Состояние про- и антикоагулянтных систем при «предиабете» и сахарном диабете 2 типа

А.С. Северина, Л.Д. Чиркова, М.В. Шестакова

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

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, часто приводящих к развитию сосудистых осложнений и высокой смертности больных от сердечно-сосудистых катастроф [1]. Существуют доказательства того, что минимальное повышение уровня сахара крови, ранее считавшееся безопасным, связано с нарушениями сердечно-сосудистой функции и повышенной смертностью от ИБС, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований (Honolulu Heart Study, Bedford Study и др.). Часто встречаются данные о том, что СД 2 характеризуется разнообразными нарушениями коагуляции, фибринолиза и функции тромбоцитов [2, 10, 11, 13]. При СД имеет место нарушенный баланс между системами коагуляции и фибринолиза, с преобладанием гиперкоагуляции, что повышает риск развития протромботических осложнений [3, 15]. Несмотря на большое количество исследований в этой области, полученные результаты являются достаточно противоречивыми, вследствие чего до настоящего времени не сформулировано четких критериев диагностики нарушений свертывающей системы крови при СД. Разные авторы предлагают использовать в качестве наиболее достоверных маркеров возникающих нарушений различные параметры как рутинной коагулограммы, так и уровень отдельных факторов (VII, X, тромбин) и ингибиторов (антитромбин III, протеин С) свертывания крови. Значительно меньше исследований посвящено состоянию системы коагуляции при «предиабете», что также является достаточно интересным в связи с большой вероятностью развития у таких больных манифестного СД.

Целью нашей работы было изучить состояние свертывающей системы крови (ее про- и антикоагулянтных компонентов) у больных на разных стадиях нарушений углеводного обмена.

Объем и методы исследования

В исследование включено 104 больных. В соответствии с запланированным дизайном исследования все больные в зависимости от степени выраженности нарушений углеводного обмена и наличия или отсутствия микро- и макрососудистых осложнений (диабетическая ретинопатия, нефропатия, ИБС, хроническая ишемия мозга, заболевания артерий нижних конечностей) были поделены на 4 группы: 1-я группа – пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) (2 мужчин, 17 женщин в возрасте от 48 лет до 63,5 лет); 2-я группа – пациенты с впервые выявленным СД2 (10 мужчин, 11 женщин в возрасте от 48,5 лет до 59,5 лет) без макрососудистых осложнений в анамнезе; 3-я группа – пациенты с СД 2 без сосудистых осложнений (5 мужчин, 28 женщин в возрасте от 52,5 до 65 лет); 4-я группа – пациенты с СД 2 с сосудистыми осложнениями (10 мужчин, 21 женщина в возрасте от 56,5 до 64 лет): все пациенты имели ИБС, 5 пациентов – в анамнезе инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, 18 пациентов имели диабетическую ретинопатию. У 7 пациентов была диабетическая нефропатия.

Для оценки состояния системы свертываемости крови мы использовали следующие методы:

1. Коагулограмма. Для оценки параметров свертывания крови у пациентов натощак забирали кровь в пробирки с цитратом натрия для предотвращения образования сгустка; параметры рутинной коагулограммы оценивали с помощью анализатора гемокоагуляции STA Compact (Diagnostica STAGO, Франция) в лаборатории клинической биохимии (зав. лаб. А.В. Ильин) ЭНЦ РАМН. Использовали стандартные наборы: для определения протромбинового индекса (ПТИ) – STA Neoplastin Plus (Diagnostica STAGO, Франция), для определения частичного активированного тромбопластинового времени (АЧТВ) – STA APTT Kaolin (Diagnostica STAGO, Франция); для определения тромбинового времени – STA Thrombin (Diagnostica STAGO, Франция); для определения антитромбина III – STA Antithrombin III (Diagnostica STAGO, Франция); для определения фибриногена – STA Fibrinogen (Diagnostica STAGO, Франция)

