

Ocena wybranych parametrów układu krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym

Haemostatic and fibrinolytic variables in women with anorexia nervosa

Sylwia Sobieszczak, Jolanta Rabe-Jabłońska

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej
Katedry Psychiatrii UM w Łodzi

Summary

Aim. The aim of this study was to evaluate haemostatic variables in women with anorexia nervosa – AN.

Material and methods. 23 obese female patients, and 39 female anorexic patients diagnosed acc. to DSM-IV and ICD-10 criteria were recruited. The studied group was compared to a control group – 37 healthy female volunteers. BMI was calculated for AN, obese, and the control group. The following measurements were taken: prothrombin index, prothrombin time, thrombin time, fibrynogen, factor VII, ATIII, D-dimers, INR, APTT, protein C and PAI-1 activity, t-PA activity, PAI-1 antigen, t-PA antigen, glucose level, insulin level, E2 and total fat.

Results. In the AN group the INR, prothrombin time, PAI-1 activity, t-PA activity, protein C level were increased, whereas PAI-1 antigen, t-PA antigen, prothrombin index, fasting insulin level and fasting glucose level were decreased.

Conclusions. We conclude that, in the AN group, an impaired fibrinolysis and coagulation are observed and there is a correlation between fibrinolytic and coagulation parameters and carbohydrate metabolism.

Słowa klucze: jadłowstręt psychiczny, fibrynoliza, krzepnięcie

Key words: anorexia nervosa, fibrinolysis, coagulation

W ostatnich latach opublikowano wyniki badań wykazujące wzrost umieralności kobiet z jadłowstrętem psychicznym – JP – z powodu zawału serca oraz opisano występowanie u nich zespołu wykrzepiania śródnaczyniowego – DIC – i zakrzepów wewnątrznaczyniowych [1, 2]. Istotnym czynnikiem patogenetycznym prowadzącym do tych powikłań mogą być zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy u osób z JP.

Znaczenie układu fibrynolizy i krzepnięcia w hemostazie ustrojowej

Obecnie za najważniejszy element utrzymania płynności krwi w naczyniu uważa

się skład biochemiczny krwi. We krwi znajdują się podstawowe elementy, z których w momencie uszkodzenia ściany naczyniowej lub w innych licznych stanach patologicznych powstaje zakrzep – elementy morfotyczne krwi, płytki krwi, odgrywające zasadniczą rolę w tzw. hemostazie pierwotnej, oraz szereg elementów osocza, tworzących powiązane ze sobą układy krzepnięcia i fibrynolizy. Aktywacja kaskady krzepnięcia doprowadza w przypadku uszkodzenia ciągłości ściany naczynia do wytworzenia się złogów fibryny (stabilizujących i wzmacniających wytworzony uprzednio czop płytkowy). Elementy tworzące układ fibrynolityczny ograniczają proces krzepnięcia do niezbędnego minimum, zarówno poprzez hamowanie samej kaskady krzepnięcia, jak i poprzez rozkład fibryny, będącej końcowym produktem hemostazy wtórnej [3]. Układ krzepnięcia jest aktywowany na drodze wewnątrz- i zewnątrzpochodnej [4]. Istnieje wiele mechanizmów przeciwdziałających nadmiernemu narastaniu czopu hemostatycznego i rozwojowi zakrzepu w następstwie każdego uszkodzenia ściany naczyniowej. Sprawność działania tych mechanizmów jest warunkiem utrzymywania się płynności krwi i drożności łożyska naczyniowego [3]. Charakterystyczną cechą procesu krzepnięcia jest obecność wzajemnych sprzężeń pomiędzy elementami kaskady krzepnięcia (np. aktywacja czynnika IX przez kompleks VIIa/TF, aktywacja czynnika XI przez trombinę) [3].

W organizmie istnieje wiele mechanizmów ograniczających rozpoczęty już proces krzepnięcia. Proces krzepnięcia przebiega efektywnie właściwie tylko na powierzchniach komórek w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej, a nie w osoczu [3, 4]. Bardzo ważnym mechanizmem ograniczającym krzepnięcie jest także istnienie szeregu jego endogennych inhibitorów; najważniejsze z nich to: antytrombina III (AT III), białko C, białko S, kofaktor II heparyny (HC II) oraz swoisty inhibitor zewnątrzpochodnego krzepnięcia za pośrednictwem czynnika tkankowego (TFPI). Niski poziom inhibitorów krzepnięcia (nabyty lub wrodzony) może być przyczyną występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych [3, 4].

Fibrynoliza to enzymatyczny proces degradacji fibryny i fibrynogenu. Prawidłowo przebiegająca fibrynoliza obejmuje tylko to miejsce, w którym znajduje się skrzep fibrynowy (tromboliza) i nie pociąga za sobą skutków układowych (stan lityczny) [3]. Główną rolą układu fibrynolitycznego w hemostazie jest rozpuszczanie śródnaczyniowych złogów fibryny i utrzymywanie drożności łoża naczyniowego [4, 5]. Na aktywność fibrynolityczną krwi składa się oddziaływanie wielu białek, wśród których szczególną rolę odgrywają aktywatory plazminogenu i ich inhibitory. W fibrynolizie, tak jak w krzepnięciu, wyróżniono wewnątrz- i zewnątrzpochodny szlak aktywacji. Wspólnym mechanizmem zapłonowym dla wewnątrzpochodnych szlaków fibrynolizy i krzepnięcia oraz kininogenezy jest aktywacja czynników kontaktu XII i kalikreiny [4, 6]. Pod pojęciem układu zewnątrzpochodnego rozumie się przekształcenie plazminogenu w plazminę przez aktywatory pochodzące z tkanek, a mianowicie aktywator plazminogenu typu tkankowego (t-PA) i typu urokinazy (u-PA). Aktywacja za pośrednictwem t-PA i u-PA ma w patofizjologii większe znaczenie niż aktywacja przez kontakt [7]. Aktywator tkankowy jest wytwarzany przede wszystkim przez śródbłonek naczyń. Jest on jednak mało skutecznym aktywatorem plazminogenu w razie nieobecności fibryny. Wydajność jego działania wzrasta 200–4000-krotnie, gdy plazminogen

i t-PA są przyłączone do włókniaka [4]. Wyróżnia się 2 główne inhibitory aktywatorów plazminogenu: PAI-1 i PAI-2. PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu) jest białkiem wytwarzanym w komórkach wątroby, śródbłonka, mięśni gładkich, w megakariocytach i w komórkach tkanki tłuszczowej [3]. Jest on uwalniany ze śródbłonka do osocza w postaci aktywnej i jeśli napotyka t-PA lub urokinazę – wiąże je i inaktywuje. Wytwarzanie i uwalnianie PAI-1 do krwiobiegu są uważane za mechanizmy o istotnym znaczeniu dla hemostazy. W komórkach śródbłonka może dojść do ekspresji genu PAI-1 mRNA pod wpływem: lipopolisacharydu (LPS), interleukiny 1 (IL-1), TNF-alfa (czynnik martwicy nowotworu alpha), TGF-beta (tkankowy czynnik wzrostu beta), trombiny, lipoprotein o niskiej gęstości, lipoproteiny-a, insuliny i proinsuliny [4]. W komórkach nie dochodzi do magazynowania PAI-1; jest on szybko wydzielany zaraz po syntezie. Wyjątek stanowią komórki płytek krwi mające zdolność gromadzenia PAI-1 w ziarnistościach alfa, dlatego aktywacja płytek powoduje uwolnienie zmagazynowanego inhibitora [3, 4, 5]. Ilość aktywnego PAI-1 w osoczu regulowana jest przez: wątrobę, działanie osoczowych proteaz, konwersję do formy utajonej oraz syntezę i uwalnianie PAI-1 z komórek [3, 4]. Duże stężenie PAI-1 w osoczu jest czynnikiem ryzyka zakrzepowego [4].

