

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ: ФОКУС НА ГЕМОСТАЗ

Петрик Г.Г.^{1,2}, Павлищук С.А.¹, Космачева Е.Д.^{1,2}

В представленном обзоре литературы рассмотрены современные представления о механизмах формирования протромботического состояния при сахарном диабете в аспекте связи расстройств метаболизма с гиперфункцией тромбоцитов и гемокоагуляцией.

Российский кардиологический журнал 2014, 3 (107): 114-118

Ключевые слова: гемостаз, коагуляция, метаболические нарушения, сахарный диабет, тромбоциты.

¹ГБОУ ВПО — Кубанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Краснодар; ²ГБУЗ — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского МЗ Краснодарского края, Россия.

Петрик Г.Г.* — к.м.н., доцент кафедры терапии, Павлищук С.А. — д.м.н., профессор кафедры терапии, Космачева Е.Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pgg@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КП — кровяные пластинки, СД — сахарный диабет, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 24.02.2014

Рецензия получена 26.02.2014

Принята к публикации 05.03.2014

DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS: FOCUS ON HEMOSTASIS

Petrik G. G.^{1,2}, Pavlishchuk S. A.¹, Kosmacheva E. D.^{1,2}

This literature preview presents modern evidence on the mechanisms of prothrombotic status development in diabetes mellitus, taking into consideration the association between metabolic disturbances, increased functional platelet activity, and hemocoagulation.

Russ J Cardiol 2014, 3 (107): 114-118

Key words: hemostasis, coagulation, metabolic disturbances, diabetes mellitus, platelets.

¹Kuban State Medical University, Krasnodar; ²S.V. Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar Region, Russia.

Нарушения гемостаза, наряду с метаболическими расстройствами, занимают ключевые позиции в формировании сердечно-сосудистой патологии при сахарном диабете (СД). Тотальная ангиопатия, высокая распространенность кардиоцеребральных тромботических расстройств рассматриваются как серия последовательных реакций, инициируемых гипергликемией. Наиболее ярко иллюстрируют данную связь результаты анализа структуры смертности: тромбоз является причиной смерти 80% пациентов с СД, 75% которых приходится на коронарную локализацию, 25% — на цереброваскулярные и периферические тромбозы [1].

Высокий риск сосудистых катастроф является побудительным мотивом изучения патогенетических механизмов тромбообразования при СД. Изолированное изучение гемостаза без учета взаимоотношений с метаболическими параметрами выявляет многофункциональные нарушения в виде эндотелиальной дисфункции, усиления адгезии и агрегации тромбоцитов, повышения концентрации ряда факторов свертывания крови, фибриногена, снижения активности антикоагулянтной системы, угнетения фибринолиза, изменения межклеточных коопераций [2]. Между тем, изменения гемостаза сопряжены с изменениями метаболизма и выявление характера этих взаимоотношений представляет несомненный практический интерес. Однако несмотря на актуальность и высокую исследовательскую активность, обзорных статей по данной тематике среди отечественных публикаций мы не обнаружили,

что явилось основанием для обобщения имеющихся литературных сведений, представленных в данной работе.

Многочисленными исследованиями последних десятилетий обнаружены морфологические и структурно-функциональные **изменения кровяных пластинок** (КП) при СД. Так, обнаружено увеличение их среднего объема, повышение чувствительности к агрегирующим агентам и резистентность к антиагрегантам, усиление адгезивных свойств, способности к спонтанной агрегации [3–6].

Механизмы трансформации тромбоцитарной активности многообразны. В качестве таковых при СД рассматриваются гипергликемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, дислипидемия, инсулинорезистентность, дефицит инсулина и воспаление [7].

Значение гипергликемии в модификации тромбоцитарных функций показано не только при СД, но и у здоровых людей после углеводного завтрака [8]. Наличие хронической гипергликемии при СД сопровождается появлением в кровотоке молодых, крупных высокоактивных тромбоцитарных форм. Омоложение и увеличение среднего объема тромбоцитов связывают с метаболическими влияниями на мегакариопоэз, об ускорении которого при СД 2 свидетельствует увеличение плоидности мегакариоцитов и коррелирующая с концентрацией гликированного гемоглобина экспрессия гликопротеинов Ib и IIb/IIIa [3]. Избыточный приток глюкозы в мегакариоциты значимо повышает

тромбин-стимулируемый выброс циклических нуклеотидов, увеличивает активность ферментов гликолиза, синтез ацетилКоА, с образованием ненасыщенных жирных кислот [9]. В качестве возможного триггера активации тромбоцитопоеза при СД обсуждается полиморфизм нуклеотидов в генетическом коде тромбоцит-образующих клеток.

