

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Gerontologie



**MUDr. Magdalena Lejsková**

**Vliv menopauzy na rizikové faktory aterosklerózy**

**The influence of menopause on risk factors for atherosclerosis**

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

Praha, 2010

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje. Souhlasně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována v Ústavu vědeckých informací 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde užívána ke studijním účelům. Za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním depozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>). Práce je zpřístupněna pouze v rámci Univerzity Karlovy v Praze.

Souhlasím      ~~Nesouhlasím\*~~

V Praze, 19.02.2010

MUDr. Magdalena LEJSKOVÁ

Podpis

\* Nehodící se škrtněte

## Identifikační záznam:

LEJSKOVÁ, Magdalena. *Vliv menopauzy na rizikové faktory aterosklerózy.*[*The influence of menopause on risk factors for atherosclerosis*] Praha, 2010. 114 s. 1x příl. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta. Vedoucí práce Alušík, Štefan, Doc., MUDr., CSc., přednosta I.interní kliniky IPVZ, FTN.

## ABSTRAKT

**Úvod:** Kardiovaskulární riziko žen je nízké v reprodukčním věku, ale rychle stoupá po menopause. Je známo, že při výpadku sekrece ovariálních estrogenů stoupá cholesterolemie, a řada studií prokázala rostoucí výskyt metabolického syndromu (MS) po menopause. Přesto pro většinu komponent MS podobně jednoznačné důkazy scházejí a ani nebyl zjištěn růst inzulinové rezistence vlivem menopauzy. Cílem naší práce bylo sledovat vliv menopauzy na vybrané kardiovaskulární rizikové faktory českých žen. **Metodika:** Byl získán náhodný 5% vzorek 909 žen z Prahy 4 ve věku 45-55 let. Byly provedeny odběry krve nalačno, zaznamenána podrobně anamnéza, byla provedena antropometrická vyšetření a ultrazvukové vyšetření arterií. **Výsledky:** Postmenopauzální stav, nikoliv věk, byl v mnohorozměrné regresní analýze jediným prediktorem kombinovaných ukazatelů - MS podle definice NCEP-ATPIII ( $p = 0,03$ ) i aterogenních lipidových indexů (celkový cholesterol/HDL-C  $p = 0,002$ ; LDL-C/HDL-C  $p = 0,004$ ; apolipoprotein B/apolipoprotein A-I  $p = 0,004$ ). Věk byl nejsilnějším prediktorem jednotlivých faktorů MS, s menopauzálním stavem byl asociován jen obvod pasu ( $p = 0,03$ ), ale u všech faktorů byl po menopause vyšší kumulovaný výskyt. Nestoupal index inzulinové rezistence, HOMA-IR, a teprve podrobnější hodnocení po decilech ukázalo, že po menopause jsou nízké (podmediánové) hodnoty HOMA-IR ve stejných hranicích decilů, a zvýšeny jsou jen vysoké (nadmediánové) hodnoty HOMA-IR, které korelovaly s růstem výskytu MS i s růstem kumulovaného výskytu faktorů MS. **Závěr:** Postmenopauzální ženy mají zvýšené kumulované ukazatele kardiovaskulárního rizika: aterogenní lipidové indexy i MS. Kumulací faktorů MS a jeho manifestací jsou ohroženy ženy, které mají některý z projevů MS již před menopauzou. Tyto ženy by měly být edukovány o významu vhodné životosprávy pro prevenci kardiovaskulárních chorob.

## KLÍČOVÁ SLOVA

menopauza, kardiovaskulární riziko, metabolický syndrom, inzulinová rezistence, obvod pasu, hypertriglyceridemický pas, dyslipidemie, krevní tlak, lipidové indexy.

## ABSTRACT

**Introduction:** While low in women of childbearing age, cardiovascular risk rises quickly after menopause. It is a well known fact that cholesterolemia increases in the absence of ovarian estrogen secretion, and a number of studies have demonstrated an increasing incidence of metabolic syndrome (MS) following menopause. Despite this, conclusive evidence for most of the MS components is unavailable, and an increase in insulin resistance due to menopause has likewise not been documented. The aim of our study was to determine the effect of menopause on selected cardiovascular risk factors in Czech women. **Methods:** A total of 909 women, as a random 5% sample of female residents of Prague 4 aged 45-55 years, were enrolled. Fasting blood samples were obtained, a thorough history was taken, necessary anthropometric measurements and ultrasound examinations of arteries were performed. **Results:** In multivariate regression analysis, postmenopausal status, not age, was the only predictor of combined markers, i.e., MS as defined by NCEP-ATPIII ( $p = 0.03$ ) and atherogenic lipid indexes (total cholesterol/HDL-C,  $p = 0.002$ ; LDL-C/HDL-C,  $p = 0.004$ ; apolipoprotein B/apolipoprotein A-I,  $p = 0.004$ ). While age was the strongest predictor of individual components of MS, menopausal status was only associated with waist circumference ( $p = 0.03$ ); however, a higher rate of clustering of all MS components after menopause was noted. The index of insulin resistance (HOMA-IR) was not increased, and it took a more detailed analysis, decile-by-decile, to reveal low (below median) HOMA-IR values after menopause within the same decile limits while increased are only high (above median) HOMA-IR levels correlating with increasing incidence of MS as well as increasing rates of clustering of MS components. **Conclusion:** Postmenopausal women show increased rates of clustering of cardiovascular risk markers, i.e., atherogenic lipid indices and MS. Those at risk for clustering of components of MS and its manifestations are women with some of the MS manifestations already prior to menopause. These women should be educated about the importance of appropriate lifestyle in preventing the development of cardiovascular disease.

## KEY WORDS

menopause, cardiovascular risk, metabolic syndrome, insulin resistance, waist circumference, dyslipidemia, blood pressure, lipid indices.

## OBSAH

1. Úvod.....	9
2. Hypotézy a cíle práce.....	16
3. Materiál a metodika.....	17
2.1. Výběr žen do epidemiologické studie.....	17
2.2. Sběr dat, protokol studie.....	18
2.3. Výpočty některých proměnných.....	25
2.3. Definice metabolického syndromu.....	26
2.4. Hypertriglyceridemický pas - jednoduchý ukazatel kardiovaskulárního rizika.....	33
2.5. Izolované (non-MS) a kumulované (at-MS) faktory metabolického syndromu.....	43
2.7. Odvozené lipidové parametry.....	44
2.8. Uspořádání studií.....	49
2.9. Statistické metody.....	53
4. Výsledky podle jednotlivých okruhů, s diskusí k tématu.....	54
4.1. Charakteristika souboru.....	54
4.2. OKRUH 1: Kumulace faktorů metabolického syndromu při porovnání žen reprodukčních a přirozeně postmenopauzálních.....	60
4.2.1. Změny indexu HOMA-IR mezi reprodukčními a postmenopauzálními ženami (výsledky).....	61
4.2.2. Výskyt metabolického syndromu stoupá jen u žen s vysokým HOMA-IR (výsledky).....	63
4.2.3. Změny izolovaného a kumulovaného výskytu faktorů MS vysvětlují akceleraci MS v menopauze (výsledky).....	65
4.2.4. Menopauzální stav a kumulace jednotlivých faktorů metabolického syndromu (výsledky).....	67
4.2.5. Růst kumulace faktorů metabolického syndromu je asociován se zvýšením HOMA-IR při analýze podle změn v kvartilech HOMA-IR (výsledky).....	70
4.2.6. Lineární závislost přírůstku kumulace faktorů na přírůstku HOMA-IR (výsledky).....	72
4.2.7. Menopauza a změny inzulinové rezistence (diskuse).....	74
4.2.8. Zdvojnásobení výskytu metabolického syndromu bez růstu HOMA-IR v populaci (diskuse).....	75
4.2.9. Růst kumulace faktorů metabolického syndromu v podskupinách je úměrný zvýšení HOMA-IR (diskuse).....	75
4.3. OKRUH 2: Regresní analýza - kumulace kardiovaskulárních rizik během menopauzy.....	77
4.3.1. Regresní analýza - vlivy věku a menopauzy (výsledky).....	77
4.3.2. Kumulace KV rizik během menopauzy (diskuse).....	80
4.3.3. Asociace MS s věkem a menopauzou podle různých definic MS se může lišit (diskuse).....	82
4.4. OKRUH 3: Metabolický syndrom a kritérium hypertriglyceridemického pasu v predikci preklinických markerů aterosklerózy u žen kolem menopauzy.....	84

