

# Problematika porúch hemostázy pri metabolickom syndróme

P. Galajda, M. Mokáň

I. interná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK a MFN Martin, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

**Súhrn:** Metabolický syndróm (MS) sa definuje klinicky ako nenáhodný spoločný výskyt porúch metabolizmu cukrov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou, centrálnou obezitou, dyslipidémiou spojenou so zvýšením hladiny triacylglycerolov a znížením HDL lipoproteínov s vyššou densitou a arteriálnej hypertenzie, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku ischemickej choroby srdca (ICHS) a diabetes mellitus 2. typu (DM2). Jednotlivé diagnostické kritériá MS podľa SZO (1999), NCEP-ATPIII (2001), ACE/AACE (2003), AHA/NHLBI (2004) a IDF (2005) sa líšia predikciou rizika ICHS a DM2. Nové rizikové faktory zahŕňujú parametre subklinickej zápalovej reakcie, dysfunkcie endotelu a hypofibrinolytického stavu. Zápalové parametre (C-reaktívny proteín, fibrinogén) a endotelové markery (von Willebrandov faktor) sú významnejšie pri predikcii rizika ICHS, kým PAI-1 ako parameter poruchy fibrinolýzy je nezávislým rizikovým faktorom rozvoja DM2.

**Kľúčové slová:** metabolický syndróm – subklinická zápalová reakcia – dysfunkcia endotelu – inhibítor plazminogénového aktivátora typu 1

## Problems of haemostatic disorders in metabolic syndrome

**Summary:** Metabolic syndrome (MS) is defined as cluster of independent risk factors of coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus (DM2) including glucose metabolism disorders associated with insulin resistance, central obesity, dyslipidaemia with increasing of triglyceride levels and decreasing of high density lipoprotein levels and arterial hypertension. There are differences in prediction of CHD and DM2 risk among recommendations for diagnostic criteria of MS according to WHO (1999), NCEP-ATPIII (2001), ACE/AACE (2003), AHA/NHLBI (2004) and IDF (2005). New risk factors include markers of low grade inflammatory reaction, endothelial dysfunction and hypofibrinolytic state. Inflammatory parameters (C-reactive protein, fibrinogen) and endothelial markers (von Willebrand factor) are more important for prediction of CHD risk, while PAI-1 as marker of fibrinolytic disturbance is independent risk factor for DM2 development.

**Key words:** metabolic syndrome – low grade inflammatory reaction – endothelial dysfunction – plasminogen activator inhibitor type 1

## Úvod

Metabolický syndróm (MS) sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt prediabetických porúch metabolizmu cukrov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou (IR), ako je hraničná glykémia nalačno (IFG) a/alebo porušená glukózová tolerancia (IGT), centrálna obezita, aterogénnej dyslipidémie spojené so zvýšením hladiny triacylglycerolov (TAG) a znížením lipoproteínov s vyššou densitou (HDL), arteriálnej hypertenzie (AH) a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku ischemickej choroby srdca (ICHS) a diabetes mellitus 2. typu (DM2). O koncepcii MS sa neustále diskutuje a doteraz sa nepodarilo navrhnúť všeobecné platné diagnostické kritériá MS. Jednotlivé návrhy sa líšia predikciou rizika ICHS a DM2 a svojim významom u jednotlivých svetových populácií. Ukazuje sa

potreba zaradenia ďalších rizikových faktorov, zahŕňujúcich parametre subklinickej zápalovej reakcie a hemostázy, ktoré by mohli zlepšiť predikciu rizika kardiovaskulárnych (KV) a metabolických komplikácií u chorých s MS [1].

## Problém diagnostických kritérií metabolického syndrómu

V súčasnosti existuje niekoľko odporúčaní diagnostických kritérií MS, vrátane návrhu Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) z roku 1998 a modifikovaného v roce 1999 [2], kritérií NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III) z roku 2001 [3], kritérií ACE/AACE (American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologists) [4] až po najnovšie kritériá Americkej kardiologickej asociácie (AHA/NHLBI), známe

ako revidované NCEP-ATPIII kritériá z roku 2004 [5] a Medzinárodnej diabetologickej federácie (IDF) z roku 2005 [6]. Okrem toho na Slovensku vznikli aj národné odporúčania Panelu expertov odborných spoločností [7]. Pri diagnostike MS sa v zásade vychádza z positivity aspoň 3 nasledujúcich kritérií, ktoré by mali zahŕňať:

a) **prediabetickú poruchu** metabolizmu glukózy súvisiacu s IR, t.j. prítomnosť IFG s dolnou hraničnou hodnotou glykémie 6,1 mmol/l podľa ATPIII, resp. 5,6 mmol/l podľa IDF a AHA/NHLBI a/alebo prítomnosť IGT s klasickým kritériom glykémie 7,8–11,1 mmol/l po 2 hod orálneho glukózotolerančného testu (oGTT) a/alebo prítomnosť DM2. V diagnostike sa odporúča vyšetrovať oGTT, pretože jeho nezaradenie do kritérií (ATPIII) významne znižuje predikciu rozvoja DM2, kým vyše-

