

Салашенко А.О., Генкель В.В.; Алексеева О.А., Денисенко М.Н., Калугина С.А., Торопова Л.Р., Ильиных Е.Ю.

## Оценка системы гемостаза и тяжести атеросклеротического поражения периферических сосудов в зависимости от наличия инсулинорезистентности

ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, г. Челябинск

Salashenko A.O., Genkel V.V., Alekseeva O.A., Denisenko M.N., Kalugina S.A., Toropova L.R., Ilinykh E.I.

### Evaluation of hemostasis and severity of atherosclerosis in the peripheral arteries depending on the presence of insulin resistance

#### Резюме

Цель. Изучение особенностей атеросклеротического поражения периферических артерий, состояния воспаления и гемостаза в зависимости от инсулинорезистентности, оцениваемой по величине коэффициента ТГ/ХСЛВП.

Материалы и методы. В исследование включены 50 пациентов обоего пола 30-75 лет. Первую группу составляли 21 человек с ТГ/ХСЛВП  $\geq 3$ . Во вторую группу вошли 29 человек с ТГ/ХСЛВП  $\leq 3$ . В план обследования входили: липидограмма, гликозилированный гемоглобин, креатинин, С-реактивный белок, концентрация альбумина мочи, активность антитромбина III и фактора Виллебранда. Оценивали агрегацию тромбоцитов с адреналином в концентрации 10 мкМ, аденозиндифосфатом в концентрациях 2,5 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ. Проводили дуплексное сканирование сосудов каротидного бассейна, артерий нижних конечностей, включающее измерение лодыжечно-плечевого индекса.

Результаты. В группе больных с атерогенным индексом ТГ/ХСЛВП  $\geq 3$  значения С-реактивного белка были достоверно выше –  $4,03 \pm 3,16$  и  $2,81 \pm 3,72$ , в первой и второй группах соответственно ( $p=0,033$ ). Лица первой группы имели более низкую активность антитромбина III –  $97,6 \pm 19,6$  в первой группе,  $110,4 \pm 11,0$  – во второй ( $p=0,009$ ). В группе больных с инсулинорезистентностью агрегация тромбоцитов, индуцируемая адреналином и АДФ 10 мкМ, была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ). Скорость достижения максимальной агрегации в реакциях с адреналином, АДФ 10 мкМ, АДФ 5 мкМ была достоверно выше в первой группе. Больные с ТГ/ХСЛВП  $\geq 3$  имели достоверно больший процент стенозирования артерий бедренно-подколенного сегмента в сравнении с пациентами второй группы ( $47,7 \pm 35,9\%$  и  $10,7 \pm 17,5\%$ ,  $p=0,01$ ).

Выводы. Пациенты со значениями косвенного маркера инсулинорезистентности ТГ/ХСЛВП  $\geq 3$  имели достоверно меньшую активность антитромбина III и больший уровень С-реактивного белка. Изменения тромбоцитарного звена гемостаза у этих больных характеризовалось повышенной чувствительностью к индукторам агрегации и меньшей агрегационной активности, оцениваемой по светопропусканию. Больные первой группы имели более значительное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, антитромбин III, атеросклероз периферических артерий, агрегация тромбоцитов, С-реактивный белок

#### Summary

Aim. Research of peripheral arterial atherosclerosis and condition of inflammation and hemostasis in addiction of insulin resistance measured with TG / HDL-C ratio. Materials and Methods. In the research were included 50 patients of both sexes 30-75 years old. First group consisted of 21 persons with TG / HDL-C  $\geq 3$ . The second group included 29 persons with TG / HDL-C  $\leq 3$ . Examination included: lipidogram, glycosylated hemoglobin, creatinine, C-reactive protein, urine albumin concentration, antithrombin III activity and vWF. Platelet aggregation with adrenaline in concentration 10 mcm, with adenosine diphosphate in concentrations 2,5 mcm, 5 mcm, 10 mcm was measured. Duplex scanning of carotid vessels, arteries of low extremities included measurement of ankle-brachial index was held. Results. In group of patients with TG / HDL-C  $\geq 3$  values of C-reactive protein were authentically high:  $4,03 \pm 3,16$  and  $2,81 \pm 3,72$  in first and second groups accordingly ( $p=0,033$ ). Members of first