4.4.1. Predikce aterosklerotických plátů a HOMA-IR různými definicemi metabolického syndromu (výsledky) .....	84
4.4.2. Predikce preklinických známek aterosklerózy karotických tepen; asociace se liší podle závažnosti nálezu i podle lokalizace (výsledky a diskuse).....	87
5. Souhrnná diskuse.....	90
5.1. Změny obvodu pasu .....	90
5.2. Vliv hypolipidemické léčby a léčby hypertenze .....	91
5.3. Ženy s hormonální léčbou .....	91
5.4. Ženy po bilaterální ovariectomii .....	92
5.5. Predikce KV rizika definicemi MS a hypertriglyceridemickým pasem .....	93
5.6. Predikce KV rizika definicemi MS a kuřáctvím .....	94
5.7. Klinické interpretace .....	95
5.5. Souhrnná charakteristika významu studie .....	97
6. Závěry.....	98

## SEZNAM TABULEK:

Tabulka 1 Nejužívanější mezinárodní definice metabolického syndromu .....	28
Tabulka 2 Doporučení IDF pro prahové hodnoty abdominální obezity při diagnostice metabolického syndromu .....	30
Tabulka 3 Metabolický syndrom (MS) podle definice IDF <sup>66</sup> a NCEP-ATPIII <sup>63, 64</sup> .....	32
Tabulka 4 Různé definice hypertriglyceridemického pasu .....	33
Tabulka 5 Etnické rozdíly v rozměrech pasu, považované za hranice pro kardiovaskulární riziko.....	42
Tabulka 6 Kategorie rizika a příslušné cílové hladiny pro nejčastěji užívané lipidové indexy., , .....	46
Tabulka 7 Základní charakteristika souboru - rozdělení žen podle doby od poslední menstruace.....	55
Tabulka 8 Charakteristika souboru: skupiny podle iatrogenní a přirozené menopauzy .....	58
Tabulka 9 Změny HOMA-IR při přechodu do menopauzy podle decilů .....	62
Tabulka 10 Kumulované projevy metabolického syndromu postmenopauzálně akcelerují při vysokém HOMA-IR na úkor izolovaných projevů .....	65
Tabulka 11 Kumulace jednotlivých komponent metabolického syndromu.....	68
Tabulka 12 Asociace markerů aterosklerózy s věkem, menopauzálním stavem, chirurgickou a hormonální léčbou .....	79

**SEZNAM OBRÁZKŮ:**

Obrázek 1 Dotazník vyplňovaný ve studii perimenopauzálních žen .....	20
Obrázek 2 Procenta mužů s aterogenní metabolickou triádou .....	36
Obrázek 3 Souvislost kritérií hypertriglyceridemického pasu (decily) s „metabolickou triádou“ .....	37
Obrázek 4 Vztah triglyceridemie k velikosti lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B (apoB): Vznik malých denzních LDL. ....	39
Obrázek 5 Vztahy komponent hypertriglyceridemického pasu k apolipoproteinu B .....	40
Obrázek 6 Uspořádání studie – vyčlenění skupin podle iatrogení a přirozené menopauzy... ..	51
Obrázek 7 Kritéria pro hodnocení fáze menopauzy Stages Reproductive Aging Workshop (STRAW), původní verze .....	52
Obrázek 8 Uspořádání studie s podrobnostmi.....	57
Obrázek 9 Změny v HOMA-IR při přechodu do menopauzy, podle decilů (podle) .....	62
Obrázek 10 Výskyt metabolického syndromu stoupá signifikantně jen u postmenopauzálních žen s vyššími, nadmediánovými hodnotami indexu inzulinové rezistence HOMA-IR .....	64
Obrázek 11 Kumulace projevů metabolického syndromu ve vyšších hodnotách HOMA-IR. ....	66
Obrázek 12 Kumulace jednotlivých komponent metabolického syndromu během menopauzy .....	69
Obrázek 13 Poměr kumulovaných a izolovaných faktorů po menopauze roste jen ve 3. a 4. kvartilu HOMA-IR .....	71
Obrázek 14 Lineární závislost přírůstku kumulace faktorů na přírůstku HOMA-IR (podle <sup>146</sup> ) .....	73
Obrázek 15 Kumulace faktorů metabolického syndromu během menopauzy.....	81
Obrázek 16 Predikce aterosklerotických plátů a HOMA-IR u perimenopauzálních žen různými definicemi metabolického syndromu .....	86



# 1. Úvod

Je známo, že kardiovaskulární riziko žen je v reprodukčním věku nízké ve srovnání s muži stejného stáří. Po menopauze kardiovaskulární riziko a výskyt kardiovaskulárních chorob u žen rychle stoupají a celkově ve vyspělých zemích umírá na kardiovaskulární choroby více žen než mužů.<sup>i, ii, iii</sup> Tento fakt byl v minulém století přičítán hypercholesterolemii při ovariálním stárnutí s výpadkem sekrece ovariálních hormonů, především estrogenů.

Stoupající prevalence (tj. celkový výskyt případů) ischemické choroby srdeční u žen přecházejících ze středního věku do věku seniorského je zahájena u žen po menopauze, kdy začíná stoupat incidence (tj. výskyt nových případů). Ve srovnání s reprodukčními ženami přitom stoupá nejen výskyt ischemické choroby srdeční, ale i výskyt periferních forem aterosklerózy, v 90. letech někdy označovaných jako koronární syndrom X, které jsou typické spíše pro rizika ze skupiny metabolického syndromu než pro typickou hypercholesterolemickou dyslipidemií.<sup>iv, v</sup> Existují důkazy, že i ve fertilním věku ženy je výskyt metabolického syndromu asociován s nefatálním infarktem myokardu.<sup>vi</sup>

Menopauza sama je za fyziologických okolností časově poměrně těsně vázána na úzké časové rozmezí kolem 50. roku věku ženy a menopauzální přechod probíhá několik let. Při posuzování změn markerů aterosklerózy v období fyziologického menopauzálního přechodu je proto obtížné odlišit vliv stárnutí v čase od stárnutí ovariálního, tj. od nástupu menopauzy. Tento fakt je řadu let diskutován,<sup>vii</sup> a i když je nyní dostatek důkazů, že ve výskytu kardiovaskulárních chorob u žen je období menopauzy jasným mezníkem zhoršení, zůstává stále nerozřešena otázka, jaký vliv má menopauza na jednotlivé markery kardiovaskulárního rizika. Kromě nepochybného zvýšení hladin aterogenního cholesterolu, a sklonu k růstu

viscerální resp. abdominální obezity, nejsou výsledky četných studií, včetně longitudinálních, sledujících různé dílčí markery aterogenního rizika jednoznačné natolik, aby se dalo jasně stanovit, zda je jejich zhoršování důsledkem jen stárnutí (tj. stárnutí v čase) nebo i menopauzy a s ní spojených změn endogenní sekrece hormonů (tj. stárnutí ovariálního), popřípadě obou jevů.<sup>viii</sup> K obtížnostem v posouzení těchto příčin přispívá i to, že výzkumníci nedávno připustili i možnost, že načasování menopauzy samotné může být ovlivněno mírou kardiovaskulárního rizika.<sup>ix</sup>