**Tab. 1. Diagnostické kritériá metabolického syndrómu používané v SR.**
**A. NCEP – kritériá ATPIII**
*Pozitívita 3 z 5 kritérií:*

1. abdominálna obezita: obvod pásu > 102 cm u mužov, > 88 cm u žien
2. hraničná glykémia nalačno (6,1–6,9 mmol/l), resp. 5,6–6,9 podľa revidovaných NCEP-ATPIII a/alebo porušená glukózová tolerancia (2 hod. glykémia 7,8–11,1 mmol/l) alebo DM2
3. hypertriacylglycerolémia: > 1,7 mmol/l
4. znížené hladiny HDL-cholesterolu: < 1,0 mmol/l u mužov, < 1,3 mmol/l u žien
5. zvýšené hodnoty TK: > 130/85 mm Hg

**B. Modifikované kritériá IDF pre európsku populáciu**
*Základné kritérium (abdominálna obezita: obvod pásu > 94 cm u mužov a > 80 cm u žien + pozitívita 2 zo 4 kritérií:*

1. glykémia nalačno > 5,6 mmol/l alebo predtým diagnostikovaný DM2
2. hypertriacylglycerolémia: > 1,7 mmol/l
3. znížené hodnoty HDL-cholesterolu: < 1,0 mmol/l u mužov, < 1,3 mmol/l u žien
4. zvýšené hodnoty TK: > 130/85 mm Hg

**C. Kritériá Panelu expertov odborných spoločností**
*Pozitívita 2 – pravdepodobná diagnóza, pozitívita 3 – vysokoppravdepodobná diagnóza*

1. nadhmotnosť/obezita (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> a/alebo obvod pásu > 102 cm u mužov, > 88 cm u žien
2. hypertriacylglycerolémia: > 1,7 mmol/l
3. znížené hodnoty HDL-cholesterolu: < 1,0 mmol/l u mužov, < 1,3 mmol/l u žien
4. zvýšené hodnoty TK: > 130/85 mm Hg
5. glykémia nalačno > 5,6 mmol/l (hraničná glykémia nalačno alebo DM2)
6. glykémia po 2 hod oGTT > 7,8 mmol/l (IGT alebo DM2)

trenie hladín inzulínu a parametrov IR nie je pre bežnú prax nevyhnutné. Stále sa diskutuje o zaradení prediabetes ako základného kritéria, t.j. jeho pozitívita by mala byť vyžadovaná v rámci pozitívity 3 kritérií potrebných na definitívne určenie diagnózy MS (ako je to v prípade kritérií SZO). Panel expertov odborných spoločností v SR zdôraznil toto kritérium zavedením samostatných kritérií pre glykémiu nalačno a po 2 hod oGTT;

b) **centrálnu obezitu**, definovanú obvodom pásu viac ako 102 cm pre mužov a 88 cm pre ženy (podľa ATPIII). Najnovšie IDF kritériá odporúčajú rozdielne hraničné hodnoty obvodu pásu pre jednotlivé svetové populácie s návrhom 94 cm u mužov a 80 cm u žien pre európsku populáciu – ako základné vyžadované kritérium. Viaceré klinické štúdie z posledných 2 rokov poukazujú pri použití IDF kritérií na nárast prevalencie MS bez zlepšenia predikcie rizika jeho KV komplikácií, preto sa u európskej

populácie skôr preferuje návrh AHA/NHLBI používať pôvodné ATPIII kritériá pre obvod pásu. IDF kritériá so základným kritériom centrálnej obezity však dobre predikujú KV riziko u ázijskej populácie;

c) **dyslipidémiu so zvýšenou hodnotou TAG** > 1,7 mmol/l, pričom pozitívita tohto samostatného kritéria spolu so zvýšeným obvodom pásu by mala mať v rámci MS najväčší prediktívny význam pre rozvoj ICHS (konceptia hypertriacylglycerolemického pásu) najmä u európskej populácie;

