

Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии Диабетоном МВ и метформином

А.С. Аметов, О.Л. Соловьева

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

Сахарный диабет является наиболее распространенным эндокринным заболеванием, имеющим тенденцию к неуклонному росту и приобретающим черты неинфекционной эпидемии. По прогнозам ученых, число заболевших к 2025 году превысит 300 миллионов человек. В количественном плане сахарный диабет типа 2 составляет 85–90% от общего числа больных, страдающих этим заболеванием. Такой неутешительный прогноз делает необходимым своевременное и активное вмешательство врача в лечение данного заболевания для снижения риска развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений. Социальная значимость заболевания обусловлена большой распространенностью, хроническим течением, высокой инвалидизацией и смертностью в результате развития осложнений. Множество исследований, проведенных в различных странах, продемонстрировали, что СД является настолько мощным фактором риска развития кардиальной патологии, что его можно приравнять

к эквивалентам ИБС. Опубликованные популяционные данные из Финляндии (S.Haffner et al.), показали, что смертность от острого инфаркта миокарда одинакова у больных с СД без инфаркта миокарда и у лиц без СД с повторным инфарктом миокарда. Результаты другого исследования OASIS также доказали, что риск смерти вследствие любых сердечно-сосудистых причин абсолютно одинаков у больных с СД без предшествующего анамнеза ИБС и у больных без СД, имеющих в анамнезе указания на сердечно-сосудистые заболевания (K. Malmberg et al.). Эти данные позволили американской кардиологической ассоциации причислить СД к сердечно-сосудистым заболеваниям. Причинами столь высокой заболеваемости и смертности больных СД от сердечно-сосудистых катастроф является то, что помимо общих для всей популяции факторов риска, у больных СД имеются специфические факторы – гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушения в системе гемостаза.

