

ROLE OF SOME HEMOSTATIC FACTORS AS CARDIOVASCULAR RISKS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

HABAN P, SIMONCIC R, ZIDEKOVA E

VÝZNAM NIEKTORÝCH HEMOSTATICKÝCH UKAZOVATEĽOV AKO KARDIOVASKULÁRNYCH RIZÍK U DIABETIKOV 2. TYPU

Abstract

Haban P, Simoncic R, Zidekova E:

Role of some hemostatic factors as cardiovascular risks in type 2 diabetes mellitus

Bratisl Lek Listy 2000; 101 (1): 31–37

Background: Abnormal levels of some hemostatic factors in patients with type 2 diabetes mellitus are associated with increased risk of severe cardiovascular complications.

Objectives: For the purpose of clinical practice it is necessary to specify most relevant coagulation factor abnormalities pertaining to a particular patient's risk profile (e.g. diabetes duration, his/her lipoprotein profile), since a routine examination to their full extent is in common ambulatory practice hardly manageable. This information is also needed for aiming the efforts to influence them purposefully.

Methods: The investigated group included 42 out-patients with type 2 diabetes mellitus. Selected hemostatic factors and lipoproteins were measured with standard methods. Patients were stratified into terciles based on supposedly causative factors (diabetes duration for vWF and lipoproteins for F VII), these relations being also examined in the whole group using regression analysis.

Main results and conclusions: vWF (antigen) plasma concentration mean value in the whole group (in % of reference plasma: 149.917; 95 % CI 134.296 to 165.538) was on the upper limit of the normal value reference range (56 to 140), exceeding it distinctly in the tercile III with the longest diabetes duration (vWF mean was 180.115; 95 % CI 151.961 to 208.270). The mean in this tercile was also by 42.187 (95 % CI of diff. 10.231 to 74.142; sign. level 0.012) higher than in the tercile I with the shortest diabetes duration. These 2 variables significantly correlated ($r=0.345$; $p=0.025$) also in the whole group.

F VII plasma concentration mean values in terciles III with highest triacylglycerol (TAG) or total cholesterol (TCH) serum levels (in %: 129.286, 95 % CI 121.117 to 137.455 or 121.071, 95 % CI 109.228 to 132.915, respectively; the normal value reference range being 70 to 130) clearly surpassed the

Abstrakt

Habán P., Šimončíč R., Žideková E.:

Význam niektorých hemostatických ukazovateľov ako kardiovaskulárnych rizík u diabetikov 2. typu

Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 1, s. 31–37

Pozadie problému: Patologické hodnoty niektorých hemostatických faktorov znamenajú u diabetikov 2. typu zvýšené riziko závažných kardiovaskulárnych komplikácií. Klinická prax si vyžaduje vytypovať koagulačné faktory, najrelevantnejšie z hľadiska napr. dĺžky trvania diabetu alebo vo vzťahu k lipoproteínom. Zrejme rutinné sledovanie celej ich palety by v bežných podmienkach bolo málo reálne. Snahy o ich terapeutické ovplyvnenie sú tiež viazané na získanie takejto informácie.

Metódy: V sledovanej skupine bolo 42 ambulatných pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Vybrané hemostatické faktory a lipoproteíny sme merali štandardnými postupmi. Rozdelenie pacientov do tercilov sme robili na základe predpokladaného príčinného faktora (dĺžka trvania diabetu u vWF alebo lipoproteíny u F VII). Vzťahy sme overovali aj pre celú skupinu regresnou analýzou.

Hlavné výsledky: Priemerná hodnota plazmatickej koncentrácie vWF (antigénu) v celej skupine (v % referenčnej plazmy: 149,917 s 95 % CI 134,296–165,538) bola na hornej hranici referenčného rozmedzia normálnych hodnôt (56–140), ktoré výrazne prevyšovala v tercile III s najdlhším trvaním diabetu, v ktorom priemer vWF bol 180,115 s 95 % CI 151,961–208,270. Priemer v tomto tercile bol o 42,187 (95 % CI rozdielu priemerov 10,231 až 74,142, hl. sign. 0,012) vyšší v porovnaní s tercilom I s najkratším trvaním diabetu. Tieto dve premenné signifikantne korelovali aj v celej skupine ($r=0,345$; $p=0,025$). Priemery plazmatickej koncentrácie F VII v terciloch III s najvyššími hodnotami triacylglycerolov (TAG) alebo celkového cholesterolu (TCH; v rovnakom poradí a v %: 129,286 s 95 % CI 121,117–137,455 alebo 121,071 s 95 % CI 109,228–132,915 pri normálnom rozmedzí 70–130) zreteľne prevyšovali analogické hodnoty v terciloch I (v rovnakom poradí) o 35,0 (95 % CI rozdielu priemerov 22,793–47,207 pri hl. sign. $<10^{-5}$)

Clinical Department, Research Institute for Nutrition, Bratislava. haban@vuv.sk

Address for correspondence: P. Haban, MD, PhD, Research Institute for Nutrition, Limbova 14, SK-833 37 Bratislava, Slovakia. Phone/Fax: +421.7.5477 3968

Klinické oddelenie Výskumného ústavu výživy v Bratislave

Adresa: MUDr. P. Habán, CSc., Výskumny ústav výživy, Limbova 14, 833 37 Bratislava 37.

analogous values in tercile I by 35.0 (95 % CI of diff. 22.793 to 47.207; sign. level $<10^{-5}$) or by 26.0 (95 % CI of diff. 10.815 to 41.185; sign. level 0.002), respectively. There were also positive significant correlations between lipoproteins (TAG, TCH or LDL) and F VII in the whole group ($r=0.697$, $r=0.580$, $r=0.397$; $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p=0.018$, respectively).

