

Úvod do problematiky metabolického syndromu

M. Souček

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Metabolický syndrom lze snadno diagnostikovat, ale u každého jednotlivého pacienta je ho třeba hodnotit ve všech jeho souvislostech. Metabolický syndrom je stanoven na základě přítomnosti kombinace hypertenze, obezity, dyslipidemie a přítomnosti diabetes mellitus 2. typu. Kromě kombinace základních klinických poruch mohou být nalezeny další metabolické abnormality, které ukazují na závažnost patofyziologických změn způsobených tímto syndromem. Během posledních let byl syndrom rozšířen o další metabolické poruchy a poruchy fibrinolýzy. Příčiny metabolického syndromu jsou dosud nejasné. Landsberg *et al* určili jako primární patogenetický mechanismus inzulinovou rezistenci, Julius *et al* považují za rozhodující zvýšenou aktivitu centrálního sympatického nervového systému. Prevalence se pohybuje kolem 20–40 % v závislosti na diagnostických kritériích. Klinický význam metabolického syndromu spočívá v jeho roli při rozvoji aterosklerózy. Proto je zřejmé, že terapie metabolického syndromu musí být komplexní, základem jsou nefarmakologická opatření, která musí být ve většině případů doplněna farmakoterapií, která musí vzít ohled na všechny aspekty metabolického syndromu, aby bylo dosaženo skutečně dlouhodobého kardiovaskulárního přínosu.

Klíčová slova: metabolický syndrom – inzulinová rezistence – dyslipidemie – hypertenze – obezita – kardiovaskulární onemocnění

Introduction to the metabolic syndrome problematics

Summary: Metabolic syndrome is easily diagnosable but in each individual patient it should be evaluated in all its relationships. Metabolic syndrome is determined according to the presence of hypertension, obesity, dyslipidemia and the presence of type 2 diabetes mellitus. In addition to the combination of basic clinical disorders, we can find some other metabolic abnormalities, indicating the seriousness of pathophysiologic changes caused by the syndrome. In recent years, the syndrome was widened by other metabolic and fibrinolysis disorders. The causes of metabolic syndrome remain unclear. Landsberg *et al.* determined as a primary pathogenetic mechanism insulinresistance, Julius *et al.* consider increased activity of central sympathetic nervous system to be crucial. Prevalence ranges from 20 to 40% according to diagnostic criteria. The clinical importance of metabolic syndrome lies in his role in atherosclerosis development. Therefore it is clear that metabolic syndrome therapy should be a complex one, based on non-pharmacologic measures and in majority of cases supplemented by pharmacotherapy considering all the aspects of metabolic syndrome, in order to achieve a really long-term cardiovascular benefit.

Key words: metabolic syndrome – insulinresistance – dyslipidemy – hypertension – obesity – cardiovascular diseases

Úvod

Metabolický syndrom je charakterizován clusterem metabolických poruch, jímž dominuje inzulinová rezistence. V uplynulých dvou desetiletích získal řadu různých pojmenování. V důsledku diagnostických kritérií definovaných v rámci National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Program III (NCEP ATP-III) se zásadním způsobem zvýšila i pozornost věnovaná jednotlivým složkám tohoto syndromu a příslušným léčebným postupům [1]. Podle NCEP ATP-III je pro diagnózu metabolického syndromu nutná přítomnost

minimálně 3 z 5 diagnostických charakteristik uvedených v tab. Jednotlivé složky jsou známy jako faktory podporující aterosklerózu. Nakupe- ní metabolických poruch v rámci syndromu má největší podíl na rostoucím riziku kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí. V klinické praxi by tak mělo být ovlivněno celé spektrum kardiovaskulárních rizik.