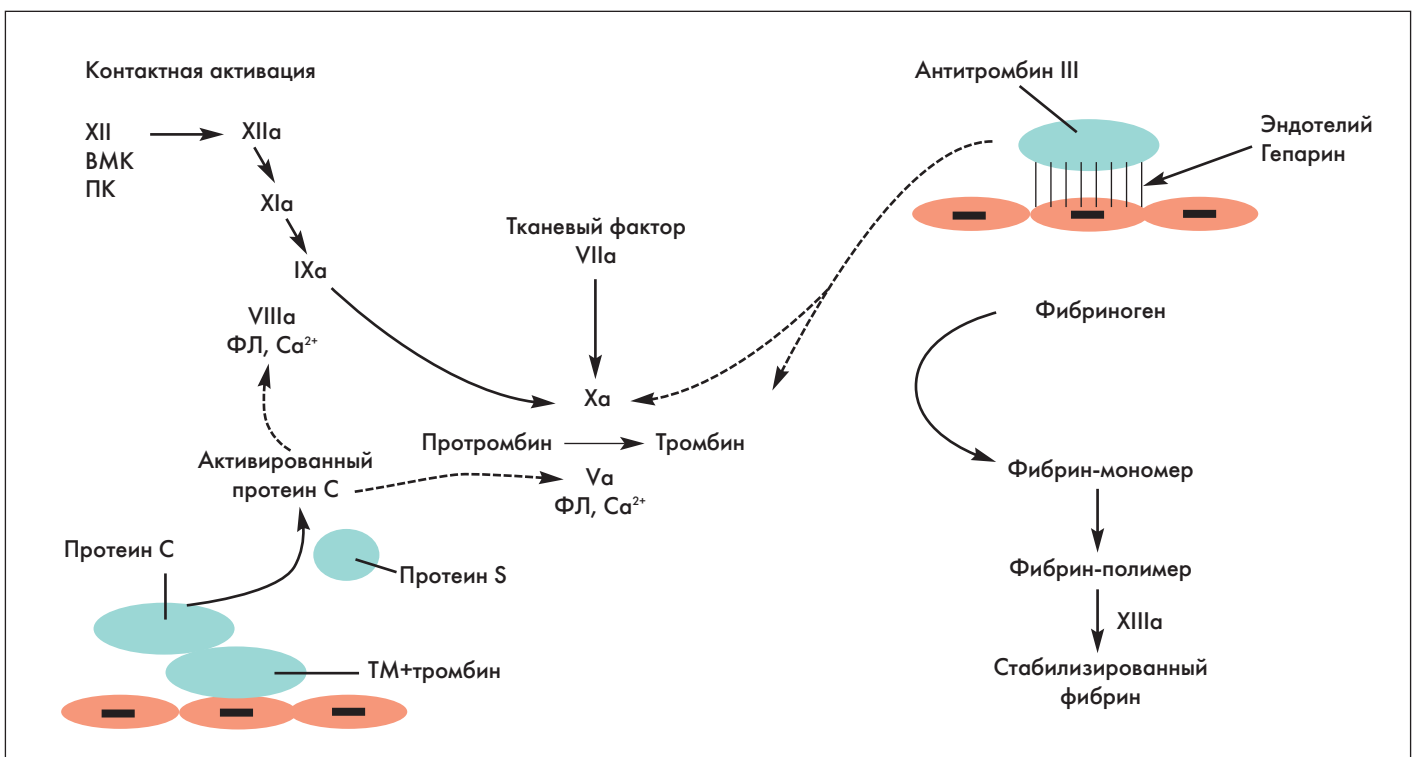


Рис. 1. Harrison стр. 156. Схема свертывания крови

Для больных сахарным диабетом характерно атеротромботическое состояние, обусловленное множественными нарушениями в системе гемостаза. Гемостатические нарушения у больных сахарным диабетом являются обычно комплексными и включают активацию естественных механизмов системы коагуляции, подавление фибринолитической активности, а также различные нарушения функции тромбоцитов.

Под системой гемостаза понимают совокупность компонентов кровеносных сосудов, крови и их взаимодействий, которая обеспечивает поддержание целостности кровеносных сосудов, жидкое состояние крови внутри сосудов и остановку кровотечения при повреждении сосуда. Механизмы гемостаза запускаются при повреждении эндотелия (травмы, операции, другие патологические процессы), когда кровь вступает в контакт с соединительной тканью субэндотелиального слоя.

Различают первичный или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, роль которого состоит в образовании на месте повреждения тромбоцитарного тромба. Этот процесс начинается в первые секунды и играет ведущую роль в остановке кровотечения из капилляров, мелких артериол и венул.

Вторичный (коагуляционный) гемостаз, или свертывание крови, протекает в течение нескольких минут и представляет собой каскад реакций между плазменными белками, заканчивающийся образованием нитей фибрина. Благодаря этому останавливается кровотечение из крупных сосудов и предотвращается его возобновление через несколько часов или суток.

Образование фибрина связано с активацией коагуляционного каскада, в то время как лизис сгустка регулируется системой фибринолиза.

Факторы свертывания традиционно обозначаются римскими цифрами, а их активные формы – буквой «а».

Есть два независимых механизма свертывания – внутренний, или контактный, и внешний, зависимый от тканевого фактора. Они сходятся на стадии активации фактора X и приводят к образованию тромбина, который превращает фибриноген в фибрин. Эти реакции тормозятся антитромбином III, связывающим все факторы свертывания, относящиеся к сериновым протеазам (за исключением фактора VII), а также системой протеин С-протеин S, которая инактивирует факторы V и VIII.

ВМК – высокомолекулярный кининоген;

ТМ – тромбомодулин;

ПК – прекалликреин;

ФЛ – фосфолипиды.

Процесс свертывания крови можно разделить на несколько реакций, которые завершаются образованием тромбина в количестве, достаточном для превращения части фибриногена в фибрин и образование сгустка. В каждой из этих реакций из неактивного белка – предшественника путем протеолиза образуется активная протеаза, все эти реакции идут на фосфолипидных мембранах, требуют присутствие Ca^{2+} и кофакторов.

В **реакции 1** (внутренний механизм свертывания) на обнажившихся субэндотелиальных коллагеновых волокнах образуется комплекс из трех белков – фактора XII (фактор Хагемана), высокомолекулярного кининогена и прекалликреина. После связывания с высокомолекулярным кининогеном фактор XII медленно превращается в активную протеазу (фактор XIIa), которая, в свою очередь, превращает прекалликреин в калликреин, а фактор XI в активную форму (фактор XIa). Калликреин ускоряет превращение фактора XII в XIIa, а фактор XIIa участвует в последующих реакциях свертывания.

В **реакции 2** (внешний механизм свертывания крови) происходит экспозиция на клеточной мембране субэндотелиальных клеток, клеток эндотелия, тканевого фактора (ТФ). ТФ взаимодействует с фактором VII, что приводит к образованию активной протеазы VIIa. При этом образуется комплекс, состоящий из ТФ, VIIa и кальция.

В **реакции 3** активные протеазы, образовавшиеся в предыдущих двух реакциях, активируют фактор X. Существуют два способа активации.

Первый способ состоит в образовании на фосфолипидных мембранах комплекса фактора VIII, фактора IX и фактора X с участием Ca^{2+} . Входящий в состав этого комплекса фактор IX активируется фактором XIa, образовавшимся в реакции 1, и превращается в фактор IXa. Затем фактор IXa в комплексе с фактором VIII активирует фактор X.

Второй способ состоит в прямой активации факторов IX и X фактором VIIa, образовавшимся в реакции 2.

Активация факторов IX и X обеспечивает важную связь между внешним и внутренним механизмами гемостаза.

