

Venóznny tromboembolizmus u pacientov s diabetes mellitus

Venous thromboembolism in diabetic patients

Lucia Stančiaková¹, Miroslava Dobrotová¹, Pavol Holly¹, Tomáš Bolek², Matej Samoš², Peter Galajda², Marián Mokáň², Peter Kubisz¹, Ján Staško¹

¹Národné centrum hemostázy a trombózy, KHaT JLF UK a UNM, Martin

²I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ MUDr. Lucia Stančiaková, PhD. | stanciakova2@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie 17. 4. 2021

Prijaté po recenzii 5. 5. 2021

Abstrakt

Kardiovaskulárne ochorenia sú vedúcou príčinou mortality u pacientov s diabetes mellitus (DM) 2. typu. DM je jedným z rizikových faktorov vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE). DM je známym rizikovým faktorom ischemickej choroby srdca vyplývajúcej z aterosklerózy, ale jeho úloha v etiopatogenéze VTE nebola doposiaľ celkom upresnená. Veľa odhadov z predchádzajúcich štúdií totiž nezohľadnilo potenciálny skresľujúci účinok obezity. Keďže klinické prejavy a diagnostika oboch chorobných stavov sú veľmi dobre známe, budeme sa v článku venovať predovšetkým etiopatogenéze a prevenciou tejto život ohrozujúcej komplikácie DM. Zároveň pripájame kapitolu o VTE pri DM a CoronaVirus Disease 19 (COVID-19).

Kľúčové slová: diabetes mellitus – etiopatogenéza – venóznny tromboembolizmus

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in patients with diabetes mellitus (DM) type 2. DM is one of the risk factors of the development of venous thromboembolism (VTE). DM is well-known risk factor of ischemic heart disease associated with atherosclerosis, but its role in the etiopathogenesis of VTE has not been fully clarified. Many estimates from previous studies did not take into account potentially confounding effect of obesity. As the clinical manifestations and diagnostics of both clinical states are described elsewhere, in this article, we will focus predominantly on etiopathogenesis and prevention of this life-threatening complication of DM. Simultaneously, we add the chapter about VTE in DM and CoronaVirus Disease 19 (COVID-19).

Key words: diabetes mellitus – etiopathogenesis – venous thromboembolism

Úvod

V posledných desaťročiach bola rastúca prevalencia diabetes mellitus (DM) potvrdená v takmer všetkých regiónoch sveta. Nárast počtu prípadov DM alebo s dlhším trvaním tejto diagnózy zvyšuje pravdepodobnosť poškodenia ostatných orgánov, najmä v rámci dôsledkov pre diabetes-špecifických komplikácií, akými sú obličkové zlyhanie a periférne artériové ochorenie. Epidemiológia ostatných klinických stavov často asociovaných s DM vrátane kardiovaskulárnych ochorení (KVO) môže tiež meniť kvalitu života a v neposlednom rade aj požiadavky na zdravotnícky systém [1].

Epidemiológia VTE pri DM

Podľa Medzinárodnej federácie pre diabetes (The International Diabetes Federation – IDF), v súčasnosti žije

352 miliónov dospelých jedincov s porušenou glukózovou toleranciou, u ktorých existuje riziko rozvoja DM v budúcnosti. V roku 2017 sa odhadovalo, že na svete je 425 miliónov ľudí vo veku 20–79 rokov s DM, a odhaduje sa, že toto číslo sa do roku 2045 zvýši na 629 miliónov [2]. DM 2. typu (DM2T) je najčastejšia forma DM, ktorá predstavuje približne 90–95 % všetkých prípadov [3].

Presný počet pacientov s VTE nie je známy, no predpokladá sa, že každý rok by mohlo byť v Spojených štátoch amerických postihnutých až 900 000 ľudí (1–2/1 000 prípadov) [4]. Odhaduje sa, že u pacientov s DM sa riziko VTE zvyšuje 1,4-krát [5]. 80 % pacientov s DM zomrie v dôsledku trombózy. 75 % z týchto úmrtí sa pripisuje kardiovaskulárnym komplikáciám a zvyšok vzniká v dôsledku cerebrovaskulárnych príhod a periférnych vas-

kulárných komplikácií [6]. DM 1. typu (DM1T) je spájaný s 2- až 10-násobne vyššou mortalitou a rizikom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení [7]. Najvyššie riziko VTE je u týchto pacientov vo veku 29–40 rokov [8].