group had lower activity of antithrombin III:  $97,6 \pm 19,6$  in first group,  $110,4 \pm 11,0$  in second one ( $p=0,009$ ). In group of patients with insulin resistance platelet aggregation induced by adrenaline and ADP 10 mcm was authentically low ( $p<0,05$ ). Rate of achievement of max aggregation in reactions with adrenaline and ADP 10 mcm, ADP 5 mcm was authentically high in first group. Patients with TG / HDL-C  $\geq 3$  had higher percent of artery stenosis of femoropopliteal segment than patients of the second group ( $47,7 \pm 35,9\%$  and  $10,7 \pm 17,5\%$ ,  $p=0,01$ ). Conclusion. Patients with the indirect marker TG / HDL-C  $\geq 3$  had low activity of antithrombin III and high level of C-reactive protein. Patients with insulin resistance had changes of platelet link of hemostasis characterized with high sensitivity to aggregation inductors and with low aggregation activity measured by light transmission. Patients of first group had more valuable peripheral arterial atherosclerosis of low extremities mainly in femoropopliteal segment.

**Keywords:** insulin resistance, antithrombin III, peripheral arterial atherosclerosis, platelet aggregation, C-reactive protein

## Введение

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания на сегодняшний день занимают лидирующее место в структуре причин смертности и потери трудоспособности по всему миру. Растущее бремя метаболических расстройств, ожирения и пандемия сахарного диабета являются важнейшим основанием этой тенденции [1]. Инсулинорезистентность (ИР) – связующее звено между метаболическими нарушениями, расстройствами углеводного и липидного обмена [2]. В ходе клинических исследований получены достоверные данные о взаимосвязи ИР и ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, а также субклинического атеросклероза в различных артериальных бассейнах [3,4,5,6].

Однако, сложности методики прямого определения чувствительности тканей к инсулину фактически делают её недоступной для ежедневной клинической практики и ограничивают круг применения исключительно научными исследованиями [7]. В связи с этим значительный интерес представляет поиск суррогатных маркеров инсулинорезистентности. Одним из наиболее изученных показателей подобного рода является отношение уровня триглицеридов (ТГ) плазмы к уровню холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), увеличение которого ассоциировано с нарастанием инсулинорезистентности. Показана роль ТГ/ХСЛВП в качестве маркера инсулинорезистентности и независимого предиктора сердечно-сосудистых катастроф [8,9], установлены его связи с прогрессированием атеросклероза в бассейне коронарных артерий [10]. В настоящее время значения ТГ/ХСЛВП более 2,65 у мужчин, и более 1,65 у женщин являются пороговыми в отношении установления инсулинорезистентности.

**Цель исследования:** изучение особенностей атеросклеротического поражения артерий каротидного бассейна, артерий нижних конечностей, а также состояния воспаления и гемостаза в зависимости от наличия инсулинорезистентности, оцениваемой по величине коэффициента ТГ/ХСЛВП.

## Материалы и методы

В исследование включены 50 пациентов обоего пола 30-75 лет. Критерием разделения на группы был показатель ТГ/ХСЛВП более или менее 3, так как, во-первых, это значение превышает референсные для обоих полов, а также наилучшим образом позволяет выделить лиц с

высоким риском больших сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет наблюдения (на основании исследования MASSII). Первую группу составляли 21 человек с ТГ/ХСЛВП  $\geq 3$ , среди них – 15 мужчин и 6 женщин, средний возраст которых был равен  $60,0 \pm 10,0$  лет. Во вторую группу вошли 29 человек с ТГ/ХСЛВП  $\leq 3$ , среди них – 14 мужчин и 15 женщин, средний возраст составлял  $55,0 \pm 10,0$  лет.

Гипертонической болезнью (ГБ) страдали 14 человек в первой группе и 17 человек во второй группе. Диагноз ИБС был установлен у 10 человек первой группы и у 12 – второй ( $p=0,587$ ). Хроническая сердечная недостаточность осложняла течение ГБ и/или ИБС у 8 и 7 пациентов первой и второй групп соответственно. Количество больных сахарным диабетом 2 типа составляло 9 и 11 человек, в первой и второй группах соответственно ( $p=0,597$ ). Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей был выявлен у 5 пациентов первой группы, и у 4 – второй группы. Не было выявлено межгрупповых различий по частоте приема таких групп препаратов как статины ( $p=0,561$ ), ингибиторы РААС ( $p=0,588$ ), дезагреганты ( $p=0,324$ ),  $\beta$ -блокаторы ( $p=0,693$ ), бигуаниды – метформин ( $p=0,488$ ).

