

Vplyv telesnej hmotnosti na riziko venózneho tromboembolizmu

T. Petrovič, T. Koller, J. Payer

V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNŠP Bratislava-Ružinov, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

Súhrn: *Úvod:* Obezita ako aj venózny tromboembolizmus predstavujú závažný medicínsky problém. Autori sa zaoberali ich vzájomným súvisom. *Materiál a metodika:* Porovnávali súbor 124 pacientov s tromboembóliou s rovnakým počtom náhodne vybraných kontrol medzi hospitalizovanými pacientmi v porovnateľnom veku, s rovnakým rozložením pohlavia a s porovnateľným výskytom rizikových faktorov tromboembólie. *Výsledky:* V uvedenom súbore, po analýze pozorovaných parametrov (telesná hmotnosť, hypertenzia, hypertriglyceridémia, diabetes mellitus 2. typu/porucha glukózovej tolerancie) sme zistili signifikantne častejší výskyt obezity – 40 vs 23 pacientov (38,5% vs 23%, $p = 0,0283$) a vyšší BMI (29,254 vs 26,923, $p = 0,002$), než mali pacienti v kontrolnej skupine. Vyššia telesná hmotnosť bola jediný dokázaný signifikantný rizikový faktor tromboembólie (odds ratio = 2,507, $p = 0,0026$), naopak normálna telesná hmotnosť bola jediný signifikantný protektívny faktor (odds ratio = 0,3989, $p = 0,0026$). Súčasne sme konštatovali štatisticky významný vzostupný trend výskytu tromboembólie u pacientov s narastajúcou telesnou hmotnosťou ($p = 0,020$). V podskupine pacientov s tromboembóliou bez definovaných rizikových faktorov venózneho tromboembolizmu ($n = 55$) sme zistili rovnako signifikantne častejší výskyt vyššej telesnej hmotnosti (BMI > 25) – 82,4% vs 61,2%, $p = 0,0221$. U ostatných sledovaných parametrov sme ich častejší výskyt v skupine pacientov s tromboembóliou nepozorovali. Záver: Redukcia telesnej hmotnosti takto môže byť zásadnou výzvou v prevencii venózneho tromboembolizmu.

Kľúčové slová: venózny tromboembolizmus – telesná hmotnosť – metabolický syndróm

Impact of body weight on the risk of venous thromboembolism

Summary: *Introduction:* Obesity and venous thromboembolism represent a serious medical problem. *Material and methods:* Their mutual relationship was studied on the group of 124 patients with venous thromboembolism (the study group) and was compared to the group of 124 randomly chosen controls among hospitalized patients matched for age, sex and risk factor profile of venous thromboembolism (the control group). *Results:* Recorded variables were body weight, presence of arterial hypertension, hypertriglyceridemia and type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. We found significantly higher prevalence of obesity – 40 vs 23 patients (38.5% vs 23%, $p = 0.0283$) and significantly higher BMI (29.254 vs 26.923, $p = 0.002$) in the study group. Increased body weight was found to be the only significant risk factor for venous thromboembolism (odds ratio = 2.507, $p = 0.0026$) and normal body weight was the only protective factor (odds ratio = 0.3989, $p = 0.0026$). We equally found the significant increase of the prevalence of venous thromboembolism with increasing body weight ($p = 0.020$). Even in patients without known risk factors for venous thromboembolism ($n = 55$) we found significantly higher prevalence of increased body weight (BMI > 25) in the study group (82.4% vs 61.2%, $p = 0.0221$). No other recorded variable was significantly more frequent in the study group. *Conclusion:* Reduction of body weight could therefore represent an important challenge in preventing the venous thromboembolism.

