

# JURNAL KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

## Profil dan Beberapa Faktor yang Berhubungan dengan Hemostasis Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Tak Terkontrol

<sup>1</sup>Mukhyarjon, <sup>2</sup>Irza Wahid, <sup>3</sup>Asman Manaf

<sup>1</sup>Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Jl. Diponegoro No.1, Suka Mulia, Kec. Sail, Kota Pekanbaru, Riau 28133

<sup>2,3</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP dr. M. Djamil Padang

Limau Manis, Kec. Pauh, Padang, Sumatera Barat 25175

Email: [mukhyarjon@lecturer.unri.ac.id](mailto:mukhyarjon@lecturer.unri.ac.id), [irzawahid\\_drspdp@yahoo.com](mailto:irzawahid_drspdp@yahoo.com), [pibipd@yahoo.com](mailto:pibipd@yahoo.com)

### ABSTRAK

Hiperkoagulasi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler. Resistensi insulin dan hiperglikemia yang meningkat pada diabetes melitus tipe 2 (DMT2) tidak terkontrol, memainkan peran penting dalam patogenesis terjadinya hiperkoagulasi. Meskipun banyak studi telah dilakukan, namun penelitian pada subjek di Indonesia masih terbatas. Penelitian ini bertujuan mengetahui profil dan faktor-faktor yang berhubungan dengan hemostasis pada pasien DMT2 tak terkontrol. Ini merupakan studi analitik observasional dengan rancangan potong lintang. Lima puluh pasien diabetes melitus (DM) tak terkontrol berpartisipasi pada penelitian ini. Variabel bebas meliputi umur, onset dan jenis kelamin, sedangkan variabel terikat adalah *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (APTT), fibrinogen dan D-dimer. Data dianalisis menggunakan uji *Chi-Square* dan nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna. PT yang rendah tidak ditemukan pada penelitian ini sementara APTT yang rendah ditemukan pada 2% pasien. Hiperfibrinogenemia ditemukan pada 34% pasien dan D-dimer tinggi ditemukan pada 28% pasien. Terdapat hubungan hiperfibrinogenemia dengan onset DM namun tidak dengan umur dan jenis kelamin. D-dimer tinggi berhubungan dengan usia namun tidak dengan gender dan onset penyakit. Studi ini dapat disimpulkan bahwa hiperfibrinogenemia dan D-dimer tinggi sering ditemukan pada pasien DMT2 tidak terkontrol sehingga evaluasinya perlu dipertimbangkan terutama pada DMT2 yang disertai faktor-faktor risiko penyakit kardiovaskuler yang lain.

**Kata kunci:** DMT2, Hemostasis, Hiperkoagulasi

### ABSTRACT

Hypercoagulation is a risk factor for cardiovascular disease. Insulin resistance and hyperglycemia that increase in uncontrolled Diabetes mellitus (DM), has played an important role in their pathogenesis. Even though several studies have been conducted in many centers, the study among Indonesian populations is still limited. This cross-sectional and observational analytic study aimed to describe the profile and analyze factors related to the hemostasis among uncontrolled type 2 diabetes mellitus patients (T2DM). Fifty uncontrolled T2DM patients had participated. Independent variables consisted of age, onset, and gender. Dependent variables were prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen, and D-dimer. Data were analyzed using the chi-square test and considered significant at  $p < 0,05$ . We did not find any study participants with low level of PT, and only 2% with low APTT. A total of 34% participants had hyperfibrinogenemia and 28% of high D-dimer. Hyperfibrinogenemia was associated with disease onset but not to gender and age. The high level of D-dimer was related to age but not to gender and onset. We conclude that hyperfibrinogenemia and High level of D-dimer are frequently found in uncontrolled T2DM therefore their evaluation need to be considered especially in T2DM patients with other cardiovascular disease risk factors.

