

УДК 616.36-008.6

doi: 10.21685/2072-3032-2024-3-16

Изменение гемостазрегулирующей функции и метаболизма печени при сахарном диабете (обзор литературы)

**А. С. Якушкина¹, А. В. Сергачев²,
Д. Г. Сардаева³, И. В. Камалихин⁴, Т. И. Власова⁵**

^{1,2,3,4,5}Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

¹anastacia.yakushkina@gmail.com, ²nikklar196475@gmail.com,

³sardaieva96@mail.ru, ⁴ilyakama1993@yandex.ru, ⁵v.t.i@bk.ru

Аннотация. Изучение роли печени в коагулопатии при сахарном диабете представляет большой интерес с позиции частоты осложнений, связанных с данным состоянием. Представлен обзор современных зарубежных и отечественных литературных источников, освещающих механизмы изменений функции печени при сахарном диабете в аспекте влияния органа на плазменный компонент системы гемостаза. Рассмотрены факторы, влияющие на количество и качество продукции плазменных факторов свертывания крови в условиях гипергликемии и инсулинорезистентности. В формировании гиперкоагулемии продемонстрирована значимость пола пациента, типа сахарного диабета, уровня гипергликемии и ее контролируемость. В качестве основных механизмов повышения продукции плазменных факторов гемостаза рассмотрены синтезпровоспалительные цитокины адипоцитами, эндотелием и клетками иммунной системы; гормональные влияния на печень и особенности печеночной инсулинорезистентности; эндотелиальная дисфункция. Снижение количества и качества факторов свертывания плазмы сопряжено с прогрессированием неалкогольной жировой болезни печени до фиброза и цирроза печени; предрасположенностью пациентов с сахарным диабетом к развитию заболеваний билиарной системы и изменениям состава микробиома кишечника, сопровождаемыми нарушением обмена витамина К.

Ключевые слова: печень, гемостаз, метаболизм, сахарный диабет

Для цитирования: Якушкина А. С., Сергачев А. В., Сардаева Д. Г., Камалихин И. В., Власова Т. И. Изменение гемостазрегулирующей функции и метаболизма печени при сахарном диабете (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2024. № 3. С. 187–205. doi: 10.21685/2072-3032-2024-3-16

The hemostasis-regulating function and metabolism of liver in diabetes mellitus (literature review)

A.S. Yakushkina¹, A.V. Sergachev², D.G. Sardaeva³, I.V. Kamalikhin⁴, T.I. Vlasova⁵

^{1,2,3,4,5}Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

¹anastacia.yakushkina@gmail.com, ²nikklar196475@gmail.com,

³sardaieva96@mail.ru, ⁴ilyakama1993@yandex.ru, ⁵v.t.i@bk.ru

Abstract. Studying the role of the liver in coagulopathy in diabetes mellitus is of great interest from the point of view of the complications frequency associated with this condition. The article provides a review of modern literary sources covering the mechanisms of

changes in liver function in diabetes mellitus in terms of the inclusion of the plasma component of the hemostasis system. The factors influencing the quantity and quality of production of plasma coagulation factors under conditions of hyperglycemia and insulin resistance are considered. In the course of hypercoagulemia, patient innovation was demonstrated, such as diabetes mellitus, the level of hyperglycemia and its controllability. The following are considered as the main indicators of increasing the production of plasma hemostasis factors: the synthesis of pro-inflammatory cytokines by adipocytes, endothelium and cells of the immune system; hormonal drugs on the liver and features of hepatic insulin resistance; endothelial dysfunction. A decrease in the quantity and quality of plasma hemostasis factors associated with the progression of NAFLD to liver fibrosis and cirrhosis; predisposition of patients with diabetes mellitus to the development of diseases of the biliary system and changes in the composition of intestinal microbes, which leads to disruption of vitamin K metabolism.

Keywords: liver, hemostasis, metabolism, diabetes mellitus

For citation: Yakushkina A.S., Sergachev A.V., Sardaeva D.G., Kamalikhin I.V., Vlasova T.I. The hemostasis-regulating function and metabolism of liver in diabetes mellitus (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2024;(3):187–205. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2024-3-16

Введение

Сахарный диабет (СД) и сопутствующие ему метаболические нарушения способствуют сдвигу системы гемостаза в сторону состояния гиперкоагуляции. Гипергликемия и инсулинорезистентность приводят к усилению агрегации тромбоцитов за счет повышения уровня фактора Виллебранда и ингибирования антиагрегационных свойств оксида азота и простагландина I₂. Гипергликемия и инсулинорезистентность повышают уровень прокоагулянтных медиаторов, таких как тканевой фактор, факторы свертывания крови (VII, XII, XI и IX) и тромбин. При сахарном диабете также угнетается фибринолиз, снижается уровень тканевого активатора плазминогена (tPA), а также увеличивается уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАFI) [1]. Угнетение фибринолиза, снижение синтеза вазодилататоров (оксида азота и простагландина I₂), повышение синтеза вазоконстрикторов (эндотелина-1) являются следствием эндотелиальной дисфункции, которая непременно сопутствует метаболическим нарушениям при сахарном диабете II типа и обуславливается вызванным гипергликемией оксидативным стрессом и провоспалительным фенотипом плазмы вследствие инсулинорезистентности. Гиперреактивность тромбоцитов обуславливается повышением их адгезивной способности и снижением их реакции на естественные антиагрегационные агенты вследствие гликирования поверхностных белков тромбоцитов, воздействия на них гиперосмолярной плазмы, оксидативного стресса, а также нарушения передачи сигнала через инсулиновый рецептор на поверхности тромбоцитов [2]. Таким образом, на два из трех звеньев системы гемостаза (сосудистая стенка и тромбоциты), присущих сахарному диабету, гипергликемия и инсулинорезистентность влияют преимущественно напрямую, непосредственно в сосудистом русле. Воздействие метаболических нарушений, сопутствующих сахарному диабету, на плазменное звено гемостаза преимущественно реализуется через влияние их на печень. Соответственно изменения синтеза факто-

ров свертывания количественные – в сторону их избытка или недостатка – и качественные будут определяться функциональным и органическим состоянием печени при сахарном диабете.

Общий профиль концентраций факторов свертывания в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом

Общий профиль концентраций факторов свертывания в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом свидетельствует об избыточности их синтеза, но существуют различия в статусе плазменного гемостаза между пациентами с диабетом I и II типов, мужчинами и женщинами, пациентами с разными уровнями гликемии и адекватным или неадекватным контролем концентрации глюкозы в плазме медикаментозно и посредством мероприятий по модификации образа жизни. Белки с повышенной концентрацией в плазме при обоих типах диабета представлены фактором V, активированным фактором VII, фактором VIII, фактором X, фактором XI, протромбином и фибриногеном. Белки, уровни которых повышены только при СД II типа, представлены фактором IX, активированным фактором XII и фактором XIII. Напротив, при СД I типа уровни активированного фактора XII снижены [3]. Существуют данные, что у женщин с СД II типа вероятность гиперкоагулянтного состояния в 2 раза выше, чем у мужчин с этим же заболеванием, за счет увеличения концентраций фибриногена, фактора VII, ингибитора активатора плазминогена-1, фактора фон Виллебранда [4]. Пациенты с нарушенным уровнем глюкозы натошак и сахарным диабетом имеют более высокие средние уровни фактора VIII, фактора IX и фактора XI, чем люди с адекватным метаболизмом глюкозы [5]. Известно, что дети с СД I типа, получающие интенсивное лечение инсулином, имеют такой же статус плазменного гемостаза, что и сверстники, и не подвергаются высокому риску тромбообразования в молодом возрасте [6]. По взрослым пациентам с сахарным диабетом также есть данные о повышении концентраций некоторых факторов свертывания (II, V, VII, VIII и X) и зависимости между гипергликемией и гиперкоагуляцией [7]. Увеличение уровня физической активности как фактора модификации образа жизни у пациентов с инсулинорезистентностью коррелирует со снижением концентрации фибриногена в плазме [8].

