

11227
201.23

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

ALTERACIONES DE LA COAGULACION
EN LA DIABETES MELLITUS

Tesis de Postgrado que para obtener el título de
especialista en

MEDICINA INTERNA

presenta

Dra. Ana Gabriela Gómez Velázquez.

México Distrito Federal

1989.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

Los pacientes que padecen diabetes mellitus son susceptibles a una serie de complicaciones que causan morbilidad y mortalidad prematura.

Dichas complicaciones se presentan en diferentes sitios: retina, riñón, sistema nervioso y anomalías circulatorias.

El mecanismo de las complicaciones se desconoce.

El conocimiento de las causas de la enfermedad vascular en la diabetes mellitus es fragmentario.

La función plaquetaria de los pacientes diabéticos ha sido investigada en un intento de determinar factores que puedan estar relacionados con el aumento de susceptibilidad que tienen estos pacientes para desarrollar complicaciones vasculares.

En adición al desarrollo del trombo, la agregación de las plaquetas en la pared vascular dañada pueden tener otras consecuencias, las plaquetas liberan factores de crecimiento que estimulan la proliferación de células del músculo liso de la pared vascular (1); esto puede resultar en la formación de ateromas después de la acumulación de lípidos (2, 3). La activación anormal de las plaquetas puede ocasionar aumento en la formación de trombos como también acelerar la aterogénesis (4, 5).

Se sabe que en el paciente diabético hay aumento en la adhesividad plaquetaria que puede depender de modificaciones en el sistema de la coagulación, por ejemplo: aumento del factor VIII Von Willebrand o aumento de la agregación plaquetaria cuando estas se ponen en contacto con sustancias agregantes como adenosín difosfato (ADP) la epinefrina, trombina, colágena, ristocetina y ácido araquidónico (5, 6, 7).

El aumento de agregación plaquetaria en la diabetes se apoya por la demostración de la disminución del intervalo de agregación plaquetaria (que indica aumento de la agregación espontánea) (5, 8, 9).

Se conoce que en diabéticos hay aumento en las concentraciones circulantes de constituyentes derivados de las plaquetas como tromboglobulina (9, 10, 11) aumento del factor 4 plaquetario (12) y aumento del tromboxano B2 (13, 14). En contraste, Kutti (15) reporta disminución de la producción de estos tres derivados plaquetarios. Teóricamente existe disminución de la producción de PGI2 y esto podría explicar el aumento de agregación plaquetaria; sin embargo la disminución de PGI2 en el diabético no es uniforme sin poderse emitir una conclusión final sobre su posible deficiencia (13, 16, 17).

En los pacientes diabéticos se ha sugerido un aumento en la actividad de la prostaglandina- sintetasa plaquetaria y por esto, aumento de la agregación plaquetaria. (6)

La mayoría de los estudios han buscado alteraciones plaquetarias para explicar las complicaciones vasculares en estos pacientes y han soslayado otros aspectos de la coagulación como serían factores de coagulación. Al parecer los pacientes diabéticos tienen mayor tendencia a desarrollar complicaciones vasculares, aún no existiendo una explicación para este hecho.

La población mexicana y México-americanas de diabéticos es diferente encontrándose entre éstos mayor prevalencia de la enfermedad, en comparación a los pacientes anglosajones, y de sus complicaciones las que se presentan también en forma temprana sin haberse encontrado hasta el momento una explicación a este hecho.

Dado que las plaquetas parecen tener un papel en la patogenia de la lesión vascular y de la trombogénesis considerándose esto también como complicación de la diabetes mellitus, se justifica buscar en la población mexicana si existe alguna alteración en la función plaquetaria diferente a la informada previamente por autores como Brecher, Ek, Jim entre otros, en pacientes anglosajones.

Realizamos este protocolo con el fin de investigar si existen alteraciones en la función plaquetaria en un grupo de pacientes diabéticos tipo II que explique esta mayor tendencia trombogénica.

OBJETIVO

Investigar si existe alteración de la función plaquetaria en pacientes diabéticos tipo II.

MATERIAL Y METODOS

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, en el año de 1988 se estudiaron en forma prospectiva, observacional y descriptivo a 10 pacientes diabéticos tipo II con complicaciones tardías, que no tenían alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático ni estuvieron ingiriendo medicamentos que alteraran la coagulación.

El control de la diabetes mellitus se llevaba a base de hipoglucemiantes bucales, ya fuera tolbutamida o glibenclamida en 7 de los 10 pacientes; con insulina NPH un paciente, y los dos restantes se encontraban en fase de autocontrol.

