

Trnitá cesta metabolického syndromu prosadit se v praxi

J. Rybka

Diabetologické centrum Interní kliniky IPVZ Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta doc. MUDr. Čestmír Číhalík, CSc.

Souhrn: Metabolický syndrom (MS) je hlavním aterogenním syndromem v naší populaci. Koncept MS velmi pozitivně ovlivnil naše znalosti o nejzávažnějších civilizačních onemocněních, o genotypové konstelaci MS, i když monogenní defekty objasňují jen velmi malou část patologických defektů. Nesporné však je, že zásadní roli hraje interakce mezi genetickými vlivy a rizikovými faktory zevního prostředí. V patogenezi MS hraje nesporně důležitou roli inzulinová rezistence, centrální obezita a porucha metabolismu tukové tkáně a existují i další patogenetické teorie. Probrána je krátce historie MS a uvedeny nejznámější definice MS počínaje 90. léty minulého století. Uvedeny jsou výhrady ADA a EASD k MS i nová harmonizovaná definice z roku 2009. Tato modifikovaná definice MS je zásluhou Českého institutu metabolického syndromu v České republice v praxi přijata. Podrobněji je probrána zpráva WHO expertů z roku 2010, která uvádí některá omezení diagnostických kritérií MS. Navzdory všem výhradám jsou v práci expertů uvedeny důvody k podpoře používání termínu metabolický syndrom. Experti považují metabolický syndrom za uznávaný koncept, který zaměřuje pozornost na důležité komplexní, multifaktoriální zdravotní problémy. Nakonec jsou zmíněny dílčí problémy týkající se MS, které nutno dořešit ve spolupráci s diabetologem.

Klíčová slova: metabolický syndrom – historie MS – evoluční pohled – inzulinová rezistence – definice – zpráva WHO expertní konzultace k MS – prediabetes a MS

Distressful journey for the metabolic syndrome to its position in clinical practice

Summary: MS is a major atherogenic syndrome in our population. The concept of MS has had a very positive effect on our knowledge of the most serious civilization diseases, the genotypic constellation of MS, although monogenic defects explain only a very small part of pathological defects. It is certain, however, that a crucial role played is by interactions between genetic factors and risk factors of external environment. Undoubtedly, insulin resistance, central obesity and impaired metabolism of adipose tissue play an important role in the pathogenesis of MS, and there are other pathogenetic theories. The author discusses briefly the history of MS and presents the best-known definitions starting with the 90s of the last century, ADA and EASD reservations towards MS, as well as the new harmonized definition from 2009. This modified definition of MS has been adopted in practice in the Czech Republic due to the Czech Institute of metabolic syndrome. The author discusses in greater detail the WHO expert report from 2010, which indicates some limitations of diagnostic criteria for MS. Despite all the objections the expert report provides reasons to support the use of the term metabolic syndrome, and metabolic syndrome is considered to be a recognized concept that focuses attention on the importance of comprehensive, multifactorial health problems. Finally, the author mentions sub-problems related to MS, which will have to be resolved in collaboration with diabetologists.

Key words: metabolic syndrome – history of MS – evolutionary perspective – insulin resistance – definitions – WHO expert consultation report on MS – prediabetes and MS

Úvod

Metabolický syndrom se jeví jako jeden z nejdůležitějších zdravotních problémů začátku století. Tento názor není nijak přehnaný, protože epidemiologické studie ukazují, že tento syndrom dosahuje pandemických rozměrů a postihuje 1/4–1/3 populace vyspělých zemí [1,2]. Navzdory tomu se však kolem jeho definice i samotné existence neustále diskutuje a v poslední době se opět rozpoutala živá polemika.

Historie

Krátce k poučné historii MS, který je dnes považován za jeden z hlavních

aterogenních syndromů v populaci. První nástin konceptu metabolického syndromu (MS) vznikl již v 1. polovině minulého století [3,4]. Již v roce 1923 E. Kylin popsal společný výskyt zvýšeného krevního tlaku, hyperglykemie a hyperurikemie [5]. Po 2. světové válce obrací Jean Vague [6,7] pozornost především endokrinologů na rozdíl mužské a ženské tukové tkáně. Byl tak položen základ pro pochopení významu distribuce tukové tkáně v souvislosti s aterosklerózou a diabetem. Na Vinohradské interní klinice prof. Jiřího Syllaby se v době mého působení této problematice věnovala doc. Bedřiška

Skamenová – „pavoučí typ obezity“ [7]. Cenným příspěvkem byla pak v roce 1985 práce B. Aswellové, která použila výpočetní tomografie ke korelaci vztahu pas/boky k množství intraabdominálního tuku [8]. V roce 1989 N. Kaplan kombinaci obezity, hypertenze, hypertriglyceridemie a diabetu výstižně nazval „smrtící kvarteto“ [9]. Na dominantní úlohu inzulinové rezistence (IR) upozornila Holdanová začátkem 80. let minulého století. Zásadním příspěvkem, kterým byla odstartována nová éra MS v moderním pojetí, byla Bantingova přednáška G. M. Reaven, zabývající se patofy-

Tab. 1. Podezřelé geny DM/MS zahrnují několik skupin genů (Gurnell 2007).

- geny ovlivňující inzulínovou senzitivitu
- geny ovlivňující metabolismus lipidů
- geny regulující metabolismus volných mastných kyselin
- geny vedoucí k monogenní obezitě
- geny související se zánětem
- nukleární receptory jsou tvořeny 48 ligandem inducibilních transkripčních faktorů, které reagují na mnoho podnětů. Gen PPAR γ byl zmapován na 3p25 (PPAR γ řídí mnoho různých genů účastnících se na metabolismu lipidů a glukózy)

ziologií inzulínové rezistence, přednesená v červnu roku 1988 na kongresu ADA [10]. Ve svém sdělení shrnul nejnovější poznatky o vztazích IR – sníženého inzulínem stimulovaného vychytávání glukózy a hyperinzulinemie k dyslipidemii a hypertenzi. Doložil, že se jedná o nenáhodnou kombinaci, kterou nazval „syndrom X“. G. M. Reaven se ve své práci nezabýval nijak podrobněji obezitou a distribucí tělesného tuku vůbec. Souvislost MS a abdominální obezity byla doložena až později pracemi švédských autorů, zvláště P. Björntorpa [11,12]. Reaven v práci kladl velký důraz na statistický význam seskupení těchto faktorů pro riziko kardiovaskulárních onemocnění. Později, aby odlišil dříve známý koronární syndrom X (synonymum pro mikrovaskulární anginu pectoris) doplnil Reaven název na metabolický syndrom X. Při hodnocení rizika jednotlivých komponentů syndromu na vznik kardiovaskulárního onemocnění se preferovaly různé alternativní názvy. Např. Western Working Group v USA používá název kardiovaskulární dysmetabolický syndrom [13].