Таким образом, гипергликемия и инсулинорезистентность влияют на все три звена гемостаза, включая плазменный гемостаз, делая сахарный диабет тромбофилическим состоянием [9].

Воспаление и прокоагулянтный профиль плазмы крови при сахарном диабете

Сахарный диабет II типа в настоящее время рассматривается как хроническое воспалительное состояние низкой степени выраженности. Воспаление регулируется многими медиаторами, наиболее важными из которых являются цитокины. Механизм, посредством которого хроническое воспаление стимулирует развитие сахарного диабета II типа, недостаточно изучен, однако было установлено, что жировая ткань может синтезировать основные провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли и интерлейкины-1, 6, которые индуцируют резистентность к инсулину на молекулярном уровне путем модуляции сигнального пути инсулина [10–12]. Резистентность тканей

к инсулину вызывает гипергликемию, а она в свою очередь усугубляет воспаление путем повышения уровня моноцитарного хемотаксического протеина-1, который способствует инфильтрации макрофагами жировой ткани, а этот процесс, в свою очередь, индуцирует дифференцировку жировой ткани, что в итоге по механизму порочного круга приводит к усугублению инсулинорезистентности [12]. Также гипергликемия наряду с диетой западного образца способствует нарушению эпителиального барьера кишечника и транслокации бактерий через кишечную стенку, что дополнительно стимулирует воспаление [13].

Анализ биомаркеров воспаления действительно подтверждает повышение уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8), хемокинов, фибриногена, С-реактивного белка, sP-селектина, сывороточного амилоида А и количества лейкоцитов в крови пациентов с сахарным диабетом II типа [12, 14]. Эти показатели снижаются, когда пациенты придерживаются стратегии модификации образа жизни и добиваются значительного снижения массы тела [12]. Таким образом, ожирение – компонент метаболического синдрома и частый спутник сахарного диабета II типа – способствует развитию и поддержанию хронического воспаления, реализуемого посредством клеточных и гуморальных механизмов.

Увеличение вариабельности уровня гликемии также способствует развитию воспалительной реакции. Воздействие колебаний концентрации глюкозы усиливает секрецию активированными моноцитами интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа, других провоспалительных цитокинов; этот эффект частично объясняется осмотическим стрессом. Также указывается, что колебательные изменения уровня глюкозы являются более мощным индуктором воспаления, чем хроническая гипергликемия [15].

Между воспалением и гиперкоагуляцией существует взаимосвязь. Недавно пандемия COVID-19 вновь нацелила внимание исследователей на механизм стимуляции провоспалительными цитокинами синтеза факторов свертывания крови гепатоцитами [16]. При этом уже давно известно, что интерлейкин-6 способствует синтезу фибриногена, фактора VIII, а также, возможно, протромбина гепатоцитами [17–20]. Воспаление низкой степени выраженности, сопровождающее сахарный диабет, бесспорно, не может идти в сравнение с цитокиновым штормом, однако также является системным и на его фоне реализуются те же механизмы [21, 22].

Кроме того, пациенты с сахарным диабетом больше, чем люди без диабета, восприимчивы к инфекции вследствие нарушения выработки цитокинов иммунными клетками, дефектов распознавания патогенов и фагоцитоза, дисфункции иммунных клеток, ингибирования активации комплимента [23]. Также осложнения сахарного диабета, такие как диабетические нейропатия и ангиопатия, способствуют развитию диабетической язвы, тем самым нарушая естественный барьер кожи и открывая дополнительный путь для проникновения инфекции. Уровни сывороточного интерлейкина-6 и фибриногена повышаются в ответ на инфекцию язвы [24]. Существуют инфекции, которые встречаются почти исключительно среди лиц с диабетом, в их числе эмфизематозный пиелонефрит и эмфизематозный холецистит, злокачественный наружный отит и риноцеребральный мукормикоз. Кроме того, диабет был идентифицирован как фактор риска инвазивных стрептококковых инфекций

группы В [25]. Ввиду тотальной дисфункции иммунной системы и склонности к инвазивным инфекциям пациенты с сахарным диабетом имеют повышенный риск развития синдрома системного воспалительного ответа, что подтверждают данные о более частом развитии сепсиса и тяжелого течения COVID-19 с полиорганной недостаточностью у пациентов с СД по сравнению с лицами без него [26, 27]. На фоне синдрома системного воспалительного ответа о гиперкоагуляции свидетельствуют не только лабораторные данные, но и развернутая клиническая картина [16].

Фибриноген является как белком острой фазы, так и основным компонентом каскада свертывания крови, и, как было описано выше, концентрация его в крови возрастает при сахарном диабете. Основной белок плазмы крови альбумин, напротив, является негативным реагентом острой фазы. Соотношение концентраций фибриногена и альбумина может являться маркером глубины метаболических и воспалительных нарушений при сахарном диабете. Дефицит инсулина способствует снижению синтеза альбумина печенью, увеличивая при этом синтез фибриногена [28]. Стоит отметить, что инсулин по-разному влияет на концентрацию данных белков у пациентов с СД I и II типов. При СД I типа концентрации альбумина и фибриногена могут достигать значений, близких к нормальным, при применении инсулина [29]. При СД II типа в условиях гиперинсулинемии синтез альбумина закономерно стимулируется, но при этом парадоксально увеличивается и синтез фибриногена [30]. Возможно, это связано с тем, что уровень фибриногена как маркера острой фазы заметно повышается в ответ на метаболический стресс и воспаление, вызванные гипергликемией и инсулинорезистентностью, которая сопровождает СД II типа и, как правило, отсутствует при СД I типа. Данные закономерности изменения белково-синтетической функции печени способствуют тому, что соотношение уровней фибриногена и альбумина может служить прогностическим фактором, определяющим вероятность развития и исхода поздних осложнений сахарного диабета II типа [31–33].

Спектр гормональных влияний на печень при сахарном диабете

Инсулин способствует синтезу в печени всех основных классов макромолекул – гликогена, липидов, белков. Передача сигналов инсулина в гепатоцитах начинается, как и во всех типах клеток, с трансавтофосфорилирования инсулиновых рецепторов. Внутриклеточно эффекты инсулина реализуются посредством активации разных звеньев сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. Основными эффектами инсулина являются стимуляция синтеза гликогена в печени, подавление гликогенолиза, репрессия транскрипции генов глюконеогенеза, активация липогенеза *de novo*, стимуляция синтеза белка [34]. Эффектом основного контринсулярного гормона – глюкагона – является предотвращение гипогликемии натошак путем увеличения выработки глюкозы печенью путем стимуляции глюконеогенеза и гликогенолиза [35].

При сахарном диабете I типа в условиях абсолютного дефицита инсулина печень, как и другие органы и ткани, лишается его влияния и эффектов. Несколько иначе складывается ситуация в условиях гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при сахарном диабете II типа. При инсулинорезистентных заболеваниях, таких как СД II, инсулин не способен стимулировать поглощение глюкозы печенью и адекватно подавлять увеличение продукции

глюкозы печени (утрачивается способность инсулина ингибировать гликогенолиз и подавлять глюконеогенез) как натощак, так и после приема пищи. Однако, несмотря на неспособность инсулина регулировать гомеостаз глюкозы, у лиц с инсулинорезистентностью наблюдаются повышенный липогенез *de novo* и реэстерификация, вызывающая накопление жира в печени [36, 37]. Следствием этих процессов являются гипергликемия, гипертриглицеридемия и жировая дистрофия печени. Существует значительная корреляция между скоростью глюконеогенеза и количеством внутриклеточных липидов в печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [37]. Таким образом, инсулинорезистентность печени при СД II носит селективный характер относительно обмена жиров и углеводов.