Помимо модулирующих влияний на мегакариотопоез, хроническая гипергликемия оказывает непосредственное воздействие на КП. Внутриклеточная концентрация глюкозы в тромбоците соответствует таковой во внеклеточной среде и ассоциирована с избыточным образованием супероксид-аниона, активностью протеинкиназы и снижением уровня NO [10]. В качестве иного возможного механизма рассматривается прямой осмотический эффект глюкозы — часовая экспозиция КП в гипертоническом растворе глюкозы или манитолу сопровождается активацией гликопротеинов P_b/P_{ba} и реакцией высвобождения α -гранул. Ультраструктурные изменения КП при СД характеризуются скоплением в цитоплазме гликогена в виде одиночных гранул или в форме крупных гликогеновых пакетов, отражающих переход энергетических процессов на путь анаэробного гликолиза и готовность КП к агрегации и вязкому метаморфозу.

Существенный вклад в модификацию тромбоцитарной активности при СД вносит неферментативное гликозилирование — обратимое взаимодействие молекулы глюкозы со свободными концевыми аминокислотами белков. Неферментативное гликозилирование белков на тромбоцитарной поверхности изменяет вязкостные свойства, экспрессию GP I_b, GP P_b/P_{ba}, ряда адгезивных белков, Р-селектина [3]. Снижение эластичности эритроцитарной мембраны вследствие гликирования её структурных компонентов приводит к сладжированию и нарушению микроциркуляции. Неферментативное гликозилирование белков интимы, протеогликанов базальной мембраны обуславливает формирование универсальной ангиопатии [11].

Самоокисление глюкозы — частое последствие её высокой концентрации, приводящее к высвобождению свободных радикалов, повреждающих липиды и белки. Конечные продукты пероксидации, ингибируя действие простациклина и увеличивая синтез тромбоксана, способствуют адгезии и агрегации КП. Аналогичный эффект обеспечивает недостаточность синтеза кофакторов NO-синтазы, снижение биодоступности оксида азота, увеличение концентрации пероксинитрита, избыток супероксиданиона [12].

Особый вклад в развитие тромбоцитарной дисфункции при СД вносит снижение антитромбоцитарного эффекта инсулина, вследствие его дефицита или наличия инсулинорезистентности. В исследованиях *in vitro* физиологические концентрации инсулина оказывают прямой ингибирующий эффект на активность КП здоровых людей, тогда как супрафизиологические концен-

трации гормона и ситуации инсулинорезистентности увеличивают инсулин-опосредованную тромбоцитарную активность [7]. Известен факт наличия рецепторов к инсулину на поверхности КП. Однако физиологическая роль их окончательно не определена [13]. Поскольку прямых влияний инсулина на поступление глюкозы в КП не оказывает, действие инсулина на КП связывали с низкоуровневой регуляцией количества альфа₂-адренергических рецепторов на тромбоцитарной поверхности, уменьшающей реакции КП на агонисты. Недавно появились сведения о возможной реализации эффектов инсулина через рецептор инсулиноподобного фактора роста с последующим фосфорилированием тирозина, являющегося субстратом инсулинового рецептора. [14]. У пациентов с СД 2 количество и сродство инсулиновых рецепторов снижены. Уменьшение связывания инсулина и простациклина с тромбоцитами описано и у пациентов с острой ишемической болезнью сердца, не страдающих СД. Этот дефект устраняется физиологическими концентрациями инсулина, применяемого *in vitro* и *in vivo* и приводит к двукратному увеличению мест связывания простациклина на тромбоцитарной поверхности.