Większość składników systemu fibrynolitycznego produkowana jest przez komórki wątroby. Synteza ich odbywa się ze stałą prędkością, z wyjątkiem reakcji ostrej, kiedy to ich poziom wzrasta znacząco we krwi. Ze względu na to, że stężenie plazminogenu oraz inhibitora α_2 – antyplazminy, jest dość wysokie i tylko w niewielkim stopniu ulega zmianie, aktywność fibrynolityczna krwi określana jest przede wszystkim stężeniem t-PA i PAI-1 [4, 8, 9, 10]. Oprócz elementów osocza, tworzących układy krzepnięcia i fibrylizacji, bardzo ważnym składnikiem krwi biorącym udział w hemostazie są płytki krwi. Istotny wpływ na adhezję płytek mają warunki reologiczne. W warunkach przepływu typowych dla dużych naczyń krwionośnych płytki wiążą się bezpośrednio ze wspomnianymi białkami tkanki łącznej. Przy wysokim module ścinania, charakteryzującym przepływ krwi w drobnych naczyniach, niezbędnym spoiwem między płytkami i białkami macierzy pozakomórkowej jest czynnik von Willebranda (vWf) [4, 8, 9].

Wyniki wielu badań potwierdzają, że tkanka tłuszczowa (przede wszystkim brzuszna) jest jednym z głównych źródeł syntezy PAI-1 [3, 4]. Dochodzi więc do zwiększonej syntezy tego białka u osób z otyłością. Badania prowadzone u pacjentek z otyłością wykazały znaczną poprawę parametrów układu fibrylizacji po spadku masy ich ciała [11,12]. Różnice w budowie ciała oraz różnice rasowe mogą powodować, że w przypadku takich samych wartości BMI inna może być procentowa zawartość tkanki tłuszczowej – PZTT [13]. Do niedawna brak było w piśmiennictwie zgodności co do wartości normy PZTT dla kobiet zdrowych z populacji ogólnej [13]. Średnia wartość PZTT wahała się w przedziale 24% do 28%, najczęściej 23–25%. Podobne trudności dotyczyły ustalenia wartości minimalnej PTT; podawane wyniki wahały się w przedziale 7–14% [13, 14,15]. Zdaniem Lohmana [za: 16], wartość PZTT poniżej 8% jest równoznaczna z poważnym zagrożeniem dla życia chorego.

Zmiany w hemostazie ustrojowej przy obniżaniu się masy ciała

W badaniu przeprowadzonym przez Calles-Escadona i wsp. odnotowano obniżenie się poziomu PAI-1 w osoczu o 50% oraz obniżenie się kompleksów t-PA/PAI-1, nie zaobserwowano jednak zmian w stężeniu t-PA [za: 11, 17]. Zmiany ilości PAI-1 korelowały ze zmianami stężenia trójglicerydów – TG, nie korelowały jednak ze zmianami w wartościach insuliny [11, 17]. Stężenie kompleksów plazmina/antyplazmina (PAP kompleksy) zwiększyło się o około 20%, co wskazuje na poprawę aktywności układu fibrynolitycznego [3]. Redukcja ciężaru ciała ma również pozytywny wpływ na czynnik VII, powodując jego obniżenie, co prawdopodobnie wynika pośrednio z obniżenia się stężenia TG [3]. W przypadku nieznacznej zmiany BMI nie dochodziło do zmniejszenia się stężenia fibrynogenu, dopiero duża zmiana masy ciała miała wpływ na spadek jego stężenia [11, 17]. Jednak nawet niewielkie obniżenie się masy ciała u osób z otyłością powodowało spadek stężenia PAI-1 [3, 18, 19, 20]. Badania, w których oceniano zmiany ekspresji PAI-1 w tkance tłuszczowej podskórnej, wykazały niewielki wpływ redukcji tkanki tłuszczowej na wartości stężenia osoczowego PAI-1 [11, 17, 18, 21]. W badaniach dzieci i młodzieży z otyłością stwierdzono, że parametry fibrynolityczne ściśle korelowały z wartościami WHR (współczynnik talia–biodra) [19, 20].

Układ fibrylizy i krzepnięcia u kobiet z niską masą ciała

Udowodnione zjawisko zwiększonej umieralności w populacji osób z niską masą ciała ($< 18 \text{ kg/m}^2$) prowadziło niektórych badaczy do sformułowania pytania – czy wiąże się ono z zaburzeniami krzepnięcia i fibrylizy? Ogston stwierdził, że stężenia aktywatora plazminogenu są znacząco podwyższone w grupie kobiet z JP, natomiast stężenia fibrynogenu są niższe niż w grupie kobiet z prawidłowym ciężarem ciała [za: 22]. Inni autorzy wykazali zwiększoną agregację płytek krwi, przy nie zwiększonej ich liczbie, oraz opisali przypadki małopłytkowości [3].

Hipoteza badawcza

Założono, że krańcowo niska zawartość tkanki tłuszczowej w organizmach kobiet z JP oraz zmiany metaboliczne mogą wpływać na poziom syntezy i aktywność parametrów fibrylizy i krzepnięcia.

Cel pracy

Celem pracy była: 1) ocena wybranych parametrów układu fibrylizy i krzepnięcia u kobiet z rozpoznaniem JP, z nadwagą i otyłością, oraz u kobiet z prawidłową masą ciała, 2) ocena zależności pomiędzy wybranymi parametrami biochemicznymi osocza a parametrami fibrylizy i krzepnięcia u kobiet z rozpoznaniem JP, z nadwagą i otyłością, oraz u kobiet z prawidłową masą ciała, 3) ocena zależności pomiędzy BMI (body mass index) oraz zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie a wybranymi parametrami układu krzepnięcia i fibrylizy u kobiet z JP, z nadwagą i otyłością, oraz u kobiet z prawidłową masą ciała.

Grupy badane i metody

Badaniem objęto 99 kobiet, w tym: 1) grupę pierwszą – G1 stanowiły 23 zdrowe kobiety z nadwagą i otyłością. Średnia wieku wynosiła 18,4 ($\pm 1,4$ SD), średnia waga 87,40 ($\pm 13,23$ SD), średnie BMI 32,52 ($\pm 4,43$ SD), 2) grupę kontrolną – G2 – stanowiło 37 zdrowych kobiet, średni wiek 18,6 ($\pm 2,0$ SD), średnia waga 58,27 ($\pm 5,59$ SD), średnie BMI 22,04 ($\pm 1,65$ SD), grupę trzecią – G3 – tworzyło 39 młodych kobiet z rozpoznaniem JP (wg kryteriów DSM-IV i ICD-10), będących pod opieką poradni przyszpitalnej lub w trakcie hospitalizacji w II Klinice Psychiatrycznej AM w Łodzi. Grupę badaną podzielono na podgrupy: a) o typie restrykcyjnym – N= 18 (G3r) i b) o typie bulimiczno-przeczystycznym się – N= 21 (G3b). Krótko przed badaniem wystąpił u nich gwałtowny spadek masy ciała. Pacjentki nie stosowały żadnej farmakoterapii. Średnia wieku pacjentek z JP wynosiła 19,6 roku ($\pm 2,8$ SD), średnia wzrostu – 1,66 m ($\pm 0,07$ SD), średnia waga – 44,44 kg ($\pm 4,93$ SD), średnie BMI – 16,75 ($\pm 1,06$ SD). Wszystkie kobiety uczestniczące w badaniu podlegały następującej procedurze badawczej:

- 1) rozpoznanie JP na podstawie kryteriów zawartych w DSM-IV, wyodrębnienie typu JP: typ ograniczający, typ „żarłoczno-wydalający”
- 2) ocena BMI – wyodrębnienie grupy z JP, nadwagą (BMI= 25–30) i otyłością (BMI > 30)
- 3) ocena wybranych parametrów biochemicznych: wskaźnik protrombinowy, czas protrombinowy, INR, APTT, TT, fibrynogen, czynnik VII, antytrombina III, czynnik vWF, D-dimery, białko C, t-PA aktywność, t-PA ag, PAI-1 aktywność, PAI-1 ag, stężenie glukozy, współczynnik insulina/glukoza, stężenia hormonów E2
- 4) DEXA.

