

# Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом

А.С. Северина, М.В. Шестакова

ГУ Эндокринологический научный центр  
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Процесс свертывания крови определяется состоянием гемостаза 3 компонентов: тромбоцитов, факторов коагуляции и целостности сосудистой стенки. Если хоть один из компонентов нарушен, то активируется процесс, приводящий к повышенному тромбообразованию. Многочисленные исследования доказали, что при СД обоих типов нарушены все три составляющие, необходимые для сохранения нормального свертывания крови.

Тромбоциты при СД характеризуются высокой адгезивностью (способностью прилипать к стенке сосуда) и склонностью к агрегации (склеиванию друг с другом). Выраженность агрегации и адгезии тромбоцитов регулируется производными арахидоновой кислоты – простаглицлином (PGI<sub>2</sub>) и тромбоксаном (TxA<sub>2</sub>). Простаглицлин синтезируется эндотелиальными клетками сосудов и является мощным вазодилататором и дезагрегантом. Активированные тромбоциты синтезируют тромбоксан, который вызывает спазм сосудов и стимулирует агрегацию тромбоцитов. Исследования последних 15 лет показали, что при СД отмечается повышение синтеза тромбоксана и снижение продукции простаглицлина. Помимо количественного снижения секреции PGI<sub>2</sub> при СД обнаружена сниженная чувствительность тромбоцитов к воздействию этого фактора. Комбинация этих изменений максимально выражена при тяжелых стадиях сосудистых осложнений СД.

Активность факторов коагуляции и фибринолиза при СД также существенно нарушена.

Активация каскада коагуляции может происходить по внешнему или внутреннему пути (рис. 1). При активации по внутреннему пути в ней участвуют фактор XII (фактор Хагемана), факторы XI, IX, прекалликреин, кининоген и, наконец, фактор X. Пусковым моментом внешнего пути коагуляции яв-

ляется экспрессия тканевого фактора VII на поверхности поврежденной клетки. Конечным звеном как внешнего, так и внутреннего пути коагуляции является активация фактора X, который, в свою очередь, катализирует превращение протромбина в тромбин. Тромбин способствует переходу фибриногена в растворимый фибрин.

Процессу коагуляции противостоит система антикоагуляции, включающая протеины С и S, которые инактивируют факторы VIII и V свертывания крови. К антикоагулянтам также относят антитромбин III и тромбомодулин, которые блокируют активность тромбина.

Каскад фибринолиза состоит из ряда факторов, регулирующих превращение плазминогена в плазмин, необходимый для лизиса фибрина (рис. 2). Превращение плазминогена в плазмин активируется тканевым активатором плазминогена (t-PA) и урокиназой (u-PA). Им противодействует ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), синтезируемый клетками эндотелия.

Система гемостаза при СД изучается уже более 20 лет. Установлено, что сахарный диабет является протромботическим состоянием, связанным с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, причины нарушений гемостаза при СД до конца не ясны. Показана роль декомпенсации углеводного обмена в развитии нарушений гемостаза. Так, в работе С. Khawand и соавт. [24] показано, что чем хуже компенсация углеводного обмена при сахарном диабете, тем более выражены нарушения системы гемостаза. У больных СД с плохой компенсацией углеводного обмена отмечалось повышение активности тромбина [47, 48], которая снижалась при достижении компенсации углеводного обмена [3]. При кетоацидозе часто развиваются тромботические осложнения, что обусловлено активацией системы коагуляции и тромбоцитов, а также повреждением эндотелия. При нормализации углеводно-



Рис. 1. Упрощенная схема каскада коагуляции.



Рис. 2. Упрощенная схема каскада фибринолиза.

го обмена полностью восстанавливается только функция тромбоцитов, а активация плазменного звена гемостаза сохраняется [22].

Не вызывает сомнения участие инсулинорезистентности (ИР) в формировании протромботического состояния. В большом количестве клинических исследований обнаружены четкие взаимоотношения между синдромом инсулинорезистентности и уровнем PAI-1, как у больных с СД 2 [40], так и у больных с изолированной ИР и нормальной толерантностью к глюкозе (см. таблицу).