Therefore the estimation of vWF seems to be useful in all diabetic patients and most elevated values are to be expected in long-duration-diabetics. F VII should be cared for especially in patients with concomitantly elevated TAG, TCH or LDL-cholesterol serum levels. (Tab. 6, Fig. 4, Ref. 24.)

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular complications, hemostasis, von Willebrand factor, factor VII, lipoproteins.

Skratky (Abbreviations):

hl. sign. — hladina signifikantnosti

sign. level — significance level

NS — nesignifikantné (not significant)

TAG (TG) — triacylglyceroly

TCH — celkový (total) cholesterol

vWF — von Willebrandov faktor (antigén)

F VII — faktor VII

AT III — antitrombín III

MK (FA) — masné kyseliny (fatty acids)

PUFA — polynenasýtené MK (polyunsaturated FA)

MUFA — mononenasýtené MK (monounsaturated FA)

CI — konfidenčný (confidence) interval

Diabetes mellitus 2. typu (DM II), ale aj diabetes mellitus 1. typu sa spájajú s výrazne zvýšeným rizikom vývoja ochorenia kardiovaskulárneho systému (KVS; Gensini a spol., 1998). V minulých prácach (Habán, 1997; Habán a spol., 1998) sme sa z tohto aspektu zamerali hlavne na lipoproteíny, spektrum mastných kyselín (MK) vo fosfolipidoch, eikosanoidy, ich vzájomné súvislosti a perspektívy ich ovplyvnenia. Táto práca je zameraná na hemostatický systém, pretože jeho poruchy sú jedným z najvýznamnejších rizík KVS aj u nediabetikov (Koenig, 1998; Catto a spol., 1997) a patria aj k typickým atribútom metabolického syndrómu (Scherthaner, 1992; Galajda a spol., 1996). Sú nimi napr. zvýšený sklon k agregabilite trombocytov, znížená syntéza prostacyklínov a zvýšená syntéza tromboxánov, zvýšená hladina fibrinogénu, faktora VII (F VII), faktora VIII, von Willebrandovho faktora (vWF), ako aj zvýšená syntéza inhibítora aktivátora plazminogénu typu 1 (Scherthaner, 1992; Hirano a spol., 1997; Juhan-Vague, 1996). Podľa súčasných názorov viaceré z hemokoagulačných ukazovateľov (najmä F VII a inhibítora aktivátora tkanivového plazminogénu) súvisia aj s metabolizmom lipidov a obezitou (Hirano a spol., 1997; Welty a spol., 1997; Anderssen a spol., 1998; Miller, 1997, 1998). Napr. Morishita a spol. (1995) explicitne hovoria o pozitívnych koreláciách medzi triacylglycerolmi (TAG) alebo celkovým cholesterolom (TCH) a F VII. Predpokladá sa vplyv týchto faktorov nielen na plazmatickú koncentráciu F VII, ale aj na jeho aktiváciu, i keď konkrétne mechanizmy spomínaných vplyvov môžu byť v oboch týchto prípadoch odlišné (Larsen, 1997; Miller, 1997, 1998; Pankow, 1998). V logickej nadväznosti vznikli úvahy, či by zmenou lipidových faktorov nebolo možné ovplyvniť

alebo, v prípade TCH, o 26,0 (95 % CI rozd. priem. 10,815—41,185; hl. sign. 0,002). Aj v celej skupine boli štatisticky signifikantné korelácie medzi lipoproteínmi (TAG, TCH alebo LDL) a F VII (v rovnakom poradí: $r=0,697$; $r=0,580$; $r=0,397$; $p<0,0001$; $p<0,0001$; $p=0,018$).

Záver a význam pre prax: Zdá sa, že sledovanie vWF je užitočné u všetkých pacientov s diabetom 2. typu, pričom najviac zvýšené hodnoty treba očakávať u pacientov s dlhotrvajúcim diabetom. F VII si treba zvlášť všimnúť u pacientov so súčasne zvýšenými TAG, TCH alebo LDL-cholesterolom. (Tab. 6, obr. 4, lit. 24.)

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárne komplikácie, hemostáza, von Willebrandov faktor, faktor VII, lipoproteíny.

aj abnormality hemostázy a v súčasnosti je to jedna z najkontroverzejších tém. Roche a spol. (1998) vkladajú nádeje do suplementácie s mononenasýtenými MK (MUFA, napr. z olivového oleja), pretože popri poklese TCH a LDL-cholesterolu pozorovali po podaní MUFA aj súčasný pokles F VII, a to jeho plazmatickej koncentrácie, aj aktivity. V práci (Neil, 1996), ktorú schválil Science Advisory and Coordinating Committee of the American Heart Association, sa veľmi pozitívne spomína možnosť ovplyvnenia fibrinogénu, F VIII, vWF a proteínu C pomocou suplementácie s n-3 polynenasýtenými MK (n-3 PUFA). Agren a spol. (1997) pozorovali zníženie agregability trombocytov po podaní dokosahexaénovej kyseliny (DHA, tiež jedna z n-3 PUFA), nedošlo však k poklesu aktivity F VII.

Možnosť dokázať vplyv n-3 PUFA na hemostatické ukazovatele sa zdá najproblematickejšou u mladých alebo zdravých jedincov (Archer a spol., 1998) a podľa iných autorov (Mennen a spol., 1998) by pre hladinu aktivovaného F VIIa mohlo byť množstvo celkovo prijatého tuku významnejšie, ako jeho konkrétne zloženie.