Abdominální obezita měřená obvodem pasu je jedním z pěti faktorů definujících metabolický syndrom (MS) a právě pro růst abdominální resp. viscerální obezity během menopauzy existuje ve výsledcích studií relativní shoda. Je známo, že účinek androgenů přispívá k redistribuci tukové tkáně ve prospěch abdominální obezity a v období kolem menopauzy může podle posledních studií vést ke zvýšení kardiovaskulárního rizika i relativní vzestup androgenních vlivů.<sup>x, xi</sup> Nová prospektivní studie prokázala, že s menopauzálním růstem obvodu pasu je asociováno zvýšení aterogenních zánětlivých markerů a adipokinů.<sup>xii</sup> Bylo také zjištěno, že endogenní pohlavní hormony mohou u mužů a žen odlišně ovlivňovat sacharidový metabolismus a riziko rozvoje diabetu 2. typu.<sup>xiii, xiv</sup> Výzkumy z posledních let potvrdily rizikovost abdominálního viscerálního tuku, ale protektivitu tuku stehenního (midthigh) pro metabolické parametry u postmenopauzálních žen.<sup>xv, xvi</sup> V longitudinálních studiích je urychlení progresu těchto klíčových nepříznivých metabolických změn, obvodu pasu<sup>xvii</sup> a výskytu metabolického syndromu<sup>xi</sup>, vázáno na menopauzální přechod a po vstupu do postmenopauzy se zpomaluje.

Většina studií se shoduje na zmíněném rostoucím výskytu metabolického syndromu během menopauzy,<sup>xviii, xix</sup> nepodařilo se však prokázat, že během menopauzy stoupá i inzulinová rezistence, která je s výskytem metabolického syndromu těsně asociována a v původní Reavenově definici metabolického syndromu byla dokonce považována za centrální

poruchu tohoto syndromu.<sup>xx, xxi, xxii, xxiii</sup> Osmiletá prospektivní studie z 90. let, která potvrdila existenci metabolického syndromu, také ukázala, že růst inzulínové rezistence **předchází** rozvoji řady metabolických abnormalit, které jsou s tímto syndromem spojovány.<sup>xxiv</sup> Tento rozpor nebyl dosud uspokojivě vysvětlen. Průřezové a longitudinální studie zkoumaly tuto otázku s různými výsledky: některé studie popsaly asociaci menopauzy se zvýšením inzulinemie,<sup>xxv, xxvi</sup> lačné glykemie,<sup>xxvii, xxviii</sup> s nárůstem inzulínové rezistence,<sup>xxix</sup> ale řada jiných nenalezla signifikantní změny.<sup>xxi, xxx</sup> Recentní studie, jejíž výsledky jsou podrobněji popsány níže, dokonce našla na rozsáhlém souboru nevýznamné **snížení** indexu inzulínové rezistence HOMA-IR v menopauze.<sup>xxxi</sup> Jiná studie neobézních žen mezi 20-78 lety ukázala, že k poklesu inzulínové senzitivity docházelo až u žen starších 60 let, které měly zvýšené množství viscerálního tuku v míře podobné hladinám u mužů.<sup>xxxii</sup>

Podobně neprůkazné je i zhoršení dalších základních projevů metabolického syndromu. Nepodařilo se dosud jednoznačně prokázat, že během menopauzy stoupají (po odečtení vlivu věku) tyto faktory metabolického syndromu: krevní tlak (TK)<sup>xxxiii, xxxiv, xxxv</sup> lačná glykemie,<sup>xxxvi</sup> hladina triglyceridů (TG).<sup>viii, xxxvii, xxxviii, xxxix</sup> Z tohoto hlediska velmi zajímavé jsou výsledky rozsáhlé epidemiologické studie (do části sledující vliv menopauzy bylo zařazeno více než 4 tisíce žen), která nenalezla zvýšení ani jednoho z těchto faktorů.<sup>xxx</sup> Jednalo se o venkovskou populaci s poměrně nízkým body mass indexem (BMI) a na evropské poměry vyšší mírou přirozené pracovní fyzické aktivity v zemědělství. Na této populaci bylo během menopauzy nalezeno mírné snížení BMI (z 22,5 na 22,0) i tělesné hmotnosti, ale současně zvýšení abdominálního procenta tuku ( $p < 0.02$ ). Překvapivé bylo, že přes velký rozsah souboru **nedosáhly** signifikance změny v obvodu pasu, poměru pas/boky, glykémii, inzulinemii, ve sledovaném indexu inzulínové rezistence (HOMA-IR), diastolickém krevním tlaku (DTK), ani změny v tělesném procentu tuku a v kvantitativním množství celkového a abdominálního tuku. Byl nalezen mírný vzestup systolického krevního tlaku

(STK). Významně stouply tyto sledované lipidové parametry: celkový i LDL cholesterol, TGC, ale i HDL-C. Po adjustaci nejen na věk jako výše uvedené výsledky, ale i na věk menarche a fyzickou aktivitu nedosáhla ani hraniční signifikance ani asociace metabolického syndromu s menopauzou. Přitom ve studiích sledujících populace vyspělých zemí je po menopauze nalézán přibližně dvojnásobný výskyt metabolického syndromu než u žen před menopauzou.

Důkazy zhoršení aterogenního potenciálu menopauzou nepřinesly ani výsledky studií sledujících vliv menopauzy na hladinu HDL-C (High Density Lipoprotein Cholesterol), který je z hlediska aterogeneze ochranným faktorem, tj. jeho pokles přináší zvýšení kardiovaskulárního rizika. Podobný - ochranný vztah ke kardiovaskulárnímu riziku - je i u apolipoproteinu A-I (apo A-I). V převážné většině menších a průřezových studiích nebyly změny HDL-C významné, resp. nepodařilo se prokázat změny směřující ke zvýšení aterogenity tohoto markeru, tj. k jeho snížení. Ve dvou rozsáhlých studiích z poslední doby bylo dokonce prokázáno zvýšení tohoto markeru, tj. výsledky, které by ukazovaly na snížení kardiovaskulárního rizika spojeného s tímto markerem. Kromě právě citované studie na asijské venkovské populaci,<sup>xxxii</sup> našla zvýšení HDL-C i rozsáhlá multietnická longitudinální studie SWAN (Study of Women's Health Across the Nation)<sup>viii</sup> zkoumající heterogenní populaci perimenopauzálních žen – zde zvýšení HDL-C bylo lépe vysvětleno modelem s menopauzou než modelem se stárnutím, ale největší zvýšení HDL-C a apo A-I se objevilo **před** ročním intervalem kolem poslední menstruační periody. Poslední menstruační perioda byla v této studii pečlivě prospektivně charakterizována. Další rizikové faktory se zde měnily **lineárně v souvislosti se stárnutím** (věkem): **stoupaly** triglyceridy, lipoprotein(a), inzulin, faktor VIIc a systolický krevní tlak; **nezměnil se** diastolický krevní tlak, fibrinogen, hs-CRP (C reaktivní protein stanovený vysoce senzitivní metodou), ale poněkud neočekávaně došlo v souvislosti s chronologickým stárnutím **k poklesu** u glykemie a PAI-1 (Plasminogen

Activator Inhibitor). Přes velký rozsah souboru (více než 3 300 žen) a pečlivé uspořádání této longitudinální studie se nepodařilo nalézt heterogenitu podle etnických skupin. Celkově tato rozsáhlá longitudinální studie, dosud nejpodrobnější ze všech provedených, přinesla více otázek než odpovědí. V článku komentujícím výsledky je zmiňován rozpor mezi změnami triglyceridů - stouply způsobem, který odpovídal stárnutí věkovému, a změnami hladin HDL-C, které proti očekávání stoupaly ve vztahu k menopauze.<sup>xi</sup> V metabolismu lipoproteinů je však obvyklé, že růst hladin triglyceridů je doprovázen poklesem hladin HDL-C, a tento vztah je i patofyziologicky odůvodněn. Ukazuje se tak, že změny, kterými prochází lipidový a sacharidový metabolismus v menopauze jsou složitější, než bylo dosud předpokládáno.