Výskyt

Odhad prevalence metabolického syndromu zásadním způsobem závisí na použité definici, ale v každém případě dosahuje epidemických roz-

měrů. Při užití 5 klinických diagnostických kritérií stanovených v doporučení NCEP ATP-III je prevalence metabolického syndromu nad 20 let 20% a nad 40 let dokonce 40% [2]. Klinicky zjevná manifestace představuje pouze špičku ledovce. A to prognostické kritérium lačné glykemie nad 6,1 mmol/l je pouze hrubým markerem přítomnosti inzulinové rezistence ve srovnání s ostatními klinicky využitelnými ukazateli inzulinové senzitivity. Navíc klinická definice metabolického syndromu podle NCEP nezahrnuje ukazatele zánětlivých změn a poruch hemostázy.

**Tab. Diagnostická kritéria SIR podle NCEP III [1]
(národní vzdělávací cholesterolový program USA).**

- abdominální obezita: obvod pasu muži > 102 cm, ženy > 88 cm
- triglyceridy > 1,7 mmol/l
- HDL-cholesterol: muži < 1,0 mmol/l, ženy < 1,3 mmol/l
- krevní tlak $\geq$ 130/85 mm Hg
- lačná glykemie $\geq$ 6,1 mmol/l

K diagnostice syndromu inzulinové rezistence je nutná přítomnost 3 a více kritérií.

U pacientů s diagnózou metabolického syndromu byla prokázána negativní prognostická hodnota zvýšených koncentrací CRP. Důležitou roli v patogenezi kardiovaskulárních příhod u jedinců s metabolickým syndromem sehrává dále porucha fibrinolýzy (zvýšené hodnoty PAI-1) [3]. V české populaci hodnotila výskyt metabolického syndromu Cífková et al (nepublikovaná data) v náhodně vybraném 1% vzorku obyvatel 10 českých okresů (více než 3 000 osob ve věku 25–64 let) v rámci studie MONIKA. Prevalence IR (inzulinové rezistence), hodnocena podle ATP III, dosahovala v letech 2000 až 2001 u mužů 32 % a u žen 24,4 % bez výrazných změn proti letům 1997–1998 [4]. Prof. Svachna uvádí až 50% výskyt v naší populaci [5].

Přesné epidemiologické údaje o metabolickém syndromu nemáme.

Patofyziologické poznámky

Landsberg et al určili jako primární patogenetický mechanismus inzulinovou rezistenci s kompenzatorní hyperinzulinemií, která by vzhledem ke stimulaci sympatického nervového systému mohla vést ke zvýšení krevního tlaku prostřednictvím zvýšení vazokonstrikčního tonu a zároveň zvýšení inzulinem stimulované renální reabsorpce sodíku. Další hypotézu vyslovil Julius et al, podle kterých je zvýšená centrální aktivita sympatického nervového systému primární patogenetickou změnou, která snižuje účinek inzulinu prostřednictvím sekundárních účinků na rezistenci sympatikem inervovaných periferních cév. Inzulinová rezistence je

většinou autorů považována za centrální patofyziologický proces. Je třeba zdůraznit, že příčiny metabolického syndromu jsou především v genetické predispozici, která je modifikována vlivy vnějšího prostředí. Defekt se týká inzulinové signalizační kaskády v řadě cílových buněk. Mezi mediátory, které se na jeho indukci mohou podílet, patří faktory metabolické (hyperglykemie, zvýšené hladiny mastných kyselin, hyperosmolarita apod), humorální (klasické kontraregulační hormony, prozánětlivé cytokiny, adipokiny, vazoaktivní působky apod), nervové či související s imunitní odpovědí organismu. Za příčiny této inzulinové rezistence označují přirozenou imunitu a zánětlivé procesy na základě genetické predispozice a dále modifikované podněty z vnějšího prostředí. Současný výskyt metabolického syndromu je ve většině případů spouštěn vnějšími vlivy, upozorňujeme na důležitou roli chronického stresu a nově na spánkovou apnoei.

