

CZU: 616.131-005.6/.7+616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.14>

TROMBOEMBOLIA ARTEREI PULMONARE ȘI DIABETUL ZAHARAT

DAVID Lilia, dr. hab. șt. med., conf. cercetător

IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

e-mail: likadav27@yahoo.com

Rezumat

Diabetul zaharat (DM) are o prevalență ascendentă la nivel mondial și este un factor major de risc pentru bolile cardiovasculare. Complicațiile vasculare ale diabetului sunt cauze importante de morbiditate și mortalitate la pacienții diabetici. Tromboembolismul venos (TEV) reprezintă a treia cea mai frecventă tulburare circulatorie la populațiile occidentale, iar embolia pulmonară - a treia cea mai frecventă cauză de deces prin boli cardiovasculare după infarctul de miocard și accidentul vascular cerebral.

Diabetul poate facilita tromboza prin activarea sistemului de coagulare și prin afectarea fibrinolizei, ducând la o stare de hipercoagulare și se asociază cu alți factori protrombotici precum inflamația cronică, stresul oxidativ și expresia scăzută a factorilor endoteliali de protecție.

Mai multe studii epidemiologice și clinice au investigat interacțiunea dintre DZ și TEV, dar rezultatele au fost contradictorii. Unii au raportat o asociere pozitivă între diabet și riscul de TEV, în timp ce alții nu au reușit să demonstreze o relație semnificativă. Acest reviu trece în revistă datele literaturii cu privire la asocierea dintre diabet și riscul de TEV și face parte din revista literaturii din cadrul proiectului de stat cu cifrul 20.80009.8007.28.

Cuvinte cheie: tromboembolia arterei pulmonare, diabet zaharat.

Summary. Pulmonary thromboembolism and diabetes mellitus.

Diabetes mellitus (DM) has an increasing prevalence worldwide, it is a well-known risk factor for cardiovascular diseases. Vascular complications of diabetes are important causes of morbidity and mortality among diabetic patients. Venous thromboembolism (VTE) is the third most common circulatory disorder in Western populations, and pulmonary embolism the third most common cause of death from cardiovascular disease after heart attack and stroke.

Diabetes may facilitate thrombosis through activation of the coagulation system and impairing fibrinolysis, thus leading to a hypercoagulable state and is coupled with other prothrombotic factors such as chronic inflammation, enhanced oxidative stress, and decreased expression of protective endothelial factors. Several epidemiological and clinical studies have investigated the correlation between DM and VTE, but the results were conflicting. Some reported a positive association between diabetes and risk of VTE, whereas others failed to detect a significant relationship. This review summarizes the current state of the literature on the link between diabetes and risk of VTE.

Key words: Pulmonary thromboembolism, diabetes mellitus.

Резюме. Тромбоэмболия легочной артерии и сахарный диабет.

Сахарный диабет (СД) имеет все большую распространенность во всем мире, является значительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сосудистые осложнения диабета являются важной причиной заболеваемости и смертности пациентов с диабетом. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является третьим по распространенности нарушением кровообращения в западных странах, а легочная эмболия - третьей по частоте причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта и инсульта.

Диабет может способствовать тромбозу за счет активации системы свертывания и нарушения фибринолиза, что приводит к состоянию гиперкоагуляции, в то же время сочетается с другими протромботическими факторами включая хроническое воспаление, усиленный окислительный стресс и снижение экспрессии защитных эндотелиальных факторов.

Ряд эпидемиологических и клинических исследований которые изучали связь между СД и ВТЭ показали противоречивые результаты ставя под сомнение взаимосвязь между этими двумя заболеваниями. Некоторые сообщили о положительной связи между диабетом и риском ВТЭ, тогда как другие не смогли выявить значимой зависимости. Этот обзор суммирует текущее состояние литературы о связи между диабетом и риском ВТЭ.

Ключевые слова: Тромбоэмболия легочной артерии, сахарный диабет.