2. Определение факторов и ингибиторов свертывания крови – VII, VIII, X, vWf, протеина С, протеина S. Мы исследовали уровень ключевых факторов свертывания крови VII, X, компонентов системы VIII фактора – фактора фон Виллебранда (vWf), который выполняет двойную функцию: во-первых, циркулирует в связанном с фактором VIII состоянии, защищая его от инактивации протеином С, а также является важнейшим адгезивным белком; и ингибиторов свертывающей системы – протеина С, протеина S проводилось с помощью анализатора гемокоагуляции STA Compact (Diagnostica STAGO, Франция) в лаборатории клинической биохимии ЭНЦ РАМН. Для исследования использовали стандартные наборы (Diagnostica STAGO, Франция), содержащие плазмы, дефицитные по исследуемым факторам VII, VIII, X, vWf, протеинам С и S.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных					
Показатель	Группа				p*
	1-я (n = 19)	2-я (n = 21)	3-я (n = 33)	4-я (n = 31)	
Возраст, лет	57 (48; 63,5)	52 (48,5; 59,5)	57 (52,5; 65)	64 (56,5; 67)	0,3313
Длительность СД, лет	-	До 1 года	7 (4; 12,5)	14 (9; 18)	$p_{2-3, 2-4, 3-4} < 0,001$
ИМТ, кг/м^2	33 (31,6; 34,5)	32 (27,8; 35)	29,8 (27,3; 33,9)	29 (26,9; 32,4)	0,2366
Систолическое АД, мм рт. ст.	140 (133; 143)	140 (135; 149)	130 (125; 146)	140 (130; 150)	0,1163
Диастолическое АД, мм рт. ст.	88 (80; 90)	88 (80; 90)	80 (78; 90)	85 (80;90)	0,3549
Холестерин, ммоль/л	5,3 (4,9; 6,2)	5,9 (5,3; 6,6)	5,7 (5,4; 6,7)	5,8 (5,4; 6,7)	0,3673
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (0,8; 2,1)	2,6 (1,8; 2,9)	1,7 (1,1-2,5)	1,6 (1,3; 2,5)	0,1305
HbA1c, %	-	8,1 (7,0; 9,1)	8,4 (7,2; 9,9)	9,0 (7,9-10,4)	0,1173

Данные представлены в виде медианы (25 процентиль; 75 процентиль).
* Критерий Крускалла-Уоллиса.

Таблица 2

Показатели коагулограммы в группах больных с различной степенью выраженности нарушений углеводного обмена					
Показатель	Группа				p*
	1-я (n = 19)	2-я (n = 21)	3-я (n = 33)	4-я (n = 31)	
Фибриноген, мг/дл	340 [308; 401]	336 [287; 394]	367 [319; 396]	391 [351; 502]	p_{1-4}= 0,005 p_{2-4}= 0,002
ПТИ, %	97 [86; 105]	112 [91; 121]	109 [103; 123]	105 [93; 1119]	0,087
Тромбиновое время, с	17,1 [16,7; 18,3]	17,9 [17,1; 18,7]	17,2 [16,6; 17,7]	17,7 [17,1; 18,8]	0,0647
Антитромбин III, %	106 [100; 114]	107 [103; 117]	110 [102; 126]	107 [97; 111]	0,2619
АЧТВ, с	34,4 [31,3;37,6]	35,2 [33,2;37,6]	32,9 [30,4;35,8]	33,6 [30,9;36,2]	0,2938

Результаты представлены в виде медианы (25 процентиль; 75 процентиль).
* Критерий Крускалла-Уоллиса, при выявлении достоверных различий – множественное сравнение с помощью критерия Ньюмена-Кейлса.

Определение показателей высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (hs-СРБ) проводилось твердофазным иммуноферментным методом с использованием латексных систем с помощью наборов «Roshe Diagnostics » на аппарате «Hitachi» по методике производителя на базе лаборатории клинической биохимии.

