

IZABELA GOSK-BIERSKA, WALDEMAR WYSOKIŃSKI<sup>2</sup>, RAJMUND ADAMIEC<sup>1</sup>

## Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasmin Complexes in Non-Diabetic and Diabetic Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease

Kompleksy plazmina- $\alpha_2$ -antyplazmina u chorych z obwodową niewydolnością tętniczą bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz u chorych na cukrzycę typu 2

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

<sup>2</sup> Mayo Clinic and Foundation for Education and Research, Rochester, MN

### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Zwiększenie stężenia kompleksów plazmina- $\alpha_2$ -antyplazmina (PAP) jako wskaźnik generacji plazminy i fibrynolizy może zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego, śmierci z przyczyn kardiologicznych i udaru niedokrwinnego mózgu.

**Cel pracy.** Ocena zależności między stężeniem PAP a występowaniem czynników ryzyka procesu miażdżycowego i powikłań naczyniowych u pacjentów chorych na przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych oraz wpływu cukrzycy typu 2 na powyższe parametry.

**Materiał i Metody.** Badaniami objęto 95 pacjentów (u których oznaczono stężenie PAP) z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych w drugim okresie niewydolności tętniczej (70 osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, 25 osób z cukrzycą typu 2), 25 chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań naczyniowych hospitalizowanych w Klinice Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM we Wrocławiu oraz 25 osób zdrowych.

**Wyniki.** Stwierdzono istotnie większe stężenie PAP ( $\mu\text{g/l}$ ) zarówno u chorych na obwodową niewydolność tętniczą z cukrzycą ( $508 \pm 287$ ), jak i bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej ( $427 \pm 216$ ) w porównaniu z grupą chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań naczyniowych ( $274 \pm 131$ ) i grupą kontrolną ( $308 \pm 97$ ). Wykazano znamioną korelację między stężeniem PAP a wiekiem badanych i stężeniem fibrynogenu we wszystkich badanych grupach. Dodatnią korelację między stężeniem PAP a stężeniem czynnika von Willebranda (vWF) obserwowano jedynie w grupach chorych na cukrzycę i/lub z niedokrwieniem kończyn dolnych.

**Wnioski.** Zwiększenie aktywacji fibrynolizy wyrażone dużym stężeniem PAP występuje u pacjentów z chromaniem przestankowym, szczególnie ze współistniejącą cukrzycą. Brak zwiększenia stężenia PAP u chorych na cukrzycę bez powikłań sercowo-naczyniowych wskazuje, że czynnikiem decydującym o wzroście generacji plazminy u chorych na cukrzycę z niedokrwieniem kończyn dolnych jest miażdżycowe uszkodzenie naczyń tętniczych. Przypuszcza się, że duże stężenie fibrynogenu i uszkodzenie śródbłonna wyrażone wzrostem vWF może wpływać na generację plazminy u chorych z obwodową niewydolnością tętniczą zarówno z cukrzycą typu 2, jak i bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 1, 67–74).

**Słowa kluczowe:** kompleksy plazmina- $\alpha_2$ -antyplazmina (PAP), przewlekła obwodowa niewydolność tętnicza (PAOD), cukrzyca.

### Abstract

**Background.** Plasmin- $\alpha_2$ -antiplasmin complex (PAP), indicator of plasmin generation and fibrinolysis activation when elevated predicts increased risk of MI, cardiogenic death, and thromboembolic stroke.

**Objectives.** Evaluation of the correlation between PAP levels and atherosclerotic risk factors, and influence of diabetes on investigated parameters in patients with chronic limbs ischaemia.

**Material and Methods.** PAP complexes were assessed in 95 patients with chronic limbs ischemia with intermittent claudication (70 non-diabetic claudicants, 25 diabetic claudicants), 25 diabetics without vascular complications and 25 healthy individuals.

**Results.** PAP ( $\mu\text{g/l}$ ) was significantly elevated in both diabetic ( $508 \pm 287$ ) and non-diabetic ( $427 \pm 216$ ) patients with peripheral arterial occlusive disease compared to diabetics without vascular complications ( $275 \pm 131$ ) and controls ( $308 \pm 97$ ). Statistically significant correlation between PAP and age, PAP and fibrinogen was found in all groups. Positive correlation between PAP and vWF was significant in patients with peripheral arterial occlusive disease and/or diabetes.