Diabetul zaharat (DZ) înregistrează o extindere epidemică la nivel global, devenind una din cele mai răspândite boli nu numai în țările industriale, dar și în cele în curs de dezvoltare. Conform datelor raportate de Federația Internațională de Diabet numărul per-

soanelor cunoscute cu DZ în 2017 a constituit 415 mln și se prognozează să atingă cifra de 693 mln către 2045 [1]. Tromboembolismul venos (TEV) este a treia cea mai frecventă afecțiune circulatorie în țările occidentale, iar embolia pulmonară reprezintă a treia

cea mai frecventă cauză de deces prin boli cardiovasculare după infarctul de miocard și accidentul vascular cerebral [2].

Diabetul zaharat este un factor de risc bine cunoscut pentru bolile cardiovasculare. Complicațiile vasculare ale diabetului sunt cauze importante de morbiditate și mortalitate la pacienții cu DZ. Este controversată asocierea dintre această afecțiune și TEV, inclusiv tromboza venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară (EP). Diabetul poate crește nivelurile unor factori de coagulare și afectează sistemul fibrinolitic, ducând la o stare de hipercoagulabilitate. Printre factorii care pot contribui la starea protrombotică în diabet se numără inflamația cronică, modificări ale hemostazei, stresul oxidativ crescut și scăderea expresiei factorilor endoteliali de protecție. Nu se știe dacă starea protrombotică asociată diabetului reprezintă o tendință generalizată sau perturbările hemostatice se limitează doar la arborele arterial contribuind la creșterea bine cunoscută a evenimentelor cardiovasculare. Dacă DZ are un impact generalizat asupra mecanismelor de trombogeneză, aceasta ar conduce la un risc crescut de TEV, impunând considerații speciale în optimizarea abordării terapeutice la pacienții diabetici [3,4]

Studiile clinice realizate au raportat rezultate contradictorii privitor la interrelația dintre aceste două boli [5 - 8]. Câteva studii au raportat că diabetul este un factor de risc important pentru TEV [6, 8, 9], în același timp alte studii și meta-analizele publicate constată că diabetul nu crește nemijlocit riscul de evenimente tromboembolice [3, 10, 11]. Importanța clarificării conexiunii dintre diabet și TEV este relevantă datorită frecvenței crescute a diabetului zaharat la nivel mondial.

Vom trece în revistă rezultatele studiilor și a meta-analizelor publicate la acest subiect.

Așa, datele din Studiul Framingham nu susțin relația dintre nivelul glicemiei și apariția TEV [12]. În schimb, un studiu longitudinal care a investigat interacțiunea dintre factorii de risc cardiovascular și incidența TEV a arătat că atât diabetul cât și obezitatea se asociază cu un risc semnificativ crescut de TEV independent de vîrstă, rasă și sex. Persoanele cu diabet au înregistrat un risc de 1,7 ori mai mare (CI 95%: 1,2-2,4) comparativ cu indivizii cu un nivel normal al glicemiei bazale [9].

Petrauskiene V cu colab au realizat un studiu retrospectiv populațional (populația orașului Umea, Suedia), care a inclus toate cazurile (n=302) de TEV timp de 2 ani, 18% dintre pacienți fiind cu DZ. Pacienții cu diabet au fost semnificativ mai în vîrstă. Frecvența evenimentelor tromboembolice a crescut odată cu vîrsta în ambele grupuri. Rata incidenței anuale al

TEV a fost în mod clar mai mare în populația diabetică, discrepanța menținându-se și după ajustarea datelor în funcție de vîrstă. Nu au existat diferențe în cele două grupuri între bărbați și femei, inclusiv în diferite categorii de vîrstă. Tromboembolia arterială pulmonară s-a înregistrat semnificativ mai des la pacienții cu DZ comparativ cu nondiabeticii (39,3 vs 24,8%, respectiv, $p = 0,018$) și rata incidenței anuale a EP ajustată după vîrstă a fost mult mai mare la primii față de ultimii, 80 (CI 95%: 77-83) și 19 (CI 95%: 15-25), respectiv. A fost constatată o tendință de superioritate pentru mortalitatea în spital la pacienții cu DZ și EP, totodată pe termen lung diferențe nu s-au stabilit. Autorii au concluzionat, că riscul pentru TEV ajustat după vîrstă este de 2 ori mai mare la persoanele cu diabet comparativ cu non-diabeticii. [6]