Нарушение липидного обмена, свойственное СД, способствует увеличению активности КП, выраженность которой коррелирует с гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и концентрацией липидов крови. Основными характеристиками дислипидемии при СД 2 типа являются повышение содержания триглицеридов в составе липидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижение ХС ЛПВП. Гипертриглицеридемию при СД 2 связывают со снижением чувствительности висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, с усилением липолиза, поступлением свободных жирных кислот в порталный кровоток, что, при наличии гиперинсулинемии, повышает синтез триглицеридов и ЛПОНП печенью [15]. В условиях гипергликемии снижается активность эндотелиальной и повышается печеночной липопротеинлипазы, что сопровождается угнетением катаболизма триглицеридов и ЛПОНП, ускорением распада ХС ЛПВП. Концентрация ХС ЛПНП у больных СД практически не отличается от таковой у лиц без диабета, однако при гипергликемии возрастает доля гликированных ЛПНП, активирующих КП, посредством превращения тромбоцитарной мембраны в каталитическую поверхность для активации протромбиназного комплекса.

В работах прошлых лет показано, что насыщение холестерином мембран также модифицирует тромбоцитарную активность и сопровождается 35-кратным повышением чувствительности к эпинефрину, 15-кратным — к АДФ и большей чувствительностью к коллагену. Обнаружена достоверная корреляция между коллаген-стимулируемой агрегацией и концентрацией холестерина крови. Кислотность и микровязкость тромбоцитарной мембраны тесно связана и с концен-

трацией плазменных триглицеридов. Показана корреляция между адгезивностью КП и содержанием свободных жирных кислот, триглицеридов у больных с гипертриглицеридемией. Между тем, другие авторы не обнаружили достоверных связей между активностью КП и концентрацией общего холестерина (ОХС), триглицеридов и общих липидов в сыворотке крови при СД. Кажущееся противоречие объяснимо с позиций увеличения адгезии и агрегации КП на фоне изменений жирнокислотного состава плазмы. Гипертриглицеридемия имеется только у больных с повышенным содержанием свободных жирных кислот, обуславливающих изменения в мембранных фосфолипидах и трансформирующих тромбоцитарные функции.

Неоднозначны многочисленные экспериментальные сведения по влиянию липопротеидов различной плотности на агрегационную активность КП у здоровых и лиц с различными типами гиперлипидемий — в том числе, при СД. Так, у здоровых инкубация КП с ЛПВП *in vitro* приводит к торможению АДФ-индуцированной агрегации КП, демонстрируя обратную корреляционную связь, ЛПНП и ЛПОНП приводят к противоположному эффекту. Иные результаты получены в патологии. ЛПВП, выделенные из плазмы больных ИБС, не влияют или в значительно меньшей степени снижают активность КП, при этом корреляционные связи между активностью КП и концентрацией суммарных бета-липопротеинов и холестерина отсутствуют. Абсолютное большинство экспериментальных исследований констатирует повышение чувствительности КП к агрегирующим агентам у лиц с атерогенными гиперлипидемиями [3].

В качестве возможных механизмов реализации липопротеиновых эффектов предполагается их связь со специфическими рецепторами и абсорбция ЛПНП и их компонентов на тромбоцитарной поверхности с изменениями в соотношениях ХС/ФЛ, модификацией физических свойств мембраны. Связывание КП с ЛПНП обратимо и носит насыщающий характер, что может служить одним из путей поступления ХС ЛПНП в сосудистую стенку при адгезии тромбоцитов на поврежденных участках сосудов.

Оксисленные липопротеины влияют на тромбоцитарную реактивность в зависимости от соотношения фракций. Так, ЛПВП₂ ингибируют тромбоцитарную агрегацию, тогда как окисленные ЛПВП₃ её активируют. Суммарная фракция окисленных ЛПВП в концентрации менее 2 мг/мл активирует, а в более высоких количествах подавляет АДФ-индуцируемую агрегацию КП. Слабоокисленные ЛПНП способны индуцировать агрегационную активность КП, тогда как нативные и сильноокисленные ЛПНП не способны модулировать тромбоцитарные функции. Рассматривается возможность подавления активности мембранной АТФазы с повышением концентрации внутриклеточного кальция и снижением образования NO-синтазы, при-

влечения рецептора тромбоцит-активирующего фактора и последующей активацией протеинкиназы C, вовлечения фосфатидилинозитольного цикла, активации циклооксигеназного механизма [16].

Определенное значение в трансформации тромбоцитарной активности отводится входящим в состав липопротеинов апо-белкам, в частности — апопротеину Е в составе ЛПНП. У пациентов с семейной гипертриглицеридемией обогащенные ЛПОНП ингибируют коллаген-индуцированную агрегацию КП, тогда как фракции ЛПОНП с низким содержанием апо-Е, равно как и ЛПОНП здоровых, обладают проагрегационным действием.