Z krátké historie MS je patrné, že různý pohled na MS, jeho heterogenitu, nejednotnost definice i používání různých synonym jej provázely od samého začátku [14]. A nejenom tomu bylo s patogenezí MS.

Patogeneze

V **patogenezi metabolického syndromu (MS)** se nepochybně uplatňuje inzulínová rezistence (IR), metabolismus glukózy a kompenzatorní hyperinzulinemie [15]. Tato skutečnost se proje-

vila i v často preferovaném názvu „syndrom inzulínové rezistence“. Na rozvoji MS se podílejí 3 faktory, přičemž u každého z nich hrají roli jak genetické vlivy, tak faktory zevního prostředí. Kromě IR je to obezita, zejména abdominální, asociace s hypertenzí a poruchou glukózové homeostázy (diabetem 2. typu) a soubor dalších nezávislých faktorů [16,17]. V patofyziologii všech těchto stavů i kardiovaskulárních onemocnění se uplatňují a vzájemně propojují oxidační stres, chronický zánětlivý stav a endoteliální dysfunkce (ED).

Evoluční pohled na metabolický syndrom inzulínové rezistence předpokládá genotypovou konstelaci, která v průběhu vývoje člověka měla protektivní význam při druhové selekci. Hypotéza šetrčího (thrifty) genotypu byla vyslovena J. Neelem v roce 1962, kdy podle jeho revidované teorie je diabetický genotyp „úsporným“ ve smyslu vysoké efektivity ukládání energie z dodané potravin [18]. Odlišnou teorii, ve které je základní podmínkou konzervace svalového proteinu u zvěře, vyslovil Cahill (1966). Člověk se podle něj adaptoval tak, že může v době hladovění využívat ketolátky – produkty štěpení tuků. Obě zmíněné teorie v roce 1998 Reaven zapracoval do své teorie, kdy základním úsporným jevem je inzulínorezistence – schopnost šetřit svalovou hmotu v energetickém nedostatku. Kromě uvedených evolučních teorií byla zformulovaná alternativní hypotéza metabolického imprintingu [19], podle které je akumulace tuku dospělých podmíněna již nitroděložně a je prokázána závislost na nízké porodní váze jako fetální adaptace na neade-

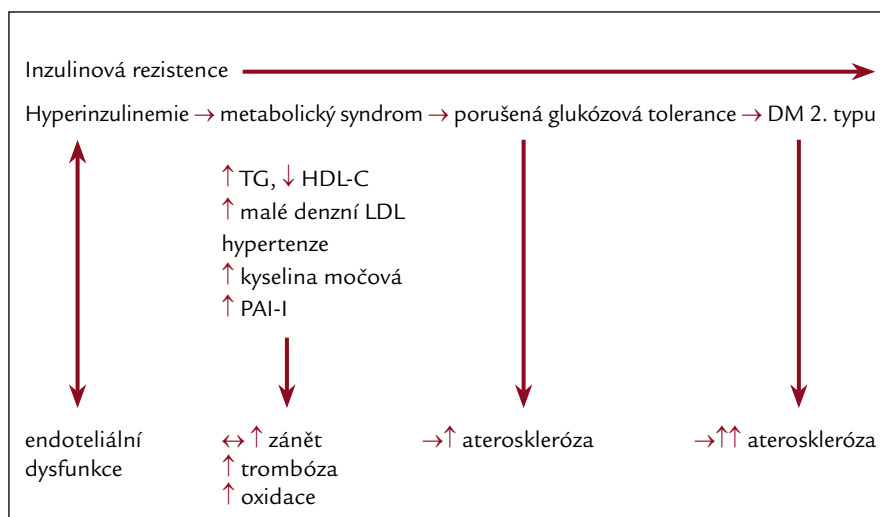
kvátní výživu v průběhu vývoje plodu [20,21]. Přes veškerý pokrok v genetice (mapování lidského genomu) se doposud nepotvrdil klinický defekt, který by objasnil většinu případů MS (tab. 1).

Objevené monogenní defekty objasňují zatím jen velmi malou část patologických defektů, které jsou přítomny u metabolického syndromu [22]. **Je však nesporné, že genetické vlivy určují hranice, ve kterých k rozvoji onemocnění dochází** a že rizikové **faktory zevního prostředí ovlivňují konkrétní riziko daného jedince**. Zásadní roli hraje interakce mezi nimi. Příčinou současného prudkého nárůstu MS není však evidentně markantní změna genetického fondu lidstva, ale s největší pravděpodobností se jedná o důsledek tzv. západního stylu života a všichni tito jedinci jsou ohroženi unikátním vývojem aterosklerózy [23].

Inzulínovou rezistenci definovali již Yalowová s Bersonem jako „stav buňky (tkáně, orgánu, organismu), při kterém je k vyvolání kvantitativně normální odpovědi zapotřebí většího než obvyklého množství inzulínu“ [24]. Rezistenci na inzulín lze pozorovat i na subcelulární úrovni, kde může být postižena některá metabolická dráha. Při syndromu inzulínové rezistence je porucha lokalizována do PI3-kinázové větve signální kaskády [25]. Porucha však nemusí být vyjádřena ve všech metabolických drahách stejně. Manifestace jednotlivých součástí metabolického syndromu je výrazem kombinace dysregulace ostatních účinků inzulínu a genetické determinace [26,27]. V patofyziologii metabolického syndromu a rozvoje diabetes mellitus 2. typu (DM2T) i jeho mikro- a makrovaskulárních komplikací se ve spojení se zánětlivým stavem a oxidačním stresem účastní i endoteliální dysfunkce (ED) [28]. ED lze definovat jako částečnou nebo úplnou ztrátu rovnováhy mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními, proaterogenními a antiaterogenními a protrombogenními a antitrombogenními ději [16,29]. ED mění homeostatické vlastnosti endotelií a zvýšení permeability.

