

УДК 616.127-005.8 + 616.12-009.72]:616.151.5:616.379-008.64

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1130-1138](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1130-1138)

Козачишин Наталія Іванівна асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка,13, м. Київ, 01601, тел.: (096)158-25-78, <https://orcid.org/0000-0002-2185-8845>

Пленова Ольга Миколаївна кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка,13, м. Київ, 01601, тел.: (096) 500- 47-93, <https://orcid.org/0000-0003-2875-2514>

ВПЛИВ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА СТАН ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ТА ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМИ СИНДРОМАМИ

Анотація. У статті наведено результати дослідження тромбоцитарного гемостазу хворих з гострим (ГКС) та хронічним (ХКС) коронарними синдромами у яких була супутня патологія – цукровий діабет 2-го типу (ЦД). Обстежено 128 пацієнтів, які піддавались інтервенційним втручанням і мали коморбідні стани. Групу ХКС становили 67 пацієнтів, група ГКС –61. Серед досліджуваних у групі з ГКС ЦД 2 типу складав 21 пацієнт, а з ХКС – 17. Для порівняння у кожній групі були особи без супутнього ЦД. Середній вік пацієнтів з ГКС становив $61,6 \pm 9,8$, а з ХКС – $65,2 \pm 8$ відповідно, що не мало достовірної різниці ($p > 0,05$). Контрольна група становила 25 осіб співставних за віком ($62,7 \pm 6,5$). Метою роботи було проаналізувати агрегаційну активність тромбоцитів у пацієнтів з різними формами ішемічної хвороби серця та супутнім цукровим діабетом 2 типу перед проведенням коронарографії. Дослідження функціональної активності тромбоцитів проводили на апараті BIOA LA230-2 з програмним забезпеченням AGGR. В якості індукторів використовували аденозиндифосфат (АДФ), арахідонову кислоту (АК), колаген, адреналін та ристостоміцин. Статистичну обробку даних здійснювали у програмі MedStat v.5.2. та EZR v. 1.50. Використовували критерії Шапіро-Уїлка та Вілкоксона-Манна-Уїтні. Криву дожиття визначали за Kaplan-Meier у пацієнтів з цукровим діабетом. Достовірними вважалися дані при значенні $p < 0,05$. У пацієнтів, які мали супутній ЦД відзначався приріст спонтанної агрегації в групах: ГКС в 5,7 рази та ХКС 5,3 рази відносно контрольних значень ($p < 0,05$). З індукторами агрегації в групі ГКС з та без ЦД в однаковій мірі вдалось досягнути відмінностей між контрольними значенням ($p < 0,05$), але не у міжгруповому аналізі ($p > 0,05$). У групі з ХКС при дії індукторів АК,

адреналіну та колагену, значення відмінні від контрольних, були достовірні у пацієнтів без ЦД ($p < 0,01$) в той час як з ЦД тільки при дії АК ($p < 0,01$). У хворих на ІХС наявність супутнього цукрового діабету 2 типу нівелює різницю щодо ймовірності виникнення повторних тромботичних ускладнень упродовж річного періоду спостереження між групами хворих із хронічним та гострим коронарним синдромом.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2-го типу, тромбоцитарний гемостаз, інвазивна коронарографія, гострий інфаркт міокарда.

Kozachyshyn Nataliia Ivanivna Assistant Department of Propaedeutics of Internal Medicine №1, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd. Kyiv, 01601, tel.: (096)158-25-78, <https://orcid.org/0000-0002-2185-8845>

Plienova Olha Mykolaivna Candidate of Medical Sciences docent of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine №1, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd. Kyiv, 01601, tel.: (096) 500-47-93, <https://orcid.org/0000-0003-2875-2514>

THE INFLUENCE OF DIABETES ON THE STATUS OF PLATELET HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC CORONARY SYNDROMES

