

Protrombotický stav ako súčasť metabolického syndrómu

A. Remková

I. interná klinika Lekárskej fakulty UK, Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Anna Remková, Ph.D., DrSc.

Súhrn: Metabolický syndróm je spojený s protrombotickým stavom, ktorý sa podieľa na rozvoji aterotrombotických komplikácií. Dysregulácia hemostázy je pritom komplexná a zahŕňa aktiváciu endotelu, hyperaktivitu trombocytov, hyperkoagulabilitu a hypofibrinolýzu. Zvýšená expresia inhibítora aktivátora plazminogénu typu 1 s následnou hypofibrinolýzou je hlavnou hemostatickou poruchou vo vzťahu k inzulínovej rezistencii a v súčasnosti sa považuje za súčasť súboru abnormalít v rámci metabolického syndrómu. Mechanizmus, ktorý vedie k protrombotickému stavu pri metabolickom syndróme, je multifaktoriálny. V poslednej dobe sa značný význam prikladá cytokínmi sprostredkovanému nízkemu stupňu zápalu, ktorý má úzky vzťah k metabolickému syndrómu a zúčastňuje sa na dysregulácii hemostázy. Redukcia hmotnosti, fyzická aktivita a primerané farmakologické postupy sú pri metabolickom syndróme účinnými prostriedkami znižujúcimi dopad protrombotického stavu. Príkladom sú inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ktoré môžu podľa novších údajov priaznivo ovplyvniť aj hemostatické mechanizmy. Liečba protrombotického stavu pri metabolickom syndróme by mohla viesť k zníženiu aterotrombotických príhod, ktoré sú jeho charakteristickou komplikáciou.

Kľúčové slová: inzulínová rezistencia – hypertenzia – endotel – trombocyty – fibrinolýza

Prothrombotic status as part of metabolic syndrome

Summary: Metabolic syndrome is associated with prothrombotic status, which participates in the development of atherothrombotic complications. Nevertheless, dysregulation of haemostasis is of a complex nature and involves endothel activation, hyperactivity of thrombocytes, hypercoagulability and hypofibrinolysis. Increased expression of type 1 plasminogen activator inhibitor with subsequent hypofibrinolysis is the main haemostatic disorder in relation to insulin resistance and is currently considered as a part of a set of abnormalities within the scope of the metabolic syndrome. The mechanism which leads to prothrombotic status in metabolic syndrome is multifactorial. Recently, great significance has been attributed to cytokine-mediated low-degree inflammation which is closely linked to the metabolic syndrome and participates on dysregulation of haemostasis. Body weight reduction, physical activity and adequate pharmacological processes are effective means reducing the prothrombotic status impact in metabolic syndrome. Angiotensin converting enzyme inhibitors, which can favourably influence even haemostatic mechanisms according to recent data, serve as an example. The treatment of prothrombotic status in the metabolic syndrome could result in the decrease of atherothrombotic events, which are characteristic complications of metabolic syndrome.

Key words: insulin resistance – hypertension – endothel – thrombocytes – fibrinolysis

Úvod

Metabolický syndróm (MS), nazývaný aj syndróm X alebo syndróm inzulínovej rezistencie je definovaný ako súbor porúch zúčastňujúcich sa na rozvoji aterosklerózy a je významným rizikovým faktorom pre rozvoj kardiovaskulárnych ochorení. Jeho súčasťou je androidný typ obezity, glukózová intolerancia, hyperinzulinémia, dyslipidémia a hypertenzia. Zároveň sa zisťuje aj protrombotický stav. S pribúdaním dôkazov o významnej úlohe hemostatického systému v procese aterogenézy sa na sle-

dovanie tohto protrombotického stavu upriamuje stále väčšia pozornosť. Dysregulácia hemostázy je pritom komplexná a zahŕňa aktiváciu endotelu, hyperaktivitu trombocytov, hyperkoagulabilitu a hypofibrinolýzu [1]. Hypofibrinolýza ako dôsledok zvýšenia hladiny inhibítora aktivátora plazminogénu typu 1 (PAI-1) je jedným z hlavných rysov MS.