El resto de medicamentos ingeridos por el grupo estudiado fueron antihipertensivos del tipo prazosin, nifedipina, propranolol y metoprolol, los que no fueron suspendidos para realizar el presente estudio.

A todos los pacientes se les realizaron las siguientes pruebas de coagulación: tiempo de trombolastina parcial (TTP) con la técnica descrita por Langdell y Proctor (5, 18) tiempo de protrombina (TP) según técnica descrita por Quick (19) y realizándose correcciones con plasma normal y diluciones con solución salina, según Pizzuto (20) fibrinógeno por el método de precipitación por calentamiento (fibrinocrito) (21) lisis de euglobulinas según Von Kaula (3) cuenta de plaquetas totales, (19) consumo de protrombina y retracción porcentual del coágulo según Didisheim (15).

Así mismo se realizó agregometría utilizando los siguientes agentes agregantes: adenosin difosfato (ADP) a una concentración de 2.5 $\mu\text{M}/\text{ml}$. según Weiss y Born (3, 4), adrenalina a concentración de 2.5 $\mu\text{M}/\text{ml}$. según Born (4) y trombina a una concentración de 0.4 U/ml. según Weiss (22). Dichas pruebas se realizaron con el agregómetro Bryston que es el utilizado en nuestro hospital.

Todos las pruebas hemostáticas se realizaron en el laboratorio de Coagulación Especial del servicio de Hematología de la Unidad. Otros exámenes que se realizaron fueron: glucosa, urea, creatinina, depuración de creatinina y pruebas de funcionamiento hepático: colesterol total, proteínas totales, albúmina, globulinas, transaminasas, deshidrogenasa láctica y bilirrubinas.

RESULTADOS

El grupo estudiado estuvo formado por 5 mujeres y 5 hombres con edad de 54 a 76 años y con duración promedio de la diabetes mellitus de 14 años. En cuanto a las complicaciones tardías, 5 pacientes tenían hipertensión arterial, 4 insuficiencia renal y 6 pacientes presentaban retinopatía diabética entre los grados I y III, un paciente tenía síntomas de neuropatía periférica y visceral.

La glucemia osciló entre 110 y 240 mg/dl (tabla 1)

Los pacientes 2, 3, 6 y 8 presentaban depuración de creatinina por debajo de 30 ml/min (considerando estos valores como indicador de insuficiencia renal) (tabla 1)

Se estableció el diagnóstico de síndrome nefrótico en el paciente #2 ya que tenía albuminuria de 3.9 g/L, hipalbuminemia e hipercolesterolemia. En relación a las pruebas funcionales hepáticas se encontró que ocho pacientes presentaban hipocolesterolemia (tabla 2)

Se reporta alargamiento del TTP en 3 pacientes, de 4 hasta 16 segundos, existiendo normalización de los valores al realizar correcciones con plasma normal, las diluciones con solución salina fueron normales en relación a el testigo excepto en el paciente #1 (tabla 3)

Se encontró alteración en el valor de TP en un paciente observándose una prolongación mayor de 5 segundos (paciente #4) sin lograr corrección con plasma normal o solución salina.

Con respecto a el TT se encontró alargamiento de este en 2 pacientes de 3 hasta 5 segundos existiendo normalización de los valores al realizar correcciones con plasma normal. Las diluciones con solución salina tanto para el TP como TT no mostraron alteraciones (tabla 3)

No fue posible realizar dichas diluciones en dos pacientes.

El valor del fibrinógeno se encontró dentro de los límites aceptables excepto en los pacientes #2 y #6 reportándose hiperfibrinogenemia de 576.2 y 432.1 mg/dl respectivamente (tabla 4)

No se encontró alteración en la lisis de euglobulinas habiéndose reportado todos los resultados negativos a los 90 min (tabla 4) ni tampoco en las pruebas de función plaquetaria, cuenta total de plaquetas con promedio de 290.000 e intervalo de 180 000 a 372 000.

Consumo de protrombina con promedio de 60.75" e intervalo de 25.26" a 2 minutos y retracción porcentual del coágulo con promedio de 66.6% e intervalo de 9 a 109%. (tabla 5)

Sin embargo la agregación plaquetaria realizada con trombina, ADP, y adrenalina mostró en tres pacientes (1, 6, 10) mayor agregación con trombina, paciente #1: 1ª onda 1' 28.75 y 2ª onda 5' 30" 83.75, paciente #6: 1ª onda 1' 21.25 y 2ª onda 5' 30" 82.50, paciente # 10: 1ª onda 30" 20.00 y 2ª onda 5' 30" 76.25.