Abstract. The article presents the results of the study of platelet hemostasis in patients with acute (ACS) and chronic (CCS) coronary syndromes who had a concomitant pathology - type 2 diabetes mellitus (DM). 128 patients who underwent interventions and had comorbid conditions were examined. There were 67 patients in the CCS group, 61 in the ACS group. There were 21 patients with type 2 diabetes in the group with ACS, and 17 with CCS. For comparison, there were individuals without concomitant diabetes in each group. The average age of patients with ACS was 61.6 ± 9.8 , and with CCS – 65.2 ± 8 , respectively, which did not have a significant difference ($p > 0.05$). The control group consisted of 25 people of similar age (62.7 ± 6.5). The aim of the work was to analyze platelet aggregation activity in patients with various forms of coronary heart disease and concomitant type 2 diabetes before coronary angiography. Studies of the functional activity of platelets were carried out on a BIOLA LA230-2 device with AGGR software. Adenosine diphosphate (ADP), arachidonic acid (AA), collagen, adrenaline, and ristostomycin were used as inducers. Statistical data processing was carried out in the MedStat v.5.2 program. and EZR v. 1.50. We were used Shapiro-Wilk and Wilcoxon-Mann-Whitney tests. The survival curve was determined by Kaplan-Meier in patients with diabetes. Data were considered reliable when the value was $p < 0.05$. In patients who had concomitant diabetes, there was an increase in spontaneous aggregation in the

groups: ACS by 5.7 and CCS by 5.3 relative to control values ($p < 0.05$). With aggregation inducers in the group of ACS with and without DM, it was equally possible to achieve differences between the control values ($p < 0.05$), but not in the intergroup analysis ($p > 0.05$). In the group with CCS under the influence of AA inducers, adrenaline and collagen, the values different from the control were significant in patients without diabetes ($p < 0.01$), while with diabetes only under the influence of AA ($p < 0.01$). In patients with coronary heart disease, the presence of concomitant type 2 diabetes eliminates the difference in the probability of recurrent thrombotic complications during the one-year observation period between the groups of patients with chronic and acute coronary syndromes.

Keywords: ischemic heart disease, cardiovascular diseases, type 2 diabetes, platelet hemostasis, invasive coronary angiography, acute myocardial infarction.

Постановка проблеми. Пацієнти з діабетом мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) із проявами ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН), фібриляції передсердь та інсульту. Крім того, ЦД є основним фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок. Поєднання цукрового діабету з цими серцево-нирковими супутніми захворюваннями підвищує ризик ІХС не тільки окремо, але й серцево-судинних захворювань та смертності від усіх причин [1]. Незважаючи на це, пацієнти із супутніми захворюваннями часто піддаються інвазивній стратегії лікування, зокрема черезшкірному коронарному втручання. Порушення змін можна виявити, досліджуючи функціональний стан тромбоцитів можна на ранніх етапах та в динаміці спостереження.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Результати різних досліджень у пацієнтів з ЦД та високим серцево-судинним ризиком із застосуванням нових цукрознижуючих засобів, таких як інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2, глюкагоноподібного пептиду-1, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, значно розширили доступні терапевтичні можливості, що призвело до численних рекомендацій щодо лікування цієї популяції пацієнтів, заснованих на доказах. Цукровий діабет є добре встановленим фактором ризику ІХС, що є причиною 40–80% смертей у пацієнтів із ЦД 2 типу [2,3,4]. Клінічні симптоми ІХС у пацієнтів з ЦД часто менш виражені та нетипові за проявом. У дослідженні BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) у пацієнтів з ангіографічно підтвердженою ІХС і середньою тривалістю діабету 10,4 року типова стенокардія, ангінальний еквівалент або їх комбінація спостерігалися у 19%, 21% і 42% пацієнтів, тоді як 18% залишалися безсимптомними [5,6]. У 510 безсимптомних пацієнтів із цукровим діабетом без попереднього ССЗ комп'ютерна томографія (КТ) виявила кальцинати, що вказує на наявність