În studiul realizat de Movahed M cu colegii pe marginea bazei de date a spitalizărilor din Veterans Health Administration Hospitals pe o perioadă de 10 ani analiza multivariată a datelor a identificat DZ drept factor de risc independent pentru tromboembolismul pulmonar (OR 1.27; 95% CI (1.19 - 1.35) $p < 0.001$). [5]

Rezultatele studiului National Hospital Discharge Survey care include datele din 50 state din America cu 92,240,00 pacienți adulți cu DZ spitalizați în intervalul anilor 1979 – 2005 au demonstrat că diabetul prezintă un risc crescut pentru TEV la adulții tineri fără comorbidități și fără condiții predispozante pentru TEV. Riscul relativ pentru TEV a fost similar la pacienții cu diabet zaharat necomplicat atât de tipul 1 cât și de tipul 2. Embolismul pulmonar s-a întâlnit cu o frecvență asemănătoare (0,4%) la pacienții cu și fără DZ și nu a avut relație cu vîrsta. Prevalența TVP a constituit 1% și a fost comparabilă în grupurile pacienților cu diabet și non-diabetici. Totodată, riscul relativ pentru TVP în subgrupul de vîrstă 20 – 29 ani a fost de 2,07, iar în cel cu vîrsta de 30 -39 ani – de 1,24 și s-a dovedit a fi mai sporit la femei față de bărbați (1,71 vs 1,41 și 1,4 vs 0,8, respectiv pe subgrupurile de vîrstă). Pentru TEV autorii au raportat o prevalență de 1,4% la pacienții diabetici (vs 1,3% - la cei non-diabetici) cu un risc relativ de 1,73 în subgrupul de vîrstă 20 – 29 ani și 1,17 – în cel cu vîrsta de 30 -39 ani. În același timp la pacienții cu DZ și fără comorbidități (obezitate, AVC, insuficiență cardiacă, cancer) riscul relativ pentru TEV a fost de 1,52 în subgrupul de vîrstă 20 – 29 ani și 1,19 – în cel cu vîrsta de 30 -39 ani comparativ cu pacienții fără diabet și fără comorbiditățile respective. În grupurile de vîrstă 50 – 59 ani și mai în vîrstă riscul relativ pentru TEV la pacienții diabetici a fost ≤ 1 comparativ cu persoanele fără DZ. Autorii au conchis că diabetul determină un risc sporit pentru TEV doar la pacienții

tineri, la care prezența altor condiții contribuții pentru TEV este puțin probabilă. [7]

Diabetul zaharat a fost raportat drept predictor independent pentru TVP recurentă în analiza semnată de Piazza și colab. și realizată în baza datelor din 11 centre medicale din zona metropolitană Massachusetts. [13]

În meta-analiză publicată în 2008, care a inclus douăzeci și unu de studii caz - control și de cohortă cu un număr total de 63.552 de pacienți, Ageno cu colegii au evaluat asocierea dintre o serie de factori tradiționali de risc cardiovascular (DZ, obezitate, hipertensiune arterială, dislipidemie și fumat) și TEV. Obezitatea și hipertensiunea arterială au fost considerabile mai frecvente, iar nivelul HDL-colesterolului – mai redus la pacienții cu TEV comparativ cu grupul martor. În același timp, incidența fumatului și nivelul LDL-colesterolului nu s-au deosebit semnificativ în cele două grupuri. Prevalența DZ a fost cu certitudine mai mare la pacienții cu TEV comparativ cu martorii (OR 1,41; 95% CI: 1.12-1.77). Totodată, atunci când studiile caz-control și cele de cohortă au fost considerate separat, asocierea a rămas semnificativă doar pentru ultimele. În plus, datorită limitărilor inerente meta-analizei, nu s-a reușit ajustarea rezultatelor pentru potențiali factori de confundare. [14]