Dysregulácia hemostázy pri metabolickom syndróme

Aterotrombotické komplikácie pri MS sú čiastočne aj dôsledkom dys-

gulácie hemostázy, ktorá vedie k protrombotickému stavu. Poruchy hemostatického systému sa môžu podieľať na rozvoji cievneho poškodenia. Zohrávajú úlohu pri remodelovaní cievnej steny, spúšťajú trombózu v mieste s náhlou ruptúrou aterosklerotického plátu a vedú tak k oklúzii cievy. Na zmenách hemostázy sa pritom väčšinou podieľa súčasne niekoľko zložiek. Zisťuje sa aktivácia endotelových buniek, leukocytov, trombocytov, hyperkoagulačný stav so zvýšenou hladinou fibrinogénu a zvýšenou tvorbou trombínu, ako aj

znížená fibrinolytická aktivita v dôsledku zvýšenej hladiny PAI-1 v plazme, ktorá vedie k zníženému odstraňovaniu fibrínu z cievnej steny [1]. Pri MS možno pozorovať tieto zmeny všetky, avšak zvýšená expresia PAI-1 s následnou hypofibrinolýzou je hlavnou hemostatickou poruchou vo vzťahu k inzulínovej rezistencii a v súčasnosti sa považuje za súčasť súboru abnormalít v rámci MS [1].

Mechanizmus, ktorý vedie k protrombotickému stavu pri MS je multifaktoriálny. Štúdie in vitro ukázali, že inzulín a voľné mastné kyseliny, ktorých koncentrácia sa pri inzulínovej rezistencii zvyšuje, môžu priamo ovplyvniť funkcie trombocytov, endotelových buniek alebo syntézu hemostatických faktorov v hepatocytoch [1]. V súčasnosti sa predpokladá, že nízky stupeň zápalu s protraňovanou reakciou akútnej fázy sprostredkovanou cytokínmi má úzky vzťah k MS a zúčastňuje sa pritom na dysregulácii hemostázy [1,2]. Tukové tkanivo je bohatým zdrojom interleukínu 6 (IL-6) a pri obezite s inzulínovou rezistenciou sa zvyšuje expresia faktora nekrózy tumorov (TNF). S tvorbou cytokínov v tukovom tkanive je spojená aj dysregulácia metabolizmu glukózy [3]. Ukazovateľa zápalovej aktivity, ako C reaktívny proteín (CRP) a fibrinogén, môžu pri obezite a cukrovke odrážať účinok cytokínov typu TNF a IL-6 [2,3,4,5]. Chronický zápalový proces dokonca predchádza rozvoju cukrovky 2. typu a zápalové markery sú často zvýšené ešte pred jej rozvojom [2,3].

V štúdií Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) sa zistilo, že jedinci, u ktorých sa počas 5-ročného sledovania vyvinula cukrovka, mali vyššie východiskové hodnoty zápalových markerov [2]. Predpokladá sa, že zvýšená sekrécia cytokínov (IL-6, TNF) z tukového tkaniva stimuluje syntézu proteínov akútnej fázy ako je fibrinogén alebo CRP. Protahovaná reakcia akútnej fázy sprostredkovaná cytokínmi tak môže byť

súčasťou imunitnej odpovede, ktorá účinkom cytokínov na hepatocyty, monocyty-makrofágy, endotelové bunky, tukové tkanivo prispieva k biochemickým a klinickým črtám MS a k rozvoju aterotrombotických lézií [1].

U jedincov s nadváhou alebo obezitou so súčasne zvýšenými zápalovými markermi je vyššia prevalencia cukrovky [3]. Vysoká hladina fibrinogénu a ďalších markerov zápalu je u diabetikov spojená s vyšším kardiovaskulárnym rizikom. Predpokladá sa, že zápal prispieva u diabetikov k zvýšenému výskytu kardiovaskulárných ochorení alebo diabetických komplikácií [3].

Hemostatická dysfunkcia endotelu

Dysfunkcia endotelu je jednou z patologických črt MS. Zohráva kľúčovú úlohu v patogenéze cievnych komplikácií. Dysfunkcia endotelu pri MS sa považuje skôr za dôsledok hypertenzie než samotnej metabolickej dysregulácie [6]. Funkciu endotelu však môže nepriaznivo ovplyvňovať aj inzulínová rezistencia a mediátory pochádzajúce z adipocytov [7]. V adipocytoch sa syntetizujú cytokíny, neesterifikované mastné kyseliny a leptín, ktoré môžu indukovať zápal a priamo alebo nepriamo poškodzujú funkciu endotelu [4,5]. Dysfunkcia endotelu je pri MS úzko spojená s chronickým zápalom nízkeho stupňa. S oboma procesmi súvisí a paralelne s nimi sa rozvíja mikroalbuminúria. Dysfunkcia endotelu aj zápal sú súčasťou patogenézy mikroalbuminúrie. Konvenčné kardiovaskulárne rizikové faktory sú spojené so zvýšením markerov endotelovej dysfunkcie a zápalovej aktivity a pozitívne korelujú s mikroalbuminúriou [4,5]. Mikroalbuminúria odráža spoločný patofyziologický proces, ktorý spôsobuje na jednej strane zvýšené straty albumínu, na druhej strane aterotrombózu. Je markerom rizika aterosklerotického postihnutia a zároveň odráža závažnosť aterosklerózy [4].