Opis wykonanych badań laboratoryjnych

Próbki krwi do badania pobrano u wszystkich pacjentek z żyły łokciowej, na czczo, pomiędzy godziną 9 a 9.30.

Czas protrombinowy, APTT, fibrynogen i aktywność czynnika VII były mierzone za pomocą testów skrzepowych. Użyto w tym celu zestawów: odpowiednio Thromborel S, Pathromin SL, Multifibren U i Coagulation Factor VII Deficient Plasma (Behring).

Czas trombinowy był oceniany metodą skrzepową (trombina: 6-8 U/ml; czas kontrolny: 10–14 sek.).

Aktywność antytrombiny III była oceniana metodą chromogeniczną za pomocą zestawu Berichrom Antithrombin III (Behring).

Poziomy antygen PAI-1 i t-PA były oceniane metodą ELISA za pomocą zestawów Coalisa PAI-1 i Coalisa t-PA (Chromogenix).

Aktywność PAI-1 i t-PA była mierzona metodą spektrofotometryczną odpowiednio za pomocą zestawów Berichrom PAI-1 (Behring) i Coaset t-PA (Chromogenix).

FSH oraz E2 były mierzone u kobiet miesiączkujących z grup kontrolnych w 10 dniu cyklu. FSH oceniany był metodą fluoroimmunoceny (TRF) w systemie Delfa (Wallac Oy, Turku Finland). Estradiol (E2) mierzony był za pomocą testu immuno-

fluorescencji (ELFA) w systemie VIDAS (bioMerieux Lyon-France).

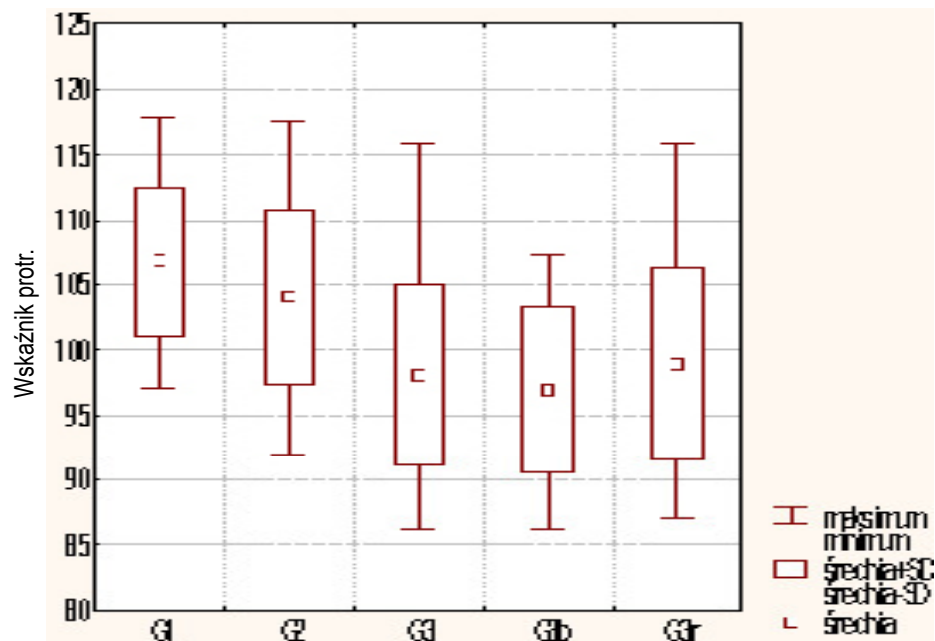
Opracowanie statystyczne wyników

Dla parametrów wyrażonych w skali przedziałowej podano minimum i maksimum, obliczono średnią i odchylenie standardowe, medianę, kwartył dolny i górny. Normalność sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka opartego na analizie wariancji, wykonano: test t-Studenta, test U Manna-Whitneya, analizę ANOVA, test nieparametryczny Kruskalla-Wallis, test χ^2 , korelację liniową Pearsona i Spearmana.

Wyniki i ich omówienie

Najniższą średnią wartość wskaźnika protrombinowego stwierdzono w grupie G3b – badane z JP o typie bulimiczno-przeczyszczającym się (96,9), najwyższą w grupie G1 – badane z nadwagą i otyłością (106,8). Różnice w wartościach między grupami G1 a G3 i G2 (badane z prawidłową masą ciała) a G3 były istotne statystycznie (odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,001$) (rys. 1).

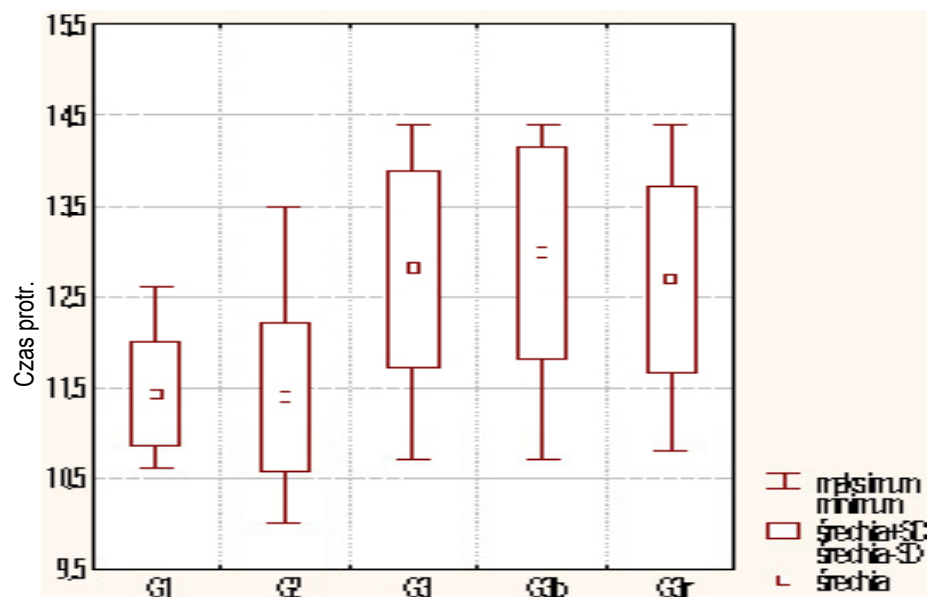
Najwyższą średnią wartość czasu protrombinowego wykazano w grupie G3b



