

\*Agnieszka Jarosz<sup>1</sup>, Grażyna Nowicka<sup>2</sup>

## Ocena aktywności fibrynolitycznej u osób z otyłością prostą

### Fibrinolytic activity in obesity

<sup>1</sup>Centrum Promocji Zdrowego Żywienia i Aktywności Fizycznej, Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie  
Kierownik Centrum: dr Agnieszka Jarosz

<sup>2</sup>Instytut Żywności i Żywienia

Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz

#### Streszczenie

**Cel pracy.** Celem pracy była ocena aktywności fibrynolitycznej: stężenia fibrynogenu, tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz jego inhibitora PAI-1 u osób z prawidłową masą ciała i otyłością prostą bez towarzyszących chorób układu krążenia.

**Materiał i metody.** W badaniu wzięło udział 80 osób: 40 kobiet i 40 mężczyzn w wieku 27-46 lat, bez chorób układu krążenia. Badane osoby podzielono na 2 analogiczne grupy pod względem płci i wieku. Pierwszą – grupę kontrolną stanowiły osoby z BMI poniżej 24,9 kg/m<sup>2</sup>, drugą z BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>. U wszystkich badanych oznaczono stężenie: cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL-cholesterolu, fibrynogenu, tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz jego inhibitora (PAI-1). W prowadzonym badaniu cholesterol oraz triglicerydy nie były elementem różnicującym, jedynie wyższe stężenia HDL-cholesterolu obserwowano w grupie kobiet z grupy kontrolnej. Istotnie wyższe stężenia fibrynogenu i antygenu t-PA w osoczu stwierdzono u osób z otyłością w porównaniu z osobami z grup kontrolnych ( $p < 0,01$ ). Nie wykazano natomiast istotnych różnic w stężeniu antygenu PAI-1 między grupami z otyłością a grupami kontrolnymi.

**Wnioski.** U badanych osób z otyłością stwierdza się zaburzoną aktywność fibrynolityczną osocza.

Słowa kluczowe: fibrynogen, inhibitor plazminogenu PAI-1, tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), otyłość

#### Summary

**Aim of study.** To assess the fibrinolytic activity by measuring plasma levels of fibrinogen, tissue plasminogen activator (t-PA) and its inhibitor PAI-1 in subjects with normal body weight and obese patients without associated cardiovascular disease.

**Material and methods.** The study group consisted of 80 subjects: 40 women and 40 men aged 27-46 years without cardiovascular disease. Subjects were divided into two groups similar in terms of gender and age. The first – the control group were people with a BMI below 24.9 kg/m<sup>2</sup>, and the other with a BMI above 30 kg/m<sup>2</sup>. In all patients, levels were determined: total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, fibrinogen, tissue plasminogen activator (t-PA) and its inhibitor (PAI-1) were determined.

There were no differences in total cholesterol and triglycerides concentrations between the two groups. The highest HDL-cholesterol levels was observed in women in the control group. Significantly higher concentrations of fibrinogen and t-PA antigen levels were found in obese compared with the control group ( $p < 0.01$ ), and no significant differences in the concentration of PAI-1 antigen between the study groups were noticed.

**Conclusions.** In obese subjects an impaired states of plasma fibrinolytic activity was recognized.

Key words: fibrinogen, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (t-PA), obesity

#### WSTĘP

Obecnie uważa się, że najważniejszy wpływ na regulację aktywności fibrynolitycznej odgrywają: fibrynogen, tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) oraz jego inhibitor PAI-1. Procesy fibrynolizy uznawane są za ważny czynnik chorób układu krążenia, albowiem odgrywają one ważną rolę w powstawaniu zakrzepów przyściennych, a te powstawaniu zmian ateromatycznych. Fibrynogen jest ważnym czynnikiem krzepnięcia

i należy do białek ostrej fazy, związanych z odpowiedzią organizmu na proces zapalny. Uznawany jest za czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, potwierdzony m.in. w takich badaniach jak *The Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) oraz *The Prospective Cardiovascular Munster Study* (PROCAM) (1, 2).