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты были обследованы по единому протоколу. Клиническое исследование включало сбор анамнеза, физикальное обследование, измерение антропометрических показателей. Оценивали следующие лабораторные показатели: уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), гликозилированный гемоглобин (HbA1c), креатинин с расчетом СКФ по формуле СКД-EP1. Также оценивали уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), концентрацию альбумина мочи, активность антитромбина III и фактора Виллебранда. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза оценивали по агрегации тромбоцитов, в качестве индукторов агрегации использовали адреналин в конечной концентрации 10 мкМ, аденозиндифосфат (АДФ) в конечных концентрациях 2,5 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ.

В план инструментального обследования входили дуплексное сканирование сосудов каротидного бассейна с оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий, атеросклеротической бляшки и локального стенозирования сосуда (в соответствии с ре-

Таблица 1. Данные лабораторных методов исследования

Показатель	ТГ/ХСЛВП ≥3 (M±SD)	ТГ/ХСЛВП ≤3 (M±SD)	U-критерий
Возраст	59,8±10,1	57,0±8,72	0,181
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,0±3,74	30,0±4,37	0,901
ОХС, ммоль/л	5,13±1,14	4,69±0,98	0,181
ХС ЛНП, ммоль/л	2,95±1,15	2,53±1,08	0,223
ХС ЛВП, ммоль/л	1,08±0,21	1,59±0,32	0,0001
ТГ, ммоль/л	2,34±1,37	1,37±0,32	0,0001
ТГ/ХСЛВП	5,29±3,98	2,03±0,54	0,0001
НbA1c, %	5,82±1,61	5,41±1,19	0,376
вЧСРБ, ммоль/л	4,03±3,16	2,81±3,72	0,033
Альбумин мочи, мг/л	20,6±21,8	17,6±22,2	0,737
Креатинин, мкмоль/л	115±19,8	103±19,0	0,059
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	57,4±14,9	61,5±15,5	0,307
Активность АТ III, %	97,6±19,6	110±11,0	0,009
Активность ФВ, %	131±28,6	126±28,3	0,367

комендациями Манхеймского консенсуса [11], а также ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей, включающее измерение лодыжечно-плечевого индекса артериального давления (ЛПИ) с обеих сторон (Medison EKO7, Samsung).

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS, v. 22.

**Результаты и обсуждение**

Средние значения критерия разделения на группы – ТГ/ХСЛВП – в первой группе составили 5,29±3,98, во второй – 2,03±0,54 (p=0,0001). Данные лабораторных методов исследования представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, несмотря на значительно больший показатель инсулинорезистентности в первой группе, в целом обе группы были сопоставимы по числу пациентов с сахарным диабетом и по значениям гликозилированного гемоглобина и ИМТ.

Системному воспалению на сегодняшний день отводится одно из ведущих мест в развитии ИР [12]. Имеется не так много данных о связи коэффициента ТГ/ХСЛВП и маркеров воспаления. Представленные нами результаты – достоверно большие значения вЧСРБ у лиц с ТГ/ХСЛВП ≥3 – согласуются с данными Urbina EM et al., полученными однако на популяции лиц не старше 26 лет [13].

Метаболический синдром (МС), ведущим этиопатогенетическим звеном которого является ИР, ассоциируется с протромботическим состоянием системы гемостаза [14]. Однако, имеются противоречивые данные о содержании и функциональной активности антитромбина III у лиц с МС и СД. Ряд работ показывают снижение активности АТ III у больных СД, при отсутствии различий в концентрации АТ III, другие исследователи не обнаружили достоверных отличий в активности АТ III у больных СД и МС от лиц с ненарушенным углеводным обменом

Таблица 2. Показатели агрегатометрии.