В заключительной **реакции 4** фактор Xa превращает протромбин в тромбин в присутствии фактора Va, кальция и фосфолипидов. Тромбин отщепляет фибринопептид A и фибринопептид B от α - и β -цепей фибриногена, образуются фибрин-мономеры, которые полимеризуются в нити фибрина. Затем фактор XIIIa (трансглутаминаза) образует между нитями фибрина поперечные сшивки, тем самым стабилизируя их.

Сразу после образования фибринового тромба начинается фибринолиз и восстановление стенки сосуда.

Известно **три активатора фибринолиза**:

- фрагменты фактора XII;

- активатор плазминогена урокиназного типа – uPA;

- активатор плазминогена тканевого типа – tPA.

Фибрин расщепляется протеолитическим действием плазмина на продукты деградации фибрина, которые потом поглощаются макрофагами. Под действием специфических активаторов (uPA, tPA) предшественник плазмина – плазминоген конвертируется в активный плазмин. При попадании плазмина в кровоток он быстро связывается и нейтрализуется α_2 -антиплазмином.

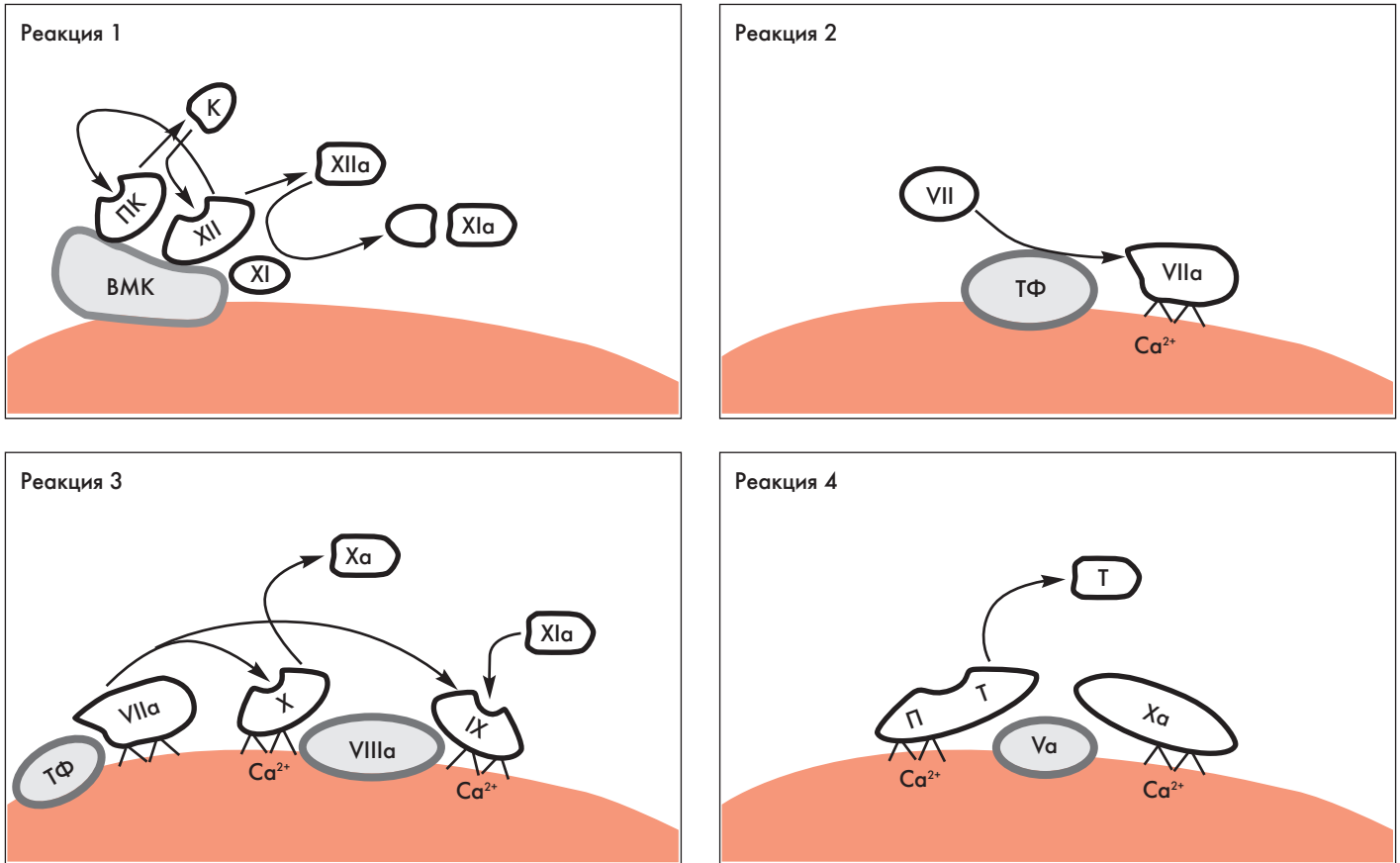


Рис. 2. Схема основных реакций свертывания крови (Harrison): ломаная линия обозначает участки факторов VII, IX, X и протромбина, содержащие гамма-карбоксипутаминовую кислоту и связывающие Ca²⁺ и фосфолипиды; серым обозначены белки, связывающиеся с мембранами с помощью гидрофобного взаимодействия: ВМК – высокомолекулярный кининоген; К – калликреин; ПК – прекалликреин; ПТ – протромбин; Т – тромбин; ТФ – тканевой фактор