Wzrost stężenia fibrynogenu wiąże się ze wzrostem lepkości krwi, zwiększoną konwersją fibrynogenu do

fibryny oraz wzrostem aktywności płytek krwi. Wzrost stężenia fibrynogenu obserwuje się również u osób w podeszłym wieku, nałogowych palaczy, u chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze oraz u osób leczonych  $\beta$ -blokerami (3). Wzmożenie predyspozycji do powstawania zakrzepów wiąże się ze zwiększoną tendencją do występowania epizodów klinicznych choroby niedokrwiennej serca/udarów mózgu. Metaanaliza wielu badań wykazała, że stężenie fibrynogenu  $> 300$  mg/dl wiąże się z dwukrotnym wzrostem ryzyka nagłego incydentu naczyniowego/epizodu klinicznego (4).

Tkankowy aktywator plazminogenu t-PA jest proteazą serynową i wytwarzany oraz wydzielany jest głównie przez komórki endothelium. Zasadnicze znaczenie t-PA polega na aktywacji plazminogenu. Natomiast inhibitor plazminogenu PAI-1 wytwarzany jest przez śródbłonek, płytki krwi, komórki mięśni gładkich oraz wątroby. Aktywność PAI-1, podobnie jak i t-PA wiąże się z poziomem triglicerydów i insuliny oraz wskaźnikiem masy ciała – BMI (3, 5, 6).

Zmiany poziomu, aktywności t-PA lub PAI-1 oraz zmiany ich wzajemnych proporcji wiążą się z zaburzeniami procesu fibrynolizy. PAI-1 jest zasadniczym elementem, od którego zależy ilość powstającej plazminy (7). Ponieważ głównym źródłem t-PA i PAI-1 jest śródbłonek, w związku z tym zmiany poziomu aktywności tych parametrów mogą być wskaźnikiem uszkodzenia jego funkcji, a tym samym ważnym parametrem w ocenie ryzyka chorób układu krążenia.

## CEL

Celem pracy jest ocena aktywności fibrynolitycznej: stężenia fibrynogenu, tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz jego inhibitora PAI-1 u osób z prawidłową masą ciała i otyłością prostą bez towarzyszących chorób układu krążenia.

## MATERIAŁ

Do badań zakwalifikowano 80 osób: 40 kobiet i 40 mężczyzn, w wieku 27-46 lat. Przed rozpoczęciem badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej. Badane osoby podzielono na 2 analogiczne grupy pod względem płci i wieku. W badaniu wzięty udział osoby bez chorób układu krążenia: choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu, zaburzeń krążenia mózgowego oraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Jedynym elementem różnicującym była masa ciała. Pierwszą – grupę kontrolną, stanowiły osoby z BMI poniżej  $24,9$  kg/m<sup>2</sup>, drugą – z BMI powyżej  $30$  kg/m<sup>2</sup>.

Żadna z badanych osób nie paliła papierosów, ani nie nadużywała alkoholu. Ponadto nikt z pacjentów w okresie poprzedzającym badanie nie przyjmował leków wpływających na procesy fibrynolizy.

Grupa kontrolna mężczyzn liczyła 18 osób, natomiast grupa badana 22 osoby. Średnia wieku w grupie kontrolnej mężczyzn wynosiła 49 lat, natomiast z otyłością 47 lat. Grupa kontrolna kobiet stanowiła 19 osób, a z otyłością 21. Średnia wieku w grupie kontrolnej kobiet wynosiła 51 lat, a z otyłością 49.

## METODA

Przed pobraniem krwi, pacjentów poddano badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu, oceniając aktualny stan zdrowia. Następnie pobrano krew celem oceny parametrów lipidowych i hemostatycznych. Wszyscy pacjenci byli na czczo, po co najmniej 12-godzinnej przerwie nocnej od ostatniego posiłku.