d) **zníženie HDL-cholesterolu** pod 1,0 mmol/l u mužov a 1,3 mmol/l u žien, ktoré sa v rámci dyslipidémie súvisiacej s IR pokladá za samostatné kritérium MS, na rozdiel od pôvodnej klasifikácie SZO, ktorá navyše používala aj iné hraničné hodnoty (0,9 mmol/l u mužov a 1,0 mmol/l u žien);

e) **zvýšené hodnoty tlaku** krvi už nad 130/85 mm Hg podľa novších odporúčaní. Hraničné hodnoty 160/90 mm Hg,

ktoré navrhla SZO, sa už dnes nepovažujú za dostatočné (tab. 1).

**Iné rizikové faktory.** Diskusia ohľadom najvhodnejších diagnostických kritérií MS nie je definitívne uzavretá. Jednotlivé diagnostické kritériá sa líšia predikciou rizika ICHS a DM2, napr. kritériá SZO sú citlivejšie pri predikcii rizika DM2, kým kritériá ATPIII naopak pri predikcii ICHS [8]. Za účelom zlepšenia predikcie rizika ICHS a DM2 sa stále v klinických štúdiách overujú ďalšie rizikové faktory, ktoré zahŕňajú aj parametre subklinickej zápalovej reakcie, endotelovej dysfunkcie a hemostázy. Do oficiálnych kritérií SZO bola zahrnutá zatiaľ iba mikroalbuminúria ako prejav dysfunkcie endotelu a v súčasnosti sa overujú ďalšie kandidátske rizikové faktory, ako sú C-reaktívny proteín (CRP), fibrinogén (FBG), inhibitor plazminogénového aktivátora (PAI-1), rôzne parametre endotelovej dysfunkcie apod.

**Subklinická zápalová reakcia a hypekoagulačný stav**

Primárnym etiopatogenetickým faktorom MS je IR so zníženou utilizáciou glukózy v kostrovom svalstve, ktorá sa spája s kompenzačnou hyperinzulinémiou (HI), nutnou pre expresiu rizikového fenotypu. Už Reaven upozornil, že IR spolu s HI sú síce primárnym defektom IR, ale nie ústredným mechanizmom, ktorý by vysvetlil všetky asociované abnormality a vo svojej koncepcii „syndrómu X plus“ zdôraznil význam iných nemetabolických faktorov, zahrňujúcich zmenu reológie krvi, koagulácie a fibrinolýzy [9,10]. Ďalej sa zistilo, že centrálna akumulácia tukového tkaniva sa podieľa na rozvoji MS nielen mechanizmami závislými, ale aj nezávislými od IR a HI. Potvrďilo sa, že tukové tkanivo je nielen pasívnou zásobárňou energie, ale predovšetkým aktívnym endokrinným a imunitným orgánom, ktorý spúšťa subklinickú zápalovú a neuroendokrinnú reakciu, podieľajúcu sa na patogeneze MS [11].

Subklinická zápalová reakcia vzniká dôsledkom zvýšenej tvorby zápalových

cytokínov v tukovom tkanive, ako sú faktor nekrotizujúci nádory  $\alpha$  (TNF) s auto- a parakrinným pôsobením a interleukín-6 (IL-6) s endokrinným účinkom. Pri obezite sa zvyšuje produkcia leptínu s imunostimulačným účinkom na niektoré zložky imunity, kým tvorba adiponektínu s protizápalovým účinkom sa znižuje. Aktivácia imunitného systému pri akumulácii tuku má svoj fyziologický význam, pretože je potrebné určité kritické množstvo tukového tkaniva na prežitie infekcií v prirodzených podmienkach života človeka. Cytokíny produkované v tukovom tkanive sa podieľajú aj na regulácii metabolizmu. TNF je jedným z faktorov spôsobujúcich IR v kostrovom svalstve, jednak priamo parakrinnou inhibíciou inzulínového signálu pri jeho produkcii v intramuskulárnom tuku, alebo nepriamo systémovým uvoľnením voľných mastných kyselín (VMK) z viscerálneho intraabdominálneho tuku. TNF spolu s IL-6 sa podieľa na vzniku dyslipidemického fenotypu, keď okrem uvoľnenia VMK potrebných na tvorbu TAG v pečeni, inhibuje aj lipoproteínovú lipázu. Dyslipidemický fenotyp má v priebehu akútnej obrannej reakcie proti mikroorganizmom protektívny význam, keď sa podieľa na eliminácii endotoxínu, a ochraňuje tak organizmus pred prestrelením zápalovej reakcie. Lokálne produkované zápalové cytokíny modulujú aj veľkosť tukového tkaniva. Pri raste tukovej masy dochádza k zmoženiu makrofágov dôsledkom zvýšenej extravazácie monocytov z krvného riečiska do tukovej strómy a ich následnej aktivácii (endotoxínom a VMK cez tzv. Toll-like receptory) spojenej so zvýšenou produkciou zápalových cytokínov a imunohormónov s antiadipogénnym a lipidy mobilizujúcim účinkom. Subklinická zápalová reakcia týmto spôsobom vytvára kontraregulačný systém, znižujúci veľkosť tukových zásob [12–14]. So subklinickou zápalovou reakciou úzko súvisí aj navodenie endotelovej dysfunkcie, keď zvýšená adhezivita endotelu podporuje extrava-