Je považována za první krok akcelerace aterosogeneze u MS. Je však nutno podotknout, že IR se vyskytuje také u jiných chorobných stavů kromě MS (např. u syndromu polycystických ovarií – PCOS). Podobný fenotyp se vyskytuje i u některých nádorových onemocnění. V budoucnosti bude nutno definovat geny zodpovědné za různé projevy IR a charakterizovat mechanismy, které modifikují IR k jednotlivým projevům MS [13,30]. Z těchto důvodů je heterogenita projevů MS intenzivně studována, pokud se týká makrovaskulárních komplikací, ale stejně tak je studována i heterogenita vztahu IR a obezity, vztahu IR a dyslipidemie i vztah IR a hypertenze a konečně i vztah IR a DM2T [13] (obr. 1).

Druhým základním patofyziologickým činitelem ve vztahu k metabolickému syndromu je **centrální obezita a porucha metabolismu tukové tkáně**. Stejně jako u inzulínové rezistence není jasné, zda jde o primární poškození. Obezita je úzce asociovaná jak s inzulínovou rezistencí, tak s dyslipidemií. Nesporně existuje závislost na distribuci tuků, která je vyjádřena poměrem pas/boky (WHR). Zatímco periferní, hlavně intramuskulární tuk, ovlivňuje utilizaci glukózy v kosterním svalstvu, viscerální tuk v rámci adaptačních reakcí ovlivňuje funkci inzulínu v játrech produkci volných mastných kyselin (VMK) a stejně tak viscerální tuk zvyšuje zvýšení syntézy VLDL spolu se zvýšením glukoneogeneze [31]. Přelomem v chápání etiopatogeneze metabolického syndromu byl objev leptinu, který vedl postupně k poznání, že tuková tkáň je aktivním endokrinním orgánem, který také plní řadu metabolických funkcí [32]. Adipocyty secernují adipokininy, kromě leptinu adiponektin, acylaci stimulující protein (acylation-stimulating protein – ASP), dále interleukin 6 (IL-6), tumor nekrotizující faktor α (TNF α), transformující růstový faktor β (transforming growth factor- β – TGF β), inhibitor aktivátoru plasminogenu-1 (PAI-1), angiotenzinogen a přenosový faktor esterů chole-



Obr. 1. Progrese inzulínové rezistence do manifestace diabetes mellitus 2. typu probíhá zhruba současně s progresí endoteliální dysfunkce do pokročilé aterosklerotické léze [13].

sterolu (cholesterol ester transfer protein – CETP) [16,33–35].

Tyto látky jsou zodpovědné za řadu patofyziologických mechanismů vedoucích k manifestaci metabolického syndromu a dalších komplikací.

Dalším převratným poznatkem byl objev nukleárních receptorů aktivovaných peroxizomovými proliferátory (PPAR), transkripčních faktorů ovlivňujících expresi genů kódujících řadu působků zapojených nejen v metabolismu lipidů a sacharidů, ale také v regulaci zánětu, nádorového bujení, imunitních dějů, diferenciaci buněk apod. PPAR receptory se tak staly nejžhavějším kandidátem umožňujícím prevenci metabolického syndromu. PPAR γ se hojně vyskytuje v tukové tkáni a jsou i nejvýznamnějším regulátorem jejich diferenciace. PPAR γ v tukové tkáni ovlivňuje adipogenezi i genovou expresi. PPAR α ovlivňuje citlivost tkání na inzulín [32].

PPAR β/δ mají určitou klíčovou úlohu v diferenciaci buněk a tkání, utilizaci tuku.

Nejvíce studovaným proteinem produkovaným tukovou tkání je adiponektin a snížení jeho hladin (které jsou ovlivňovány aktivací PPAR γ) nalézáme u obézních s inzulínovou rezistencí a/nebo s aterosklerózou. Ateroskleróza je dnes pojímána jako multifaktoriální proces. Je však také zdůrazňována hy-

potéza, která vychází z kombinace lipidové hypotézy aterosklerózy a Rossovy hypotézy endoteliálního poškození [32,36].

Existují ovšem i další patogenetické teorie vedoucí k vývoji MS. Nejčastěji diskutovanou primární poruchou, kromě výše uvedených, bývá uváděna zvýšená aktivita centrálního i periferního sympatického nervového systému, který se může i přímo podílet na vysokém kardiovaskulárním riziku [22,37].

Metabolický syndrom však v sobě skrývá řadu problémů a od samého začátku nezůstal ušetřen ani velmi kritických hodnocení. Mezi prvními byl sám Gerald Reaven, který se rázně postavil proti používání označení MS vůbec [38]. Léta již probíhá obsáhlá diskuze s připomínkami od prestižních mezinárodních organizací a předních vědců. Sama intenzivní diskuze je vysvětlitelná, protože tak obrovský problém vyvolává lidské, zdravotně sociální i ekonomické obavy, avšak některé kritické formulace vyvolávají nejistotu a zmatek a zpochybňují užitečná doporučení.

Již samotný termín MS je některými považován za nevhodný, a to i z hlediska významu. Pokud jde o dysfunkci, byl by logičtější název dysmetabolický syndrom. Na podnět AACE (American Association of Clinical Endocrino-

Tab. 2. Harmonizovaná definice metabolického syndromu (2009) [37].**3 a více z následujících kritérií**

- zvětšený obvod pasu (specifické pro populaci a země)
- zvýšené triacylglyceroly ($\geq 1,7$ mmol/l) nebo zvýšených triacylglycerolů
- snížený HDL-cholesterol $< 1,0/1,3$ mmol/l* nebo medikamentózní léčba sníženého HDL-cholesterolu
- zvýšený krevní tlak (TK systolický ≥ 103 mm Hg a/nebo TK diastolický ≥ 80 mm Hg) nebo medikamentózní léčba již diagnostikované hypertenze
- zvýšená glykemie nalačno ($\geq 5,6$ mmol/l) nebo medikamentózní léčba hyperglykemie

Hraniční hodnoty obvodu pasu

- IDF: europoidní populace $\geq 80/94$ cm*
- WHO: kavkazská populace $\geq 80/94$ cm* (zvýšené riziko), $\geq 88/102$ cm* (vysoké riziko)

*první hodnota platí pro ženy, druhá pro muže

logists) byl však metabolický syndrom zařazen do 9. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (ICD-9) pod názvem dysmetabolický syndrom pod kódem 277.7. V 10. revizi již jako samostatná jednotka však nefiguruje [37].