W surowicy krwi u wszystkich badanych oznaczono stężenie następujących parametrów lipidowych: cholesterol całkowity, triglicerydy, HDL-cholesterol. U wszystkich badanych oznaczono stężenie: fibrynogenu, tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz jego inhibitora (PAI-1).

Lipidy, lipoproteiny i apolipoproteiny oznaczono według standardowych procedur. Stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów oznaczono metodami enzymatycznymi. Stężenie HDL-cholesterolu zostało oznaczone enzymatycznie po wytrąceniu innych lipoprotein. Cholesterol frakcji LDL został obliczony wg wzoru Friedewalda. Oznaczenia stężeń tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) i jego inhibitora PAI-1 wykonano przy pomocy zestawu Biopoolkits. Fibrynogen oznaczono metodą immunoturbimetryczną wykorzystując przeciwsurowicę firmy DAKO oraz roztwory wzorcowe i surowicę kontrolną firmy Boehringer.

Analizę statystyczną danych przeprowadzono stosując program Statistica firmy Stat-Soft Inc. Dla oznaczanych parametrów biochemicznych obliczono średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe. Istotność różnicy średnich arytmetycznych badanych parametrów między odpowiednimi grupami określano w oparciu o test t-Studenta dla prób niepołączonych.

## WYNIKI

W prowadzonym badaniu wskaźnik BMI w grupie osób z otyłością wynosił średnio  $39,5 (\pm 7,6)$  kg/m<sup>2</sup> i był istotnie wyższy ( $p < 0,0001$ ) w porównaniu do tego wskaźnika w grupach kontrolnych –  $22 (\pm 2,0)$  kg/m<sup>2</sup>.

Cholesterol oraz triglicerydy nie były elementem różnicującym, jedynie wyższe stężenia HDL-cholesterolu obserwowano wśród kobiet z grupy kontrolnej. Istotnie wyższe stężenia fibrynogenu i antygeny t-PA w osoczu stwierdzono u osób z otyłością w porównaniu z osobami z grup kontrolnych, zarówno w grupie mężczyzn, jak i kobiet. Nie wykazano

Tabela 1. Wartości średnie i odchylenia standardowe w badanych grupach kobiet.

Parametry biochemiczne	Kobiety z BMI $> 30$ n = 21	Kobiety z BMI $< 25$ n = 19
Cholesterol całkowity (mg/dl)	207 ( $\pm 37$ )	222 ( $\pm 58$ )
HDL-Chol (mg/dl)	48,7 ( $\pm 13,6$ )	62,1 ( $\pm 12,6$ )*
LDL-Chol (mg/dl)	133,7 ( $\pm 37,3$ )	150,1 ( $\pm 46,2$ )
Triglicerydy (mmol/l)	1,42 ( $\pm 0,46$ )	1,32 ( $\pm 0,59$ )

\*istotność statystyczna  $p < 0,05$  (między grupą kontrolną a grupą z otyłością).

Tabela 2. Wartości średnie i odchylenia standardowe fibrynogenu, PAI-1 oraz t-PA w badanych grupach kobiet.

Parametry biochemiczne	Kobiety z BMI > 30 n = 21	Kobiety z BMI < 25 n = 19
Fibrynogen (mg/dl)	361 (± 77)	281 (± 58)*
PAI-1 (ng/ml)	50,5 (± 21,2)	52,4 (± 18,4)
t-PA (ng/ml)	7,3 (± 2,41)	4,4 (± 2,45)*

\*istotność statystyczna  $p < 0,01$  (między grupą kontrolną a grupą z otyłością).

Tabela 3. Wartości średnie i odchylenia standardowe w badanych grupach mężczyzn.

Parametry biochemiczne	Mężczyźni z BMI > 30 n = 22	Mężczyźni z BMI < 25 n = 18
Cholesterol całkowity (mg/dl)	204 (± 48)	210 (± 32,4)
HDL-Chol (mg/dl)	39,5 (± 6)	42,2 (± 13,8)
LDL-Chol (mg/dl)	132 (± 48,1)	135,2 (± 32,2)
Triglicerydy (mmol/l)	1,83 (± 0,2)	1,7 (± 0,31)

Tabela 4. Wartości średnie i odchylenia standardowe fibrynogenu, PAI-1 oraz t-PA w badanych grupach mężczyzn.