záciu monocytov do tukovej strómy a **hyperkoagulačného stavu** dôsledkom účinku zápalových cytokínov z tukového tkaniva. IL-6 zvyšuje expresiu tkanivového faktora (TF) na povrchu monocytov, svojim dyslipidemizujúcim účinkom sa podieľa na zvýšení hladín aktivovaného faktora F VIIa v krvi a zvyšuje produkciu FBG v pečeni. Aktivované koagulačné faktory na povrchu monocytov pôsobia ako imunohormóny a podporujú produkciu zápalových cytokínov v rámci pozitívnej spätnej väzby [15].

Štúdie u rôznych populácií dokázali, že parametre zápalovej reakcie majú úzky vzťah k parametrom IR/HI, obezity a dyslipidémie. Pri MS sa zvyšujú hladiny CRP, FBG a počet leukocytov v korelácii s počtom komponentov MS. Multifaktorová analýza zaraďuje subklinickú zápalovú reakciu spolu s IR/HI, centrálnou obezitou a dyslipidémiou medzi tzv. centrálny komponent MS ako jeho relatívne nezávislú zložku. V praxi sa subklinická zápalová reakcia najčastejšie monitoruje pomocou **hladín CRP**, vyšetreného vysokosenzitívnou metódou. Potvrdilo sa, že hladiny CRP nad 3 mg/l sa vyznačujú silnou nezávislou predikciou rizika ICHS, kde významne zvyšujú jej predikciu pri framinghamskom skórovaní. Americká kardiologická asociácia (AHA) odporučila vyšetrovanie CRP ako metódu voľby, ale vzhľadom na možnosť ovplyvnenia jeho prediktívneho významu zápalovými chorobami s reverznou kauzalitou Európska kardiologická spoločnosť (ECS) v odporúčaniach z roku 2008 vyžaduje ešte ďalšie overenie jeho významu. Naviac samostatné vyšetrenie CRP pri MS nebude dostatočné, pretože na rozdiel od silnej predikcie rizika ICHS sa vyznačuje iba slabšou predikciou rizika DM2, ktoré závisí od obezity, pohlavia a populácií, a jeho nezávislý význam bol zatiaľ potvrdený iba u európskych žien [16–20].

Alternatívnym posúdením subklinickej zápalovej reakcie je vyšetrovanie hladín FBG. Na základe faktorovej

analýzy sa potvrdilo, že **hyperfibrinogénémia** je súčasťou MS, pričom hladiny FBG korelujú skôr s parametrami zápalovej reakcie (CRP, IL-6) a majú iba slabší vzťah k parametrom IR/HI. Už od čias klasických štúdií Northwick Park a Framingham je známe, že sú nezávislým rizikovým faktorom ICHS porovnateľným s hladinou cholesterolu a novšie štúdie naznačujú, že v tomto prípade môžu mať dokonca silnejší prediktívny význam ako hladiny CRP. Podobne ako v prípade CRP je predikcia rizika DM2 slabšia a závisí od prítomnej obezity. V klinickej praxi sa skôr odporúča vyšetrovanie hladín CRP ako FBG, vzhľadom na lepšie definované hraničné hodnoty pre posúdenie rizika ICHS [15,18,20–23].

Cielená liečba na ovplyvnenie subklinického zápalu a hyperkoagulačného stavu nie je t.č. dostupná, ale dokázalo sa, že redukcia telesnej hmotnosti, ovplyvnenie IR metformínom a glitazónmi a dyslipidémie statínmi znižuje aj hladiny CRP a FBG ako markerov subklinickej zápalovej reakcie [1,22].