Key words: venous thromboembolism – body weight – metabolic syndrom

Úvod

Problematika venózneho tromboembolizmu (VTE) sa stále častejšie stáva nosnou témou mnohých debát a odborných sympózií. Podobne je to aj s témou pojednávajúcou o obezite, prípadne o metabolickom syndróme (MS). V koncepcii metabolického syndrómu zohráva abdominálna obezita kľúčovú úlohu. Vzájomný súvis obezity a VTE sa pozoroval už dávnejšie, a preto bola obezita zahrnutá medzi jeden z rizikových faktorov tromboembólie. Napriek tomu sa v literatúre

vyskytuje pomerne málo, hlavne klinických údajov o tomto vzťahu. Teoretickým podkladom pre protrombotický stav pri metabolickom syndróme je porucha na úrovni zrážania krvi, ako aj na úrovni fibrinolýzy. Je dokázané, že na mechanizme poruchy participuje jednak nízky stupeň chronického zápalu, ako aj zvýšená produkcia mnohých mediátorov tukovým tkanivom (interleukín 6 – IL-6, tumor necrosis factor α – TNF- α , inhibítora aktivátora plazminogénu 1 – PAI-1, leptínu), resp. zvýšená hladina angiotenzínu 2,

ktorý indukuje tvorbu adhezívnych molekúl, rastových faktorov a aktivuje trombocyty (najmä u pacientov s hypertenziou) [1]. Z hľadiska hemostatickej dysfunkcie endotelu môžeme pozorovať zvýšené hladiny solubilných adhezívnych molekúl v cirkulácii, ktoré umožňujú „prilepenie“ cirkulujúcich buniek na povrch endotelu. Tak isto sa popisuje zvýšená koncentrácia solubilného trombomodulínu a von Willebrandovho faktora [2]. Hyperreaktivitu trombocytov môžeme dať do súvisu jednak s dysfunkciou endotelu

Tab. 1. Charakteristika celého súboru.

Skupina	A – tromboembólia (n = 124)	B – kontroly (n = 124)
vek	64,653	64,565
počet žien	60	60
počet mužov	64	64
exitus počas hospitalizácie*	7 (5,6%)	6 (4,8%)
malignita v anamnéze*	21 (16,9%)	25 (20,2%)
prekonaný operačný výkon*	30 (24,2%)	30 (24,2%)
srdcové zlyhanie*	17 (13,7%)	16 (12,9%)
sadrová imobilizácia*	4 (3,2%)	1 (0,8%)
náhla cievna mozgová príhoda / imobilita*	6 (4,8%)	9 (7,3%)
VTE v anamnéze ¹	16 (12,9%)	5 (4,0%)

¹p = 0,0226 (χ^2), *p = nesignifikantné

so znížením tvorby antiagregačných látok, ako aj s aktiváciou špecifických receptorov na povrchu trombocytov. Na poruchu funkcie krvných doštičiek vplyvajú aj reologické zmeny krvi, hyperreaktívita trombocytov pri inzulínovej rezistencii, zvýšená produkcia tromboxánu v trombocytoch pri diabete. Zvýšená hladina leptínu tak isto zvyšuje agregabilitu trombocytov [2–4]. Z hľadiska hyperkoagulability pozorujeme najmä zvýšené hla-

diny fibrinogénu, faktora VII a faktora VIII, ako aj zvýšené koncentrácie fragmentov protrombínu F1+2 v plazme a komplexov trombínu s antitrombínom [1,5]. Dôležitým faktorom vplývajúcim na protrombotický stav najmä vo venóznom riečisku je hypofibrinolýza. Je daná poruchou rovnováhy predovšetkým medzi tkanivovým aktivátorom plazminogénu a jeho inhibítorom PAI-1. Zvýšené hladiny PAI-1 sú dokázané u pacientov s inzulínovou re-

zistenciou alebo diabetes mellitus 2. typu, ďalej u hypertonikov a tieto zvýšené hladiny korelujú s hodnotami krvného tlaku, inzulínu, lipoproteínov, telesnou hmotnosťou, množstvom viscerálneho tuku a zápalovými ukazovateľmi [6,7]. Popisuje sa aj úzky vzťah aktivácie renín-angiotenzínového-aldosterónového systému RAAS a tvorbou PAI-1. Tak isto je známe, že cytokíny IL-6 a TNF- α sú induktormi tvorby PAI-1 [7,8].