Pri MS sa popisuje aktivácia endotelu, ktorá sa prejavuje zvýšením hladiny cirkulujúcich adhezívnych molekúl [1,8,9]. Syntéza adhezívnych molekúl typu selektínov (E- a P-selektín) a imunoglobulínov (intercelulárne adhezívne molekuly 1 – ICAM-1, vaskulocelulárne adhezívne molekuly 1 – VCAM-1) v endotelových bunkách umožňuje „prilepenie“ cirkulujúcich buniek na povrch endotelu. Predstavuje tak jeden z prvých krokov k aterogenéze [9]. Po expresii adhezívnych molekúl v membráne endotelových buniek dochádza k uvoľneniu ich solubilných foriem z povrchu endotelu do krvného obehu. Cirkulujúce hladiny solubilných adhezívnych molekúl sa považujú za marker ich endotelovej exprese in vivo [9].

U hypertonikov s glukózovou intoleranciou je zvýšená koncentrácia solubilnej VCAM-1, ICAM-1 a E-selektínu [1,8,9]. Koncentrácia solubilného E-selektínu v plazme je zvýšená pri diabete 2. typu a hypertenzii [1,8,9]. Pri sledovaní koncentrácie solubilného E-selektínu, ICAM-1 a VCAM-1 u neobéznych hypertonikov sú oproti kontrolnej skupine ich hodnoty vyššie v skupinách so súčasnou poruchou glukózovej tolerance ako v skupine so samotnou hyperlipidémiou alebo bez metabolickej poruchy [10]. Inhibícia enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) enalaprilom vedie po 3 mesiacoch k ich priaznivému ovplyvneniu.

Koncentrácie solubilných adhezívnych molekúl (VCAM-1, ICAM-1, E-selektínu) sú zvýšené u obéznych hypertonikov aj normotonikov bez ďalších rizikových faktorov alebo prejavov aterosklerózy a v oboch skupinách sa upravujú po redukcii hmotnosti [9]. Tieto údaje poukazujú na to, že obezita samotná indukuje aktiváciu endotelu u hypertonikov aj normotonikov a možno ju priaznivo ovplyvniť redukciou hmotnosti. Solubilné adhezívne molekuly, najmä E-selektín, môžu mať u diabetikov vzťah k metabolickej kompenzácií.

Hladiny E-selektínu a VCAM-1 sú významne vyššie u pacientov so zle kompenzovaným diabetom 2. typu [11]. Po 14-dňovej intenzívnej liečbe inzulínom sa u nich hladina E-selektínu a v menšej miere aj VCAM-1 znižuje.

Na dysfunkciu endotelu pri MS môže poukazovať aj zvýšená koncentrácia von Willebrandovho faktora (vWF) v plazme, ktorý je markerom poškodenia endotelu in vivo [12, 13]. Zvýšenie hladiny vWF je spojené s 3-násobným zvýšením mortality z kardiovaskulárnych príčin, a to ako u diabetikov, tak i nediabetikov [14]. Vzostup hladiny cirkulujúceho vWF sa zisťuje u obéznych osôb aj bez prejavov aterosklerózy [12]. Zvýšenie hladiny vWF v plazme u obéznych hypertonikov aj obéznych normotonikov sa môže významne znížiť po redukcii hmotnosti [9]. Podľa štúdie Framingham Offspring Study koncentrácia vWF v plazme u jedincov s normálnou glukózovou toleranciou pozitívne koreluje s hladinou inzulínu [15]. Zdá sa, že vWF je v určitom vzťahu k metabolickým faktorom v rámci syndrómu inzulínovej rezistencie, avšak podobne ako fibrinogén, skôr k zápalovým procesom sprevádzajúcim obezitu ako takú. Vskutku sa aj vWF považuje za marker reakcie akútnej fázy a pozitívne koreluje s hladinou fibrinogénu alebo CRP [15]. U diabetikov s makro- až mikroalbuminúriou je hladina vWF vyššia než u diabetikov s normoalbuminúriou a je nezávislým prediktívnym faktorom diabetickej nefropatie [16]. Je zaujímavé, že požitie glukózy môže viesť k zníženiu koncentrácie vWF v plazme [6]. Mechanizmus tohto javu má skôr vzťah k funkcii sympatikového nervového systému a pravdepodobne nesúvisí s inzulínovou senzitivitou.

Ďalším markerom poukazujúcim na dysfunkciu endotelu pri MS je solubilný trombomodulín [13,17,18, 19,20]. Pri klinických stavoch inzulínovej rezistencie spojených s dys-

funkciou endotelu sa zisťuje aj porušenie vazodilatačného účinku endotelu. Jedinci s hyperinzulinemickou inzulínovou rezistenciou mávajú v cirkulácii zvýšené hladiny endotelínu-1 [21]. Podobne sa zvýšenie hladiny endotelínu-1 zisťuje aj u normotenzných obéznych jedincov [9]. Výsledky poukazujú na to, že endotelín-1 môže viesť pri dysfunkcii endotelu k poruchám cievného tonusu, ktoré sa často vyskytujú v rámci MS [9,21].

Hyperaktivita trombocytov

Hyperaktivite trombocytov v súvislosti s poruchami združenými v rámci MS sa už viac rokov venuje zvýšená pozornosť. Aktivácia trombocytov je príčinou aj dôsledkom cievných zmien pri hypertenzii a podieľajú sa na nej viaceré faktory [18,22]. Môže ísť o dysfunkciu endotelu so zníženou tvorbou antiagregačných látok, zvýšenie presorických látok v krvi aktivujúcich špecifické receptory na povrchu trombocytov, reologické zmeny a pravdepodobne aj o zmenu kvality trombocytov [18]. Inzulínová rezistencia sa môže aj priamo zúčastňovať na hyperaktivite trombocytov [1]. Inzulín podávaný in vivo znižuje u zdravých jedincov agregáciu trombocytov indukovanú rôznymi agonistami, avšak nie u obéznych pacientov s inzulínovou rezistenciou. Leptín tvoriaci sa v tukovom tkanive, ktorý je zvýšený v plazme u obéznych jedincov, indukuje agregáciu trombocytov prostredníctvom väzby na receptory v membráne trombocytov [1].

Hyperaktivita trombocytov je pri cukrovke spojená so zvýšenou produkciou tromboxanu v trombocytoch a pri postihnutí artérií zvyšuje riziko trombotických komplikácií [23,24]. Vylučovanie metabolitu 11-dehydro-tromboxanu (TX) B₂ močom je u pacientov s cukrovkou 2. typu s normálnou funkciou obličiek významne vyššie oproti zdravým jedincom. Tieto hodnoty sa znižujú

asi o polovicu po metabolickej kompenzácií dosiahnutej liečbou inzulínom [23]. Zvýšená biosyntéza TXA₂ je pri ochoreniach periférnych artérií pravdepodobne odrazom vplyvu súčasne sa vyskytujúcich stavov ako je diabetes mellitus, hypercholesterolémia a hypertenzia, ktoré ovplyvňujú biochémiu a funkcie trombocytov [24]. Abnormálne vysoké vylučovanie 11-dehydro-TXB₂ potláčajú nízke dávky aspirínu, čo poukazuje na to, že zdrojom biosyntézy TXA₂ sú trombocyty [24].

Hyperkoagulačný stav

Hyperkoagulačný stav je bežným nálezom u obéznych pacientov s inzulínovou rezistenciou a s cukrovkou 2. typu.

Porucha glukózovej tolerancie a cukrovka býva spojená so zvýšenou koncentráciou rôznych zápalových proteínov v plazme vrátane fibrinogénu [2,3]. Zvýšená koncentrácia fibrinogénu v plazme je popisovanou abnormalitou pri obezite, aj keď nie vždy u pacientov bez cukrovky koreluje s intoleranciou glukózy alebo s hyperinzulinémiou [1]. Predpokladá sa, že podkladom tejto abnormality je IL-6, ktorý sa tvorí v tukovom tkanive a stimuluje syntézu fibrinogénu v pečenej parenchýme [1]. Vyššie hladiny fibrinogénu sa zisťujú u neliečených hypertonikov, ktorí majú súčasne ďalšie metabolické odchýlky [25].

Aj veľká populačná štúdia potvrdila, že hladina fibrinogénu v plazme je zvýšená u pacientov s vysokým krvným tlakom alebo s cukrovkou [26]. So vzostupom hladiny fibrinogénu sa progresívne zvyšuje riziko mozgového infarktu u mužov a koronárnej choroby srdca u mužov aj u žien [27]. Význam hodnoty fibrinogénu ako izolovaného ukazovateľa je pri kardiovaskulárnych ochoreniach porovnateľný s hlavnými rizikovými faktormi, ako je krvný tlak, obezita, fajčenie a cukrovka. Hodnoty fibrinogénu majú zároveň vý-

znamný vzťah k týmto rizikovým faktorom. Fibrinogén má pri kardiovaskulárnych ochoreniach prediktívnu hodnotu a mal by byť súčasťou profilu rizikových faktorov [27]. Potvrdila to aj štúdia Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), v ktorej mali pri 5-ročnom sledovaní jedinci s náhodným rozvojom cukrovky pôvodne vyššie východiskové hladiny fibrinogénu než ostatní [2].

Pri MS môžu byť zvýšené aj iné koagulačné faktory ako napr. faktor VII a VIII [1]. U diabetikov sa zisťuje vyššia koncentrácia fragmentu protrombínu F 1+2 v plazme, ktorý je odrazom zvýšenej koagulačnej aktivity [28]. Hladina fragmentu protrombínu F 1+2 je u hypertonikov s minimálne jedným ďalším rizikovým faktorom nezávislým prediktorom koronárnej príhody – infarktu myokardu a náhlej smrti [29]. Fibrinolytická kompenzácia hyperkoagulačného stavu je u diabetikov 2. typu (najmä obéznych) nekompletná ako dôsledok zvýšenia PAI-1 v krvi [28]. Niekoľko štúdií poukázalo na úpravu viacerých porúch v koagulačnej kaskáde po znížení hmotnosti [1].

Hypofibrinolýza

Fibrinolytická aktivita krvi je výsledkom dynamickej rovnováhy medzi aktivátormi plazminogénu a ich inhibítormi. Tkanivový aktivátor plazminogénu (tPA) a jeho inhibítor PAI-1 sú hlavnými regulátormi tohto systému. V súčasnosti je jasne podložené, že porucha fibrinolýzy v dôsledku zvýšenia hladiny PAI-1 je základnou črtou MS [1,15,22,28,30,31].

Zvýšenie PAI-1 v plazme sa zisťuje u pacientov s inzulínovou rezistenciou [9,15,31] alebo s cukrovkou 2. typu [28]. Vyššia hladina PAI-1 je u jedincov s inzulínovou rezistenciou spojená aj s vyššou hladinou antigénu tPA [9,15], ktorá odráža vznik komplexov tPA s PAI-1. U obéznych diabetikov sú tieto hodnoty ešte výraznejšie [28]. Hodnoty PAI-1 sú

však v norme pri cukrovke 1. typu [1]. Zmeny fibrinolytickej aktivity krvi u diabetikov 2. typu popísal po prvýkrát v Českej republike Kvasnička et al [32].

Vyššie hladiny PAI-1 sa zisťujú u neľčených hypertonikov, ktorí majú v porovnaní s neobéznymi normotonikmi aj iné metabolické odchýlky [25]. Porucha fibrinolytického systému s vyššími hladinami PAI-1 sa objavuje dokonca už pri hraničnej hypertenzii, pričom je výraznejšia u dyslipidemických hypertonikov [30]. Súčasné metabolické poruchy pri hypertenzii vedú teda k výraznejšiemu zvýšeniu hladiny PAI-1 [30]. Hladiny PAI-1 vykazujú výraznú koreláciu s hodnotami krvného tlaku [1,25], hladinou inzulínu [1,25,30], lipoproteínov [1,30], telesnou hmotnosťou [1,30] a množstvom viscerálneho tuku [1]. Zaujímavé sú súvislosti medzi zmenami fibrinolýzy pri inzulínovej rezistencii a zápalovými ukazovateľmi [33].

Nie je celkom jasné, v ktorých bunkách sa pri MS PAI-1 syntetizuje. Predpokladá sa, že metabolické poruchy pri tomto syndróme, ako je hyperinzulinémia, hypertriglyceridémia, zvýšenie voľných mastných kyselín, angiotenzínu II môžu priamo stimulovať syntézu PAI-1. V experimentoch vedú k zvýšenej produkcii PAI-1 v bunkových kultúrach. Zdá sa, že aj cytokíny typu IL-6 a TNF sú induktorom syntézy PAI-1. Ich zvýšená sekrécia z tukového tkaniva môže okrem syntézy proteínov akútnej fázy stimulovať tvorbu PAI-1 [1,2,34,35]. Tukové tkanivo (najmä viscerálne) významne prispieva k tvorbe PAI-1. Nie je vylúčené, že jeho zdrojom môžu byť aj iné tkanivá ako je napr. pečeň, zvlášť pri steatóze pečene.