Эндотелий сосудов играет существенную роль в регуляции локальных гемостатических механизмов. Метаболические изменения вызывают структурно-функциональные изменения эндотелия с утратой способности к адекватному поддержанию сосудистого гомеостаза [17].

Нарушение целостности сосудистой стенки является пусковым фактором различных гемостазиологических реакций. В работе [18] острая гипергликемия у здоровых добровольцев вызывала изменения гликокалекса, сопряженные с эндотелиальной дисфункцией и активацией коагуляции *in vivo*. Усугубление эндотелиальной дисфункции отмечено при сочетании постпрандиальной гипергликемии и триглицеридемии.

Повышение концентрации глюкозы ускоряет процессы гликолиза, снижает синтез оксида азота, простаглицина, повышает продукцию супероксид-аниона с образованием окисленных ЛПНП, оказывающих цитотоксическое действие на эндотелий и легко проникающих в субэндотелий [19]. При взаимодействии с эндотелиальными рецепторами продукты гликации стимулируют образование молекул адгезии VCAM-1, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ростовых факторов, способствуют пролиферации гладкомышечных клеток, накоплению коллагена I, IV типа, фибронектина, протеогликанов, снижают способность эндотелиальных клеток к регенерации, индуцируют мутации ДНК. Изменения эндотелия и клеток моноцитарно-макрофагального ряда потенцирует продукцию тканевого фактора, участвующего в процессах тромбо- и атеросклерогенеза.

При сходном контроле гликемии эндотелиальная дисфункция более выражена у пациентов с СД 2, чем при СД 1 типа. Строгий гликемический контроль приводит к практически полному восстановлению функции эндотелия при СД 1 и не влияет на состояние эндотелия при СД 2. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция рассматриваются как тесно связанные состояния [20].

Окислительный стресс, являющийся неотъемлемой частью метаболического синдрома, сопровождается образованием мощного оксиданта — пероксинитрита, нейтрализующего биологическую активность и антипролиферативные свойства оксида азота. Пероксини-

трет подавляет работу калиевых каналов, ответственных за вазорелаксацию, вызывает повреждение ДНК. Последующая активация нуклеарного фермента поли (АДФ-рибоза) полимеразы снижает внутриклеточную концентрацию NAD^+ , замедляет процессы гликолиза, образование АДФ и сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции [21]. Другой составляющей развития оксидативного стресса при СД является снижение антиоксидантной защиты. Гликозилирование и инактивация антиоксидантов, снижение активности супероксиддисмутазы, доступности глутатиона — немаловажные факторы развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции [22].

Метаболические расстройства при СД сопряжены с **воспалением**. Ингибируемое гипергликемией образование оксида азота не только подавляет вазодилатационный ответ, но и снижает тормозные влияния NO на миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, экспрессию молекул адгезии (ICAM-1; VCAM; E-селектин), хемотаксических моноцитарных факторов. Последующая адгезия, агрегация и инфильтрация сосудистой стенки клетками нейтрофильно-моноцитарного ряда, тромбоцитами облегчает их проникновение в субэндотелиальное пространство [22]. Пациентам с СД 2 свойственно повышение содержания провоспалительных агентов (С-реактивный белок, ФНО- α , интерлейкин-6, ICAM-1), являющихся предикторами сердечно-сосудистого риска. В последние годы в литературе обсуждается новый механизм, позволяющий объяснить множество аспектов изменения свойств эндотелия при СД развитием митохондриальной дисфункции. Согласно данной гипотезе, повреждающие влияния гипергликемии и инсулинорезистентности на ключевые моменты жизненного цикла митохондрий (биогенез, слияние, аутофагоцитоз) являются ведущей причиной нарушения окисления свободных жирных кислот, повышенной продукции диацилглицерола, активации протеинкиназы С и увеличения образования активных форм кислорода [22,23].

Гиперфункция КП является первой фазой гемокоагуляции. **Изменение показателей свертывания крови** при СД выявляется на всех этапах коагуляционного каскада и характеризуется повышением концентрации тканевого фактора, протромбиновых фрагментов, фибриногена, фактора Виллебранда, VII, VIII, IX, XI, XII факторов свертывания, активацией калликреин-кининовой системы [19,24].

