



Ocena wybranych parametrów układu hemostazy u osób otyłych

Assessment of selected haemostatic parameters in obese patients

Renata Świątkowska-Stodulska¹, Anna Skibowska-Bielińska², Alicja Bąkowska³,
Piotr Wiśniewski¹, Krzysztof Sworczak¹

¹Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej, Gdańsk

²Centralne Laboratorium Kliniczne Akademickiego Centrum Klinicznego Akademii Medycznej, Gdańsk

³Zakład Immunopatologii Klinicznej Akademii Medycznej, Gdańsk

Streszczenie

Wstęp: Badania epidemiologiczne wykazują znamienne wyższą częstość występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych u osób otyłych w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. U podłoża zmian prawdopodobnie leżą zaburzenia układu hemostazy. W dostępnym piśmiennictwie istnieją nieliczne doniesienia na temat oceny parametrów układu krzepnięcia i fibrynolizy w tej grupie pacjentów. Celem niniejszej pracy jest oznaczenie aktywności białka C (PC, *protein C*), antytrombiny (AT, *antithrombin*), α_2 antyplazminy (α_2 AP, *α_2 antiplasmin*) oraz stężenia trombomoduliny (TM, *thrombomodulin*) w osoczu osób otyłych (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] > 30 kg/m²).

Materiał i metody: Badaniem objęto 32 osoby (22 kobiety i 10 mężczyzn, śr. wieku 39,7 ± 15,3 roku) z otyłością. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników z prawidłową masą ciała, dobranych odpowiednio pod względem płci i wieku. U wszystkich osób wykonano badania w kierunku oznaczenia aktywności PC, AT, α_2 AP oraz stężenia TM w osoczu krwi żyłnej. Aktywność PC, AT i α_2 AP oznaczono metodą kolorymetryczną, natomiast stężenie TM metodą immunoenzymatyczną (ELISA, *immunoenzyme-linked assay*).

Wyniki: Porównanie aktywności PC, AT, α_2 AP oraz stężeń TM u osób otyłych i zdrowych nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Obserwowano jednak tendencję w kierunku wyższych aktywności PC i stężeń TM w grupie osób otyłych. Oceniając badane parametry w zależności od płci, znamienne statystycznie różnice pomiędzy otyłymi i zdrowymi mężczyznami wykazano w aktywności AT. Istotnie niższe aktywności AT stwierdzono u otyłych mężczyzn, jakkolwiek pozostawały one nadal w zalecanych wartościach referencyjnych. Natomiast w grupie otyłych kobiet wykazano znamienne wyższe stężenia TM w porównaniu z kobietami z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (BMI).

Wnioski: Za wysokie ryzyko występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych w grupie osób otyłych prawdopodobnie nie odpowiadają zmiany aktywności PC, AT, α_2 AP. Natomiast podwyższone stężenia TM u osób otyłych mogą pośrednio świadczyć o uszkodzeniu śródbłonna w tej grupie pacjentów.

(*Endokryinol Pol* 2007; 58 (6): 505–509)

Słowa kluczowe: zaburzenia hemostazy, fibrynoliza, otyłość

Abstract

Background: Epidemiologic data show significantly higher frequency of thromboembolic incidents in obesity than in normal weight persons. Disorders of haemostasis seem to play a crucial role in their development. In the literature there are only few papers assessing coagulation and fibrinolytic parameters in obese subjects.

Aim of the study: Assessment of protein C (PC), antithrombin (AT) and α_2 antiplasmin (α_2 AP) activity and thrombomodulin (TM) concentration in the blood plasma of obese person (BMI > 30 kg/m²).

Materials and methods: The study involved 32 patients (22 women and 10 men, mean age 39.7 ± 15.3 years) and 20 healthy volunteers matched correctly according to sex and age who constituted a control group. In the examined subjects activity of PC, AT, α_2 AP were assessed by means of the colorimetric methods and TM concentration in the blood plasma using ELISA method.