Etiopatogenéza VTE pri DM

DM je systémové, chronické ochorenie charakterizované prolongovanou eleváciou glykémie, čo spôsobuje abnormálnu absorpciu glukózy endotelovými bunkami vystielajúcimi krvné cievy. Po určitom čase na základe tejto skutočnosti dochádza k permanentnému poškodeniu krvných ciev s následnou endotelovou dysfunkciou, porušenou aktiváciou trombocytov a hyperkoagulabilitou, čo vedie k zvýšenému riziku vzniku trombozy [9].

Niektorým štúdiám sa však nepodarilo nájsť asociáciu medzi pľúcnou embóliou alebo VTE a DM. Táto situácia však mohla nastať v dôsledku toho, že osoby s DM sú často hospitalizované z dôvodu rozsiahleho chirurgického výkonu, akútnej komplikácie zdravotného stavu, alebo sú odkázané na domácu ošetrovateľskú starostlivosť, respektíve chronické rehabilitačné zariadenie s obmedzenou pohyblivosťou, pričom všetky tieto vplyvy sú zároveň rizikovými faktormi VTE. Diabetes môže byť komplikovaný mikrovaskulárnou okluzívnou chorobou, ktorá sa prejavuje ako diabetická retinopatia, nefropatia alebo neuropatia. Avšak predpokladá sa, že rovnaký proces, ktorý spôsobuje takéto artériové cievné poškodenie, vedie aj k vzniku VTE pri DM [5]. Tradičné rizikové faktory aterosklerózy (obezita, DM, artériová hypertenzia, hypercholesterolémia a hypertriglyceridémia) by totiž mohli mať pozitívnu koreláciu aj vo vzťahu voči riziku

vzniku VTE [10]. Potvrdilo sa tiež, že diabetes zvyšuje riziko hlbokoj venóznej trombozy (HVT) u pacientov po náhrade kolenného kĺbu [11].

Endotelová dysfunkcia

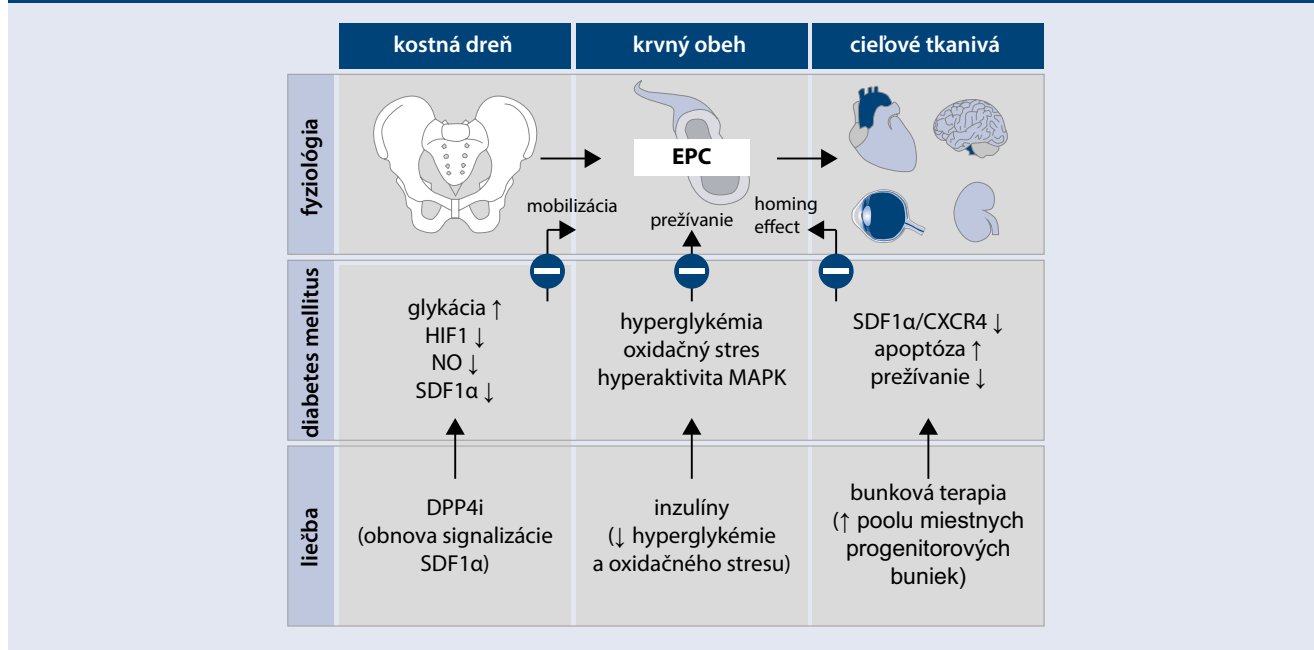
Pomerne rozsiahle údaje z dostupnej literatúry poukazujú na včasný vznik endotelovej dysfunkcie pri DM1T kvôli hyperglykémii indukovanému oxidačnému stresu. Tento činiteľ má vplyv aj na hladkú svalovinu ciev. Pri DM2T je riziko vzniku kardiovaskulárnych (KV) komplikácií 2- až 4-krát vyššie.

