos: Los autores agradecen especialmente a los pacientes del servicio de Medicina Interna del Hospital Provincial General Docente Riobamba que participaron en esta investigación.

Contribución de los autores: Las distintas fases de la investigación fueron realizadas por los autores, que contribuyeron de igual forma en todo el proceso.

Fuente de financiamiento: Este estudio fue apoyado por el Hospital Provincial General Docente Riobamba. No se recibió financiamiento adicional comercial, público, o de sectores sin fines de lucro.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdul Razak, M. K., & Sultan, A. A. (2019). The importance of measurement of plasma fibrinogen level among patients with type- 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome, 13*(2), 1151–1158. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.049>
- Aguirre-Villegas, P., & Pedrañez, A. (2024). Could glycated hemoglobin be considered a marker of inflammation in patients with diabetes mellitus? *International Journal of Medical and Surgical Sciences, 11*(2), 1–13. <https://doi.org/10.32457/ijmss.v11i2.2619>
- American Diabetes Association (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care, 44*(Suppl 1), S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>.

- Cerit, L. (2017). Fibrinogen and Atherosclerosis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 108(2), 189–190. <https://doi.org/10.5935/abc.20170017>
- Clauss, A. (1957). Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens [Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen]. *Acta Haematol*, 17(4), 237–46. <https://doi: 10.1159/000205234>
- Daugaard, N., Bladbjerg, E. M., Maat, M. P. M., & Münster, A. B. (2024). Effect of Plasma Fibrinogen Levels on the Risk of Stroke in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *TH Open: Companion Journal to Thrombosis and Haemostasis*, 8(1), e72–e80. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777344>
- de Oliveira Dos Santos, A. R., de Oliveira Zanuso, B., Miola, V. F. B., Barbalho, S. M., Santos Bueno, P. C., Flato, U. A. P., Detregiachi, C. R. P., Buchaim, D. V., Buchaim, R. L., Tofano, R. J., Mendes, C. G., Tofano, V. A. C., & Dos Santos Haber, J. F. (2021). Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2639. <https://doi.org/10.3390/ijms22052639>
- de Vries, J. J., Snoek, C. J. M., Rijken, D. C., & de Maat, M. P. M. (2020). Effects of Post-Translational Modifications of Fibrinogen on Clot Formation, Clot Structure, and Fibrinolysis: A Systematic Review. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(3), 554–569. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313626>
- Di Pino, A., & DeFronzo, R. A. (2019). Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocrine Reviews*, 40(6), 1447–1467. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00141>
- Domingueti, C. P., Dusse, L. M., Carvalho, M.d, de Sousa, L. P., Gomes, K. B., & Fernandes, A. P. (2016). Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *Journal of Diabetes and its Complications*, 30(4), 738–745. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018>
- Folsom, A. R., Wu, K. K., Rosamond, W. D., Sharrett, A. R., & Chambless, L. E. (1997). Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 96(4), 1102–1108. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.4.1102>
- GBD 2019 Diabetes Mortality Collaborators (2022). Diabetes mortality and trends before 25 years of age: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 10(3), 177–192. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00349-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00349-1).
- Gifford, J. L., Higgins, T., & Sadrzadeh, S. M. H. (2019). A high-throughput test for diabetes care: An evaluation of the next generation Roche Cobas c 513 hemoglobin

- A1C assay. *Practical Laboratory Medicine*, 17, e00147. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2019.e00147>
- Hamidullah, Ahmad, I., Ashraf, Ali, M., Hussain, M., & Zakirullah (2024). Correlation between plasma fibrinogen levels and microvascular complications in type 2 diabetes. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 74(8), 1441–1448. <https://doi.org/10.47391/JPMA.10403>
- Henning R. J. (2018). Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiology*, 14(6), 491–509. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0045>
- Kane, J. P., Pullinger, C. R., Goldfine, I. D., & Malloy, M. J. (2021). Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Current Opinion in Pharmacology*, 61, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.08.013>
- Karim, F., Akter, Q. S., Khanom, A., Haque, S., & Rashid, M. S. (2022). Estimation of Serum Fibrinogen in Males with Type 2 Diabetes. *Mymensingh Medical Journal: MMJ*, 31(2), 395–399. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35383756/>
- Khanam, A., Alouffi, S., Alyahyawi, A. R., Husain, A., Khan, S., Alharazi, T., Akasha, R., Khan, H., Shahab, U., & Ahmad, S. (2024). Generation of autoantibodies against glycated fibrinogen: Role in diabetic nephropathy and retinopathy. *Analytical Biochemistry*, 685, 115393. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2023.115393>
- Kotbi, S., Mjabber, A., Chadli, A., El Hammiri, A., El Aziz, S., Oukkache, B., Mifdal, H., Nourichafi, N., Kamal, N., Habbal, R., Ghalim, N., Farouqi, A., & Kabine, M. (2016). Correlation between the plasma fibrinogen concentration and coronary heart disease severity in Moroccan patients with type 2 diabetes. *Prospective Study. Annales d'Endocrinologie*, 77(5), 606–614. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.02.004>
- Liberale, L., Badimon, L., Montecucco, F., Lüscher, T. F., Libby, P., & Camici, G. G. (2022). Inflammation, Aging, and Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(8), 837–847. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.017>
- Litvinov, R. I., Pieters, M., de Lange-Loots, Z., & Weisel, J. W. (2021). Fibrinogen and Fibrin. *Sub-cellular Biochemistry*, 96, 471–501. https://doi.org/10.1007/978-3-030-58971-4_15
- Lominadze, D., Dean, W. L., Tyagi, S. C., & Roberts, A. M. (2010). Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 198(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.02037.x>
- Luyendyk, J. P., Schoenecker, J. G., & Flick, M. J. (2019). The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*, 133(6), 511–520. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-818211>