Показатель	ТГ/ХСЛВП ≥3 (M±SD)	ТГ/ХСЛВП ≤3 (M±SD)	U-критерий
Адреналин, размеры агрегатов, у.е.	6,52±2,8	7,58±2,9	0,136
Адреналин, светопропускание, %	32,9±19,3	46,1±19,3	0,023
АДФ 10 мкМ, размеры агрегатов, у.е.	11,4±4,11	10,5±5,00	0,443
АДФ 10 мкМ, светопропускание, %	41,7±17,2	53,0±17,2	0,038
АДФ 10 мкМ, время достижения максимального светопропускания, сек	174,1±95,2	235,2±78,2	0,046
АДФ 5 мкМ, размеры агрегатов, у.е.	11,3±4,95	10,9±4,09	0,950
АДФ 5 мкМ, светопропускание, %	34,4±18,2	45,8±20,6	0,111
АДФ 5 мкМ, время достижения максимального светопропускания, сек	114±88,0	210±101	0,004
АДФ 2,5 мкМ, размеры агрегатов, у.е.	9,28±4,39	9,21±4,87	0,822
АДФ 2,5 мкМ, светопропускание, %	22,6±15,3	33,8±20,7	0,095
АДФ 2,5 мкМ, время достижения максимального светопропускания, сек	148±111	180±106	0,473

Таблица 3. Данные инструментальных методов исследования

Показатель	ТГ/ХСЛВП $\geq 3$ (M $\pm$ SD)	ТГ/ХСЛВП $\leq 3$ (M $\pm$ SD)	U-критерий
ТКИМ ЛОСА, мм	1,13 $\pm$ 0,25	1,01 $\pm$ 0,16	0,059
ТКИМ ПОСА, мм	1,09 $\pm$ 0,18	1,02 $\pm$ 0,20	0,226
Стеноз ЛОСА, %	13,88 $\pm$ 18,75	14,11 $\pm$ 15,08	0,799
Стеноз ПОСА, %	10,88 $\pm$ 22,38	12,25 $\pm$ 16,32	0,264
Стеноз ЛВСА, %	18,88 $\pm$ 21,65	9,89 $\pm$ 16,63	0,129
Стеноз ПВСА, %	23,82 $\pm$ 26,98	11,68 $\pm$ 19,12	0,101
ЛПИ справа	1,07 $\pm$ 0,16	1,16 $\pm$ 0,29	0,619
ЛПИ слева	1,01 $\pm$ 0,21	1,11 $\pm$ 0,18	0,312
ТКИМ ЛОБА, мм	1,11 $\pm$ 0,22	1,02 $\pm$ 0,27	0,179
ТКИМ ПОБА, мм	1,12 $\pm$ 0,32	1,00 $\pm$ 0,30	0,256
Стеноз АПС, %	3,30 $\pm$ 10,0	4,62 $\pm$ 11,3	0,896
Стеноз БПС, %	47,78 $\pm$ 35,98	10,77 $\pm$ 17,54	0,01
Стеноз СБА, %	30,0 $\pm$ 37,4	26,15 $\pm$ 31,2	0,817

[15,16,17]. Нам не удалось найти литературные данные о взаимосвязях АТ III и коэффициента ТГ/ХСЛВП. В исследуемой нами выборке, лица с ТГ/ХСЛВП  $\geq 3$  имели более низкую активность АТ III ( $p=0,009$ ) значения которой при этом в обеих группах оставались в пределах референсных значений.

Фактор Виллебранда играет ведущую роль во взаимодействии компонентов плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. По результатам анализа крупного проспективного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) выявлены положительные корреляции между уровнем ФВ и СД, ИМТ, уровнем инсулина плазмы, триглицеридов, т.е. с основными компонентами МС [18]. В нашей работе больные обеих групп существенно не различались по уровню активности ФВ.

Данные исследования агрегации тромбоцитов с различными индукторами агрегации приведены в таблице 2.

Таким образом, в группе больных с инсулинорезистентностью агрегация тромбоцитов (%), индуцируемая адреналином и АДФ 10 мкМ, была достоверно ниже. В то же время, скорость достижения максимальной агрегации в реакциях с адреналином, АДФ 10 мкМ, АДФ 5 мкМ была достоверно и значительно выше, нежели во второй группе.