Dr med. Renata Świątkowska-Stodulska
Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel.: 058 349 28 40, faks: 058 349 28 41
e-mail: rensto@amg.gda.pl

Results: No statistically significant differences in activities of PC, AT, α_2 AP and TM concentrations between the patients and the control group were found. However the tendency to higher activities of PC and concentrations of TM were noticed in the obese patients. Assessing tested parameters according to sex, statistically significant differences were found in AT activity between the male patients and healthy men. Statistically lower values, but still in the normal range, were found in the obese men. Comparing the groups of women, significantly lower concentrations of TM were found in the obese ones. **Conclusions:** It seems that changed values of PC, AT, α_2 AP activities are not responsible for increased risk of thromboembolic events in obese persons. Increased TM concentration in obese, may indirectly indicate endothelium damage.

(*Pol J Endocrinol* 2007; 58 (6): 505–509)

Key words: disturbances of haemostasis, fibrinolysis, obesity

Wstęp

Badania epidemiologiczne wykazują znamienne wyższą częstość występowania epizodów zakrzepowozatorowych u osób otyłych w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała. U podłoża zmian zakrzepowych leżą zaburzenia układu hemostazy, do których należą nadmierna aktywacja układu krzepnięcia oraz zahamowanie fibrynolizy [1].

Zmiany w układzie krzepnięcia u osób otyłych mają charakter złożony. Obejmują one między innymi wzrost stężeń i aktywności osoczowych czynników krzepnięcia, nasiloną agregację płytek krwi, zwiększoną aktywność zarówno osoczowego, jak i tkankowego inhibitora aktywatora plazminogenu typu-1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) [2–12]. U podłoża powyższych zmian leżą między innymi uszkodzenie śródbłonna, insulinooporność z wtórną hiperinsulinemią oraz współistnienie innych czynników ryzyka rozwoju zmian naczyniowych, takich jak: dyslipidemia czy nadciśnienie tętnicze, które również mogą modyfikować mechanizmy krzepnięcia i fibrynolizy [1, 13, 14]. Dotychczas wielokrotnie potwierdzono zmniejszoną aktywność fibrynolityczną osocza u osób otyłych, poprzez zwiększoną produkcję i aktywność PAI-1, wykazującego najwyższe powinowactwo spośród wszystkich inhibitorów fibrynolizy do aktywatorów plazminogenu [2, 15]. W dostępnym piśmiennictwie istnieją nieliczne doniesienia na temat innych parametrów fibrynolizy w tej grupie chorych. Ważną rolę prawdopodobnie odgrywa tu α_2 antyplazmina (α_2 AP, *alpha₂ antiplasmin*), będąca głównym inhibitorem plazminy, hamująca spontaniczną lizę skrzepów [16]. Wiele niejasności dotyczy również naturalnego układu antykoagulacyjnego, którego aktywację zapoczątkowuje nagromadzenie się trombiny [1]. W kompleksie z trombomoduliną (TM, *thrombomodulin*), swoim receptorem na komórkach śródbłonna, poprzez aktywację białka C (PC, *protein C*) i hamowanie PAI-1 zyskuje ona właściwości profibrynolityczne i antykoagulacyjne [17]. Aktywne białko C degraduje i inaktywuje czynniki krzepnięcia Va i VIIIa, przez częścią ich proteolizę. Ważnym endogennym inhi-

bitorem układu krzepnięcia jest również antytrombina (AT, *antithrombin*), inaktywująca czynnik Xa i trombinę, w mniejszym stopniu również czynniki XIIIa, XIa i IXa [18–22]. W związku z tym, zmniejszenie aktywności wymienionych inhibitorów układu krzepnięcia czy zwiększenie aktywności α_2 AP mogą wpływać na powstawanie powikłań zakrzepowozatorowych. Dane dotyczące ich zachowania u osób otyłych są nieliczne. Uzasadniona wydaje się ocena poszczególnych parametrów w tej grupie chorych.

Celem niniejszej pracy jest oznaczenie aktywności PC, AT, α_2 AP oraz stężenia TM w osoczu otyłych osób (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] > 30 kg/m²).

Materiał i metody

Badaniami objęto 32 osoby (22 kobiety i 10 mężczyzn, śr. wieku 39,7 ± 15,3 roku) z otyłością (BMI > 30 kg/m²), hospitalizowane w Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku w celu przeprowadzenia diagnostyki hormonalnej. Z badań wykluczono osoby z ostrą lub przewlekłą infekcją, chorobą nowotworową, układową chorobą tkanki łącznej, cechami uszkodzenia wątroby, kobiety przyjmujące doustną antykoncepcję lub hormonalną terapię zastępczą oraz pacjentów, którzy przebyli incydent zakrzepowozatorowy w okresie ostatnich 6 miesięcy. W analizowanej grupie chorych u 6 z nich stwierdzono hiperkortyzolemię, u 3 dominowały objawy hiperandrogenizmu, u jednego chorego rozpoznano niedoczynność posterooidową kory nadnerczy, 15 chorych z otyłością prostą spełniało kryteria zespołu metabolicznego, u pozostałych nie wykazano odchyłań w przeprowadzonych badaniach hormonalnych.

Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników, bez incydentów zakrzepowozatorowych w wywiadzie, o prawidłowej masie ciała, dobranych odpowiednio pod względem płci i wieku.

Krew do badań pobierano po co najmniej 30-minutowym spoczynku w pozycji leżącej z żyły odłokciowej, na czczo, w godzinach porannych. Po odwirowaniu uzyskane osocze dzielono na cztery części i przecho-

wywano w sterylnych plastikowych probówkach w temperaturze -70°C , a następnie przenoszono do temperatury pokojowej bezpośrednio przed przystąpieniem do oznaczenia poszczególnych parametrów.

U wszystkich osób wykonano badania w kierunku oznaczenia aktywności PC, AT, $\alpha_2\text{AP}$ oraz stężenia TM w osoczu krwi żyłnej. Aktywność PC, AT i $\alpha_2\text{AP}$ oznaczano w Centralnym Laboratorium Klinicznym ACK Akademii Medycznej w Gdańsku metodą kolorymetryczną z wykorzystaniem substratu chromogenego na analizatorze koagulologicznym *Behring Coagulation System* (BCS) firmy Dade-Behring z zastosowaniem następujących odczynników: *Berichrom Antithrombin III (A)*, *Berichrom Protein C*, *Berichrom α_2 -Antiplasmin* firmy Dade-Behring. Natomiast stężenie TM określono w Zakładzie Immunopatologii Akademii Medycznej w Gdańsku, metodą immunoenzymatyczną (ELISA) na zestawach Asserachrom Thrombomodulin, stosując się ściśle do zaleceń producenta. U wszystkich badanych oznaczano również podstawowe parametry układu krzepnięcia za pomocą rutynowo stosowanych metod. Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Etycznej przy Akademii Medycznej w Gdańsku.

W analizie zmiennych posłużono się metodami wnioskowania statystycznego przy użyciu programu komputerowego Statistica. Za poziom istotności przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Porównanie aktywności PC, AT, $\alpha_2\text{AP}$ oraz stężeń TM u osób otyłych i zdrowych nie wykazało znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Obserwowano jednak tendencję w kierunku wyższych aktywności PC i stężeń TM w grupie osób otyłych (tab. I).

Oceniając badane parametry w grupach tej samej płci, znamienne statystycznie różnice między otyłymi i zdrowymi mężczyznami wykazano w aktywności AT ($p = 0,012$). Istotnie niższe wartości AT stwierdzono u otyłych mężczyzn. Natomiast w grupie otyłych kobiet wykazano znamienne wyższe stężenia TM w porównaniu z kobietami z prawidłowym BMI ($p = 0,02$). Nie wykazano istotnych różnic, porównując grupę osób otyłych i zdrowych w obrębie tej samej płci w przypadku pozostałych parametrów (tab. II, III).

Następnie oceniono zależności pomiędzy badanymi parametrami a BMI oraz wskaźnikiem określającym stosunek obwodu talii do obwodu bioder (WHR, *waist to hip ratio*), wykazując jedynie znamienne korelację między BMI a aktywnością AT w grupie otyłych mężczyzn ($p = 0,03$; $r = 0,45$).

Uzyskane wyniki przeanalizowano także w odniesieniu do różnych zaburzeń hormonalnych stwierdzonych w grupie osób otyłych (tab. IV). Stwierdzono znamien-

Tabela I

Charakterystyka badanych parametrów w grupie osób otyłych i w grupie kontrolnej

Table I

Characteristic of the analysed parameters in the obesity patients and in the control group

Parametr	Otyli		Zdrowi		
	Średnia	SD	Średnia	SD	p
TM [ng/ml]	41,25	30,9	34,02	3,48	NS
PC (%)	127,27	32,8	119,45	23,45	NS
AT (%)	102,50	12,2	105,9	9,7	NS
$\alpha_2\text{AP}$ (%)	117,05	14,59	115,7	7,71	NS