După publicarea acestei meta-analize, Heit și colab. [10] au efectuat un studiu caz-control bazat pe populația din Olmsted County, care a inclus cazurile de TEV timp de 25 ani fiind evaluată asocierea dintre DZ și TEV înainte și după ajustarea pentru potențiali confundatori. Folosind datele din Rochester Epidemiology Project, autorii au identificat 1922 de pacienți cu TEV incident și au confruntat prevalența DZ în aceasta populație și într-un grup de control comparabil după vârstă, sex și durata istoricului medical. În analiza univariată, DZ a fost semnificativ mai răspândit în grupul pacienților cu TEV față de lotul martor cu un OR de 1,32 (CI 95% 1,07 - 1,63 p=0.009). Totodată, după ajustările efectuate pentru spitalizările datorate intervențiilor chirurgicale majore, stărilor medicale acute și internările în casele de bătrâni, legătura dintre DZ și TEV nu s-a mai atestat, OR 1.07 (95% CI: 0.69 - 1.67; p =0.76).

Chung WS cu colegii au evaluat impactul diabetului asupra riscului de dezvoltare a TVP și a EP într-un studiu populațional de cohortă la nivel național în Taiwan, utilizând înregistrările bazei de date longitudinale de asigurări în sănătate în intervalul anilor 2000 și 2011. Pe o perioadă de urmărire de 6 ani incidența TEV a fost mai mare în cohorta cu DZ față de non-diabetici (12,0 și 7,51 la 10 000 persoane-ani, respectiv), HR 1,44 (95% CI: 1,27-1,63). În același timp, riscul pentru TEV neprovocat s-a dovedit a fi de 1,59 ori mai mare pentru pacienții diabetici comparativ cu cei fără DZ.

Atât incidența TVP (8,96 vs 5,61 la 10 000 de persoane-ani), HR 1,43 (95% CI: 1,23-1,65), cât și cea a EP (3,92 vs 2,33 la 10 000 de persoane-ani), HR 1,52 (95% CI: 1,22-1,90) a fost mai mare în cohorta cu DZ. Incidența TVP și a EP au crescut odată cu vârsta, totodată riscul relativ pentru acestea a fost cel mai mare la subiecții diabetici comparativ cu non-diabeticii în grupurile de vârstă sub 49 ani. În plus, TVP s-a înregistrat mai frecvent la femei față de bărbați în ambele cohorte. Stratificarea riscului în raport cu prezența sau lipsa comorbidităților a arătat că în grupul subiecților fără comorbidități riscul pentru TEV a fost semnificativ mai mare la persoanele cu DZ (HR = 3,16; 95% CI: 2,33–4,28).

Deși pacienții cu DZ au prezentat o prevalență mai mare de comorbidități față de cohorta de comparație, diabetul a rămas un factor independent de risc pentru dezvoltarea TVP și a EP după ajustare pentru vârstă, sex și comorbidități. Riscul de TVP și EP a fost substanțial mai mare la adulții tineri cu DZ, sugerând conexiunea nefavorabilă dintre TEV și DZ în rândul tinerilor adulți. [8]

Un grup de autori din China a publicat în 2014 o analiză sistematică cuprinzătoare care a estimat asocierea dintre diabet și TEV și a inclus 18 studii, implicând 803.627.121 de participanți și 10.429.227 de evenimente tromboembolice venoase. Meta-analiza realizată a demonstrat o asociere modestă dar semnificativă între diabet și riscul de TEV, deși magnitudinea efectului pare a fi mai puțin robustă decât cele raportate mai devreme de alți autori. Totodată, datorită prevalenței ridicate a DZ în populația generală, este probabil, că diabetul poate fi responsabil pentru o parte din TEV. [15]

La fel și meta-analiză semnată de grupul lui Gariani K, care a inclus 24 de studii observaționale (10 studii de cohortă și 14 – caz-control) cu mai mult de un milion de pacienți și peste 20.000 de cazuri de TEV, demonstrează un risc ușor crescut pentru TEV la pacienții diabetici, comparativ cu subiecții nedietici, fapt urmărit atât în studiile de cohortă, cât și cele caz-control; totodată, autorii nu au stabilit o relație de cauzalitate. Magnitudinea și semnificația statistică a relației diabet - TEV s-a dovedit a fi influențată de factorii după care se face ajustarea rezultatelor; așa, asocierea diabetului cu TEV s-a arătat statistic semnificativă după ajustarea datelor pentru vârstă, sex și nu a mai fost importantă din punct de vedere statistic când s-au făcut ajustări pentru co-morbidități, spitalizări determinate de intervenții chirurgicale, condiții medicale acute, admitere la facilități de reabilitare, case de bătrâni. Autorii au ajuns la concluzia, că riscul crescut de TEV la pacienții cu DZ este, probabil, mai degrabă susținut de factorii de confundare, frecvent

identificați în populația diabetică, decât ar fi un efect inerent al diabetului asupra riscului trombotic. [3]