### Dysfunkcia endotelu v oblasti hemostázy pri metabolickom syndróme

Dysfunkcia endotelu pri MS sa prejavuje zníženou vazodilatačnou a hyperemickou odpoveďou závislou od endotelu v dôsledku zníženej produkcie oxidu dusnatého (NO) a zvýšenou zápalovou aktiváciou – adhezivitou, ktorá sa spája so zvýšenou expresiou adhezívnych proteínov typu E-selektínu, ICAM-1, VCAM-1 a so zvýšenou produkciou von Willebrandovho faktora (vWF). Pri MS dochádza k včasnej aktivácii endotelu, prejavujúcej sa zvýšením hladín vWF, ktoré majú iba slabší vzťah k parametrom IR a klasické komponenty MS vysvetľujú iba 5–15% variability jeho hodnôt. Na zvýšení hladiny vWF sa podieľa aj subklinická zápalová reakcia, pričom hodnoty vWF korelujú s hodnotami CRP a s hodnotami solubilných adhezívnych proteínov ako markerov zápalovej aktivácie endotelu. Hladiny vWF po-

dobne ako hladiny CRP sa vyznačujú silnou predikciou rizika ICHS v dobrej korelácii s framinghamským skórovaním a iba slabšou predikciou rizika DM2, ktorá závisí od obezity, pohľadá a populácií. Zatiaľ sa žiadna vyšetrovacia metóda funkcie endotelu nestala súčasťou navrhovaných kritérií MS. Z praktického hľadiska je v súčasnosti najvýhodnejšie sledovať **mi-kroalbuminúriu**, ktorá je pri MS asociovaná s generalizovanou aktiváciou endotelu a je nezávislým rizikovým faktorom ICHS. Jej vyšetrenie by sa mohlo stať štandardným diagnostickým postupom pri MS, ako už navrhli experti SZO v roku 1998 [2,15,18,20,24].

Špecifická **liečba endotelovej dysfunkcie** založená na dôkazoch zatiaľ nie je dostupná, ale preventívne postupy na zníženie rizika KV ochorení (ovplyvnenie artériovej hypertenzie inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu – ACEI a sartánmi, dyslipidémie fibrátmi a statínmi, IR metformínom alebo glitazónmi) prinášajú zlepšenie funkcie endotelu [22,25].

### Hypofibrinolytický stav ako najcharakteristickejšia súčasť metabolického syndrómu

Hypofibrinolytický stav, dôsledkom nadprodukcie inhibítora plazminogénového aktivátora (PAI-1), je najcharakteristickejšou poruchou hemostázy pri MS. Multifaktoriálna analýza potvrdila úzky vzťah hladín PAI-1 k centrálnemu komponentu MS, pričom na variabilite hladín PAI-1 sa najviac uplatňuje IR (v 30–50%) a centrálna obezita (25–35%). Pri MS sa zvyšuje produkcia PAI-1 bunkami tukového tkaniva pri viscerálnej obezite, ako aj hepatocyty pri nealkoholovej steatóze pečene dôsledkom stimulačného účinku HI na tvorbu PAI-1 v tomto metabolickom kompartmente. Na nadprodukcii PAI-1 v endotele sa pri MS uplatňuje hlavne dyslipidémia dôsledkom priameho stimulačného vplyvu VLDL-TAG. Úzky vzťah PAI-1 k MS súvisí hlavne s jeho modulujúcim účinkom na množstvo tukového tkaniva,

kde môže pôsobiť protektívne (antiadipogénne) alebo rizikovo (adipogénne). In vitro štúdie potvrdili jeho antiadipogénny účinok dôsledkom inhibície diferenciácie adipocytov a angiogenézy závislej od plazmínu a inhibície adipogénneho signálu inzulínu a IGF-1 znížením jeho väzby na receptor. Nao-pak adipogénny účinok by mohol byť vysvetlený inhibíciou extravazácie monocytov do tukovej strômy, ktorá závisí aj od stimulačného vplyvu plazmínu. Aj experimenty na rôznych kmeňoch myši in vivo poukázali zároveň na protektívny a rizikový význam genetického defektu PAI-1 pri rozvoji obezity, ktorý závisí od ďalšieho a zatiaľ nedostatočne definovaného genetického pozadia. Zdá sa, že s podobným fenoménom sa stretávame aj u ľudí, kde rizikový účinok 4G alely spojené s vyššou produkciou PAI-1 závisí od populácií a spája sa hlavne s európskou populáciou [26–29].