En el paciente #5 se encontró mayor agregación con adrenalina 1ª onda fusionada y 2ª onda 5' 30" 86.25. Estos incrementos se encontraron en el límite superior normal.

En ningún paciente se observó agregación espontánea (tabla 6)

DISCUSION

Creter en 1978 (16) así como Preston (23), Davis (12), y Sagel (24) entre otros, han demostrado que en pacientes diabéticos existe aumento de la agregación plaquetaria principalmente cuando las pruebas fueron realizadas con tromboxano A2 y ADP.

Aunque nuestra muestra es pequeña y no representativa, hasta este momento no hemos encontrado resultados que apoyen la teoría de aumento de agregación plaquetaria en pacientes con diabetes mellitus.

Cabe mencionar que un paciente estaba ingiriendo nifedipina como medicación antihipertensiva y a pesar de esto no encontramos alteración en las pruebas realizadas.

Se reportó alargamiento en TTP, TT y TP habiéndose normalizado todos los valores al corregir con plasma normal y realizar diluciones con solución salina, excepto en el paciente #4 reportándose un TP prolongado, no habiéndose realizado cuantificación de factores de coagulación para investigar si se encontraban alterados.

En los pacientes #2 y 6 se encontró alargamiento del TT que se normalizó con las correcciones y diluciones, pudiendo relacionar al alargamiento del TT con la hiperfibrinogenemia que presentaban estos pacientes.

Probablemente será necesario realizar las pruebas de agregación con diferentes concentraciones del agente inductor para valorar respuesta con respecto a un control si existe mayor agregación en los pacientes diabéticos.

Al contar dentro del grupo con pacientes en diferente tiempo de evolución de la enfermedad y al no presentar ninguno de ellos alteración en las pruebas de coagulación ni en las de función plaquetaria podemos considerar que las alteraciones que se presentan en la función plaquetaria en este tipo de pacientes pueden ser secundarias a daño endotelial por la enfermedad de base y así favorecer o perpetuar la aterogenesis y no que las plaquetas se activen en forma primaria.

Se debe continuar el estudio para tener una muestra representativa y utilizar otras pruebas de función plaquetaria más específicas como serían adhesividad plaquetaria, agregación plaquetaria con sustancias como tromboxano A₂, fibrinógeno, factor 4 plaquetario, factor VIII por mencionar algunos.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados no apoyan la teoría de aumento de la agregación plaquetaria ni se encontró alteraciones en la función plaquetaria diferente a las ya informadas en pacientes anglosajones.

No se observó agregación espontánea en ningún paciente.

TABLA 1

Tiempo de evolución de la diabetes mellitus		Glucosa	Creatinina	Depuración de creatinina
PACIENTES				
1	6 años	155 mg/dl	0.8 mg/dl	46.8 mL/min - 39%
2	Se desconoce	110 mg/dl	2.3 mg/dl	23.5 mL/min - 19.6%
3	20 años	127 mg/dl	5.0 mg/dl	6.3 mL/min - 5.2%
4	19 años	137 mg/dl	1.4 mg/dl	41.2 mL/min - 34.3%
5	10 años	183 mg/dl	0.9 mg/dl	98.1 mL/min - 81.7%
6	10 años	130 mg/dl	1.4 mg/dl	29.5 mL/min - 24.6%
7	12 años	138 mg/dl	1.6 mg/dl	48.2 mL/min - 40.1%
8	10 años	220 mg/dl	2.1 mg/dl	23.8 mL/min - 19.8%
9	30 años	240 mg/dl	1.0 mg/dl	78.2 mL/min - 65.2%
10	11 años	142 mg/dl	1.8 mg/dl	52.2 mL/min - 43.5%