Řadu desetiletí je zkoumána možnost, zda by hormonální substituční terapie (HRT) nemohla pomoci celkově zlepšit zdravotní stav žen, které do menopauzy vstupují, nebo ji již prodělaly a vyrovnávají se s jejími metabolickými vlivy. Je třeba připomenout, že v této souvislosti není sledováno jen kardiovaskulární riziko, ale řada dalších vlivů, z nichž nejčastěji je sledováno riziko osteoporózy při poklesu estrogenů a riziko některých nádorových chorob, zejména karcinomu prsu, stoupající naopak při substituci estrogenů. Ovariální hormony mohou mít ochranný vliv na kardiovaskulární systém a původní observační studie vzbudily naděje na kardiovaskulární prospěch z kombinované substituční léčby, jejíž prospěch byl vysvětlován poklesem hladin cholesterolu na substituci estrogeny s tím, že ev. mírnému zvýšení triglyceridů na této léčbě bylo zabráněno přidáním progesteronu. Avšak tyto naděje nebyly potvrzeny výsledkem cílených randomizovaných studií HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)<sup>xli, xlii</sup> a WHI (Women's Health Initiative).<sup>xliii</sup> Zejména výsledky druhé studie, jejíž jedna větev se substitucí musela být předčasně ukončena po 5 letech, ukázala, že pro kardiovaskulární prospěch z hormonální substituce má pravděpodobně velký význam správné načasování, resp. včasné zahájení HRT již v průběhu menopauzy. Výsledky jsou tak v souladu se závěry ze studie HERS,<sup>xliv</sup> která

ukázala, že HRT zahájená v rámci sekundární prevence u postmenopauzálních žen je kontraproduktivní. Těmto klinickým závěrům odpovídají i výsledky základního výzkumu a studií na zvířatech: s časovým odstupem od menopauzy klesá ochranný vliv substitučních estrogenů, ale nepříznivé vlivy substituce na koagulaci zůstávají nezměněny. U časně postmenopauzálních žen tak mohou převažovat kardioprotektivní vlivy HRT, zatímco u žen starších, které již prošly delším obdobím postmenopauzy, může převážit škodlivý efekt prokoagulační a destabilizace aterosklerotických plátů nad vasoprotektivním vlivem.<sup>xlv</sup> V posledních letech se proto zdůrazňoval příznivý vliv včasné zahájené HRT na kvalitu života žen ve středním věku,<sup>xlvi</sup> existují však i studie, jejichž výsledky tyto závěry nepodporují.<sup>xlvii</sup> Podle řady studií jsou kardiovaskulární nežádoucí účinky cyklicky podávané substituce nižší než při kontinuálním podávání.<sup>xlviii</sup> Ještě významnější však může být vliv způsobu, jakým je substituce podávána: z kardiovaskulárního hlediska se jako nejvýhodnější jeví podání dermální a vaginální.<sup>xlix</sup> Vliv HRT na faktory metabolického syndromu je podle metaanalýzy studií příznivý.<sup>1</sup>

Je známo, že přítomnost MS zvyšuje riziko kardiovaskulárních chorob v průměru dva- až třikrát.<sup>li</sup> Existuje několik mezinárodních definic MS a není jasné, zda se liší prediktivní schopnost těchto definic pro přítomnost preklinických markerů aterosklerózy u žen ve věku kolem menopauzy. V poslední dekádě se objevil i jednodušší ukazatel kardiovaskulárního rizika, tzv. Hypertriglyceridemický pas (Hypertriglyceridemic waist),<sup>lii, liii</sup> který zahrnuje jen hypertriglyceridemii a obvod pasu, tj. právě ty dvě komponenty z metabolického syndromu, které procházejí během menopauzy nejnepříznivějšími změnami. Z tohoto hlediska bylo zajímavé porovnat tento ukazatel s komplexními definicemi metabolického syndromu. Pro screening žen se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem je velmi potřebný výběr definice MS, která v tomto období nejlépe predikuje přítomnost počínajících aterosklerotických změn.

Současné znalosti o vlivu menopauzy na kardiovaskulární riziko tedy potvrzují, že menopauza přináší zvýšení kardiovaskulárního rizika, ale zároveň zde zůstává řada nejasností a ukazuje se tak, že vztah menopauzy a kardiovaskulárních rizik je podstatně složitější, než se jevil ve druhé polovině minulého století.

Cílem naší epidemiologické studie bylo přispět k objasnění některých rozporů - především těch, které se týkají výskytu rizik z clusteru metabolického syndromu. Snažili jsme se zhodnotit změny i v běžných lipidových ukazatelích kardiovaskulárního rizika a sledované změny všech sledovaných parametrů během menopauzy souhrnně posoudit.

## **2. Hypotézy a cíle práce**

Cílem naší práce bylo zjistit v souboru žen ve věku 45-55 let z epidemiologické studie prováděné v Praze 4:

- jaká běžná kardiovaskulární rizika stoupají u žen během menopauzy, zda a jak se liší výsledky žen, jejichž menopauza je ovlivněna chirurgicky nebo hormonálně;
- zda stoupá výskyt metabolického syndromu, jeho složek a inzulinové rezistence;
- do jaké míry jsou v této skupině žen preklinické markery aterosklerózy predikovány kritérii definujícími metabolický syndrom.



### **3. Materiál a metodika**

#### **2.1. Výběr žen do epidemiologické studie**

V letech 2003-2005 probíhala v Praze 4 populační studie, pro níž byl z 29 440 žen ve věku 45-54 let vybrán 5% náhodný populační vzorek žen. Výběr probíhal podle seznamu žen trvale hlášených na Praze 4, ve spolupráci se všeobecnou zdravotní pojišťovnou ČR, podle seznamu všech pojištěných osob. Vzhledem k povinnosti základního zdravotního pojištění je seznam pojištěnců současně kontinuálně aktualizovaným registrem občanů. Náhodně vybrané ženy byly písemně vyzvány k návštěvě specializované kliniky Prahy 4, v níž studie probíhala. Protokol studie byl schválen etickou komisí a ode všech účastnic byl získán informovaný souhlas. Celkově se k vyšetření dostavilo 909 žen (64% response).

Ke zkoumání stanovených cílů byl vybrán tento 5% reprezentativní náhodný vzorek populace s desetiletým věkovým rozmezím 45-54 roků cíleně: Střed věkového rozmezí odpovídal průměrnému stáří ženy v perimenopauze, jejíž průměrná délka je necelé 4 roky.<sup>liv</sup> Šíře intervalu byla zvolena tak, aby zahrnovala kromě žen v perimenopauze i dostatečně velké a přibližně stejné podíly žen dosud reprodukčních a žen již postmenopauzálních. Omezení věkového intervalu na 10 let zároveň umožnilo, aby se rozdíl věkových průměrů mezi reprodukční a postmenopauzální skupinou omezil na míru vhodnou pro stanovení cílů studie – porovnání žen těsně před menopauzou se ženami těsně po menopauze.

## 2.2. Sběr dat, protokol studie

Ve zvacím dopise byly ženy informovány o všech nezbytnostech souvisejících s vyšetřením: dostavily se na odběr krevních vzorků po celonočním lačnění a při příchodu proběhl ještě kontrolní dotaz, zda vyšetření probíhá nalačno. Byly též předem upozorněny na to, že budou zaznamenávány podrobně všechny anamnestické údaje včetně aktuální farmakoterapie.