Среди наиболее полно описанных изменений компонентов системы свертывания крови при сахарном диабете — повышение белков коагуляции — фактора VIII/vWf, фактора VII и фактора X и фибриногена с потенциально протромботическими нарушениями; в системе ингибирования коагуляции — снижение протеина С и АТIII и глубокая супрессия фибринолитического пути, что выражается в повышении PAI-1.

**PAI-1.** Показана четкая взаимосвязь уровня PAI-1 с синдромом инсулинорезистентности. Сильная корреляция обнаружена между степенью выраженности инсулинорезистентности и уровнем PAI-1. Авторы [23] предположили, что повышение PAI-1 является компонентом синдрома инсулинорезистентности, что добавляет тромботический компонент в установившиеся ФР атероматоза, описанные Ривеном и др. Механизм, при помощи которого повышенный уровень PAI-1 связан с ИР, пока не ясен. Результаты исследования клеточных культур показали, что инсулин повышает как синтез PAI-1, так и его секрецию в клетках зачатка печени. К другим кандидатам регуляции уровня PAI-1 относятся циркулирующие триглицериды (ТГ), которые, возможно, являются наиболее значимыми клиническими маркерами существующей ИР. Предполагают,

что их уровень служит важным фактором риска заболеваний коронарных артерий. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что ТГ повышают синтез PAI-1 в клетках печени и этот эффект усиливается в присутствии инсулина.

Уровень PAI-1 повышен при наличии андроиного ожирения, достоверно снижается при потере веса и не повышен у худых больных СД 2, у которых ИР не является ключевым моментом. Накоплены свидетельства, доказывающие, что адипоциты могут быть важным источником PAI-1, так как они экспрессируют мРНК PAI-1 и секретируют функционирующий белок в ответ на определенные стимулы, включая инсулин. Кроме того, висцеральная ткань вырабатывает больше PAI-1, чем подкожный жир у одного и того же индивида, что соответствует гипотезе о том, что продукция жира в этом месте может играть важную роль в продукции PAI-1 и в патогенезе синдрома ИР. Возможные механизмы, вовлеченные в регуляцию PAI-1, и его связи с ИР показаны на рис. 3.

В исследовании А. Festa и соавт. [10] было показано, что уровень PAI-1 коррелирует с состоянием толерантности к глюкозе независимо от пола, возраста, этнической группы и клинических признаков заболевания ( $19,1 \pm 0,8$  нг/мл у больных с нормальной толерантностью к глюкозе,  $26,7 \pm 1,1$  нг/мл у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе и  $32,5 \pm 0,9$  нг/мл у больных с СД 2; различия статистически значимы). Была обнаружена достоверная корреляция PAI-1 с уровнем инсулина и его предшественников вне зависимости от состояния углеводного обмена [10].

Повышение уровня PAI-1 является фактором риска развития острого инфаркта миокарда у больных без СД. Было сделано предположение, что повышенный уровень PAI-1 у больных СД может создавать условия формирования нестабильных атеросклеротических бляшек и увеличивать частоту острых состояний, в том числе за счет угнетения миграции гладкомышечных клеток в область бляшки [49, 50].

У больных с микроальбуминурией, потенциальным индикатором риска развития инфаркта мио-

Важнейшие гемостатические факторы риска сосудистых заболеваний и их отношение к СД 2-типа.		
Фактор	При диабете	Ассоциация с заболеваниями
Фибриноген	Повышен, особенно при нефропатии	Острый инфаркт миокарда, инсульт, заболевания сонных артерий, периферических сосудов
vWF	Повышен	То же
Фактор VII	Повышен, ассоциирован с ИР	Фатальный инфаркт миокарда
PAI-1	То же	Коронарная атеросклероз, инфаркт миокарда
Тромбоцитарные интегрин (IIb/IIIa)	То же	Инфаркт миокарда

vWF — фактор Виллебранда, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена -1



Рис. 3. Возможные механизмы, вовлеченные в регуляцию синтеза и секреции PAI-1 инсулином и триглицеридами.