**Conclusions.** Increased activation of fibrinolysis defined by higher PAP concentration were observed in claudicants particularly diabetics. Lack of increase PAP concentration in diabetics without vascular complications indicate that activated fibrinolysis observed in diabetics with chronic limbs ischemia is enhanced in atherosclerotic vascular damage. We speculate that increased fibrinogen and endothelial perturbation indicated by increased vWF can affect plasmin generation in both diabetic and non-diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 1, 67–74).

**Key words:** plasmin- $\alpha_2$ -antiplasmin complexes (PAP), peripheral arterial occlusive disease (PAOD), diabetes mellitus.

$\alpha_2$ -Antyplazmina, główny fizjologiczny inhibitor plazminy jest pojedynczym łańcuchem serpinowym o masie 70 kDa z reaktywnym peptydowym miejscem wiązania Arg-Met. Wiąże się z plazminą, prowadząc do powstania nieaktywnego kompleksu. Kompleks plazmina- $\alpha_2$ -antyplazmina (PAP), jest wskaźnikiem aktywnej generacji plazminy i fibrynolizy. Stężenie PAP wzrasta w zespole wykrzepiania śródnaczyniowego oraz w czasie leczenia fibrynolitycznego [1]. Wzrost stężenia PAP jest uznawany przez niektórych autorów za zwiastun zwiększonego ryzyka zawału mięśnia serca, śmierci z przyczyn kardiologicznych i/lub udaru niedokrwiennego mózgu [2, 3]. Doniesienia dotyczące współzależności pomiędzy stężeniem PAP a obwodową niewydolnością tętniczą w przebiegu procesu miażdżycowego są rozbieżne. Czynnikiem zwiększającym 2–5-krotnie ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych jest cukrzyca [4]. U pacjentów z cukrzycą zależnie od wieku częstość występowania choroby tętnic wieńcowych wynosi od 30 do 51%, a udaru mózgowego i obwodowej niewydolności tętniczej odpowiednio 10% i 9% [5]. Miażdżycy dużych naczyń jest najczęstszą przyczyną powikłań i przedwczesnej śmierci chorych na cukrzycę typu 2. Celem pracy była ocena zależności pomiędzy stężeniem PAP a występowaniem czynników ryzyka procesu miażdżycowego i powikłań naczyniowych u pacjentów chorych na przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych oraz wpływu cukrzycy typu 2 na powyższe parametry.

## Material i metody

Badaniami objęto 95 pacjentów z objawami chromania przestankowego w przebiegu procesu miażdżycowego (70 osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, 25 osób z cukrzycą typu 2), 25 chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii hospitalizowanych w Klinice Angiologii, Nadciśnienia

Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz 25 osób zdrowych. Szczegółowe dane demograficzne podano w tabeli 1. Średni czas trwania cukrzycy (od chwili rozpoznania) nie różnił się istotnie w badanych grupach i wynosił odpowiednio:  $5,5 \pm 3$  lat w podgrupie z obwodową niewydolnością tętniczą oraz  $6,0 \pm 2,5$  lat w podgrupie bez powikłań naczyniowych. Z badań wykluczono pacjentów z rozpoznaną nefropatią cukrzycową, niewydolnością nerek i/lub wątroby, zespołem sztywnych naczyń, aktywną infekcją, chorych otrzymujących leczenie fibrynolityczne i/lub przeciwzakrzepowe. Wszyscy pacjenci stosowali kwas acetylosalicylowy w dawce 150 mg/dobę. Osoby zakwalifikowane do grupy kontrolnej nie otrzymywały żadnych leków.