Po příchodu žen na kliniku byly odebrány krevní vzorky po celonočním lačnění. Běžným způsobem byly změřeny základní antropometrické parametry, výška, obvod pasu a boků s přesností na 0,5 cm a hmotnost s přesností na 0,5 kg podle protokolu WHO MONICA (MONItoring trends and determinants in CARdiovascular disease).<sup>lv, lvi</sup> Ze získaných hodnot byl běžným způsobem vypočítán poměr pas/boky (WHR) a body mass index (BMI;  $\text{kg/m}^2$ , tělesná hmotnost dělená druhou mocninou tělesné výšky).

Lékař vyplnil s každou účastnicí podrobný dotazník týkající se nejen běžné osobní anamnézy, ale především podrobné anamnézy kardiovaskulárních chorob a jejich rizikových faktorů, zejména údajů o zjištění a léčbě hypertenze, hyperlipidemie a diabetu. (Obrázek 1 Dotazník vyplňovaný ve studii perimenopauzálních žen) K těmto chorobám byly sledovány rovněž podrobné údaje týkající se rodinné anamnézy. Dále byla zaznamenána veškerá aktuálně předepisovaná léčba, včetně dávkování a trvání této léčby. V podrobné gynekologické anamnéze byly dotazovány především podrobnosti týkající se menstruačního cyklu, gynekologických operací a gynekologické hormonální léčby včetně antikoncepce. Pečlivě bylo zaznamenáno datum posledního menstruačního krvácení; ženy byly předem ve zvacím dopise vyzvány, aby se na tento dotaz připravily. Byla zaznamenána anamnéza škodlivých návyků. Kuřácký status byl definován na základě vlastního sdělení vyšetřených a podle WHO definice byly za kuřačky považovány ženy, které vykouřily minimálně 1 cigaretu

denně; v připraveném dotazníku byla spotřeba cigaret i alkoholu kvantifikována a sledována i časově.

Krevní tlak systolický a diastolický (SBP, DBP) byl měřen vsedě na pravé paži v úrovni srdce po nejméně půlhodinovém pobytu na ambulanci. Měření bylo prováděno standardním způsobem pomocí standardního rtuťového tonometru, systolický a diastolický tlak byl zaznamenán s přesností na 2 mmHg. Byla rovněž stanovena srdeční frekvence. U každé z měřených veličin byly zaznamenány tři po sobě jdoucí naměřené hodnoty a pro analýzy byl užit průměr druhé a třetí hodnoty.

Celkový plasmatický cholesterol a triglyceridy byly měřeny automaticky enzymatickou metodou. High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) byl stanoven stejnou metodou v kitech po precipitaci sérových lipoproteinů v přítomnosti fosforečnanu sodného a chloridu hořečnatého. Folikulostimulující hormon (FSH) byl měřen pomocí IRMA kitů (Immunotech, Prague, Czech Republic). Apolipoproteiny B a A-I byly stanoveny imunoturbidimetricky (kity Orion Diagnostica, Finsko).

Po odebrání krevních vzorků, změření antropometrických parametrů, krevního tlaku byl se všemi ženami ve studii vyplněn lékařem podrobný dotazník na anamnézu (Obrázek 1 Dotazník vyplňovaný ve studii perimenopauzálních žen). Pečlivě byly zaznamenány nejen údaje o základní rodinné a osobní anamnéze, ale i podrobná farmakologická a gynekologická anamnéza.

**Obrázek 1** Dotazník vyplňovaný ve studii perimenopauzálních žen

**DOTAZNÍK**

- 1 POŘADOVÉ ČÍSLO \_\_\_\_\_ 2 RODNÉ ČÍSLO \_ \_ \_ \_ \_ / \_ \_ \_ \_
- 3 ČÍSLO ZDRAV. POJIŠŤOVNY \_\_\_\_\_
- 4 PŘÍJMENÍ, JMÉNO \_\_\_\_\_
- 5 SOUČASNÁ ADRESA \_\_\_\_\_
- 6 TELEFON \_\_\_\_\_ 7 PSČ \_ \_ \_ \_ \_
- 8 JMÉNO, ADRESA (TELEFON) OŠETŘUJÍCÍHO LÉKAŘE \_\_\_\_\_
- 9 DATUM A HOD. VYŠETŘENÍ \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_\_\_\_\_
- 10 RODINNÝ STAV:
1. svobodná
  2. vdaná, družka
  3. rozvedená
  4. vdova
- 11 NEJVYŠŠÍ DOSAŽENÉ VZDĚLÁNÍ:
1. vysoká škola
  2. nástavba po střední škole
  3. střední škola s maturitou
  4. základní škola (i nedokončená)
  5. vyučení bez maturity
  6. vyučení s maturitou
  9. neznámo
- 12 KOLIK LET JSTE STRÁVILA VE ŠKOLE \_\_\_\_\_

13 – 156 RODINNÁ ANAMNÉZA

RODINNÁ ANAMNÉZA	O	M	B1	B2	B3	B4	S1	S2	S3	S4	Sy1	Sy2	Sy3	D1	D2	D3
13 žije																
29 zemřel																
45 HT																
61 DM																
77 fatální IM																
93 nefatální IM																
109 fatální CMP																
125 nefatální CMP																
141 jiné fatální KVO																

(V případě pozitivního údaje věkově nespecifikovaného užíjte kód 99)

## OSOBNÍ ANAMNEZA

157 ICHS:

1. Jistá angina pectoris
2. Možná angina pectoris
3. Jistý infarkt myokardu
4. Možný infarkt myokardu
5. Revaskularizační výkony na myokardu (PTCA; CABG)

158 VĚK PRVNÍ MANIFESTACE ICHS: \_\_\_\_\_

159 JINÁ KVO:

1. Jisté klaudikace
2. Možné klaudikace
3. Transit. ischemická ataka či centr. mozková příhoda, vč. amaurosis fugax
4. Revaskularizační výkony na tepnách (mimo myokardu)

160 VĚK PRVNÍ MANIFESTACE JAKÉKOLIV KVO (mimo ICHS) \_\_\_\_\_

161 JINÁ ONEMOCNĚNÍ:

1. Onemocnění ledvin a močových cest
2. Onemocnění jater a žlučových cest
3. Hyperfunkce štítné žlázy
4. Hypofunkce štítné žlázy
5. Diabetes mellitus I. typu
6. Diabetes mellitus II. typu
7. Vyšší glykémie (diabetes léčený dietou)
8. Nádorová onemocnění s chemo-, aktinoterapií
9. Nádorová onemocnění bez následné terapie

## RIZIKOVÉ FAKTORY

162 KOUŘENÍ:

- |              |  |
|--------------|--|
| 1. kuřačka   | 3. bývalá kuřačka                      |
| 2. nekuřačka | 4. příležitostná kuřačka (< 1 cig/den) |

163 POČET CIGARET ZA DEN: \_\_\_\_\_

164 VĚK, VE KTERÉM JSTE ZAČALA KOUŘIT: \_\_\_\_\_

165 DOBA, JAK DLOUHO KOUŘÍTE (roky): \_\_\_\_\_

166 DOBA, PO KTEROU JIŽ NEKOUŘÍTE (měsíce): \_\_\_\_\_

167 ŘEKL VÁM NĚKDY LÉKAŘ NEBO JINÝ ZDRAV. PRACOVNÍK, ŽE MÁTE VYSOKÝ KREVNÍ TLAK (TK)?

1. ano
2. ne
9. nevím

168 ŘEKL VÁM NĚKDY LÉKAŘ NEBO JINÝ ZDRAV. PRACOVNÍK, ŽE MÁTE CUKROVKU ČI PORUCHU TOLERANCE CUKRU?