Diagnostika

Původní představu o metabolickém syndromu formuloval Reaven [5] v roce 1988, když napsal, že je tvořen souborem:

- inzulinová rezistence (intolerance glukózy, hyperinzulinemie)
- hypertriglyceridemie (TG a VLDL)
- snížení HDL-cholesterolu
- hypertenze

Podle definice metabolického syndromu podle WHO (1998) je základní podmínkou přítomnost 1 ze 3 základních složek:

- a) diabetes mellitus 2. typu
 - b) porušená glukózová tolerance
 - c) inzulinová rezistence (měřená clampem nebo HOMA-indexem)
- dále je nutná přítomnost alespoň 2 ze 4 následujících složek:
1. abdominální obezita (poměr pas/boky u žen > 0,85 a u mužů > 0,9 a/nebo BMI nad 30,0)
 2. hypertenze: tlak $\geq$ 160/90 mm Hg
 3. mikroalbuminurie $\geq$ 20 μ g/min nebo albumin : kreatinin $\geq$ 20 mg/g
 4. dyslipidemie (triglyceridy $\geq$ 1,7 mmol/l, HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l u žen a < 0,9 mmol/l u mužů)

Dnes se zdá, že začíná mírně převažovat pojem syndrom inzulinové rezistence (SIR). K diagnostice syndromu inzulinové rezistence je nutná přítomnost 3 a více kritérií.

V současné době metabolický syndrom zahrnuje následující charakteristiky:

- inzulinová rezistence
- dyslipoproteinemie (snížení HDL-C, zvýšení TG a vyšší výskyt „malých denzních LDL“)
- hypertenze
- obezita centrálního typu (zvýšení viscerálního tuku)
- mikroalbuminurie
- hyperfibrinogenemie
- zvýšení PAI-1, faktorů VII a VIII;
- hyperurikemie

Kromě těchto základních se uplatňují desítky dalších, jako např. leptin, adiponektin, TNF α .

Jaké jsou hlavní znaky metabolického syndromu?

Existují přesvědčivé důkazy, že kombinace inzulinové rezistence a kompenzatorní hyperinzulinemie je predispozicí ke zvýšení plazmatické koncentrace triglyceridů a snížení koncentrace HDL-cholesterolu, k rozvoji poruchy glukózové tolerance, poruchy fibrinolýzy, vysokého krevního tlaku a viscerální obezity. Tato kombinace poruch se podstatnou měrou podílí na vzniku a rozvoji ischemické choroby srdeční (ICHS).

Abdominální obezita

Již několik desítek let je známo, že abdominální obezita souvisí se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem [7]. Novější práce prokázaly, že zvětšený obvod pasu koreluje nejen se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních příhod, ale i s vyššími koncentracemi glykemie nalačno, zvýšenou inzulinovou rezistencí v metabolických studiích a zvýšeným množstvím abdominálního tuku, hodnoceným pomocí moderních technik včetně CT [7]. Distribuce tělesného tuku je tak lepším prediktorem kardiovaskulárního rizika než samotný stupeň obezity. *Androidní (viscerální) obezita* je typická pro muže a je charakteristická hromaděním tukových buněk v centrální abdominální oblasti, zatímco *gynoidní (periferní) obezita* je častější u žen s množstvím adipocytů převážně na stehnech a hýždích. Je známo, že intraabdominální tukové buňky jsou metabolicky aktivnější než periferní adipocyty a uvolňují více mastných kyselin. Zvýšené uvolňování mastných kyselin vede ke zvýšení jaterní produkce VLDL (lipoproteinů s velmi nízkou denzitou) a k hypertriglyceridemii. Tato odchylka přispívá k udržování a zvýšení inzulinové rezistence.

Hlavním nástrojem určování celkové obezity se stal index tělesné hmotnosti – BMI (tělesná váha v kg dělená druhou mocninou tělesné výšky v metrech); předpokládá se, že po abdominální obezitě sehrává hodnota BMI sekundární roli v rozvoji řady metabolických rizikových procesů [8]. Když se sledoval vliv obezity (BMI) a abdominální obezity (obvod pasu nebo poměr pas/boky) na výsledný stav pacientů, byla prokázána korelace se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění i diabetu v obou případech [7,8].

Za abdominální obezitu se považuje stav, při kterém obvod pasu dosahuje u žen 88 cm a více a u mužů 102 cm a více. Za normální BMI se považuje 18,5–25, za nadváhu

rozmezí 25–30, za obezitu hodnota nad 30.