Autori si dali za cieľ zistiť vplyv telesnej hmotnosti a niektorých vybraných parametrov metabolického syndrómu na riziko VTE. V slovenskom a českom písomníctve sa zatiaľ podobná práca zaoberajúca sa uvedeným vzťahom neobjavila.

Pacienti a metódy

Retrospektívne sme hodnotili súbor 124 hospitalizovaných pacientov s VTE v sledovanom období jún roku 2005 – december roku 2006 na V. internej klinike LF UK a FNsP Bratislava, ktorý sme porovnali s náhodnými kontrolami spomedzi hospitalizovaných pacientov na tom istom pracovisku s po-

Tab. 2. Rozdelenie všetkých pacientov podľa VTE.

	Pacienti s VTE			Kontroly		
	počet	výskyt	95% IS	počet	výskyt	95% IS
hypertenzia*	124	72,6% (n = 90)	65,0–80,9%	124	73,4% (n = 91)	65,5–81,3%
DM2 alebo PGT*	120	43,3% (n = 52)	34,3–52,3%	122	44,3% (n = 54)	35,3–53,2%
hyperTAG*	102	33,3% (n = 34)	24,0–42,6%	100	36,0% (n = 36)	26,4–45,6%
normálna hmotnosť ²	104	22,1% (n = 23)	14,0–30,2%	100	42,0% (n = 42)	31,8–51,4%
nadváha*	104	38,5% (n = 40)	29,0–48,0%	100	36,0% (n = 36)	26,4–45,6%
obezita a nadváha ^o	104	77,9% (n = 81)	69,8–86,0%	100	58,0% (n = 58)	48,6–68,2%
obezita ³	104	38,5% (n = 40)	29,0–48,0%	100	23,0% (n = 23)	14,8–31,7%
BMI ¹	104	29,254 (priemer)	28,153–30,354	100	26,923 (priemer)	25,993–27,852

^op = 0,0044, ¹p = 0,002, ²p = 0,0044, ³p = 0,0283, *p = nesignifikantné, DM2 – diabetes mellitus 2. typu, PGT – porucha glukózovej tolerancie, hyperTAG – hypertriacylglycerolémia. (Nižší počet pacientov ako 124 vo väčšine sledovaných parametrov v oboch sledovaných skupinách súboru súvisí s chýbaním príslušných informácií zo zdrojových dát.)

rovnateľným rozložením pohlavia, veku a rizikových faktorov VTE. Sledovanými parametrami boli: body mass index (BMI – hmotnosť v kg/výška v m²), hypertenzia (TK > 130/85 mm Hg alebo liečená hypertenzia v anamnéze), porucha metabolizmu glukózy (glykémia nalačno ≥ 5,6 mmol/l, resp. diagnostikovaná porucha glukózovej tolerancie – PGT alebo diabetes mellitus 2. typu) a zvýšené hladiny triglyceridov (TG > 1,7 mmol/l). Z technických príčin (absencia kompletných relevantných informácií pri retrospektívnej analýze) sme nevyhodnocovali koncentrácie HDL-cholesterolu a obvod pásu ako ďalších parametrov metabolického syndrómu.

V sledovanom 18-mesačnom období bolo hodnotených spolu 248 pacientov, z toho 120 žien (48,4%), priemerný vek bol 64,6 roka. Priemerný BMI bol 28, obéznych (BMI nad 30) bolo 63 pacientov, nadváhu malo 77 pacientov a normálnu hmotnosť malo 65 pacientov. Hypertenziu malo 181 pacientov (73%), diabetes mellitus alebo poruchu tolerancie glukózy

malo 106 pacientov (42,7%). Počas sledovanej hospitalizácie exitovalo celkovo 13 pacientov (5,2%) (tab. 1 a 2).

Zo 124 pacientov v skupine s prítomným venóznym tromboembolizmom malo zistenú pľúcnu embóliu (alebo pľúcnu embóliu a hlbokú žilovú trombózu) 87 pacientov, ostatní – 37 pacientov, mali iba izolovanú hlbokú žilovú trombózu.