Krew do badań laboratoryjnych pobierano z żyły łokciowej na czczo w godzinach 7–8 rano. Stężenie kompleksów plazmina- $\alpha_2$ -antyplazmina oznaczano metodą ELISA za pomocą testu Enzygost PAP micro DADE Behring. Stężenie fibrynogenu oznaczano metodą koagulometryczną Clausa, używając odczynnika Multifibren U firmy Behring na aparacie Fibrintimer. Stężenie czynnika von Willebranda (vWF) w osoczu oznaczano metodą ELISA za pomocą testu Asserachrom vWF Diagnostica Stago. Pozostałe badania biochemiczne (morfologia krwi obwodowej, wskaźniki gospodarki tłuszczowej, stężenie glukozy, hemoglobiny glikowanej, kwasu moczowego, kreatyniny, ocena mikroalbuminurii/białkomoczu) wykonywano, używając standardowych testów.

Ukrwienie kończyn dolnych oraz typ zwężenia tętnic oceniano na podstawie wywiadu (dolegliwości o charakterze chromania przestankowego), badania przedmiotowego oraz segmentarnego pomiaru ciśnień metodą Dopplera z oznaczeniem wskaźnika kostka/ramię (ABI  $\leq 0,8$ ). Dystans chromania oceniano testem marszowym 120 kroków/min. Uzyskane wyniki badań poddawano analizie statystycznej za pomocą programu STATISTICA. Istotność statystyczną uznawano przy  $p \leq 0,05$ .

**Tabela 1.** Dane demograficzne**Table 1.** Demographics

	PAOD n = 70	DM + PAOD n = 25	DM non-PAOD n = 25	HI n = 25
Kobiety (Women) %	35% (25)	32% (8)	36% (9)	36% (9)
Średni wiek – lata (Mean age – years)	57 ± 9	59 ± 10	60 ± 9	58 ± 7
BMI – kg/m <sup>2</sup>	26 ± 2	29 ± 3*	29,5 ± 4*	26 ± 3
Palacze tytoniu (Smokers) %	51% (36)	24% (6)	28% (7)	0
Bezwzględny dystans chromania (Total walking distance) m	160 ± 85	170 ± 65	–	–
Wskaźnik kostka/ramię (Ankle/brachial index)	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,05
Nadciśnienie tętnicze (Hypertension) %	47% (33)	48% (12)	44% (11)	0
CHD/MI %	17% (12)	44% (11)	0	0
Udar (Stroke) %	16% (11)	24% (6)	0	0

\* p &lt; 0,05

PAOD – grupa pacjentów chorych na przewlekłą obwodową niewydolność tętniczą bez współistniejącej cukrzycy.

DM + PAOD – grupa pacjentów chorych na przewlekłą obwodową niewydolność tętniczą i cukrzycę typu 2.

DM non-PAOD – grupa pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań naczyniowych.

HI – grupa kontrolna.

PAOD – patients with peripheral arterial occlusive disease.

DM + PAOD – diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease.

DM-PAOD – diabetic patients without peripheral arterial occlusive disease.

HI – control group.

## Wyniki

Charakterystykę kliniczną badanych grup przedstawiono w tabeli 1. W grupie chorych z obwodowym niedokrwieniem kończyn dolnych bez współistniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej stwierdzono istotnie większy odsetek palaczy tytoniu w stosunku do grup chorych na cukrzycę. Nie wykazano różnic w częstości występowania nadciśnienia tętniczego. Wartości wskaźnika kostka/ramię w grupie chorych na miażdżycę zarostową tętnic kończyn dolnych oraz na makroangiopatię cukrzycową nie różniły się istotnie. Nie wykazano również istotnej różnicy w długości dystansu chromania w obu grupach pacjentów z obwodową niewydolnością tętniczą. W grupie chorych na makroangiopatię cukrzycową obserwowano większą częstość występowania powikłań w postaci choroby niedokrwiennej serca, przebytego zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu

w porównaniu z grupą chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Wyniki oznaczeń badanych wskaźników w grupach chorych i grupie kontrolnej przedstawiono w tabeli 2. Istotnie większe stężenie PAP stwierdzono u chorych na przewlekłą obwodową niewydolność tętniczą zarówno z prawidłową gospodarką węglowodanową, jak i chorych na cukrzycę w porównaniu z grupą chorych z cukrzycą typu 2 bez powikłań naczyniowych i grupą kontrolną. Stężenie PAP u chorych na cukrzycę bez powikłań sercowo-naczyniowych nie różniło się istotnie w stosunku do osób zdrowych. We wszystkich badanych grupach chorych wykazano istotnie większe stężenie fibrynogenu i vWF, cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu i triglicerydów oraz mniejsze stężenie frakcji HDL cholesterolu w porównaniu z grupą kontrolną. W grupach chorych na cukrzycę wykazano więk-