коронарного атеросклерозу у 46% пацієнтів [7]. Дані мета-аналізу п'яти рандомізованих клінічних випробувань із 3299 безсимптомними пацієнтами з діабетом показали, що неінвазивний скринінг ІХС значно зменшив частоту будь-яких серцевих подій на 27% (ВР 0,73; 95% ДІ 0,55–0,97; $P = 0,028$), зумовлене незначним зниженням нефатального ІМ (ОР 0,65; $P = 0,062$) і госпіталізації з приводу СН (ОР 0,61; $P = 0,1$) [8]. Вкрай важливо, окрім інструментальних методик, які часто використовують в інтервенційній кардіології, - коронарної ангіографії, оцінювати і лабораторні зміни параметрів у пацієнтів при ЦД. Пригнічення агрегаційного процесу, правильна антитромбоцитарна терапія, може сприяти зменшенню небажаних віддалених наслідків у майбутньому.

Мета – проаналізувати агрегаційну активність тромбоцитів у пацієнтів з ГКС та ХКС із супутнім цукровим діабетом 2 типу перед проведенням інтервенційних втручань.

Виклад основного матеріалу. Обстежено 128 пацієнтів. Групу ХКС становили 67 пацієнтів, група ГКС – 61. Середній вік пацієнтів з ГКС становив $61,6 \pm 9,8$, а з ХКС – $65,2 \pm 8$, що не мало достовірної різниці ($p > 0,05$). Серед обстежуваних ЦД 2 типу у групі з ГКС складав 21 пацієнт, а з ХКС – 17. Групу порівняння у кожній із досліджуваних складала особи, у яких не було супутніх станів, що могли б вплинути на стан тромбоцитарного гемостазу. Контрольна група становила 25 осіб співставних за віком ($62,7 \pm 6,5$).

Дослідження функціональної активності тромбоцитів проводили на апараті BIOILA LA230-2 з програмним забезпеченням AGGR. В якості індукторів використовували аденозиндифосфат (АДФ), арахідонову кислоту (АК), колаген, адреналін та ристостоміцин у дозах, що відповідали стандартам проведення досліджень, а методика заснована за О. Борном [9, 10]

Аналізуючи показники за кривою світлопропускання (таблиця 1), слід відмітити, що значення у пацієнтів з ГКС з та без ЦД були збільшенні за рівнем спонтанної агрегації, в порівнянні із контрольними значеннями ($p < 0,01$). Достовірною виявилась і міжгрупова відмінність ($p < 0,001$). З індукторами агрегації на фоні прийому антитромбоцитарної терапії значущою різницею в обох групах в порівнянні з контрольними параметрами набула ступінь АДФ, АК, колагену та адреналіну ($p < 0,01$). З ристоміцином вдалось досягти відмінностей тільки у пацієнтів без супутнього ЦД.

Таблиця 1

Показники кривої світлопропускання тромбоцитарного гемостазу
у пацієнтів з ГКС з та без ЦД (Me [25%; 75])