Основными ингибиторами процесса фибринолиза являются ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2 (PAI – 1 и PAI – 2). PAI – 1 обнаруживается в эндотелии и в α -гранулах тромбоцитов, что приводит к его высокой концентрации в месте повреждения. Этот ингибитор формирует стабильный комплекс с tPA и uPA, которые затем быстро удаляются из плазмы.

Существуют естественные ингибиторы свертывания или **антикоагулянты**.

Протеин С – белок синтезируется в печени, связывается с тромбомодулином (белком на эндотелиальных клетках) и превращается тромбином в активную протеазу. Взаимодействуя с протеином S, активированный протеин С разрушает фактор Va и фактор VIIIa, тем самым прекращая образование фибрина.

Протеин S – витамин К – зависимый одноцепочечный плазменный протеин, является кофактором активированного протеина С, вместе с которым регулирует процесс свертывания. Протеин S функционирует как неэнзиматический кофактор активированного белка С.

Антитромбин III – этот α_2 – глобулин нейтрализует активность тромбина и других активированных факторов свертывания (фактор XIIIa, Xa, IXa).

Нарушения системы гемостаза при сахарном диабете 2 типа

Сахарный диабет характеризуется разнообразными нарушениями коагуляции, фибринолиза, антикоагулянтной системы, функции тромбоцитов. Эти факторы вносят значимый вклад в появление и прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2. В работе С. Khawahd et al. было показано, что чем менее удовлетворительны показатели углеводного обмена, тем выраженнее нарушения в системе гемостаза.

VII фактор

В популяционном исследовании ARIC (the atherosclerosis risk in communities) концентрация активированного фактора VII у больных СД 2 была на 6% выше, чем у больных без диабета (А. Folsom et al.).

В исследовании PROCAM была выявлена взаимосвязь концентрации фактора VII с развитием острого инфаркта миокарда. У мужчин с повышенным уровнем фибриногена риск развития инфаркта миокарда в 1,6 раз выше, чем без повышения данного

показателя (G. Assmann et al.). Исследования показали, что плазменная концентрация фактора VII, являющегося предиктором сердечно-сосудистых событий, коррелирует с плазменным уровнем глюкозы. В работе (Ceriello et al.) было выявлено увеличение фактора VII у пациентов с СД 1 типа, при этом нормализация уровня гликемии натощак приводила к снижению данного показателя. В работе С. Erem et al. было обнаружено достоверное повышение уровня фактора VII у пациентов с СД 2, при этом уровень активного фактора VII был выше у больных СД 2 с нефропатией в сравнении с пациентами СД 2 без нефропатии.

В большом популяционном исследовании (The Framingham Offspring Study) 1991–1995 гг. авторы нашли строгую прямую корреляцию между уровнем гиперинсулинемии натощак и VII фактором у мужчин и женщин.

Фибриноген

В большинстве исследований, посвященных изучению состояния гемостаза у пациентов с СД 2, было обнаружено увеличение уровня фибриногена плазмы. Высокий уровень фибриногена связан с риском развития макрососудистых осложнений у пациентов с диабетом (Kannel W.B., Ganda O.). Acang N. и соавт. выявили увеличение уровня фибриногена в среднем на 100 мг/дл у пациентов с сахарным диабетом в сравнении с контрольной группой, при этом уровень фибриногена увеличивался с увеличением давности заболевания.

В работе Nakag-Icindic et al. было обнаружено одинаковое повышение уровня фибриногена в группе больных СД 2 с метаболическим и без метаболического синдрома.

В исследовании Kozek et al. была обнаружена прямая взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и фибриногеном. Coggado et al. в своей работе выявили прямую корреляционную связь между уровнем фибриногена и степенью утолщения интимы – меди сонной артерии (ранний маркер атеросклеротического поражения сосудов) у пациентов с сахарным диабетом, тем самым повышение уровня фибриногена может рассматриваться, как независимый прогностический фактор поражения сосудов. В шестилетнем исследовании ARIC было подтверждено, что сахарный диабет является протромботическим состоянием, и повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений связано с повышением уровня фибриногена (A. Folsom et al.).

В Rotterdam Study не было обнаружено разницы в уровне фибриногена в группе больных СД 2 и в группе контроля. После поправки на пол, возраст, ИМТ, ОТ/ОБ было выявлено увеличение уровня фибриногена у пациентов, получающих инсулинотерапию. Данные результаты могут быть связаны с худшим метаболическим контролем у этой группы больных.