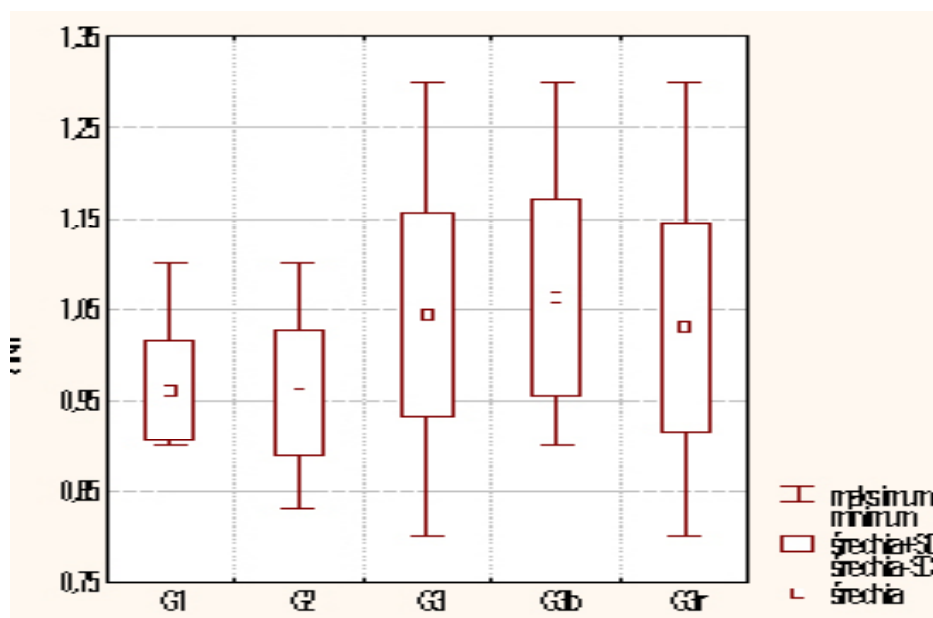
Rys. 1. Porównanie średnich wartości wskaźnika protrombinowego u kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

(grupa kobiet z JP o typie bulimiczno-przeczyszczającym się) (12,98 sek.), najniższą w grupie G2 (badane z prawidłową masą ciała) (11,39 sek.). Różnice w wartościach między grupami G1 (badane z nadwagą i otyłością) a G3 oraz G2 a G3 były istotne statystycznie (odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,001$) (rys. 2).

Najwyższą średnią wartość współczynnika INR stwierdzono w grupie G3b (badane



Rys. 2. Porównanie średnich wartości czasu protrombinowego u kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z jadłowstrętem typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)



Rys. 3. Porównanie średnich wartości współczynnika INR u kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z jadłowstrętem typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b),

z JP o typie bulimiczno-przeczyszczającym się) – 1,063, najniższą w grupie G2 (badane z prawidłowym ciężarem ciała) – 0,958. Różnice w wartościach między grupami G1 (badane z nadwagą i otyłością) a G3 i G2 a G3 wykazały istotność statystyczną ($p < 0,01$ i $p < 0,001$) (rys. 3).

Najwyższą średnią wartość APTT stwierdzono w grupie G3b (33,0), a najniższą w grupie G1 (30,0). Różnice w wartościach między grupami G1 a G3 wykazały istotność statystyczną ($p < 0,01$) (tab. 1).

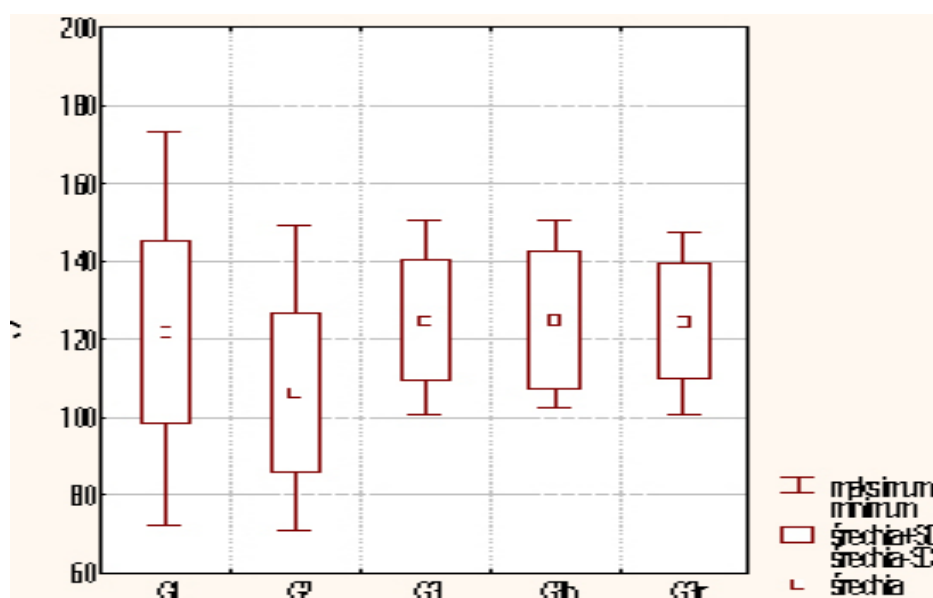
Najwyższą średnią wartość stężenia białka C stwierdzono w grupie G3b (124,8%),

Porównanie średnich wartości APTT u kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

APTT	Dolny kwantyl	Mediana	Górny kwantyl	Średnia	SD	CV%	Porównanie grup	
G1	20,0	20,2	21,1	20,0	2,0	10,0	ANOVA	ns
G2	20,1	20,0	22,1	21,2	4,0	18,9	G1-G2	ns
G3	23,0	21,0	24,4	22,3	3,4	15,2	G1-G3	$p < 0,01$
G3b	20,0	21,0	24,1	23,0	3,1	13,5	G2-G3	ns
G3r	23,0	21,0	24,4	21,0	3,2	15,2	G3b-G3r	ns

a najniższą w grupie G2 (106,37%). Różnice w wartościach między grupami G1 a G2 oraz G2 a G3 były istotne statystycznie (odpowiednio $p < 0,05$ i $p < 0,01$) (rys. 4).

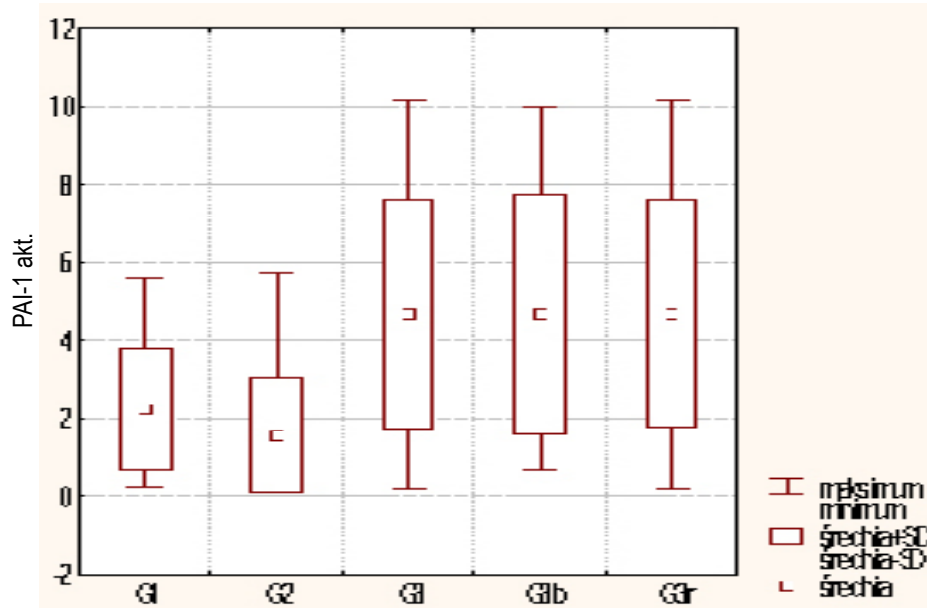
Najwyższą średnią wartość aktywności PAI-1 stwierdzono w grupie G3 (4,69 μ /



Rys. 4. Porównanie średnich wartości stężeń białka C w osoczu kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

ml), a najniższą w grupie G2 (1,56 μ /ml); wartości te były powyżej granicy normy (N=0,3-3,5 μ /ml), a różnice w nich między grupami G1 a G3 i G2 a G3 były istotne statystycznie (odpowiednio $p<0,001$ i $p<0,001$) (rys. 5).

