

Hemokoagulace a renální insuficience, hemokoagulace a diabetes mellitus 2. typu

J. Malý, M. Šimkovič, M. Pecka

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Diabetes mellitus je častou příčinou renální nedostatečnosti. Při renální nedostatečnosti se objevují jak krvácivé projevy, které mají příčinu především v poruše funkce krevních destiček, tak také hyperkoagulační stavy, které vyplývají z významné hyperfibrinogenemie. Fibrinolýza bývá jak zvýšená, tak i často snižovaná. Změnami hemostázy u renální nedostatečnosti se v literatuře zabývala řada autorů. V konečné fázi renální insuficience dominuje spíše krvácivá diatéza. Projevuje se kožním krvácením, slizničními projevy, ale také retroperitoneálním a mozkovým krvácením. Hlavní příčinou krvácivého stavu je destičková dysfunkce, k ní se přidává účinek antikoagulační a protideštičkové léčby, která se používá při dialýze. Poruchy destičkových funkcí jsou vyvolány získanou trombocytopatií a resultují v poruchu interakce stěny cévní a destičky. Dialýza odstraňuje destičkové abnormality jen dočasně tím, že odstraní uremické toxiny vyvolávající destičkové poruchy. Dialýza na druhé straně může způsobovat protrombotickou aktivitu. Změny hemostázy u diabetu 2. typu jsou součástí syndromu inzulinové resistance a navozují protrombotický stav díky snížené fibrinolýze.

Klíčová slova: hemokoagulace – renální insuficience – diabetes mellitus

Haemocoagulation and renal insufficiency, haemocoagulation and type 2 diabetes mellitus

Summary: Diabetes mellitus is a frequent cause of renal insufficiency. Renal insufficiency is associated with both haemorrhagic manifestations primarily caused by platelet functional disorders, and states of hypercoagulation resulting from significant hyperfibrinogenemia. Fibrinolysis is either increased or, often, decreased. Changes in haemostasis in renal insufficiency have been dealt with by many authors in relevant literature. However, the final stage of renal insufficiency is rather dominated by haemorrhagic diathesis. It is manifested by skin haemorrhage, mucosal manifestations, but also by retroperitoneal and cerebral haemorrhage. The main cause of a haemorrhagic condition is platelet dysfunction combined with anticoagulation and antiplatelet therapy which is used in dialysis. Platelet function disorders are provoked by acquired thrombocytopaenia and result in a disorder in the interaction between the blood vessel wall and the platelet. Dialysis suppresses platelet abnormalities only temporarily by suppressing uremic toxins provoking platelet disorders. On the other hand, dialysis may cause prothrombotic activity. Changes in haemostasis in type 2 diabetes mellitus form part of the insulin resistance syndrome and induce prothrombotic condition due to decreased fibrinolysis.

Key words: haemocoagulation – renal insufficiency – diabetes mellitus

Jaký je vliv renální nedostatečnosti na krvácivý či trombofilní stav

Renální nedostatečnost je onemocněním, které cituje v literatuře již v 18. století Morgagni [1], ale první popis renální nedostatečnosti je připisován Brightovi [2]. Renální nedostatečnost je provázána řadou významných změn homeostázy a také závažnými změnami funkce destiček, koagulačních faktorů a fibrinolýzy. Při renální nedostatečnosti se objevují jak krvácivé projevy, které mají příčinu především v poruše funkce krevních destiček, tak také hyperkoagulační stavy, které vy-

plývají ze změn fibrinolýzy, aktivity koagulačních faktorů a hyperfibrinogenemie. Fibrinolýza bývá jak zvýšená, tak i často snižovaná. Změnami hemostázy u renální nedostatečnosti se v literatuře zabývala řada autorů. V konečné fázi renální insuficience dominuje spíše krvácivá diatéza. Projevuje se kožním krvácením, slizničními projevy, ale také retroperitoneálním a mozkovým krvácením. Hlavní příčinou krvácivého stavu je destičková dysfunkce, k ní se přidává účinek antikoagulační a protideštičkové léčby, která se používá při dialýze. Poruchy destičkových funkcí