**Tabela 2.** Wartości wskaźników krzepnięcia/fibrinolizy i tłuszczów w badanych grupach**Table 2.** Coagulation/fibrinolysis and lipids in study groups

	PAOD n = 70	DM + PAOD n = 25	DM non-PAOD n = 25	HI n = 25		p
PAP ug/l	427 ± 216*	508 ± 287*	274 ± 131	308 ± 97	HI/PAOD HI/DM + PAOD PAOD/DM non-PAOD DM + PAOD/ DM non-PAOD HI/DM non-PAOD	0,014318 0,000789 0,001805 0,000991 ns.
vWF %	158 ± 55*	231 ± 54*	182 ± 52*	94 ± 23	HI/PAOD HI/DM + PAOD HI/DM-PAOD PAOD/DM + PAOD PAOD/DM-PAOD	0,000276 0,000108 0,000348 0,006982 0,019804
Fibrynogen g/l	3,5 ± 0,99*	4,2 ± 1,1*	3,9 ± 0,7*	2,7 ± 0,5	HI/PAOD HI/DM + PAOD HI/DM non-PAOD PAOD/DM + PAOD PAOD/DM non-PAOD	0,000172 0,000023 0,020115 0,000649 0,002875
TC mg%	222 ± 33*	234 ± 49*	230 ± 59*	191 ± 23	HI/PAOD HI/DM + PAOD HI/DM non-PAOD	0,018391 0,023927 0,035921
HDL mg%	38 ± 16*	34 ± 12*	33 ± 10*	52 ± 13	HI/PAOD HI/DM + PAOD HI/DM non-PAOD	0,000032 0,000028 0,000019
LDL mg%	148 ± 35*	155 ± 44*	151 ± 59*	110 ± 22	HI/PAOD HI/DM + PAOD HI/DM non-PAOD	0,018391 0,011427 0,002343
TG mg%	199 ± 126*	291 ± 215*	301 ± 227*	113 ± 58	HI/PAOD HI/DM + PAOD HI/DM non-PAOD PAOD/DM + PAOD PAOD/DM non-PAOD	0,032805 0,021427 0,019078 0,039795 0,040976
Hb glikowana (Glycosilated Hb) %	5,0 ± 0,9	7,8 ± 2,8 *	7,9 ± 2,5*	5,2 ± 0,8	HI/DM + PAOD HI/DM non-PAOD PAOD/DM + PAOD PAOD/DM non-PAOD	0,002376 0,003056 0,002805 0,001978
Kwas moczowy (Uremic acid)	4,7 ± 1,2	5,7 ± 1,7*	5,8 ± 1,4*	4,5 ± 1,2	HI/DM + PAOD HI/DM non-PAOD PAOD/DM + PAOD PAOD/DM non-PAOD	0,019431 0,019812 0,021546 0,020768

\* p &lt; 0,05

PAOD – grupa pacjentów chorych na przewlekłą obwodową niewydolność tętniczą bez współistniejącej cukrzycy.

DM + PAOD – grupa pacjentów chorych na przewlekłą obwodową niewydolność tętniczą i cukrzycę typu 2.

DM non-PAOD – grupa pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań naczyniowych.

HI – grupa kontrolna.

PAOD – patients with peripheral arterial occlusive disease.

DM + PAOD – diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease.

DM-PAOD – diabetic patients without peripheral arterial occlusive disease.

HI – control group.

sze wartości stężenia kwasu moczowego w stosunku do grupy kontrolnej i grupy pacjentów z obwodową niewydolnością tętniczą bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Nie stwierdzono różnic w stężeniu Hb glikowanej między grupami chorych z cukrzycą typu 2 z objawami obwodowej

niewydolności tętniczej oraz bez powikłań naczyniowych.