$\alpha_2\text{AP}$ ($\alpha_2\text{AP}$, *alpha₂ antiplasmin*) — alfa₂ antyplazmina; AT (*antithrombin*) — antytrombina; PC (*protein C*) — białko C; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; TM (*thrombomodulin*) — trombomodulina

Tabela II

Charakterystyka badanych parametrów w grupie mężczyzn

Table II

Characteristic of the analysed parameters in the group of men

Parametr	Mężczyźni				
	Otyli		Zdrowi		
	Średnia	SD	Średnia	SD	p
TM [ng/ml]	39,56	6,04	37,68	4,04	NS
PC (%)	117,7	41,04	128,32	25,72	NS
AT (%)	98,4	12,00	114,32	3,35	0.012
$\alpha_2\text{AP}$ (%)	114,0	11,84	115,00	3,97	NS

$\alpha_2\text{AP}$ ($\alpha_2\text{AP}$, *alpha₂ antiplasmin*) — alfa₂ antyplazmina; AT (*antithrombin*) — antytrombina; PC (*protein C*) — białko C; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; TM (*thrombomodulin*) — trombomodulina

Tabela III

Charakterystyka badanych parametrów w grupie kobiet

Table III

Characteristic of the analysed parameters in the group of women

Parametr	Kobiety				
	Otyłe		Zdrowe		
	Średnia	SD	Średnia	SD	p
TM [ng/ml]	43,19	28,99	31,57	4,12	0,02
PC (%)	131,64	28,33	115,63	22,3	NS
AT (%)	103,76	12,11	102,29	8,03	NS
$\alpha_2\text{AP}$ (%)	118,45	15,72	116,00	7,09	NS

$\alpha_2\text{AP}$ ($\alpha_2\text{AP}$, *alpha₂ antiplasmin*) — alfa₂ antyplazmina; AT (*antithrombin*) — antytrombina; PC (*protein C*) — białko C; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; TM (*thrombomodulin*) — trombomodulina

Tabela IV

Charakterystyka badanych parametrów w poszczególnych endokrynopatiach

Table IV

Characteristic of the analysed parameters in the particular endocrinopathies

Parametr	Zaburzenia hormonalne									
	Hiperkortyzolemia		Hiperandrogenizm		Zespół metaboliczny		Niedoczynność posteroidea kory nadnerczy		Bez odchyłeń w badaniach hormonalnych	
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD
TM [ng/ml]	33,70	5,16	40,20	2,01	49,18	35,56	36,70	–	37,04	8,31
PC (%)	137,32	21,63	135,65	22,74	108,50	39,71	151,00	–	138,89	25,09
AT (%)	111,17	12,84	103,65	4,15	96,24	10,63	119,00	–	101,50	11,81
α_2 AP (%)	113,32	27,10	122,32	6,10	114,32	11,83	130,00	–	119,69	9,50

α_2 AP (α_2 AP, α_2 antyplazmina) — alfa₂ antyplazmina; AT (*antithrombin*) — antytrombina; PC (*protein C*) — białko C; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; TM (*thrombomodulin*) — trombomodulina

nie wyższe stężenia TM w grupie osób z zespołem metabolicznym w porównaniu z pozostałymi chorymi ($p = 0,03$).

Dyskusja

W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć wiele doniesień, oceniających układ krzepnięcia i fibrynolizy u osób otyłych. Wielokrotnie potwierdzono wzrost aktywności czynników krzepnięcia czy PAI-1 w tej grupie chorych. Istnieją natomiast jedynie pojedyncze prace oceniające naturalny układ antykoagulacyjny u osób otyłych. Badania przeprowadzone przez autorów niniejszej pracy dotyczyły między innymi aktywności PC i AT, będących endogennymi inhibitorami układu krzepnięcia. Nie stwierdzono różnic w tych parametrach pomiędzy grupą osób otyłych i kontrolną. Nie wykazano również znamiennych korelacji pomiędzy tymi parametrami a wartością współczynnika WHR. Wykazano jedynie niższą aktywność AT w grupie otyłych mężczyzn, jakkolwiek aktywności te pozostawały dalej w zalecanych wartościach referencyjnych. Porównanie wyników własnych z danymi z piśmiennictwa jest trudne ze względu na nieliczne dotychczas doniesienia o zachowaniu się wymienionych inhibitorów układu krzepnięcia w tej grupie chorych. Batist i wsp. w swoich badaniach stwierdzili znamienne niższe aktywności i stężenia AT u osób otyłych [23]. Poza tym, wykazali oni normalizację badanych parametrów po redukcji masy ciała. Zdecydowana większość badaczy nie potwierdza jednak tych wyników. De Pergola i wsp. nie wykazali znamiennych różnic w stężeniach PC i AT pomiędzy otyłymi i zdrowymi mężczyznami, natomiast u otyłych kobiet stwierdzili znamienne wzrost