РАI – 1

При сахарном диабете типа 2 отмечается снижение фибринолитического резерва плазмы вследствие повышения содержания ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI – 1). Снижение фибринолитической активности может приводить к более длительному контакту стенок сосудов с микротромбами и митогенами, образующимися при формировании сгустка, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза (J. McGill et al.). Во многих исследованиях показано, что причиной высокого уровня РАI – 1 является инсулинорезистентность в рамках сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе или даже у пациентов с нормогликемией, что приводит к развитию протромботического состояния и сердечно-сосудистому риску (B.Potter van Loon et al., Gray et al., T.K. Nordt, I. Juhan-Vague, K. Landin). В настоящее время, доказано влияние уровня триглицеридов на ген активатор РАI – 1, а триглицериды сами по себе являются одним из основных маркеров инсулинорезистентности (P. G. Grant). Высокий уровень РАI – 1 рассматривается как один из важнейших параметров метаболического синдрома и является независимым предиктором инфаркта у мужчин с ИБС.

Гипергликемия также способствует повышению уровня РАI – 1 (A. Pandolfi). В исследовании P. Heldgaard было выявлено, что повышение уровня глюкозы натощак в пределах нормальных значений у пациента без диабета приводит к значительному увеличению уровня РАI – 1.

В работе Festa et al. была обнаружена достоверная корреляция РАI – 1 с уровнем инсулина и его предшественника вне зависимости от состояния углеводного обмена. В этой же работе было показано, что уровень РАI – 1 коррелирует с состоянием толерантности к глюкозе независимо от пола, возраста, этнической группы.

В крупном исследовании IRAS (Festa et al.) показано, что у здоровых людей прогрессивное увеличение уровня РАI – 1 связано с развитием сахарного диабета. Эта взаимосвязь была независима от других факторов риска развития диабета. Эти результаты важны с точки зрения новых патофизиологических перспектив и новых подходов к профилактике сахарного диабета. В исследовании Y. Aso et al. уровень РАI – 1 достоверно коррелировал с ИМТ, уровнем триглицеридов, степенью инсулинорезистентности и СРБ. Также уровень РАI – 1 достоверно коррелирует с возрастом больных СД 2. При исследовании факторов гемостаза у близких родственников больных СД 2 A. Trifiletti et al. обнаружили увеличение уровня РАI – 1 в сравнении с контрольной группой. Следовательно, эти люди имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции.

У пациентов с сахарным диабетом помимо увеличения уровня РАI – 1, что приводит к состоянию гипо-

фибринолиза, также обнаруживаются и другие изменения в системе фибринолиза. Например, отмечается снижение уровня пламина у пациентов СД 2 и данное изменение коррелирует со степенью компенсации углеводного обмена (Small et al.). В работах V. Umraichitra et al., F. Dentali et al., было показано значимое снижение активности тканевого активатора плазминогена у пациентов СД 2.

При сахарном диабете также обнаружены значимые нарушения в **антикоагулянтной системе**, затрагивающие протеин С, протеин S и антитромбин III. Литературные данные по данной теме противоречивы.

Целью проспективного исследования G. Scherthaner и соавт. было изучение влияния улучшения гликемического контроля на показатели антикоагулянтной системы у пациентов с сахарным диабетом. При начальном исследовании уровень протеина С был снижен, а уровень «общего» протеина S повышен у пациентов с диабетом по сравнению с контрольной группой, в то время как уровень «свободного» протеина S был нормальным. После нормализации уровня гликемии через 8 недель, было достигнуто снижение уровня протеина S, а показатели протеина С остались на том же уровне. При сравнении группы пациентов с недавним анамнезом заболевания и пациентов с давно диагностированным сахарным диабетом у последней группы уровень протеина С и протеина S был выше вначале и после нормализации гликемии. Также в этом исследовании была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем протеина С и протеина S с холестерином и триглицеридами, обратная корреляция протеина С с уровнем гликемии. В работе Ceriello et al. было выявлено снижение уровня протеина С у пациентов с диабетом в сравнении с контролем, при этом выявлена отрицательная корреляция между уровнем протеина С и гликемией. Снижение уровня протеина С и активности протеина С у пациентов с СД 2 по сравнению с группой контроля показано в исследовании B. Aslan et al. Противоположные выводы были сделаны в других исследованиях, где обнаружено повышение уровня протеина С у больных сахарным диабетом (C. Ho et al., E. Gabazza et al., S. Viganò, Saito et al.).

В работе P. Knobl было исследовано влияние терапии инсулином на систему гемостаза у пациентов с СД 2 и вторичной резистентностью к препаратам сульфонилмочевины. Уровень фибриногена, фактора Виллебранда, протеина С, активность антитромбина III, общего протеина S были повышены по сравнению с контролем. Уровень свободного протеина S от контроля не отличался. В ходе инсулинотерапии не было выявлено снижения данных показателей.