Анализ полученных результатов проводили на ПЭВМ с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA, версия 6,0). При оценке параметров распределения всех показателей при помощи критерия Шапиро-Уилка нами обнаружено, что все распределения не соответствовали нормальным. В связи с этим для описания полученных результатов мы использовали такие характеристики, как медиана и верхний и нижний квартили (25 процентиль и 75 процентиль), а для оценки статистической значимости наблюдаемых различий – непараметрические критерии (критерии Крускалла-Уоллиса, Ньюмена-Кейлса, Манна-Уитни, $\chi 2$).

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика групп больных представлена в табл. 1.

По всем указанным характеристикам группы больных статистически значимо не различались, хотя компенсация углеводного обмена была несколько хуже у больных СД 2 с сосудистыми осложнениями, а ИМТ выше среди больных с НТГ.

Всем 104 пациентам проведено исследование рутинной коагулограммы (табл. 2).

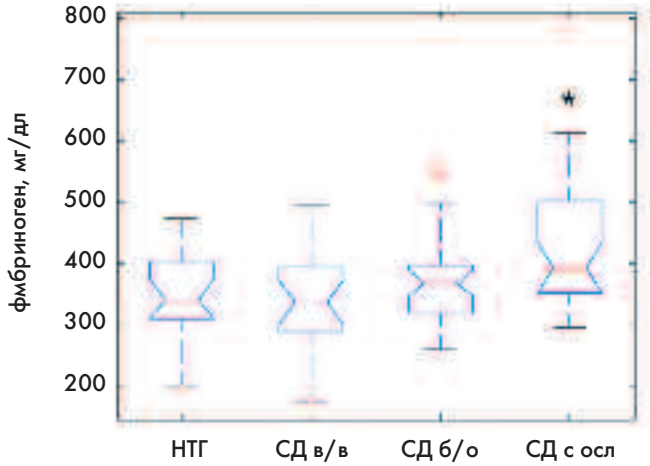


Рис. 1. Уровень фибриногена в группах больных НТГ, впервые выявленным СД 2, СД 2 с отсутствием и наличием сосудистых осложнений.
* p=0,005 и p=0,002 по сравнению с НТГ и СД в/в.

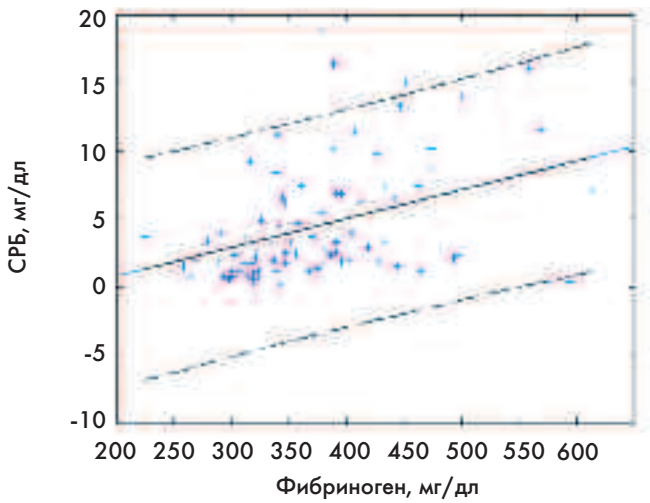


Рис. 2. Корреляция уровня фибриногена и С-реактивного белка.

При сравнении параметров рутинной коагулограммы наблюдалось статистически значимое повышение уровня фибриногена в группе больных СД 2 типа с сосудистыми осложнениями (391 мг/дл [351; 502]) по сравнению с больными с НТГ (340 мг/дл [308; 401]) и впервые выявленным СД 2 типа (336 мг/дл [287; 394]) (p=0,005 и p=0,002 соответственно) (рис. 1).

Возможная связь уровня фибриногена со степенью выраженности сосудистых осложнений является ожидаемой и соответствует результатам многочисленных исследований, проводимых ранее.