aktywności PC [24, 25]. Wyniki te znalazły również potwierdzenie w pracy Bowlesa i wsp., którzy wykazali wręcz dodatnią korelację między BMI a aktywnością tego parametru [26]. W niniejszej pracy nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w aktywności PC między grupami osób otyłych a zdrowych, jakkolwiek również obserwowano tendencję w kierunku zwiększenia aktywności tego białka w grupie otyłych pacjentów. Powstaje zatem pytanie, dlaczego u osób otyłych znacznie częściej występują incydenty zakrzepowo-zatorowe, skoro aktywność naturalnego układu antykoagulacyjnego wydaje się prawidłowa, a nawet zwiększona? Być może zmiany te mają charakter wtórny do zwiększonej gotowości prokoagulacyjnej i stanowią mechanizm kompensacyjny, chroniący przed powikłaniami zakrzepowymi.

Kolejnym ocenianym parametrem było stężenie TM w osoczu krwi żyłnej, będącej swoistym receptorem dla trombiny. Uwalnia się ona z komórek śródbłonna tylko po jego uszkodzeniu, dlatego traktuje się ją jako marker uszkodzenia *endothelium*. W niniejszej pracy stwierdzono znamienne wyższe stężenie TM w grupie otyłych kobiet. Biorąc pod uwagę całą badaną grupę, różnice stężeń TM pozostawały na granicy znamienności statystycznej. Dane z piśmiennictwa o zachowaniu się TM u osób otyłych są rozbieżne. Większość autorów stwierdziła znamienne wyższe stężenia tej glikoproteiny w grupie osób otyłych [27, 28]. Istnieją jednak doniesienia o braku wpływu masy ciała na stężenie TM w tej grupie badanych [29]. Należy pamiętać, że osoby otyłe to niejednorodna grupa chorych, z różnymi współistniejącymi zaburzeniami endokrynnymi, pierwotnymi lub wtórnymi, które w różnym stopniu i z różną dynamiką mogą uszkadzać śródbłonek, a tym samym

wpływać na stężenie TM [30]. Trombomodulina jest swoistym receptorem dla trombiny, z którą w kompleksie aktywuje PC. A zatem, jej stężenie w osoczu może również zależeć od aktualnie toczącego się procesu trombinogenezy i aktywności układu antykoagulacyjnego. W niniejszej pracy stwierdzono znamienne wyższe stężenie TM u osób z zespołem metabolicznym niż w innych grupach chorych, co może być wykładnikiem uszkodzenia śródbłonna. Dokładna ocena zachowania się parametrów układu krzepnięcia w poszczególnych endokrynopatiach wymaga przeprowadzenia badań na liczniejszych grupach chorych.

Komórki *endothelium* produkują również α_2 AP, której zmiany aktywności mogą świadczyć o zahamowaniu bądź pobudzeniu fibrynolizy. W dostępnym piśmiennictwie istnieją doniesienia, w których autorzy nie wykazali zmian w aktywności tego inhibitora plazminy u osób otyłych po redukcji masy ciała [31]. A zatem nie stwierdzili związku z BMI. Znalazło to potwierdzenie w badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy.

Wnioski

Za wysokie ryzyko występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych w grupie osób otyłych prawdopodobnie nie odpowiadają zmiany aktywności PC, AT, α_2 AP. Natomiast podwyższone stężenia TM u osób otyłych mogą pośrednio świadczyć o uszkodzeniu śródbłonna w tej grupie pacjentów.