Zvýšená koncentrace triglyceridů a snížená koncentrace HDL-cholesterolu

Typická dyslipidemie, která se často vyskytuje u pacientů s metabolickým syndromem, je kombinací zvýšené koncentrace triglyceridů a nízké hladiny HDL-cholesterolu. V řadě studií byl prokázán vztah těchto rizikových faktorů ke zvýšenému riziku ICHS [9]. U pacientů se zvýšenými koncentracemi triglyceridů se obvykle zjišťují rovněž snížené koncentrace HDL-cholesterolu a zvýšený počet malých denzních LDL-částic.

Hypertriglyceridemie

Rezistence k inzulindependentnímu vychytávání glukózy vede ke kompenzačnímu zvýšení plazmatické koncentrace inzulinu a podporuje jaterní sekreci lipoproteinů s velmi nízkou denzitou (VLDL) s následnou hypertriglyceridemií [10].

HDL-cholesterol

Je dobře známo, že nízká plazmatická hladina HDL-cholesterolu je často spojena s hypertriglyceridemií. Tuto skutečnost vysvětluje zvýšená aktivita cholesterylestertransferproteinu (CETP), který podporuje přenos cholesterylesterů z HDL do VLDL.

LDL-cholesterol

I když kvantitativně je plazmatická hladina LDL normální, bylo prokázáno, že osoby s vysokými plazmatickými hladinami TG a nízkými hladinami HDL-cholesterolu mají převahu malých denzních LDL-částic. Prokázalo se, že tato abnormalita známá jako LDL typ B je spojena se zvýšeným rizikem ICHS zejména proto, že tyto LDL-částice jsou schopny zvyšovat oxidaci a jsou hůře rozpoznatelné LDL-receptory.

Souvislost s koncentracemi triglyceridů a HDL-cholesterolu má celá řada genetických faktorů a vlivy ze zevního prostředí. Tak např. nižší

koncentrace HDL-cholesterolu jsou zjišťovány u kuřáků cigaret, obézních, tělesně neaktivních a také u žen užívajících androgeny nebo 17-norderiváty progesteronu. Z genetických faktorů přispívají ke vzniku a rozvoji metabolického syndromu zejména některé varianty lipoproteinové lipázy, cholesterolového transferového proteinu a další [11,12,13]. Koncentrace krevních lipidů je nejvhodnější zjišťovat v období celkově dobrého pacientova stavu. Koncentrace HDL-cholesterolu se ve stavu nalačno či po jídle mění minimálně, zatímco koncentrace triglyceridů se po požití jídla významně zvyšuje a diagnostická kritéria pro metabolický syndrom jsou proto založena na měření triglyceridů u osob nalačno po dobu 12 či více hodin. K poklesu koncentrace HDL-cholesterolu a vzestupu koncentrace triglyceridů může přispívat řada metabolických faktorů. Příklady chorobných procesů, jež mohou být provázeny abnormalitami lipidů charakteristickými pro metabolický syndrom, jsou např. nadbytek endogenních nebo exogenních glukokortikoidů či syndrom polycystických ovarií [14]. Proto před zahájením léčby dyslipidemií je důležité diagnostikovat ostatní přítomné chorobné stavy.

Hypertenze

Obezita a nadváha ve středním věku korelují s hodnotami krevního tlaku i s prevalencí a incidencí hypertenze [15,16]. Hypertenze se vyskytuje u 50 % diabetických pacientů [17]. Tato skutečnost, spolu s prokázanou účinností redukce krevního tlaku na méně než 130/85 mm Hg u pacientů s diabetem a u ostatních osob s vysokým rizikem kardiovaskulárních chorob, vedla k tomu, že hypertenze byla zařazena do metabolického syndromu. Tyto závěry o potřebě snížení krevního tlaku podpořily výsledky řady studií; např. data ze studie HOT (Hypertension Optimal Treatment) [18]. Hypertenze se stanovuje