Z hľadiska rizikových faktorov sme skonštatovali, že najčastejším rizikovým faktorom VTE u našich pacientov bol nedávno prekonaný operačný výkon (ortopedický, chirurgický či gynecologický), a to v 24,2%. V 16,9% bol prítomný ako rizikový faktor údaj malignity v anamnéze (do úvahy sme brali aktívnu malignitu, resp. malignitu s údajom úplnej klinickej remisie kratšej ako 2 roky). Tretím najčastejším rizikovým faktorom bola už prekonaná epizóda VTE – v 12,9% prípadov. Ostatné rizikové faktory sa v našom súbore pacientov s VTE vyskytovali podstatne menej často – trombofiliu sme zistili u 3,2% pacientov [avšak aktívne

sme po trombofilii pátrali len u pacientov mladších ako 50 rokov (n = 27), trombofília sa potom u týchto pacientov vyskytla v 15%, v kontrolnej skupine nemal skrining na trombofiliu vykonaný ani jeden pacient], anti-koncepciu užívalo 3,2% pacientiek, nedávna náhla cievna mozgová príhoda (NCMP) s imobilitou, resp. imobilita bez NCMP sa vyskytla u 4,8% pacientov, sadrovú imobilizáciu na dolných končatinách sme konštatovali u 3,2% pacientov (tab. 1). Zjavný rizikový faktor VTE sme nezistili u 45% pacientov.

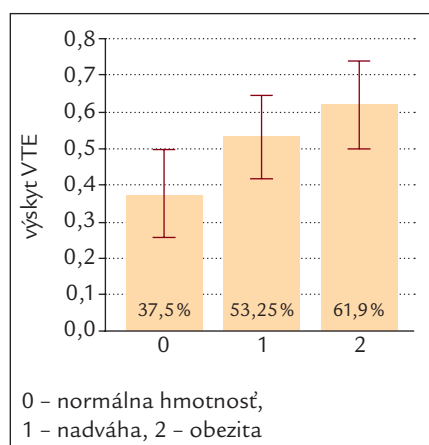
Z celého súboru sme vybrali a analyzovali podskupinu pacientov bez zjavných rizikových faktorov VTE (malignita, recentne prekonaný operačný výkon, náhla cievna mozgová príhoda, imobilizácia, prekonaný VTE v minulosti, naložená sadrová imobilizácia dolnej končatiny). V tejto podskupine sme porovnávali 55 pacientov s VTE so 69 kontrolami (tab. 3).

Diagnózu venózneho tromboembolizmu sme stanovili štandardnými metódami – CT pulmoangiografiou, resp.

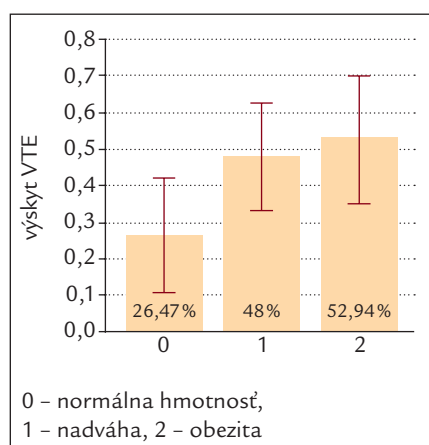
Tab. 3. Rozdelenie pacientov podľa VTE u vybraného podsúboru.