Показники		Гострий коронарний синдром		Група контролю	p
Крива світлопропускання		ЦД(+)	ЦД(-)		
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,34** [1,79; 4,73]	1,12 * [0,79; 1,91]	0,41 [0,20; 0,81]	p ₁ -p ₂ <0,001
	Швидкість %/хв	1,89** [1,76; 2,48]	1,71* [1,32; 2,93]	1,13 [0,87; 1,63]	p ₁ -p ₂ >0,05
	Час, хв	4,33** [4,24; 4,46]	3,57 [1,59; 4,35]	2,42 [0,20; 3,06]	p ₁ -p ₂ <0,05
АДФ-індукована	Ступінь, %	32,5** [9,9; 56,3]	21,4** [9,23; 73,8]	63,2 [58; 68,1]	p ₁ -p ₂ >0,05
	Швидкість %/хв	54 [29,5; 75,8]	52,1* [12,7; 74,7]	71,1 [58,8; 75,5]	p ₁ -p ₂ >0,05
	Час, хв	4,24 [2,10; 4,45]	1,05** [0,54; 3,53]	4,39 [4,13; 4,46]	p ₁ -p ₂ <0,05
АК-індукована	Ступінь, %	8,78** [3,40; 46,7]	6,07** [2,21; 28,9]	64,9 [57,5; 71,2]	p ₁ -p ₂ >0,05
	Швидкість %/хв	7,96** [5,80; 39,6]	6,72** [2,84; 29,4]	68,1 [52,6; 83,6]	p ₁ -p ₂ >0,05
	Час, хв	4,23 [3,24; 4,48]	3,50** [1,21; 4,40]	4,48 [4,26; 4,54]	p ₁ -p ₂ >0,05
Адреналін-індукована	Ступінь, %	29,4** [17,3; 38,2]	13,9** [6,93; 34,02]	59,9 [48,3; 64,4]	p ₁ -p ₂ <0,05
	Швидкість %/хв	20,5** [13,1; 28,4]	13,6** [7,11; 29,2]	36 [29,6; 45,5]	p ₁ -p ₂ >0,05
	Час, хв	4,53 [4,49; 4,56]	4,39* [4,29; 4,56]	4,55 [4,49; 4,58]	p ₁ -p ₂ >0,05
Колаген-індукована	Ступінь, %	10,7** [5,45; 42,1]	4,05** [1,22; 23,7]	69,8 [64,4; 73,5]	p ₁ -p ₂ >0,05
	Швидкість %/хв	11,3** [3,96; 46,3]	6,13** [1,75; 23,4]	79,5 [71,7; 87,1]	p ₁ -p ₂ >0,05
	Час, хв	4,43 [3,21; 4,50]	4,47 [2,23; 4,56]	4,47 [4,37; 4,53]	p ₁ -p ₂ >0,05
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	46 [25,3; 66,5]	17,1** [3,0; 71,6]	65,7 [59,4; 75,3]	p ₁ -p ₂ >0,05
	Швидкість %/хв	36,5 [20,7; 70,2]	15,4** [5,48; 65,4]	58,3 [47,8; 72,6]	p ₁ -p ₂ >0,05
	Час, хв	4,16 [3,04; 4,39]	3,31** [1,54; 4,38]	4,41 [4,18; 4,47]	p ₁ -p ₂ >0,05

Примітки:

1. p₁-p₂ – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи

2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю *p<0,05; **p<0,01

У проведенні аналізу функціональної активності тромбоцитів за кривою світлопропускання (таблиця 2), виявлено статистично значиму різницю

спонтанної агрегації в порівнянні із контрольними параметрами ($p < 0,05$). Між групами хворих відмінності також були достовірними ($p < 0,05$). При дії індукторів АК, адреналіну та колагену, достовірними залишались значення у пацієнтів без супутнього ЦД ($p < 0,01$). У хворих з ЦД різниці вдалось досягнути тільки з АК ($p < 0,01$).

Таблиця 2

Показники кривої світлопропускання тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ХКС з та без ЦД (Me [25%; 75])