Význam PAI-1 pri predikcii rizika sa líši od parametrov subklinického zápalu a dysfunkcie endotelu. Metaanalýza doterajších štúdií dokázala, že hladiny PAI-1 nemajú nezávislý vplyv pri predikcii rizika ICHS, kde sa skôr paradoxne uplatňuje zvýšenie hladín antigénu tkanivového aktivátora plazminogénu (tPA). Majú však silný vplyv na predikciu rizika DM2, ktorý je nezávislý od obezity. Z hľadiska predikcie metabolických komplikácií MS má podobný význam ako adipokíny, napr. adiponektín [18,20,30].

Hypofibrinolytický stav priaznivo ovplyvňujú režimové a farmakoterapeutické opatrenia, ktoré vedú k zníženiu telesnej hmotnosti a k zlepšeniu IR a dyslipidémie s následným znížením hladiny PAI-1. V tomto smere sa dokázal priaznivý účinok metformínu v prípade zníženia telesnej hmotnosti (štúdia BIGPRO1), glitazónov a ACEI [22,25].

### Prediabetická trombocytopenia

Dysfunkcia doštičiek pri MS (**prediabetická a diabetická trombocytopenia**) je charakterizovaná zvýšenou aktivitou

doštičiek v cirkulácii komplexnej príčiny. Primárne vzniká dôsledkom dysfunkcie megakaryocyto-doštičkového systému v rámci subklinickej zápalovej reakcie. Pri prediabetických stavoch, ako aj včasných štádiách DM2 má slabší vzťah k parametrom IR. U chorých s obezitou a DM2 sa potvrdili zmeny megakaryocytopoézy s polyploidiou megakaryocytov s následnou tvorbou väčších hyperaktívnych doštičiek v kostnej dreni vplyvom IL-6. V súvislosti so zmenami v kostnej dreni sa v cirkulácii nachádza zvýšený počet aktivovaných väčších doštičiek so zvýšeným obsahom  $\alpha$  a  $\delta$  granúl a vyššou koncentráciou vnútrobunkového vápnika ( $Ca_i$ ). Na povrchu doštičiek sa nachádza väčšie množstvo aktivačných antigénov ako P-selektín (CD62P) a dochádza k nadmernej tvorbe komplexov s leukocyty. Zvýšená agregabilita doštičiek sa spája so zníženou citlivosťou na antiagregačný účinok inzulínu ako prejav IR v doštičkách. Doštičky sú miestom IR hlavne u obeznych diabetikov, kým u chudých chorých s DM2 je inzulínosenzitivita doštičiek normálna. Inzulín pôsobí ako slabý antagonista doštičiek a v závislosti od dávky znižuje ich agregáciu po agonistoch. Hlavný mechanizmus účinku inzulínu zahŕňa aktiváciu NO syntázy endotelového typu v doštičkách s následnou produkciou NO, ktorý autokrinne alebo parakrinne zvyšuje cGMP a aktiváciou špecifickej fosfodiesterázy PDE3 zvyšuje aj hladiny cAMP s inhibičným účinkom na doštičky. Pôsobením inzulínu dochádza k redistribúcii receptorov na povrchu doštičiek, pričom sa zvyšuje množstvo receptorov IP pre prostacyklín ( $PGI_2$ ) a znižuje množstvo  $\alpha_2$  receptorov pre katecholamíny. Inzulín tak v postprandiálnych koncentráciách pôsobí proti adrenálnom indukovanej agregácii doštičiek. U chorých s IR sa dokázala znížená aktivita NO syntázy v doštičkách spojená s nižšou aktivitou cGMP a cAMP systému. Citlivosť na antiagregačný účinok NO a  $PGI_2$  je znížená a doštičky viac reagujú na stimulačný účinok katecho-



lamínov, pričom tento stav podporuje aj zvýšená sympatikotónia ako charakteristický dôsledok obezity pri MS. Na aktivácii doštičiek v krvnom riečisku sa ďalej podieľa aj dysfunkcia endotelu so zníženou produkciou NO, dyslipidémia a hyperglykémia spojená s oxidačným stresom [15,26,31].