Utilizând baza națională de date a spitalelor din Spania, J de Miguel-Díez cu colegii au analizat dinamica incidenței EP pe o perioadă de 10 ani (între 2004 și 2013) și au raportat o tendință de creștere a bolii. În plus, s-a stabilit că incidența EP a prevalat la persoanele cu diabet, atât bărbați cât și femei, față de non-diabetici. Mortalitatea intraspitalicească a fost mai înaltă la femei comparativ cu bărbații și a fost superioară la diabetici față de pacienții fără diabet, inclusiv după ajustarea datelor pentru comorbidități și alți factori de confundare. [4]

Grupul condus de Bell E a publicat recent o meta-analiză care a avut ca scop să actualizeze datele literaturii și să cuantifice cât mai riguros asocierea dintre diabet și tromboembolismul venos. Analiza a inclus un total de 19 studii (publicate și nepublicate), selectate după anumite criterii, 11 studii de cohortă și 8 studii caz-control, majoritatea (84%) efectuate în Statele Unite sau Scandinavia. Au fost selectate studiile cu o prezentare amplă a datelor și ajustări complete și complexe pentru potențiali factori de confundare, în unele cazuri fiind solicitată de la autori informație suplimentară și ajustarea mai deplină a datelor. Comparând pacienții cu DZ și cei fără diabet riscul relativ cumulat pentru TEV a constituit 1.10 (95% CI: 0.94–1.29), inclusiv pentru TEV provocat acesta a fost de 1.02 (95% CI: 0.75–1.39), iar pentru neprovocat a fost de 1,03 (95% CI: 0,68-1,57). Rezultatele meta-analizei sugerează o relație pozitivă de intensitate slabă sau chiar lipsa asocierii DZ cu riscul pentru tromboembolismul venos în populația generală. Autorii constată că diabetul nu pare să joace un rol important în dezvoltarea TEV. [11].

Majoritatea studiilor incluse în meta-analizele publicate au implicat pacienți atât cu DZ fără o distincție clară între tipul 1 și tipul 2 al bolii, ceea ce face dificilă estimarea impactului fiecărei entități asupra riscului de TEV, comparativ cu populația generală. Un grup de autori din Taiwan au afișat recent rezultatele unui studiu retrospectiv populațional de cohortă care a utilizat Baza națională de date din asigurări de sănătate în scopul investigării impactului DZ tip 1 asupra riscului de TEV. A fost selectat un lot de pacienți cu DZ tip 1 fără antecedente de TEV în număr de 4967 subiecți pentru care a fost format un lot martor comparabil după vârstă și sex care a inclus 19 868 persoane fără diabet și fără istoric de TEV. Loturile au fost urmărite timp de 8,6 ani. Diagnosticul de DZ tip 1 a fost extrem de valid și confirmat prin testul de stimulare a glucagonului și absența rezervei funcționale a celulelor β . Vârsta medie a pacienților a fost de 27 de ani în ambele grupuri și nu au existat dife-

rențe în distribuția pe sexe (femei = 53,55%; bărbați = 46,45%). Grupul cu DZ a prezentat o prevalență semnificativă a comorbidităților (dislipidemie, hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, fractură a piciorului sau intervenție chirurgicală și obezitate) față de grupul cu non-diabetici.