Endotelové bunky poskytujú za fyziologických okolností fyzikálnu bariéru medzi cievnou stenou a lumenom cievy a produkujú mediátory, ktoré regulujú agregáciu trombocytov, procesy koagulácie, fibrinolýzy a tonusu ciev. Tieto mediátory môžu sprostredkovať vazokonstrikciu (endotelín 1 a tromboxan A2) aj vazodilatáciu (oxid dusnatý – NO, prostacyklín a hyperpolarizujúci faktor odvodený od endotelu). U pacientov s DM je endotelová dysfunkcia typickým prejavom a vedie k poruche produkcie a aktivity NO. Endotelium má len obmedzené možnosti samoobnovy a je tvorené bunkami s nízkym proliferatívnym potenciálom. To je dôvodom, prečo je proces obnovy endotelových buniek sprevádzaný endotelovými progenitorovými bunkami – EPCs (schéma 1) [12].

Porušená aktivácia trombocytov

Diabetickú trombocytopatiu charakterizuje zvýšená aktivita trombocytov, ktorá môže byť prejavom dysfunkcie megakaryocyto-trombocytového systému, alebo ako dôsledok komplikácií DM, akými sú chronická hyperglyk-

Schéma 1 | Schematická biologická úloha endotelových progenitorových buniek (EPC) pri DM a potenciálne dostupné liečebné možnosti úpravy ich cirkulujúcej koncentrácie. Upravené podľa [12]



CXCR4 – chemokínový receptor typu 4 DPP4-inhibítory – inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 EPC – endotelové progenitorové bunky HIF1α – hypoxiou indukibilný faktor 1alfa MAPK – mitogénmi aktivovaná proteínkináza NO – oxid dusnatý SDF1α – faktor odvodený od stromálnych buniek 1alfa

émia a diabetická endotelopatia. Zároveň sa pri DM potvrdila zvýšená hladina markerov aktivácie trombocytov – koncentrácia doštičkového faktora 4 (PF4) a B-tromboglobulínu (BTG). V praxi môžeme okrem hodnotenia hladín PF4 a BTG enzymoimunoanalýzou (EIA) posúdiť funkčný stav trombocytov pomocou stanovenia stredného objemu trombocytov (MPV), solubilného P-selektínu (CD62P), glykoproteínu V (GPV) a tromboxanu B2 (TXB2), ktorý vzniká z tromboxanu A2 (TXA2). Nevyhnutnou podmienkou je však čo najšetrnejší odber krvi s minimalizáciou traumatického vpichu a rýchly transport do laboratória na ďalšie spracovanie.

Pri oboch typoch DM tiež existuje zvýšená agregabilita trombocytov po rôznych induktoroch, akými sú trombín, kolagén, adenosín difosfát (ADP), adrenalin alebo kyselina arachidónová. U pacientov s DM1T sa v súvislosti s hyperglykémiou potvrdila zvýšená produkcia TXA2 a agregabilita trombocytov po ADP a trombíne. Podporná liečba inzulínom so zlepšením kompenzácie DM1T znižuje hladiny P-selektínu, TXB2 a upravuje hyperagregabilitu trombocytov. Pri obezite a DM2T sa však znižuje citlivosť na antiagregačný účinok inzulínu (schéma 2) [13,14].