При диабете обнаружено нарушение активности антитромбина III. В своей работе Ceriello et al. обнаружили снижение активности антитромбина III в группе диабета, при этом концентрация антитромбина III в

плазме крови была одинакова с группой контроля. Было показано, что активность антитромбина III обратно коррелирует со степенью гликозилирования белков плазмы. Этот феномен показывает, что неферментное гликозилирование антитромбина III является одной из причин снижения его активности. Противоположные данные получены в работе G.M. Gandolfo et al. снижение активности антитромбина III было только у нескольких пациентов из 58 обследуемых, при этом не было различий в группах, получающих инсулин или препараты сульфонилмочевины, в группе с сосудистыми осложнениями и без. Некоторыми авторами было обнаружено улучшение функции антитромбина III при компенсации углеводного обмена на фоне инсулинотерапии большим СД 2, при этом увеличение концентрации антитромбина III не происходило (Small et al., Geriello et al.).

Тромбоциты

Тромбоциты играют важную роль в развитии тромбоза и атеросклеротической бляшки. Нарушение функции тромбоцитов может ускорять прогрессирование атеросклероза и влиять на последствия разрыва атероматозной бляшки (M.E. Carr). В тромбоцитах повышенные уровни глюкозы приводят к активации протеинкиназы С, снижению синтеза NO и повышению синтеза кислорода. Мембрана тромбоцитов содержит гликопротеины (GP) – рецепторы адгезивных белков. У больных диабетом наблюдается повышенная экспрессия гликопротеина Ib (GP Ib) на поверхности тромбоцитов, определяющего связывание тромбоцитов с фактором Виллебранда. Взаимодействие GP Ib и фактора Виллебранда индуцирует внутриклеточный сигнал, который приводит к активации комплекса GP IIb/IIIa, что позволяет связывать фиксированный и растворенный фактор Виллебранда и фибриноген плазмы. При этом происходит формирование контрактильного цитоскелета и выделение содержимого гранул тромбоцитов, которое индуцирует вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов. Эти нарушения могут быть обусловлены снижением эндотелиального синтеза антиагрегантов – оксида азота и простаглицлина и повышением образования активаторов тромбоцитов, таких как тромбин и фактор Виллебранда. Таким образом, диабетические расстройства запускают естественные механизмы активации тромбоцитов и снижают уровни эндогенных ингибиторов активности тромбоцитов.

Лечение

Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что сахарный диабет характеризуется разнообразными изменениями в системе гемостаза, что подтверждается огромным количеством работ по этой теме в мировой литературе. При сахарном диабете страдают практически все звенья системы гемостаза, что приводит к раз-

виту протромботического состояния и тяжелым сердечно-сосудистым осложнениям. Одними из главных причин данных изменений являются: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и неудовлетворительная компенсация углеводного обмена у пациентов.

Препарат Диабетон МВ (гликлазид модифицированного высвобождения) интересен не только с точки зрения нормализации углеводного обмена, но и своими дополнительными свойствами, направленными на улучшение протромботического состояния. Диабетон МВ улучшает первую фазу секреции инсулина, действуют на вторую фазу секреции, имеет меньшие риски развития гипогликемии в сравнении с другими препаратами этой группы, снижает секрецию глюкозы печенью. В дополнении к этому отмечается снижение агрегации, гиперактивности, адгезивности тромбоцитов и увеличение фибринолиза на фоне терапии Диабетон МВ (Campbell et al.).

В исследовании Z. Rubinjoni et al. было показано снижение адгезивных свойств тромбоцитов на 10% на фоне терапии гликлазидом. В ходе трехлетнего исследования Zurro Hernandez et al. было отмечено снижение агрегации и адгезивности тромбоцитов на фоне терапии данным препаратом. В своем эксперименте К.Е. Arfors показал достоверное снижение количества тромбоцитарных эмболий при повреждении лазером ушной раковины кролика на фоне терапии гликлазидом. После уже месяца лечения Диабетон МВ отмечается улучшение функции тромбоцитов (снижение агрегации тромбоцитов, уменьшение уровня циркулирующего бета-тромбоглобулина, снижение концентрации малондиальдегида тромбоцитов) (F. Violi et al.). При сравнении влияния гликлазида и глибенкламида на углеводный контроль и коагуляцию были получены следующие данные. Оба эти препарата в ходе 6-месячного приема снижали уровень гликированного гемоглобина, у пациентов в группе гликлазида снизилась агрегация тромбоцитов и повысился уровень

антитромбина III, тогда как в группе глибенкламида степень агрегации тромбоцитов не изменилась, более того снизился уровень антитромбина III (Т.К. Chan et al.). В работе L.O. Almer прием гликлазида в течение 6 месяцев нормализовал ранее низкую активность тканевого активатора плазминогена (tPA) у пациентов с сахарным диабетом. При этом данный результат не был связан с улучшением уровня гликемии. Повышение уровня тканевого активатора плазминогена (tPA) и активности прекалликреина на фоне приема Диабетона МВ показано в исследовании J. Gram et al., Ziegler et al. Тем самым Диабетон МВ индуцирует систему фибринолиза.