**Keywords:** T2DM, Hemostasis, Hypercoagulation

## Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit kronik yang menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia maupun di Indonesia. *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa pada tahun 2019 terdapat 463 juta penyandang DM di seluruh dunia.<sup>1</sup> Jumlah ini akan meningkat menjadi 578 juta pada tahun 2030 dan 700 juta pada tahun 2045 (51%).<sup>1</sup> Selain prevalensinya meningkat, komplikasi DMT2 juga merupakan beban yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien,<sup>2</sup> dan meningkatkan kematian.<sup>3</sup>

Prevalensi penyakit kardiovaskuler (PKV) pada DMT2 diperkirakan sebesar 32% dan menjadi penyebab kematian pada separuh pasien DMT2.<sup>4</sup> Terjadinya komplikasi-komplikasi pada DMT2 baik mikrovaskuler, makrovaskuler maupun kematian erat hubungannya dengan tidak terkontrolnya gula darah.<sup>5</sup> Data penelitian menunjukkan bahwa setiap 1% penurunan nilai HbA1C dapat menurunkan 21 % kematian yang berhubungan dengan DM, 14% infark miokard, dan 37% komplikasi mikrovaskuler.<sup>6</sup>

Salah satu aspek yang berperan dalam terjadinya komplikasi pada pasien DMT2 adalah faktor hemostasis.<sup>7</sup> Data penelitian melaporkan bahwa 80% pasien diabetes meninggal karena trombosis.<sup>8</sup> Hal ini terjadi karena abnormalitas faktor koagulasi yang ditemukan pada DMT2, sehingga diabetes disebut juga sebagai “*hiperkoagulable state*”.<sup>8</sup> Gangguan hemostasis diduga memiliki hubungan yang erat dengan proses aterosklerosis dan merupakan salah satu mekanisme penting terjadinya komplikasi

kardiovaskuler.<sup>9</sup> Sampai saat ini sudah ada beberapa penelitian tentang gambaran profil hemostasis pada pasien DMT2 namun untuk populasi Asia, khususnya Indonesia, masih terbatas. Hal inilah yang menjadi alasan penulis untuk melakukan penelitian yang bertujuan untuk menggambarkan profil hemostasis pada pasien DMT2 tidak terkontrol dan faktor-faktor yang memengaruhinya.

## Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan rancangan potong lintang yang bertujuan untuk melihat profil hemostasis pada pasien DMT2 tak terkontrol, dan faktor-faktor yang memengaruhinya. Subjek penelitian adalah pasien yang didiagnosis DMT2 dengan gula darah tidak terkontrol ( $HbA1C > 7$ ), yang melakukan kontrol rutin di poliklinik endokrin dan metabolik RSUP dr. M. Djamil Padang pada bulan Januari-April 2014. Metode pengambilan sampel adalah metode *consecutive sampling*. Pada penelitian ini didapatkan 50 orang subjek penelitian yang telah didiagnosis diabetes melitus tipe 2, kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien bersedia menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*), pasien laki-laki atau perempuan yang berumur 25-65 tahun, pasien telah mendapatkan pengobatan baik dengan antidiabetik oral dan/atau insulin namun gula darah masih belum terkontrol baik ( $HbA1C > 7$ ). Kriteria eksklusi adalah wanita hamil atau pasien yang sedang menjalani pengobatan dengan antikoagulan dan

antiagregasi. Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus satu proporsi.

Variabel bebas meliputi umur, onset dan jenis kelamin, sedangkan variabel terikat adalah *prothrombine time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (APTT), fibrinogen dan D-dimer. Metode pengambilan data yaitu tanya jawab dan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium Prodia Jakarta. Hasil penelitian diolah menggunakan SPSS versi 17 dan disajikan dalam bentuk tabel. Penelitian ini telah disetujui komisi etik Fakultas Kedokteran Unand Padang.

### Hasil

Pada tabel 1 ditemukan bahwa rerata umur subjek adalah  $51,54 \pm 7,3$  tahun, kelompok umur yang terbesar adalah kelompok 45 - 54,9 tahun (50 %) dan  $\geq 55$  tahun (34%).