Dôsledkom zvýšenej expresie PAI-1 pri MS je jeho účasť na remodelovaní tkanív. Vázbou na vitronektín totiž interferuje s procesmi adhézie buniek, ich migrácie a proliferácie. Má špecifickú úlohu pri rozvoji cievnych lézií. Je známe, že cukrovka 2. typu je

spojená so zvýšenou expresiou PAI-1 v cievnej stene. Zvýšená koncentrácia PAI-1 v cievnej stene ako aj v plazme môže prispievať u diabetikov k rozvoju vaskulopatie [1].

Vysoká hladina PAI-1 sa považuje za rizikový a prediktívny faktor kardiovaskulárnych ochorení [21]. Sledovaním veľkej skupiny nediabetikov v štúdií Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) sa zistilo, že tí jedinci, u ktorých došlo v priebehu 5 rokov k rozvoju cukrovky, mali pôvodne vyššie východiskové hladiny PAI-1 než ostatní [2]. Tento vzťah PAI-1 k rozvoju diabetu 2. typu sa javí ako mimoriadne významný a je nezávislý na inzulínovej rezistencii. Vysoká hladina PAI-1 u jedincov s normálnou glukózovou toleranciou pomáha zistiť vysoko rizikovú populáciu z hľadiska rozvoja aterosklerózy a cukrovky 2. typu [2].

Predchádzajúce štúdie naznačujú, že opatrenia potenciálne znižujúce výskyt cukrovky 2. typu, ako je redukcia hmotnosti a zvýšená fyzická aktivita, majú schopnosť znižovať hladinu PAI-1. Ukázalo sa, že aj antidiabetická liečba metformínom môže znížiť hladinu PAI-1. Zníženie hladiny PAI-1 je priamo úmerné zníženiu hmotnosti a úprave metabolických parametrov [1,2].

Zvlášť priaznivý vplyv na protrombotický stav má liečba inhibítormi ACE vďaka ich schopnosti upravovať funkciu endotelu a trombocytov [36,37,38]. Je spojená s priaznivým ovplyvnením fibrinolytickej aktivity krvi ako dôsledok zníženia hladiny fibrinogénu a PAI-1 v plazme [39]. Porovnávacie štúdie účinkov inhibítorov ACE a blokátorov receptora pre angiotenzín II (AIIIRB) na fibrinolytickú rovnováhu poukázali na odlišné výsledky [40]. Kým napr. perindopril znižuje hladinu PAI-1 u hypertonikov s 2. typom diabetu, pri liečbe losartanom sa tento účinok neprejavuje [39]. Podobné výsledky sa zistili u hypertonikov pri porovnaní losartanu s trandolaprilom [41] aj

s quinaprilom [42,43]. Mechanizmus odlišných účinkov inhibítorov ACE a AIIRB na fibrinolýzu je však potrebné dôkladnejšie objasniť. Akumulácia bradykinínu môže zohrávať významnú úlohu pri pozitívnych účinkoch inhibítorov ACE na fibrinolýzu [40]. Kým AIIRB neovplyvňujú metabolizmus bradykinínu, inhibítory ACE blokujú odbúravanie kinínov, čím zvyšujú hladinu bradykinínu v plazme. Bradykinín je významným mediátorom tvorby tPA na úrovni endotelových buniek a zúčastňuje sa tak na regulácii fibrinolytickej rovnováhy. Liečba inhibítormi ACE zvyšuje schopnosť bradykinínu indukovať sekréciu tPA. Či pozitívny účinok inhibítorov ACE na fibrinolýzu vyplýva z akumulácie bradykinínu, zo zníženej tvorby angiotenzínu II (AII) alebo z oboch mechanizmov je predmetom výskumu [40]. Je známe, že AII vedie k zvýšeniu PAI-1 in vivo, pričom účinok AII na PAI-1 je sprostredkovaný 1. typom receptora pre AII. Angiotenzín IV (AIV) ako metabolit AII stimuluje expresiu PAI-1 v endotelových bunkách. Všetky AIIRB zvyšujú hladinu AII v plazme, ktorý vedie k zvýšeniu AIV. AIIRB môžu porušovať fibrinolytickú rovnováhu v dôsledku zvýšenia AIV [43]. Odlišné účinky inhibítorov ACE a AIIRB na fibrinolytickú aktivitu by mohli byť aj dôsledkom ich odlišného účinku na inzulínovú senzitivitu [40]. Inzulín sa považuje tiež za jeden z regulátorov fibrinolytickej aktivity a pri znížení inzulínu v plazme dochádza aj k paralelnému zníženiu hladiny PAI-1. Zlepšenie inzulínovej senzitivity po liečbe inhibítormi ACE by mohlo prispievať k priaznivým účinkom na fibrinolýzu. K objasneniu javov prispievajúcich k patofyziológii aterosklerózy u rizikových pacientov a úlohe inhibítorov ACE v tomto kontexte významne prispeli výsledky nedávno ukončenej podštúdie PERTINENT (PERindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neuro-