В результате аберрантного действия инсулина в печени гипергликемия нарастает и для адекватного контроля уровня глюкозы в крови необходимы более высокие уровни циркулирующего инсулина. В условиях гипергликемии секреция глюкагона стимулируется, хотя в нормальных условиях не так сильно, как в ответ на гипогликемию. Это умеренное высвобождение глюкагона в ответ на высокий уровень глюкозы обеспечивает дополнительную стимуляцию бета-клеток по паракринному механизму. Было показано, что при сахарном диабете II типа секреция глюкагона на гипергликемию возрастает не умеренно, как в норме, для паракринной регуляции бета-клеток, а в таких количествах, которые стимулируют глюконеогенез и гликогенолиз в печени, усугубляя гипергликемию. Предполагается, что это связано с нарушением паракринного ингибирования альфа-клеток соматостатином при СД II типа [35, 38].

Известно также, что увеличение циркулирующих свободных жирных кислот ухудшает способность инсулина подавлять выработку эндогенной глюкозы и напрямую усиливает увеличение продукции глюкозы у людей [36]. Имеющиеся данные о том, что глюкагон способен усиливать липолиз в адипоцитах и тем самым способствовать высвобождению свободных жирных кислот, противоречивы [39, 40]. Однако также есть данные о том, что глюкагон стимулирует печеночный глюконеогенез путем увеличения активности печеночной жировой триглицеридлипазы, внутрипеченочного липолиза, содержания ацетил-КоА в печени и потока пируваткарбоксилазы, а также увеличения окисления жира в митохондриях, опосредованного стимуляцией инозитолтрифосфатного рецептора-1 (InsP₃R-I) [41]. Данный механизм действия глюкагона, способствующий высвобождению жирных кислот, способствует усугублению гипергликемии.

Стимуляция глюкагоном инозитолтрифосфатного рецептора-1, который является кальциевым каналом, приводит к повышению внутриклеточной концентрации кальция. Сообщается, что при трансляционных исследованиях образцов печени доноров с неалкогольным стеатогепатитом демонстрировалась повышенная печеночная экспрессия InsP₃R-I вблизи митохондрий. Предполагается, что повышенная концентрация кальция в цитоплазме и вблизи митохондрий вызывает митохондриальную дисфункцию и нарушение метаболического гомеостаза печени. На основании этих наблюдений было высказано предположение, что InsP₃R-I играет роль в развитии стеатоза печени человека. В то же время другая функция инозитолтрифосфатного рецептора-1 в гепатоцитах связана с регенерацией печени [42].

Неалкогольная жировая болезнь печени и ассоциированные с ней нарушения синтеза факторов свертывания

Существует тесная взаимосвязь между сахарным диабетом II типа, ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени, кроме того, сахарный диабет II типа вносит вклад в тяжесть неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ее прогрессирование [43]. Предполагаемая распространенность НАЖБП среди пациентов с СД II типа составляет около 75 %, что больше, чем распространенность в общей популяции [44]. Единой точки зрения на то, какую роль играет НАЖБП в составе метаболического синдрома, на настоящий момент нет: часть исследователей считают НАЖБП компонентом метаболического синдрома, наряду с СД II типа, другая часть отводит НАЖБП ключевую роль в патогенезе этого синдрома [45].

НАЖБП может характеризоваться как доброкачественной стабильностью, так и прогрессированием в неалкогольный стеатогепатит, фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [43, 45]. Стеатоз является начальным проявлением НАЖБП. В теории прогрессирования НАЖБП ранее господствовала теория «двух ударов». Первым «ударом» согласно этой теории является накопление липидов в печени вследствие печеночной инсулинорезистентности и избыточного поступления питательных веществ извне, вторым «ударом» является перекисное окисление липидов и воспаление в ткани печени. В настоящее время идет пересмотр патогенеза прогрессирования НАЖБП в пользу теории «множественных ударов», включающую дополнительно к вышеперечисленным событиям воздействие на печень эндотоксина бактерий кишечника, адипокинов, цитокинов, дисрегуляцию процесса аутофагии [43, 46].

При прогрессировании НАЖБП до состояния стеатогепатита, фиброза и цирроза печени закономерно происходит нарушение коагуляции в виде клинических проявлений дефицита факторов свертывания крови (спонтанные и процедурные кровотечения) и гиперкоагуляционных состояний (тромбоз глубоких вен, тромбоз воротной вены, эпизоды тромбоэмболии легочной артерии) [45, 47].

В нескольких исследованиях было высказано предположение, что повышенная активность факторов свертывания VIII, IX, XI и XII у пациентов с НАЖБП коррелируют с содержанием жира в печени. Другие исследования показали, что изменения в профиле прокоагулянтов плазмы (увеличение циркулирующих факторов VIII, IX, XI и фибриногена) могут быть вызваны ожирением и инсулинорезистентностью, а не увеличением содержания жира в печени. И в то же время было показано, что экспрессия провоспалительных генов в жировой ткани положительно коррелировала с уровнем циркулирующих факторов VIII, IX, XI и фибриногена. Экспрессия противовоспалительных генов отрицательно коррелировала с уровнями фактора IX и фибриногена. Таким образом, действительно, ожирение и инсулинорезистентность, а не увеличение жира в печени, связаны с прокоагулянтным профилем плазмы [48].

Стоит помнить о том, что гипергликемия и инсулинорезистентность вызывают дисфункцию эндотелия, нарушение функции тромбоцитов, дисбаланс каскада свертывания и фибринолиза. Эти процессы являются системными

ми и могут затронуть и капилляры печени, что ведет к появлению микротромбов, которые препятствуют кровотоку, вызывают локальную ишемию и в итоге апоптоз гепатоцитов, усугубляя повреждение печени [45]. Тромбин и фактор Ха могут активировать звездчатые клетки печени через рецепторы, активируемые протеазой I и II типов (PAR-1, PAR-2), что способствует формированию профиброгенного фенотипа звездчатых клеток и стимуляции фиброза печени [47].

Уровни факторов свертывания II, V, VII, X снижены у пациентов с фиброзом и циррозом печени. Это снижение уровня прокоагулянтных факторов у пациентов с циррозом печени уравнивается сопутствующим снижением уровней антикоагулянтных факторов (белка C, белка S и антитромбина). Однако в состоянии декомпенсации цирроза, когда какой-либо триггер приводит к нарушению остаточной функции печени, равновесие в продукции факторов гемостаза рушится, что может привести либо к кровотечению, либо к тромбозу [47].

Цирроз печени, как известно, может осложняться синдромом портальной гипертензии. На увеличение давления в системе воротной вены реагируют эндотелиальные клетки синусоидов печени, являющиеся основным участком синтеза фактора VIII. Несколько клинических исследований подтвердили, что уровень фактора VIII в плазме крови повышается при портальной гипертензии [49]. Кроме того, по мере прогрессирования НАЖБП некроз печеночной ткани приводит к высвобождению большого количества цитокинов, что также запускает синтез фактора VIII [45]. Было показано, что прогрессирование НАЖБП до фиброза было ассоциировано с повышением уровня фактора VIII, а также, что генетическая предрасположенность к гиперкоагуляции у лиц с НАЖБП и высоким соотношением фактора VIII и протеина С была связана с повышенным уровнем Pro-C3 – маркером образования коллагена III типа, отражающим процесс фиброгенеза в печени [50].

Роль витамина К

От витамина К зависит синтез факторов свертывания II, VII, IX, X, протеинов С и S. Было продемонстрировано, что у пациентов со стойким повреждением печени и циррозом печени любой этиологии прием витамина К не влияет на параметры свертывания крови или риск кровотечения, а целесообразно его назначение только при коррекции нарушений параметров свертывания крови в случаях заболеваний желчевыводящих путей и санации кишечника антибиотиками широкого спектра действия [51], т.е. в ситуациях, когда происходит нарушение всасывания витамина К, поступившего с пищей, и/или синтеза менахинона (витамина K2) микроорганизмами кишечника [52]. У больных сахарным диабетом увеличивается риск возникновения желчнокаменной болезни и дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей вследствие автономной нейропатии [53, 54], т.е. заболеваний, потенциально приводящих к холестазу и нарушению всасывания витамина К. Кроме того, заболевание сахарным диабетом II типа ассоциировано с изменением состава кишечной микробиоты не в пользу видов, синтезирующих менахинон [13, 55]. При недостатке витамина К белки, синтез которых зависит от этого витамина, подвергаются недостаточному карбоксилированию и становятся

функционально дефектными, что и приводит к коагулопатии. Такие неполноценные белки обозначают «PIVKA-II» (protein induced by vitamin K absence-II – белок, индуцированный отсутствием витамина К-II). Недостаточность витамина К, подтверждаемая повышенным уровнем PIVKA-II, очень распространена при холестатических заболеваниях печени [51]. Кроме того, показатель PIVKA-II наряду с альфа-фетопротеином может быть использован как маркер развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне НАЖБП [56].