na základě měření krevního tlaku u pacienta v klidu a v poloze vsedě, a to vždy nejméně 3krát při nejméně 2 návštěvách ordinace. Osoby, které jsou již léčeny, splňují kritérium zvýšeného tlaku pro zařazení do kategorie metabolického syndromu i tehdy, je-li u nich naměřen tlak nižší než 130/85 mm Hg. Je třeba pečlivě sledovat reakci jednotlivých pacientů na konkrétní léčbu a zvážit další rizikové faktory než pouze krevní tlak. Např. léčba diuretiky je spojena se zhoršenou kontrolou glykemie a možností vzniku diabetu 2. typu, podávání beta-blokátorů může přispívat ke zvýšení váhy a vzniku diabetu; ovšem dlouhodobá bezpečnost a účinnost obou těchto skupin antihypertenziv byla prokázána v řadě studií, včetně studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), do níž bylo zařazeno více než 40 000 pacientů [19].

Porucha glukózové tolerance

Podle nových kritérií stanovených Americkou diabetologickou asociací v roce 1997 je pro diagnózu diabetes mellitus nutná lačná plazmatická glykemie 7 mmol/l potvrzená následující den. Hodnota mezi 6,1 mmol/l a 7,0 mmol/l je definována jako porušená lačná glykemie. Porucha glukózové tolerance je definována glykemií ve 120. minutě oGTT 7,8 až 11,1 mmol/l. Stupeň poruchy glukózové tolerance se u inzulin-rezistentních osob liší v závislosti na rozsahu ztráty účinku inzulinu in vivo a schopnosti pankreatu tuto poruchu kompenzovat. Hyperglykemie se objeví tehdy, když pacient není schopen udržet stav kompenzatorní hyperinzulinemií: první poruchou je porušená lačná glykemie, nebo porucha glukózové tolerance, poté se za několik let může objevit diabetes mellitus, zejména když přetrvává stav inzulinové rezistence (např. z důvodu obezity). Vyšetření u těchto pacientů provádíme neinvazivně, včetně

opakovaného glukózového tolerančního testu a měření lačné a postprandiální inzulinemie po glukózové zátěži. Každé z těchto vyšetření má určité přednosti. Stanovení inzulinemie a inzulinorezistence je zatím spíše součástí výzkumných studií než klinické praxe. Zjištění vyšších koncentrací inzulinu nalačno a postprandiálně u nediabetiků v některých studiích souviselo se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob a diabetu 2. typu [20]. U metabolického syndromu je důležité především měření glykemie nalačno.

Poruchy fibrinolýzy

Porucha plazmatického fibrinolytického systému způsobená zvýšením hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1) je považována za koronární rizikový faktor. Koncentrace PAI-1 jsou vyšší nejen u pacientů se zjevnou ICHS, ale také u pacientů s diabetem 2. typu, hypertenzí nebo hypertriglyceridemií. Hladina PAI-1 silně koreluje se všemi parametry se vztahem k metabolickému syndromu a úprava inzulinové rezistence díky dietě, fyzické aktivitě navozuje snížení hladiny PAI-1.

Jaké jsou klinické důsledky?

Ischemickou chorobou srdeční často trpí pacienti, kteří mají kombinaci dalších chorob zahrnujících centrální obezitu, hypertenzi, porušenou glukózovou toleranci, poruchu fibrinolýzy a hypertriglyceridemii spojenou s nízkou hladinou HDL-cholesterolu [21]. Proto je zřejmé, že terapie musí zohledňovat všechny aspekty metabolického syndromu, aby bylo dosaženo skutečně dlouhodobého kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního přínosu [22,23]. U takového komplexního syndromu bychom měli dávat přednost lékům, které nabízejí celkové řešení většiny jeho aspektů.

Potřeba agresivní léčby

Nejvhodnější léčebnou strategií u metabolického syndromu je agresivní

terapie dyslipidemie a inzulinové rezistence. Při ovlivnění těchto klíčových patofyziologických procesů jsou nutné i změny stravovacích návyků, úprava stravy, zvýšení tělesné aktivity, snížení tělesné hmotnosti.