jsou vyvolány získanou trombocytopatií a resultují v poruchu interakce stěny cévní a destičky [3–5]. Dialýza odstraňuje destičkové abnormality jen dočasně tím, že odstraní uremické toxiny vyvolávající destičkové poruchy [6–8]. Dialýza však na druhé straně může způsobovat protrombotickou aktivitu [9]. Jde především o kontaktní aktivaci hemostázy umělými povrchy a podpůrnou léčbou renální nedostatečnosti, jako je léčba anémie, podávání erythropoetinu, desmopresinu a estrogenů. Změny funkce krevních destiček při ledvinové nedostatečnosti

Tab. 1. Základní vyšetřovací metody při zjišťování poruch destičkových funkcí.

- počet destiček a krevní nátěr (vyloučení pseudotrombocytopenie)
- střední objem destiček – MPV (Mean Platelet Volume)
- vyšetření kapilární krvácivosti (Duke, Ratnoff, simplate)
- vyšetření buněčnosti kostní dřeně při trombocytopenii a trombocytóze (nedostatek železa, infiltrace dřeně, přítomnost megakaryocytů)
- agregace destiček v plné krvi nebo v plazmě bohaté na destičky (PRP) (pozor na antiagregační účinky léčby) (ADP, kolagen, kyselina arachidonová, adrenalin, trombin, ristocetin, propylgallát), spontánní agregace destiček
- von Willebrandův faktor (snížení vW antigenu, snížená aktivita ristocetin kofaktoru)
- elektronmikroskopické vyšetření trombocytů
- vyšetření adhezivitu destiček
- nové metody (PFA 100, flow cytometrie – stanovení povrchových glykoproteinů, P selektin, trombospondin, Ultegra rapid platelet function assay) [12]

jsou tedy jistě hlavní známou příčinou uremického krvácení. Pro objasnění získané trombocytopenie při uremii je nutné uvést několik poznámek k funkci destiček v hemostáze.

Role krevních destiček v hemostáze

Krevní destičky mají více úloh v primární hemostáze:

1. Přispívají k zachování integrity cévní stěny uzavíráním drobných defektů endoteliální výstelky.
2. Tvorbou primitivní hemostatické zátky zastavují v iniciální fázi krvácení.
3. Stabilizují a zpevňují primární koagulum uvolňováním koagulačně aktivních látek během release reakce a poskytnutím povrchu, na němž některé koagulační reakce proběhnou [10].

Krevní destičky v primární hemostáze se aktivují ve 4 krocích:

1. Adherují na poškozený endotel a umělé povrchy.
2. Uvolňují ze zásobních granulí aktivní složky, především ADP.
3. Agregují spolu a vytvářejí hemostatickou zátku.
4. Vytvářejí prokoagulační povrch pro aktivní koagulační proteiny [11].

Destičky jsou stimulovány poraněním endotelu a adherují k subendoteliální

matrix a absorbují plazmatické proteiny včetně von Willebrandova faktoru a fibrinogenu. Destičky adherují na von Willebrandův faktor pomocí receptoru destičkových glykoproteinů (GP) Ib/IX/V a prostřednictvím fibrinogenu pomocí glykoproteinu (GP) IIb/IIIa. Adherující destičky mění po kontaktu s kolagenem svůj tvar. Vytvářejí pseudopodie a rozprostírají se po exponovaném povrchu. Současně s tím dochází ke změnám povrchových vlastností membrány destiček a k uvolňovací reakci. Destičková adheze stimuluje intracelulární signál, který vede k uvolnění destičkového faktoru 4 (PF4) a β -tromboglobulinu (β -TG) růstového destičkového faktoru, faktoru V a dále trombospondinu z α granulí, zároveň se uvolňují fosfolipidy, které dovolují zahájení koagulační reakce na povrchu destiček a vedou k tvorbě fibrinu. Adenozindifosfát (ADP) se uvolňuje z denzních granulí a aktivuje GP IIb/IIIa receptor a podmiňuje agregaci krevních destiček. Spolu s ním se uvolňuje z denzních granulí ATP, serotonin a Ca^{2+} ionty [10].