Incidența TEV a constituit 2,62 și 19,01 la 10 000 de ani-persoană în grupul fără diabet și cel cu DZ tip 1, respectiv. Analiza de regresie proporțională a riscului după Cox a indicat un risc semnificativ mai mare de TEV în grupul cu DZ față de lotul martor, inclusiv după ajustarea pentru hiperlipidemie, hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, fractură a piciorului sau chirurgie și obezitate (HR ajustată = 5,33, CI 95%: 3,57-7,96). Riscul pentru TEV a fost semnificativ mai mare în grupurile de vârstă de 20-39, 40-59 și 60 de ani în comparație cu grupul cu vârstă sub 20 de ani; totodată riscul de TEV în cohorta celor cu DZ tip 1 a fost cel mai mare în grupul de vârstă de 20-39 ani (HR ajustat = 16,23, CI 95%: 7,66-34,41) comparativ cu grupul fără diabet și a rămas semnificativ mai mare în grupele de vârstă <20 ani și 40-59 ani (HR ajustat 4,23, CI 95%: 1,22-14,69 și HR ajustat 3,21, CI 95%: 1,45-7,12, respectiv).

Autorii au constatat că 1) persoanele cu DZ tip 1 au avut o predispunere de 5,33 ori mai mare de a dezvolta TEV față de subiecții fără diabet, 2) DZ tip 1 s-a dovedit a fi un factor independent pentru TEV după ajustarea pentru mai multe comorbidități și factori predispozanți, 3) riscul cel mai mare pentru TEV s-a înregistrat în grupul de vârstă 20 – 39 ani. [16]

Printre factorii care ar contribui la prezența unui statut protrombotic la pacienții cu diabet se numără inflamația cronică subclinică, modificări primare ale hemostazei, nivelul crescut al factorilor de coagulare, afectarea fibrinolizei, stresul oxidativ și expresia redusă a factorilor endoteliali protectori. [11, 17, 18]

Unul din efectele diabetului asupra funcției plachetare este reprezentat de creșterea reactivității plachetelor. Glicarea neenzimatică a proteinelor membranei trombocitelor poate duce la creșterea expresiei unor receptori (P-selectină, glicoproteină Ib-IX și IIb / IIIa) care au un rol crucial pentru activitatea plachetară. Scăderea fluidității membranei celulare în urma glicării proteinelor contribuie la hiperreactivitatea trombocitelor la trombină [18]. Aceste modificări duc la o activare crescută a plachetelor și la supraproducția de 11-dehidro-tromboxan care, la rândul său, mediază activarea ulterioară a trombocitelor și agregarea acestora. Unele studii au raportat agregarea spontană a trombocitelor la pacienții cu DZ, fenomen care s-a corelat cu concentrația hemoglobinei glicosilate (HbA1c). În plus, statusul pro-inflamator determină intensificarea

formării speciilor reactive de oxigen și a 8-iso-PGF_{2a}, un alt marker al activării trombocitelor [17].

Subiecții diabetici prezintă amplificarea căii de polioliol, formarea intracelulară a produselor finale de glicare, activarea izoformelor protein kinazei C și hiperactivarea căii hexozaminice care duce la o supraproducție a speciilor reactive de oxygen, intensificarea stresului oxidativ ce poate induce leziunea celulelor endoteliale și se asociază cu elevarea unor markeri precum factorul von Willebrand (FvW), endotelina-1, moleculele de adeziune a celulelor vasculare, E-selectina care contribuie la starea protrombotică caracteristică DZ. Glicarea sintezei oxidului nitric duce la reducerea sintezei oxidului nitric, vasodilatator potent derivat al celulelor endoteliale care inhibă și agregarea plachetelor.

Datele literaturii denotă nivele sporite ale mai multor factori de coagulare și tulburări ale sistemului anticoagulant natural la persoanele cu DZ. În mai multe studii s-a arătat că nivelul factorului tisular (FT) este crescut la diabetici, atât datorită eliberării acestuia de către adipocite și macrofage inflamatorii, cât și efectului direct al glucozei și hiperinsulinemiei. În plus, produsele finale de glicare avansată și speciile reactive de oxigen activează NFκB, conducând la producția de FT. Hiperglicemia se asociază cu nivel sporit al factorului VII. Deasemenea, sunt raportate valori ridicate ale trombinei și ale fibrinogenului la pacienții cu DZ. [17, 19]. În ceea ce privește sistemul anticoagulant natural, există date din experiment care sugerează că hiperglicemia poate determina tranziția antitrombinei în formă cu afinitate joasă la heparină. Se cunoaște că hiperglicemia induce formarea microagregatelor de antitrombină intracelular, ducând la deficitul de antitrombină tipul I. Unele date indică că hiperglicemia acută se asociază cu reducerea nivelului de proteină C.