Другим интересным препаратом в плане его влияния на систему гемостаза является метформин. Исследования влияния метформина на гемостаз продемонстрировали заметное снижение PAI – 1 (J. Colwell et al., P. Vague). Также было показано, что метформин влияет на активацию фактора XIII и полимеризацию фибрина, чем отчасти можно объяснить его кардиопротективный эффект (K. Standeven et al.). F. Gregorio сравнивал влияние на гемостатические показатели двух схем терапии. Первой группе больных диабетом с неудовлетворительным контролем увеличили дозу препаратов сульфонилмочевины до максимальной, в другой группе к терапии добавили метформин. Во второй группе произошло снижение количества и активности PAI – 1, уменьшилась гиперактивность тромбоцитов и выявлено увеличение активности антитромбина III и tPA. Тогда как в первой группе произошло только увеличение антитромбина III.

Целесообразным является раннее комбинированное назначение Диабетона МВ и метформина. Данные препараты не только улучшают метаболический контроль, воздействуя на разные причины патогенеза сахарного диабета, но и нормализуют различные показатели гемостаза, что приводит к улучшению сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с СД 2.

Литература

- Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. Mortality from coronary heart disease in subjects with type – 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl. J Med.* 1998; 339: 229-234.
- Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. Impact of diabetes on Long – term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS. *Circulation.* 2000 Aug 29; 102(9):1014-9.
- el Khawand C., Jamart J., Donckier J. et al. Hemostasis variables in type I diabetic patients without demonstrable vascular complications. // *Diabetes Care*, Vol 16, Issue 8 1137-1145.
- Folsom A., Wu K., Rasmussen M. Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 year. *Thrombosis.* 2000;20:601.
- Assmann G., Cullen P., Heinrich J. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of PROCAM. *Isr J Med Sci.* 1996; 32(6): 364-70.
- Ceriello A., Giugliano D., Quatraro. Blood glucose may condition VII level in diabetic and normal subjects. *Diabetologia.* 1988;31(12):889-91.
- Erem C., Hacihasanoglu A., Celik S. et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications // *Med Princ Pract* 2005 Jan-Feb; 14(1): 22-30.
- Kannel W.B., D Agostino R.B., Wilson P.W. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J.* 1990; 120:672-676.
- Ganda O.P., Arkin C.H. Hyperfibrinogenemia an important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care.* 1992; 15:1245-1250.
- Acang N., Jalil F.D. Hypercoagulation in diabetes mellitus. // *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993; 24 Suppl 1: 263-266.
- Nakag – Icindic E, Valjevac A, Lepara O. Metabolic syndrom and plasma fibrinogen in type 2 diabetic patients. *Med Arh.* 2007; 61(1): 7-10.
- Kozek E., Katra B., Malecri M. *Rev Diabet Stud.* 2004; 1(3): 122-8.
- Corrado E., Rizzo M., Muratori I. Association of elevated fibrinogen and CRP levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes. *Arch Med Res.* 2006; 37(9): 1004-9.
- Mc Gill J., Schneider D., Arken C. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. // *Diabetes*, Vol 43, Issue 1 104-10.