**Protidoštičková liečba** je zatiaľ jedinou z oblastí ovplyvnenia hemostázy pri MS, ktorej účinnosť v prevencii ICHS sa potvrdila v dlhodobých prospektívnych štúdiách. Je indikovaná u všetkých pacientov, u ktorých je 10-ročné KV riziko vyššie ako 10%. Pre jej indikácie u chorých s MS platia rovnaké zásady, ako boli rozpracované pre rizikové skupiny zahŕňajúce chorých s DM2. V sekundárnej prevencii u diabetikov s anamnézou KV ochorení sa odporúča kyselina acetylsalicylová (ASA) v účinnej dennej dávke 75–160 mg. Nižšie dávky sú pri rovnakej účinnosti spojené s nižším rizikom krvácania; dávky > 325 mg – spojené s inhibíciou endotelovej produkcie prostacyklínu – sa neodporúčajú. V primárnej prevencii sa u diabetikov so zvýšeným rizikom KV ochorení (vek nad 40 rokov, rodinná anamnéza KV ochorení, arteriálna hypertenzia, dyslipidémia, albuminúria, fajčenie, resp. 10-ročné riziko väčšie ako 10%) odporúča ASA v dennej dávke 75–160 mg. Účinnosť ASA v primárnej prevencii je u diabetikov v porovnaní s nediabetikmi nižšia vzhľadom na vyššiu prevalenciu rezistencie na ASA. Liekom voľby pri neznášanlivosti ASA je klopidoogrel v dennej dávke 75 mg, ktorý je mierne účinnejší pri sekundárnej prevencii KV ochorení [32–35].

Na stanovenie aspirínovej rezistencie je najpresvedčivejší klinický dôkaz zlyhanie liečby. Môže sa monitorovať hladina stabilnejšieho metabolitu tromboxánu TXB<sub>2</sub> v krvi, ktorý vzniká z TXA<sub>2</sub> enzymatickou hydrolyzou v pečeni, obličkách a pľúcach. K posúdeniu aktivity doštičiek po pridaní aspirínu sa využívajú aj metódy náročnejšie na technické vybavenie laboratória, ako je vyšetrenie agregability doštičiek

metódou optickej agregometrie a vyšetrenie aktivačného stavu doštičiek prietokovou cytometriou. V súvislosti s vyšetrovaním aspirínovej rezistencie sa vyvinul systém analyzátora funkcie doštičiek PFA-100 („Platelet Function Analyser“) ako jednoduchá metóda použiteľná v klinickej praxi. Využíva sa membránový systém s malým otvorom pokrytým kolagénom a ďalším agonistom (adrenalin alebo ADP) ako simulácia poranenia cievnej steny. Meria sa čas uzatvorenia otvoru („closure time“) primárnou zátkou z adherovaných a agregovaných doštičiek, ktoré sú nasávané zo zásobníka obsahujúceho celú krv od vyšetrovaného pacienta. Agregáciu doštičiek pritom podporuje aj vWF v celej krvi pacienta a šmykové trenie (shear stress) vyvolané pri jej nasávaní. Normálne hodnoty doby uzatvorenia sú 85–165 s po kolagéne a adrenalinu a 70–120 s po kolagéne s ADP [15,32,33,36].

### Záver

Navrhnuté systémy diagnostických kritérií MS (SZO, NCEP-ATPIII, ACE/AACE, IDF, AHA/NHLBI), založené na sledovaní základných klinických komponentov (prediabetický stav, centrálna obezita, aterogénna dyslipidémia, arteriálna hypertenzia) sa líšia predikciou rizika ICHS a DM2. Nové kandidátske rizikové faktory, ktoré by mohli zlepšiť senzitivitu používaných kritérií, zahŕňujú parametre subklinickej zápalovej reakcie a porúch hemostázy. Subklinická zápalová reakcia je súčasťou etiopatogenetických mechanizmov MS ako jeho relatívny nezávislý komponent so vzťahom k centrálnemu jadrú MS. Parametre subklinickej zápalovej reakcie (CRP, FBG) sú nezávislými rizikovými faktormi ICHS, ale vyznačujú sa iba slabšou predikciou rizika DM2. Navrhnuté zaradenie CRP medzi rizikové faktory MS si podľa Odporúčaní ECS z roku 2008 vyžaduje ďalšie preverenie.

Dysfunkcia endotelu v oblasti hemostázy sa prejavuje aktiváciou endotelu spojenou so zvýšenými hladinami

vWF, ktoré sú nezávislým rizikovým faktorom ICHS a slabším prediktorom rizika DM2. Zatiaľ sa žiadna vyšetrovacia metóda funkcie endotelu nestala súčasťou navrhovaných kritérií MS. Z praktického hľadiska je v súčasnosti najvýhodnejšie sledovať mikroalbuminúriu (navrhnutú už v kritériách SZO v roku 1998), ktorá je pri MS asociovaná s generalizovanou aktiváciou endotelu a je nezávislým rizikovým faktorom ICHS.