Dôvodom, prečo sme sa rozhodli v našej skupine pacientov s DM II odsledovať vybrané hemokoagulačné parametre, bolo hlavne zistiť, ktoré z nich sa javia ako najvýznamnejšie z hľadiska DM II a jeho komplikácií. Pritom snahou bolo preskúmať aj možné súvislosti s ďalšími rizikovými faktormi (napr. lipoproteínový profil pacientov, dĺžka trvania DM II), a tým aj získať praktickú informáciu o odôvodnenosti indikácie k preventívnemu sledovaniu najvhodnejšieho parametra, keďže inak rutinné vyšetrovanie celej palety hemokoagulačných parametrov v podmienkach bežnej ambulantnej diabetologickej praxe je málo reálne. Perspektívne sú tieto informácie potrebné aj pre smerovanie budúcich snáh o ovplyvnenie abnormálnej hemostázy u diabetikov diétnymi alebo farmakologickými zásahmi.

Materiál a metodika

Súbor tvorilo 42 ambulantných pacientov (14 mužov a 28 žien) s diabetes mellitus 2. typu (DM II). Všetci pacienti mali vek nad 50 rokov, priemerný vek bol 64,17 roku (s 95 % konfidenčným intervalom — 95 % CI 61,66—66,68 roka). Všetky pacientky boli po menopauze. Dĺžka trvania zisteného DM II bola v priemere 14,4 roku (95 % CI 11,73—17,08 roku). Priemerná hodnota glykovaného hemoglobínu bola 6,05 $\mu\text{mol frukt./g Hb}$ (95 % CI

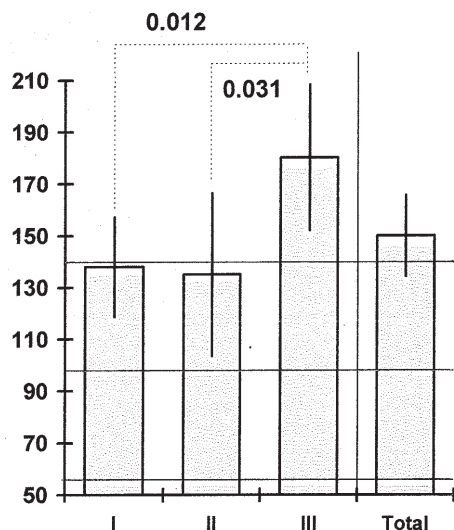


Fig. 1. vWF (in %; mean with its 95 % CI). Total = whole group of 42 patients. Stratification into terciles is based on type 2 diabetes mellitus duration. Data in graph's upper portion mean sign. levels. Three horizontal lines refer to the normal value reference range (its lower limit, middle and upper limit).

Obr. 1. vWF v percentách (priemer s jeho 95 % CI). Total = celá skupina 42 pacientov; rozdelenie na tercily bolo urobené podľa dĺžky trvania DM II. Údaje v hornej časti grafu sú hl. sign. Tri vodorovné čiary sa vzťahujú na referenčné rozmedzie normálnych hodnôt (jeho dolná hranica, stred, horná hranica).

5,42—6,68). Aspoň ľahké známky retinopatie malo 25 pacientov a nefropatie 15 pacientov.

V skupine bolo 17 pacientov bez Anopyrínu, 25 ho dostávalo s tým, že iba 1 pacient bral 200 mg/deň, 100 mg/deň bralo 15 pacientov, 60 a 50 mg/deň užívali ďalší 2 a 30 mg/deň dostávali siedmi. Na inzulíne (prípadne spolu s orálnymi antidiabetikami) bolo 19 pacientov, 8 bolo na iba orálnych antidiabetikách a 15 bolo iba na diéte. Pretože zastavenie podávania tejto terapie bolo zrejme nemysliteľné, sledované parametre sme vyhodnocovali aj vo vzťahu k Anopyrínu a event. inzulinoterapii. Inak pacienti neuzívali také lieky, u ktorých by bolo odôvodnené predpokladať interferenciu so sledovanými faktormi (napr. žiaden pelentan, heparín, vessel due). Z fibrátov užívali lipantyl iba 3 pacienti bez významnejšieho vplyvu na výsledky v celej skupine. Použité postupy boli v zhode s etickými normami a s Helsinskou deklaráciou z r. 1977.

Vybrané hemokoagulačné ukazovatele sme stanovovali metódami, ktoré sú štandardné na našich hematologických pracoviskách. Meranie plazmatickej hladiny von Willebrandovho faktora (antigénu, ďalej hovoríme iba o von Willebrandovom faktore — vWF) sa robilo elektroimunodifúznou technikou, F VII, fibrinogénu a INR koagulačnou metódou a antitrombínu III (AT III) metódou syntetických chromogénnych substrátov.

Rovnako štandardnými metódami sme merali aj TAG, TCH a HDL-cholesterol. VLDL- a LDL-cholesterol sme určovali výpočtom, vychádzajúc z literárnych a exaktne podložených údajov o tom, že medzi hodnotami počítanými podľa Friedewaldovho vzorca a elektroforetickými stanoveniami je mimoriadne presná

korelácia ($r=0,98$) (Assman, 1982). Pretože však kritérium exaktnej aplikovateľnosti Friedewaldovho vzorca kladie podmienku $TAG < 4,5$ mmol/l, museli sme pri vyhodnocovaní LDL a VLDL vynechať 6 pacientov s $TAG > 4,5$ mmol/l a 1 pacientku, u ktorej sa z technických príčin nevyšetroval HDL-cholesterol. Pretože VLDL vo vzorci súvisí s TAG priamo cez konštantu, VLDL v ďalšom texte osobitne nezoberáme.

Výsledky

V prípade fibrinogénu, AT III alebo INR sme nepozorovali žiadne významnejšie zmeny, takže ďalší text zameriavame predovšetkým na vWF a F VII. Hodnoty týchto 2 faktorov sú v percentách ref. plazmy (ktorých znak v ďalšom texte explicitne pri každej hodnote neuvádzame).