Hyperkoagulabilita

Pri hyperkoagulačných protrombotických stavoch vrátane DM dochádza k zvýšeniu regulovanej trombinogenézy v korelácii s aktiváciou cievného systému, na ktorej sa podieľajú aj proteázy koagulačnej kaskády. U pacientov s DM sa potvrdili rôzne prejavy aktivácie koagulačnej kaskády – zvýšená expresia tkanivového faktora (TF) na monocytoch, solubilného TF, zvýšená aktivita koagulačného faktora VII (FVII), VIII, XI, XII, kalikreínu, von Willebrandovho faktora, fibrinogénu, ako aj markerov aktivácie koagulácie a fibrinolýzy (fragmentov protrombínu F1+2, komplexov trombín-antitrombín (TAT), fibrinopeptidu A, komplexov inhibítora cesty tkanivového faktora a aktivovaného koagulačného faktora X (TFPI/FXa), fibrínových monomérov, fibrínových degradačných produktov a D-dimérov, ako aj plazmín/antiplazmínových

komplexov) [6,13]. Na druhej strane je pri DM znížená aktivita antikoagulačného proteínu C (PC) a fibrinolytického systému, ktorý je v dôsledku vzostupu koncentrácie inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1) rovnako znížený (schéma 3) [6].

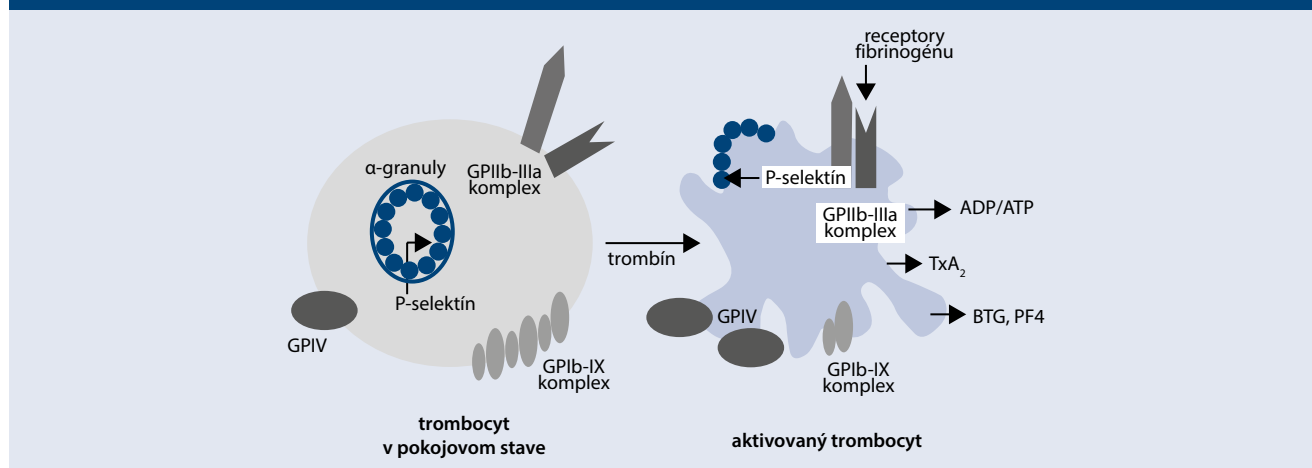
Výsledky viacerých štúdií predpokladajú, že DM a hlavne diabetická ketoacidóza predstavujú protrombotický stav asociovaný so zníženou aktivitou proteínu C a voľnej formy proteínu S. Ketoacidóza tak narúša stabilitu endotelových buniek. Ketoacidóza zvyšuje tiež počet trombocytov a skracuje aktivovaný parciálny trombotický čas (aPTT), čím prispieva k protrombotickému stavu pacientov s DM. V neposlednom rade ťažká dehydratácia vznikajúca pri diabeticko ketoacidóze môže prispievať k zvýšenej rigidite erytrocytov a hyperviskozite krvi [15].