Kritice byly vystaveny i přijaté **definice MS:**

- definice WHO – Světové zdravotnické organizace z roku 1998 – založena na průkazu inzulínové rezistence;
- definice NCEP – 3. soubor doporučení Národního cholesterolového programu z roku 2001 spočívající ve splnění 3 z 5 kritérií: obvodu pasu, triglyceridemie, koncentrace HDL-cholesterolu, výše krevního tlaku a glykemie nalačno [39].

Definice NCEP si proti definici WHO získala svojí jednoduchostí značnou oblibu, která vyžadovala posouzení inzulínové rezistence. K zásadní změně došlo v roce 2004, kdy byl svolán panel odborníků Světové diabetické federace (IDF), aby posoudil možnost lepší identifikace metabolického syndromu [40]. Jako podmínku pro přítomnost metabolického syndromu navrhli experti abdominální obezitu – zvýšené abdominální ukládání tukové tkáně a jako kritérium obvodu pasu hodnoty 80 cm pro ženy a 94 cm pro muže.

V době, kdy byl MS všeobecně přijímán jako užitečný pro praxi, vydala ADA a EASD [38] společně prohlá-

šení s vážnými výhradami, které do jisté míry zpochybnilo identifikaci MS. Rozsáhlá recenze k tématu MS vyzněla v tom smyslu, že:

1. Kritéria jsou nejasná a neúplná.
2. Důvody pro prahové hodnoty špatně definované.
3. Hodnota zahrnutí včetně diabetu definice MS je sporná.
4. Role inzulínové rezistence jako sjednocujícího etiologického faktoru je nejistá.
5. Neexistuje žádný jasný základ pro zahrnutí nebo vyloučení dalších rizikových faktorů KVO.
6. Hodnota rizika KVO je variabilní a závisí na nekonkrétních přítomných rizikových faktorech.
7. Riziko KVO spojené se syndromem se zdá být větší než součet jeho částí.
8. Léčba syndromu jako celku se v ničem neliší od léčby každé z jejích složek.
9. Medicínská hodnota diagnostiky syndromu je nejasná [41–43].

Stanovisko ADA a EASD zpochybnilo do jisté míry identifikaci metabolického syndromu i jeho hodnotu. Toto stanovisko podporovali někteří významní vědci, z diabetologů např. R. Kahn, který pohlíží na MS jen jako na agregát rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob a kritika vlastní definice, která byla ve společném prohlášení považována v mnohém za nejasnou, dvojznač-

nou a neúplnou, byla jistě vodou na mlýn skalním odpůrcům, kteří považovali metabolický syndrom jen za mýtus [44]. Protiváhou bylo stanovisko American College of Endocrinology (ACE), která podporuje myšlenku MS i navzdory prohlášení ADA a EASD. Termín metabolického syndromu, resp. syndromu inzulínové rezistence považuje za užitečný pro praktické účely s cílem časně identifikace jedinců s rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Brzy nato byla podrobena kritice i IDF definice pro nesouhlas s privilegovanou pozicí přísnějších kritérií obvodu pasu a privilegovanou pozicí abdominální obezity v definici metabolického syndromu. **Rozpor se podařilo překonat novou „harmonizovanou“ definicí metabolického syndromu 5 významných organizací** [37]: International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity; World Health Organisation.

Doporučení přijímá význam viscerální tukové tkáně odpovídající současným vědomostem, které poskytuje stále lepší vysvětlení základního patogenetického spojení mezi centrální obezitou a MS a taktéž prezentuje i komplexní – globální formu rizika kardiovaskulárního postižení.

V této harmonizované definici metabolického syndromu z roku 2009 je všech 5 kritérií postaveno zpět na stejnou úroveň, přičemž pro obvod pasu – zvětšeného obvodu pasu u osob bělošského původu – je možno použít jedné nebo druhé hodnoty, jak je uvedeno v tab. 2.

Velmi brzy poté, již začátkem tohoto roku, vyšla v časopise Diabetologia (2010) **zpráva WHO expertní konzultace** týkající se MS [16]. Konzultanti WHO hodnotí současný stav názorů na MS, berou v úvahu jak stanoviska zastánců, tak odpůrců a řeší problém, zda jde o užitečný pojem nebo

o klinický nástroj. V článku „Vzestup a pád metabolického syndromu“ [41] uvádějí stanovisko expertů WHO – autoři upozorňují, že původní Reavenova hypotéza, že inzulinová rezistence by mohla být společným jmenovatelem jako základ syndromového shlukování metabolických rizikových faktorů, nebyla prokázána, i když existuje záplava studií potvrzujících určité spojitosti a navrhuje nové markery [45]. Příčinné důkazy souvislosti však nebyly prokázány. Dokonce i role jediného rizikového faktoru coby základního mechanismu pro shlukování rizikových faktorů zůstává nejasná. To samo o sobě zpochybňuje existenci metabolického syndromu [46–48].

Akceptujeme-li termín a souhlasíme s tím, že inzulinová rezistence, centrální obezita, zvýšený krevní tlak, zvýšený cholesterol/LDL a triacylglycerol, snížení HDL a zvýšení glukózy jsou součástmi syndromu, pak další otázka je, zda je syndrom co platný pro jednotlivce, pacienty, zdravotnické odborníky nebo společnosti. V praxi to znamená, že otázkou je, zda pojem metabolického syndromu pomůže:

1. identifikovat osoby s rizikem vzniku CVD nebo diabetu,
2. zlepšit péči o pacienty s některou z komponent,
3. šířit chápání toho, proč někteří lidé dostanou CVD nebo diabetes.