Hypofibrinolytický stav dôsledkom nadprodukcie PAI-1 je najcharakteristickejšou poruchou hemostázy pri MS, pričom zvýšené hladiny PAI-1 majú úzky vzťah k centrálnemu komponentu MS. Paradoxne majú iba slabý význam pri predikcii rizika ICHS, ale vyznačujú sa silnou predikciou rizika DM2. Hladiny PAI-1 podobne ako iné adipokíny by sa mohli uplatniť pre predikciu metabolických dôsledkov MS.

Zvýšená aktivácia doštičiek sa charakteristicky vyskytuje pri MS, ale v bežnej klinickej praxi zatiaľ nie je dostupná relevantná metóda na jej diagnostiku v širšom merítke. Protidoštičková liečba je však zatiaľ jedinou liečbou z oblasti ovplyvnenia hemostázy pri MS, ktorej účinnosť v prevencii KV ochorení sa potvrdila v dlhodobých prospektívnych štúdiách a mala by byť súčasťou štandardných preventívnych opatrení u rizikových pacientov.

### Literatúra

1. Galajda P. Metabolický syndróm. In: Mokáč M, Martinka E, Galajda P (eds). Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: P+M 2008: 685–698.
2. Alberti KGM, Zimmet FZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539–553.
3. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–2497.
4. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on insulin resistance syn-

- drome: 25–26 august 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003; 26: 1297–1303.
5. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433–438.
6. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (April 14 2005). Available from: [www.idf.org/webdata/docs/Metab\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metab_syndrome_def.pdf).
7. Tkáč I, Klimeš I, Krahulec B et al. Diagnóza a možnosti liečebného ovplyvnenia metabolického syndrómu. Vyjadrenie stanoviska panelu expertov odborných spoločností. *Interná medicína* 2005; 5: 239–242.
8. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575–581.
9. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121–131.
10. Reaven GM. Syndrome X – past, present, and future. In: Draznin B, Rizza R (eds). *Clinical Research in Diabetes and Obesity*. Totowa, NJ: Humana Press, Inc 1998: 357–382.
11. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K et al. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 201–229.
12. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspectives: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia* 1999; 42: 1367–1374.
13. Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341: 507–514.
14. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209–214.
15. Galajda P, Mokáč M. Poruchy hemostázy a diabetes mellitus. *Martin: Prokonzult* 2001: 1–255.
16. Haffner SM. The metabolic syndrome: Inflammation, diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 97 (Suppl 2A): 3A–11A.
17. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972–978.
18. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risk of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1618–1627.
19. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–2414.
20. Festa A, D'Agostino R Jr, 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.
21. Hanley AJ, Karter AJ, Festa A et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 2642–2647.
22. Remková A. Protrombotický stav ako súčasť metabolického syndrómu. *Vnitr Lék* 2005; 51: 1120–1125.
23. Fibrinogen Studies Collaboration: Collaborative meta-analysis of prospective observational studies of plasma fibrinogen and cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 9–17.
24. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: A clinical perspective. *Endocr Rev* 2001; 22: 36–52.
25. Charles MA, Morange P, Eschwège E et al. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIG-PRO1 Study. Biguanides and the prevention of the risk of obesity. *Diabetes Care* 1998; 21: 1967–1972.
26. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and fibrinolytic system. *Obes Rev* 2002; 3: 85–101.
27. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M et al. Clustering of procoagulation, inflammation and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 897–907.
28. Lijnen HR, Alessi MC, Van Hoef B et al. On the role of plasminogen activator inhibitor-1 in adipose tissue development and insulin resistance in mice. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1174–1179.
29. Bouchard L, Mauriège P, Vohl MC et al. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphisms are associated with obesity and fat distribution in the Quebec Family Study: evidence of interactions with menopause. *Menopause* 2005; 12: 136–143.
30. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1879–1883.
31. Colwell JA, Nesto RW. The platelets in diabetes. Focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care* 2003; 26: 2181–2188.
32. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases (AHA Scientific Statement). *Circulation* 2002; 106: 388–391.
33. Colwell JA, American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S87–S88.
34. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC et al. PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. Results of the primary prevention project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3264–3272.
35. de Gaetano G, Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
36. Kubisz P, Mištuna D, Staško J et al. Poruchy krvných doštičiek. In: Malý J, Pecka M (eds). *Trombóza a hemostáza*. Hradec Králové: HK Credit 2007: 16.

prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.  
www.mfn.sk  
e-mail: galajda@jfm.uniba.sk

Doručeno do redakce: 8. 4. 2009