Гестационный сахарный диабет и гемостаз

Патогенез гестационного сахарного диабета (ГСД) включает те же аспекты, что и СД I и II типов, а именно нарушение секреции инсулина и нечувствительность к нему тканей организма. Однако при этом существуют и особые триггеры, специфичные для беременности, способствующие развитию или усугублению имеющейся инсулинорезистентности: влияние гормонов плаценты (эстрогена, прогестерона, плацентарного лактогена, плацентарного лептина), чрезмерное увеличение массы тела во время беременности, которое может усугубить прегестационное ожирение [57].

Нормальная беременность сопровождается значительными физиологическими изменениями в свертывающей и фибринолитической системах со склонностью к гиперкоагуляционному состоянию, в том числе эти изменения включают повышение уровня большинства факторов свертывания крови в плазме [58]. Тем не менее у женщин с ГСД уровень фибриногена в плазме выше, чем у женщин с нормальной беременностью [59]. Кроме того, женщины с ГСД имеют более высокие уровни фактора XII в сыворотке крови по сравнению с женщинами со здоровой беременностью. Существуют исследования, предполагающие, что фактор XII может проявлять активность, подобную эпидермальному фактору роста, тем самым стимулируя рост печени и регулируя выработку белка в ней. В свою очередь эти процессы снова приводят к выработке фактора XII и, возможно, других факторов свертывания. Этот механизм может лежать в основе гиперкоагуляции и неблагоприятных исходов при ГСД, таких как преэклампсия и макросомия [60].

Заключение

В основе изменения синтеза факторов свертывания крови печенью при сахарном диабете могут лежать несколько механизмов: воспаление низкой степени выраженности, посредством цитокинов стимулирующее продукцию факторов свертывания; гормональные влияния на печень и печеночная инсулинорезистентность, приводящие к нарушению метаболического гомеостаза в печени и предрасполагающие к развитию НАЖБП; прогрессирование НАЖБП до стеатогепатита, фиброза и цирроза печени; предрасположенность пациентов с сахарным диабетом к развитию заболеваний билиарной системы и изменения состава микробима кишечника, сопровождаемые нарушением обмена витамина К. Отдельно требуют изучения нарушения синтеза факторов свертывания при гестационном сахарном диабете ввиду сложности дифференцирования изменений, присущих нормальной беременности и возникающих вследствие нарушения метаболизма при ГСД. В целом сахарный диабет является прокоагулянтным состоянием, исключая случаи сочетания его с НАЖБП в стадии цирроза.

Список литературы

1. Li X., Weber N. C., Cohn D. M., Hollmann M. W., DeVries J. H., Hermanides J., Preckel B. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10 (11). P. 2419. doi: 10.3390/jcm10112419 PMID: 34072487 PMCID: PMC8199251
2. Kaur R., Kaur M., Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies // *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17 (1). P. 121. doi: 10.1186/s12933-018-0763-3 PMID: 30170601 PMCID: PMC6117983
3. Sobczak A. I. S., Stewart A. J. Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20 (24). P. 6345. doi: 10.3390/ijms20246345 PMID: 31888259 PMCID: PMC6940903
4. Getu F., Aynalem M., Bizuneh S., Enawgaw B. The Prevalence of Coagulopathy and Associated Factors Among Adult Type II Diabetes Mellitus Patients Attending the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia // *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022. Vol. 15. P. 579–590. doi: 10.2147/DMSO.S349412 PMID: 35237057 PMCID: PMC8885125
5. Van der Toorn F. A., De Mutsert R., Lijfering W. M., Rosendaal F. R., Van Hylckama Vlieg A. Glucose metabolism affects coagulation factors: The NEO study // *J Thromb Haemost*. 2019. Vol. 17 (11). P. 1886–1897. doi: 10.1111/jth.14573 PMID: 31325222
6. Bratseth V., Margeirsdottir H. D., Heier M., Solheim S., Arnesen H., Dahl-Jørgensen K., Seljeflot I. Procoagulant activity in children and adolescents on intensive insulin therapy // *Pediatr Diabetes*. 2020. Vol. 21 (3). P. 496–504. doi: 10.1111/pedi.12978 Epub 2020 Jan 21. PMID: 31943582
7. Kim H. K., Kim J. E., Park S. H., Kim Y. I., Nam-Goong I. S., Kim E. S. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications // *J Diabetes Complications*. 2014. Vol. 28 (3). P. 365–369. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.006 PMID: 24560421
8. Stefanov T., Temelkova-Kurktschiev T., Koehler C., Henkel E., Schaper F., Hanefeld M. Association of physical activity with insulin resistance, subclinical inflammation, coagulation, and fibrinolytic biomarkers among population at high risk for type 2 diabetes // *Folia Med (Plovdiv)*. 2012. Vol. 54 (2). P. 32–39. doi: 10.2478/v10153-011-0086-6 PMID: 23101283
9. Aziz I. A., Fawwad A., Siddiqui I. A., Perveen K., Nangrejo R., Waris N., Basit A. Association of fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 with diabetes mellitus // *Pak J Pharm Sci*. 2022. Vol. 35 (Suppl. 1). P. 165–169. PMID: 35228173
10. Speelman T., Dale L., Louw A., Verhoog N. J. D. The Association of Acute Phase Proteins in Stress and Inflammation-Induced T2D // *Cells*. 2022. Vol. 11 (14). P. 2163. doi: 10.3390/cells11142163 PMID: 35883605 PMCID: PMC9321356
11. Tokarek J., Budny E., Saar M., Stańczak K., Wojtanowska E., Młynarska E., Rysz J., Franczyk B. Molecular Processes Involved in the Shared Pathways between Cardiovascular Diseases and Diabetes // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11 (10). P. 2611. doi: 10.3390/biomedicines11102611 PMID: 37892985 PMCID: PMC10604380
12. Oguntibeju O. O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links // *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019. Vol. 11 (3). P. 45–63. PMID: 31333808 PMCID: PMC6628012
13. Scheithauer T. P. M., Rampanelli E., Nieuwdorp M., Vallance B. A., Verchere C. B., van Raalte D. H., Herrema H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 571731. doi: 10.3389/fimmu.2020.571731 PMID: 33178196 PMCID: PMC7596417