Manažment VTE pri DM

Pacienti s DM a VTE majú byť podľa dostupných odporúčaní liečení rovnako ako pacienti s VTE bez tejto metabolickej poruchy [16]. Štandardné metódy liečby VTE používané podľa dostupnej literatúry pri DM sú antagonizmy vitamínu K, inhibítory koagulačného faktora X – nefrakcionovaný heparín (UFH) a heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), fondaparinux, priame perorálne antikoagulanty (DOAK) a priamy trombínový inhibítor bivalirudín [17]. Bolo napr. dokázané, že rivaroxaban by mohol byť špecificky účinný v prevencii HVT po endoprotéze bedrového kĺbu u starších pacientov s DM a fraktúrou krčka femuru [18]. Dokázalo sa tiež, že pacienti hospitalizovaní kvôli DM asociovanému s hyperosmolaritou, majú zvýšené riziko vzniku VTE počas pobytu v nemocnici aj počas 3 mesiacov po prepustení. Preto by sa malo zväziť predĺženie trombo-profylaxie u takýchto pacientov [19].

Avšak práve na úrovni DM existujú určité opatrenia, ktoré by mohli prispieť k zlepšeniu možnosti prevencie tohto život ohrozujúceho stavu u pacientov s DM. Inzulínová rezistencia prispieva veľkou mierou k rozvoju KV-komplikácií u pacientov s metabolickým syndrómom

Schéma 2 | Markery dysfunkcie trombocytov pri DM. Upravené podľa [14]



ADP – adenosín difosfát ATP – adenosín trisfosfát BTG – B-tromboglobulín GPIb/IX – komplex glykoproteínov Ib/IX GPIIb/IIIa – komplex glykoproteínov IIb/IIIa GPIV – glykoproteín IV PF4 – doštičkový faktor 4 TXA₂ – tromboxan A₂

a DM2T. Preto liečba inzulínovými senzitizermi ako napr. metformínom môže prispieť k zlepšeniu endotelovej funkcie a hyperaktivity trombocytov [20]. Ďalším dôležitým cieľom prevencie alebo aj liečby trombózy pri DM by mohol byť glukózový transportér 3 (GLUT3). Pri pokusoch na myšiach došlo pri jeho aplikácii k redukcii výskytu trombózy o 22 % [21]. U oboch liečiv sa však zatiaľ podarilo dokázať viac menej dominantný efekt v prevencii artériovej trombózy.

DM, VTE a COVID-19

V súčasnosti jedno z najviac medializovaných a život najohrozujúcejších infekčných ochorení – CoronaVirus Disease 19 (COVID-19), zapríčinené vírusom ťažkého akútneho respiračného syndrómu 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, SARS-CoV-2) sa prejavuje hyperkoagulabilitou, pulmonálnou intravaskulárnou koaguláciou, mikroangiopatiou a VTE alebo artériovou trombózou. Pritom predisponujúcimi rizikovými faktormi ťažkého priebehu je mužské pohlavie, KV-komorbidity, nesprávne kontrolovaný DM alebo artériová hypertenzia, obezita a pokročilý vek [22].

DM je častá komorbidita, rizikový faktor a nezávislý prognostický faktor pri COVID-19. Horšia prognóza u pacientov s DM a COVID-19 sa pripisuje faktu, že zápal pľúc sa vyvíja v priebehu viacerých klinických štádií, v tomto prípade s vyššou rezistenciou na liečbu, potrebou oxigenoterapie a umelej pľúcnej ventilácie s nevyhnutnosťou hospitalizáciou na jednotke intenzívnej starostlivosti. DM a aj hyperglykémia nalačno sú nezávislé prediktory úmrtia a pacienti s obezitou a glukózovou intoleranciou sú riziková pre ťažšiu formu COVID-19 a úmrtie. Navyše, často bola u pacientov s COVID-19 pozorovaná ketoacidóza.

Naopak, COVID-19 tiež môže vyvolať vznik nových prípadov DM, keďže podporuje vznik inzulínovej rezistencie alebo priamo vplyva na aktivitu Langerhansových

vých ostrovčekov pankreasu. Enzým konvertujúci angiotenzín 2 by mohol byť terapeutickým cieľom na zlepšenie mikrocirkulácie v ostrovoch, keďže sa zároveň tvorí v B-bunkách pankreasu. Z vyššie uvedených dôvodov by sa mal ďalší výskum zamerať na udržiavanie glukózovej homeostázy. Predpokladá sa totiž, že liečba určitými hypoglykemizujúcimi liekmi by mohla zmierňovať klinické prejavy ochorenia [23].