Plazmatická koncentrácia vWF (priemer vrátane jeho 95 % CI) bola v celej skupine 42 pacientov na hornej hranici referenčného rozmedzia normálnych hodnôt (tab. 1, obr. 1). V tercile pacientov s najdlhším trvaním zisteného diabetu (III) bola táto hodnota zreteľne vyššia ako horná hranica normy a súčasne aj podstatne vyššia oproti hodnotám v terciloch s kratším trvaním diabetu (oproti tercilu I bola hodnota vWF v priemere vyššia o 42,187 s 95 % CI rozdielu priemerov 10,231 až 74,142 a hl. sign. 0,0117). Z tej istej

Tab. 1. Followed-up parameter: vWF (in %; reference range 56—140 %). Stratification into terciles based on: duration of diagnosed type 2 diabetes mellitus (yr).

Tab. 1. Sledovaný parameter: vWF (v % ; referenčné rozmedzie normálnych hodnôt: 56—140 %). Kritérium rozdelenia na tercily: dĺžka zisteného DMII (r).

Boundaries between terciles:

Rozhrania tercilov:

I/II : 9.67 r (yr)

II/III: 18.0 r (yr)

	vWF in terciles vWF v terciloch			vWF in whole group vWF v celej sk.
	I(n=14)	II(n=15)	III(n=13)	(n=42)
Mean	137.929	134.933	180.115	149.917
±SEM	±8.931	±14.670	±12.919	±7.733
Priemer				
95 % CI	118.630	103.461	151.961	134.296
for mean	157.227	166.405	208.270	165.538
priemeru				

Diff.between vWF means in terciles:

Diferencie priemerov vWF medzi tercilmi:

Compared Terciles Porovnávané tercily	Diff.between means Rozdiel priemerov	for diff.between means 95%CI rozdielu priemerov	Sign. level Hl. sign.
III vs I	42.187	10.231; 74.142	0.0117
II vs I	-2.995	-38.861; 32.870	NS(0.865)
III vs II	45.182	4.404; 85.961	0.0312

NS – not significant
nesignifikantné

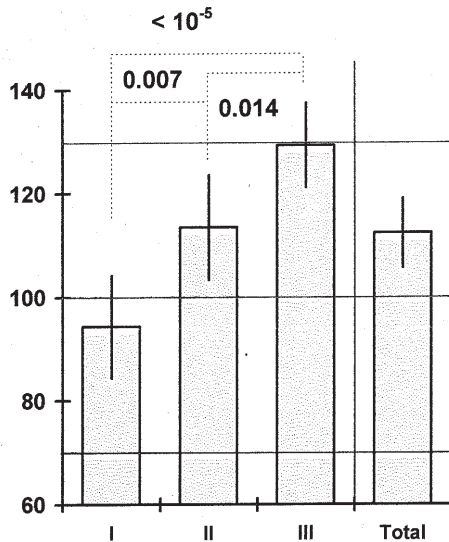


Fig. 2. F VII (in %; mean with its 95 % CI). Total = whole group of 42 patients. Stratification into tertiles is based on TAG (TG). Data in graph's upper portion mean sign. levels. Three horizontal lines refer to the normal value reference range (its lower limit, middle and upper limit).

Obr. 2. F VII v percentách (priemer s jeho 95 % CI). Total = celá skupina 42 pacientov; rozdelenie na tercily bolo urobené podľa TAG. Údaje v hornej časti grafu sú hl. sign. Tri vodorovné čiary sa vzťahujú na referenčné rozmedzie normálnych hodnôt (jeho dolná hranica, stred, horná hranica).

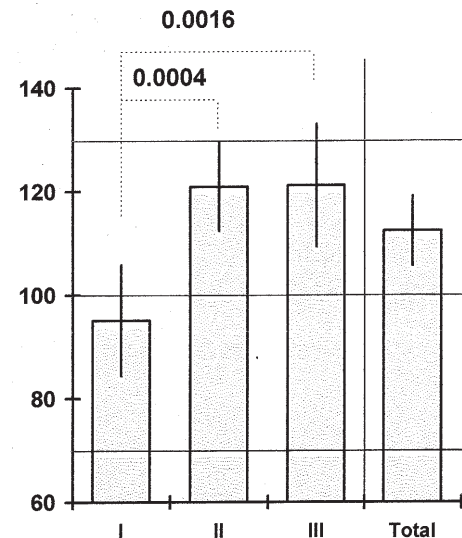


Fig. 3. F VII (in %; mean with its 95 % CI). Total = whole group of 42 patients. Stratification into tertiles is based on TCH. Data in graph's upper portion mean sign. levels. Three horizontal lines refer to the normal value reference range (its lower limit, middle and upper limit).

Obr. 3. F VII v percentách (priemer s jeho 95 % CI). Total = celá skupina 42 pacientov; rozdelenie na tercily bolo urobené podľa TCH. Údaje v hornej časti grafu sú hl. sign. Tri vodorovné čiary sa vzťahujú na referenčné rozmedzie normálnych hodnôt (jeho dolná hranica, stred, horná hranica).

tabuľky a obrázka vidieť aj analogický rozdiel medzi tercilmi III a II. Regresnou analýzou (tab. 6) možno ukázať štatisticky významnú koreláciu medzi dĺžkou trvania diabetu v celej skupine 42 pacientov a hladinou vWF ($r=0,345$; $p=0,0252$).