hormonal activation Trial), ktorá je súčasťou štúdie EUROPA [38].

Veľmi sľubnou skupinou z hľadiska úpravy protrombotického stavu pri MS sa zdá byť nová generácia centrálne pôsobiacich antihypertenzív s väzbou na imidazolinové receptory. Z nich moxonidín znižuje u hypertonikov mikroalbuminúriu, hladinu trombomodulínu a PAI-1 [44]. Rilmenidín u hypertonikov vedie nielen k úprave funkčných parametrov endotelu a trombocytov [45], ale v porovnaní s amlodipínom u pacientov s MS vedie k poklesu hladiny PAI-1 a fibrinogénu [46].

Záver

Nízko kalorická diéta, zmeny v zložení stravy, fyzická aktivita s redukciou hmotnosti [1,2, 47] a primerané farmakologické postupy (antihypertenzíva, antidiabetiká, hypolipidemiká, antitrombotiká) sú pri MS účinnými prostriedkami znižujúcimi dopad protrombotického stavu, s priaznivým ovplyvnením poruchy trombocytov, koagulácie a fibrinolýzy. Diagnostika a liečba protrombotického stavu pri MS by mohla viesť k zníženiu aterosklerotických príhod, ktoré sú jeho charakteristickou komplikáciou [17,48].

Práca vznikla za podpory grantov Ministerstva školstva SR č. 1/0011/03 a č. 1/2290/05.

Literatúra

- Juhan-Vague I, Morange PE, Alessi MC. The insulin resistance syndrome: implications for thrombosis and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 269–273.
- Festa A, D'Agostino R, Tracy RP et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 1131–1137.
- Engstrom G, Stavenow L, Hedblad B et al. Inflammation-sensitive plasma proteins, diabetes, and mortality and incidence of myocardial infarction and

stroke: a population-based study. *Diabetes* 2003; 52: 442–447.

- Stehouwer CDA, Lambert J, Donker AJM et al. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 55–68.
- Stehouwer CDA, Gall MA, Twisk JWR et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002; 51: 1157–1165.
- von Kanel R, Nelesen RA, Le Dzong T et al. Decrease in the plasma von Willebrand factor concentration following glucose ingestion: The role of insulin sensitivity. *Metab Clin Exp* 2001; 50: 1452–1456.
- Mather K, Steinberg H, Baron A. Weight loss and endothelial function in obesity. *Diabetes* 2003; 26: 1927–1928.
- Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U et al. Elevated levels of soluble E-selectin in patients with IDDM and NIDDM: relation to metabolic control. *Diabetologia* 1995; 38: 1122–1124.
- Ferri C, Desideri G, Valenti M et al. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension* 1999; 34: 568–573.
- Ferri C, Desideri G, Baldoncini R et al. Early activation of vascular endothelium in nonobese, nondiabetic essential hypertensive patients with multiple metabolic abnormalities. *Diabetes* 1998; 47: 660–667.
- Albertini JP, Valensi P, Lormeau B et al. Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM. Effect of intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1998; 21: 1008–1013.
- Blann AD, Bushell D, Davies A et al. Von Willebrand factor, the endothelium and obesity. *Int J Obes* 1993; 17: 723–725.
- Remková A. Sympatkový nervový systém a aterosklerogénna. *Cardiol* 2003; 12: 72–77.
- Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ et al. Von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 3071–3078.
- Meigs JB, Mittleman MA, Nathan D et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis. The Framingham Offspring Study. *JAMA*, 2000; 283: 221–228.