При дальнейшем анализе нами обнаружены слабые статистически значимые корреляции уровня фибриногена с такими показателями, как возраст пациента (r=0,25, p=0,0096), уровень систолического АД (r=0,31, p=0,0016) и также диастолического АД (r=0,22, p=0,032). При анализе связи уровня фибриногена с наличием или отсутствием у пациентов микрососудистых осложнений СД обнаружено статистически значимое повышение уровня фибриногена у больных с диабетической ретинопатией (385 мг/дл [339; 473]) по сравнению с больными, не имеющими такого осложнения (347 мг/дл [315,5; 404,8] (p=0,0266). В большинстве исследований, посвященных состоянию свертывающей системы при СД (ARIC [7] и IRAS [5]), отмечено такое же повышение уровня фибриногена, причем уровень его повышался при увеличении длительности заболевания и развитии сосудистых осложнений [4], что может отражать как повышение риска осложнений за счет формирования гиперфибриногенемии, так и повышение уровня фибриногена в ответ на развитие этих осложнений. Обнаруженная нами статистически значимая положительная корреляция уровня фибриногена с известными факторами риска сердечно-сосудистых катастроф согласуется с результатами работы [8], авторы которой предложили рассматривать фибриноген как один из трех независимых предикторов развития сосудистых осложнений; двумя другими являлись длительность диабета и артериальная гипертензия.

С позиции воспалительной концепции развития атеросклероза представляет интерес тот факт, что при оценке уровня воспалительного маркера атеросклероза – С-реактивного белка у больных СД нами была обнаружена статистически значимая корреляция уровня С-реактивного белка с уровнем фибриногена (r=0,46, p⩽0,001) (рис. 2). Таким образом, у обследуемых больных наблюдалось повышение острофазовых белков, отражающее общую воспалительную реакцию, имеющую место при развитии сосудистых осложнений СД.

Поскольку фибриноген является одним из наиболее часто определяемых в повседневной клинической практике показателей, результаты нашего исследования, подтверждая мировые данные, позволяют выделить фибриноген как один из важнейших факторов, отражающих повышение риска сосудистых осложнений за счет нарушения системы свертывания крови с формированием прокоагулянтного состояния, и предложить использование этого показателя в качестве предиктора развития сосудистых осложнений. Полученные данные подтверждают необходимость назначения антиагрегантной терапии больным СД, не дожидаясь развития тяжелых сосудистых осложнений.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), показатель, определяющий активность внутреннего пути свертывания крови, оказался статистически значимо более высоким при отсутствии у пациентов ИБС по сравнению с больными, страдающими ИБС: 34,7 и 32,2 с соответственно (p=0,011), однако эти показатели в среднем не выходили за пределы нормальных значений. Поскольку более высокие значения АЧТВ соответствуют меньшей склонности к тромбофилии, это может служить одним из защитных механизмов от развития ИБС у больных СД. С этим фактом согласуется также статистически значимая слабая отрицательная корреляция

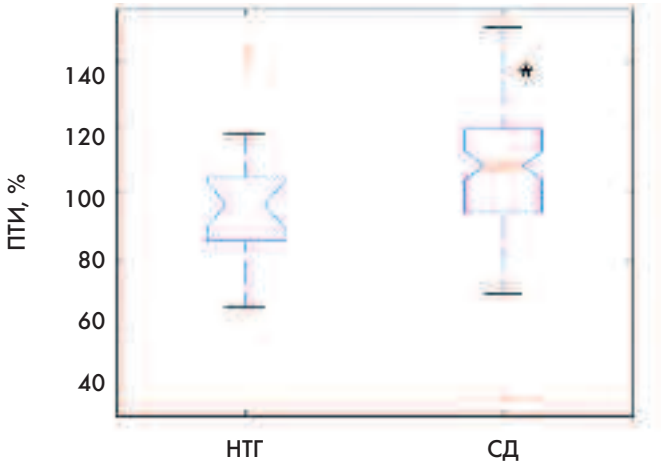


Рис. 3. Показатели ПТИ у больных с НТГ и сахарным диабетом.
* p=0,0244.