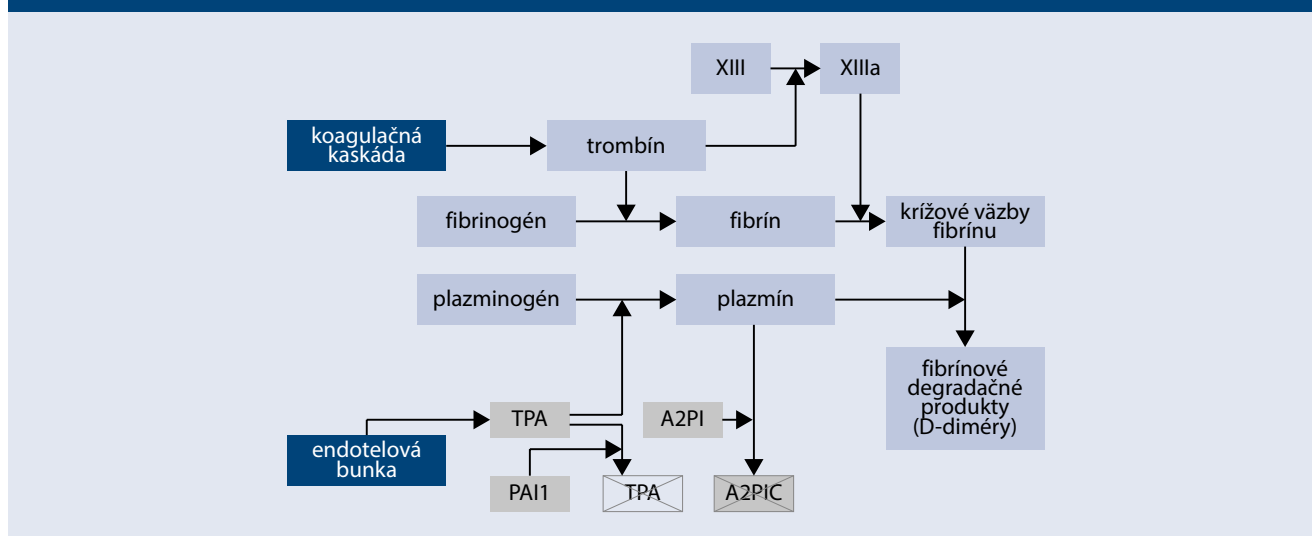
Hoci presný vzťah medzi DM a COVID-19-indukovanými závažnými komplikáciami je stále nejasný, podľa dostupných údajov sa medzi markery týchto komplikácií považujú interleukín (IL) 1, IL6, C-reaktívny proteín a D-diméry [24].

U pacientov s vaskulárnym ochorením alebo rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych chorôb, ktorí sú liečení v domácom prostredí, sa odporúča hodnotenie rizika vzniku VTE a u vysokorizikových osôb trombotopofylaxia s použitím rivaroxabanu, betrixabanu alebo LMWH. U pacientov s vaskulárnym ochorením alebo rizikovými faktormi vzniku KVO hospitalizovaných pre COVID-19 je odporúčaná rutinná trombotopofylaxia s intermediárnymi dávkami LMWH prispôbenými podľa hmotnosti pacienta, pokiaľ takýto postup nie je kontraindikovaný. LMWH je považovaný za liek voľby a mal by byť preferovaný pred UFH alebo DOAK v prípade liečby VTE alebo hyperkoagulabilného stavu. Odborná skupina tiež odporúča monitoring koncentrácie D-dimérov za účelom optimalizácie antitrombotickej liečby a hodnotenie rizika rozvoja VTE pred prepustením z nemocnice používaním IMPROVE-D-dimer skóre. Po prepustení tiež navrhuje prolongovanú trombotopofylaxiu s rivaroxabanom, betrixabanom alebo LMWH [22].

Záver

Napriek častému výskytu DM je výskum tohto ochorenia stále veľmi významný, lebo umožňuje hľadať čo najúčinnejšie a zároveň bezpečné lieky zasahujúce do meta-

Schéma 3 | Hyperkoagulačný stav pri DM. Upravené podľa [6]



XIII – koagulačný faktor XIII XIIIa – aktivovaný koagulačný faktor XIII A2PI – alfa2-antiplazmín A2PIC – C-terminálny koniec alfa2-antiplazmínu PAI-1 – inhibítor aktivátora plazminogénu 1 TPA – tkanivový plazminogénový aktivátor

bolických procesov organizmu s cieľom jeho dobrej kompenzácie a minimalizácie vzniku kardiovaskulárnych ochorení vrátane rozvoja VTE. V manažmente VTE pri DM má nezastupiteľné miesto aj medziodborová spolupráca hematológa s ďalšími špecialistami (internistom, anesteziológom, cievny chirurgom a inými), a v neposlednom rade i s praktickým lekárom.