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian**

Variabel	Kategori	Rerata(SD)	F	%
Umur (Th)		51,54 (7,3)		
Kategori umur (th)	35-44.9		8	16
	45-54.9		25	50
	$\geq 55$		17	34
J. kelamin	Laki-laki		16	32
	Perempuan		34	68
Lama DM	< 2 tahun		6	12
	2- 5 tahun		24	48
	> 5 tahun		20	40

Pasien dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak dari laki-laki (68% vs 32%) dan berdasarkan lama DM (onset), kelompok yang terbesar adalah onset 2-5 tahun (48%) diikuti oleh onset >5 tahun (40%).

Pada penelitian ini kami mengamati variabel yang menggambarkan fungsi hemostasis pasien diantaranya adalah PT, APTT, INR, D-Dimer dan fibrinogen. Kami mengelompokkan parameter hemostasis berdasarkan tingkatan yaitu rendah, normal dan tinggi dengan kategori nilai normal PT 10-15 detik, APTT 25-43 detik, fibrinogen 200-400 mg/dL dan D-dimer <500 ng/L. Profil hemostasis pasien DMT2 dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2. Distribusi Frekuensi PT, APTT, Fibrinogen dan D-Dimer pada Pasien DMT2 Tak Terkontrol**

Parameter	Rendah	Normal	Tinggi	Total
	F(%)	F(%)	F(%)	F(%)
PT	0(0)	48(96)	2(4)	50(100)
APTT	1(2)	49(98)	0(0)	50(100)
Fibrinogen	3(6)	30(60)	17(34)	50(100)
D-Dimer	N/A	36(72)	14(28)	50(100)

Pada tabel 2 terlihat bahwa hampir semua subjek memiliki nilai PT normal (96%), tidak ditemukan PT yang rendah (memendek) ditemukan 4% yang tinggi (memanjang). Sementara itu hanya ditemukan 2% subjek dengan APTT yang rendah (memendek). Berbeda dengan PT dan APTT, nilai fibrinogen yang tinggi didapatkan pada sejumlah besar subjek (34%) dan nilai D-dimer yang tinggi ditemukan pada 14 orang subjek DMT2 (28%).

Kami juga mendistribusikan faal hemostasis berdasarkan umur, jenis kelamin dan lama DM seperti dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3. Distribusi Frekuensi PT, APTT, Fibrinogen dan D-dimer Berdasarkan Umur, Jenis kelamin dan Lama DM**

Variabel	PT F(%)			P	APTT F(%)			P	Fibrinogen F(%)			P	D-Dimer F(%)		P
	Rendah	Normal	Tinggi		Rendah	Normal	Tinggi		Rendah	Normal	Tinggi		Normal	Tinggi	
<b>Umur (Th)</b>															
35 – 44,9	0(0)	8(100)	0(0)	0,132	0(0)	8(100)	0(0)	0,371	2(25)	5(62,5)	1(12,5)	0,74	8(100)	0(0)	0,01
45 – 55,9	0(0)	25(100)	0(0)		0(0)	25(100)	0(0)		1(4)	13(52)	11(44)		20(80)	5(20)	
≥56	0(0)	15(88,2)	2(11,8)		1(5,9)	16(94,1)	0(0)		0(0)	12(70,6)	5(29,4)		8(47)	9(53)	
<b>Jenis Kelamin</b>															
Pria	0(0)	15(94)	1(6)	0,54	0(0)	16(100)	0(0)	0,68	1(6,25)	11(68,75)	4(25)	0,64	11(68,8)	5(31,3)	0,487
Wanita	0(0)	33(97,1)	1(2,9)		1(2,9)	33(93,7)	0(0)		2(5,9)	19(55,9)	13(38,2)		25(73,5)	9(26,5)	
<b>Lama DM (Th)</b>															
<2	0(0)	6(100)	0(0)	0,859	0(0)	6(100)	0(0)	0,465	0(0)	1(16,7)	5(83,3)	0,016	5(83,3)	1(16,7)	0,614
2 – 5	0(0)	23(96)	1(4)		0(0)	24(100)	0(0)		1(4,2)	15(62,5)	8(33,3)		18(75)	6(25)	
>5	0(0)	19(95)	1(5)		1(5)	19(95)	0(0)		2(10)	14(70)	4(20)		13(65)	7(35)	