Hlavními fyziologickými induktory agregace je ADP a tromboxan A_2 (TXA_2), který vzniká metabolickým pochodem zahájeným aktivací destičkové fosfolipázy. Na agregaci se též podílí trombin vzniklý v malém množství na

povrchu destiček. Agregace trombocytů je závislá na přítomnosti 2 dalších glykoproteinů (GP IIb a GP IIIa) v membráně destiček, fibrinogenu a Ca^{2+} . Fibrinogen spojuje destičky, a tím podmiňuje tvorbu agregátů. Zatímco TXA_2 podporuje uvolňování ADP, druhý prostaglandin – prostacyklin PGI_2 , který vzniká v cévních endoteliích, uvolňování ADP brzdí, inhibuje agregaci destiček a zabraňuje tvorbě destičkových trombu mimo místo poranění. Vede navíc k lokální vazodilataci [11].

Vyšetřovací metody destiček v minulých desetiletích se soustředily především na zjišťování krvácivých stavů destičkového původu. Metod, jak prokázat destičkovou hyperaktivitu a z ní usuzovat na větší schopnost trombogeneze, je poměrně málo a jejich interpretace je pro komplexnost změn a interakce s endotelem a krevními elementy stále problematická. Vyšetření destičkových funkcí se často omezuje pouze na vyšetření agregace krevních destiček a z tohoto vyšetření se dělají zásadní klinické závěry. Vyšetření agregace destiček je jen jedna laboratorní metoda se svými metodickými zásadami a specifickou interpretací. Při pátrání po chorobách destiček zůstává základním přístupem k vyšetření destičkových funkcí vyšetření anamnézy a fyzikální vyšetření. Vyšetřovací metody jsou uvedeny v tab. 1.

Přijdou-li krevní destičky během cirkulace do styku s obnaženým kolagenem v subendoteliální vrstvě cévní stěny v důsledku ruptury aterosklerotického plátu, dochází v tomto místě k jejich adhezi. Záleží na rovnováze proagregačních a antiagregačních mechanismů, zda tento děj přestoupí do tvorby destičkového trombu.

Aktivity destiček v primární hemostáze jsou vzájemně provázány a agregace je pouze jednou nedílnou součástí primární hemostázy.

Příčiny změn destičkových funkcí při renální nedostatečnosti

U uremie je hladina glykoproteinu 1b (GP1b) snížena a je spojená se zvýše-

ním glykokalcinu – solubilního bílkovinného fragmentu glykoproteinu 1b [13]. To vyplývá z proteolýzy GP1b na povrchu krevní destičky [14]. U uremických nemocných je snížena vazba von Willebrandova faktoru a fibrinogenu na glykoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), což se projevuje sníženou adherencí destiček k endotelu a k subendoteliálním strukturám. Dialýza dočasně upravuje defekt vazby GP IIb/IIIa a fibrinogenu. Jde o funkční defekt, neboť počet receptorů GP IIb/IIIa je normální [15]. Prostacyklin (PGI_2), který inhibuje destičkové funkce aktivací adenylcyklázy, také produkuje inhibitor destičkových funkcí cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). Všechny tyto látky jsou u uremických destiček zvýšené [16,17]. Fakt, že aspirin zhoršuje uremické krvácení, je dokladem toho, že zvýšená produkce prostacyklinu je pouze jedním z faktorů, které způsobují uremické krvácení [18]. Oxid dusný (NO) způsobuje poruchu destičkových funkcí tím, že zvyšuje tvorbu cyklického guanosinmonofosfátu v hladkých svalových vláknech a destičkách. Oba působky jsou zvýšeny v destičkách u uremiků [19]. Parathormon (PTH) bývá u uremie zvýšen a stimuluje destičkovou adenylcyklázu, a tím opět zvyšuje cAMP a zároveň krvácivou pohotovost. Existuje korelace mezi hladinou PTH a krvácivým syndromem u nemocných v uremii [20].