1. ano
2. ne
9. nevím

169 UŽÍVALA JSTE V POSLEDNÍCH DVOU TÝDNECH LÉKY PROTI VYSOKÉMU TK?

1. ano
2. ne
3. užívám léky, ale nevím, zda jsou proti vysokému TK nebo nevím, kdy jsem užívala naposledy lék proti vysokému TK
4. nikdy mi nebylo řečeno, že mám vysoký TK
9. nevím

170 ŘEKL VÁM NĚKDY LÉKAŘ NEBO JINÝ ZDRAV. PRACOVNÍK, ŽE MÁTE VYSOKÝ CHOLESTEROL A/NEBO VYSOKOU KONCENTRACI TUKŮ (lipidů)?

1. ano
2. ne
9. nevím

171 DODRŽUJETE DIETU S OMEZENÍM TUKŮ, KTEROU VÁM DOPORUČIL LÉKAŘ KE SNÍŽENÍ HLADINY CHOLESTEROLU?

1. ano
2. ne
3. dietu dodržuji, ale ne na doporučení lékaře – upřesněte

172 UŽÍVALA JSTE V POSLEDNÍCH DVOU TÝDNECH LÉKY KE SNÍŽENÍ HLADINY CHOLESTEROLU?

- ano
2. ne
3. nevím

KOLIK ALKOHOLU JSTE VYPILA PRŮMĚRNĚ ZA TÝDEN V POSLEDNÍCH 6 MĚSÍCÍCH?

173 PIVO (v litrech) \_\_\_\_\_

174 VÍNO (v litrech) \_\_\_\_\_

175 DESTILÁTY (počet „malých panáků“ tj. 0.02 l) \_\_\_\_\_

176 POČET PORODŮ: \_\_\_\_\_

177 POČET UMĚLE PŘERUŠENÝCH TĚHOTENSTVÍ: \_\_\_\_\_

178 UŽÍVÁNÍ HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE:

1. ano
2. ne
3. nejasné

179 UŽÍVÁNÍ HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE:

1. ano
2. ne
3. nejasné

180 MENSTRUAČNÍ CYKLUS:

1. pravidelný
2. nepravidelný
3. menopauza

181 POČET DNŮ CYKLU: \_\_\_\_\_

182 DATUM POSLEDNÍHO MENSTRUAČNÍHO KRVÁCENÍ: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_

183 VĚK PRVNÍ MENSTRUACE: \_\_\_\_\_

184 HYSTEREKTOMIE:

1. ano
2. ne
3. nejasné

185 OVAREKTOMIE:

1. jednostranná
2. oboustranná
3. žádná
4. nejasné

186 JINÁ GYNEKOLOGICKÁ OPERACE:

1. ano
2. ne
3. nejasné

187 DRUH GYNEKOLOGICKÉ OPERACE:

\_\_\_\_\_

188 OPERACE PRSŮ:

1. ano
- ne
- nejasné

189 DRUH OPERACE PRSŮ:

\_\_\_\_\_

190 VĚK MENOPAUZY – SPONTÁNNÍ ČI NAVOZENÉ: \_\_\_\_\_

### LÉKY

VEŠKERÁ CHRONICKÁ MEDIKACE: (otázky 191 - 201)

Název léku	Dávkování	Indikace
191	.....	.....
192	.....	.....
193	.....	.....
194	.....	.....
195	.....	.....
196	.....	.....
197	.....	.....
198	.....	.....
199	.....	.....
200	.....	.....
201	.....	.....

202 HYPOLIPIDEMIKA:

1. Fibráty
2. Inhibitory HMGCoA reductasy (statiny)
3. Pryskyřice – resiny
4. Kyselina nikotinová
5. Acipimox (Olbetam)
6. jiné – jaké? \_\_\_\_\_

203 ZAČÁTEK UŽÍVÁNÍ: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_

## ANTIHYPERTENZIVA

### 204 BETABLOKÁTORY:

1. neselektivní bez ISA (vnitřní sympatická aktivita)
2. selektivní bez ISA
3. neselektivní s ISA
4. selektivní s ISA
5. jiné

### 205 DIURETIKA:

1. Henleho kličky
2. tiazidová
3. kalium šetřící
4. spironolakton
5. indapamid (metapamid)

### 206 BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ:

1. dihydropyridiny I. generace retardované
2. dihydropyridiny I. generace neretardované
3. dihydropyridiny II. generace
4. diltiazem
5. verapamil

### 207 ACE – INHIBITORY

### 208 ATAGONISTÉ ANGIOTESTINU II (BLOKÁTORY AT1 RECEPTORŮ)

### 209 CENTRÁLNĚ UČINKUJÍCÍ LÁTKY

### 210 PERIFERNÍ VASODILATANCIA

### 211 ALFA BLOKÁTORY

### 212 ZAČÁTEK UŽÍVÁNÍ (jakéhokoliv antihypertenziva):    \_ \_ / \_ \_ / \_ \_

### 213 ANTITROMBOTIKA, ANTIKOAGULANCIA:

1. Kyselina acetylosalicylová
2. Pelentan
3. Warfárin
4. jiné – jaké? \_\_\_\_\_

### 214 ZAČÁTEK UŽÍVÁNÍ:    \_ \_ / \_ \_ / \_ \_

### 215 OSTATNÍ MEDIKACE:

1. Insulin
2. Perorální antidiabetika – deriváty sulfonylurey
3. Perorální antidiabetika – biguanidy
4. Perorální antidiabetika – glitazony
5. Perorální antidiabetika – jiná
6. Nitroglycerinové preparáty
7. Hormony štítné žlázy
8. Kortikoidy
9. Inhibitory xanthinoxidasy (Milurit)

### 216 BYLA PACIENTKA NALAČNO?

1. ano
2. ne

### 217 PRODĚLALA JSTE HOREČNATÉ – CHRÍPKOVÉ ONEMOCNĚNÍ ZA POSLEDNÍCH 14 DNÍ?

1. ano – s horečkou
2. ano – bez horečky
3. ne

## ANTROPOMETRICKÉ HODNOTY, TK

218 VÝŠKA:                    \_\_\_\_\_ , \_\_\_\_

219 VÁHA:                     \_\_\_\_\_ , \_\_\_\_

220 PAS:                      \_\_\_\_\_ , \_\_\_\_

221 BOKY:                    \_\_\_\_\_ , \_\_\_\_

222 POUŽITÁ MANŽETA:    1. normální  
2. velká (při obvodu paže ≥ 35 cm)

223-225 SYSTOLICKÝ TK:    1. \_\_\_\_\_    2. \_\_\_\_\_    3. \_\_\_\_\_

226-228 DIASTOLICKÝ TK: 1. \_\_\_\_\_    2. \_\_\_\_\_    3. \_\_\_\_\_

229-231 TF:                    1. \_\_\_\_\_    2. \_\_\_\_\_    3. \_\_\_\_\_

Poté byly ženy vyšetřeny na specializovaném pracovišti ultrazvukem na stanovení preklinických markerů aterosklerózy. Lékařem specializovaným na tato vyšetření byla měřena tloušťka intima-media, resp. aterosklerotické pláty a rychlost průtoku pro odhalení ev. známek počínající stenózy. Všechna vyšetření ultrazvukem, která byla provedena ve studii, byla provedena jedním lékařem. Bylo sledováno povodí obou tepen femorálních a obou tepen karotických; v tomto povodí byly zaznamenávány preklinické známky aterosklerózy oboustranně na třech místech: v povodí a. carotis communis, a. carotis interna a a. carotis externa. Preklinická ateroskleróza karotických arterií měřená ultrazvukem je jedním z nejběžnějších markerů při hodnocení významnosti vlivu kardiovaskulárních rizik. Pro stanovení preklinické aterosklerózy jsou užívány různé definice, které v konečném důsledku znamenají stanovení různě závažných forem aterosklerózy ve studiích používajících odlišné definice. U karotických tepen byly spoluautory v této studii hodnoceny:

1. meanCIMT: střední tloušťka intima-media
2. maxCIMT: maximum tloušťka intima-media
3. „pláty“: přítomnost aterosklerotických plátů, definovaných jako lokální tloušťka intima media  $>1,2$  mm

Publikované výsledky této části studie jsou zařazeny v Okruhu 3.