Autoři uvádí, že přítomnost MS sice predikuje morbiditu a mortalitu kardiovaskulárních onemocnění [49,50], ale vyslovují pochybnost o tom, že predikuje ono riziko nad predikce založené na jednotlivých složkách [51,52]. Soudí navíc, že četné jiné algoritmy predikce rizika kardiovaskulárních onemocnění včetně Framingham risk score [53] a heart score [13] překonávají metabolický syndrom v predikci kardiovaskulárních onemocnění. Nutno však poznamenat, že existují i jiní autoři, kteří studovali tento problém a docházejí k závěru, že riziko stoupá, podle některých dokonce geometricky namísto lineárně, čili že se u MS jedná

o tzv. multiplikační (násobné) riziko. Klinické zkušenosti svědčí taktéž pro to, že u jednotlivce s nejrůznějšími patologickými odchylkami se riziko v průběhu života znásobuje [54].

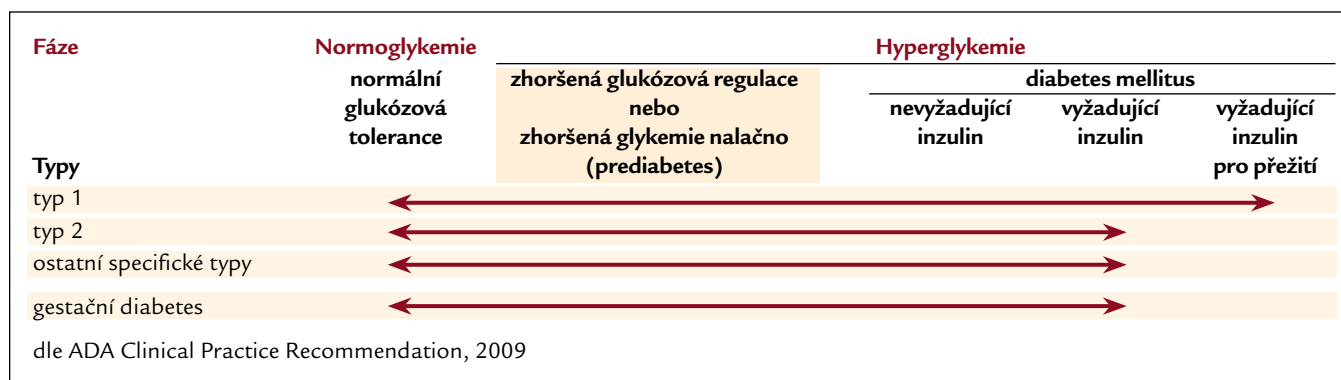
Dále autoři uvádějí, že i důkaz pro multifaktoriální přístup k léčbě by existoval jen v tom případě, že je již znám společný základní mechanismus. Pro toto tvrzení jsou zatím důkazy chabé, takže neexistují specifické terapie MS, nýbrž jen terapie jednotlivých rizikových faktorů. S tímto argumentem nelze také bezvýhradně souhlasit. Např. výzkum nukleárních receptorů aktivovaných peroxizomovými proliferátory PPAR transkripčních faktorů, ovlivňujících expresi genů kódujících řadu působků zapojených nejen v metabolismu lipidů a sacharidů, ale také v regulaci zánětu, nádorového bujení imunitních dějů, diferenciaci buněk apod., nabízí možnost, že např. PPAR lze v současnosti považovat za žhavé kandidáty umožňující prevenci a léčbu metabolického syndromu [32,55]. Slibné jsou výsledky bariatrické chirurgie, a to nejsou jediné možnosti, se kterými jsou již experimentální zkušenosti [56]. Autoři, stejně jako experti WHO, nedoporučují, aby MS byl řazen mezi klinické diagnózy, nýbrž tvrdí, že by měl být v praxi používán jenom jako diagnostický nebo terapeutický nástroj, dokud nebude objasněna blíže patofyziologie shlukování rizikových faktorů. I v tomto velmi kritickém příspěvku ale nalézáme něco, co je přece jen pozitivní, a to doporučení, aby si každá země vytvořila ekonomicky efektivní, kontextově specifické strategie identifikace, prevence diabetu a kardiovaskulárních onemocnění (ČR může být dobrým příkladem).

Pozitivní je také přijetí odpovídajících hraničních hodnot rizikových faktorů přijatých dnešními platnými kritérii. Stejně tak je přínosem jednoduché hodnocení centrální obezity. Léčba antihypertenzivy či hypolipidemiky byla zařazena jako kritérium nahrazující hraniční hodnoty pro krevní tlak a sérové lipidy.

Zpráva WHO expertní konzultace k metabolickému syndromu [16] hned úvodem poukazuje na to, že navzdory exponenciálnímu nárůstu počtu výzkumných prací na toto téma žádný sjednocující patofyziologický mechanismus není dosud dohodnut a nebyla ani stanovena ekvivalence rizikových faktorů a jejich přerušovacích bodů/míst (cut-off points) v různých populacích [33]. Upozorňují hned úvodem na některá omezení kritérií používaných k diagnostikování metabolického syndromu [57,58]. Opět uvádějí, že kritéria MS jsou překonávána tradičními algoritmy predikce kardiovaskulárního rizika a že MS může pouze indikovat relativní riziko [22,59]. Dopřává opět sluchu kritikům MS, že konstelace rizikových faktorů pro MS nenabízí ve smyslu diagnózy a jeho léčby víc než součet jeho částí, a konečně, že klinická užitečnost MS je zmatena existencí různých definic, které identifikují různé rizikové populace [60]. Zobecnovat však tento argument pro nesouhlas s modifikovanou – harmonizovanou definicí MS 2009 nepovažují za zcela korektní.

Zpráva WHO expertního zhodnocení MS uvádí celkem **6 omezení diagnostických kritérií MS, která mají podle WHO expertů dopad na jeho klinickou užitečnost:**

- **Dychotomizaci diagnózy MS a rizikových faktorů používaných k definování MS:** dychotomizace je společným rysem diagnostických kritérií pro mnoho chorob včetně cukrovky a je užitečná v primární péči. Nicméně však použití samostatných (nespojitéch) prahů pro definování abnormalit je umělé a vyžaduje zásadní informace o velikosti rizikových faktorů [59]. Každý dychotomizovaný rizikový faktor s sebou nese stejné riziko, avšak některé faktory zahrnuté v každé definici jsou silněji prediktivní vzhledem ke KVO než ostatní.
- **Vynechání stanovených rizikových faktorů:** MS nezahrnuje další důležité rizikové faktory pro predikci DM2T nebo KVO, jako je věk, po-



Obr. 2. Stadia diabetu.

hlaví, rodinná anamnéza, socioekonomický statut, etnický původ, současnou léčbu, kouření, fyzickou inaktivitu a jiné.