Pacienții cu diabet prezintă, de asemenea, afectarea fibrinolizei. Unele date sugerează că, în prezența hiperglicemiei glicarea fibrinogenului duce la modificarea structurii cheagului care scade generarea de plasmină și crește rezistența la liză [17, 19]. Este bine cunoscut că la pacienții diabetici este crescută concentrația și activitatea inhibitorului activatorului plasminogenului tip 1 (PAI-1). Printre mecanismele responsabile se enumeră: 1) inflamația subclincă și hiperinsulinemia care creșcă sinteza hepatică a PAI-1. 2) o serie de citokine și mediatori (factor de creștere a tumorii-β, factor de necroză tumorală-α, interleukină-1 și PCR), care sunt crescuți la pacienții cu DZ tip 2, pot induce eliberarea PAI-1 din țesutul adipos și din celulele endoteliale. 3) stresul oxidativ duce la creșterea sintezei PAI-1 de mai multe celule și potențează sinteza PAI-1 stimulată de citokine. 4) insulina,

factorul de creștere Insulin-like pot, deasemenea, să stimuleze sinteza PAI-1 [17].

O serie de studii a arătat niveluri mai ridicate de complement C3 la pacienții diabetici, proteină, care compromise direct liza cheagului de fibrină independent de PAI-1 [20].

Sunt foarte puține date în literatură referitor la efectul medicației antidiabetice asupra interrelației DZ și TEV.

Dai-Yin Lu cu colegii au publicat rezultatele unui studiu în care au analizat efectele metforminei asupra trombozei venoase la pacienții cu diabet de tip 2 utilizând baza națională de date de asigurări în sănătate din care au selectat 14945 de pacienți cu DZ (7167 tratați cu metformină și 7778 tratați fără acest medicament). În perioada de urmărire timp de $3,44 \pm 0,80$ ani a fost stabilită o incidență semnificativ mai mică a TVP în rândul subiecților care au utilizat metformină, comparativ cu grupul martor (16 [0,22%] vs 44 [0,56%], $p < 0,001$). Analiza Kaplan-Meier a arătat o diferență clară dintre grupuri în primul an, care se observă chiar imediat după șase luni de tratament cu metformină. Modelul de regresie a riscurilor Cox a identificat metformina drept factor independent de risc scăzut pentru TVP (HR 0,427; CI 95%: 0,240 - 0,758; $p = 0,004$). Autorii studiului au concluzionat că tratamentul cu Metforminei se asociază cu un risc redus de TVP la pacienții cu DZ 2.

Există date care demonstrează că tratamentul cu metformină se asociază cu ameliorarea marker-ilor plasmatici ai funcției endoteliale (factorul von Willebrand, molecula de adeziune vasculară solubilă-1 (sVCAM-1), activatorul de plasminogen de tip tisular (t-PA), inhibitorul activatorului de plasminogen -1, molecula de adeziune intercelulară solubilă -1 (sICAM-1)), sugerând efecte benefice asupra funcției endoteliale și reducerea inflamației [21, 22].

Se cunoaște că rezistența la insulină este asociată cu hipofibrinoliza. Există date, care arată că metformina nu doar îmbunătățește sensibilitatea la insulină dar are și impact asupra fibrinolizei [21, 23]. În experiment, metformina a crescut timpul tromboplastinei și cel al protrombinei parțial activate. Sobel și colab. au arătat că strategia de sensibilizare la insulină a fost însoțită de reducerea nivelului de fibrinogen, alterarea structurii și funcției fibrinei prin impact asupra procesului de polimerizare, micșorarea nivelului factorului VII și a activității factorului VIII [23].

Concluzie

În ultima perioadă au fost raportate mai multe studii care au evaluat rolul DZ ca potențial factor de risc pentru evenimente tromboembolice venoase. Evidențe din studii experimentale denotă mecanisme patofiziologice care ar putea explica această asociere.