Показники		Хронічний коронарний синдром		Група контролю	p
Крива світлопропускання		ЦД (+)	ЦД (-)		
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,16** [1,15; 5,78]	1,08 * [0,82; 1,41]	0,41 [0,20; 0,81]	$p_1-p_2 < 0,05$
	Швидкість %/хв	2,40** [1,71; 4,13]	1,49 [0,88; 1,84]	1,13 [0,87; 1,63]	$p_1-p_2 < 0,05$
	Час, хв	4,43** [3,38; 4,54]	4,06 [3,25; 4,24]	2,42 [0,20; 3,06]	$p_1-p_2 > 0,05$
АДФ-індукована	Ступінь, %	55 [30,8; 72,6]	56,05 [26,8; 71,9]	63,2 [58; 68,1]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	59,5 [33; 84,6]	63,5 [43,45; 72,6]	71,1 [58,8; 75,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,43 [2,16; 4,51]	4,21 [2,13; 4,48]	4,39 [4,13; 4,46]	$p_1-p_2 > 0,05$
АК-індукована	Ступінь, %	12,4** [7,77; 55,6]	13,6** [2,07; 57,4]	64,9 [57,5; 71,2]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	37,1 [15,8; 91,4]	13,4* [3,1; 84,9]	68,1 [52,6; 83,6]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,30 [4,05; 4,55]	4,05 [0,17; 4,48]	4,48 [4,26; 4,54]	$p_1-p_2 > 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, %	40,4* [15,5; 61,8]	27,3** [10,04; 51,5]	59,9 [48,3; 64,4]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	33,3 [14,3; 43,8]	15,35** [8,65; 33,5]	36 [29,6; 45,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,55 [4,51; 4,56]	4,41** [4,20; 4,52]	4,55 [4,49; 4,58]	$p_1-p_2 < 0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, %	32,1 [11,5; 74,5]	18,85** [4,17; 67,4]	69,8 [64,4; 73,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	39,2** [10,3; 64,9]	14,3** [4,28; 64,5]	79,5 [71,7; 87,1]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,51 [4,32; 4,55]	4,46 [4,03; 4,57]	4,47 [4,37; 4,53]	$p_1-p_2 > 0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	63,1 [31,7; 71,3]	60,35 [21,3; 77,45]	65,7 [59,4; 75,3]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	45,4 [26,7; 68]	56,15 [12,6; 78,3]	58,3 [47,8; 72,6]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,39 [2,09; 4,57]	3,34 [3,33; 4,53]	4,41 [4,18; 4,47]	$p_1-p_2 > 0,05$

Примітки:

1. p_1-p_2 – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Одним із завдань нашого дослідження було з'ясування ймовірності розвитку тромботичних ускладнень в групах хворих із гострим та хронічним коронарними синдромами на фоні цукрового діабету 2 типу. Спостереження проводилось упродовж 1 року з аналізом розвитку нових епізодів гострого коронарного синдрому, тромбоемболії легеневої артерії, тромбозу вен нижніх кінцівок, гострого порушення мозкового кровообігу на етапі 3, 6 місяців та 1 рік після черезшкірного коронарного втручання. У цей період всі хворі продовжували отримувати антитромбоцитарне лікування відповідно до існуючих рекомендацій. За визначений часовий інтервал спостереження тромботичні ускладнення виникли у 36 пацієнтів групи хронічного коронарного синдрому та 40 пацієнтів групи гострого коронарного синдрому, що становило 53,7% та 65,5%, відповідно вихідної кількості обстежуваних. Аналіз кривих Каплана-Мейера щодо виживання без вище вказаних ускладнень свідчив про відсутність різниці (median survival 95% CI p.value 0.761) між досліджуваними групами хворих (рис. 1). Таким чином, наявність цукрового діабету нівелювала відмінності між хворими із гострим та хронічним коронарними синдромами щодо ймовірності виникнення повторних тромботичних ускладнень упродовж річного спостереження.

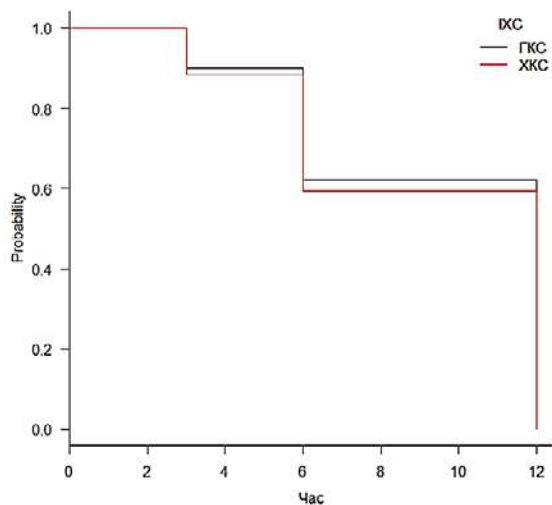


Рис. 1 Прогноз виживаності без тромботичних ускладнень в динаміці річного спостереження хворих на ІХС із супутнім цукровим діабетом 2-го типу

Висновки:

1. У пацієнтів, які мали супутній ЦД відзначався приріст спонтанної агрегації в групах: ГКС в 5,7 рази та ХКС 5,3 рази відносно контрольних значень ($p < 0,05$).