уровня АЧТВ с показателями холестерина, повышение уровня которого является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (r=-0,29, p=0,0082)

Также нами были обнаружены статистически значимые различия в уровне наиболее широко используемого в клинической практике показателя – протромбинового индекса (ПТИ), который определяет активность внешнего пути коагуляции. Протромбиновый индекс был значимо выше у больных СД в целом (108,5% [95;119]) по сравнению с больными, имеющими только НТГ (97 с [85,8; 104,8]) (p=0,0244) (рис. 3).

Нами отмечена положительная корреляция показателей ПТИ с уровнем триглицеридов в плазме крови больных (r=0,31, p=0,0055), т.е. при характерном для СД нарушении липидного обмена с развитием гипертриглицеридемии наблюдается более высокая активность внешнего пути свертывания крови, способствующая развитию протромботического состояния.

Таким образом, наиболее информативными показателями коагулограммы, которая наиболее часто используется в повседневной клинической практике, оказались уровень фибриногена, показатели ПТИ и АЧТВ. Можно говорить об активации как внешнего, так и внутреннего пути свертывания крови среди обследуемого контингента больных, что отражает в целом нарушение баланса свертывающей системы крови в сторону преобладания гиперкоагуляции.

Для более детальной оценки состояния свертывающей системы крови мы определяли активность специфических факторов свертывания крови (фактора VII, VIII, X, фактора фон Виллебранда) и ингибиторов свертывания крови (протеина С и S). Эти показатели мы определяли в плазме крови 80 больных – по 20 пациентов из каждой группы: лица с НТГ, с впервые выявленным СД 2, СД 2 без микро- или макрососудистых осложнений и СД 2 с микро- или макрососудистыми осложнениями (табл. 3).

При сравнении показателей факторов свертывания крови в перечисленных группах по факторам VII, VIII и X нами не обнаружено статистически значимых различий между группами. Однако в крупном исследовании ARIC обнаружено повышение уровня фактора VII у больных СД 2 [7], у больных СД 1 и 2 типа вне зависимости от наличия или отсутствия осложнений. Возможной причиной, по которой нами не было выявлено различий в концентрации фактора VII, может являться малочисленность обследованных групп. Обнаружена только тенденция к повышению уровня фактора VII у женщин (111% [93,5; 124]) по сравнению с мужчинами (97% [83,3; 117]) (p=0,089), что может служить одним из факторов повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с СД.

Обращает на себя внимание статистически значимо более высокий уровень vWf в группе больных СД 2 с осложнениями (106% [90,5; 124,5]), по сравнению с группой больных СД 2 без осложнений (91,5% [79; 99,5]) (p=0,049). Средний уровень vWf в группе больных с впервые выявленным СД 2 (107% [97; 130,3]) соответствовал таковому у больных СД 2 с осложнениями (106% [90,5; 124,5]), что возможно отражает эндотелиальную дисфункцию у больных как с сосудистыми осложнениями, так и при впервые возникшем воздействии гипергликемии (рис. 4).

Таблица 3

Факторы свертываемости крови у больных с разной степенью выраженности нарушений углеводного обмена

Показатель, %	Группа				p*
	1-я (n = 19)	2-я (n = 21)	3-я (n = 33)	4-я (n = 31)	
Фактор VII (норма 70–130%)	103 [91; 121,3]	108 [93,3; 123,5]	116 [87; 134]	98 [85; 110,8]	0,3928
Фактор VIII (норма 60–150%)	85,5 [71; 102]	108,5 [90; 138,5]	98 [85; 110]	98 [68; 134]	0,1449
Фактор X (норма 70–120%)	94 [83,8; 113,8]	117 [92,3; 142,8]	102,5 [92,5; 116]	99 [83,5; 119]	0,3338
VWf (норма 50–160%)	96,5 [82; 121]	107 [97; 130,3]	91,5 [79; 99,5]	106 [90,5; 124,5]	p_{3-4}=0,049

Данные представлены в виде медианы (25 процентиль; 75 процентиль).
*Критерий Крускалла-Уоллиса, при выявлении достоверных различий – множественное сравнение с помощью критерия Ньюмена-Кейлса.