- **MS popisuje relativní riziko na rozdíl od absolutního rizika:** Riziko vzniku diabetu nebo KVO u daného jednotlivce souvisí s bazálním rizikem. Jako takové je absolutní riziko v klinické praxi užitečnější. MS nebyl zamýšlen pro použití jako prediktor absolutního rizika, ale spíše jako indikátor relativního rizika.
- **Heterogenita mezi jedinci s diagnózou metabolického syndromu:** Existuje 16 různých způsobů, jak diagnostikovat MS pomocí NCEP/ATP III definice, a 11 různých způsobů, jak diagnostikovat MS pomocí definice IDF. Jako taková existuje interindividuální heterogenita komponent rizikového faktoru a každá kombinace identifikuje jinou rizikovou populaci [61]. Zde je však nutno připomenout zcela recentní práci studující srovnatelnost případů MS na základě přítomnosti různých kombinací diagnostických kritérií. Zastoupení a význam různých trojic kritérií bylo sledováno na statisticky významném souboru u mužů i u žen. U mužů např. byly 2 nejčastějšími kombinacemi zvětšený obvod pasu + hypertenze + hyperglykemie a snížený HDL-cholesterol + hypertenze + hypertriglyceridemie. Jako jediné byly statisticky významné. Z jednotlivých faktorů byla u mužů nejčastější hypertenze (77,4%) všech případů MS, hyperglykemie (66,5%) a hypertriglyceridemie (66,0%) [62].

- **KV riziko se různí v závislosti na kombinaci rizikových faktorů použitých k diagnostikování MS u daného jedince:** Riziko KVO a DM není ekvivalentní napříč různými kombinacemi rizikových faktorů MS [63]. Zde opět práce Franco et al [62] nepodporuje toto tvrzení. Dále je ve zprávě expertů uváděno, že tento jev souvisí se skutečností, že i když často pozorujeme shlukování rizikových faktorů, každá složka má vícero příčin, z nichž se některé MS netýkají, přesto zvyšují riziko DM a KVO.
- **Definování obezity v rámci kritérií MS: experti vytýkají definici IDF,** že používá obvod pasu jako užitečné kritérium, ačkoliv existují problémy se stanovením zvláště etnicky specifických hraničních bodů (nedostatek je však řešen v modifikované definici MS z roku 2009). Experti obhajují měření BMI, které rovněž poskytuje srovnatelné odhady vztahu mezi stupněm adipozity a rizika KVO [64], a že obě metodiky, jak měření pas/boky, tak BMI, může k diagnóze nezávisle přispívat [65].

Mimo to je ve zprávě expertů WHO upozorněno na to, že MS není obecně přijat národními směrnici pro predikci KVO nebo diabetu, že diagnóza MS v běžné klinické praxi bývá zřídka činěna, že syndrom nevyžaduje specifickou léčbu a konečně že MS je premorbidní stav spíše než klinická diagnóza, a tudíž by měla vyloučit jedince s prokázaným diabetem nebo známým KV onemocněním. S posledním tvrzením

lze jistě diskutovat ve snaze nalézt přijatelné stanovisko. Pokud jde ale o přijetí národní směrnice, v tom smyslu je Česká republika pokroková: harmonizovaná definice MS je všeobecně přijímána, MS není brán jako samostatná nozologická jednotka, není novou nemocí, ale důrazným upozorněním vysoce rizikového kardiometabolického profilu nemocného [66,67]. K diagnóze, což je zvláště výhodné v primární péči, stačí běžná biochemická vyšetření, stanovení kauzálního krevního tlaku a změření obvodu pasu. Jsou také doporučeny postupy léčby, protože možnosti léčení jednotlivých složek jsou značné. Je zásluhou Českého institutu metabolického syndromu, že bylo toto stanovisko v ČR konsenzuálně přijato [68,69].

Navzdory rezervovanému stanovisku a všem výtkám a výhradám uváděným ve zprávě expertů WHO jsou v práci uvedeny následující důvody k podpoře používání MS:

1. Stanoví rámec pro výzkum zkoumající možný sjednocující patofyziologický základ pro pozorované seskupení rizikových faktorů.
2. Kvantifikuje rizika chronických onemocnění v populacích a usnadňuje mezinárodní srovnání.
3. Může řídit predikci relativního rizika a rozhodnutí pro klinickou péči.
4. Poskytuje snadno srozumitelné poselství pro veřejné zdraví a připomíná zdravotnickým profesionálům, že je třeba vyhodnotit související rizikové faktory, pokud je detekován jeden rizikový faktor.

Nakonec je nutno se zmínit i o tom, **proč výraz MS představuje problém pro diabetologii:**

- Mnozí se domnívají, že dominantní příčinou tohoto syndromu je IR a pak přirozeně dávají přednost termínu syndrom IR [70].
- Jiní vytýkají, že nedostatkem definice je, že jako rizikový faktor byla zařazena pouze glykemie nalačno, event. farmakologická léčba, přičemž je známo, že nemocní s porušenou glukózovou tolerancí (PGT) a dokonce i s diabetem mohou mít tuto hodnotu normální, a právě neprokázaná postprandiální hyperglykemie je tím rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality (obr. 2) [71].
- Recentně Americká diabetologická asociace (ADA) jasně vymezuje diagnózu prediabetu. Prediabetes je definován v rámci onemocnění diabetu a jak prediabetes, tak diabetes jsou ve stejném spektru onemocnění [72]. Obě kategorie prediabetu (zhoršení glykemie nalačno – IFG, nebo zhoršená glukózová tolerance – IGT) jsou rizikovými faktory budoucího diabetu a kardiovaskulárního onemocnění [73]. Prediabetes až v 75 % splňuje kritéria pro MS, takže má prediabetes stejnou prediktivní schopnost pro kardiovaskulární onemocnění jako MS, což ve světě diabetu vytváří nomenklaturní napětí [74].
- 86 % osob nad 50 let žijících v USA a majících DM2 vykazují stejný shluk rizikových faktorů, které svědčí pro MS (prediabetes i diabetes 2. typu je třeba ihned po stanovení diagnózy intenzivně léčit, po delším trvání DM nejsou již tyto efekty tak výrazné – metabolická paměť). Riziko kardiovaskulárního onemocnění narůstá dlouho před nástupem klinického diabetu – fenomén „odpočítávání chronometru – čas už běží“ [75,76].
- Ve zprávě expertů WHO je také uvedeno, že MS je premorbidní stav spíše než klinická diagnóza, a tudíž by měla vyloučit jedince s prokázaným diabetem (prediabetem).