14. Pretorius L., Thomson G. J. A., Adams R. C. M., Nell T. A., Laubscher W. A., Pretorius E. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17 (1). P. 141. doi: 10.1186/s12933-018-0783-z PMID: 30388964 PMCID: PMC6214175
15. Klimontov V. V., Saik O. V., Korbut A. I. Glucose Variability: How Does It Work? // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22 (15). P. 7783. doi: 10.3390/ijms22157783 PMID: 34360550 PMCID: PMC8346105
16. Lazzaroni M. G., Piantoni S., Masneri S., Garrafa E., Martini G., Tincani A., Andreoli L., Franceschini F. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system // *Blood Rev*. 2021. Vol. 46. P. 100745. doi: 10.1016/j.blre.2020.100745 PMID: 32868115 PMCID: PMC7444609
17. Amrani D. L. Regulation of fibrinogen biosynthesis: glucocorticoid and interleukin-6 control // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1990. Vol. 1 (4-5). P. 443–446. PMID: 2133221
18. Duan H. O., Simpson-Haidaris P. J. Cell type-specific differential induction of the human gamma-fibrinogen promoter by interleukin-6 // *J Biol Chem*. 2006. Vol. 281 (18). P. 12451–12457. doi: 10.1074/jbc.M600294200 PMID: 16524883
19. Stirling D., Hannant W. A., Ludlam C. A. Transcriptional activation of the factor VIII gene in liver cell lines by interleukin-6 // *Thromb Haemost*. 1998. Vol. 79 (1). P. 74–78. PMID: 9459327
20. Stouthard J. M., Levi M., Hack C. E., Veenhof C. H., Romijn H. A., Sauerwein H. P., van der Poll T. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans // *Thromb Haemost*. 1996. Vol. 76 (5). P. 738–742. PMID: 8950783
21. Alsharidah A. S. Diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a review of the literature on hemostatic changes in coagulation and thrombosis // *Blood Res*. 2022. Vol. 57 (2). P. 101–105. doi: 10.5045/br.2022.2021204 PMID: 35620906 PMCID: PMC9242838
22. Zheng N., Shi X., Chen X., Lv W. Associations Between Inflammatory Markers, Hemostatic Markers, and Microvascular Complications in 182 Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // *Lab Med*. 2015. Vol. 46 (3). P. 214–220. doi: 10.1309/LMF8R2KSTOW3FLKD PMID: 26199261
23. Berbudi A., Rahmadika N., Tjahjadi A. I., Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System // *Curr Diabetes Rev*. 2020. Vol. 16 (5). P. 442–449. doi: 10.2174/1573399815666191024085838 PMID: 31657690 PMCID: PMC7475801
24. Korkmaz P., Koçak H., Onbaşı K., Biçici P., Özmen A., Uyar C., Özatağ D.M. The Role of Serum Procalcitonin, Interleukin-6, and Fibrinogen Levels in Differential Diagnosis of Diabetic Foot Ulcer Infection // *J Diabetes Res*. 2018. Vol. 2018. P. 7104352. doi: 10.1155/2018/7104352 PMID: 29675434 PMCID: PMC5841040
25. Egede L. E., Hull B. J., Williams J. S. [et al.]. (eds.). *Infections Associated With Diabetes // Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). 2018. Vol. 30.
26. Costantini E., Carlin M., Porta M., Brizzi M. F. Type 2 diabetes mellitus and sepsis: state of the art, certainties and missing evidence // *Acta Diabetol*. 2021. Vol. 58 (9). P. 1139–1151. doi: 10.1007/s00592-021-01728-4 May 10. PMID: 33973089 PMCID: PMC8316173
27. Ma R. C. W., Holt R. I. G. COVID-19 and diabetes // *Diabet Med*. 2020. Vol. 37 (5). P. 723–725. doi: 10.1111/dme.14300 PMID: 32242990 PMCID: PMC7228343
28. De Feo P., Gaisano M. G., Haymond M. W. Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans // *J Clin Invest*. 1991. Vol. 88 (3). P. 833–40. doi: 10.1172/JCI115384 PMID: 1909352 PMCID: PMC295469
29. Bruttomesso D., Iori E., Kiwanuka E., Zanetti M., Pianta A., Vettore M., Tiengo A., Tessari P. Insulin infusion normalizes fasting and post-prandial albumin and fibrinogen synthesis in Type 1 diabetes mellitus // *Diabet Med*. 2001. Vol. 18 (11). P. 915–920. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00606.x PMID: 11703437

30. Tessari P., Kiwanuka E., Million R., Vettore M., Puricelli L., Zanetti M., Gucciardi A., Tosolini M., Cogo P., Carnielli V., Tiengo A., Barazzoni R. Albumin and fibrinogen synthesis and insulin effect in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29 (2). P. 323–328. doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-0226 PMID: 16443881
31. Wang K., Xu W., Zha B., Shi J., Wu G., Ding H. Fibrinogen to Albumin Ratio as an Independent Risk Factor for Type 2 Diabetic Kidney Disease // *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021. Vol. 14. P. 4557–4567. doi: 10.2147/DMSO.S337986 PMID: 34815682 PMCID: PMC8605489
32. Chen X., Zhao J., You Y., Li Z., Chen S. The Ratio of Fibrinogen to Albumin is Related to the Occurrence of Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients // *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023. Vol. 16. P. 1859–1867. doi: 10.2147/DMSO.S407391 PMID: 37384130 PMCID: PMC10295541
33. Wang P., Yuan D., Zhang C., Zhu P., Jia S., Song Y., Tang X., Xu J., Li T., Zeng G., Zhao X., Yang Y., Xu B., Gao R., Yuan J. High fibrinogen-to-albumin ratio with type 2 diabetes mellitus is associated with poor prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention: 5-year findings from a large cohort // *Cardiovasc Diabetol*. 2022. Vol. 21 (1). P. 46. doi: 10.1186/s12933-022-01477-w PMID: 35313877 PMCID: PMC8939137
34. Petersen M. C., Shulman G. I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance // *Physiol Rev*. 2018. Vol. 98 (4). P. 2133–2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017 PMID: 30067154 PMCID: PMC6170977
35. Huising M. O. Paracrine regulation of insulin secretion // *Diabetologia*. 2020. Vol. 63 (10). P. 2057–2063. doi: 10.1007/s00125-020-05213-5 PMID: 32894316 PMCID: PMC7968070
36. Titchenell P. M., Lazar M. A., Birnbaum M. J. Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin // *Trends Endocrinol Metab*. 2017. Vol. 28 (7). P. 497–505. doi: 10.1016/j.tem.2017.03.003 PMID: 28416361 PMCID: PMC5477655
37. Santolieri D., Titchenell P. M. Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 7 (2). P. 447–456. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.10.016 PMID: 30739869 PMCID: PMC6369222
38. Kothegala L., Miranda C., Singh M., Krieger J. P., Gandasi N. R. Somatostatin Containing δ -Cell Number Is Reduced in Type-2 Diabetes // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24 (4). P. 3449. doi: 10.3390/ijms24043449 PMID: 36834860 PMCID: PMC9959292
39. Pereira M. J., Thombare K., Sarsenbayeva A., Kamble P. G., Almby K., Lundqvist M., Eriksson J. W. Direct effects of glucagon on glucose uptake and lipolysis in human adipocytes // *Mol Cell Endocrinol*. 2020. Vol. 503. P. 110696. doi: 10.1016/j.mce.2019.110696 PMID: 31891768
40. Vasileva A., Marx T., Beaudry J. L., Stern J. H. Glucagon receptor signaling at white adipose tissue does not regulate lipolysis // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2022. Vol. 323 (4). P. E389–E401. doi: 10.1152/ajpendo.00078.2022 PMID: 36002172 PMCID: PMC9576180
41. Perry R. J., Zhang D., Guerra M. T., Brill A. L., Goedeke L., Nasiri A. R., Rabin-Court A., Wang Y., Peng L., Dufour S., Zhang Y., Zhang X. M., Butrico G. M., Toussaint K., Nozaki Y., Cline G. W., Petersen K. F., Nathanson M. H., Ehrlich B. E., Shulman G. I. Glucagon stimulates gluconeogenesis by INSP3R1-mediated hepatic lipolysis // *Nature*. 2020. Vol. 579 (7798). P. 279–283. doi: 10.1038/s41586-020-2074-6 PMID: 32132708 PMCID: PMC7101062
42. Lemos F. O., Florentino R. M., Lima Filho A. C. M., Dos Santos M. L., Leite M. F. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in the liver: Expression and function // *World J Gastroenterol*. 2019. Vol. 25 (44). P. 6483–6494. doi: 10.3748/wjg.v25.i44.6483 PMID: 31802829 PMCID: PMC6886013
43. Kim H., Lee D. S., An T. H., Park H. J., Kim W. K., Bae K. H., Oh K. J. Metabolic Spectrum of Liver Failure in Type 2 Diabetes and Obesity: From NAFLD to NASH to