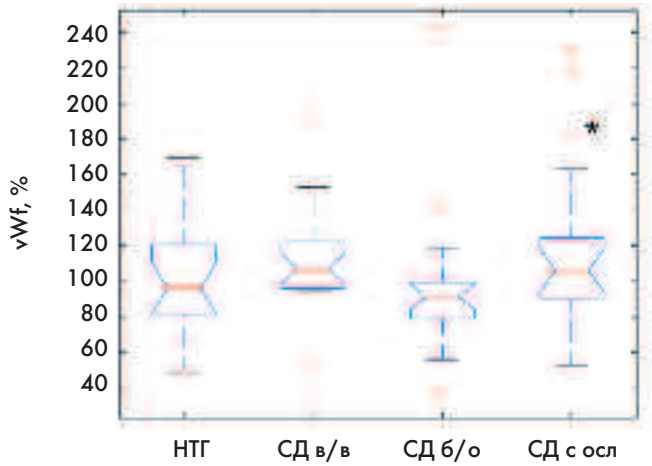


Рис. 4. Уровень vWf в группах лиц с НТГ, впервые выявленным СД 2, СД 2 с отсутствием или наличием сосудистых осложнений.
* p=0,049 по сравнению с больными СД 2 без сосудистых осложнений.

Наши данные согласуются с данными литературы [9, 12], в которых показано повышение уровня фактора фон Виллебранда у больных СД с сосудистыми осложнениями. Отмеченное в работе [6] повышение уровня vWf у больных СД, особенно при декомпенсации углеводного обмена, и его ассоциация с повышением вязкости периферической крови говорит о нарушении перфузии периферических тканей и прогрессировании микроангиопатий.

Представляет интерес в свете эндотелиальной дисфункции полученная нами ассоциация концентрации vWf с уровнем С-реактивного белка (r=0,30, p= 0,0132). В настоящее время разрабатывается воспалительная теория атеросклероза и широко обсуждается роль С-реактивного белка в прогрессировании атеросклеротического процесса. Сочетание изменений уровня vWf и С-реактивного белка и наблюдаемое повышение 2 этих показателей в группе больных СД 2 с наличием сосудистых осложнений по сравнению с больными СД 2 без сосудистых осложнений может отражать вклад этих показателей в прогрессирование атеросклеротического процесса при диабете (за счет формирования эндотелиальной дисфункции и развития воспаления), развитие макрососудистых осложнений и повышение риска сердечно-сосудистых катастроф.

Представляет интерес сочетанное повышение уровня фактора VIII и фактора фон Виллебранда именно в группе больных с впервые выявленным СД 2 (максимальные значения среди обследуемых групп). Показано, что оба этих фактора являются отражением функции эндотелия, повышенное их образование – отражением его дисфункции. Можно предположить, что именно «острое воздействие» гипергликемии вызывает столь выраженную дисфункцию эндотелия с продукцией в том числе и прокоагулянтных факторов.

Таким образом, при исследовании уровня факторов свертывания крови по большинству из них не обнаружено значимых различий, что может быть обусловлено как небольшим количеством пациентов в группах, так и достаточно широким диапазоном нормальных значений исследуемых факторов. Обращают на себя внимание наибольшие различия по уровню факторов, отражающих функцию эндотелия, а именно фактора VIII и фактора фон Виллебранда, что подтверждает важнейшую роль дисфункции эндотелия в развитии сосудистых осложнений при СД 2 типа.

Для более полной оценки состояния свертывающей системы крови у больных с наличием или отсутствием СД и его сосудистых осложнений изучали состояние системы ингибиторов коагуляции у тех же 80 пациентов посредством оценки уровня таких важных компонентов этой системы, как протеин С и протеин S.