Totodată, rezultatele studiilor clinice sunt controversate, iar ultimele meta-analize relatează o relație de intensitate slabă între aceste entități și sugerează că datorită îmbinării unui conglomerat de factori de risc, asocierii mai multor complicații și comorbidități, DZ predispune la TEV, dar nu este un factor independent.

Bibliografie

1. Lin X., Xu Y., Pan X. et al. *Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025*. Sci Rep 2020; 10, 14790. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
2. Turetz M., Sideris A., Friedman O., et al. *Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism*. Semin Intervent Radiol. 2018; 35(2): 92–98.
3. Gariani K., Mavrakanas T., Combescure C., et al. *Is diabetes mellitus a risk factor for venous thromboembolism? A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies*. Eur J Intern Med 2016; 28: 52–58
4. Miguel-Diez J., Muñoz-Rivas N., Jiménez-García R., et al. *Type 2 diabetes is associated with a higher incidence of hospitalization for pulmonary embolism in Spain*. Respirology 2016; 21: 1277–1284
5. Movahed M., Hashemzadeh M., Jamal M. *The Prevalence of Pulmonary Embolism and Pulmonary Hypertension in Patients With Type II Diabetes Mellitus*. Chest 2005; 128:3568–71
6. Petrauskiene V., Falk M., Waernbaum I., et al. *The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes*. Diabetologia, 2005; 48: 1017–1021
7. Stein P., Goldman J., Matta F., et al. *Diabetes Mellitus and Risk of Venous Thromboembolism*. Am J Med Sci 2009; 337(4):259–64
8. Chung W.S., Lin C; Kao C. H. *Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study*. Thromb Haemost 2015; 114: 812–18
9. Tsai A.W., Cushman M, Rosamond W.D, et al. *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology*. Arch Intern Med 2002; 162:1182–1189
10. Heit J., Leibson C., Ashrani A., et al. *Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based Case-Control Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:1399-1405.
11. Bell E.J., Aaron R. Folsom A.R., Lutsey P., et al. *Diabetes mellitus and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes Res Clin Pract 2016;111,10-18
12. Kannel W.B., McGee D. *Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular diseases: the Framingham study*. Diabetes Care 1979; 2:120–126
13. Piazza G., Goldhaber S., Kroll A., et al. *Venous Thromboembolism in Patients with Diabetes Mellitus*. Am J Med. 2012; 125 (7): 709 – 16.
14. Ageno W., Becattini C., Brighton T., et al. *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis*. Circulation 2008; 117:93–102
15. Bai J., Ding X., Du X., et al *Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis*. Thromb Res 2015;135: 90–95
16. Peng Y-H., Lin Y-Sh., Chen Ch-H., et al. *Type 1 diabetes is associated with an increased risk of venous thromboembolism: A retrospective population-based cohort study*. PLoS ONE 2020;15(1): e0226997; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226997>
17. Pomero F., Di Minno M., Fenoglio L., et al. *Is diabetes a hypercoagulable state? A critical appraisal*. Acta Diabetol. 2015;52 (6):1007-1016
18. Vinik AI, Erbas T, Park TS et al. *Platelet dysfunction in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2001;24:1476–85
19. Pechlivani N., Ajjan RA. *Thrombosis and Vascular Inflammation in Diabetes: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets*. Front. Cardiovasc. Med. 2018;5:1-13
20. Hess K., Alzahrani SH., Mathai M., et al. *A novel mechanism for hypofibrinolysis in diabetes: the role of complement C3*. Diabetologia 2012;55:1103–1113
21. Lu D-Y., Huang Ch-C., Huang P-H., et al. *Metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with reduced risk of deep vein thrombosis: a non-randomized, pair-matched cohort study*. BMC Cardiovascular Disorders 2014, 14:187
22. de Jager J., Kooy A., Schalkwijk C., et al. *Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes*. J Intern Med 2014, 275:59–70
23. Sobel BE., Hardison R., Genuth S., et al. *Profibrinolytic, antithrombotic, antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial*. Circulation 2011, 124:695–703.