Najwyższą średnią wartość aktywności t-PA stwierdzono w grupie G3r (5,61 ng/



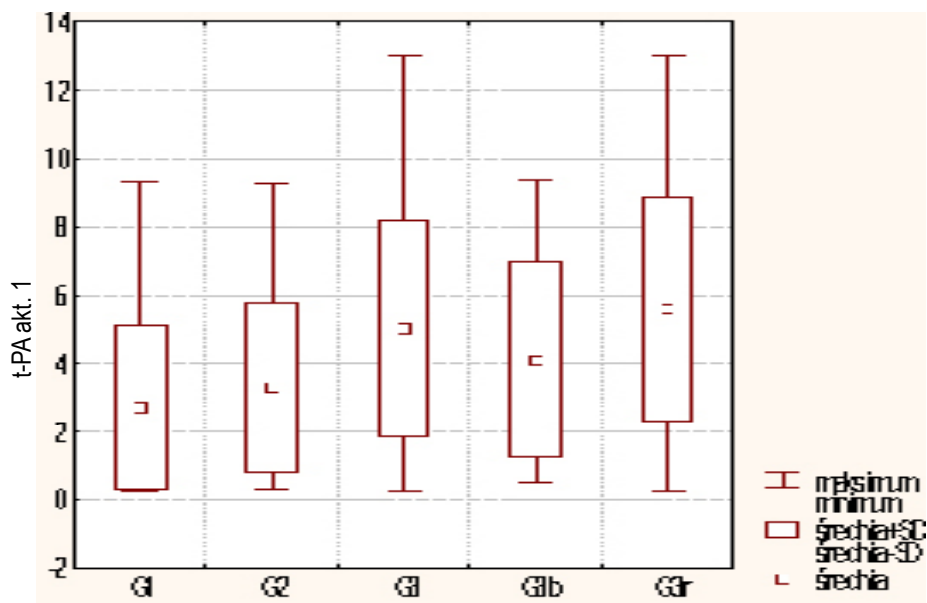
Rys. 5. Porównanie średnich wartości aktywności PAI-1 w osoczu kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

ml), a najniższą w grupie G1 (2,71 ng/ml). Były to wartości mieszczące się w granicach normy (N=0,25-10 μ /ml). Różnice w wartościach między grupami G1 a G3 były istotne statystycznie ($p<0,001$), również różnice między grupami G2 a G3 były statystycznie istotne ($p<0,05$) (rys. 6).

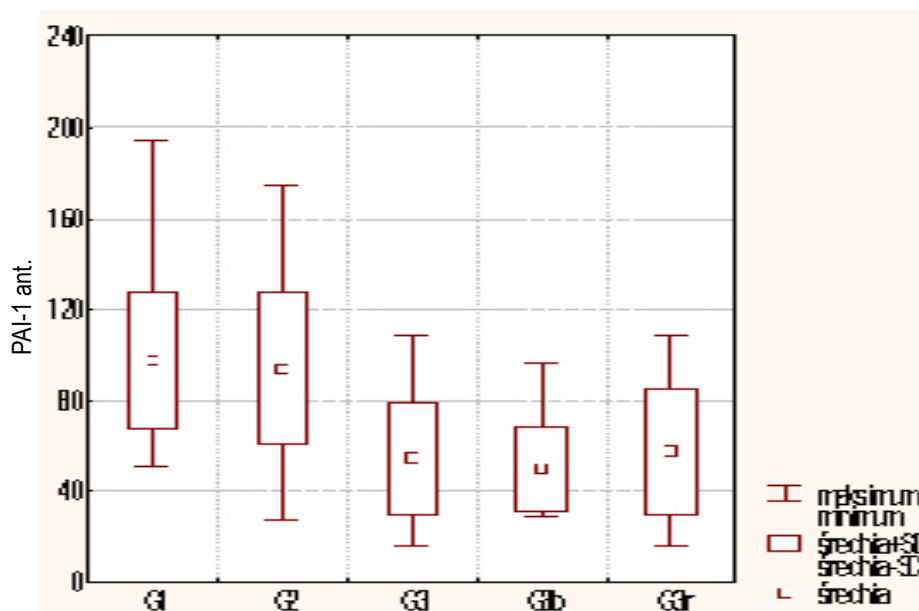
Najniższą średnią wartość stężeń antygenu PAI-1 wykazano w grupie G3b (49,459 ng/ml), a najwyższą w grupie G1 (97,475). Te wartości mieściły się w granicach normy. Różnice w wartościach między grupami G1 a G3 oraz G2 a G3 wykazały istotność statystyczną (odpowiednio $p<0,001$ i $p<0,001$) (rys. 7).

Najniższą średnią wartość stężeń antygenu t-PA stwierdzono w grupie G3r (2,870 ng/ml), a najwyższą w grupie G2 (11,383 ng/ml). Wartości te mieściły się w granicach normy (N=1-12 ng/ml). Różnice w wartościach między grupami G1 a G3 oraz G2 a G3 wykazały istotność statystyczną ($p<0,001$) (rys. 8).

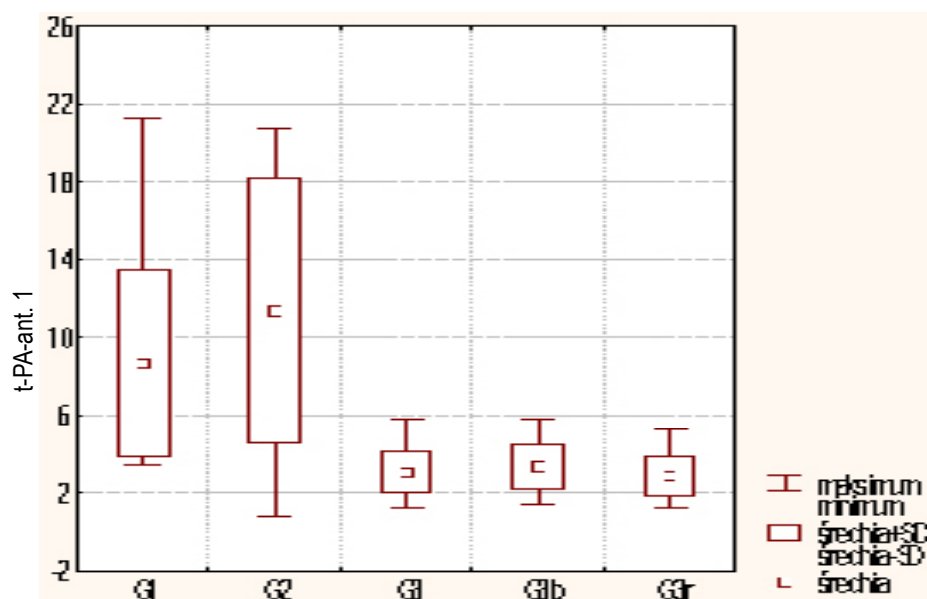
Najwyższą średnią wartość stężenia glukozy stwierdzono w grupie kobiet z nad-



Rys. 6. Porównanie średnich wartości aktywności t-PA w osoczu kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)



Rys. 7. Porównanie średnich wartości stężeń antygeny PAI-1 w osoczu kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)



Rys. 8. Porównanie średnich wartości stężeń antygeny t-PA w osoczu kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

wagą i otyłością (G1) – 93,30, najniższą zaś u badanych z JP o typie restrykcyjnym (G3r) (75,48). Różnice w wartościach między grupami G1 a G3 i G2 (badane z prawidłową masą ciała) a G3 były istotne statystycznie (odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,001$) (tab. 2).