Analizę współzależności między badanymi wskaźnikami przedstawiono w tabeli 3. We wszystkich badanych grupach chorych i grupie kontrolnej stwierdzono istotną dodatnią korelację między

**Tabela 3.** Istotne statystycznie korelacje między PAP i badanymi wskaźnikami**Table 3.** Statistically significant correlations between PAP and evaluated parameters

Korelacje (Correlation) (r)	PAOD n = 70	DM + PAOD n = 25	DM non-PAOD n = 25	HI n = 25
PAP/wiek (Age)	0,54* p = 0,000128	0,58* p = 0,000087	0,67* p = 0,000009	0,61* p = 0,000038
PAP (Fibrinogen)	0,48* p = 0,000382	0,64* p = 0,000000	0,78* p = 0,000000	0,51* p = 0,000000
PAP/vWF	0,58*	0,52* p = 0,000036	0,69* p = 0,000000	ns.

\* p &lt; 0,05

PAOD – grupa pacjentów chorych na przewlekłą obwodową niewydolność tętniczą bez współistniejącej cukrzycy.

DM + PAOD – grupa pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 i przewlekłą obwodową niewydolność tętniczą.

DM non-PAOD – grupa pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań naczyniowych.

HI – grupa kontrolna.

PAOD – patients with peripheral arterial occlusive disease.

DM + PAOD – diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease.

DM-PAOD – diabetic patients without peripheral arterial occlusive disease.

HI – control group.

stężeniem PAP a stężeniem fibrynogenu. Istotną dodatnią korelację między stężeniem PAP i vWF obserwowano w grupach chorych na cukrzycę i/lub pacjentów z niedokrwieniem kończyn. Nie wykazano takiej zależności w grupie kontrolnej. We wszystkich grupach stężenie PAP dodatnio korelowało z wiekiem badanych. Nie wykazano zależności między stężeniem PAP a wskaźnikami gospodarki lipidowej, wartością Hb glikowanej, stężeniem kwasu moczowego, paleniem tytoniu i BMI w żadnej z badanych grup. Nie stwierdzono również zależności między stężeniem PAP a dystansem chromania i wartością wskaźnika kostka/ramię w grupach chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych.

## Omówienie

Zaburzenia procesu krzepnięcia i fibrynolizy odgrywają istotną rolę w rozwoju powikłań choroby sercowo-naczyniowej: zawału mięśnia serca, udaru niedokrwienego mózgu, krytycznego niedokrwienia kończyn zarówno u chorych na cukrzycę, jak i pacjentów z prawidłową gospodarką węglowodanową. Zwiększone stężenie fibrynogenu i/lub vWF jest od lat uznane za czynnik ryzyka powtórnego incydentu zawału mięśnia sercowego i śmierci pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową. Opinie dotyczące znaczenia stężenia PAP w prognozowaniu i przebiegu choroby sercowo-naczyniowej nie są natomiast jednoznaczne. Niektórzy autorzy uważają, że duże stężenie PAP jest czynnikiem wskazującym na zwiększenie ryzyka

incydentów sercowo-naczyniowych [2, 3]. Sakkinen et al. [6] stwierdzili, że wzrost stężenia PAP zwiększa ryzyko zawału mięśnia sercowego, śmierci z powodu zaburzeń pracy serca i udaru niedokrwienego mózgu u osób po 65. r. życia. Feinberg et al. [3] uważają, że PAP może być markerem ryzyka udaru niedokrwienego mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków. Redono et al. [7] w badaniach prospektywnych obejmujących pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego, w czasie 2-letniej obserwacji, stwierdzili natomiast, że małe stężenie PAP w osoczu, świadczące o obniżonym potencjale fibrynolitycznym, jest związane z relatywnym zwiększeniem ryzyka powtórných incydentów sercowo-naczyniowych. Badania van der Bom et al. [8] nie potwierdziły bezpośredniego związku między istnieniem choroby sercowo-naczyniowej (przebyty zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienego mózgu i/lub TIA, obwodowa niewydolność tętnicza) i stężeniem PAP. Suehiro et al. [9] obserwowali większe stężenie antygenu vWF i PAP u pacjentów po przebytych incydentach niedokrwienia mózgu. Aso et al. [10] stwierdzili wzrost stężenia PAP u osób z cukrzycą typu 2. W badaniach własnych wzrost generacji plazminy i aktywacji fibrynolizy, wyrażony dużym stężeniem PAP, stwierdzono u pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych w drugim okresie niewydolności tętniczej, szczególnie ze współistniejącą cukrzycą. Nie obserwowano natomiast zwiększenia stężenia PAP u chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą kontrolną. Powyższe wyniki sugerują, że u cho-