Autori by sa chceli poďakovať podpore projektov Vedeckej grantovej agentúry (Vega) 1/0549/19, Vega 1/0168/16 a Agentúry na podporu výskumu a vývoja (APVV) APVV-16-0020.

Literatúra

- Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 2019; 62(1): 3–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>>.
- Aynalem SB, Zeleke AJ. Prevalence of Diabetes Mellitus and Its Risk Factors among Individuals Aged 15 Years and Above in Mizan-Aman Town, Southwest Ethiopia, 2016: A Cross Sectional Study. *Int J Endocrinol.* 2018; 2018: 9317987. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2018/9317987>>.
- 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>>.
- Data and Statistics on Venous Thromboembolism. In: Centers for Disease Control and Prevention. Dostupné z WWW: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/data.html>>. [28–04–2021].
- Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA et al. Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based Case-Control Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(9): 1399–1405. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.189290>>.
- Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001; 15(1): 44–54. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s1056-8727\(00\)00132-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1056-8727(00)00132-x)>.
- Lespagnol E, Dauchet L, Pawlak-Chaouch M et al. Early Endothelial Dysfunction in Type 1 Diabetes Is Accompanied by an Impairment of Vascular Smooth Muscle Function: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00203>>.
- Peng YH, Lin YS, Chen CH et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of venous thromboembolism: A retrospective population-based cohort study. *PLoS One* 2020; 15(1): e0226997. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0226997>>.
- Leonard J, Caputo LM, Carrick MM et al. Does diabetes type increase the odds of venous thromboembolism following traumatic injury? *Trauma Surg Acute Care Open* 2016; 1(1): e000003. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/tsaco-2016-000003>>.
- Mi Y, Yan S, Lu Y et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis. A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(32): e4495. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004495>>.
- Yang G, Meng F, Liu Y et al. Diabetes mellitus and risk of deep vein thrombosis after total knee replacement: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(6): 9086–9092.
- Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes. The role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 2): S285-S290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-s239>>.
- Galajda P, Mokáň M. Poruchy hemostázy pri diabetes mellitus. *Osveta: Martin* 2001. ISBN-13: 978–80–88866–18–3. ISBN-10: 80–88866–18–9.
- Vinik AI, Erbas T, Park TS et al. Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1476–1485. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1476>>.
- Scordi-Bello I, Kirsch D, Hammers J. Fatal Pulmonary Thromboembolism in Patients with Diabetic Ketoacidosis: A Seven-Case Series and Review of the Literature. *Acad Forensic Pathol* 2016; 6(2): 198–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.23907/2016.022>>.
- Kearon C, Akl EA, Ornella J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149(2): 315–352. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>>.
- Pechlivani N, Ajjan RA. Thrombosis and Vascular Inflammation in Diabetes: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2018.00001>>.
- Zhang YM, Jiang X, Sun YS. Effect of rivaroxaban on preventing deep vein thrombosis in aged diabetics with femoral neck fractures after hip replacement. *Biosci Rep* 2017; 37(3): BSR20170289. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1042/BSR20170289>>.
- Keenan CR, Murin S, White RH. High risk for venous thromboembolism in diabetics with hyperosmolar state: comparison with other acute medical illnesses. *J Thromb Haemost* 2007; 5(6): 1185–1190. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02553.x>>.
- Lu DY, Huang CC, Huang PH et al. Metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with reduced risk of deep vein thrombosis: a non-randomized, pair-matched cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14:187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-14-187>>.
- Managing Patients with Diabetes for Risk of Thrombosis. In: *EndocrineWeb*. Dostupné z WWW: <<https://www.endocrineweb.com/professional/endocrinology/role-glucose-update-metabolism-blood-clotting-uncovered>>. [28–04–2021].
- Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan MP et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost* 2020; 120(12): 1597–1628. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715798>>.
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1417. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm9051417>>.
- Roy S, Mazumder T, Banik S. The Association of Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus with COVID-19 (SARS-CoV-2) and Their Possible Mechanisms. *SN Compr Clin Med* 2020; 1–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s42399-020-00376-z>>.