TABLA 2

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO

	Colesterol total	PT	Alb	Glob	TGO	TGP	DHL	BD	BI
PACIENTES									
1	136 mg/dl	8.4 g/dl	4.4 g/dl	4.0 g/dl	12 U/ml	15 U/ml	100 U/ml	0.2 mg/dl	0.2 mg/dl
2	256 mg/dl	6.0 g/dl	2.9 g/dl	3.1 g/dl	10 U/ml	12 U/ml	101 U/ml	0.3 mg/dl	0.2 mg/dl
3	152 mg/dl	7.3 g/dl	4.0 g/dl	3.2 g/dl	6 U/ml	6 U/ml	154 U/ml	negativa	0.2 mg/dl
4	170 mg/dl	6.9 g/dl	4.2 g/dl	2.7 g/dl	18 U/ml	21 U/ml	90 U/ml	negativa	0.2 mg/dl
5	161 mg/dl	7.9 g/dl	4.3 g/dl	3.6 g/dl	21 U/ml	5 U/ml	82 U/ml	0.4 mg/dl	0.5 mg/dl
6	232 mg/dl	8.0 g/dl	3.4 g/dl	4.6 g/dl	23 U/ml	6 U/ml	109 U/ml	negativa	0.4 mg/dl
7	197 mg/dl	8.1 g/dl	3.7 g/dl	4.4 g/dl	18 U/ml	8 U/ml	110 U/ml	0.3 mg/dl	0.2 mg/dl
8	160 mg/dl	8.0 g/dl	4.6 g/dl	3.4 g/dl	13 U/ml	18 U/ml	114 U/ml	0.6 mg/dl	0.6 mg/dl
9	183 mg/dl	7.2 g/dl	3.8 g/dl	3.4 g/dl	15 U/ml	18 U/ml	91 U/ml	0.2 mg/dl	0.2 mg/dl
10	119 mg/dl	7.6 g/dl	4.0 g/dl	3.6 g/dl	13 U/ml	20 U/ml	105 U/ml	negativa	0.4 mg/dl

PT - Proteínas totales; ALB - Albúmina, Glob - Globulinas, TGO - Transaminasa glutámico oxalacética; TGP - Transaminasa glutámico pirúvica; DHL - Deshidrogenasa láctica; BD - Bilirrubina directa; BI - Bilirrubina indirecta.

PRUEBAS DE COAGULACION

Paciente #1

		CPN 1:2	1:2	DSS	1:4
TTP	41.43"/32.32"	34.34"	54.55"/48.49"	98.10"/78.79"	
TP	11.11"/11.11"		14.14"/15.15"	22.24"/23.24"	
TT	19.19"/19.19"		23.25"/21.21"	31.33"/28.29"	

Paciente #2

		1:2	CPN 1:4	1:8	DSS 1:2	DSS 1:4
TTP	30.30"/31.31"				36.38"/44.45"	92.94"/81.82"
TP	11.11"/12.12"				13.13"/15.15"	18.19"/23.23"
TT	23.23"/18.18"	21.22"	21.22"	19.20"	23.25"/21.21"	27.29"/26.26"

Paciente #3

		DSS	
		1:2	1:4
TTP	45"/44"	49"/60"	81"/89"
TP	20"/17"	23"/22"	27"/27"
TT	17"/19"		

CPN - Corrección con plasma normal
 DSS - Dilución con solución salina

Paciente #4

		CPN		DSS	
		1:2	1:4	1:2	1:4
TTP	60"/44"	55"	47"	73"/60"	112"/89"
TP	22"/17"		19"	27"/22"	33"/27"
TT	18"/18"				

Paciente #5

		CPN		DSS	
		1:2	1:2	1:2	1:4
TTP	39.41"/35.35"	36.37"	56.57"/42.43"	70.77"/63.65"	
TP	11.11"/11.11"		14.14"/13.13	20.21"/19.19"	
TT	23.23"/21.21"		24.24"/23.23"	27.27"/26.26"	

Paciente #6

		CPN		DSS	
		1:2	1:2	1:2	1:4
TTP	34.35"/32.32"	32.34"	44.44"/47.49"	76.78"/83.85"	
TP	11.11"/13.13"		14.14"/17.17"	22.22"/26.26"	
TT	23.23"/19.19"	20.21"	23.23"/21.21"	24.24"/26.26"	

CPN - Corrección con plasma normal

DSS - Dilución con solución salina

Paciente #7

		DSS	
		1:2	1:4
TTP	45"/44"	54"/60"	86"/89"
TP	18"/17"	22"/22"	25"/27"
TT	18"/18"		

Paciente #8

		DSS	
		1:2	1:4
TTP	27.27"/24.24"	32.34"/35.36"	45.46"/55.55"
TP	11.12"/11.11"	15.15"/15.15"	21.22"/23.23"
TT	20.21"/19.19"	22.22"/22.22"	22.23"/28.28"

Paciente #9

		DSS	
		1:2	1:4
TTP	28.28"/29.29"	32.34"/41.42"	56.58"/69.69"
TP	11.11"/11.11"	13.13"/14.14"	20.20"/21.21"
TT	20.20"/19.19"	22.22"/21.21"	25.25"/27.27"