Anémie

Anémie také potencuje krvácivý stav, neboť ovlivňuje destičkové funkce [21]. Erytrocyty totiž napomáhají adhezi krevních destiček, takže nedostatek erytrocytů snižuje destičkové funkce. Erytrocyty také mění destičkové funkce, protože uvolňují adenosindifosfát (ADP) a inaktivují PGI_2 . Při léčbě anémie erythropoetinem dochází ke zvýšení počtu receptorů GPIIb/IIIa destiček a mění se trombinem indukovaná fosforylace destičkových proteinů [22]. Na jedné straně zlepšuje krvácivý syndrom – získá-

nou destičkovou trombocytopenii, na straně druhé může navodit destičkovou hyperaktivitu [23].

Vliv léků

Léky měnící destičkové funkce zvyšují riziko krvácení, zejména když dochází k nakupení jejich metabolitů pro snížení renálních funkcí. Betalaktamová antibiotika mění destičkovou membránu a interferují s ADP receptorem. Mohou se akumulovat při renální nedostatečnosti a vyvolávat snížení destičkové agregace a prodloužení krvácivosti [24]. Třetí generace cefalosporinů také mění destičkové funkce a navíc dochází při jejich užívání ke koagulačním změnám [25]. Aspirin ve středních dávkách prodlužuje krvácivost u nemocných s renální nedostatečností, stejně jako nesteroidní antiflogistika, která inhibují destičkovou cyklooxygenázu. Krvácivý efekt nesteroidních antiflogistik je po jejich vysazení krátkodobý, na rozdíl od aspirinu, kde přetrvává déle [26].

Trombóza při renální nedostatečnosti

Hemostáza při renální nedostatečnosti je vychýlena směrem ke krvácení, které je převážně vyvoláno poruchou destičkových funkcí. Přesto může při renální nedostatečnosti docházet k aktivaci hemostázy a trombózám. Hemodialýza zvyšuje destičkovou agregaci, ke konci dialýzy může být navozen trombofilní stav. Tento stav může být způsoben kvalitou dialyzačních membrán. Během dialýzy tvoří cirkulující aktivované destičky komplexy s leukocyty a erytrocyty a indukují destičkovou agregaci [27]. Aminofosfolipid fosfatidylserin také vytváří na destičkové membráně trombofilní podmínky při chronické aktivaci destiček u chronicky dialyzovaných nemocných. Mikropartikule mají prokoagulační aktivitu erythropoetin zvyšuje významně mikropartikule u hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných nemocných [28]. Léčba erythropoetinem tedy vede rovněž k vzestupu mikropartikulí

s prokoagulační aktivitou. Předpokládá se, že tyto mikropartikule mají vliv na prokoagulační tendence u dialyzovaných nemocných s anémií jak při hemodialýze, tak při peritoneální dialýze [27].

Jaké jsou změny hemostázy při diabetes mellitus 2. typu

Studie, které zkoumaly změny hemostázy u obézních diabetiků 2. typu, včetně změn fibrinolýzy, prokazovaly snížení fibrinolytické aktivity a zvýšení trombogenního rizika v rámci plurimetabolického syndromu inzulinové rezistence [29]. Diabetes mellitus 2. typu s obezitou ovlivňuje jak složky fibrinolýzy, tak i některé složky koagulačního systému a projevy aktivace destiček, včetně poškození endotelu [30, 31]. Ranieri [32] prokázal, že krevní destičky u obézních mužů mají větší střední objem. Zvětšení středního objemu trombocytů (MPV) je pokládáno za projev aktivace destičkových funkcí a provází kardiovaskulární onemocnění, jako je náhlá cévní příhoda, mozková, srdeční infarkt, ale i diabetes mellitus.