карда уровень PAI-1 коррелировал с концентрацией альбумина мочи, что могло отражать повреждение эндотелиальных клеток.

Повышение уровня PAI-1 у больных СД 2 обнаружено и в ряде других исследований. Так, например, показано статистически значимое различие концентраций PAI-1 и фибриногена у больных СД 2 и без диабета, что сочеталось с повышением уровня белка острой фазы — орозомукоида, вследствие этого авторы предположили, что повышение обоих «факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии» может быть индуцировано высокой активностью медиаторов воспаления — интерлейкином 1 $\beta$  и/или фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Отметив повышение этих факторов у больных СД 2, выдвинуто предположение о том, что воспаление играет важную роль в развитии атеросклеротического процесса у больных СД 2 [30]. Повышение уровня PAI-1 у больных СД свидетельствует о снижении фибринолитической активности, что может привести к более длительному контакту стенок сосудов с микротромбами и митогенами, образующимися при формировании сгустка, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза у больных с гиперинсулинемией [32, 39].

Интересен тот факт, что повышение активности PAI-1 также отмечается при развитии гипогликемических состояний, что отчасти может объяснить возрастное прогрессирование сосудистых осложнений СД, при лабильном течении диабета [15, 16].

**Фактор VII.** Свидетельства связи концентрации фактора VII с проявлениями синдрома ИР встречаются реже, чем для PAI-1, и находятся в фазе широкого описания, механизмы, лежащие в основе этого процесса, менее ясны. Концентрация фактора VII была связана с развитием острого инфаркта миокарда в исследованиях Northwick Park и PROCAM, и повышение его уровня обнаружено у больных СД. Также факт повышения активности фактора VII при СД 2 был подтвержден в 6-летнем исследовании ARIC (the atherosclerosis risk in communities), концентрация активированного фактора VII у больных СД 2 была на 6% выше, чем у больных без диабета [1].

Исследовано [46] влияние нормализации уровня гликемии на повышенный изначально у больных СД 1 в состоянии декомпенсации уровень фактора VII и авторами было показано, что наблюдаемые нарушения полностью не исчезают, несмотря на компенсацию диабета, причем, чем больше длительность диабета, тем более выражены нарушения концентрации фактора VII. Этими же авторами была обнаружена достоверная положительная корреляция уровня фактора VII с уровнем холестерина и триглицеридов плазмы. Несмотря на существование данных о связи фактора VII и развития ИБС у больных без СД [33], до настоящего времени мало известно о его роли в развитии сосудистых осложне-

ний при СД. В отношении развития диабетической нефропатии в исследовании [26] было показано наличие достоверной ассоциации уровня фактора VII со степенью экскреции альбумина с мочой у больных как СД 1, так и СД 2. Что касается диабетической ретинопатии (ДР), также существуют данные о повышении уровня фактора VII, что подтверждает наличие состояния гиперкоагуляции при ДР вследствие развития эндотелиальной дисфункции [18].

**Фибриноген.** В большинстве исследований у больных СД 2 обнаружено повышение фибриногена плазмы [35, 41, 55]. Установлено повышение уровня фибриногена у больных СД в среднем на 100 мг/дл при сравнении с контрольной группой, причем уровень фибриногена был выше при увеличении давности заболевания и наличии сосудистых осложнений диабета. В работе [57] повышение уровня фибриногена отмечалось у больных СД независимо от состояния компенсации углеводного обмена. Противоположные результаты получены в Rotterdam Study, — исследовании 2640 больных без СД по сравнению с 331 с СД 2. В этой группе повышение уровня фибриногена было обнаружено только у больных СД 2 на инсулинотерапии, но не было разницы у больных СД в целом при сравнении с контрольной группой.