Инсулинорезистентность и сахарный диабет оказывают многочисленные разнонаправленные влияния на тромбоциты. Так, на поверхности тромбоцитов увеличивается экспрессия адгезивных молекул, повышается содержание кальция внутри кровяных пластинок, происходит активация протеинкиназы С, что усиливает активацию и дегрануляцию тромбоцитов [19]. Результатом является тромбоцитарная гиперсенситивность, которая может быть распознана по усилению чувствительности к индукторам агрегации.

Гликозилирование мембранных протеинов тромбоцита при гипергликемии способствует увеличению её вязкости [20]. Это оказывает мембраностабилизирующий эффект, подобный тому, который возникает при приеме ацетилсалициловой кислоты в результате ацетилирования тех же мембранных протеинов [21,22]. Помимо этого, гиперинсулинемия, развивающаяся при инсулинорезистентности, усиливает физиологические эффекты

инсулина в отношении тромбоцита, опосредованные рецепторами к инсулиноподобному фактору роста – активация NO-синтазы и циклического аденозинмонофосфата, что ведет к дезагрегации и вазодилатации [23,24]. Также, в ряде работ важнейшей детерминантной АДФ-индуцированной агрегации у лиц нарушениями углеводного обмена и без таковых является непосредственно уровень гипергликемии, в то время как в нашей работе больные обеих групп имели сопоставимые уровни гликемии, оцениваемые по гликированному гемоглобину, значения которого в среднем не превышают 6,5% [25]. С учетом всего вышесказанного, а также принимая во внимание различную выраженность воспаления в группах и прием дезагрегантов больными обеих групп (по 10 человек в каждой), можно предположить, что у больных первой группы гиперчувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации отражают начальные проявления “диабетической тромбоцитопатии”, возникающей в результате результирующего действия комплекса разнонаправленных эффектов [7].

Атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей методом дуплексного сканирования оценивалось в трех сегментах артериального бассейна: аортоподвздошном (АПС), бедренно-подколенном (БПС) и сегменте берцовых артерий (СБА). Результаты дуплексного сканирования артерий нижних конечностей и каротидного бассейна представлены в таблице 3.

Нами получены данные о достоверно большем проценте стенозирования артерий бедренно-подколенного сегмента у больных первой группы. Полученные данные отчасти согласуются с результатами ангиографических исследований, в которых лица с сахарным диабетом (но не с инсулинорезистентностью) имели более тяжелое поражение как бедренно-подколенного сегмента, так и берцовых артерий [26]. В свою очередь, инсулинорезистентность, измеренная с помощью HOMA-IR, в небольшом количестве исследований также ассоциировалась с увеличением риска окклюзирующего поражения артерий нижних конечностей в 2,3 раза [3]. В то же время, не было выявлено межгрупповых различий в отношении поражения сонных артерий, при имеющейся, однако, тенденции увеличению толщины КИМ у больных с инсулинорезистентностью.

## Выводы

1. Активность антитромбина, отражающая состояние антикоагулянтной системы плазменного звена гемостаза, была достоверно ниже в группе пациентов с коэффициентом ТТ/ХСЛВП  $\geq 3$ , являющимся косвенным маркером инсулинорезистентности.

2. Изменения тромبوцитарного звена гемостаза у больных с инсулинорезистентностью характеризовалось повышенной чувствительностью к индукторам агрегации и меньшей агрегационной активности, оцениваемой по светопропусканию.

3. Пациенты со значениями косвенного маркера инсулинорезистентности ТТ/ХСЛВП  $\geq 3$  имели достоверно большие значения маркера системного воспаления – С-реактивного белка.

4. Больные с высоким значением маркера инсулинорезистентности имели более значительное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, преимущественно в бедренно-подколенном сегменте. ■

*Салашенко А.О., кандидат медицинских наук; Генкель В.В.; Алексеева О.А., кандидат медицинских наук; Денисенко М.Н., Калугина С.А., Торопова Л.Р., Ильиных Е.Ю., ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Генкель Вадим Викторович, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ЮУГМУ, г. Челябинск, ул. Шаумяна 118 – 22, 454047, henkel-07@mail.ru*