Analýza změn hemostázy je základem pro studium trombogenicity v různých situacích [33]. Zvýšení koncentrace inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1) je prediktivní faktor infarktu myokardu u nemocných s anginou pectoris. Zvýšení tkáňového aktivátoru (tPa) je prognostický faktor pro vznik srdečního infarktu u zdravých osob. Stejně tak je pozitivní korelace mezi hladinou PAI-1 a tPa u nemocných s počínající karotickou stenózou. Fibrinolytická aktivita, PAI-1 a tPa těsně korelují s četnými komponentami syndromu inzulinové rezistence (IR): body mass indexem – BMI, poměrem pas-boky, triglyceridy, HDL-cholesterolem, endogenním inzulinem, krevním tlakem atd [34]. Vzestup PAI-1 koreluje se vzestupem BMI, korekcí hypertenze, hladinou inzulinu, vzestupem triacylglycerolů (TAG) a poklesem HDL-cholesterolu [35]. Ukazuje se, že změny fibrinolýzy by mohly mít i ge-

netický podklad. Byl prokázán vztah mezi 4G alelou a vysokou koncentrací PAI-1 v plazmě. Sekvence 4G/5G má část ovlivňující vazbu triglyceridů. Vztah mezi genotypem a fenotypem však nebyl studiemi bezpečně potvrzen. Zatím bylo popsáno 8 polymorfizmů genu pro PAI-1. Nejvíce se uplatňuje 4G/5G polymorfizmus promotorové oblasti genu. 4G alela defektní pro vazbu specifického receptoru transkripce je spojena s vyšší koncentrací PAI-1, vyššími TAG a vyšším rizikem trombózy spojené s aterosklerózou [36].

Změny fibrinolytických vlastností krve jsou u obézních nemocných s diabetem 2. typu závislé na produkci PAI-1 adipocyty. Metabolický kompartment PAI-1 je tvořen adipocyty a hepatocyty. Hepatocyty produkují jen malé množství PAI-1. Experimentálně se u obézních myší zjistilo, že se až 7krát zvyšuje produkce PAI-1 v adipocytech a jen 2krát v hepatocytech. Hladiny PAI-1 při obezitě a diabetu jsou jednoznačně dány množstvím viscerálního tuku. Lidské kultury omentálních adipocytů tvoří více PAI-1 než podkožní tuková tkáň. Lokální tvorba PAI-1 je důležitá pro regulaci proliferace adipocytů, která je závislá na plazminem aktivované proteolýze. PAI-1 tak nepřímě inhibičně ovlivňuje zvyšování buněčnosti tukové tkáně [34].

Vztah PAI-1 k tvorbě tukových zásob vysvětluje jeho regulaci různými hormony, růstovými faktory a cytokiny, jako je inzulin, transformační růstový faktor β (TGF β) a TNF α . Inzulin stimuluje tvorbu PAI-1 v adipocytech současně s působením VLDL a volných mastných kyselin. Tuková tkáň je nejdůležitějším zdrojem PAI-1 v závislosti na inzulinu. V experimentu se prokázalo, že aplikace inzulinu zvyšuje expresi mRNA pro PAI-1 více v tuku než v játrech. Ve splachnickém endotelu se jeho tvorba neindukovala [37].

Adipocyty jsou významným zdrojem lokálních regulátorů množství tuku typu TGF β a TNF α . TGF β je mito-

genem pro adipocyty, čímž zvyšuje buněčnost tukové tkáně, zároveň inhibuje jejich diferenciaci na adipocyty. TNF α je naopak fyziologickým adipostatem. Oba faktory indukují tvorbu PAI-1 na úrovni genu, přičemž stimulační účinek TNF α je srovnatelný s inzulinem, zatímco efekt TGF β je několikanásobně vyšší.

Sakamoto [38] soudí, že obezita je provázená hyperinzulinemií a zvýšenou koncentrací TNF α v tukové tkáni. TNF α podmiňuje syntézu PAI-1 v kulturách adipocytů. TNF α selektivně zvyšuje syntézu PAI-1 bez současného zvyšování sekrece tPa. Inkubace adipocytů s TNF α nebo inzulinem po 5 dní zvyšuje sekreci PAI-1.