Berdasarkan umur, jenis kelamin dan lama DM, seperti terlihat pada tabel 3, hampir seluruh pasien memiliki PT normal, hal yang sama kita dapatkan pada APTT. APTT yang memendek hanya ditemukan pada kelompok usia >56 tahun, wanita, dan lama DM>5 tahun masing-masing 1 orang dari 50 orang pasien. Pasien dengan fibrinogen tinggi lebih sering ditemukan pada kelompok umur 45-55,9 tahun dan kelompok umur >55 tahun, sementara itu D-dimer yang tinggi lebih sering ditemukan pada kelompok umur >55 tahun. Berdasarkan jenis kelamin didapatkan bahwa nilai fibrinogen yang tinggi lebih sering ditemukan pada kelompok perempuan sedangkan D-dimer yang tinggi lebih sering ditemukan pada kelompok laki-laki. Menurut lama DM didapatkan bahwa kadar fibrinogen yang tinggi didapatkan lebih tinggi pada kelompok <2 tahun sedangkan D-dimer tidak normal (tinggi) didapatkan pada lama DM yang lebih 5 tahun.

Pada tabel 3 terlihat bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara PT dan APTT dengan umur. Seks dan lama DM. Sementara itu terdapat hubungan yang bermakna antara fibrinogen dengan lama DM

namun tidak dengan jenis kelamin dan umur pasien. Sebaliknya D-dimer yang tinggi memiliki hubungan yang bermakna dengan usia namun tidak dengan jenis kelamin dan onset DM.

### Pembahasan

Pada penelitian ini, dari 50 orang subjek DMT2 tak satupun ditemukan PT rendah (PT memendek) dan APTT rendah (memendek) hanya ditemukan pada 2% subjek. Berbeda dengan penelitian ini, Dabebe dkk menemukan PT memendek pada 28,6% pasien dan APTT memendek pada 27,7% pasien DMT2.<sup>10</sup> Penelitian lain oleh Agarwal dkk pada tahun 2019 juga menemukan bahwa PT pada pasien DM lebih pendek secara bermakna dibandingkan dengan populasi sehat.<sup>11</sup> Hal yang kontradiksi dilaporkan oleh Tukral dkk yang menemukan bahwa pada subjek DM didapatkan nilai PT dan APTT lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat.<sup>12</sup> Namun demikian sebagian besar penelitian menemukan bahwa pada pasien DMT2 ditemukan PT dan APTT yang lebih pendek dibandingkan kontrol, sebagaimana dilaporkan oleh Karim dkk.<sup>13</sup> Teori yang mendukung pemendekan PT dan APTT pada pasien DMT2 adalah bahwa pada

DMT2 terdapat peningkatan faktor-faktor pembekuan darah seperti *Tissue factor* (TF), FVII, trombin dan fibrinogen.<sup>14</sup> Hiperglikemia yang terjadi pada DMT2 tak terkontrol menyebabkan peningkatan ekspresi *tissue factor* melalui pembentukan *advance glikation end product* dan radikal bebas.<sup>14</sup>

Perbedaan hasil yang didapatkan pada penelitian ini mungkin juga dipengaruhi oleh perbedaan suku bangsa<sup>15</sup> dan kemungkinan penyebab lain adalah pada penelitian ini kami tidak membedakan pasien dengan komplikasi dan tanpa komplikasi.