Известна триггерная роль прекалликреина при СД 1 в развитии артериальной гипертензии, найдена корреляция его со скоростью экскреции альбумина с мочой и возникновением ретинопатии. У пациентов с пролиферативной ретинопатией содержание прекалликреина выше, чем на начальных стадиях и на 50% превышает показатели здоровых. Повышение активности V, VII фактора и его антигена обнаружено у пациентов с СД 2 при ретинопатии и/или протеинурии [25].

Хроническая гипергликемия характеризуется увеличением концентрации фактора Виллебранда, тогда как нормализация концентрации глюкозы сопровождается снижением его активности [26]. Изменение фактора Виллебранда в плазме отражает повреждение эндотелиальных клеток, что зарегистрировано при атеросклерозе, СД и ассоциировано с высокой смертностью от сердечно-сосудистых поражений [27].

Гиперфибриногенемия, рассматриваемая как независимый прогностический фактор поражения сосудов, отмечается многими исследователями и у пациентов с СД. Гиперфибриногенемия сохраняется при хорошем гликемическом контроле и коррелирует с продолжительностью заболевания, содержанием гликированного гемоглобина и утолщением меди [28].

Гиперкоагуляция при СД сопряжена с изменениями системы ингибиторов коагуляции: при СД обнаружено снижение активности антитромбина III, а также повышенное образование тромбин-антитромбиновых комплексов, протеина С, тромбомодулина [25].

Сведения о состоянии фибринолитической системы при СД достаточно противоречивы. В некоторых исследованиях активность фибринолиза при СД описывается повышенной или неизменной. Большинство же работ свидетельствует о снижении фибринолитического потенциала при СД [24, 29]. Угнетение фибринолиза является следствием гликозилирования плазминогена, снижающим его чувствительность к профибринолитическим ферментам с формированием устойчивости к деградации. В качестве иных возможных причин рассматриваются снижение экспрессии тканевого активатора плазминогена и повышение ингибитора активатора плазминогена.

Экспериментально инсулин и глюкоза регулируют экспрессию гена ингибитора активатора плазминогена. Повышение ингибитора активатора плазминогена при СД 2 типа связывают с окислением ЛПНП, гиперинсулинемией и/или инсулинорезистентностью. Ингибитор активатора плазминогена может быть непосредственно вовлечен в патогенез возникновения СД 2 типа. У здоровых людей риск развития СД связан с повышением ингибитора активатора плазминогена, фибриногена и СРБ [29]. В модельных опытах показано скопление при хронической гипергликемии ингибитора активатора плазминогена в стенке аорты и артерий, что свидетельствует о снижении не только системной, но и локальной фибринолитической активности. Выявлена достоверная связь между активностью ингибитора активатора плазминогена и ретино-, нефро- и нейропатией [25]. Высокая активность ингибитора активатора плазминогена является независимым прогностическим фактором риска сердечно-сосудистых поражений.

В заключении представленного обзора целесообразно перечислить основные патогенетические механизмы развития сосудистых поражений при СД.

Роль гликемии (глюкозотоксичности) в происхождении микрососудистых поражений достаточно аргументирована по данным метаанализов. В отношении макрососудистых повреждений известно наличие взаимоотношений между содержанием гликозилированного гемоглобина и глюкозоопосредованным развитием эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции [30]. Сахарный диабет всегда протекает с дислипидемией. Роль дислипидемии в развитии атеросклероза и тромбообразования общеизвестна. Стартовой точкой в патофизиологии атеротромбоза считается дисфункция эндотелия и сопряженная с ней гиперфункция КП. В свою очередь, следствием эндотелиально — тромбоцитарной дисфункции и диабетической диспротеинемии является активация плазменно-коагуляционного гемостаза, угнетение фибринолиза.

Данные причинно-следственные связи положены в основу современной фармакологической концеп-

ции управления сахарным диабетом, базирующейся на предположении возможности изменения клинической манифестации СД и снижении риска сосудистых осложнений посредством нормализации углеводного и липидного обмена. Однако сопоставление влияний различных терапевтических стратегий на развитие сердечно-сосудистых поражений и смертность больных СД в условиях интенсивного метаболического контроля не обнаружило достоверного снижения риска макрососудистых событий [31–34]. Поэтому уже сегодня можно утверждать, что компенсация исключительно углеводного и/или липидного обмена не обеспечивает исчерпывающего решения проблемы сосудистых поражений. Необходим поиск новых путей комплексного воздействия, направленных на как можно более раннее устранение всех существующих метаболических и гемостазиологических нарушений.