CPN - Corrección con plasma normal

DSS - Dilución con solución salina

Paciente #10

DSS

		1:2	1:4
TTP	27.28"/29.29"	41.42"/41.41"	66.67"/58.60"
TP	10.11"/12.12"	13.13"/15.15"	20.20"/23.23"
TT	22.22"/20.20"	23.24"/23.23"	26.26"/28.28"

DSS - Dilución con solución salina

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 4

Fibrinógeno

Lisis de euqlobulinas

PACIENTES

1	241.2 mg/dl	negativa 90 min
2	576.2 mg/dl	negativa 90 min
3	384.0 mg/dl	negativa 90 min
4	324.0 mg/dl	negativa 90 min
5	372.2 mg/dl	negativa 90 min
6	432.1 mg/dl	negativa 90 min
7	240.0 mg/dl	negativa 90 min
8	455.0 mg/dl	negativa 90 min
9	403.1 mg/dl	negativa 90 min
10	360.1 mg /dl	negativa 90 min

TABLA 5

PRUEBAS DE FUNCION PLAQUETARIA

	PT	CP	R&C
PACIENTES			
1	295 000	29.20"	109%
2	272 000	26.27"	63%
3	250 000	2 min	75%
4	180 000	2 min	77%
5	372 000	28.29"	34%
6	359 000	48.49"	56%
7	250 000	2 min	78%
8	319 000	25.26"	84%
9	260 000	34.35"	83%
10	345 000	55.56"	9%

PT - Plaquetas totales

CP - Consumo de protrombina

R&C- Retracción porcentual del coágulo

TABLA 6

AGREGOMETRIA

Paciente #1	1a onda	2a onda
Trombina 0.4 U/ml	1' 28.75	5'30" 83.75
Adrenalina 2.5 uM/ml	fusionada	2'30" 30.00
ADP 2.5 uM/ml	1'30" 55.00	no hubo

Paciente #2	1a onda	2a onda
Trombina 0.4 U/ml	1' 8.75	5'30" 28.75
Adrenalina 2.5 uM/ml	1'30" 31.25	no hubo
ADP 2.5 uM/ml	2' 21.25	5'30" 66.25

Paciente #3	
Trombina 0.4 U/ml	91.2%
ADP 2.5 uM/ml	82.3%

Paciente #4	
Trombina 0.4 U/ml	53.7%
ADP 2.5 uM/ml	47 %

continua TABLA 6

Paciente # 5	1a onda	2a onda
Trombina 0.4 U/ml	45" 20.00	5' 16.30
Adrenalina 2.5 uM/ml	fusionada	5'30" 86.25
ADP 2.5 uM/ml	45" 35.00	no hubo

Paciente # 6	1a onda	2a onda
Trombina 0.4 U/ml	1' 21.25	5'30" 82.50
Adrenalina 2.5 uM/ml	fusionada	5'30" 42.50
ADP 2.5 uM/ml	1'30" 38.75	no hubo

Paciente #7	
Trombina 0.4 U/ml	61.25%
ADP 2.5 uM/ml	67 %

continua TABLA 6

Paciente #8	1a onda	2a onda
Trombina 0.4 U/ml	45" 32.50	5'30" 57.50
Adrenalina 2.5 uM/ml	2' 26.25	5'30" 48.75
ADP 2.5 uM/ml	1' 35.00	no hubo

Paciente #9	1a onda	2a onda
Trombina 0.4 U/ml	1' 48.75	4' 98.75
Adrenalina 2.5 uM/ml	1'45" 38.75	5'30" 77.50
ADP 2.5 uM/ml	1' 42.50	no hubo

Paciente # 10	1a onda	2a onda
Trombina 0.4 U/ml	30" 20.00	5'30" 76.25
Adrenalina 2.5 uM/ml	2' 25.00	no hubo
ADP 2.5 uM/ml	1' 40.00	no hubo