Najwyższą średnią wartość stężenia E2 stwierdzono w grupie kobiet z prawidłową

Średnie stężenia glukozy oznaczanej w osoczu na czczo u kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

Glukoza	Dolny kwantyl	Mediana	Górnny kwantyl	Średnia	SD	CV%	Porównanie grup	
								p
G1	56,00	69,00	96,00	98,30	144,7	15,1	ANOVA	ns
G2	54,00	66,00	97,00	69,41	7,98	11,7	G1-G2	ns
G3	71,00	76,00	88,00	75,51	6,20	8,2	G1-G3	$p < 0,001$
G3b	69,50	76,50	83,00	75,56	6,40	11,2	G2-G3	$p < 0,001$
G3r	71,00	75,00	79,00	75,48	5,24	7,0	G3b-G3r	ns

masą ciała – G2 (127,5), najniższą zaś w grupie kobiet z JP o typie restrykcyjnym – G3r (49,0). Różnice wartości między grupami G1 (grupa kobiet z nadwagą i otyłością) a G2 oraz G2 a G3 były istotne statystycznie (odpowiednio $p < 0,01$) (tab. 3).

Najwyższą średnią wartość PZTT stwierdzono w grupie kobiet z nadwagą i oty-

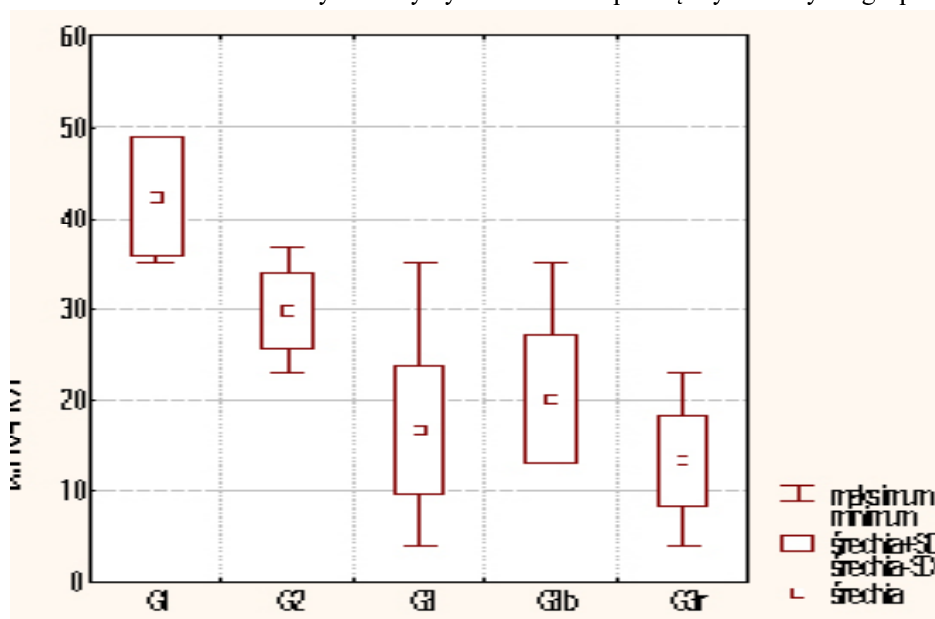
Tabela 3

Porównanie średnich wartości stężenia estradiolu (E2) w osoczu kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

E2	Doły kwartyl	Mediana	Górnym kwartyl	Średnia	SD	CV%	Porównanie grup	p
G1	53 p	73 p	146 p	73,1	72,6	94,1	ANOVA	
G2	37 p	44 p	63 p	47,5	12,3	24,4	G1-G2	ns
G3	20 p	40 p	15,1	53,5	30,2	11,4	G1-G3	p<0,01
G3b	23 p	52 p	66 p	40 p	40 p	11,6	G2-G3	p<0,01
G3r	20 p	37 p	14 p	40 p	34 p	11,1	G3b-G3r	ns

łością (G1), a różnica wartości między grupami G1 a G3 była istotna statystycznie ($p<0,01$) (rys. 9).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami



Rys. 9. Porównanie średnich wartości procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmach kobiet z JP (G3), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

w odniesieniu do pozostałych parametrów układu krzepnięcia: stężenia fibrynogenu, czynnika VII, antytrombiny III, czynnika vWF, czasu trombinowego, APTT, D-dimerów – tabele 4–10.

Tabela 4

Porównanie średnich wartości aktywności czynnika von Willebranda w osoczu kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z jadłowstrętem typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością

vWF	Dolny kwantyl	Mediana	Górnny kwantyl	Średnia	SD	CV%	Porównanie grup	
G1	49,9	67,3	104,9	75,7	34,6	45,2	ANOVA	p
G2	66,6	96,6	147,3	99,7	39,4	39,4	G1-G2	ns
G3	71,9	102,5	162,4	104,2	42,5	40,7	G1-G3	p<0,05
G3b	72,7	97,3	165,9	101,9	49,5	49,1	G2-G3	ns
G3r	65,9	103,1	165,9	106,5	44,5	41,9	G3b-G3r	ns

Tabela 5

Porównanie średnich wartości stężeń D-dimerów w osoczu kobiet z JP (G3) i w podgrupach: JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

D-dimery	Dolny kwantyl	Mediana	Górnny kwantyl	Średnia	SD	CV%	Porównanie grup	
G1	200,9	230,5	300,5	255,1	270,4	10,2	ANOVA	p
G2	200,9	261,9	330,9	264,4	18,2	6,9	G1-G2	ns
G3	200,9	224,9	300,9	256,6	10,5	4,0	G1-G3	ns
G3b	200,9	200,9	311,9	242,9	10,3	4,2	G2-G3	ns
G3r	200,9	230,9	300,9	250,1	24,5	9,8	G3b-G3r	ns

Tabela 6

Porównanie średnich wartości stężenia czynnika VII w osoczu kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

Cz VII	Dolny kwantyl	Mediana	Górnny kwantyl	Średnia	SD	CV%	Porównanie grup	
G1	93,3	107,3	132,9	109,9	27,5	25,1	ANOVA	p
G2	95,9	102,9	116,7	104,6	8,3	7,9	G1-G2	ns
G3	90,3	99,5	112,7	103,2	30,2	31,1	G1-G3	ns
G3b	93,3	100,9	115,6	106,9	34,4	32,5	G2-G3	ns
G3r	71,9	90,6	105,9	91,2	41,5	45,2	G3b-G3r	ns

Tabela 7

Porównanie średnich wartości stężenia antytrombiny III w osoczu kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