Литература

- Bloomgarden ZT. Cardiovascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 49–54.
- Grant PG. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262: 157–72.
- Michelson A. Platelets. Second Edition Amsterdam, Boston, Heidelberg et al.: Academic Press. Elsevier Inc., 2007. p.697–711.
- Ferreiro JL, Gomez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2010; 7: 251–59.
- Kim JH, Bae HY, Kim SY. Clinical Marker of Platelet Hyperreactivity in Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 2013; 37 (6): 423–28.
- Petrik GG, Pavlishchuk SA. Metabolic parameters and hemostasis in patients with type 2 diabetes, depending on the severity of angiopathy. *Problems of Endocrinology* 2010; 2: 15–9. Russia. (Петрик Г.Г., Павлищук С.А. Показатели метаболизма и гемостаза у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от выраженности ангиопатий. *Проблемы эндокринологии* 2010; 2: 15–9).
- Schneider DJ. Factors Contributing to Increased Platelet Reactivity in People With Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 525–27.
- Pavlishchuk CA, Petrik GG, Nicolskaya LF. Platelet-cell relationships with postprandial glycemia in healthy humans. *Human Physiology* 2004; 3: 124–27. Russia. (Павлищук СА, Петрик Г.Г., Никольская ЛФ. Тромбоцитарно-клеточные взаимоотношения при постпрандиальной гликемии у здоровых людей. *Физиология человека* 2004; 3: 124–27.)
- Michno A, Bielarezyk H, Pawetczyk T, et al. Alterations of adenine nucleotide metabolism and function of blood platelets in patients with diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 462–67.
- Sudic D, Razmara M, Forslund M. et al. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms. *Br J Haematol* 2006; 133 (3): 315–22.
- Tannock LR, King VL. Proteoglycan mediated lipoprotein retention: a mechanism of diabetic atherosclerosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 289–30.
- Wu G, Meininger CJ. Nitric oxide and vascular insulin resistance. *Biofactors* 2009; 35: 21–7.
- Randriamboavonjy V, Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 528–30.
- Hers I. Insulin-like growth factor-1 potentiates platelet activation via the IRS/PI3Kalpha pathway. *Blood* 2007; 110: 4243–52.
- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. *Textbook of Endocrinology*, 11th edition. Elsevier Ltd. 2008. p.1589–631.
- Calzada C, Coulon L, Halimi L et al. In Vitro Glycoxidized Low-Density Lipoproteins and Low-Density Lipoproteins Isolated from Type 2 Diabetic Patients Activate Platelets via p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92: 1961–64.
- De Mattia G, Bravi MC, Laurenti O. et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 and type 2 diabetic patients without clinical macrovascular complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79: 337–42.
- Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes*. 2006; 55: 480–86.
- Barillari G, Fabbro E, Pasca S, et al. Coagulation and oxidative stress plasmatic levels in a type 2 diabetes population. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 290–96.
- Ametov AS. Type 2 diabetes mellitus. *GEOTAR-Media* 2012. p492–3.
- Pacher P, Szab C. Role of poly (ADP-ribose) polymerase-1 activation in the pathogenesis of diabetic complications: endothelial dysfunction, as a common underlying theme. *Antioxid Redox Signal*. 2005; 7 (11–12): 1568–80.
- Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2010; 11: 61–74.
- Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005; 307 (5708): 384–7.
- Dunn EJ, Grant PJ. Type 2 diabetes: an atherothrombotic syndrome. *Curr Mol Med* 2005; 5: 323–32.
- Erem C, Hacihasano lu A, Celik S et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract* 2005; 14: 22–30.
- Targher G, Bertolini L, Zoppini G et al. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in Type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. *Diabet Med* 2005; 22: 999–1004.
- Frankel DS, Meigs JB, Massaro JM et al. Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the framingham offspring study. *Circulation* 2008; 118: 2533–99.
- 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 (8): 1004–9.
- Festa A, Williams K, Tracy RP et al. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes. *Circulation* 2006; 113: 1753–59.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421–31.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
- ACCORD Study Group. Effect of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–74.
- The ADVANCE Collaborative Group. Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
- William D, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.