Parametry biochemiczne	Mężczyźni z BMI > 30 n = 22	Mężczyźni z BMI < 25 n = 19
Fibrynogen (mg/dl)	371 (± 103)	308 (± 48,7)*
PAI-1 (ng/ml)	52 (± 19,5)	52,7 (± 19,7)
t-PA (ng/ml)	8,42 (± 2,82)	6,46 (± 2,48)*

\*istotność statystyczna  $p < 0,01$  (między grupą kontrolną a grupą z otyłością).

natomiast istotnych różnic w stężeniu antygenu PAI-1 między grupami z otyłością a grupami kontrolnymi, zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet (tab. 1, 2, 3, 4).

W badanych grupach pacjentów z otyłością średnie stężenia fibrynogenu w osoczu były istotnie wyższe niż w odpowiednich grupach kontrolnych. W grupach kontrolnych dominowały stężenia fibrynogenu < 300 mg/dl. Stwierdzono je u 80% badanych. Analogiczne wartości stężeń fibrynogenu stwierdzono tylko u 22% pacjentów z otyłością.

Natomiast stężenia fibrynogenu w zakresie 300-350 mg/dl występowały u blisko 14% badanych w grupie kontrolnej i u 34% osób z otyłością. Pozostałe osoby z grupy z otyłością miały stężenia fibrynogenu powyżej 400 mg/dl, a więc stężenia uznawane za wysokie. Tego rzędu stężenia stwierdzano jedynie u 6% osób z grupy kontrolnej. Maksymalne stężenie fibrynogenu w grupie kobiet z otyłością wynosiło 417 mg/dl a wśród mężczyzn z otyłością 456 mg/dl.

Obserwowano również istotnie wyższe stężenia antygenu t-PA w osoczu pacjentów z otyłością w porównaniu z osobami z grup kontrol-

nych, zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet. Wartości powyżej 10 ng/ml obserwowano u blisko 7% z grupy z otyłością, takich stężeń nie obserwowano w grupie kontrolnej. Stężenia 5-10 ng/ml stwierdzano u 78% osób z otyłością i u 46% z grupy kontrolnej.

## DYSKUSJA

Podwyższone stężenie fibrynogenu uznawane jest za niezależny wskaźnik zagrożenia rozwojem miażdżycy (8). Fibrynogen jest również czynnikiem krzepnięcia, mającym bezpośredni wpływ na proces aterotrombozy i tym samym na zwiększenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Prospektywne wieloletnie badania ARIC Study wykazały, iż jest to jeden z najsilniejszych markerów ryzyka choroby niedokrwiennej serca (1).

Wieloośrodkowe badania European Concerted Action on Trombosis and Disabilities (ECAT) wykazały, że fibrynogen jest wskaźnikiem prognostycznym występowania epizodów wieńcowych u chorych z chorobą niedokrwinną serca, czyli w prewencji wtórnej (9).