AT III	Dolny kwantyl	Mediana	Górnny kwantyl	Średnia	SD	CV%	Porównanie grup	
G1	102,4	114,3	126,6	114,9	10,4	9,3	ANOVA	p
G2	100,7	111,4	120,9	111,2	5,7	5,1	G1-G2	ns
G3	103,3	115,5	129,9	114,1	9,5	8,3	G1-G3	ns
G3b	103,9	114,6	120,4	112,7	9,7	8,5	G2-G3	ns
G3r	103,4	116,9	129,9	114,3	9,6	8,4	G3b-G3r	ns

Tabela 8

Porównanie średnich wartości stężenia fibrynogenu w osoczu krwi kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

Fibrynogen	Dolny kwantyl	Mediana	Górny kwantyl	Q1-Q3	SD	CV%	Porównanie grup	
G1	281,2	285,2	288,2	285,2-288,2	11,2	21,2	ANOVA	p
G2	282,2	285,2	288,2	285,2-288,2	11,2	21,2	G1-G2	pc: np 1
G3	282,2	285,2	288,2	285,2-288,2	11,2	21,2	G1-G3	pc: np 1
G3b	282,2	285,2	288,2	285,2-288,2	11,2	21,2	G2-G3	ns
G3r	282,2	285,2	288,2	285,2-288,2	11,2	21,2	G3b-G3r	ns

Tabela 9

Porównanie średnich wartości czasu trombinowego TT u kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

TT	Dolny kwantyl	Mediana	Górny kwantyl	Q1-Q3	SD	CV%	Porównanie grup	
G1	11,2	11,2	11,2	11,2-11,2	1,2	11,2	ANOVA	p
G2	11,2	11,2	11,2	11,2-11,2	1,2	11,2	G1-G2	ns
G3	11,2	11,2	11,2	11,2-11,2	1,2	11,2	G1-G3	ns
G3b	11,2	11,2	11,2	11,2-11,2	1,2	11,2	G2-G3	ns
G3r	11,2	11,2	11,2	11,2-11,2	1,2	11,2	G3b-G3r	ns

Tabela 10

Porównanie średnich wartości APTT u kobiet z JP (G3) i w podgrupach: z JP typu restrykcyjnego (G3r) i typu bulimiczno-przeczyszczającego się (G3b), z prawidłowym ciężarem ciała (G2) oraz z nadwagą i otyłością (G1)

APTT	Dolny kwantyl	Mediana	Górny kwantyl	Q1-Q3	SD	CV%	Porównanie grup	
G1	28,2	28,2	28,2	28,2-28,2	2,2	2,2	ANOVA	p
G2	28,2	28,2	28,2	28,2-28,2	2,2	2,2	G1-G2	ns
G3	28,2	28,2	28,2	28,2-28,2	2,2	2,2	G1-G3	pc: np 1
G3b	28,2	28,2	28,2	28,2-28,2	2,2	2,2	G2-G3	ns
G3r	28,2	28,2	28,2	28,2-28,2	2,2	2,2	G3b-G3r	ns

Dyskusja

W przedstawionej pracy oceniano wybrane parametry układu fibrynolizy i krzepnięcia u kobiet z rozpoznaniem JP. Wyniki porównywano z uzyskanymi w grupie kobiet z prawidłowym ciężarem ciała oraz z nadwagą i otyłością. Niewiele jest danych na temat zachowania się parametrów koagulologicznych w JP [5, 7, 23, 24, 25, 26, 27]. Spośród badanych parametrów układu krzepnięcia w grupie chorych z JP stwierdzono istotne wydłużenie się czasu protrombinowego oraz obniżenie wartości wskaźnika protrombinowego i wskaźnika INR w stosunku do wartości uzyskanych u kobiet z prawidłową masą ciała lub z nadwagą i otyłością. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do pozostałych

parametrów układu krzepnięcia: stężenia fibrynogenu, czynnika VII, antytrombiny III, czynnika vWF, czasu trombinowego, APTT, D-dimerów. Nie obserwowano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi parametrami układu krzepnięcia u kobiet z różnymi typami JP: restrykcyjnym i bulimiczno-przeczyszczającym. W dostępnym piśmiennictwie brak jest doniesień na temat parametrów układu krzepnięcia u osób z JP. Jedynie Ogston D. i Ogston W.D. [16] opublikowali wyniki świadczące o obniżeniu się stężenia fibrynogenu u osób z JP, w porównaniu z grupą kobiet z prawidłową masą ciała. Różnice te nie zostały potwierdzone w przeprowadzonych przez nas badaniach. Wydaje się jednak, że istotne wydłużenie się czasu protrombinowego, obniżenie wskaźnika protrombinowego i wskaźnika INR, obserwowane u badanych z JP, oraz obniżenie się stężenia fibrynogenu, stwierdzone w badaniach Ogstona D. i Ogstona W.D., mogą świadczyć o uczynnieniu się układu krzepnięcia i/lub upośledzonej funkcji wątroby.

W grupie osób z JP stwierdzono istotne zwiększenie się aktywności t-PA i PAI-1 i zmniejszenie stężenia antygenów t-PA i PAI-1 oraz podwyższenie stężenia białka C, w stosunku do wartości uzyskanych u kobiet z prawidłową masą ciała oraz z nadwagą i otyłością. Nie obserwowano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi parametrami układu fibrylizacji u kobiet z JP o typie restrykcyjnym i bulimiczno-przeczyszczającym się. Uzyskane przez nas wyniki mogą jednak świadczyć o tym, że pierwotne zwiększenie się stężenia białka C może prowadzić do zwiększenia się aktywności t-PA, a w konsekwencji PAI-1, natomiast zmniejszenie się stężenia antygenów tPA i PAI-1 może być spowodowane uszkodzeniem śródbłonnków naczyńnych u chorych z JP [6]. Brak jest danych na ten temat w piśmiennictwie. Mechanizm prowadzący do pierwotnego zwiększenia się stężenia białka C u osób z JP pozostaje nieznan. Wydaje się jednak, że czynnikiem odpowiedzialnym może być jego zwiększona produkcja przez wątrobę w warunkach przewlekłego głodzenia się [6]. Uszkodzenie śródbłonnków naczyńnych może natomiast być wynikiem kwasicy metabolicznej, często występującej w przebiegu JP [28]. Kwasica metaboliczna może również mieć wpływ na aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu PAI-1, gdyż okres półtrwania tego enzymu gwałtownie wzrasta, jeżeli pH osocza obniża się [29].

W przebiegu JP dochodzi również do zwiększonego wydzielania białek ostrej fazy m.in. IL-1, IL-6. Interleukiny te wyzwalają w komórkach śródbłonna syntezę i ekspresję powierzchniową TF (czynnik tkankowy), uwalniają z tych komórek czynnik aktywujący płytki (PAF) oraz PAI-1, tłumią ekspresję trombomoduliny oraz syntezę i uwalnianie t-PA [6]. Powodują również wzrost ekspresji na powierzchni komórek śródbłonna selektyn i integryn oraz zwiększoną adhezję leukocytów i płytek krwi. Zjawisko to odgrywa istotną rolę w powstawaniu mnogich mikrozakrzepów wewnątrznaczyniowych [29].

W prezentowanym badaniu wykazano, że stężenie PAI-1 w osoczu korelowało z BMI oraz z ilością tkanki tłuszczowej brzusznej (mierzonej za pomocą współczynnika talia–biodra – WHR i ustalenie całkowitej zawartości tkanki tłuszczowej), co sugeruje możliwość pochodzenia tego białka również z komórek tłuszczowych [patrz także 30, 31, 32]. W związku z tym ważną wydawała się ocena zawartości tkanki tłuszczowej w organizmach badanych kobiet. Wykazano różnice w zawartości procentowej tkanki

glucose, E2 (estradiol) et le pourcentage total de gras (PZTT).