rych na cukrzycę typu 2 czynnikiem decydującym o zwiększeniu generacji plazminy jest uszkodzenie ściany naczyniowej w przebiegu makroangiopatii.

Stwierdzenie w omawianych badaniach istotnie większego stężenia fibrynogenu u pacjentów chorych na obwodową niewydolność tętniczą zarówno z cukrzycą typu 2, jak i bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej w porównaniu z grupą kontrolną jest potwierdzeniem wcześniejszych obserwacji autorów [11]. Szczególnie duże wartości fibrynogenu obserwowano w podgrupie chorych na cukrzycę z powikłaniami naczyniowymi. Duże stężenie fibrynogenu jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu [12]. W opinii Jelsena et al. [13] wzrost stężenia fibrynogenu może stanowić czynnik bezpośrednio zagrażający życiu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z chrońmianem przestankowym. Morishita et al. [14] uważają, że zaburzenia równowagi procesu krzepnięcia i fibrynolizy w kierunku nadkrzepliwości, wyrażone dużym stężeniem fibrynogenu, kompleksów trombina–antytrombina i inhibitora aktywatora plazminogenu, u chorych na cukrzycę typu 2, szczególnie ze współistniejącą chorobą niedokrwinną serca są, odpowiedzialne za zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zwiększenie stężenia vWF, będące wykładnikiem uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, obwodową niewydolnością tętniczą oraz cukrzycą zostało stwierdzone przez wielu autorów [15–18]. Duże stężenie vWF może, podobnie jak fibrynogen, prognozować zawał mięśnia sercowego [19]. W prezentowanych badaniach autorzy obserwowali istotnie większe stężenie czynnika von Willebranda we wszystkich badanych grupach chorych w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno u pacjentów z obwodową niewydolnością tętniczą, jak i chorych na cukrzycę bez powikłań sercowo-naczyniowych. Największe stężenie czynnika von Willebranda u pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącymi powikłaniami naczyniowymi może świadczyć o szczególnym nasileniu uszkodzenia śródbłonna w tej grupie chorych.

Sakkien et al. [6] wykazali, że stężenie PAP zwiększa się wraz z wiekiem, dodatnio koreluje ze stężeniem fibrynogenu, zależy także od stopnia zaawansowania powikłań procesu miażdżycowego w tętnicach obwodowych ocenianego wartością wskaźnika kostka/ramię, BMI i stężenia insuliny na czczo. Ujemną korelację między stężeniem PAP a BMI i stężeniem insuliny na czczo uznali za wykładnik obniżenia potencjału fibrynolitycznego w zespole metabolicznym. Obserwowali również, że stężenie PAP bardziej koreluje z wartością wskaźnika kostka/ramię u pacjentów bez zaburzeń