Léčba klinicky zjevných poruch (dyslipidemie, hyperglykemie a hypertenze) by u pacientů s metabolickým syndromem měla být ještě intenzivnější, než jakou vyžadují současná doporučení, a to na základě celkového rizika představovaného již samotnou přítomností metabolického syndromu.

Budoucnost

Současné trendy ve výskytu a důsledcích metabolického syndromu jsou více než znepokojující. Prevalence obezity narůstá ve všech věkových kategoriích, včetně nejmladších. Pokud budou do diagnostiky metabolického syndromu zahrnuty i markery zánětu a přesnější ukazatele hodnocení inzulinové rezistence, výskyt metabolického syndromu se dále zvýší. Proto je třeba se zaměřit na změny životního stylu, tzn. úprava stravovacích návyků, zvýšení tělesné aktivity s následným poklesem tělesné hmotnosti atd [24]. Je třeba upřesnit definici metabolického syndromu a definovat různé patofyziologické komponenty, určit stupeň zvýšení rizika a specifikovat farmakologickou léčbu.

Literatura

1. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–2497.
2. Kereiakes DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. Circulation 2003; 108: 1552–1553.
3. Anand SS, Yi Q, Gerstein H et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. Circulation 2003; 108: 420–425.
4. Pelikánová T. Metabolický syndrom. Vnitřní lékařství 2003; 49(12): 900–906.

5. Svačina Š. Metabolický syndrom. Praha: Triton 2001.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595–1607.
7. Despres JP. Abdominal obesity and risk of coronary Artery disease. Can J Cardiol 1992; 8: 561–562.
8. Despres JP. Abdominal obesity as an important component of insulin-resistance syndrome. Nutrition 1993; 9: 452–459.
9. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213–219.
10. Vavrková H. Dyslipoproteinémie a diabetes mellitus. Vnitř Lék 2000; 46: 532–538.
11. Vega GL, Clark LT, Tang A et al. Hepatic lipase activity is lower in African American men than in white American men: effects of 5 flanking polymorphism in the hepatic lipase gene. J Lipid Res 1998; 39: 228–232.
12. Couture P, Otvos JD, Cupples LA et al. Absence of association between genetic variation in the promoter of the microsomal triglyceride transfer protein gene and plasma lipoproteins in the Framingham Offspring Study. Atherosclerosis 2000; 148: 337–343.
13. Greiner DZ, Personius BE, Andrew TC. Effect of withdrawal of chronic estrogen therapy on brachial artery vasoreactivity in women with coronary artery disease. Am J Cardiol 1999; 83(2): 247–249.
14. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. Ann Intern Med 2000; 132: 989–993.
15. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med 2002; 162: 1867–1872.
16. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 1999; 159: 1104–1109.
17. Češka R. Metabolický syndrom, HDL-cholesterol, diabetická dyslipidemie a kardiovaskulární riziko. Souč Klin Pr 2002; 1: 5–14.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755–1762.
19. Pasternak RC. The ALLHAT lipid lowering trial: less is less. JAMA 2002; 288: 3042–3044.
20. Wilson WF, Grundy SM. The metabolic syndrome. Practical guide to origins and treatment. Circulation 2003; 108: 1537–1540.
21. Cífková R. Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. Kapitoly z kardiologie 2002; 2(4): 122–139.
22. Svačina Š, Owen K, Bretšnajderová A. Syndrom inzulinové rezistence. Praha: Triton 2003.
23. Vavrková H, Ficker I, Vlachová I et al. Reavenův metabolický syndrom X v rodinách osob po předčasné ischemické cévní mozkové příhodě. Vnitř Lék 1993; 39: 745–754.
24. Perušičová J. Trendy soudobé diabetologie. Praha: Galén 2001; 9. vol.

doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
www.fnusa.cz
e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 14. 1. 2004
Přijato po recenzi: 7. 7. 2004

www.metabolickysyndrom-klub.cz