	Pacienti s VTE (n = 55)			Kontroly (n = 69)		
	počet	výskyt	95% IS	počet	výskyt	95% IS
vek (rokov)	55	61,418 priemer	56,665–66,171	69	63,435 priemer	59,482–67,388
hypertenzia ²	55	63,6% (n = 35)	50,5–76,8%	69	82,6% (n = 57)	73,4–91,8%
DM2 alebo PGT*	53	47,2% (n = 25)	33,3–61,1%	67	46,3% (n = 31)	34,0–58,5%
srdcové zlyhanie*	55	20,0% (n = 11)	9,1–30,9%	69	11,6% (n = 8)	3,8–9,3%
hyperTAG*	45	35,6% (n = 16)	21,0–50,1%	61	42,6% (n = 26)	29,9–55,4%
normálna hmotnosť ¹	51	17,6% (n = 9)	6,8–28,5%	67	37,3% (n = 25)	25,4–49,2%
nadváha*	51	47,1% (n = 24)	32,9–61,2%	67	38,8% (n = 26)	26,8–50,8%
obezita a nadváha ¹	51	82,4% (n = 42)	71,5–93,2%	67	61,2% (n = 41)	49,2–73,2%
obezita*	51	35,3% (n = 18)	21,7–48,9%	67	23,9% (n = 16)	13,4–34,4%
BMI ³	51	29,252 priemer	27,885–30,619	67	27,297 priemer	26,205–28,390

¹p = 0,0221, ²p = 0,0284, ³p = 0,025, *p = nesignifikantné



Obr. 1. Výskyt VTE podľa kategórií BMI v celom súbore.



Obr. 2. Výskyt VTE podľa kategórií BMI v podskupine pacientov bez rizikových faktorov VTE (malignita, nedávny operačný výkon, prekonaná VTE v anamnéze, NCMP, imobilizácia, sadrová imobilizácia končatiny).

CT pulmoangiografiou + CT venografiou (prístroj: SOMATOM Plus 4 VZ), echokardiografiou (v prípade nemožnosti podať i.v. kontrast), resp. duplexným USG vyšetrením žíl hlbokého venózneho systému dolných končatín.

Dáta sme vyhodnotili pomocou štatistického softvéru. Na porovnanie spojitých premenných medzi skupinami parametrických dát sme použili jednosmerný ANOVA test, na porovnanie početností javov v jednotlivých skupinách sme použili χ^2 test a na vypočítanie odds ratio logistickú regresiu.

Výsledky

Pri hodnotení celého súboru pacientov konštatujeme, že pacienti v sku-

pine s VTE mali signifikantne častejší výskyt obezity 40 vs 23 pacientov (38,5% vs 23%, $p = 0,0283$) a vyšší BMI (29,254 vs 26,923, $p = 0,002$) než pacienti v kontrolnej skupine. Rozdiely vo výskyte nadváhy (38,5% vs 36,0%), hypertenzie (72,6% vs 73,4%), zvýšených hladín triglyceridov (33,3% vs 36%), poruchy glukózovej tolerancie a diabetes mellitus 2. typu (43,3% vs 44,3%) neboli štatisticky významné (tab. 2). Pri skúmaní miery vplyvu telesnej hmotnosti na výskyt VTE sme vykonali logistickú regresiu pre jednotlivé kategórie BMI. Zistili sme, že u pacientov s BMI nad 30 je odds ratio pre VTE 2,28, $p = 0,0092$, u pacientov s BMI medzi 25–30 bolo odds ratio 1,11, $p = 0,7163$, a pre pacientov s normálnou hmotnosťou bolo 0,3989, $p = 0,0026$. Porovnaním výskytu VTE u pacientov s normálnou hmotnosťou, nadváhou a obezitou sme zistili vzostupný trend výskytu, ktorý bol štatisticky signifikantný ($p = 0,020$). Pacienti s normálnou hmotnosťou, nadváhou a obezitou mali výskyt VTE 37,5% vs 53,25% vs 61,9% (obr. 1).