- HCC // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22 (9). P. 4495. doi: 10.3390/ijms22094495 PMID: 33925827 PMCID: PMC8123490
44. Muzica C. M., Sfarti C., Trifan A., Zenovia S., Cuciureanu T., Nastasa R., Huiban L., Cojocariu C., Singeap A. M., Girleanu I., Chiriac S., Stanciu C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship // Can J Gastroenterol Hepatol. 2020. Vol. 2020. P. 6638306. doi: 10.1155/2020/6638306 PMID: 33425804 PMCID: PMC7781697
 45. Robea M. A., Balmus I. M., Girleanu I., Huiban L., Muzica C., Ciobica A., Stanciu C., Cimpoesu C. D., Trifan A. Coagulation Dysfunctions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Oxidative Stress and Inflammation Relevance // Medicina (Kaunas). 2023. Vol. 59 (9). P. 1614. doi: 10.3390/medicina59091614 PMID: 37763733 PMCID: PMC10535217
 46. Ramai D., Facciorusso A., Vigandt E., Schaf B., Saadedeen W., Chauhan A., di Nunzio S., Shah A., Giacomelli L., Sacco R. Progressive Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // Cells. 2021. Vol. 10 (12). P. 3401. doi: 10.3390/cells10123401 PMID: 34943908 PMCID: PMC8699709
 47. Pant A., Kopec A. K., Luyendyk J. P. Role of the blood coagulation cascade in hepatic fibrosis // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2018. Vol. 315 (2). P. G171–G176. doi: 10.1152/ajpgi.00402.2017 PMID: 29723040 PMCID: PMC6139645
 48. Ogresta D., Mrzljak A., Cigrovski Berkovic M., Bilic-Curcic I., Stojavljevic-Shapeski S., Virovic-Jukic L. Coagulation and Endothelial Dysfunction Associated with NAFLD: Current Status and Therapeutic Implications // J Clin Transl Hepatol. 2022. Vol. 10 (2). P. 339–355. doi: 10.14218/JCTH.2021.00268 PMID: 35528987 PMCID: PMC9039716
 49. Pradhan-Sundt T., Gudapati S., Kaminski T. W., Ragni M. V. Exploring the Complex Role of Coagulation Factor VIII in Chronic Liver Disease // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2021. Vol. 12 (3). P. 1061–1072. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.02.014 PMID: 33705963 PMCID: PMC8342958
 50. Valenti L., Tripodi A., La Mura V., Pelusi S., Bianco C., Scalabrino E., Margarita S., Malvestiti F., Ronzoni L., Clerici M., D'Ambrosio R., Fraquelli M., Carpani R., Prati D., Peyvandi F. Clinical and genetic determinants of the fatty liver-coagulation balance interplay in individuals with metabolic dysfunction // JHEP Rep. 2022. Vol. 4 (12). P. 100598. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100598 PMID: 36313186 PMCID: PMC9597122
 51. Licata A., Zerbo M., Como S., Cammilleri M., Soresi M., Montalto G., Giannitrapani L. The Role of Vitamin Deficiency in Liver Disease: To Supplement or Not Supplement? // Nutrients. 2021. Vol. 13 (11). P. 4014. doi: 10.3390/nu13114014 PMID: 34836267 PMCID: PMC8620546
 52. Quinn L., Sheh A., Ellis J. L., Smith D. E., Booth S. L., Fu X., Muthupalani S., Ge Z., Puglisi D. A., Wang T. C., Gonda T. A., Holcombe H., Fox J. G. *Helicobacter pylori* antibiotic eradication coupled with a chemically defined diet in INS-GAS mice triggers dysbiosis and vitamin K deficiency resulting in gastric hemorrhage // Gut Microbes. 2020. Vol. 11 (4). P. 820–841. doi: 10.1080/19490976.2019.1710092 PMID: 31955643 PMCID: PMC7524293
 53. Unalp-Arida A., Ruhl C. E. Increasing gallstone disease prevalence and associations with gallbladder and biliary tract mortality in the US // Hepatology. 2023. Vol. 77 (6). P. 1882–1895. doi: 10.1097/HEP.0000000000000264 PMID: 36631004
 54. Portincasa P., Bonfrate L., Wang D. Q., Frühbeck G., Garruti G., Di Ciaula A. Novel insights into the pathogenic impact of diabetes on the gastrointestinal tract // Eur J Clin Invest. 2022. Vol. 52 (11). P. e13846. doi: 10.1111/eci.13846 PMID: 35904418
 55. Gurung M., Li Z., You H., Rodrigues R., Jump D. B., Morgun A., Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology // EBioMedicine. 2020. Vol. 51. P. 102590. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051 PMID: 31901868 PMCID: PMC6948163
 56. Guan M. C., Ouyang W., Liu S. Y., Sun L. Y., Chen W. Y., Tong X. M., Zhu H., Yang T. Alpha-fetoprotein, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, lens culinaris

- agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein alone and in combination for early detection of hepatocellular carcinoma from nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter analysis // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2022. Vol. 21 (6). P. 559–568. doi: 10.1016/j.hbpd.2022.05.003 PMID: 35643910
57. Ruszała M., Niebrzydowska M., Pilszyk A., Kimber-Trojnar Ż., Trojnar M., Leszczyńska-Gorzelak B. Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22 (21). P. 11578. doi: 10.3390/ijms222111578 PMID: 34769010 PMCID: PMC8584125
 58. Othman M., Pradhan A. Laboratory Testing of Hemostasis in Pregnancy: A Brief Overview // *Methods Mol Biol.* 2023. Vol. 2663. P. 111–125. doi: 10.1007/978-1-0716-3175-1_7 PMID: 37204707
 59. Liu Y., Sun X., Tao J., Song B., Wu W., Li Y., Sun X., Lu D., Zhu D., Liu C., Cui J. Gestational diabetes mellitus is associated with antenatal hypercoagulability and hyperfibrinolysis: a case control study of Chinese women // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022. Vol. 35 (15). P. 2995–2998. doi: 10.1080/14767058.2020.1818202 PMID: 32928010
 60. Ozbasli E., Takmaz O., Karabuk E., Gungor M. Comparison of factor XII levels in gestational diabetes, fetal macrosomia, and healthy pregnancies // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020. Vol. 20 (1). P. 752. doi: 10.1186/s12884-020-03455-0 PMID: 33267793 PMCID: PMC7709445

References

1. Li X., Weber N.C., Cohn D.M., Hollmann M.W., DeVries J.H., Hermanides J., Preckel B. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2419. doi: 10.3390/jcm10112419 PMID: 34072487 PMCID: PMC8199251
2. Kaur R., Kaur M., Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):121. doi: 10.1186/s12933-018-0763-3 PMID: 30170601 PMCID: PMC6117983
3. Sobczak A.I.S., Stewart A.J. Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6345. doi: 10.3390/ijms20246345 PMID: 31888259 PMCID: PMC6940903
4. Getu F., Aynalem M., Bizuneh S., Enawgaw B. The Prevalence of Coagulopathy and Associated Factors Among Adult Type II Diabetes Mellitus Patients Attending the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:579–590. doi: 10.2147/DMSO.S349412 PMID: 35237057 PMCID: PMC8885125
5. Van der Toorn F.A., De Mutsert R., Lijfering W.M., Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A. Glucose metabolism affects coagulation factors: The NEO study. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1886–1897. doi: 10.1111/jth.14573 PMID: 31325222
6. Bratseth V., Margeirsdottir H.D., Heier M., Solheim S., Arnesen H., Dahl-Jørgensen K., Seljeflot I. Procoagulant activity in children and adolescents on intensive insulin therapy. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(3):496–504. doi: 10.1111/pedi.12978 Epub 2020 Jan 21. PMID: 31943582
7. Kim H.K., Kim J.E., Park S.H., Kim Y.I., Nam-Goong I.S., Kim E.S. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications. *J Diabetes Complications.* 2014;28(3):365–369. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.006 PMID: 24560421
8. Stefanov T., Temelkova-Kurktschiev T., Koehler C., Henkel E., Schaper F., Hanefeld M. Association of physical activity with insulin resistance, subclinical inflammation, coagulation, and fibrinolytic biomarkers among population at high risk for