U vybraných žen bylo provedeno i měření kalciového skóre na koronárních tepnách – výsledky těchto měření však nebyly ve zde uváděných studiích využity, podobně jako některá další dovyšetření týkající se metabolismu lipidů, která byla provedena ve specializovaných laboratořích.



### 2.3. Výpočty některých proměnných

Hodnoty plasmatické glukózy a inzulínu byly užity pro výpočet indexu inzulínové rezistence HOMA-IR (HOmeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)<sup>lvii</sup>, který je běžně užíván v epidemiologických studiích.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{lačná glukóza (mmol/L)}] \times [\text{lačný inzulín (mU/L)}] / 22,5$$

Podle dalšího vzorce byl vypočítán ze stejných proměnných index **inzulinové senzitivity** (QUICKI, QUantitative Insulin sensitivity Check Index), který je pro některé statistické výpočty výhodnější vzhledem k nižší variabilitě.<sup>lviii</sup>

$$\text{QUICKI} = 1/[\log(\text{Fasting plasma insulin}) + \log(\text{Fasting plasma glucose})].$$

V některých výpočtech byly zjišťované asociace inzulínové senzitivity/rezistence porovnávány i se stanovením **inzulinové senzitivity** podle složitějšího indexu užívajícího kromě lačné inzulíniemie i triglyceridemie (TG); tento index byl zaveden McAuley.<sup>lix</sup> Ve zde uvedených studiích byla pro tento index užívána zkratka AULEY.

$$\text{AULEY} = \exp(2,63 - 0,28 \ln(\text{Fasting plasma insulin}) - 0,31 \ln(\text{Fasting TG}))$$

### 2.3. Definice metabolického syndromu

První definice metabolického syndromu, které vznikaly v 90. letech minulého století, vycházely z představy, že výchozím momentem vzniku metabolického syndromu je rozvoj inzulinové rezistence. Proto vyžadovaly pro stanovení diagnózy průkaz přítomnosti inzulinové rezistence (clampem nebo v epidemiologických studiích výpočet HOMA-IR). (Citační odkazy na jednotlivé definice jsou v Tabulka 1),

Tyto definice byly pro odhad kardiovaskulárního rizika v praxi příliš náročné, a proto se pro tento odhad od začátku století nejvíce užívala kritéria NCEP ATP III z roku 2001-2002 původně vytvořená pro potřeby kardiologů: inzulinová rezistence nebyla zjišťována, komponenta poruchy glycidového metabolismu byla nahrazena hodnotou lačné a později i doporučením stanovení pozátěžové glykemie. Z původní definice WHO byla vynechána mikroalbuminurie, jejíž stanovení bylo technicky náročnější, a byl zvýrazněn význam dyslipidemie, neboť byly samostatně zařazeny dvě poruchy lipidů: hypertriglyceridemie i pokles HDL cholesterolu – v souladu s vývojem názorů na kardiovaskulární rizikové faktory. Stejně hledisko odůvodnilo i změnu v antropometrickém parametru, kterým v původní WHO definici byl BMI jako ukazatel celkové obezity, ale v definici NCEP ATP III byl nahrazen obvodem pasu, neboť se ukazovalo, že je stejně dobrým ukazatelem kardiovaskulárního rizika jako složitější parametry, včetně poměru obvodů pasu/boků. Změna byla provedena i u definice podmínky pro zvýšení tlaku: původní hranice 160/90 mmHg z definice WHO byla snížena na 130/85 mmHg, neboť se objevovaly důkazy, že již překročení této hranice je spojeno se zvýšením kardiovaskulárního rizika.

Ve stejné době prodělalo výrazný posun i nazírání na metabolický syndrom jako patofyziologickou jednotku. Nedařilo se nalézt jasnou resp. dobře definovatelnou patofyziologii tohoto syndromu od předpokládané výchozí poruchy až k jejím projevům, i

když se o to intenzivně snažily týmy vědců z celého světa, začalo se pochybovat o tom, zda se o patofyziologickou jednotku jedná a stále výrazněji se objevoval názor, že se jedná pouze o cluster poruch spojených s kardiovaskulárním rizikem, které mají společný především vliv prostředí (nezdravou životosprávu zejména v kaloricky bohaté, ale jinak deficitní dietě a malé fyzické aktivitě). Tento názor byl podporován i výsledky některých studií, které ukazovaly, že celkové kardiovaskulární riziko není signifikantě vyšší než součet kardiovaskulárních rizik vyplývajících z přítomných faktorů. Longitudinální studie u osob nad 60 let<sup>lx</sup> však ukázala opodstatněnost diagnózy MS, nejvýraznější zvýšení rizika bylo nalezeno pro iktus (HR 1,7 u žen, 1,64 u mužů). Logicky se proto v definici NCEP ATP III objevil inferenční mechanismus, který nekladal výchozí podmínku, ale pro přítomnost metabolického syndromu bylo požadováno pouze splnění jakýchkoli tří z definovaných pěti faktorů. Tento způsob stanovení metabolického syndromu diagnózu v praxi natolik zjednodušil, že se tato definice stala užívanější ze všech dostupných.

Zcela jinak řešila výchozí podmínku např. definice amerických endokrinologů (AACE IRS 2003 v Tabulka 1), v níž je výchozí podmínka vypracována do podrobností a přesně odráží v té době známé názory na výchozí mechanismy, které mohou vést k růstu inzulinové rezistence a manifestaci syndromu. Pro praxi je tato definice svým komplikovaným pojetím příliš náročná a nedoznala širšího uplatnění. V naší studii byla tato výchozí podmínka snadno splnitelná, protože dolní věková hranice v našem souboru byla 45 let, všechny ženy ze souboru tak výchozí podmínku splnily; k diagnóze tedy v našem souboru vedlo splnění dvou podmínek z uvedených čtyř.

**Tabulka 1 Nejužívanější mezinárodní definice metabolického syndromu<sup>lxi</sup>**

Zdroj	WHO 1998	EGIR	NCEP-ATP III	ACE IRS	IDF
Citace	Alberti, Zimmet 1998 <sup>lxii</sup>	Balkau, Charles 1999 <sup>lxiii</sup>	NCEP 2001 <sup>lxiv</sup> , <sup>lxv</sup>	Einhorn et al. 2003 <sup>lxvi</sup>	Alberti 2005 <sup>lxvii</sup>
Výchozí nutně splnitelná podmínka	DM nebo IFG nebo IGT nebo HOMA-IR (4. kvartil)	4. kvartil INZULINEMIE	není	Výchozí podmínka „RIZIKA MS“ – viz <i>legenda tabulky</i>	Obvod pasu ≥ 94/80 cm (muži/ženy)
INFERENCE	Výchozí -GLUKOREGULACE + aspoň 2 z následujících 4:	Výchozí - INZULINEMIE + aspoň 2 z následujících 4:	Splnění aspoň 3 z následujících 5:	Aspoň 1 z výchozích „RIZIKA MS“ + aspoň 2 z následujících 5:	Výchozí – OBVOD PASU + aspoň 2 z následujících 4:
Glukoregulace	Je výchozí podmínkou!	Lačná glykemie 6,1-6,9 mmol/L (vyloučen DM)	Lačná glykemie ≥ 6,1 mmol/L	Lačná glykemie 6,1-6,9 mmol/L, nebo glykemie 120 min po zátěži 7,8-11,1 mmol/L	Lačná glykemie ≥ 5,6 mmol/L
Abdominální obezita	Pas/boky > 0,90/0,85 (muži/ženy) nebo BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Obvod pasu ≥ 94/80 cm (muži/ženy)	Obvod pasu > 102/88 cm (muži/ženy)		Je výchozí podmínkou!
Lipidy	TGC ≥ 1,7 mmol/L nebo HDL < 0,9/1,0 mmol/L (muži/ženy)	TGC ≥ 2,0 mmol/L nebo HDL < 1,0 mmol/L nebo farmakoterapie hyperlipidemie	TGC ≥ 1,7 mmol/L HDL < 1/1,3 mmol/L (muži/ženy)	TGC ≥ 1,7 mmol/L HDL < 1/1,3 mmol/L (muži/ženy)	TGC ≥ 1,7 mmol/L nebo farmakoterapie hyperlipidemie HDL < 1/1,3 mmol/L (muži/ženy)
TK	TK ≥ 140/90 mmHg nebo farmakoterapie hypertenze	TK ≥ 140/90 mmHg nebo farmakoterapie hypertenze	TK ≥ 130/85 mmHg	TK ≥ 130/85 mmHg	systolický TK ≥ 130 mmHg nebo diastolický TK ≥ 85 mmHg
Jiná podmínka	Mikroalbuminurie > 20 µg/min (30 mg/g)				