В 6-летнем исследовании ARIC (the atherosclerosis risk in communities) обнаружено повышение уровня фибриногена на 14–29 мг/дл у больных СД 2 типа по сравнению с больными без СД [11]. При исследовании связи нескольких компонентов гемостаза с таким показателем развития атеросклероза, как толщина стенки сонной артерии, было показано, что достоверно с ним коррелирует только уровень фибриногена, и у больных СД 2 по сравнению с больными без СД как толщина сосудистой стенки, так и уровень фибриногена были достоверно выше [34].

Возможно, наиболее значимым является повышение концентрации фибриногена у больных с диабетической нефропатией, так как показано, что у больных СД 2 с микроальбуминурией заметно выше риск развития острого инфаркта миокарда. В нескольких исследованиях предпринимались попытки выявить факторы, обуславливающие эту связь, в том числе ассоциированные с изменениями в системе гемостаза. В некоторых работах было продемонстрировано, что существует постоянное повышение фибриногена плазмы как у больных СД 1, так и СД 2 с микроальбуминурией [26].

**Другие компоненты каскада коагуляции.** У больных СД обнаружены изменения концентрации и активности и других компонентов свертывания крови. При исследовании «внешнего» пути активации коагуляции у больных СД были выявлены изменения концентрации инициатора этого пути — тканевого фактора (ТФ). Установлено повышение уровня тканевого фактора в плазме и водянистой жидкости камер глаза,

ассоциированное со стадией диабетической ретинопатии, что позволило авторам сделать заключение о возможном участии ТФ в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии [45]. У больных СД 1 отмечено стабильное повышение уровня фактора VIII. В одном исследовании его концентрация увеличивалась на фоне гипогликемии в 1,5 раза, чем авторы частично объясняют имеющееся состояние гиперкоагуляции при развитии гипогликемии [16]. В работе [9] показана ассоциация концентрации фактора VIII с развитием СД, что авторы расценили как подтверждение активного участия эндотелиальной дисфункции в патогенезе СД 2. Что касается «внутреннего» пути коагуляции, то у компенсированных больных СД 1 такие его компоненты, как прекалликреин, фактор XII, высокомолекулярный кининоген, не отличались от таковых у больных без диабета [58].

**Ингибиторы коагуляции.** При СД установлены значительные изменения в системе ингибиторов коагуляции – протеин С, протеин S, тромбомодулин, антитромбин III. В работе [2] обнаружено статистически значимое снижение изначально повышенного уровня протеина S при нормализации углеводного обмена. В работе [46] установлено исходное повышение «общего» протеина S, при нормальном «свободном» и достоверное снижение уровня протеина С у больных СД 1 при сравнении с контролем, причем после компенсации углеводного обмена у больных СД полной нормализации указанных показателей не происходило. Также снижение уровня протеина С у больных СД обнаружено в исследовании [56], и степень снижения зависела от компенсации углеводного обмена. Снижение чувствительности к активированному протеину С отмечено в [17]. Имеются и противоположные результаты. Относительно микрососудистых осложнений у больных СД 1 и 2 типа была обнаружена корреляция уровня протеина С и экскреции альбумина с мочой, такая же корреляция обнаружена у больных СД 1 между протеином S и экскрецией альбумина с мочой, что свидетельствует о связи развития и прогрессирования диабетической нефропатии с нарушениями в системе ингибиторов коагуляции [26, 28].

При диабете также отмечается нарушение активности антитромбина III (АТ III) при отсутствии изменений его концентрации. Некоторыми авторами было обнаружено улучшение функции антитромбина III при компенсации углеводного обмена на фоне назначения инсулинотерапии больным СД 2 [47, 48]. Имеются противоречивые данные относительно микрососудистых осложнений. В некоторых работах обнаружено повышение концентрации антитромбина III у больных СД с диабетическими ангиопатиями [25], ее снижение [19] или отсутствие достоверных различий [13].

Уровень ингибитора коагуляции тромбомодулина повышается при диабете [42]. Повышение уров-

ня тромбомодулина плазмы у больных СД 2, особенно у больных с нефропатией, может служить показателем сосудистого повреждения при диабете [36].