При анализе полученных данных обнаружено, что уровень одного из важнейших ингибиторов коагуляции – протеина С – был статистически значимо ниже в группе больных СД с наличием сосудистых осложнений (118,5% [105; 132]) по сравнению с больными с впервые выявленным СД (139% [116; 175,5]) (p=0,042) (рис. 5). При сравнении с другими группами он также был ниже, однако статистически значимых различий не достигалось. При этом отмечалось отчетливое снижение его уровня с увеличением тяжести нарушений углеводного обмена и присоединением сосудистых осложнений.

Наши данные согласуются с результатами других исследований, в которых обнаружено снижение уровня протеина С при СД как 1 типа с сосудистыми осложнениями [14], так и СД 2 типа с сосудистыми осложнениями [16]. Этот факт может отражать снижение активности системы ингибиторов коагуляции при прогрессировании сосудистых осложнений, способствующее еще большему смещению баланса в сторону гиперкоагуляции и повышению риска сосудистых осложнений при СД.

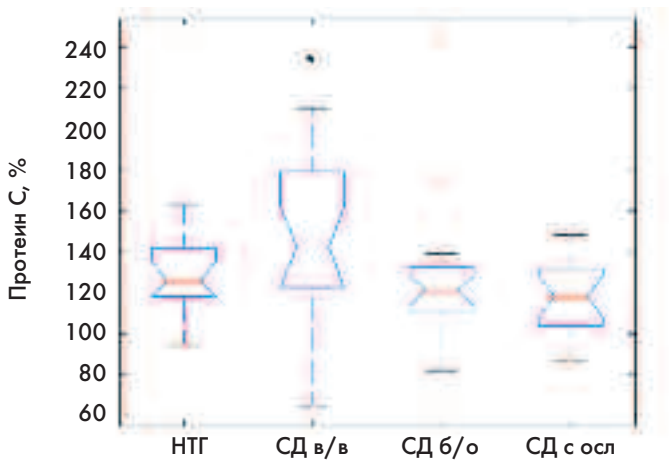


Рис 5. Уровень протеина С в исследуемых группах.
* p=0,042 по сравнению с группой больных СД с сосудистыми осложнениями.

При оценке другого компонента системы противосвертывания нами было получено, что содержание протеина S было статистически значимо более низким в плазме больных с длительным течением СД, но не имеющих сердечно-сосудистых осложнений (96% [91; 124]), по сравнению с больными с впервые выявленным СД 2 (133% [107; 153,5]) (p=0,05), однако уровень протеина S в группе больных СД с сосудистыми осложнениями не отличался от такового больных с НТГ и впервые выявленным СД.

При оценке комплексного взаимодействия данных протеинов в системе противосвертывания нами получена положительная корреляция активности ингибиторов коагуляции, которая может говорить об их синергистическом действии в подавлении процессов свертывания крови (r=0,26, p=0,0239).

При дальнейшем анализе полученных результатов нами обнаружено более высокое содержание протеина S в плазме мужчин (137% [109,5; 152]) по сравнению с женщинами (114% [93,3; 132] (p=0,018). Более высокий уровень протеина S у мужчин, чем у женщин, отчасти, может отражать несколько лучшие защитные механизмы, выражающиеся в активации системы ингибиторов коагуляции в ответ на развивающуюся гиперкоагуляцию при СД среди мужчин, что может играть какую-то роль в более значительном повышении риска ССЗ среди женщин при наличии у них СД. У мужчин уровень другого ингибитора коагуляции – протеина С также был несколько выше, чем у женщин, хотя различия не достигали статистической значимости.

При оценке корреляций показателей нами выявлена статистически значимая отрицательная корреляция уровня протеина С с уровнем триглицеридов (r=-0,3, p=0,023). При нарушении липидного обмена с развитием гипертриглицеридемии, что часто наблюдается при СД, уровень важнейшего ингибитора коагуляции снижается. Такие изменения могут способствовать преобладанию процессов коагуляции над процессами фибринолиза.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня ингибиторов коагуляции при наличии сосудистых осложнений СД.