Závěr

Metabolický syndrom se jeví jako jeden z nejdůležitějších zdravotních problémů současnosti. Tento názor není nijak přehnaný, protože epidemiologické studie ukazují, že tento syndrom dosahuje pandemických rozměrů a postihuje 1/4–1/3 populace vyspělých zemí. U pacientů s MS je relativní riziko kardiovaskulárních onemocnění 2–3krát vyšší, ale v závislosti na stupni progresu aterosklerózy a s tím spojeným poškozením cílových orgánů může být až 10krát vyšší. Pokud není diabetes ještě přítomen, je riziko diabetu 2. typu asi 5krát vyšší, jakmile se diabetes rozvine kardiovaskulární riziko dále stoupá.

Metabolický syndrom lze definovat jako soubor klinických, biochemických a humorálních odchylek, které zvyšují riziko kardiovaskulárních onemocnění – je nejzávažnějším aterogenním syndromem v naší populaci. Navzdory tomu se však kolem jeho definice i samotné existence od počátku vede živá diskuze. Nepokročili jsme příliš v objasnění genetických jevů určujících hranice, ve kterých k rozvoji onemocnění dochází. Zásadní roli při jeho vývoji hrají interakce mezi genetickými a environmentálními vlivy.

V patogenezi shlukování rizikových faktorů nazývaných MS zůstává ještě dosti nejasného, a to i pokud se týká možnosti, které další rizikové faktory mohou být v budoucnu do metabolického syndromu zahrnuty. Nepodařilo se prokázat, že existuje nějaká sjednocující primární patofyziologie – sjednocující centrální základní mechanismus při vývoji metabolického syndromu. Základní role, která se přisuzovala inzulinové rezistenci, nebyla prokázána, i když se nesporně při manifestaci jednotlivých součástí MS účastní, tak jako se na vývoji MS podílí kombinace dysregulace účinku inzulinu a genetické determinace. Velkým přínosem k objasnění patogenetického spojení mezi centrální obezitou – viscerální tukovou tkání – a metabolickým syndromem přináší závěry studií obezity, která se stává centrem pozornosti. Zbývá však

ještě mnoho k objasnění existence primární patofyziologie metabolického syndromu i k vypracování prahových hodnot rizikových faktorů, jež budou lépe odrážet velikost rizika vývoje metabolického syndromu – kardiovaskulárních onemocnění – diabetu 2. typu.

Skutečnost, že je obtížné kvantitativně definovat MS, však ještě nepopírá jeho existenci. Taktéž nevyhnutelné variace v chování jednotlivých komponent MS u různých jedinců nezneplatňují jeho existenci, pouze frustrují naši snahu o jeho kvantitativní kategorizaci, která by platila pro každého. Poučná historie MS odráží všechny tyto klady a rozpory a hodnotí jeho užitečnost i použitelnost v klinické praxi. Jsou uvedeny podstatné výhrady ADA a EASD k MS i pozitivní stanovisko ACE obhajující jeho existenci i klinický přínos. Podrobněji probrána zpráva WHO expertů z roku 2010, která uvádí některá omezení diagnostických kritérií MS. Navzdory všem výhradám jsou v práci expertů uvedeny důvody k podpoře používání MS: stanoví rámec pro výzkum zkoumající sjednocující patofyziologický základ pro seskupení rizikových faktorů; kvantifikuje rizika chronických onemocnění v populacích a usnadňuje mezinárodní srovnání; může řídit predikci relativního rizika i rozhodnutí pro klinickou péči a poskytuje snadno srozumitelné poselství pro veřejné zdraví, připomíná zdravotnickým profesionálům, že je třeba vyhodnotit související rizikové faktory, pokud je detekován jeden rizikový faktor.

Souhrnně lze říci, že MS je široce uznávaný koncept, který zaměřuje pozornost na důležité komplexní multifaktoriální zdravotní problémy. Důležité je, že z pohledu pacienta může metabolický syndrom pomoci pochopit koexistenci mnohonásobných rizikových kardiovaskulárních onemocnění a potřebu léčit je všechny. Může klinikovi pomáhat zdůraznit globální riziko, resp. pacientovi více ozřejmit toto riziko.

Jsou také zmíněny dílčí problémy týkající se MS, které je nutno doře-

šit ve spolupráci s diabetologií. Nelze ani plně sdílet stanovisko kritiků MS, pokud se týká léčebných aktivit, protože výzkumy posledních let napovídají, že jsou nadějí blízké budoucnosti možnosti simultánní terapeutické intervence na celé široké frontě metabolických abnormalit a kardiovaskulárních postižení, jak je tomu již v současnosti u diabetu 2. typu.

Tento koncept MS byl zahrnut do nové modifikované, harmonizované definice, na které se shodla řada mezinárodních organizací koncem roku 2009, a tato modifikovaná definice MS byla zásluhou Českého institutu metabolického syndromu v České republice v praxi přijata.