V podskupine pacientov bez uvedených rizikových faktorov (malignita, nedávny operačný výkon, NCMP, imobilita, sadrová končatinová imobilizácia, anamnéza už prekonanej epizódy VTE) sme rovnako zistili signifikantne vyššie BMI v skupine s VTE (82,4% vs 61,2%, $p = 0,0221$). Je zaujímavé, že výskyt samotnej obezity (35,3% vs 23,9%) neprekročil hranicu štatistickej signifikantnosti a rovnako prekvapujúci je výsledok častejšej hypertenzie u kontrolného súboru než u pacientov s VTE (82,6% vs 63,6%, $p = 0,0284$). Rozdiely vo výskyte ostatných pozorovaných parametrov neboli štatisticky signifikantné (tab. 3). Použitím logistickej regresie konštatujeme, že u uvedenej selektovanej skupiny pacientov bolo pre BMI nad 25 odds ratio pre VTE 2,95, $p = 0,0111$, pokiaľ u pacientov s normálnou telesnou hmotnosťou bolo odds ratio pre VTE 0,3379, $p = 0,0111$. Rovnako sme zistili vzostupný trend výskytu VTE so stúpa-

júcim BMI (BMI < 25 – 26,5%, BMI 25–30 – 48%, BMI > 30 – 52,9%, $p = 0,059$) (obr. 2).

Diskusia

Už dávno je známy častejší výskyt trombotických komplikácií u pacientov s diabetom, hypertenziou či dyslipidémiou. Z klinického hľadiska bolo v literatúre zverejnených viacero prác pojednávajúcich o vzťahu VTE k telesnej hmotnosti. V americkej „Nurses' health study“ [15], v ktorej sa jednalo o 16ročné prospektívne sledovanie 112 822 zdravotných sestier vo veku 30–55 rokov, bolo jedným z cieľov práce zistiť vplyv obezity na riziko pľúcnej embólie. Zo sledovania boli vylúčené ženy s kardiovaskulárnym ochorením, malignitou alebo tromboembóliou v anamnéze (protrombotický stav). Bolo zistené, že BMI > 29,9 trojnásobne zvyšuje riziko pľúcnej embólie. Pre objektivitu však treba podotknúť, že sa jednalo o malý počet pacientiek s tromboembóliou – iba 240 (0,2%), a ešte navyše u 125 z nich bola zistená asociácia s malignitou, chirurgickým výkonom, traumou alebo imobilizáciou. Ostatných 125 pacientiek malo pľúcnu embóliu bez zjavnej príčiny. Veľkú štatistickú silu má analýza dát z National Hospital Discharge Survey (NHDS) z rokov 1979–1999. NHDS zbiera ročne údaje o 181 000–307 000 pacientoch z viac ako 400 nemocníc z 50 štátov v USA. Zozbierané dáta obsahujú údaje o viac ako 12 000 000 obéznych pacientoch, resp. temer o 700 000 000 non-obéznych pacientoch. Autori analýzy konštatujú, že relatívne riziko (RR) HVT u obéznych bolo 2,5, a relatívne riziko PE bolo 2,21 [10].

Vplyv diabetes mellitus na VTE popísal na 302 pacientoch v dvojročnom sledovaní Petruskiene. Konštatoval, že výskyt VTE u diabetikov na 100 000 ľudí v populácii je 432, pokiaľ u non-diabetikov len 78 (OR 2,27) [11]. Tsai vo svojom longitudinálnom 12ročnom pozorovaní na 19 293 pacientoch v 6 centrách v USA konštatoval 215 prípadov VTE. Aj on pozoroval

asociáciu diabetes mellitus na zvýšené riziko VTE. Štatisticky signifikantný vplyv fajčenia, hypertenzie, dyslipidémie na riziko VTE nepozoroval [12]. Ani Vayá nezistil vplyv zvýšených hladín triglyceridov na riziko VTE, avšak konštatoval negatívny vplyv zvýšeného cholesterolu [9]. V literatúre sa objavila aj práca pojednávajúca o vplyve statínov na možnosť ovplyvnenia rizika VTE. Lacut na súbore 754 pacientov zistila až 58% redukciu rizika VTE u pacientov užívajúcich statíny [13]. Ageno vykonal metaanalýzu dostupných štúdií s cieľom posúdiť súvis rizikových faktorov VTE a aterosklerózy. Identifikovali celkovo 21 „case-control“ a kohortových štúdií s celkovým počtom 63 552 pacientov. V porovnaní s kontrolami bolo riziko VTE u obezity 2,33, u hypertenzie 1,51, u diabetes mellitus 1,42, u fajčenia 1,18 a 1,16 u hypercholesterolémie [14].