## Литература:

- Behn A, Ur E. The obesity epidemic and its cardiovascular consequences. *Curr. Opin. Cardiol* 2006; 21:353–360.
- Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin Resistance, Hyperglycemia and Atherosclerosis. *Cell Metab* 2011; 2(14):575-585.
- Britton KA, Mukamal KJ, Ix JH, Siscovick DS, Newman AB, de Boer IH, Thacker EL, Biggs ML, Gaziano JM, Djoussé L. Insulin resistance and incident peripheral artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Vasc Med* 2012; 17(2):85-93.
- Kozakova M et al. Insulin sensitivity and carotid intima-media thickness: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular risk study. *ArteriosclerThrombVasc Biol* 2013; 33(6):1409-1417.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM et al. Lowering the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with the beneficial impact of pioglitazone on progression of coronary atherosclerosis in diabetic patients: insights from the PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(2):153-159.
- Ragab A, Abousamra NK, Higazy A, Saleh O. Relationship between insulin resistance and some coagulation and fibrinolytic parameters in patients with metabolic syndrome. *Lab Hematol* 2008; 14(1):1-6.
- González-Chávez A, Simental-Mendía LE. Elevated triglycerides/HDL-cholesterol ratio associated with insulin resistance. *Cir Cir* 2011; 79:115-119.
- Casella-Filho A, Hueb W, Jonke V, Santos R, Favarato D, Lima E, Segre A, CuryRezende P, LarossaGarzillo C, Chacra APM, Ramires J, Kalil-Filho R. The triglyceride/HDL ratio remains as an independent plasma lipid marker of major cardiovascular events in diabetic patients 10-year follow-up from the Medicine Angioplasty or Surgery Study II (MASS II). *JACC* 2012; 59(13):1663-1663.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM et al. Lowering the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with the beneficial impact of pioglitazone on progression of coronary atherosclerosis in diabetic patients: insights from the PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(2):153-159.
- Ferreiro JL, Gómez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2010; 7(4):251-259.
- Touboul PJ, Hennerici MG et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34(4):290-296.
- Luca de C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *Metabolic Disease* 2008; 582(9):97–105.
- Urbina EM, Khoury PR, McCoy CE, Dolan LM, Daniels SR, Kimball TR. Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 2013; 131(4):1082-1090.
- Alessi MC, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *ThrombHaemost* 2008; 99(6):995-1000.
- Ceriello A., Dello Russo P., Zuccotti C. Decreased antithrombin III activity in diabetes may be due to non – enzymatic glycosylation. *ThrombHaemost* 1983; 50(3):633-634.
- Gandolfo G.M., De Angelis, Torresi M.V. Determination of antithrombin III activities by different methods in diabetic patients. *Haemostasis* 1980; 9(1):15-19.
- Ragab A, Abousamra NK, Higazy A, Saleh O. Relationship between insulin resistance and some coagulation and fibrinolytic parameters in patients with metabolic syndrome. *Lab Hematol* 2008; 14(1):1-6.
- Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Sorlie

- P. Marcucci G, Wu KK. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. ThrombHaemost 1993; 70(3):380-385.*
19. *Ferreiro JL, Gómez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. Diab Vasc Dis Res 2010; 7(4):251-259.*
20. *Winocour PD, Watala C, Perry DW, Kinlough-Rathbone RL. Decreased platelet membrane fluidity due to glycation or acetylation of membrane proteins. ThrombHaemost 1992;68(5):577-582.*
21. *Hasan M, Jackson SK, Sinclair AJ. Aspirin-induced conformational changes in platelet membrane in subjects with stroke. Gerontology 1995; 41(4):212-219.*
22. *Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. Circulation 2007;24(16):2196-2207.*
23. *Ishida M, Ishida T, Ono N, Matsuura H, Watanabe M, Kajiyama G, Kambe M, Oshima T. Effects of insulin on calcium metabolism and platelet aggregation. Hypertension 1996; 28(2):209-212.*
24. *Trovati M, Anfossi G. Influence of insulin and of insulin resistance on platelet and vascular smooth muscle cell function. J Diabetes Complications 2002;16(1):35-40.*
25. *Jones DB, Davis TM, Bown E, Carter RD, Mann JI, Prescott RJ. Determinants of ADP-induced platelet aggregation in diabetes mellitus. Diabetologia 1986;29(5):291-294.*
26. *Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. Diabetes Care 2001;24(8):1433-1437.*