metabolicznych w porównaniu z chorymi na cukrzycę typu 2 lub zespołem oporności na insulinę. Puccetti et al. [20] stwierdzili mniejsze stężenie PAP u pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej, szczególnie hipertriglicydemią. W badaniach własnych wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem PAP a wiekiem we wszystkich badanych grupach, nie stwierdzono natomiast zależności między stężeniem PAP a wartością wskaźnika kostka/ramię, BMI oraz wskaźnikami gospodarki lipidowej. Obserwowana w badaniach własnych dodatnia korelacja między stężeniem fibrynogenu i PAP zarówno w grupach chorych, jak i grupie kontrolnej może świadczyć o wydolności mechanizmów homeostatycznych i pozwala na wysunięcie wniosku, że zwiększone stężenie fibrynogenu u chorych z cukrzycą i/lub obwodową niewydolnością tętniczą wpływa na zwiększenie aktywacji procesu fibrynolizy. Podobne wyniki badań prezentowali Stein et al. [21], którzy stwierdzili większe stężenie PAP u pacjentów z hiperfibryngenem i zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych (w badaniu angiograficznym) oraz dodatnią korelację pomiędzy tymi parametrami. W prezentowanych badaniach autorzy obserwowali dodatnią korelację między stężeniem PAP i stężeniem vWF we wszystkich grupach chorych, w grupie kontrolnej natomiast nie wykazano tej zależności. Powyższe wyniki sugerują, że u osób zdrowych generacja plazminy, wyrażona stężeniem PAP, korelująca ze stężeniem fibrynogenu, jest odpowiedzią na proces krzepnięcia. U chorych na cukrzycę i/lub miażdżycę tętnic kończyn dolnych na generację plazminy wpływa zarówno proces krzepnięcia, jak i uszkodzenie śródbłonna naczyniowego. Analiza statystyczna przedstawionych wyników badań nie wykazała zależności między paleniem tytoniu a stężeniem PAP w żadnej z badanych grup chorych, co potwierdza doniesienia innych autorów [22], którzy nie obserwowali różnicy w stężeniu PAP w grupie ochotników palących tytoń w porównaniu z odpowiednią wiekową grupą kontrolną.

Prezentowane wyniki badań mają charakter wstępny. Objęcie badaniami większej liczby pacjentów oraz dłuższy czas obserwacji klinicznej pozwolą na ocenę zależności między stężeniem PAP a rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych.

Z dotychczasowych badań wynika, że zwiększenie generacji, plazminy wyrażone dużym stężeniem PAP, występuje u pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn w przebiegu procesu miażdżycowego, szczególnie ze współistniejącą cukrzycą typu 2. Brak zwiększenia stężenia PAP u chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań serco-

wo-naczyniowych wskazuje, że czynnikiem decydującym o wzroście generacji plazminy u chorych z makroangiopatią cukrzycową jest uszkodzenie naczyń tętniczych.

W grupach chorych na cukrzycę typu 2 i/lub miażdżycę tętnic kończyn dolnych na generację plazminy, wyrażoną stężeniem PAP, wpływa za-

równo zwiększenie stężenia fibrynogenu, jak i uszkodzenie śródbłonna naczyniowego wyrażone zwiększeniem stężenia czynnika von Willebranda w porównaniu z osobami zdrowymi, u których nie stwierdza się zależności między generacją plazminy a stężeniem czynnika von Willebranda.