**Компоненты системы фибринолиза.** Помимо нарушений в системе коагуляции, при сахарном диабете также развиваются нарушения системы фибринолиза, что проявляется снижением этого процесса и способствует развитию прокоагулянтного состояния. Например, отмечено повышение уровня плазминогена у больных СД 1 с микроальбуминурией по сравнению с контрольной группой [8].

Уровень тканевого активатора плазминогена (t-РА) также повышен у больных СД при сравнении с контрольной группой [43]. Показано наличие корреляции между степенью выраженности инсулинорезистентности и активностью тканевого активатора плазминогена (достоверные корреляции с уровнем инсулина, триглицеридов, ЛПВП, ИМТ, соотношением объема талии к объему бедер и уровнем АД) [23]. Причем уровень t-РА повышается уже на стадии нарушенной толерантности к углеводам и коррелирует с уровнем глюкозы крови [31].

Показано повышение уровня продуктов деградации фибрина у больных СД по сравнению с контрольной группой, причем у больных СД 2 почти в 1,5 раза больше, чем у больных СД 1 [12, 25]. У больных сахарным диабетом было показано повышение уровня конечного продукта распада фибрина – D-димера [21] и наличие высоко достоверной отрицательной корреляции его уровня с уровнем гликированного гемоглобина и положительной корреляции с возрастом больных [53].

**Ингибиторы фибринолиза.** Существует небольшое количество исследований, посвященных оценке концентрации ингибиторов фибринолиза у больных СД. Например, у больных СД с начальной стадией диабетической нефропатии обнаружено повышение уровня ингибитора фибринолиза  $\alpha_2$ -антиплазмина, однако вопрос требует дальнейшего изучения [8].

**Тромбоциты и тромбоцитарные лиганды.** Помимо нарушений различных факторов коагуляции при диабете происходит и нарушение структуры и функции тромбоцитов, что также способствует нарушениям системы коагуляции. Тромбоциты больных сахарным диабетом сенсibilизированы к активации адгезии и агрегации [27], что обусловлено снижением чувствительности к действию простаглицлина и оксида азота, вырабатываемых эндотелием. В норме инсулин сенситизирует мембрану тромбоцита к действию вышеуказанных агентов, при диабете имеет место дефект этого его действия [54]. У больных СД 2 обнаружено повышение коллагензависимой агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о том, что больные диабетом нуждаются в более тщательной антиагрегационной терапии, особенно перед проведением различных кардиологических манипуляций [44].

Обнаружены также нарушения биофизического состояния мембраны тромбоцитов: повышение экспрессии Р-селектина, снижение экспрессии GPIb- $\alpha$ , большая чувствительность к стимулам, повышающим мобилизацию кальция, и меньшая — к защитным эффектам веществ, снижающих высвобождение кальция из внутриклеточных депо; все эти изменения способствуют развитию гиперфункции тромбоцитов при диабете [57]. Показано развитие гиперактивации тромбоцитов под воздействием нарушений липидного обмена, возникающих вторично при диабетической нефропатии [51]. Гиперактивация тромбоцитов при СД ассоциирована с развитием сердечно-сосудистой автономной нейропатии [40].

Нарушения функции тромбоцитов связаны с нарушениями секреции содержимого их гранул. При диабете имеют место нарушения секреции адгезивных белков. У больных СД 2 выявляется повышение уровня фактора фон Виллебранда (vWf) при сравнении с контрольной группой [14]. Повышение уровня vWf коррелирует с уровнем альбуминурии [26] и выраженностью ретинопатии [5].

Повышение фактора XIII в сочетании с другими нарушениями гемостаза при диабете может способствовать внутрисосудистому и пристеночному отложению фибрина и вести к развитию атеросклеротических осложнений сахарного диабета [25].