Aktualnie uważa się, że zmniejszona aktywność fibrynolityczna osocza przyczynia się do rozwoju zmian miażdżycowych. Badania prowadzone w programie Norwick Parck Heart Study wykazały, że niska aktywność fibrynolityczna jest silnym determinantem choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn (10). Sprawny układ fibrynolityczny jest odpowiedzialny za niedopuszczanie do zakrzepów w naczyniach. W skład tego układu wchodzi nieczynny proenzym – plazminogen, który jest aktywowany do plazminy w obecności m.in. t-PA – tkankowego aktywatora plazminogenu. Plazmina trawi fibrynę oraz krążący fibrynogen. Hamowanie procesu fibrynolizy może występować na poziomie aktywacji plazminogenu głównie poprzez inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 – PAI-1. Inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu PAI-1 może zatem stanowić wskaźnik zagrożenia. Inne badania potwierdzają iż PAI-1 może być ważnym czynnikiem w ostrym incydencie wieńcowym (11, 12). Nie wszystkie jednak badania potwierdzają zależność pomiędzy wysokimi wartościami antygenu PAI-1 a występowaniem poważnych incydentów klinicznych (13). Dwuletnie wieloośrodkowe badania ECAT, w przypadku antygenu PAI-1 nie wykazują zależności pomiędzy jego stężeniem a zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentu wieńcowego (192). Podobny brak zależności wykazały badania w programie Carphilly Study (14). Także inni badacze uważają, że wskaźniki upośledzonej fibrynolizy jak: niska aktywność t-PA, wysokie stężenie PAI-1 są słabo związane z występowaniem ChNS (15).

W przedstawionym materiale nie wykazano różnic w stężeniu antygenu PAI-1 między grupami z otyłością a grupami kontrolnymi, zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Natomiast wartości fibrynogenu i t-PA były istotnie wyższe w grupie z otyłością, co może zwiększać u tych osób ryzyko rozwoju miażdżycy.

## WNIOSKI

1. U osób z otyłością częściej spotyka się zaburzenia aktywności fibrynolitycznej.

2. Zaburzenia fibrynolizy u osób z otyłością mogą przyczynić się w przyszłości do rozwoju chorób układu krążenia na tle miażdżycy.

## PIŚMIENNICTWO

1. Folsom AR, Aleksic N, Park E et al.: Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(4): 611-7.
2. Ernst E: The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. Review article. *Atherosclerosis* 1993; 100: 1-12.
3. Yarnell JWG, Sweetnam PM: Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease. *Arterioscl Tromb* 2000; 20, 271-9.
4. Ernst E, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-63.
5. Marder VJ: Pre-clinical studies of plasmin: superior benefit-to-risk ratio of plasmin compared to tissue plasminogen activator. *Thromb Res* 2008; 122 Suppl 3: S9-S15.
6. Skurk T, Hauner H: Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 (11): 1357-64.
7. Petersen OD, Cram J: Plasminogen activator inhibitor type 1 determines plasmin formation in patient with ischemic heart disease. *Thromb Homeost* 1995; 73: 835-40.
8. Páramo JA, Beloqui O, Roncal C et al.: Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid atherosclerosis in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Haematologica* 2004; 89(10): 1226-31.
9. Bolibar I, von Eckardstein A, Assmann G: Short-term prognostic value of lipid measurements in patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Thromb Haemost* 2000; 84(6): 955-60.
10. De Stavola BL, Meade TW: Long-term effects of hemostatic variables on fatal coronary heart disease: 30-year results from the first prospective Northwick Park Heart Study (NPHS-I). *J Thromb Haemost* 2007; 5(3): 461-71.
11. Shindo J, Ishibashi T: Increased plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoproteina (a) in coronary atherectomy specimens in acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis* 2001; 12, 573-9.
12. Hoffmaister HM: Markers for the prognosis of success of coronary interventions: focus on changes in fibrinolysis and homeostasis. *Herz* 2001; 26(1): 19-23.
13. Meltzer ME, Doggen CJ, de Groot PG et al.: Plasma levels of fibrinolytic proteins and the risk of myocardial infarction in men. *Blood* 2010; 29; 116(4): 529-36.
14. Smith A, Patterson C, Yarnell J et al.: Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation* 2005; 15; 112(20): 3080-7.
15. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ et al.: Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2007; 24; 115(16): 2119-27.

otrzymano/received: 12.07.2011  
zaakceptowano/accepted: 10.08.2011

Adres/address:  
\*Agnieszka Jarosz  
Instytut żywności i Żywnienia  
ul. Powsińska 61/63, 02-903 Warszawa  
tel.: (22) 550-96-21, fax: (22) 550-96-61  
e-mail: ajarosz@izz.waw.pl