V prípade plazmatickej koncentrácie F VII sme nezistili žiaden presvedčivejší vzťah k dĺžke trvania diabetu, ukázali sa však niektoré jeho pozoruhodné vzťahy k hladine TAG, TCH a LDL-cholesterolu. V tercile s najvyššími hodnotami TAG (III) bola hodnota priemeru F VII spolu s jeho 95 % CI zreteľne na hornej hranici referenčného rozpätia a súčasne bola vysoko významnejšie vyššia oproti tercilom s nižšími hodnotami TAG. Napríklad rozdiel v priemeroch F VII v tercile III a I bol 35,0 s 95 % CI rozdielu priemerov 22,793—47,207 a s extrémne vysokou hl. sign. (tab. 2, obr. 2). Významné boli rozdiely aj v ďalších kombináciách týchto tercilov. Podobne sa vo vzťahu k F VII správal aj TCH (tab. 3, obr. 3). F VII bol tiež jednoznačne najvyšší v terciloch s vyššou sérovou hladinou TCH, napr. priemer v tercile III bol oproti tercilu I vyšší o 26,0 s 95 % CI rozdielu priemerov 10,815—41,185 a hl. sign. 0,0016.

Analogické vzťahy boli aj v koreláciách v celej skupine 42 pacientov (tab. 6). TAG, TCH a najvýraznejšie ich súčet s vysokou významnosťou korelovali s F VII (v tom istom poradí: $r=0,697$; $r=0,580$; $r=0,754$; u všetkých $p<0,0001$). Prítomnosť pozitívna korelácia bola aj medzi TAG a TCH navzájom (tab. 6; $r=0,459$; $p=0,0022$).

Závislosť F VII súčasne od TAG aj TCH vyjadruje 3D-graf (obr. 4), v ktorom hodnoty F VII u jednotlivých pacientov zreteľne narastajú spolu s TAG a TCH v smere „dozadu a doprava“.

Tab. 2. Followed-up parameter: Factor VII (in %; reference range of normal values 70-130 %). Stratification into tertiles based on: serum TG levels.

Tab. 1. Sledovaný parameter: Faktor VII (v %; referenčné rozmedzie normálnych hodnôt: 70-130 %). Kritérium rozdelenia na tercily: sérová hladina TAG.

Boundaries between tertiles:

Rozhrania tercilov:

I/II : 1.697 mmol/l

II/III: 2.830 mmol/l

	F VII in tertiles F VII v terciloch			F VII in whole group F VII celej sk.
	I(n=14)	II(n=14)	III(n=14)	(n=42)
Mean	94.286	113.429	129.286	112.333
±SEM	±4.578	±4.690	±3.780	±3.323
Priemer				
95 % CI	84.392	103.294	121.117	105.620
for mean	104.179	123.563	137.455	119.047
priemeru				
Diff. between F VII means in tertiles: Diferencie priemerov F VII medzi tercilmi:				
Compared Terciles Porovnávané tercily	Diff.between means Rozdiel priemerov	for diff.between means 95%CI rozdielu priemerov		Sign. level Hl. sign.
III vs I	35.0	22.793; 47.207		<math>< 10^{-5}</math>
II vs I	19.143	5.667; 32.618		0.0071
III vs II	15.857	3.472; 28.242		0.0141

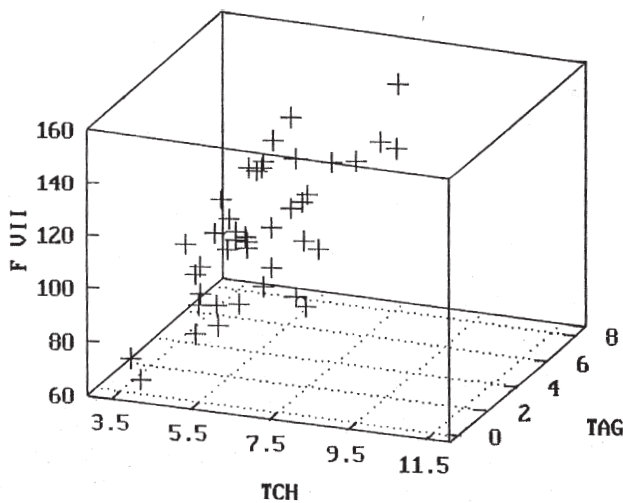


Fig. 4. 3D-graph representing the relationship between F VII (in %), TAG (TG, in mmol/l) and TCH (in mmol/l) simultaneously. Corresponding statistical data are in Table 6.

Obr. 4. 3D-graf vyjadrujúci závislosť F VII (v %) súčasne od TAG (v mmol/l) aj TCH (v mmol/l). Štatistické parametre sú v tabuľke 6.

Tab. 3. Followed-up parameter: Factor VII (in %; reference range of normal values 70-130 %). Stratification into terciles based on: total cholesterol serum levels.

Tab. 3. Sledovaný parameter: Faktor VII (v %; referenčné rozmedzie normálnych hodnôt: 70-130 %). Kritérium rozdelenia na tercily: celkový cholesterol.

Boundaries between terciles:

Rozhrania tercilov:

	I/II : 5.490 mmol/l II/III: 6.377 mmol/l			
	F VII in terciles F VII v terciloach			F VII in whole F VII celej sk.
	I(n=14)	II(n=14)	III(n=14)	(n=42)
Mean	95.071	120.857	121.071	112.333
±SEM	±4.951	±3.946	±5.481	±3.323
Priemer				
95% CI	84.373	112.330	109.228	105.620
for mean	105.770	129.384	132.915	119.047
priemeru				
Diff.between F VII means in terciles: Diferencie priemerov F VII medzi tercilmi:				
Compared Terciles Porovnávané tercily	Diff.between means Rozdiel priemerov	for diff.between means 95%CI rozdielu priemerov		Sign. level Hl. sign.
III vs I	26.0	10.815; 41.185		0.0016
II vs I	25.786	12.769; 38.802		0.0004
III vs II	0.214	-13.671; 14.099		NS(0.975)

NS – not significant
nesignifikantné

F VII pozitívne koreloval aj s ďalším významným aterogénnym faktorom — LDL-cholesterolom (tab. 6; $r=0,397$; $p=0,0182$).