**Тромбоспондин** — член семейства белков-интегринов, обладающий митогенными и адгезивными свойствами, секретируется  $\alpha$ -гранулами тромбоцитов и связывается со своим рецептором (CD36) в присутствии кальция. Было показано, что как секреция тромбоспондина, так и презентация его рецептора находятся под влиянием агентов, изменяющих концентрацию внутриклеточного кальция, причем тромбоциты больных сахарным диабетом более чувствительны к активаторам высвобождения внутриклеточного кальция и более устойчивы к действию блокаторов мобилизации цитозольного кальция [59].

Ряд исследований посвящен представителям семейства антигепаринов —  $\beta$ -тромбоглобулин и тромбоцитарному фактору IV. Повышение уровня  $\beta$ -тромбоглобулина обнаружено у больных СД с ДН, особенно у больных с азотемией [52]. Такие же результаты были получены и для тромбоцитарного фактора IV, причем соотношение первого и второго факторов снижалось у больных СД с альбуминурией при сравнении с контролем и с больными СД с сохранной функцией почек [37].

У больных СД отмечено повышение таких компонентов базальной мембраны капилляров, как 7S коллаген и ламинин P1, а поскольку 7S коллаген является активатором тромбоцитов, индуцирующим распластывание тромбоцитов, их агрегацию, а ламинин также активирует их распластывание, авторы сделали вывод о том, что активация компонентов

базальной мембраны способствует развитию нарушений гемостаза и прогрессированию микроангиопатий при сахарном диабете [20].

**Возможности медикаментозной коррекции нарушений гемостаза при сахарном диабете.** В настоящее время при сахарном диабете специфическое лечение, направленное на коррекцию нарушенного гемостаза, не применяется, так как, к сожалению, имеется мало исследований в этой области. Однако изучается эффект некоторых сахароснижающих, антигипертензивных, антитромботических препаратов, антиагрегантов и других веществ. Среди возможных немедикаментозных воздействий на сниженную при диабете активность фибринолиза, обусловленную уровнем PAI-1, можно отметить снижение массы тела, физические упражнения, диету с ограничением легкоусвояемых углеводов [7].

Достижение компенсации углеводного обмена вызывает реальное улучшение состояния системы гемостаза. Ряд сахароснижающих препаратов, устраняющих инсулинорезистентность (бигуаниды и тиазолидиндионы), оказывает прямое влияние на систему гемостаза [6, 29]. Показано [49, 50], что применение глитазонов может способствовать уменьшению толщины интимы сосудов у больных СД 2, т.е. замедлять прогрессирование атеросклеротического процесса.

Ряд работ посвящен применению антиагрегантов и антикоагулянтов при диабете. Пациенты с СД нуждаются в более раннем назначении антитромботической терапии, чем пациенты без диабета. Так, антиагреганты (аспирин, тиклопидин) эффективно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений (на 17%), также они могут оказывать некоторый превентивный эффект в отношении развития диабетической ретинопатии [7]. Кратковременное применение гепарина у больных СД 2, особенно с ожирением, может снизить протромботическое состояние у таких больных и способствовать замедлению прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений диабета [4].

При диабете достаточную эффективность демонстрируют ингибиторы фибриногена, связывающиеся с рецептором тромбоцитов — гликопротеином IIb/IIIa, особенно в комбинации с тромболитиками [1]. Назначение антитромбоцитарного препарата силостазола больным СД может быть полезным, так как он способствует снижению продукции внутренних коагулянтов, образующихся при активации тромбоцитов [38].

Таким образом, в мировой литературе имеется большое количество работ, посвященных нарушениям системы гемостаза при сахарном диабете. Имеющиеся результаты в основном подтверждают тот факт, что при сахарном диабете развиваются выраженные нарушения всех звеньев системы гемостаза, что способствует развитию и прогрессированию микро- и макрососудистых осложнений.