Résultats. Chez les femmes avec l'anorexie nerveuse on note les troubles du système hémostatique: prolongement de PT, de APTT, abaissement de l'index de prothrombine, augmentation d'INR ainsi que les troubles fibrinolytiques: accroît d'activité de PAI-1, de t-PA, de protéine C et la diminution de la concentration des antigènes PAI-1 et t-PA, de la glucose et d'insuline, de PZTT et d'estradiol.

Conclusions. Cet analyse indique que chez les malades souffrant de l'anorexie nerveuse on note des troubles du système hémostatique et fibrinolytique résultat des troubles métaboliques, biochimiques et des hormones.

Piśmiennictwo

1. Juhan-Vague I, Morange P, Renucci JF, Alessi MC. *Fibrinogen, obesity and insulin resistance*. Blood Coagul. Fibrinol. 1999; 10 (supl. 1): 25–28.
2. Kipman A, Gorwood P, Mouren-Simeoni MC. *Genetic factors in anorexia nervosa*. Eur. Psychiatry 1999; 14: 189–198.
3. Sanchez-Muniz FJ, Marcos A, Varela P. *Serum lipids and apolipoprotein B values, blood pressure and pulse rate in anorexia nervosa*. Eur. J. Clin. Nutr. 1991; 45, 33–36.
4. Łopaciuk S. *Zakrzepy i zatory*. Warszawa: PZWŁ; 2002.
5. Józefik B. *Modele rodzinne a anoreksja psychiczna. Część II. Wzory i przekazy międzypokoleniowe*. Psychiatr. Pol. 1999; 33, 6: 877–886.
6. Śmiarowska M, Robarczyk M, Krzyżanowska-Świniarska B. *Receptor leptyny OB-R w kontroli procesów metabolicznych ustroju*. Wiad. Psychiatr. 1999; 2, 5: 193–198.
7. Balligand JL, Brichard SM, Brichard V. *Hypoleptinemia in patients with anorexia nervosa: loss of cardiac rhythm and unresponsiveness to short-term refeeding*. Eur. J. Endocrinol. 1998; 138: 415–420.
8. Allison DB, Faith MS. *Issues in mapping genes for eating disorders*. Psychopharmacol. Bull. 1997; 33: 359–368.
9. Arden MR, Weiselberg EC, Nussbaum MP, Shenker IR, Jacobson MS. *Effect of weight restoration on the dyslipoproteinemia of anorexia nervosa*. J. Adolesc. Health Care 1990; 11, 3: 199–202.
10. Ballauff A, Ziegler A, Emons G. *Serum leptin and gonadotropin levels in patients with anorexia nervosa during weight gain*. Mol. Psychiatry 1999; 4: 71–75.
11. Costa JL, Brennen MB, Hochgeschwender U. *The human genetics of eating disorders. Lessons from the leptin/melanocortin system*. Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am. 2002; 11: 387–397.
12. Eriksson P, Reynisdottir S, Lonnqvist F, Stemme V, Hamsten A, Arner P. *Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals*. Diabetol. 1998; 41: 65–71.
13. Neumarker KJ. *Mortality and sudden death in anorexia nervosa*. Int. J. Eat. Disord. 1997; 21, 3: 205–212.
14. Jagielska G, Tomaszewicz-Libudziec C, Brzozowska A, Komender J. *Zaburzenia kardiologiczne u chorych na jadłowstręt psychiczny*. Psychiatr. Pol. 2001; 35, 1: 81–91.
15. Lear SA, Pauly RP, Birmingham CL. *Bodyfat, calories intake, and plasma leptin levels in women with anorexia nervosa*. Int. J. Eat. Disord. 1999; 26: 283–288.
16. Ogston D, Ogston WD. *The fibrinolytic enzyme system in anorexia nervosa*. Acta Haematol. 1976; 55 (4): 230–233.
17. Eckert ED, Pomeroy C, Raymond N. *Leptin in anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83: 792–795.
18. Jagielska G. *Osteoporoza w przebiegu jadłowstrętu psychicznego – przegląd piśmiennictwa*. Psychiatr. Pol. 1999; 33, 6: 887–896.

19. Juhan-Vague I, Alessi MC. *Fibrinolysis and risk of coronary artery disease*. Fibrinol. 1996; 10: 127–136.
20. Komorowska A. *Ginekologia wieku rozwojowego*. Warszawa: PZWL; 1991.
21. Rabe-Jabłońska J. *Dysmorfofobia. Obraz kliniczny, kryteria rozpoznawania, rozpowszechnienie, przebieg i leczenie*. Psychiatr. Pol. 1998; 32, 2: 133–142.
22. Mehler PS, Lezotte D, Eckel T. *Lipid levels in anorexia nervosa*. Int. J. Eat. Disord. 1998; 24: 217–221.
23. Bannai C, Kazuya N, Koisde Y, Itakura M, Kawai K, Yamashita K. *Assesment of the relationship between serum thyroid hormone levels and peripheral metabolism in patients with anorexia nervosa*. Endocrinol. 1988; 35, 3: 455–462.
24. Umeki S. *Biochemical abnormalities of the serum in anorexia nervosa*. J. Nerv. Ment. Dis. 1988; 176: 503–501.
25. Yatyura-Tobias JA, Pinto A, Neziroglu F. *Anorexia nervosa, diabetes mellitus, and fatty liver*. Int. J. Eat. Disord. 2001; 30(3): 350–353.
26. Shibuya Y, Hayasaka S. *Central retinal vein occlusion in a patient with anorexia nervosa*. Am. J. Ophthalmol. 1995; 119, 1: 109–110.
27. Skotnicki AB, Sacha T. *Zaburzenia krzepnięcia krwi. Diagnostyka i leczenie*. Warszawa: PZWL; 1997.
28. Komender J, Popielarska A, Tomaszewicz-Libudziec C, Jagielska G, Brzozowska A, Wolańczyk T. *Odległe wyniki leczenia dorastających chorych na jadłowstręt psychiczny*. Psychiatr. Pol. 1998; 32, 6: 759–769.
29. Lear SA, Pauly RP, Birmingham CL. *Body fat, calories intake, and plasma leptin levels in women with anorexia nervosa*. Int. J. Eat. Disord. 1999; 26: 283–288.
30. Gniuli D, Liverani E, Capristo E, Greco AV, Mingrone G. *Blunted glucose metabolism in anorexia nervosa*. Metabol. 2001; 50(8): 876–881.
31. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Pitts S, Klibanski A. *Changes in regional fat redistribution and the effects of estrogen during spontaneous weight gain in woman with anorexia nervosa*. Am. J. Clin. Nutr. 2001; 73: 865–869.
32. Holman RT, Adams CE, Nelson RA, Grater SJ, Jaskiewicz JA, Johnson SB, Erdman JW. Jr. *Patients with anorexia nervosa demonstrate deficiencies of selected essential fatty acids, compensatory changes in nonessential fatty acids and decreased fluidity of plasma lipids*. J. Nutr. 1995; 125, 4: 901–907.

Otrzymano: 9.01.2004

Zrecenzowano: 7.07.2004

Przyjęto do druku: 18.02.2005

Badanie statutowe 503-140-2 finansowane przez UM w Łodzi

Adres: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej

