

纤维蛋白原在糖尿病及其并发症中的研究进展

贾寒, 李晓冰, 芦勇铭, 忽胜和*

大理大学临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2021年10月17日; 录用日期: 2021年11月12日; 发布日期: 2021年11月19日

摘要

糖尿病是由多病因引起的以血糖水平慢性升高为特征的代谢性疾病, 长期慢性高血糖会对多器官造成损伤, 从而导致多种并发症的发生, 影响患者的生命健康。血浆纤维蛋白原(Fibrinogen, Fib)是由肝脏合成的表示机体处于急性时相的反应蛋白, 是凝血级联反应中的关键成分, 同时也有相关研究表明Fib与糖尿病及其多种并发症相关。本文将对Fib在糖尿病及其并发症中的相关研究展开综述。

关键词

纤维蛋白原, 糖尿病, 糖尿病并发症

Research Progress of Fibrinogen in Diabetes Mellitus and Its Complications

Han Jia, Xiaobing Li, Yongming Lu, Shenghe Hu*

Clinical Medical College, Dali University, Dali Yunnan

Received: Oct. 17th, 2021; accepted: Nov. 12th, 2021; published: Nov. 19th, 2021

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by chronic elevated blood glucose levels caused by multiple causes. Long-term chronic hyperglycemia will cause damage to multiple organs, resulting in a variety of complications and affecting the life and health of patients. Plasma fibrinogen (Fib) is a reactive protein synthesized by the liver indicating that the body is in the acute phase, which is a key component of the coagulation cascade. At the same time, related studies have shown that Fib is related to diabetes and its complications. This article will review the related research of Fib in diabetes mellitus and its complications.

*通讯作者。

Keywords

Fibrinogen, Diabetes Mellitus, Diabetes Complications

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由多病因引起的以血糖水平慢性升高为特征的代谢性疾病,其病因复杂,长期慢性高血糖会损伤全身多器官,导致多种并发症的发生。糖尿病的并发症传统上分为大血管并发症(例如心血管疾病)和微血管并发症(例如肾脏、视网膜和周围神经病变) [1],是导致患者死亡以及残疾的主要原因[2]。因此,对其相关并发症的管理给公共卫生事业带来了巨大的挑战,也给社会经济带来沉重的负担。

纤维蛋白原(Fibrinogen, Fib)是由肝脏合成的表示机体处于急性时相反应蛋白,是凝血级联反应中的关键成分。近年来研究表明,血浆 Fib 的水平不仅与心血管疾病[3]、神经系统疾病[4]以及某些癌症(例如胃癌、肝癌和结直肠癌) [5] [6]等密切相关,还对糖尿病及其并发症有一定的评估价值。现就 Fib 在糖尿病及其并发症中的相关研究进行综述,以期对糖尿病并发症的诊疗提供新思路,及时干预及延缓疾病发生发展。

2. Fib 的结构与功能

Fib 是由肝脏合成的一种分子量为 340 kDa 的六聚体血浆糖蛋白,由二硫键连接三对多肽链 α , β 和 γ 链组成[6]。Fib 是机体凝血过程的主要参与者,它通过凝血酶酶促作用最终形成纤维蛋白的血凝块,促进血液凝固,防止过度出血。Fib 不仅参与凝血过程,在炎症反应中也扮演了重要的角色。Fib 作为全身炎症反应的标志物,通过增加炎症部位的血管通透性、促进炎症细胞的黏附等方式介导炎症反应。近来也有许多研究发现 Fib 在糖尿病及其并发症的发生发展中也发挥了重要的作用。

3. Fib 与糖尿病

研究发现, Fib 与糖尿病密切相关。国外的一项大规模抽样调查中,对 1485 例参与者(无糖尿病及心血管病既往病史)进行了为期 10 年的跟踪随访,最终有 191 名受试者被归类为糖尿病。比较在 10 年随访时患糖尿病的受试者和没有患糖尿病的参与者的特征,发现他们的 Fib 值更高,从而得出 Fib 越高,患者 10 年患糖尿病的风险越大的结论。但这项研究并未承认单一指标 Fib 对于糖尿病发病率具有预测作用,仅证明 Fib 在联合 C-反应蛋白的情况下对于糖尿病发病率具有预测作用[7]。然而,仍有少部分研究[8] [9]认为 Fib 是糖尿病独立预测因子,这一观点背后的机制尚没有完全阐明,仍需要进一步的探讨。Alman 等在对 287 例 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)青年患者进行炎症与动脉硬化进展之间关系的研究中,观察得出 Fib 水平在 T1DM 患者中比健康组更高[10]。另有研究表明,糖尿病和糖尿病前期患者的 Fib 水平较高,并参与了异常血糖代谢和胰岛素抵抗[11]。

此外, Agarwal 等人发现在糖尿病患者实验室指标中可以观察到 Fib 水平的升高,且糖尿病合并并发症患者的 Fib 水平高于无并发症的糖尿病患者[12]。Manal Khudder 等研究表明 HbA1c 对血浆 Fib 有显著正向影响[13],长期高血糖会导致高 Fib 血症,并激活凝血级联反应,导致血栓的形成引发相应的临床表

现。Bosevski 等对 62 名 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者进行了为期 36 个月的随访, 并测定了合并血管病变患者的 Fib 浓度, 该研究小组认为 Fib 是 T2DM 和糖尿病血管疾病患者预后模型中的危险因素, 其研究结果显示 Fib 与 T2DM 受试者未来的心脏事件密切相关, 使相对风险增加 1.5~2.5 倍[14]。国外一些学者的研究也证实了 Fib 水平与 T2DM 患者预后相关[15]。

综上, 监测 Fib 水平在糖尿病患者(尤其是长期糖尿病和慢性并发症患者)一般管理中具有重要意义。

4. Fib 与糖尿病并发症

4.1. Fib 在糖尿病大血管病变中的研究

糖尿病大血管病变是糖尿病常见并发症, 据统计, 约 70%~80%糖尿病患者死于糖尿病大血管病变。糖尿病大血管病变病理基础是动脉粥样硬化, 主要包括冠状动脉疾病、脑血管疾病和外周动脉疾病。现在多数研究认为动脉粥样硬化实际是一种慢性炎症状态, 炎症反应贯穿于动脉粥样硬化形成的整个过程。而 Fib 作为炎症因子在糖尿病大血管病变中也扮演了不可或缺的角色。

中国一项 T2DM 合并稳定性冠心病患者 Fib 与心血管事件的前瞻性观察研究发现, Fib 水平升高与其心血管事件增加独立相关[16]。有摩洛哥学者在当地进行调查发现, 糖尿病人群中血浆 Fib 浓度与冠心病严重程度显著相关[17], 这说明 Fib 对疾病进展及不良预后有一定的预测价值。同时, 有研究报道 Fib 不仅是 T1DM 患者颈动脉内膜-中层厚度进展的重要预测因子, 而且与患者冠状动脉钙化显著相关[18]。另有学者报道了伴有 T2DM 的外周动脉疾病患者与无 T2DM 的外周动脉疾病患者在 Fib 浓度方面存在差异, 得出外周动脉疾病中的 T2DM 导致 Fib 浓度升高, 可能与病变过程中的炎症与血栓形成过程有关的结论[19]。该研究与 Chen 等[20]学者的观点一致。

关于 Fib 在糖尿病大血管病变中的作用, 相关研究表明, 体内长期持续的高血糖状态下促使 Fib 发生糖基化和氧化, 造成纤维蛋白结构与功能的改变, 形成更为坚硬致密的血凝块, 以及血栓中结合的抗纤溶蛋白共同增加了纤维蛋白网抵御纤溶的能力。同时由于 Fib 及其产物表达水平升高刺激血清纤溶酶原激活物抑制剂的表达, 而使机体纤溶活性降低[21], 这也可能进一步导致了糖尿病大血管病变的发生。

4.2. Fib 在糖尿病肾病中的研究

糖尿病肾病是临床慢性肾功能衰竭的常见原因, 主要表现为肾功能受损和蛋白尿。大量研究表明, 长期血液高凝状态是糖尿病患者肾功能受损的主要原因之一[22]。Pan 等通过研究凝血指标对 T2DM 和糖尿病肾病的预测意义, 结果显示 T2DM 合并糖尿病肾病组其 Fib 含量为 (3.51 ± 1.33) 明显高于单纯 T2DM 组 (2.75 ± 0.83) , 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。并且 Fib 的 ROC 曲线下面积为 0.874 (95%CI = 0.83, 0.921), 对糖尿病肾病具有较高的敏感性(85%)和特异性(76%), 证明了 Fib 对于糖尿病肾病的发生具有较高的预测能力[23]。

虽然糖尿病肾病患者经常观察到 Fib 水平升高, 但与其疾病严重程度和进展的关系尚不清楚。为探讨糖尿病肾病患者 Fib 水平与其临床病理特征及肾脏预后的关系, Zhang 等通过对 174 例糖尿病肾病患者进行研究发现高水平的 Fib 是终末期糖尿病肾病的独立危险因素[24]。提示血浆 Fib 与糖尿病肾病关系密切, 是评价糖尿病肾病的良好参考指标。

国外学者通过一项动物实验推测了 Fib 导致糖尿病肾病的发病机制。持续高血糖期间甲基乙二醛(methylglyoxal, MG)诱导的 Fib 发生糖基化因而暴露或产生新的表位, 导致体内产生高度特异性的抗体(MG-Fib-IgG), 最终形成糖化免疫复合物(MG-Fib + MG-Fib-IgG)。接着免疫复合物的形成和沉积改变了肾小球的过滤能力, 从而导致糖尿病肾病的发生[25]。

4.3. Fib 在糖尿病视网膜病变中的研究

糖尿病视网膜病变是一种与糖尿病相关的神经微血管并发症，主要包括两个临床阶段即非增殖性糖尿病视网膜病变和增殖性糖尿病视网膜病变[26]，最终导致失明和视力损害。据统计，它是西方国家 20~74 岁成年人致盲的主要原因[27]，不仅严重降低了患者的生活质量，缩短了他们的预期寿命，同时也增加了社会的经济负担。因此关于糖尿病视网膜病变发生发展需要得到我们的重视。

在临床研究中，相关学者发现血浆 Fib 浓度与糖尿病视网膜病变的发生显著相关。Huang 等将 307 名确诊为 T2DM 的患者纳入研究对象，并对收集的数据进行统计分析。从统计结果来看，T2DM 合并糖尿病视网膜病变患者与无并发症的 T2DM 患者的 Fib 浓度分别为 3.29 ± 1.00 和 2.60 ± 0.63 g/L，前者的 Fib 浓度明显高于后者，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在进一步研究中，他们又根据糖尿病视网膜病变严重程度分为增生期组与非增生期组，结果显示增生期组 Fib 浓度明显高于非增生期组[28]，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这证明了血浆 Fib 不仅是糖尿病视网膜病变发生有用的预测因子，而且对于疾病的严重程度具有诊断意义。

早有资料显示在生理情况下，正常人视网膜无 Fib 的存在。但研究表明，高血糖诱导的病理改变会导致糖尿病视网膜中 Fib 的异常表达，进一步加剧视网膜缺血同时诱导血-视网膜屏障的破坏[8]。也正是因为糖尿病视网膜 Fib 升高所引发的一系列损害，最终导致了糖尿病视网膜病变的发生发展。

4.4. Fib 在糖尿病周围神经病变中的研究

糖尿病周围神经病变是 T2DM 常见的并发症之一[29]，发病率约为 50%。糖尿病周围神经病变除引起感觉异常外，也会导致各种严重疾病的发展，如足部溃疡、感染、坏疽和非创伤性下肢截肢[30]。目前，多达 25% 的糖尿病患者可能发展为足部溃疡，其中至少 25% 的溃疡无法愈合[31]，容易导致感染，而糖尿病患者足部感染是一个非常严重的问题。感染性糖尿病足溃疡多发生于糖尿病周围神经病变的基础上，基础病的原因糖尿病患者溃疡比非糖尿病患者难愈合，常引起感染的扩散而造成严重的后遗症，甚至截肢。调查发现因糖尿病足导致截肢的预后极差，5 年生存率仅约 50%。

就有关 Fib 在感染性糖尿病足溃疡的相关研究，其中 Li 等通过对 152 例糖尿病足溃疡患者和 52 名不伴有糖尿病足溃疡的糖尿病患者的静脉血进行分析对比，结果显示两组的血浆 Fib 含量分别为 4.50 ± 1.49 g/L 和 3.01 ± 1.07 g/L，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这提示 Fib 在早期诊断糖尿病足溃疡中具有一定价值。之后研究小组根据糖尿病足溃疡患者的病变程度分为 5 级，再次对不同级别的血浆 Fib 含量进行统计分析，并最终得出发现血浆 Fib 水平与糖尿病足溃疡的严重程度和截肢有关的结论[32]。另外一个研究则证明了血 Fib 水平可有效区分感染的糖尿病足溃疡和未感染的糖尿病足溃疡[33]。以上两个研究观点说明了 Fib 水平可能是评估糖尿病足溃疡患者病情严重程度和监测疾病进展的重要指标。

5. 总结

糖尿病及其并发症的患病率逐年升高，不仅影响了人们的生命健康，也为社会带来了沉重的经济负担。这些都迫切需要我们更深入地探究糖尿病及其并发症的发病机制、影响因素。近年来，Fib 在糖尿病及其并发症中的关系备受关注，研究也表明 Fib 在早期预测糖尿病并发症(如糖尿病大血管病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病变)中有一定的预测价值，但是仍然需要更多研究来提供理论支持，期待为临床诊断及评估预后等方面提供参考。

综上所述，作为临床医生，对于糖尿病及其并发症患者在临床工作中不仅要控制可能导致 Fib 升高的因素，同时应该注意 Fib 的动态变化，以便更好地控制病情的发展，改善患者预后。

参考文献

- [1] Mehravar, F., Mansournia, M.A., Holakouie-Naieni, K., *et al.* (2016) Associations between Diabetes Self-Management and Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Epidemiology and Health*, **38**, e2016004. <https://doi.org/10.4178/epih.e2016004>
- [2] Mauricio, D., Alonso, N. and Gratacos, M. (2020) Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **31**, 287-295. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.007>
- [3] Zadeh, F.J., Mohammadtaghizadeh, M., Bahadori, H., *et al.* (2020) The Role of Exogenous Fibrinogen in Cardiac Surgery: Stop Bleeding or Induce Cardiovascular Disease. *Molecular Biology Reports*, **47**, 8189-8198. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05880-y>
- [4] Petersen, M.A., Ryu, J.K. and Akassoglou, K. (2018) Fibrinogen in Neurological Diseases: Mechanisms, Imaging and Therapeutics. *Nature Reviews Neuroscience*, **19**, 283-301. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.13>
- [5] Lin, Y., Liu, Z., Qiu, Y., *et al.* (2018) Clinical Significance of Plasma D-Dimer and Fibrinogen in Digestive Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, **44**, 1494-1503. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.052>
- [6] Huang, G., Jiang, H., Lin, Y., *et al.* (2018) Prognostic Value of Plasma Fibrinogen in Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Cancer Management and Research*, **10**, 5027-5041. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S175780>
- [7] Koloverou, E., Panagiotakos, D.B., Georgousopoulou, E.N., *et al.* (2018) Single and Combined Effects of Inflammatory Markers on 10 Year Diabetes Incidence: The Mediating Role of Adiposity—Results from the ATTICA Cohort Study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **34**, 1-17. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2939>
- [8] Behl, T., Velpandian, T. and Kotwani, A. (2017) Role of Altered Coagulation-Fibrinolytic System in the Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *Vascular Pharmacology*, **92**, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.03.005>
- [9] Garcia-Carretero, R., Vigil-Medina, L. and Barquero-Perez, O. (2021) The Use of Machine Learning Techniques to Determine the Predictive Value of Inflammatory Biomarkers in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **19**, 240-248. <https://doi.org/10.1089/met.2020.0139>
- [10] Alman, A.C., Talton, J.W., Wadwa, R.P., *et al.* (2018) Inflammation, Adiposity, and Progression of Arterial Stiffness in Adolescents with Type 1 Diabetes: The SEARCH CVD Study. *Journal of Diabetes and its Complications*, **32**, 995-999. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.08.004>
- [11] Yuan, D., Jiang, P., Zhu, P., *et al.* (2021) Prognostic Value of Fibrinogen in Patients with Coronary Artery Disease and Prediabetes or Diabetes Following Percutaneous Coronary Intervention: 5-Year Findings from a Large Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **20**, 143. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01335-1>
- [12] Agarwal, C., Bansal, K., Pujani, M., *et al.* (2019) Association of Coagulation Profile with Microvascular Complications and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus—A Study at a Tertiary Care Center in Delhi. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, **41**, 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.05.002>
- [13] Abdul Razak, M.K. and Sultan, A.A. (2019) The Importance of Measurement of Plasma Fibrinogen Level among Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **13**, 1151-1158. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.049>
- [14] Bosevski, M., Bosevska, G., Stojanovska, L., *et al.* (2017) CRP and Fibrinogen Imply Clinical Outcome of Patients with Type-2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)*, **49**, 284-285. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmw135>
- [15] Lee, S.J., Hong, J.M., Lee, S.E., *et al.* (2017) Association of Fibrinogen Level with Early Neurological Deterioration among Acute Ischemic Stroke Patients with Diabetes. *BMC Neurology*, **17**, 101. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0865-7>
- [16] Yang, S.H., Du, Y., Zhang, Y., *et al.* (2017) Serum Fibrinogen and Cardiovascular Events in Chinese Patients with Type 2 Diabetes and Stable Coronary Artery Disease: A Prospective Observational Study. *BMJ Open*, **7**, e015041. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015041>
- [17] Kotbi, S., Mjabber, A., Chadli, A., *et al.* (2016) Correlation between the Plasma Fibrinogen Concentration and Coronary Heart Disease Severity in Moroccan Patients with Type 2 Diabetes. Prospective Study. *Annales d'Endocrinologie (Paris)*, **77**, 606-614. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.02.004>
- [18] Rodrigues, T.C., Snell-Bergeon, J.K., Maahs, D.M., Kinney, G.L. and Rewers, M. (2010) Higher Fibrinogen Levels Predict Progression of Coronary Artery Calcification in Adults with Type 1 Diabetes. *Atherosclerosis*, **210**, 671-673. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.034>
- [19] Wieczor, R., Wieczor, A.M., Kulwas, A., *et al.* (2019) Type 2 Diabetes and Cardiovascular Factors Contrasted with Fibrinolysis Disorders in the Blood of Patients with Peripheral Arterial Disease. *Medicina (Kaunas)*, **55**, 1-10. <https://doi.org/10.3390/medicina55070395>

- [20] Chen, Q.F., Cao, D., Ye, T.T., *et al.* (2018) Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes Is Associated with an Increase in Fibrinogen Levels. *International Journal of Endocrinology*, **2018**, Article ID: 3709534. <https://doi.org/10.1155/2018/3709534>
- [21] Kearney, K., Tomlinson, D., Smith, K., *et al.* (2017) Hypofibrinolysis in Diabetes: A Therapeutic Target for the Reduction of Cardiovascular Risk. *Cardiovascular Diabetology*, **16**, 34. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0515-9>
- [22] Sun, J. and Liu, C. (2018) Correlation of Vascular Endothelial Function and Coagulation Factors with Renal Function and Inflammatory Factors in Patients with Diabetic Nephropathy. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 4167-4171. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6718>
- [23] Pan, L., Ye, Y., Wo, M., *et al.* (2018) Clinical Significance of Hemostatic Parameters in the Prediction for Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy. *Disease Markers*, **2018**, Article ID: 5214376. <https://doi.org/10.1155/2018/5214376>
- [24] Zhang, J., Wang, Y., Zhang, R., *et al.* (2018) Serum Fibrinogen Predicts Diabetic ESRD in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **141**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.025>
- [25] Rehman, S., Alouffi, S., Faisal, M., *et al.* (2021) Methylglyoxal Mediated Glycation Leads to Neo-Epitopes Generation in Fibrinogen: Role in the Induction of Adaptive Immune Response. *International Journal of Biological Macromolecules*, **175**, 535-543. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.01.197>
- [26] Qin, Y.J., Chan, S.O., Lin, H.L., *et al.* (2020) Increased Expression of Growth Hormone-Releasing Hormone in Fibrinous Inflammation of Proliferative Diabetic Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, **215**, 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.02.006>
- [27] Wei, Q., Zhang, T., Jiang, R., *et al.* (2017) Vitreous Fibronectin and Fibrinogen Expression Increased in Eyes with Proliferative Diabetic Retinopathy after Intravitreal Anti-VEGF Therapy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **58**, 5783-5791. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22345>
- [28] Huang, Q., Wu, H., Wo, M., *et al.* (2021) Clinical and Predictive Significance of Plasma Fibrinogen Concentrations Combined Monocyte-Lymphocyte Ratio in Patients with Diabetic Retinopathy. *International Journal of Medical Sciences*, **18**, 1390-1398. <https://doi.org/10.7150/ijms.51533>
- [29] Pop-Busui, R., Boulton, A.J., Feldman, E.L., *et al.* (2017) Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, **40**, 136-154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
- [30] Zang, S., Shi, L., Zhao, J., *et al.* (2020) Prealbumin to Fibrinogen Ratio Is Closely Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy. *Endocrine Connections*, **9**, 858-863. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0316>
- [31] Lin, C., Liu, J. and Sun, H. (2020) Risk Factors for Lower Extremity Amputation in Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, **15**, e0239236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239236>
- [32] Li, X.H., Guan, L.Y., Lin, H.Y., *et al.* (2016) Fibrinogen: A Marker in Predicting Diabetic Foot Ulcer Severity. *Journal of Diabetes Research*, **2016**, Article ID: 2358321. <https://doi.org/10.1155/2016/2358321>
- [33] Korkmaz, P., Kocak, H., Onbasi, K., *et al.* (2018) The Role of Serum Procalcitonin, Interleukin-6, and Fibrinogen Levels in Differential Diagnosis of Diabetic Foot Ulcer Infection. *Journal of Diabetes Research*, **2018**, Article ID: 7104352. <https://doi.org/10.1155/2018/7104352>