- type 2 diabetes. *Folia Med (Plovdiv)*. 2012;54(2):32–39. doi: 10.2478/v10153-011-0086-6 PMID: 23101283
9. Aziz I.A., Fawwad A., Siddiqui I.A., Perveen K., Nangrejo R., Waris N., Basit A. Association of fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 with diabetes mellitus. *Pak J Pharm Sci*. 2022;35(Suppl.1):165–169. PMID: 35228173
 10. Speelman T., Dale L., Louw A., Verhoog N.J.D. The Association of Acute Phase Proteins in Stress and Inflammation-Induced T2D. *Cells*. 2022;11(14):2163. doi: 10.3390/cells11142163 PMID: 35883605 PMCID: PMC9321356
 11. Tokarek J., Budny E., Saar M., Stańczak K., Wojtanowska E., Młynarska E., Rysz J., Franczyk B. Molecular Processes Involved in the Shared Pathways between Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Biomedicines*. 2023;11(10):2611. doi: 10.3390/biomedicines11102611 PMID: 37892985 PMCID: PMC10604380
 12. Oguntibeju O.O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(3):45–63. PMID: 31333808 PMCID: PMC6628012
 13. Scheithauer T.P.M., Rampanelli E., Nieuwdorp M., Vallance B.A., Verchere C.B., van Raalte D.H., Herrema H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020;11:571731. doi: 10.3389/fimmu.2020.571731 PMID: 33178196 PMCID: PMC7596417
 14. Pretorius L., Thomson G.J.A., Adams R.C.M., Nell T.A., Laubscher W.A., Pretorius E. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):141. doi: 10.1186/s12933-018-0783-z PMID: 30388964 PMCID: PMC6214175
 15. Klimontov V.V., Saik O.V., Korbut A.I. Glucose Variability: How Does It Work? *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7783. doi: 10.3390/ijms22157783 PMID: 34360550 PMCID: PMC8346105
 16. Lazzaroni M.G., Piantoni S., Masneri S., Garrafa E., Martini G., Tincani A., Andreoli L., Franceschini F. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021;46:100745. doi: 10.1016/j.blre.2020.100745 PMID: 32868115 PMCID: PMC7444609
 17. Amrani D.L. Regulation of fibrinogen biosynthesis: glucocorticoid and interleukin-6 control. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1990;1(4-5):443–446. PMID: 2133221
 18. Duan H.O., Simpson-Haidaris P.J. Cell type-specific differential induction of the human gamma-fibrinogen promoter by interleukin-6. *J Biol Chem*. 2006;281(18):12451–12457. doi: 10.1074/jbc.M600294200 PMID: 16524883
 19. Stirling D., Hannant W.A., Ludlam C.A. Transcriptional activation of the factor VIII gene in liver cell lines by interleukin-6. *Thromb Haemost*. 1998;79(1):74–78. PMID: 9459327
 20. Stouthard J.M., Levi M., Hack C.E., Veenhof C.H., Romijn H.A., Sauerwein H.P., van der Poll T. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost*. 1996;76(5):738–742. PMID: 8950783
 21. Alsharidah A.S. Diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a review of the literature on hemostatic changes in coagulation and thrombosis. *Blood Res*. 2022;57(2):101–105. doi: 10.5045/br.2022.2021204 PMID: 35620906 PMCID: PMC9242838
 22. Zheng N., Shi X., Chen X., Lv W. Associations Between Inflammatory Markers, Hemo-static Markers, and Microvascular Complications in 182 Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Lab Med*. 2015;46(3):214–220. doi: 10.1309/LMF8R2KSTOW3FLKD PMID: 26199261
 23. Berbudi A., Rahmadika N., Tjahjadi A.I., Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(5):442–449. doi: 10.2174/1573399815666191024085838 PMID: 31657690 PMCID: PMC7475801

24. Korkmaz P., Koçak H., Onbaşı K., Biçici P., Özmen A., Uyar C., Özatağ D.M. The Role of Serum Procalcitonin, Interleukin-6, and Fibrinogen Levels in Differential Diagnosis of Diabetic Foot Ulcer Infection. *J Diabetes Res.* 2018;2018:7104352. doi: 10.1155/2018/7104352 PMID: 29675434 PMCID: PMC5841040
25. Egede L.E., Hull B.J., Williams J.S. et al. (eds.). Infections Associated With Diabetes. *Diabetes in America. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US).* 2018;30.
26. Costantini E., Carlin M., Porta M., Brizzi M.F. Type 2 diabetes mellitus and sepsis: state of the art, certainties and missing evidence. *Acta Diabetol.* 2021;58(9):1139–1151. doi: 10.1007/s00592-021-01728-4 May 10. PMID: 33973089 PMCID: PMC8316173
27. Ma R.C.W., Holt R.I.G. COVID-19 and diabetes. *Diabet Med.* 2020;37(5):723–725. doi: 10.1111/dme.14300 PMID: 32242990 PMCID: PMC7228343
28. De Feo P., Gaisano M.G., Haymond M.W. Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans. *J Clin Invest.* 1991;88(3):833–40. doi: 10.1172/JCI115384 PMID: 1909352 PMCID: PMC295469
29. Bruttomesso D., Iori E., Kiwanuka E., Zanetti M., Pianta A., Vettore M., Tiengo A., Tessari P. Insulin infusion normalizes fasting and post-prandial albumin and fibrinogen synthesis in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2001;18(11):915–920. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00606.x PMID: 11703437
30. Tessari P., Kiwanuka E., Million R., Vettore M., Puricelli L., Zanetti M., Gucciardi A., Tosolini M., Cogo P., Carnielli V., Tiengo A., Barazzoni R. Albumin and fibrinogen synthesis and insulin effect in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria. *Diabetes Care.* 2006;29(2):323–328. doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-0226 PMID: 16443881
31. Wang K., Xu W., Zha B., Shi J., Wu G., Ding H. Fibrinogen to Albumin Ratio as an Independent Risk Factor for Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:4557–4567. doi: 10.2147/DMSO.S337986 PMID: 34815682 PMCID: PMC8605489
32. Chen X., Zhao J., You Y., Li Z., Chen S. The Ratio of Fibrinogen to Albumin is Related to the Occurrence of Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023;16:1859–1867. doi: 10.2147/DMSO.S407391 PMID: 37384130 PMCID: PMC10295541
33. Wang P., Yuan D., Zhang C., Zhu P., Jia S., Song Y., Tang X., Xu J., Li T., Zeng G., Zhao X., Yang Y., Xu B., Gao R., Yuan J. High fibrinogen-to-albumin ratio with type 2 diabetes mellitus is associated with poor prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention: 5-year findings from a large cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):46. doi: 10.1186/s12933-022-01477-w PMID: 35313877 PMCID: PMC8939137
34. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133–2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017 PMID: 30067154 PMCID: PMC6170977
35. Huising M.O. Paracrine regulation of insulin secretion. *Diabetologia.* 2020;63(10):2057–2063. doi: 10.1007/s00125-020-05213-5 PMID: 32894316 PMCID: PMC7968070
36. Titchenell P.M., Lazar M.A., Birnbaum M.J. Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(7):497–505. doi: 10.1016/j.tem.2017.03.003 PMID: 28416361 PMCID: PMC5477655
37. Santolero D., Titchenell P.M. Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7(2):447–456. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.10.016 PMID: 30739869 PMCID: PMC6369222
38. Kothegala L., Miranda C., Singh M., Krieger J.P., Gandasi N.R. Somatostatin Containing δ -Cell Number Is Reduced in Type-2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3449. doi: 10.3390/ijms24043449 PMID: 36834860 PMCID: PMC9959292