## Литература

1. Abrahamian H. // *Acta Med Austriaca* 1999; 26(5): 137-141.
2. Altunbas H., Karayalcin U., Undara L. // *Haemostasis* 1998 Nov-Dec; 28(6): 307-312.
3. Aoki I., Shimoyama K., Aoki N. et al. // *J Am Coll Cardiol* 1996 Mar 1; 27(3): 560-566.
4. Avellone G., di Garbo V., Cordova R., Rotolo G. et al. // *Metabolism* 1997 Aug; 46(8): 930-934.
5. Bensoussan D., Levy Toledano S., Passa P. et al. // *Diabetologia* 1975 Aug; 11(4): 307-312.
6. Cefalu W., Schneider D., Carlson H., Migdal P., Lim L. et al. // *Diabetes Care* 25:2123-2128, 2002.
7. Colwell J. // *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001 Dec; 30(4): 1011-1030.
8. Donders S., Lusterms F., van Wersch J. // *Ann Clin Biochem* 1993 Sep; 30(Pt5): 439-444.
9. Duncan B., Schmidt M., Offenbacher S. et al. // *Diabetes Care* 1999 May; 22(5): 767-772.
10. Festa A., D'Agostino R., Mykkaumlnen L. et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999; 19: 562-568.
11. Folsom A.R., Wu K.K., Rasmussen M., Chambless L.E. et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000; 20: 601.
12. Ford I., Singh T., Kitchen S., Makris M., Preston F. // *Diabet Med* 1991 May; 8(4): 322-329.
13. Gandolfo G., De Angelis A., Torresi M. // *Haemostasis* 1980; 9(1): 15-19.
14. Gosk-Bierska I., Adamiec R., Alexewicz P., Wysokinski W. // *Int Angiol* 2002 Jun; 21(2): 128-133.
15. Grant P., Stickland M., Davies J., Prentice C. // *Thromb Res* 1988 Apr 1; 50(1): 157-162.
16. Grant P., Stickland M., Wiles P. et al. // *Thromb. Haemost.* 1987 Jun 3; 57(3): 341-344.
17. Gruden G., Olivetti C., Cavallo-Perin P. et al. // *Diabetes Care* Vol.20, Issue 3 424-425.
18. Guisti C., Schiaffini R., Brufani C. et al. // *Br J Ophthalmol* 2000 Jun; 84(6): 591-595.
19. Ho C.H., Jap T.S. // *Thromb Res* 1994 Dec 15; 76(6): 569-576.
20. Hogemann B., Balleisen L., Rauteberg J., Voss B., Gerlach U. // *Haemostasis* 1986; 16(6): 428-432.
21. Hu J., Wei W., Din G., Yuan L., Liu Z. // *J Tongji Med Univ* 1998; 18(4): 233-235.
22. Ileri N., Buyukasik Y., Kraahmetoglu S. et al. // *Haemostasis* 1999 Nov-Dec; 29(6): 318-325.
23. Juhan-Vague I., Alessi M., Vague P. // *Ann Med* 1996 Aug; 28(4): 371-380.
24. el Khawand C., Jamart J., Donckier J. et al. // *Diabetes Care*, Vol 16, Issue 8 1137-1145.
25. Kloczko J., Wojtukiewicz M., Bielawiec M. et al. // *Acta Haematol* 1986; 76(2-3): 81-85.
26. Knobl P., Schernthaner G., Schnack C. et al. // *Diabetologia* 1993 Oct; 36(10): 1045-1050.
27. Knobler H., Savion N., Shenkman B. et al. // *Thromb Res* 1998 May 15; 90(4): 181-190.
28. Krugluger W., Kopp H.P., Schernthaner G., Hopmeier P. // *Diabetes* Vol. 44, Issue 9 1033-1037.
29. Kruszynska Y., Yu J., Olefsky J., Sobel B. // *Diabetes* 2000 Apr; 49(4): 633-639.
30. Kvasnicka J., Skriha J., Perusicova J. et al. // *Sb Lek* 1998; 99(2): 97-101.