Выводы

1. При прогрессировании ухудшения углеводного обмена и развитии сосудистых осложнений наблюдается активация прокоагулянтных компонентов свертывающей системы (фибриногена, внешнего пути свертывания крови (ПТИ), vWf) и снижение активности антикоагулянтных факторов (АТ III, протеина С), что способствует смещению баланса в сторону развития прокоагулянтного состояния с повышением риска сердечно-сосудистых катастроф.

2. Обнаруженные положительные корреляции уровня фибриногена с возрастом пациентов, уровнем АД, С-реактивного белка; протромбинового индекса с уровнем триглицеридов, фактора фон Виллебранда – с уровнем С-реактивного белка, а также отрицательная корреляция АЧТВ с уровнем холестерина и протеина С с уровнем триглицеридов отражают тесную взаимосвязь компонентов свертывающей системы крови с традиционными факторами риска сосудистых осложнений СД и подтверждают необходимость оценки состояния свертывающей системы крови при комплексном обследовании таких больных.

Литература

1. Балаболкин М.И. Патогенез и механизм развития ангиопатий при сахарном диабете // Кардиология –2000 - №10. сс. 74-87.
2. Балуда В.П., Деянов И.И. Балаболкин М.И. и соавт. Сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринол. – 1986 - №2, сс. 32-35.
3. Лапотников В.А., Моисеев С.И. Роль системы гемостаза в развитии сосудистых поражения при сахарном диабете // Тер. архив – 1988 - №9, сс. 31-35.
4. Acang N., Jalil F.D. Hypercoagulation in diabetes mellitus. // Southeast Asian J Trop Med Public Health 1993; 24 Suppl 1: 263-266.
5. Festa A., D'Agostino R., Mykkaumlnen L. et al. 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.
6. Fisher B., Quin J., Rumeley A. et al. Effects of acute insulin-induced hypoglycaemia on haemostasis, fibrinolysis and haemorheology in insulin-dependent diabetic patients and control subjects. // Clin Sci (Lond) 1991 May ; 80(5) : 525-531.
7. Folsom A.R., Wu K.K., Rasmussen M., Chambless L.E. et al. Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 years the atherosclerosis risk in communities (APIC) study.// Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2000; 20: 601.
8. Ganda O., Arkin C. Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes.// Diabetes Care, Vol 15, Issue 10 1245-1250.
9. Gosk-Bierska I., Adamiec R., Alexewicz P., Wysokinski W. Coagulation in diabetic and non-diabetic claudicants.// Int Angiol 2002 Jun; 21(2): 128-133.
10. Misz M., Beck P., Udvardy M., Rak K. Haemostasis in diabetics. // Acta Med Hung 1984; 41(2-3): 93-102.
11. Ostermann H., van de Loo J. Factors of the hemostatic system in diabetic patients. A survey of controlled studies. // Haemostasis 1986; 16(6): 386-416.
12. Ouvina S., La Greca R., Zanaro N. et al. Endothelial dysfunction, nitric oxide and platelet activation in hypertensive and diabetic type II patients. // Thromb Res 2001 Apr; 102(2): 107-114.
13. Preston F. Disorders of haemostasis in diabetes mellitus. // Ric Clin Lab 1982 Jul-Sep; 12(3): 425-438.
14. Schernthaner G., Vukovich T., Knobl P., Hay U., Muller M. The effect of near-normoglycaemic control on plasma levels of coagulation factor VII and the anticoagulant proteins C and S in insulin-dependent diabetic patients. // Br J Haematol 1989 Nov; 73(3): 356-359.
15. Telejko B., Zonenberg A., Borejszo I., Kinalska I. Some parameters of hemostasis and fibrinolysis in diabetic patients. // Pol Arch Med Wewn 1998 Aug; 100(2): 133-138.
16. Vukovich T., Schernthaner G. Decreased protein C levels in patients with insulin-dependent type I diabetes mellitus. // Diabetes Vol.35, Issue 5 617-619.