Literatura

1. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745–2749.
2. Mikan M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 238–242.
3. West KM. Substantial differences in the diagnostic criteria used by diabetic experts. *Diabetes* 1975; 24: 641–644.
4. Himsworth H. Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936; i: 127–130.
5. Kylin E. Studien über das Hypertonie – Hyperglykämie – Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923; 44: 105–127.
6. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947; 30: 339–340.
7. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20–34.
8. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J* 1985; 290: 1692–1694.
9. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514–1520.
10. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
11. Björntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992; 24: 465–468.
12. Sucharda P. Obezita a metabolický syndrom. Od syndromu inzulinové rezistence k „syndromu centrální obezity“? *Interní Med* 2008; 10: 165–166.
13. Galajda P, Mokáň M. Metabolický syndrom X – otázky pre nové milénium. *Diabetes a obezita* 2001; 1: 9–15.
14. Marks JB. Metabolic Syndrome: To Be or Not To Be? *Clin Diabetes* 2006; 24: 3–4.
15. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214–E223.
16. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010; 53: 600–605.
17. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237–1247.
18. Neel JV. Diabetes mellitus „a thrifty“ genotype rendered detrimental by „progress“? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353–362.
19. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 179–197.
20. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998; 95: 115–128.
21. Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child* 1994; 71: 288–290.
22. Sjögren M, Lyssenko V, Jonsson A et al. The search for putative unifying genetic factors for components of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2008; 51: 2242–2251.
23. Gale EA. The changing phenotype of the human species (affluent variety). *Diabetologia* 2004; 47: 1339–1342.
24. United Nations. The Millennium Development Goals report 2008. New York: United Nations 2008.
25. Pelikánová T, Vlasáková Z. Metabolický syndrom (syndrom inzulinové rezistence). In: Pelikánová T, Bartoš V (eds). *Praktická diabetologie*. 4. vyd. Praha: Maxdorf 2010; 101–114.
26. Zeman M, Žák A, Vecka M et al. Inzulínová rezistence, metabolický syndrom a kardiovaskulární onemocnění. *Čas Lék Čes* 2005; 144 (Suppl 1): 19–26.
27. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ et al. The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study. *J Intern Med* 2008; 264: 177–186.
28. Canoy D. Distribution of body fat and risk coronary heart disease in men and women. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 591–598.
29. Mendis S, Lindholm LH, Mancia G et al. World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction chart: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries. *J Hypertens* 2007; 25: 1578–1582.
30. Duška F. Inzulínová rezistence u kriticky nemocných: molekulární pozadí a metabolické důsledky. *DMEV* 2005; 8: 119–124.
31. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087–2094.
32. Úvod – metabolický syndrom a PPAR. In: Haluzík M, Svačina Š (eds). *Metabolický syndrom a nukleární receptory – PPAR*. Praha: Grada Publishing 2005: 11–12.
33. Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1684–1699.
34. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087–2094.
35. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–1428.
36. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-γ on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl 4A): 3J–9J.
37. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
38. Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289–2304.
39. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Edu-

- cation Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–2497.
40. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23: 469–480.
41. Borch-Johnsen K, Wareham N. The rise and fall of the metabolic syndrome. Diabetologia 2010; 53: 597–599.
42. Rybka J. Diskutované téma: syndrom inzulinové rezistence – metabolický syndrom. PL 2006; 86: 427–428.
43. Rybka J. Odborníci diskutují nad metabolickým syndromem. Medical Tribune 2006; 10.
44. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. Diabetologia 2005; 48: 1679–1683.
45. Reaven GM. The individual components of the metabolic syndrome: is there a *raison d'être*. J Am Coll Nutr 2007; 26: 191–195.
46. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. Clin Chem 2005; 51: 931–938.
47. Svačina Š. Existuje metabolický syndrom? Léč listy 2009; 4: 34.
48. Wilkin T. The metabolic syndrome, babies and bathwater. Diabetologia 2006; 49: 421–422.
49. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes Care 2005; 28: 1769–1778.
50. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. Lancet 2008; 371: 1927–1935.
51. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care 2004; 27: 2676–2681.
52. Qiao Q. DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. Diabetologia 2006; 49: 2837–2846.
53. Kohli P, Greenland P. Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease. JAMA 2006; 295: 819–821.
54. Sucharda P. Metabolický syndrom, jeho význam a používání. Medicína pro praxi 2010; 11 (Suppl 1): 3–7.
55. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. Proc Nutr Soc 2001; 60, 329–339.
56. Narayan KM. „Polypill“ for cardiovascular disease prevention. Clin Diabetes 2004; 22: 157–158.
57. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes Care 2005; 28: 1769–1778.
58. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. Lancet 2008; 371: 1927–1935.
59. Eddy DM, Schlessinger L, Heikes K. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: implications for clinical practice. Int J Obes 2008; 32 (Suppl 2): S5–S10.
60. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. Diabetes 2004; 53: 2087–2094.
61. Lee CM, Huxley RR, Woodward M et al. The metabolic syndrome identifies a heterogeneous group of metabolic component combinations in the Asia-Pacific region. Diabetes Res Clin Pract 2008; 81: 377–380.
62. Franco OH, Massaro JM, Civil J et al. Trajectories of entering the metabolic syndrome: the Framingham heart study. Circulation 2009; 120: 1943–1950.
63. Mancia G, Bombelli M, Corrao G et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. Hypertension 2007; 49: 40–47.
64. Stevens J, McClain JE, Truesdale KP. Selection of measures in epidemiologic studies of the consequences of obesity. Int J Obes 2008; 32 (Suppl 3): S60–S66.
65. Canoy D. Distribution of body fat and risk coronary heart disease in men and women. Curr Opin Cardiol 2008; 23: 591–598.
66. Després JP, Lemieux I, Bergeron J et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 1039–1049.
67. Ruberg FL, Chen Z, Hua N et al. The relationship of ectopic lipid accumulation to cardiac and vascular function in obesity and metabolic syndrome. Obesity 2010; 18: 1116–1121.
68. Karen I, Souček M, Bláha V et al. Metabolický syndrom – diagnostika a léčba. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2010. Praha: Společnost všeobecného lékařství 2010.
69. Sucharda P. Metabolický syndrom, jeho diagnostika a možnosti léčby. Medicína pro praxi 2010; 7: 111–114.
70. Ford ES, Abbasi F, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and the metabolic syndrome with alternative definitions of impaired fasting glucose. Atherosclerosis 2005; 181: 143–148.
71. Reaven GM. Is diagnosing metabolic syndrome a uniquely simple way to predict incident type 2 diabetes mellitus? CMAJ 2009; 180: 601–602.
72. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. Diabetes Care 2009; 32 (Suppl 1): S13–S61.
73. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA et al. American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care 2007; 30: 753–759.
74. Rybka J. Prediabetes – 2009. Vnitř Lék 2009; 55: 819–826.
75. Ridker PM, Libby P. 36 Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: Braunwald (ed). Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: Elsevier 2005: 939–958.
76. Qiao Q. DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. Diabetologia 2006; 49: 2837–2846.

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.
www.bnzlin.cz
e-mail: rybka@bnzlin.cz

Doručeno do redakce: 8. 6. 2010