31. Leurs P., Stolk R., Hamulyak K. et al. // *Diabetes Care* 2002 Aug; 25(8): 1340-1345.
32. McGill J., Schneider D., Arfken C. et al. // *Diabetes*, Vol 43, Issue 1 104-109.
33. Meade T // *Haemostasis* 1983; 13(3): 178-185.
34. Metcalf P.A., Folsom A.R., Davis C.E., Wu K.K., Heiss G. // *Diabetes Res Clin Pract* 2000 Jan; 47(1): 25-35.
35. Missov R., Stolk R., van der Bom et al. // *Diabetes Care* 1996; 19:157-8211; 159.
36. Mormile A., Veglio M., Gruden G. et al. // *Acta Diabetol* 1996 Sep; 33(3): 241-245.
37. O'Donnel M., Le Guen C., Lawson N., Gyde O., Barnett A. // *Diabet Med* 1991 Aug-Sep; 8(7): 624-628.
38. Omoto S., Nomura S., Shouzu A. et al. // *Nephron* 1999; 81(3): 271-277.
39. Ostermann H., van de Loo J. // *Haemostasis* 1986; 16(6): 386-416.
40. Potter van Loon B., Kluft C., Radder J., Blankenstein M., Meinders A. // *Metabolism* 1993 Aug; 42(8):945-949.
41. Preston F. Disorders of haemostasis in diabetes mellitus. // *Ric Clin Lab* 1982 Jul-Sep; 12(3): 425-438.
42. Rauch U., Ziegler D., Piolot R. et al. // *Diabet Med* 1999 Oct; 16(10): 848-852.
43. Reid H., Vigilance J., Wright-Pascoe R., Choo-Kang E. // *West Indian Med J* 2000 Dec; 49(4): 281-284.
44. Rigla M., Fontcuberta J., Mateo J. et al. // *Diabetologia* 2001 Jun; 44(6): 693-699.
45. Rosc D., Drewniak W., Kotschy M. et al. // *Pol Merkuriusz Lek* 1997 Jan; 2(7): 24-25.
46. Sagcan A., Nalbantgil S., Omay S., Akin M. // *Coron Artery Dis* 2002 Feb; 13(1): 45-48.
47. Sakamoto T., Ito S., Yoshikawa H. et al. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001 Nov; 239(11): 865-871.
48. Schernthaner G., Vukovich T., Knobl P., Hay U., Muller M. // *Br J Haematol* 1989 Nov; 73(3): 356-359.
49. Small M., Douglas J., Lowe G., MacCuish A., Forbes C. // *Haemostasis* 1986; 16(6): 417-423.
50. Small M., Lowe G., MacCuish A., Forbes C. // *Q J Med* 1987 Dec; 65(248): 1025-1031.
51. Sobel B. // *Am J Med* 2002 Oct 28; 113 Suppl 6A: 12S-22S.
52. Sobel B. // *Proc Assoc Am Physicians* 1999 Jul-Aug; 111(4): 313-318.
53. Toth L., Szenasi P., Varsanyi-Nagy M. et al. // *Orv Hetil* 1992 Apr 26; 133(17): 1037-1040.
54. Toth L., Szenasi P., Varsanyi M. et al. // *Haemostasis* 1992; 22(6): 334-339.
55. Van Wersch J., Westerhuis L., Venekamp W. // *Haemostasis* 1990; 20(4): 241-250.
56. Vinik A., Erbas T., Park T., Nolan R., Pittenger G. // *Diabetes Care* 2001 Aug; 24(8): 1476-1485.
57. Volger E. // *Wien Med Wochenschr* 1986; 136 Spec No: 5-10.
58. Vukovich T., Schernthaner G. // *Diabetes* Vol.35, Issue 5 617-619.
59. Watala C., Boncer M., Golanski J. et al. // *Eur J Haematol* 1998 Nov; 61(5): 319-326.
60. Watzke H., Schernthaner G., Schnack C. et al. // *Diabetes Res* 1988 Apr; 7(4): 197-200.
61. Wieclawska B., Rozalski M., Trojanowski Z., Watala C. // *Eur J Haematol* 2001 Jun; 66(6): 396-403.