Fibrinogen dan D-dimer yang tinggi sering ditemukan pada pasien DMT2 tak terkontrol, berturut-turut 34 dan 28%. Hal yang sama juga didapatkan oleh Dabebe dkk yang mendapatkan fibrinogen tinggi didapatkan pada 43,7% pasien DMT2, sebaliknya hanya ditemukan pada 7,6 % subjek non diabetes. Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian oleh Wieczor dkk yang menemukan bahwa kadar fibrinogen dan D-dimer lebih tinggi pada pasien DMT2 dengan komorbid *periferal arterial disease* (PAD) maupun tanpa PAD dibandingkan dengan kontrol.<sup>16</sup>

Peningkatan fibrinogen telah terbukti memiliki hubungan dengan faktor risiko tradisional penyakit jantung koroner.<sup>17</sup> Peningkatan fibrinogen pada DMT2 mungkin disebabkan oleh hiperinsulinemia. Hal ini didukung oleh penelitian eksperimental dimana didapatkan peningkatan fibrinogen setelah infus insulin pada DMT2 namun tidak terjadi peningkatan pada subjek non DM.<sup>18</sup>

Pada penelitian ini kami menemukan adanya perbedaan bermakna nilai fibrinogen

berdasarkan lama DM, namun tidak ditemukan perbedaan berdasarkan jenis kelamin dan umur. Nilai fibrinogen yang lebih tinggi ditemukan pada pasien-pasien dengan lama DM < 2 tahun. Hal ini mungkin berhubungan dengan fase hiperinsulinemia yang sering ditemukan pada pasien DMT2 dalam fase-fase awal penyakitnya. Penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar fibrinogen dengan resistensi insulin, yang ditandai dengan hiperinsulinemia.<sup>19</sup>

D-dimer merupakan salah satu produk pemecahan fibrin oleh plasmin. Pemeriksaan ini sering digunakan sebagai prognosis penyakit-penyakit kritis dan diagnosis trombosis vena dalam dan emboli paru. Peningkatan D-dimer di dalam darah menandakan proses trombosis tanpa menjelaskan lokasi trombus tersebut. Pada penelitian ini kami menemukan terjadinya peningkatan D-dimer pada 28% subjek. Hal ini sesuai dengan penelitian lain yang dilakukan oleh Wieczor dkk yang menemukan nilai D-dimer pada pasien DMT2 lebih tinggi dibandingkan pasien kontrol.<sup>16</sup> D-dimer pada penelitian ini tidak berhubungan dengan lama DM namun berhubungan dengan usia, yang mana semakin lanjut usia semakin sering terjadinya peningkatan D-dimer. Penelitian yang dilakukan oleh Kabrhel dkk mendapatkan bahwa D-dimer yang meningkat lebih sering ditemukan pada usia yang lebih tua.<sup>20</sup> Hasil yang ditemukan ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan Nwosu dkk yang menemukan adanya hubungan nilai D-dimer dengan progresi DM.<sup>21</sup>

## Kesimpulan dan Saran

Hampir semua pasien DMT2 tak terkontrol memiliki PT dan APTT normal, terdapat sejumlah besar pasien dengan kadar fibrinogen dan D-dimer meningkat. Hiperfibrinogen berhubungan dengan onset DM dan D-dimer tinggi berhubungan dengan umur pasien. Penulis menyarankan perlu dipertimbangkan pemeriksaan faal hemostasis seperti fibrinogen dan D-dimer pada pasien DMT2 tidak terkontrol, terutama pada pasien yang disertai dengan faktor risiko lain seperti riwayat keluarga, obesitas, usia tua dan merokok.

## Ucapan Terimakasih

Pada penelitian ini kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pasien yang menjadi subjek penelitian ini dan kepada PT DEXA Medika yang sudah mensponsori dan memberikan bantuan teknis dan administratif dalam penelitian ini.