2. З індукторами агрегації в групі ГКС з та без ЦД в однаковій мірі вдалось досягнути відмінностей між контрольними значенням ($p < 0,05$), але не у міжгруповому аналізі ($p > 0,05$).

3. У групі з ХКС при дії індукторів АК, адреналіну та колагену, значення відмінні від контрольних, були достовірні у пацієнтів без ЦД ($p < 0,01$) в той час як з ЦД тільки при дії АК ($p < 0,01$).

4. У хворих на ІХС наявність супутнього цукрового діабету 2 типу нівелює різницю щодо ймовірності виникнення повторних тромботичних ускладнень упродовж річного періоду спостереження між групами хворих із хронічним та гострим коронарним синдромом.

Література:

1. Nikolaus Marx, Massimo Federici, Katharina Schütt, Dirk Müller-Wieland, Ramzi A Ajjan, Manuel J Antunes, Ruxandra M Christodorescu, Carolyn Crawford, Emanuele Di Angelantonio, Björn Eliasson, Christine Espinola-Klein, Laurent Fauchier, Martin Halle, William G Herrington, Alexandra Kautzky-Willer, Ekaterini Lambrinou, Maciej Lesiak, Maddalena Lettino, Darren K McGuire, Wilfried Mullens, Bianca Rocca, Naveed Sattar, ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 4043–4140, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
2. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>
3. Magliano DJ, Chen L, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, Salim A, et al. Trends in all-cause mortality among people with diagnosed diabetes in high-income settings: a multicountry analysis of aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:112–119. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00327-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00327-2)
4. Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, Bhatt DL, Ohman EM, Röther J, et al. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am J Cardiol* 2010;105:667–671. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.048>
5. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796>
6. Krishnaswami A, Hardison R, Nesto RW, Sobel B, BARI 2D Investigators. Presentation in patients with angiographically documented coronary artery disease and type II diabetes mellitus (from the BARI 2D Clinical Trial). *Am J Cardiol* 2012;109:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.004>
7. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–721. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi808>
8. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Gräni C, Messerli M, et al. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:838–846. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey014>
9. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, Tibold A, Toth K. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 18; 18(8):1803. doi: 10.3390/ijms18081803.
10. Born GV. Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal. *Nature.* 1962 Jun 9;194:927-929. <https://doi.org/10.1038/194927b0>

References:

1. Nikolaus Marx, Massimo Federici, Katharina Schütt, Dirk Müller-Wieland, Ramzi A Ajjan, Manuel J Antunes, Ruxandra M Christodorescu, Carolyn Crawford, Emanuele Di Angelantonio, Björn Eliasson, Christine Espinola-Klein, Laurent Fauchier, Martin Halle, William G Herrington, Alexandra Kautzky-Willer, Ekaterini Lambrinou, Maciej Lesiak, Maddalena Lettino, Darren K McGuire, Wilfried Mullens, Bianca Rocca, Naveed Sattar, ESC Scientific Document Group , 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 4043–4140, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192> [in English]
2. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664> [in English]
3. Magliano DJ, Chen L, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, Salim A, et al. Trends in all-cause mortality among people with diagnosed diabetes in high-income settings: a multicountry analysis of aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:112–119. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00327-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00327-2) [in English]
4. Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, Bhatt DL, Ohman EM, Röther J, et al. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am J Cardiol* 2010;105:667–671. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.048> [in English]
5. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796> [in English]
6. Krishnaswami A, Hardison R, Nesto RW, Sobel B, BARI 2D Investigators. Presentation in patients with angiographically documented coronary artery disease and type II diabetes mellitus (from the BARI 2D Clinical Trial). *Am J Cardiol* 2012;109:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.004> [in English]
7. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–721. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi808> [in English]
8. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Gräni C, Messerli M, et al. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:838–846. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey014> [in English]
9. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, Tibold A, Toth K. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 18; 18(8):1803. doi:10.3390/ijms18081803 [in English]
10. Born GV. Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal. *Nature*.1962 Jun 9;194:927-929. <https://doi.org/10.1038/194927b0> [in English]