TNF α inhibuje lipoproteinové lipázy a potlačuje diferenciaci adipocytů. Vlivem TNF α dochází k tvorbě kyslíkových radikálů. Hlavním zdrojem tvorby TNF jsou makrofágy v odezvě na řadu podnětů. TNF je považován za jednoho z mediátorů inzulinorezistence, a to pro svůj prokázaný vliv na fosforylaci tyrozinu na inzulinovém receptoru, která má za následek zhoršení signalizace po vazbě na inzulin vzhledem k útlumu proteinových kináz. U inzulinorezistence spojené s obezitou byl prokázán vliv solubilního receptoru pro TNF (sTNF-R p55) na substrát inzulinového receptoru IRS-1. Sekundární úlohu u inzulinorezistence při obezitě hraje IL-6 [39]. Yudkin [40] shrnuje, že syndrom inzulinové rezistence v sobě neobsahuje pouze klasické rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, jako je hypertenze a hyperlipoproteinémie, ale je často provázen četnými změnami koagulace a fibrinolýzy. V experimentu je exprese sekrece PAI-1 v hepatocytu a endoteliálních buňkách indukována inzulinem, triglyceridy, oxidovanými LDL a proinzulin like molekulami. U syndromu inzulinové rezistence je zvýšená koncentrace endoteliálního faktoru von Willebrandova, která svědčí o poškození endotelu. Zvýšení fibrinogenu je spojováno se syndromem inzulinové rezistence. Podle posledních pozorování sekrece

IL-6 z tukové tkáně, kombinovaná s TNF α u obézních diabetiků indukují inzulinovou rezistenci a při inzulinové rezistenci dochází k poškození endotelu, koagulopatiím a ischemické chorobě srdeční.

Práce vznikla za podpory výzkumného zámeru VZ MZO 00179906.

Literatura

1. Morgagni GB. Opera Omnia Ex Typographia Remondiniana. Venezia 1764.
2. Bright R. Tabular view of morbid appearance in 100 cases connected with albuminous urine: with observations. Guy's Hosp Rep 1836; 1: 380–400.
3. Rabiner SF, Molinas F. The role of phenol and phenolic acids on the thrombocytopathy and defective platelet aggregation of patients with renal failure. Am J Med 1970; 49: 346–351.
4. Horowitz HI, Stein IM, Cohen BD et al. Further studies on platelet inhibitory effect of guanidinosuccinic acid and its role in uremic bleeding. Am J Med 1970; 49: 336–345.
5. Rabiner SF, Hrodek O. Platelet factor 3 in normal subjects and patients with renal failure. J Clin Invest 1968; 47: 901–912.
6. Malý J, Jebavý L, Široký O et al. Poruchy hemostázy při ledvinové nedostatečnosti. Sbor. věd. prací VLVDÚ JEP Hradec Králové 1981; 86: 171–219.
7. Malý J, Erben J, Pecka M et al. Změny agregace destiček u nemocných v chronickém intermitentním dialyzačním programu. Sbor. věd. prací LF UK Hradec Králové 1982; 25: 295–306.
8. Malý J, Pecka M, Erben J et al. Fibrin degradační produkty (FDP) v moči po transplantaci ledvin. Vnitř Lék 1983; 29: 598–603.
9. Malý J, Kačerovský J, Pecka M et al. Sledování změn hemostázy u nemocných s vlekou ledvinovou nedostatečností léčených peritoneální dialýzou. Sbor. věd. prací LF UK Hradec Králové 1982; 25: 277–293.
10. Pecka M. Laboratorní hematologie v přehledu. Fyziologie a patofyziologie hemostázy. Český Těšín: FINIDR 2004.
11. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The Laboratory Diagnosis of Platelet Disorders. Arch Pathol Lab Med 2001; 126: 133–146.
12. Malý J. Vyšetření aktivity destičkových funkcí se vztahem k resistenci na kyselinu