## Piśmiennictwo

- [1] **Lijnen HR:** Gene targeting in hemostasis. Alpha-2-antiplasmin. *Frontiers in Bioscience* 2001, 6, D 239–247.
- [2] **Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty BM, Macy EM, Sharrett A, Tracy R:** Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly: the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19(3), 493–449.
- [3] **Feinberg WM, Macy E, Cornell ES, Nightingale SD, Pearce LA, Tracy RP, Bovill EG:** Plasmin-alpha<sub>2</sub>-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Thromb Haemost* 1999, 82(1), 100–103.
- [4] **Meigs JB, Singer DE, Sullivan LM, Dukes KA, D'Agostino RB, Nathan DM, Wagner EH, Kaplan SH, Greenfield S:** Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): the NIDDM Patient Outcome Research Team. *Am J Med* 1992, 102, 38–47.
- [5] **Jacoby RM, Nesto RW:** Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992, 20, 736–744.
- [6] **Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM, Rodriguez B, Boineau R, Kuller LH, Tracy RP:** Relationship of plasmin generation to cardiovascular disease risk factors in elderly men and women. *Arterioscler-Thromb-Vasc-Biol* 1999, 19(3), 499–504.
- [7] **Redondo M, Carroll VA, Mauron T, Biasutti FD, Binder B R, Lammle B, Wuillemin WA:** Hemostatic and fibrinolytic parameters in survivors of myocardial infarction: a low plasma level of plasmin-alpha<sub>2</sub>-antiplasmin complex is an independent predictor of coronary re-events. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2001 12(1), 17–24.
- [8] **van der Bom JG, Bots ML, Haverkate F, Meijer P, Hofman A, Klufft C, Grobbee DE:** Activation products of the haemostatic system in coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* 2001, 85(2), 234–239.
- [9] **Suehiro A, Tsujioka H, Yoshimoto H, Higasa S, Kakishita E:** Serum macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) level is elevated in patients with old cerebral infarction related to vascular damage. *Am J Hematol* 1999, 60 (3), 185–190.
- [10] **Aso Y, Matsumoto S, Fujiwara Y, Tayama K, Inukai T, Takemura Y:** Impaired fibrinolytic compensation for hypercoagulability in obese patients with type 2 diabetes: Association with increased plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism Clin Experiment* 2002, 51(4), 471–476.
- [11] **Gosk-Bierska I, Adamiec R, Alexewicz P, Wysokiński W:** Coagulation in diabetic and non-diabetic claudicants. *Intern Angiology* 2002, 21, 2, 128–133.
- [12] **Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB:** Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987, 258, 1183–1186.
- [13] **Jelnes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, Baekgaard N, Tonnesen KN, Schroeder T:** Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J* 1986, 293, 1137–1141.
- [14] **Morishita E, Asakura H, Jokaji H, Saito M, Uotani C, Kumabashiri I, Yamazaki M, Aoshima K, Hashimoto T, Matsuda T:** Hypercoagulability and high lipoprotein(a) levels in patients with type II diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1996, 120(1–2), 7–14.
- [15] **Blann AD, Seigneur M, Adams RA, McCollum CN:** Neutrophil elastase, von Willebrand factor, soluble thrombomodulin and percutaneous oxygen in peripheral atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996, 12, 218–222.
- [16] **Smith FB, Lowe GDO, Fowkes FG, Rumpley A, Rumpley AG, Donnan PT:** Smoking, haemostatic factors and lipid peroxides in a population case control study of peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1993, 102, 155–162.
- [17] **Gosk-Bierska L, Adamiec R, Doskocz W, Ciosek W:** Przewlekła obwodowa niewydolność tętnicza a stężenie glikoprotein GPIIb-IIIa I GP Ib-IX w krwinkach płytkowych oraz czynnika von Willebranda i fibrynogenu w osoczu u chorych na cukrzycę typu 2. *Pol Arch Med Wew* 2000, CIII, 3–4, 139–145.
- [18] **Lisowski P, Matyszko J, Jackowski R, Myśliwiec M, Lisowska A, Łapiński T, Pawlak K, Hirnle T:** Effects of coronary artery by-pass grafting on haemostatic factors. *Kardiologia Pol* 2004, 60(2), 112–122.
- [19] **Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC:** for the European Concerted Action on Thrombosis and disabilities angina pectoris study group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *New Engl J Med* 1995, 332, 635–641.
- [20] **Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Cercignani M, Palazuoli A, Auteri A, Bruni F:** Different mechanisms of fibrinolysis impairment among dyslipidemic subjects. *Int J Clin Pharmacol Res* 2001, 21(3–4), 147–155.

- [21] **Stein D, Heins M, Schoebel FC, Pels K, Jax TW, Stiegler H, Reinauer H, Strauer BE, Leschke M:** Activation of the fibrinolytic system in patients with coronary artery disease and hyperfibrinogenemia. *Thromb Haemost* 1997, 77(5), 970–974.
- [22] **Enderle MD, Pfohl M, Kellermann N, Haering HU, Hoffmeister HM:** Endothelial function, variables of fibrinolysis and coagulation in smokers and healthy controls. *Haemostasis* 2000, 30(3), 149–158.

### **Adres do korespondencji:**

Izabela Gosk-Bierska  
Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego  
i Diabetologii AM  
ul. Poniatowskiego 2  
50-326 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.03.2005 r.

Po recenzji: 12.04.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 18.04.2005 r.

Received: 21.03.2005

Revised: 12.04.2005

Accepted: 18.04.2005