16. Chan NN, Fuller JH, Rubens M et al. Von Willebrand factor in type 1 diabetes: its relationship with endothelial nitric oxide production and coronary artery calcification. *Med Sci Monit* 2003; 9: 297–303.
17. Iwashima Y, Sato T, Watanabe K et al. Elevation of plasma thrombomodulin level in diabetic patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes* 1990; 39: 983–988.
18. Remková A *Hypertenzia a hemostáza*. Bratislava: Slovak Academic Press 1998.
19. Remková A, Kováčová E, Príkazská M et al. Thrombomodulin as a marker of endothelium damage in some clinical conditions. *Eur J Int Med* 2000; 11: 79–84.
20. Galajda P. Diabetická endotelopatia. *Interná Med* 2003; 3: 85–89.
21. Mather KJ, Mirzamohammadi B, Lteif A et al. Endothelin contributes to basal vascular tone and endothelial dysfunction in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3517–3523.
22. Remková A. Fibrinolysis, platelet aggregation, and stroke. *Progress in the Treatment of Stroke* 2001; 2: 2–4.
23. Davi G, Catalano I, Aversa M et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1769–1774.
24. Davi G, Gesele P, Violi F et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo: evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation* 1997; 96: 69–75.
25. Landin K, Tengborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Int Med* 1990; 227: 273–278.
26. Lee AJ, Lowe GD, Woodward M et al. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study. *Brit Heart J* 1993; 69: 338–342.
27. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183–1186.
28. Aso Y, Matsumoto S, Fujiwara Y et al. Impaired fibrinolytic compensation for hypercoagulability in obese patients with type 2 diabetes: Association with increased plasminogen activator inhibitor-1. *Metab Clin Exp* 2002; 51: 471–476.
29. Agewall S, Wikstrand J, Fagerberg B. Prothrombin fragment 1+2 is a risk factor for myocardial infarction in treated hypertensive men. *J Hypertens* 1998; 16: 537–541.
30. Lemne C, De Faire U. Elevation of plasminogen activator inhibitor 1 in borderline hypertension is linked to concomitant metabolic disturbances. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 692–697.
31. Potter van Loon BJ, Kluft C, Radder JK et al. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metab Clin Exp* 1993; 42: 945–949.
32. Kvasnička J, Škrha J, Perušičová J et al. Koncentrace tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA), jeho inhibitoru (PAI-1) a fibrinogenu v krevní plazmě pacientů s diabetes mellitus 1. a 2. typu. *Čas Lék Čes* 1996; 135: 174–177.
33. Kvasnička J, Škrha J, Perušičová J et al. The occurrence of the cardiovascular risk factors – fibrinogen, t-PA, PAI-1 and inflammation in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Cor Vasa* 1997; 39: 146–150.
34. Samad F, Uysal T, Wiesbrock S et al. Tumor necrosis factor is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6902–6907.
35. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A et al. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1575–1579.
36. Okrucká A, Pecháň J, Kratochvílová H. Effects of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on endothelial and platelet functions in essential hypertension. *Platelets* 1998; 9: 63–67.
37. Remková A, Kratochvílová H. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on haemostasis in essential hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 641–644.
38. Ferrari R, Arbustini E, Blann A et al. PERTINENT – PERindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial: a sub study of the EUROPA study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 83–91.
39. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Effect of losartan and perindopril on plasma PAI-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 3): S58.
40. Fogari R, Zoppi A. Benefits of the bradykinins beyond blood pressure control: insulin sensitivity and thrombogenesis. *Eur Heart J* 2000; 2 (Suppl H): H7–H13.
41. Fogari R, Preti P, Banderali A et al. ACE-inhibition but not angiotensin II antagonism improves fibrinolysis and insulin sensitivity in hypertensive postmenopausal women. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 3): S143.
42. Brown NJ, Agirbasli M, Vaughan DE. Comparative effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on plasma fibrinolytic balance in humans. *Hypertension* 1999; 34: 285–290.
43. Sakata K, Pawlak R, Urano T et al. Effects of a long-term pharmacological interruption of the rennin-angiotensin system on the fibrinolytic system in essential hypertension. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 67–75.
44. Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 463–467.
45. Remková A, Kratochvílová H. Effect of the new centrally acting antihypertensive agent rilmenidine on endothelial and platelet function in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 549–555.
46. De Luca N, Izzo R, Fontana D et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000; 18: 1515–1522.
47. Malý J, Malá H, Pecka M et al. Změny hemostázy u obézních při redukci hmotnosti. *Vnitř Lék* 2001; 47: 203–209.
48. Galajda P, Mokáň M. Poruchy hemostázy při diabetes mellitus. *Martin: Prokonzult* 2001.

prof. MUDr. Anna Remková, Ph.D., DrSc.
www.fmed.uniba.sk
e-mail: anna.remkova@faneba.sk

Doručeno do redakce: 12. 1. 2005
Přijato po recenzii: 14. 3. 2005