- Mitsios, J. P., Ekinci, E. I., Mitsios, G. P., Churilov, L., & Thijs, V. (2018). Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 7(11), e007858. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007858>
- Pedreanez, A., Mosquera, J., Munoz, N., Robalino, J., Tene, D. (2022). Diabetes, heart damage, and angiotensin II. What is the relationship link between them? A minireview. *Endocr Regul.*, 56(1):55-65. <https://doi.org/10.2478/enr-2022-0007>.
- Perween, S., Abidi, M., Faizy, A. F., & Moinuddin (2019). Post-translational modifications on glycated plasma fibrinogen: A physicochemical insight. *International Journal of Biological Macromolecules*, 126, 1201–1212. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.018>
- Pieters, M., van Zyl, D. G., Rheeder, P., Jerling, J. C., Loots, duT., van der Westhuizen, F. H., Gottsche, L. T., & Weisel, J. W. (2007). Glycation of fibrinogen in uncontrolled diabetic patients and the effects of glycaemic control on fibrinogen glycation. *Thrombosis Research*, 120(3), 439–446. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.10.016>
- Robinson, P. W., Jury, D. R., & Langdon, A. G. (1991). The relative clotting activity of glycated and non-glycated forms of fibrinogen. *Annals of Clinical Biochemistry*, 28 (Pt 6), 618–619. <https://doi.org/10.1177/000456329102800613>
- Rohm, T. V., Meier, D. T., Olefsky, J. M., & Donath, M. Y. (2022). Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*, 55(1), 31–55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>
- Saito, I., Folsom, A. R., Brancati, F. L., Duncan, B. B., Chambless, L. E., & McGovern, P. G. (2000). Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Annals of Internal Medicine*, 133(2), 81–91. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-2-200007180-00007>
- Shrestha, B., & Dunn, L. (2020). The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. *Journal of Nepal Health Research Council*, 17(4), 548–552. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v17i4.1042>.
- Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). Advanced glycation end products and diabetic complications. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 18(1), 1–14. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>
- Sulimai, N. H., Brown, J., & Lominadze, D. (2022). Fibrinogen, Fibrinogen-like 1 and Fibrinogen-like 2 Proteins, and Their Effects. *Biomedicines*, 10(7), 1712. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071712>

- Sulimai, N., & Lominadze, D. (2021). Fibrinogen and/or Fibrin as a Cause of Neuroinflammation. *Online Journal of Neurology and Brain Disorders*, 5(4), 217.
- Ten Cate, H., & Meade, T. (2014). The Northwick Park Heart Study: evidence from the laboratory. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 12(5), 587–592. <https://doi.org/10.1111/jth.12545>
- Tene, D., Urdaneta, G., Robalino, J., & Pedreañez, A. (2021). Nitric oxide and fibrinogen in patients with subclinical hypothyroidism and their possible relation to cardiovascular damage. *International Journal of Medical and Surgical Sciences*, 8(4), 1–12. <https://doi.org/10.32457/ijmss.v8i4.1735>
- Thygesen, L. C., & Ersbøll, A. K. (2014). When the entire population is the sample: strengths and limitations in register-based epidemiology. *European Journal of Epidemiology*, 29(8), 551–558. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9873-0>
- Viigimaa, M., Sachinidis, A., Toumpourleka, M., Koutsampasopoulos, K., Alliksoo, S., & Titma, T. (2020). Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, 18(2), 110–116. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165151>
- Wan, Z., Guo, J., Pan, A., Chen, C., Liu, L., & Liu, G. (2021). Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*, 44(2), 350–357. <https://doi.org/10.2337/dc20-1485>
- Wang, P., Yuan, D., Zhang, C., Zhu, P., Jia, S., Song, Y., Tang, X., Xu, J., Li, T., Zeng, G., Zhao, X., Yang, Y., Xu, B., Gao, R., & Yuan, J. (2022). High fibrinogen-to-albumin ratio with type 2 diabetes mellitus is associated with poor prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention: 5-year findings from a large cohort. *Cardiovascular Diabetology*, 21(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01477-w>
- Wolberg A. S. (2023). Fibrinogen and fibrin: synthesis, structure, and function in health and disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 21(11), 3005–3015. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.08.014>
- Wong, N. D., & Sattar, N. (2023). Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nature Reviews. Cardiology*, 20(10), 685–695. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00877-z>
- Ząbczyk, M., Ariëns, R. A. S., & Undas, A. (2023). Fibrin clot properties in cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical practice. *Cardiovascular Research*, 119(1), 94–111. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad017>

Enviado: 19 de diciembre de 2024

Aceptado: 25 de marzo de 2025