15. Potter van Loon B., Kluff C., Radder J., Blankenstein M., Meinders A. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin-resistance. // *Metabolism* 1993 Aug; 42(8):945-949.
16. Gray R., Panahloo A., Mohamed-Ali V. Proinsulin-like molecules and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) activity in diabetic and non-diabetic subjects with and without myocardial infarction. // *Atherosclerosis* 1997 Apr; 130(1-2): 171-178.
17. Juhan – Vague I., Thompson S. G., Jaspersen J. Involvement of hemostatic in the insulin resistance syndrom. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:1865-1873.
18. Landin K., Stigendal L., Eriksson E. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated PAI – 1. *Metabolism.* 1990;39:1044-1048.
19. Grant P.J. *J Intern Med.* 2007;262(2):157-72.
20. Pandolfi A., Giaccari A., Cilli C. Acute hyperglycemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase PAI – 1. *Acta Diabetol.* 2001;38:71-6.
21. Heldgaard P.E., Sidelmann J.J., Hindsberger N. Relationship of glucose concentrations with PAI-1 and t-PA in subjects with normal glucose tolerance. *Diabet Med.* 2006;23(8):887-93.
22. Festa A., D. Agostino R.B., Mykkanen L. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999; 19 : 562-568.
23. Aso Y., Wakabayashi S, Matsutomo R. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2211-6.
24. Trifiletti A., Lasco A., Scanardi R. Hemostasis and fibrinolysis factors in first – degree relatives of patients type 2 diabetes. *Pathophysiol haemost Thromb.* 2002;32(3):127-30.
25. Small M., Lowe G., MacCuish A., Forbes C. Thrombin and plasmin activity in diabetes mellitus and their association with glycaemic control. // *Q J Med* 1987 Dec; 65(248) : 1025-1031.
26. Umpaichitra V., Hussain M.M., Castells S. PAI-1 and t-PA in minority adolescents with type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Res.* 2006;59(5) 746-50.
27. Dentaly F., Romualdy E., Ageno W. The metabolic syndrom and risk of thrombosis. *Haematologica.* 2007;92(3):297-9.
28. Scherthaner G., Vukovich T., Knobl P. The effect of near – normoglycaemic control on plasma levels of coagulation factor VII and anticoagulant protein C and S in diabetes patients. *Br J Haematol.* 1989;73(3):356-9.
29. Ceriello A., Quatraro A., Dello Russo P. Protein C deficiency in diabetes patients. *Thromb Haemost.* 1990;64(1):104-7.
30. Aslan B., Eren N., Cigerly S. Evaluation of protein C antigen, protein C activity and trombosmodulin levels in type 2 diabetic patients. *Turk J Med Sci.* 2005;35:305-310.
31. Ho C.H., Jap T.S. Do smoking and diabetes change the hemostatic parameters? – a study in the Chinese people. // *Thromb Res* 1994 Dec 15; 76(6) : 569-576.
32. Gabazza E., Takeya H., Deguchi H. et al. Protein C activation in NIDDM patients. // *Diabetologia* 1996 Dec; 39(12): 1455-1461.
33. Vigano S., Mannucci P.M., Dangelo A. Protein C antigen is not a acute phase reactant and is often high in ischemic heart disease and diabetes. *Thromb Haemost.* 1984;52(3):263-6.
34. Saito M., Kumabashiri I., Jokaji H. The levels of protein C and protein S in plasma in patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res.* 1988;52:479-486.
35. Knobl P., Scherthaner G., Schnak C. Haemostatic abnormalities persist despite glycaemic improvement by insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Thromb Haemost.* 1994;71(6):692-7.
36. Ceriello A., Dello Russo P., Zuccotti C. Decreased antithrombin III activity in diabetes may be due to non – enzymatic glycosylation. *Thromb Haemost.* 1983;50(3):633-4.
37. Gandolfo G.M., De Angelis, Torresi M.V. Determination of antithrombin III activities by different methods in diabetic patients. *Haemostasis.* 1980;9(1):15-9.
38. Ceriello A., Giugliano D., Dello Russo P. Metabolic control may alter antithrombin III activity but not its plasma concentration in diabetes. *Diabetes Care.* 1986;9(1):32-5.
39. Carr M.E. Diabetes mellitus a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications.* 2001;15:44-54.
40. Campbell O., Lavielle R., Nathan C. The mode of action and clinical pharmacology of gliclazide. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991;2:21-36.
41. Rubinjon Z., Turk Z., Coce F. Effect of platelet adhesiveness in diabetics after treatment with a new oral hypoglycaemic agent. *Current Med Res Opin.* 1978;5(8):625-31.
42. Hernandez Zurro, Lavielle R. Is sulphonylurea therapy effective long term? *Current Med Res Opin.* 1986;10(5):351-8.
43. Arfors K.E., Bergqvist D., Tangen O. Effects of gliclazide on blood platelet function. *Ups J Med Sci.* 1980;85:74-83.
44. Violi F., De Mattia G., Alessandri C. The effects of gliclazide on blood platelet function in patients with diabetes mellitus. *Current Med Res Opin.* 1982;8(3):200-3.
45. Chan T.K., Chan V., Teng C.S. The effects of gliclazide and glibenclamide on platelet function, fibrinolysis in patients with diabetes mellitus. *Sem Hop.* 1982;58(19):1197-200.
46. Almer L.O. The effects of chlorpropamide gliclazide and glibenclamide on t-PA in patients with diabetes. *Thromb Res.* 1984;35(1):19-25.
47. Gram J., Jaspersen J. Increased fibrinolytic potential induced gliclazide in type 1 and 2 diabetic patients. *Am J Med.* 1991;90:62-66.
48. Ziegler O., Drouin P. Hemobiological activity of gliclazide in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991;14:83-9.
49. Colwell J. Treatment for the procoagulant state in type 2 diabetes. // *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001 Dec; 30(4): 1011-1030.
50. Vague P., Juhan – Vague I., Alessi M.C. Metformin decreases the high PAI-1 capacity, plasma insulin in non-diabetic obese subjects. *Thromb Haemost.* 1987;57(3):326-8.
51. Standeven K., Ariens R., Whitaker P. et al. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation. // *Diabetes* 2002 Jan; 51(1): 189-197.
52. Gregorio F., Ambrosi S., Velussi M. Poorly controlled elderly type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. *Diabet Met.* 199;16(12):1016-24.