## Daftar Pustaka

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Ninth.*; 2019.
2. Schweyer L. Diabetes and quality of life. *Rev Infirm.* 2015;64(211):45-46. doi:10.1016/j.revinf.2015.02.017
3. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1720-1732. doi:10.1056/NEJMoa1504347
4. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):1-19. doi:10.1186/s12933-018-0728-6
5. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes.* 2011;29(3):116-122. doi:10.2337/diaclin.29.3.116
6. Ireland S, Endacott R, Cameron P, Fitzgerald M, Paul E. Prospective Observational Study &. *Resuscitation.* 2010;(Ukpbs 35):18-23. doi:10.1016/j.resuscitation.2010.10.016
7. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, et al. Association of hematological indices with diabetes, Impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11420-11427.
8. Carr ME. Diabetes mellitus: A hypercoagulable state. *J Diabetes Complications.* 2001;15(1):44-54. doi:10.1016/S1056-8727(00)00132-X
9. Verkleij CJN, De Bruijn RE, Meesters EW, Gerdes VEA, Meijers JCM, Marx PF. The hemostatic system in patients with type 2 diabetes with and without cardiovascular disease. *Clin Appl Thromb.* 2011;17(6). doi:10.1177/1076029610384112
10. Asrat D, Tesfaye G, Gedefaw L, Addisu W, Yemane T. Hemostatic Abnormality and Associated Factors in Diabetic Patients at Jimma University Specialized Hospital, Jimma, Southwest Ethiopia: A Comparative Cross-sectional Study. *Ethiop J Health Sci.* 2019;29(2):251-258. doi:10.4314/ejhs.v29i2.12
11. Agarwal C, Bansal K, Pujani M, et al.

- Association of coagulation profile with microvascular complications and glycemic control in type 2 diabetes mellitus – a study at a tertiary care center in Delhi. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(1):31-36. doi:10.1016/j.htct.2018.05.002
12. Thukral S, Hussain S, Bhat S, Kaur N, Reddy A. Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) in Type 2 Diabetes Mellitus, a Case Control Study. *Int J Contemp Med Res [IJCMR]*. 2018;5(8). doi:10.21276/ijcmr.2018.5.8.13
  13. Karim F, Akter QS, Jahan S, et al. Coagulation Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Bangladesh Soc Physiol.* 2015;10(1):26-29. doi:10.3329/jbsp.v10i1.24614
  14. Alzahrani SH, Ajjan RA. Review article: Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2010;7(4):260-273. doi:10.1177/1479164110383723
  15. Perry A, Wang X, Goldberg R, Ross R, Jackson L. The relationship between cardiometabolic and hemostatic variables: influence of race. *Metabolism.* 2008;57(2):200-206. doi:10.1016/j.metabol.2007.09.001
  16. Wiczór R, Wiczór AM, Kulwas A, Rość D. Type 2 diabetes and cardiovascular factors contrasted with fibrinolysis disorders in the blood of patients with peripheral arterial disease. *Med.* 2019;55(7):1-10. doi:10.3390/medicina55070395
  17. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease the Framingham Offspring Population. *Circulation.* 2000;102(14):1634-1638. doi:10.1161/01.CIR.102.14.1634
  18. Barazzoni R, Kiwanuka E, Zanetti M, Cristini M, Vettore M, Tessari P. Insulin acutely increases fibrinogen production in individuals with type 2 diabetes but not in individuals without diabetes. *Diabetes.* 2003;52(7):1851-1856. doi:10.2337/diabetes.52.7.1851
  19. Raynaud E, Pérez-Martin A, Brun JF, Aïssa-Benhaddad A, Fédou C, Mercier J. Relationships between fibrinogen and insulin resistance. *Atherosclerosis.* 2000;150(2):365-370. doi:10.1016/S0021-9150(99)00373-1
  20. Kabrhel C, Courtney DM, Camargo CA, et al. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. *Acad Emerg Med.* 2010;17(6):589-597. doi:10.1111/j.1553-2712.2010.00765.x
  21. 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):252-257. doi:10.1080/00313020701230658