Vplyvom metabolického syndrómu ako takého na riziko VTE sa zaoberali viedenski autori. Ay na vzorke 116 pacientov s rekurentným VTE (vylúčení pacienti so známymi rizikovými faktormi) v porovnaní so zdravou populáciou preukázal relatívne riziko VTE u pacientov s MS 2,1. Po adjustácii na rizikové faktory, pohlavie a vek bolo toto riziko 2,2. Rozdiel priemerného BMI u oboch skupín bol 27,41 vs 25,80 [16]. O vplyve MS na hlbokú venóznou trombózu (HVT) písal aj Ageno. Skúmal pacientov s podozrením na HVT s ultrasonograficky potvrdenou, resp. vylúčenou HVT. U HVT neznámej príčiny bolo odds ratio pre MS 1,94. Štatisticky signifikantný vplyv BMI na riziko idiopatickej HVT talianski autori nepreukázali [17].

Pri hodnotení našej práce pre objektívitu musíme konštatovať, že jej určitým nedostatkom bol zber dát (retrospektívne, len z dokumentácie), prípadne absencia ďalšieho sledovania. Napriek tomu môžeme konštatovať, že sme po-

tvrdili vzťah telesnej hmotnosti k riziku venózneho tromboembolizmu. Tento vzťah platil tak u neselektovaného súboru pacientov spomedzi hospitalizovaných pacientov na internej klinike (polymorbídni pacienti s množstvom rizikových faktorov VTE), ako aj u selektovaných pacientov bez známych rizikových faktorov VTE.

Záver

V našom sledovaní sme potvrdili vyšší výskyt VTE u pacientov so stúpajúcim BMI, a to tak v neselektovanej skupine pacientov, ako aj v podskupine pacientov bez známych najväčších rizikových faktorov VTE. Zvýšený výskyt VTE u pacientov s poruchou metabolizmu glukózy, hypertenziou, či hypertriglyceridémiou sme nezaznamenali. Vzhľadom na uvedené možno aj konštatovať, že redukcia telesnej hmotnosti by mala byť zásadnou výzvou v prevencii tromboembolickej choroby.

Literatúra

1. Juhan-Vague I, Morange PE, Alessi MC. The insulin resistance syndrome: implications for thrombosis and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 269–273.
2. Remková A. Protrombotický stav ako súčasť metabolického syndrómu. *Vnitr Lék* 2005; 51: 1120–1125.
3. Remková A. Hypertenzia a hemostáza. Bratislava: Slovak Academic Press 1998.
4. Giandomenico G, Dellas C, Czekay RP et al. The leptin receptor system of human platelets. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1042–1049.
5. Hori Y, Gabazza EC, Yano Y et al. 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.
6. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Çelik S et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract* 2005; 14: 22–30.
7. Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R et al. Metabolic syndrome accompanied by

hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Diabetes Care* 2005; 28: 2211–2216.

8. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1575–1579.

9. Vayá A, Mira Y, Ferrando F et al. Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Haematol* 2002; 118: 255–259.

10. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978–980.

11. Petruskiene V, Falk M, Waernbaum I et al. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1017–1021.

12. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182–1189.

13. Lacut K, Oger E, Le Gal G et al. Statins but not fibrates are associated with a reduced risk of venous thromboembolism: a hospital-based case-control study. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 477–482.

14. Ageno W, Becattini C, Brighton T et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008; 117: 93–102.

15. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642–645.

16. Ay C, Tengler T, Vormittag R et al. Venous thromboembolism – a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica* 2007; 92: 374–380.

17. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1914–1918.

MUDr. Tomáš Petrovič

www.nspr.sk

e-mail: tomaspetrovic@centrum.cz

Doručeno do redakcie: 4. 4. 2008

Prijato po recenzii: 1. 12. 2008