39. Pereira M.J., Thombare K., Sarsenbayeva A., Kamble P.G., Almby K., Lundqvist M., Eriksson J.W. Direct effects of glucagon on glucose uptake and lipolysis in human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;503:110696. doi: 10.1016/j.mce.2019.110696 PMID: 31891768
40. Vasileva A., Marx T., Beaudry J.L., Stern J.H. Glucagon receptor signaling at white adipose tissue does not regulate lipolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2022;323(4):E389–E401. doi: 10.1152/ajpendo.00078.2022 PMID: 36002172 PMCID: PMC9576180
41. Perry R.J., Zhang D., Guerra M.T., Brill A.L., Goedeke L., Nasiri A.R., Rabin-Court A., Wang Y., Peng L., Dufour S., Zhang Y., Zhang X.M., Butrico G.M., Toussaint K., Nozaki Y., Cline G.W., Petersen K.F., Nathanson M.H., Ehrlich B.E., Shulman G.I. Glucagon stimulates gluconeogenesis by INSP3R1-mediated hepatic lipolysis. *Nature.* 2020;579(7798):279–283. doi: 10.1038/s41586-020-2074-6 PMID: 32132708 PMCID: PMC7101062
42. Lemos F.O., Florentino R.M., Lima Filho A.C.M., Dos Santos M.L., Leite M.F. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in the liver: Expression and function. *World J Gastroenterol.* 2019;25(44):6483–6494. doi: 10.3748/wjg.v25.i44.6483 PMID: 31802829 PMCID: PMC6886013
43. Kim H. , Lee D.S., An T.H., Park H.J., Kim W.K., Bae K.H., Oh K.J. Metabolic Spectrum of Liver Failure in Type 2 Diabetes and Obesity: From NAFLD to NASH to HCC. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4495. doi: 10.3390/ijms22094495 PMID: 33925827 PMCID: PMC8123490
44. Muzica C.M., Sfarti C., Trifan A., Zenovia S., Cuciureanu T., Nastasa R., Huiban L., Cojocariu C., Singeap A.M., Girleanu I., Chiriac S., Stanciu C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2020;2020:6638306. doi: 10.1155/2020/6638306 PMID: 33425804 PMCID: PMC7781697
45. Robea M.A., Balmus I.M., Girleanu I., Huiban L., Muzica C., Ciobica A., Stanciu C., Cimpoesu C.D., Trifan A. Coagulation Dysfunctions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Oxidative Stress and Inflammation Relevance. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(9):1614. doi: 10.3390/medicina59091614 PMID: 37763733 PMCID: PMC10535217
46. Ramai D. , Facciorusso A., Vigandt E., Schaf B., Saadedeen W., Chauhan A., di Nunzio S., Shah A., Giacomelli L., Sacco R. Progressive Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cells.* 2021;10(12):3401. doi: 10.3390/cells10123401 PMID: 34943908 PMCID: PMC8699709
47. Pant A., Kopec A.K., Luyendyk J.P. Role of the blood coagulation cascade in hepatic fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;315(2):G171–G176. doi: 10.1152/ajpgi.00402.2017 PMID: 29723040 PMCID: PMC6139645
48. Ogresta D., Mrzljak A., Cigrovski Berkovic M., Bilic-Curcic I., Stojavljevic-Shapeski S., Virovic-Jukic L. Coagulation and Endothelial Dysfunction Associated with NAFLD: Current Status and Therapeutic Implications. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10(2):339–355. doi: 10.14218/JCTH.2021.00268 PMID: 35528987 PMCID: PMC9039716
49. Pradhan-Sundd T., Gudapati S., Kaminski T.W., Ragni M.V. Exploring the Complex Role of Coagulation Factor VIII in Chronic Liver Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;12(3):1061–1072. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.02.014 PMID: 33705963 PMCID: PMC8342958
50. Valenti L., Tripodi A., La Mura V., Pelusi S., Bianco C., Scalabrino E., Margarita S., Malvestiti F., Ronzoni L., Clerici M., D'Ambrosio R., Fraquelli M., Carpani R., Prati D., Peyvandi F. Clinical and genetic determinants of the fatty liver-coagulation balance in-terplay in individuals with metabolic dysfunction. *JHEP Rep.* 2022;4(12):100598. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100598 PMID: 36313186 PMCID: PMC9597122

51. Licata A., Zerbo M., Como S., Cammilleri M., Soresi M., Montalto G., Giannitrapani L. The Role of Vitamin Deficiency in Liver Disease: To Supplement or Not Supplement? *Nutrients*. 2021;13(11):4014. doi: 10.3390/nu13114014 PMID: 34836267 PMCID: PMC8620546
52. Quinn L., Sheh A., Ellis J.L., Smith D.E., Booth S.L., Fu X., Muthupalani S., Ge Z., Puglisi D.A., Wang T.C., Gonda T.A., Holcombe H., Fox J.G. Helicobacter pylori antibiotic eradication coupled with a chemically defined diet in INS-GAS mice triggers dysbiosis and vitamin K deficiency resulting in gastric hemorrhage. *Gut Microbes*. 2020;11(4):820–841. doi: 10.1080/19490976.2019.1710092 PMID: 31955643 PMCID: PMC7524293
53. Unalp-Arida A., Ruhl C.E. Increasing gallstone disease prevalence and associations with gallbladder and biliary tract mortality in the US. *Hepatology*. 2023;77(6):1882–1895. doi: 10.1097/HEP.0000000000000264 PMID: 36631004
54. Portincasa P., Bonfrate L., Wang D.Q., Frühbeck G., Garruti G., Di Ciaula A. Novel insights into the pathogenic impact of diabetes on the gastrointestinal tract. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(11):e13846. doi: 10.1111/eci.13846 PMID: 35904418
55. Gurung M., Li Z., You H., Rodrigues R., Jump D.B., Morgun A., Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051 PMID: 31901868 PMCID: PMC6948163
56. Guan M.C., Ouyang W., Liu S.Y., Sun L.Y., Chen W.Y., Tong X.M., Zhu H., Yang T. Alpha-fetoprotein, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein alone and in combination for early detection of hepatocellular carcinoma from nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2022;21(6):559–568. doi: 10.1016/j.hbpd.2022.05.003 PMID: 35643910
57. Ruszała M., Niebrzydowska M., Pilszyk A., Kimber-Trojnar Ż., Trojnar M., Leszczyńska-Gorzela B. Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11578. doi: 10.3390/ijms22111578 PMID: 34769010 PMCID: PMC8584125
58. Othman M., Pradhan A. Laboratory Testing of Hemostasis in Pregnancy: A Brief Overview. *Methods Mol Biol*. 2023;2663:111–125. doi: 10.1007/978-1-0716-3175-1_7 PMID: 37204707
59. Liu Y., Sun X., Tao J., Song B., Wu W., Li Y., Sun X., Lu D., Zhu D., Liu C., Cui J. Gestational diabetes mellitus is associated with antenatal hypercoagulability and hyperfibrinolysis: a case control study of Chinese women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(15):2995–2998. doi: 10.1080/14767058.2020.1818202 PMID: 32928010
60. Ozbasli E., Takmaz O., Karabuk E., Gungor M. Comparison of factor XII levels in gestational diabetes, fetal macrosomia, and healthy pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):752. doi: 10.1186/s12884-020-03455-0 PMID: 33267793 PMCID: PMC7709445

Информация об авторах / Information about the authors

Анастасия Сергеевна Якушкина
студентка, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: anastacia.yakushkina@gmail.com

Anastasiya S. Yakushkina
Student, Medical Institute, Ogarev
Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Андрей Валерьевич Сергачев

студент, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: nikklar196475@gmail.com

Andrey V. Sergachev

Student, Medical Institute, Ogarev
Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Дарья Геннадьевна Сардаева

соискатель кафедры факультетской
хирургии с курсами топографической
анатомии и оперативной хирургии,
урологии и детской хирургии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет имени
Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: sardaieva96@mail.ru

Darya G. Sardaeва

Applicant of the sub-department
of faculty surgery with courses
in topographic anatomy and operative
surgery, urology and pediatric surgery,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Илья Владимирович Камалихин

аспирант, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: ilyakama1993@yandex.ru

Ilya V. Kamalikhin

Postgraduate student, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Татьяна Ивановна Власова

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой нормальной
и патологической физиологии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: v.t.i@bk.ru

Tatyana I. Vlasova

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of normal and pathological physiology,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 20.02.2024

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 26.04.2024

Принята к публикации / Accepted 01.06.2024