Se agradece a la Srta. QFB María de la Paz Reyno, Jefe del Laboratorio de Coagulación Especial del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional IMSS por la ayuda proporcionada en la realización de las pruebas hemostáticas y de agregometría.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Viinikka L : PLATELET FUNCTION AND THROMBUS IN DIABETES. Acta Endocrinologica 1985; 110 suppl. 272:31
- 2.- Johnson M, Harrison H E, Raftery A T, Elder J B: VASCULAR PROSTACYCLIN MAY BE REDUCED IN DIABETES IN MAN. Lancet 1979;1:325
- 3.- Von Kaula K N, Shultz R L: METHODS FOR THE EVALUATION OF HUMAN FIBRINOLYSIS: STUDIES WITH TWO COMBINED TECHNIQS. Am J Clin Pathol 1958: 29:104
- 4.- Born G V: AGREGATION OF BLOOD PLATELETS BY ADP AND ITS REVERSAL. Nature 1962;194:927
- 5.- Langdell R D: EFFECT OF ANTIHEMOPHILIC FACTOR IN ONE STAGE CLOTTING TEST: A PRESUNTIVE TEST FOR HEMOPHILIA AND A SIMPLE ONE STAGE ANTIHEMOPHILIC ASSAY PROCEDURE. J Lab Clin Med 1953;41:637
- 6.- Burrows A W, Chavin S I, Hockaday T D R: PLASMA-THROMBOGLOBULIN CONCENTRATIONS IN DIABETES MELLITUS. Lancet 1978;feb4:235
- 7.- Kutti J, Wadenvik H, Henestem B, Stenstrom G : EVALUATION OF PLATELET REACTIVITY IN DIABETES MELLITUS. Acta Med Scand 1986;219:195
- 8.- Colwell J A: PLATELET FUNCTION IN DIABETES MELLITUS Br J. Haematol 1980;44:521
- 9.- Jim R T; A STUDY OF THE PLASMA THROMBIN TIME. J Lab Clin Med 1957;50:45
- 10.- Brecher G, Cronkite E P: MORPHOLOGY AND ENUMERATION OF BLOOD PLATELET. J Appl Physiol 1950;3:365
- 11.- Ek I, Thunell S, Blombeck M: ENCHANCED IN VIVO PLATELET ACTIVATION IN DIABETES MELLITUS. Scand J Haematol 1982;29:185

12.- Davis J, Hartman C, Davis R, Kyner J, Lewis H: PLATELET AGREGATION RATIO IN DIABETES MELLITUS. *Acta Haemat* 1982;67:222

13.- Matthews J H, O'Connor J F, Heernshaw J R, Wood J K: BETA-THROMBOGLOBULIN AND GLYCOSYLATED HAEMOGLOBIN IN DIABETES MELLITUS. *Scand J Haematol* 1979;23:421

14 Ylikorkala O, Kaila J, Viinikka L: PROSTACYCLIN AND THROMBOXANE IN DIABETES. *Br Med J* 1981;283:1148

15.- Didisheim P, Bunting D: ABNORMAL PLATELET FUNCTION IN MYELOFIBROSIS *Am J Clin Pathol* 1966;45:566

16.- Creter d, Poulotzky F, Savir H: PLATELET AGREGATION IN DIABETIC RETINOPHATY. *Acta Haemat* 1978;60:53

17.- Davis J, Mitchel M, Turner R C : PROSTACYCLIN AND THROMBOXANE METABOLITES IN DIABETES. *Lancet* 1979;2:789

18.- Proctor R R, Rapaport S I: THE PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME WITH KAOLIN; A SIMPLE SCREENING TEST FOR THE FIRST STAGE PLASMA CLOTTING FACTOR DEFICIENCE. *Am J Pathol* 1961;36:212

19.- Quick A J: HEMORAGIC DISEASE. Lee and Freiberg. Philadelphia 1957

20.- Pizzuto C J, Reyno M P: TECNICAS DE COAGULACION; PRIMER SEMINARIO DE HEMATOLOGIA EN EL IMSS Y PRIMERA REUNION INTERNACIONAL DE TRABAJO SOBRE HEMOFILIA IMSS. FEDERACION MUNDIAL DE HEMOFILIA. México D.F.

21.- Ruiz G, Jimenez T: TECNICA RAPIDA DE MICROPRECIPITACION EN TUBO CAPILAR PARA DETERMINACION DE FIBRINOGENO. *Rev Mex Lab Clin* 1965,17:204

22.- Weiss I: PLATELET PHSYOLOGY AND ABNORMALITIES OF PLATELET FUNCTION *N Eng J Med* 1970;293:531

23.- Preston F E, Word J D, Marcola B H, Porter N R, Timperley W R: ELEVATED B-THROMBOGLOBULIN LEVELS AND CIRCULATORY PLATELET AGREGATES IN DIABETIC MICRDANGIOPATHY. *Lancet* 1978;2:380

24.- Segel J, Colwell J, Crook L, Laimins M : INCREASED PLATELET AGREGATION IN EARLY DIABETES MELLITUS. *Ann Int Med* 1975;82:733