V posledných riadkoch tabuľky 6 sú uvedené niektoré štatisticky významné asociácie medzi F VII, vWF, TAG na jednej strane a event. klinickými korelátmi na strane druhej.

Tabuľku 4 s nesignifikantnými vzťahmi uvádzame kvôli konkretizácii toho, že sme nezistili žiaden vzťah dominantne determinujúci hladiny vWF, resp. F VII od užívania kyseliny acetylsalicylovej (anopyrín). Snaha neznižovať prehľadnosť článku bola jediným dôvodom, prečo neuvádzame tabuľky analogické tabuľkám 1—3, ktoré by ukázali, že v tých istých terciloach sa konzumované dávky anopyrínu tiež významnejšie nelíšili.

F VII neprejavoval žiaden rozdiel, či šlo o pacientov na inzulíne, alebo iba na diéte (tab. 5). vWF bol však o niečo vyšší v skupine s inzulínom (rozdiel priemerov 36,39 pri 95 % CI rozdielu priemerov 1,765—71,014 a hl. sign. 0,040). Kvôli prehľadnosti sme neuvažovali o 8 pacientoch na orálnych antidiabetikách, ktorí súčasne neužívali inzulín.

Diskusia

Z parametrov, ktoré sme sledovali (INR, fibrinogén, vWF, F VII, ATIII), sme najvýznamnejšie závislosti pozorovali u vWF a F VII.

VWF zreteľne závisel od dĺžky trvania zisteného DMII a tieto vzťahy boli štatisticky významné bez ohľadu na to, či sa vyhodnocovanie robilo porovnaním tercilov (tab. 1, obr. 1), alebo či sa sledovala korelácia oboch parametrov v celej skupine 42 pacien-

Tab. 4. VWF and FVII levels were not dominantly affected by aspirin treatment.

Tab. 4. Anopyrín nemal dominantný vplyv na hladiny vWF a FVII.

Anopyrín (Aspirin)	vWF		F VII	
	Y (n=25)	N (n=17)	Y (n=25)	N (n=17)
Priemer	153.360	144.853	113.24	111.000
±SEM	±10.177	±12.143	±4.075	±5.754
Mean				
95% CI	132.351	119.105	104.828	98.799
priemeru	174.369	170.600	121.652	123.201
for mean				
	vWF		F VII	
Dif. Priemerov	-8.507		-2.240	
Diff. between means N vs. Y				
95%CI rozdielu priemerov	-40.637 23.623		-16.079 11.599	
for diff. between means N vs. Y				
Hladina sign. Sign.level	NS (0.595)		NS (0.745)	

Y – patients with aspirin; N – no aspirin
pacient s anopyrínom; bez anopyrínu
NS – not significant
nesignifikantné

tov (tab. 6). V tercile III s najdlhším trvaním diabetu (tab. 1, obr. 1) bola priemerná hodnota vWF (vrátane jej 95 % CI) zreteľne nad pásmom referenčného rozmedzia normálnych hodnôt. Ak sa abnormálne zvýšená plazmatická hladina vWF považuje za jeden zo základných atribútov metabolického sy (Scherthaner, 1992; Hirano a spol., 1997; Juhan-Vague, 1996; Galajda a spol., 1996), potom je nami zistená závislosť vWF od dĺžky trvania diabetu v logickom kontexte aj s týmito prácami. Bezprostredným praktickým dôsledkom týchto zistení je, že hodnota vWF by sa mala preventívne sledovať u všetkých diabetikov, ale hlavne u pacientov s dlhším trvaním DM II.

V tabuľke 6 uvádzame pre ilustráciu štatisticky významné asociácie medzi vWF a syst. tlakom, resp. sérovým kreatinínom. Pritom, samozrejme, musíme pripustiť, že tieto podmienosti môžu byť iba sprostredkované (napr. pacienti s vyšším vWF mali priemerne aj dlhšie trvanie diabetu, v priebehu ktorého sa viac prejavila aj diabetická nefropatia).

Nepredpokladáme, že by uvedené nálezy boli dominantne podmienené tým, či pacienti užívali, alebo neužívali anopyrín. Hodnoty vWF v tabuľke 4, rešpektujúcej túto okolnosť, tomu nenasvedčujú. Pacienti, ktorí užívali inzulín (tab. 5), mali sice formálne vyššiu hladinu vWF, to však možno vysvetliť aj tým, že v tejto skupine bolo súčasne aj najdlhšie trvanie diabetu (priemerne o 9,1 roka viac ako v skupine iba na diéte; 95 % CI 3,81—14,40; hl. sign.=0,0014).

Tab. 5. VWF amd FVII levels in relation to insulin treatment.

Tab. 5. Podávanie inzulínu vo vzťahu k vWF a FVII.