- acetylsalicylovou. *Vnitř Lék* 2005; 51: 157–162.
13. Sloand EM, Sloand JA, Prodouz K. Reduction of platelet glycoprotein Ib in uremia. *Br J Haematol* 1991; 77: 375–381.
 14. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb–IIIa complex in patients with uremia. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 668–676.
 15. Sreedhara R, Itagaki I, Hakim RM. Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIa–IIIb receptors. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 355–364.
 16. Viachoyannia J, Schoeppe W. Adenyl cyclase activity and cyclic AMP content of human platelets in uremia. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 379–381.
 17. Moncada S, Herman AG, Higgs EA et al. Differential formation of prostacyclin (PGI₂) by layers of arterial wall: an explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res* 1977; 11: 323–344.
 18. Livio M, Benigni A, Vigano G et al. Moderate doses of aspirin and risk of bleeding in renal failure. *Lancet* 1986; 1: 414–416.
 19. Marietta M, Facchinetti F, Neri I. L-arginine infusion decreases platelet aggregation through an intraplatelet nitric oxide release. *Thromb Res* 1997; 88: 229–235.
 20. Remuzzi G, Benigni A, Dodesini P et al. Parathyroid hormone inhibits human platelet function. *Lancet* 1981; 2: 1321–1323.
 21. Fernandez F, Goudable C, Sie P. Low hematocrit and prolonged bleeding time in uremic patients: effect of red cell transfusions. *Br J Haematol* 1985; 59: 139–148.
 22. Moia M, Mannucci PM, Vizzotto L. Improvement in the haemostatic defect of uremia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* 1987; 2: 1227–1229.
 23. Cases A, Escolar G, Reverter JC et al. Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. *Kidney Int* 1992; 42: 668–672.
 24. Andrassy K, Ritz E. Uremia as a cause of bleeding. *Am J Nephrol* 1985; 5: 313–319.
 25. Bang N, Tessler S, Heidenreich R et al. Effects of moxolactam on blood coagulation and platelet function. *Rev Infect Dis* 1982; 4: S546–S554.
 26. Harker LA, Fuster V. Pharmacology of platelet inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 21B–32B.
 27. Ando M, Iwata A, Ozeki Y et al. Circulating platelet derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1757–1763.
 28. Bonomini M, Dottori S, Amoroso L et al. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1275–1281.
 29. Juhan-Vague I, Morange P, Renucci JF et al. Fibrinogen, obesity and insulin resistance. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(Suppl 1): S25–28.
 30. Kvasnička J, Škrha J. Increase in tissue plasminogen activator (t-PA) in relation to microangiopathy in type I diabetes mellitus. *Cor Vasa* 1994; 36: 280–285.
 31. Škrha J, Hodinář A, Kvasnička J et al. Relationship of Oxidative Stress and Fibrinolysis in Diabetes Mellitus. *Diabet Med* 1996; 13: 800–805.
 32. Ranieri R et al. Mean platelet volume in obesity its relation to visceral fat and to cardiovascular risk factor. *Int J Obesity* 1996; 20(Suppl 4): 115.
 33. De Pergola G, De Mitrio V, Sciaraffia M et al. Haemostatic factors in non diabetic premenopausal obese women. *Int J Obesity* 1996; 20(Suppl 4): 1135.
 34. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2200–2207.
 35. De Lorenzo F, Mukherjee M, Karziola Z et al. Association of Overall Adiposity rather than Body Mass Index with Lipids and Procoagulant Factors. *Thromb Haemost* 1998; 80: 603–606.
 36. De Pergola G, Pannacciulli N, Minnenna A et al. Fuel metabolism in adult individuals with a wide range of body mass index: effect of a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2003; 16: 41–47.
 37. Samad F, Pandey M, Loskutoff DJ. Tissue factor gene expression in the adipose tissues of obese mice. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 7591–7596.
 38. Sakamoto T, Woodcock-Mitchell J et al. TNF- α and insulin, alone and synergistically, induce plasminogen activator inhibitor-1 expression in adipocytes. *Am J Physiol* 1999; 276: 1391–1397.
 39. Morange PE, Alessi MC, Juhan-Vague I. Relations between hemostatic variables, insulin resistance and inflammation. *Hematol J* 2004; 5(Suppl 3): S15–S19.
 40. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl 3): 25–30.

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
www.lfhk.cuni.cz
e-mail: maly@lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 10. 2. 2008