Piśmiennictwo

- Świątkowska-Stodulska R, Kazimierska E, Sworczak K, Częstochowska E. Zaburzenia hemostazy u osób otyłych. *Wiad Lek* 2007; 60: 185–188.
- Alessi MC, Bastelica D, Morange P i wsp. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-beta 1 and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes* 2000; 49: 1374–1380.
- Avellone G, Di Garbo V, Cordova R, Raneli G, De Simone R, Bompiani G. Coagulation, fibrynolysis and haemorheology in premenopausal obese women with different body fat distribution. *Thromb Res* 1994; 75: 223–231.
- Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo BJ. Epidemiological study on factor VII, factor VIII, and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost* 1985; 54: 475–479.
- Bastard JP, Pieroni L. Plasma plasminogen activator inhibitor 1, insulin resistance and android obesity. *Biomed Pharmacother* 1999; 53: 455–461.
- Cigolini M, Targher G, Bergamo IA, Tonoli M, Agostino G, De Sandre G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler, Thromb and Vasc Biol* 1996; 16: 368–374.
- Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Sorlie P, Marcucci G, Wu KK. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost* 1993; 70: 380–385.
- De Pergola G., Pannacciulli N. Coagulation and fibrynolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 899–904.
- Folsom AR, Qamhieh HT, Wing RR i wsp. Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 162–169.
- Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrynolytic system. *Obes Rev* 2002; 3: 85–101.
- Mutch NJ, Wilson HM, Booth NA. Plasminogen activator inhibitor-1 and haemostasis in obesity. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 341–347.
- Rosito GA, D'Agostino RB, Massaro J i wsp. Association between obesity and a prothrombotic state: The Framingham Offspring Study. *Thromb Haemost* 2004; 91: 683–689.
- Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, Katsuki A, Suzuki K, Adachi Y, Sumida Y. Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 660–665.
- Kohler HP. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 241–252.
- Anand SS, Yi Q, Gerstein H i wsp. Relationship of metabolic syndrome and fibrynolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 420–425.
- Cierniewski CS. Postępy wiedzy o regulacji fibrynolizy. *Acta Haematol Pol* 1994; (supl. 2): 15–26.
- Kopeć M. Różnorodność i zmienne funkcje trombiny. *Acta Haematol Pol* 1997; 28: 95–100.
- Kopeć M. Postępy w poznawaniu mechanizmów aktywacji krzepnięcia krwi. *Acta Haematol Pol* 1994; 25 (supl. 2): 5–13.
- Esmont CT. The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 1987; 235: 1348–1352.
- Łopaciuk S. Zakrzepy i zatępy. PZWL, Warszawa 2000.
- Rosenberg RD. The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. W: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (red.). *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice*. Lippincott, Philadelphia 1987; 1373–1392.
- Wencel K. Naturalne czynniki hamujące krzepnięcie krwi (antytrombina III, białka C i S). *Pol Tyg Lek* 1992; 47: 377–380.
- Batist G, Bothe A Jr, Bern M, Bistrian BR, Blackburn GL. Low antithrombin III in morbid obesity: return to normal with weight reduction. *J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7: 447–449.
- De Pergola G, De Mitrio V, Sciaraffia M i wsp. Lower androgenicity is associated with higher plasma levels of prothrombotic factors irrespective of age, obesity, body fat distribution, and related metabolic parameters in men. *Metabolism* 1997; 46: 1287–1293.
- De Pergola G, De Mitrio V, Giorgino F i wsp. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *Int J Obes Metab Disord* 1997; 21: 527–535.
- Bowles LK, Cooper JA, Howarth DJ, Miller GJ, MacCallum PK. Associations of haemostatic variables with body mass index: a community-based study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 569–573.
- Urban M, Wojtkielewicz K, Głowińska B, Peczyńska J. Soluble thrombomodulin—a molecular marker of endothelial cell injury in children and adolescents with obesity. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2005; 11: 73–77.
- Rość D, Drewniak W, Kinasz-Różycka I, Kulwas A, Michalski A. Thrombomodulin, von Willebrand factor and tissue plasminogen activator in the blood plasma of obese women and men. *Pol Merkuriusz Lek* 2003; 15: 518–520.
- Vazquez LA, Pazos F, Berrazueta JR i wsp. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 316–322.
- Bjorntorp P. Endocrine abnormalities in obesity. *Diabetes Rev* 1997; 5: 52–68.
- Primrose JN, Davies JA, Prentice CR, Hughes R, Johnston D. Reduction in factor VII, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 activity after surgical treatment of morbid obesity. *Thromb Haemost* 1992; 68: 396–399.