Patient s:	vWF		F VII	
	IN	D	IN	D
Patients with:	(n=19)	(n=15)	(n=19)	(n=15)
Priemer	167.789	131.400	110.474	116.733
±SEM	±13.189	±9.264	±5.751	±3.359
Mean				
95% CI	140.084	111.525	98.389	109.528
priemeru	195.495	151.275	122.559	123.939
for mean				
	vWF		F VII	
Dif. priemerov	-36.390		6.260	
Diff. between means				
D vs. IN				
95%CI rozdielu priemerov	-71.014		-8.290	
for diff.between means	-1.765		20.810	
D vs. IN				
Hladina sign.	0.040		NS (0.387)	
Sign.level				

D – pacienti iba na diéte
patients with diet alone
IN – pacienti na inzulíne
patients with insulin

Note: 8 patients with diet and oral antidiabetics alone were omitted
Pozn.: 8 pacientov iba s diétou a orálnymi antidiabetikami sa nezaráčovali
NS – not significant
nesignifikantné

Závislosť F VII od dĺžky trvania DMII sa nám nepodarilo dokázať, zistili sme však mimoriadne silné korelácie medzi TAG, TCH a LDL na jednej strane a F VII na strane druhej (tab. 2, 3, 6 a obr. 2, 3, 4). 3D-graf (obr. 4) znázorňuje *súčasnosť*, štatisticky vysoko významnú koreláciu medzi TAG, TCH a F VII navzájom (z tabuľky 6 vidieť aj významnú koreláciu medzi TAG a TCH; LDL a F VII). Na podstatnú úlohu TAG ako rizikového faktora KVS sme upozorňovali už aj v našich predchádzajúcich prácach (Habán, 1997; Habán a spol., 1998), a to aj z aspektu ich korelácie s ďalšími rizikovými faktormi aterosklerózy. Sú práce, ktoré dávajú lipoproteíny do súvisu aj so sekreciou prostaglandínov endotelovými bunkami (Oravec a spol., 1998).

Praktickým dôsledkom týchto nálezov je, že preventívne sledovanie plazmatickej hladiny FVII je potrebné hlavne u tých pacientov s DMII, ktorí majú súčasne aj vysoké hladiny TAG, TCH a LDL. Rovnako, ako v prípade vWF, možno argumentovať vysokou rizikovosťou tohto faktora pre KVS (Koenig, 1998).

V tabuľke 6 je pre ilustráciu uvedená štatisticky významná negatívna asociácia medzi F VII a amplitúdou T-vlny na ekg. Analogickú asociáciu však javili aj TAG (resp. ich logaritmus) (tab. 6), ktoré však súčasne vysoko významne korelovali aj s F VII, takže event. asociácia medzi F VII a amplitúdou T-vlny by mohla byť iba sprostredkovaná.

Rovnako ako v prípade vWF, ani pri F VII nepredpokladáme, že by uvedené nálezy boli dominantne podmienené tým, či pa-

Tab. 6. Correlations between different risk factors.

Tab. 6. Korelácie medzi rôznymi rizikovými faktormi.

Parameter X	Y	r =	p =	Regr.rovn.(eq.)	n
				y =	
DM duration	vWF	0.345	0.0252	120.973+2.009x	42
dĺžka DM					
TAG	F VII	0.697	<0.0001	87.327+9.739x	42
TCH	F VII	0.580	<0.0001	48.334+10.492x	42
TAG+TCH	F VII	0.754	<0.0001	52.210+ 6.937x	42
LDL	F VII	0.397	0.0182	80.823+ 7.585x	35*
TAG	TCH	0.459	0.0022	5.189+ 0.355x	42
F VII	amp.T-W	-0.319	0.0448	0.520- 0.0023x	40 ^{PM}
log TAG	amp.T-W	-0.325	0.0407	0.322- 0.086x	40 ^{PM}
vWF	Syst.tl.(pr.)	0.362	0.0185	131.505+ 0.116x	42
vWF	S-kreatinín	0.448	0.0029	77.393+ 0.207x	42
	(S-creatinine)				

DM durat. ...Diagnosed type 2 diabetes mellitus duration (yr)

Díž. DM...Dĺžka zisteného diabetu mellitus 2. typu (v rokoch)

F VII...faktor VII – v (in) %

vWF...von Willebrandov faktor (antigén) – v (in) %

TCH ..celkový (total) cholesterol, mmol/l

TAG(TG)...triacylglyceroly (triacylglycerols), mmol/l

HDL, LDL cholesterol v (in) mmol/l

* 6 patients with TG > 4.5 mmol/l (not meeting Friedewald's formula criterion) and 1 patient with HDL (and, consequently, also LDL) not estimated for technical reasons, were omitted.

• porovnanie bolo zredukované o 6 pac. s TAG > 4,5 mmol/l (nesplnené kritérium Friedewaldovho vzorca) a o 1 pac., ktorej z technických príčin neurobili HDL (a tým aj LDL).

PM ...2 pacienti s (with) pacemakerom (pacemaker)

amp. T-W ...average of the T-wave amplitude in leads V3-V6

amp. T-W....priemer amplitúdy T-vlny vo zvodoch V3-V6

Syst. tl. (pr.)...systolický tlak (systolic pressure)

cienti užívali, resp. neužívali anopyrín, či užívali inzulín alebo mali iba diétu. Hodnoty v tabuľkách 4 a 5 tomu nenasvedčujú.

Záver pre prax: Preventívne sledovanie vWF je odôvodnené u všetkých diabetikov, pritom jeho najvyššie hodnoty treba očakávať najmä u dlhoročných diabetikov. V prípade F VII sú to najmä pacienti s DM II, ktorí majú vysoké hodnoty TAG, TCH a LDL-cholesterolu. VWF aj F VII predstavujú významné rizikové faktory pre KVS. Treba hľadať spôsoby o.i. aj diétnych suplementácií, ktorými by sa dali abnormálne zvýšené hodnoty týchto faktorov upraviť.*

Literatúra

- Anderssen S.A., Holme I., Urdal P., Hjermann I.:** Association between central obesity and indexes of hemostatic, carbohydrate and lipid metabolism. Results of a 1-year intervention from Oslo Diet and Exercise Study. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 8, 1998, č. 2, s. 109—115.
- Archer S.I., Green D., Chamberlain M., Dyer A.R., Liu K.:** Association of dietary fish and n-3 fatty acid intake with hemostatic factors in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 18, 1998, č. 7, s. 1119—1123.
- Assmann G.:** Lipid metabolism and atherosclerosis. Stuttgart, Univ. of Münster, Schatthauer Verlag 1982, 246 s.
- Catto A.J., Carter A.N.M., Barrett J.H., Bamford J., Rice P.J., Grant P.J.:** Von Willebrand factor and factor VIII: C in acute cerebrovascular disease. Relationship to stroke subtype and mortality. *Thromb. Haemost.*, 77, 1997, č. 6, s. 1104—1108.
- Galajda P., Martinka E., Kubisz P., Ivanková J., Galajdová E., Polko J., Mokáň M.:** Hemostáza u chorých s diabetom mellitus I. Markery dysfunkcie endotelu (Engl. Abstr.). *Vnitř. Lék.*, 42, 1996, č. 10, s. 676—679.
- Gensini G.F., Comeglio M., Colella A.:** Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. *Europ. Heart J.*, 19, 1998, Suppl. A, s. A53—A61.
- Habán P.:** Riziko kardiovaskulárnych komplikácií u pacientov s diabetom mellitus II. typu vo vzťahu k sérovým triacylglycerolom (Engl. Abstr.). *Bratisl. lek. Listy*, 98, 1997, č. 3, s. 158—162.
- Habán P., Šimončík R., Klvanová I., Ozdín E., Žideková E.:** Vplyv podávania n-3 mastných kyselín na vybrané ukazovatele kardiovaskulárnych rizík u pacientov s diabetom mellitus II. typu (Engl. Abstr.). *Bratisl. lek. Listy*, 99, 1998, č. 1, s. 37—42.
- Hirano T., Kashiwazaki K., Moritomo Y., Nagano S., Adachi M.:** Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-1 and factor VII levels in NIDDM patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 36, 1997, č. 1, s. 11—18.
- Johan-Vague I., Alessi M.C., Vague P.:** Thrombogenesis and fibrinolytic factors and cardiovascular risks in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Med.*, 28, 1996, č. 4, s. 371—380.
- Junker R., Heinrich J., Schulte H., van de Loo J., Assmann G.:** Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17, 1997, č. 8, s. 1539—1544.
- Koenig W.:** Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Europ. Heart J.*, 19, 1998, Suppl. C, s. C39—C43.
- Larsen L.F., Bladbjerg E.M., Jespersen J., Marckmann P.:** Effects of dietary fat quality and quantity on postprandial activation of blood coagulation factor VII. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17, 1997, č. 11, s. 2904—2909.
- Mennen L., de Maat M., Meijer G., Zock P., Gobbee D., Kok F., Kluff C., Schouten E.:** Factor VIIa response to a fat-rich meal does not depend on fatty acid composition: a randomized controlled trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 18, 1998, č. 4, s. 599—603.
- Miller G.J.:** Effects of diet composition on coagulation pathways. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 67, 1998, Suppl. 3, s. S542—S545.
- Miller G.J.:** Dietary fat acids and blood coagulation. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 57, 1997, č. 4—5, s. 384—394.
- Morishita E., Jokaji H., Matsuda T.:** Hyperlipidemia and hemostatic system. *J. Atheroscler. Thromb.*, č. 2, 1995, Suppl. 1, s. S36—S40.
- Oravec S., Demuth K., Myara I., Hornych A., Balažovjeh I.:** Aterogénne a antiaterogénne lipoproteíny plazmy modulujú sekréciu prostaglandínov endotelovou bunkou in vitro (Engl. Abstr.). *Bratisl. lek. Listy*, 99, 1998, č. 10, s. 525—530.
- Pankow J.S., Folsom A.R., Shahar E., Tsai M.Z., Jeffery R.W., Wing R.R.:** Weight-loss induced changes in plasma factor VII coagulant activity and relation to the factor VII Arg/Gln353 polymorphism in moderately obese patients. *Thromb. Haemost.*, 79, 1998, č. 4, s. 784—789.
- Roche H.M., Zampelas A., Knapper J.M., Webb D., Brooks C., Jackson K.G., Wright J.W., Gould B.J., Kafatos A., Gibney M.J., Williams C.M.:** Effects of long-term olive oil dietary intervention on postprandial triacylglycerol and factor VII metabolism. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 68, 1998, č. 3, s. 552—560.
- Scherthaner G.:** Metabolisches Syndrom und Typ-2 Diabetes mellitus: Pathophysiologie, Prognose und Folgeerkrankungen (Engl. Abstr.). *The-rapiewoche Österreich*, 7, 1992, č. 7, s. 415—423.
- Stone N.J.:** Fish consumption, fish oil, lipids and coronary heart disease (approved by the Science Advisory and Coordinating Committee of the American Heart Association in July 1996). *Circulation*, 94, 1996, č. 9, s. 2337—2340.
- Toshio M., Yoshihiro T., Mitsuhiro K., Ichiro K., Ryoyu T.:** Increased plasma levels of immunoreactive endothelin and von Willebrand factor in NIDDM patients. *Diabetes Care*, 18, 1995, č. 1, s. 87—89.
- Welty F.K., Mittleman M.A., Wilson P.W., Sutherland P.A., Matheny T.H., Lipanska I., Muller J.E., Levy D., Tofler G.H.:** Hypobetalipoproteinemia is associated with low levels of hemostatic risk factors in the Framingham offspring population. *Circulation*, 95, 1997, č. 4, s. 825—830.

Received November 25, 1998.

Accepted December 17, 1999.

*Ďakujeme pracovníkom Laboratórno-diagnostického oddelenia KHaT FN v Bratislave (primár MUDr. T. Lipšic, CSc.) za pomoc pri konkrétnych meraniach hemostatických parametrov.