*ACE IRS - výchozí podmínka rizika MS: splnění aspoň jedné z následujících podmínek:*

1. ICHS nebo hypertenze nebo acanthosis nigricans nebo syndrom polycystických ovarií
2. rodinná anamnéza: DM 2. typu nebo hypertenze nebo ICHS
3. anamnéza gestačního DM nebo IGT (diabetici jsou z této definice vyloučeni)
4. „nebělošská“ etnicita
5. sedavý životní styl
6. BMI > 25 kg m<sup>-2</sup> nebo pas > 102 cm (muži)/ 88 cm (ženy)
7. věk > 40 let

V Tabulka 1 je jako poslední uvedena definice IDF, která vznikla na základě výzkumů, dokazujících rizikovost kumulace viscerálního tuku a jeho prediktivní schopnost pro inzulinovou rezistenci, ale i dyslipidemii a hypertenzi. Řada dalších experimentálních prací ukázala i souvislosti kauzální, neboť bylo prokázáno, že tuková tkáň je zdrojem několika desítek biologicky účinných látek, které ovlivňují nejen zmíněné parametry metabolického syndromu, ale i hemostázu a zánět nízkého stupně, který je dalším důležitým faktorem v patogenezi aterosklerózy. Ukázalo se, že obvod pasu dobře koreluje s kumulací viscerální tukové tkáně i s kardiovaskulárním rizikem a byl v definici IDF označen jako výchozí, nezbytná podmínka pro přítomnost metabolického syndromu. Navíc byla snížena hranice u podmínky pro glykémii, neboť, podobně jako dříve při zkoumání hranice pro krevní tlak, i pro glykémii bylo ve studiích prokázáno, že překročení snížené hranice 5,6 mmol/l je spojeno se zvýšením kardiovaskulárního rizika. Tato úprava byla zavedena i při modifikaci definice NCEP ATP III z roku 2005, kdy byl stanoven též postulát podobný definici IDF, že farmakoterapie příslušné poruchy znamená splnění podmínky pro přítomnost poruchy bez ohledu na to, jaká hodnota bude stanovena při vyšetření.

Aktuálnost definic metabolického syndromu je každoročně diskutována na řadě symposií a kongresů. Jedním z výraznějších trendů, které se do praxe nedostaly, byly návrhy, aby do definice byl zařazen marker charakterizující zánět nízkého stupně (hsCRP se však ukázal jako příliš nespecifický) a marker charakterizující prokoagulační stav. V loňském roce byla postulována nová definice, která sjednocuje vlastnosti posledních dvou výše zmíněných; změny prodělal především názor na obvod pasu, který není považován za podmínku nezbytnou, ale rizikové hranice pro obvod pasu jsou odlišeny podle různých etnik.<sup>lxviii</sup> Změny a etnické rozdíly v názorech na hranici rizika u obvodu pasu jsou v těchto doporučeních sumarizovány v tabulce, z níž je patrné, jakým vývojem názory na obvod pasu procházely a procházejí. Význam standardního postupu v měření obvodu pasu dokumentuje aktualizace

původní doporučované hranice 90 cm pro obvod pasu u japonských žen na 80 cm podle doporučení z posledních let.

**Tabulka 2** Doporučení IDF pro prahové hodnoty abdominální obezity při diagnostice metabolického syndromu

Populace	Definice podle	Doporučené obvody pasu	
		Muži	Ženy
Evropané (Europid)	IDF <sup>lxvii</sup> , <sup>lxix</sup>	≥94 cm	≥80 cm
Kavkazská populace	WHO <sup>lxx</sup>	≥94 cm (zvýšené riziko)	≥80 cm (zvýšené riziko)
		≥102 cm (ještě vyšší riziko)	≥88 cm (ještě vyšší riziko)
USA	AHA/NHLBI (ATP III) <sup>lxiv</sup> , <sup>lxv</sup>	≥102 cm	≥88 cm
	*	(≥94cm 2005)	≥80 cm 2005
Kanada	Health Canada <sup>lxxi</sup> , <sup>lxxii</sup>	≥102 cm	≥88 cm
Evropané (European)	European Cardiovascular Societies <sup>lxxiii</sup>	≥102 cm	≥88 cm
Asiaté (včetně Japonců)	IDF	≥90 cm	≥80 cm
Asiaté	WHO <sup>lxxiv</sup>	≥90 cm	≥80 cm
Japonci	<sup>lxxv</sup> , <sup>lxxvi</sup>	≥85 cm	≥80 cm
	Japanese Obesity Society <sup>lxxvii</sup>		≥90 cm
Číňané	Cooperative Task Force ( <sup>lxxviii</sup> )	≥85 cm	≥80 cm
Středomoří a Střední východ	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Subsaharská Afrika	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Původní obyvatelé střední a jižní Ameriky	IDF	≥90 cm	≥80 cm

\*Poslední doporučení AHA/NHLBI pro metabolický syndrom konstatují zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob a diabetu již při obvodech pasu ≥94 cm u mužů a ≥80 cm u žen a tyto hranice považují za vhodný práh pro identifikaci populace se zvýšenou inzulinovou rezistencí. <sup>lxxix</sup>. Tento práh rizika byl doporučován již od r. 1998. <sup>lxix</sup>

Ve studiích zařazených do této práce byla užívána především definice metabolického syndromu podle kritérií doporučených International Diabetes Federation (IDF)<sup>lxvii</sup> i podle kritérií National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)<sup>lxiv, lxv</sup>. U této druhé definice existují, jak je zmíněno i v metodách, dvě verze: původní z roku 2001 i novější z roku 2005. (Tabulka 3 Metabolický syndrom (MS) podle definice IDF<sup>lxvii</sup> a NCEP-ATPIII<sup>lxiv, lxv</sup>). Tato novější verze NCEP-ATPIII (NCEP-ATPIII-2005) uznává splnění podmínek pro jednotlivé faktory i při farmakoterapii příslušné poruchy a posunuje hranici pro glykemii na současných 5,6 mmol/l a v posouzení jednotlivých faktorů se proto velmi podobá definici IDF. Pro účely studie byl stanoven výskyt MS podle obou definic. Pro porovnání úspěšnosti různých definic MS v predikci preklinických markerů aterosklerozy byla stanovena přítomnost MS i podle starších definic: WHO<sup>lxii</sup>, EGIR<sup>lxiii</sup> a ACE<sup>lxvi</sup> (Tabulka 1 Nejužívanější mezinárodní definice metabolického syndromu).

**Tabulka 3 Metabolický syndrom (MS) podle definice IDF<sup>lxvii</sup> a NCEP-ATPIII<sup>lxiv, lxx</sup>**

Pro splnění diagnózy MS u ženy evropského původu musí být splněny tyto podmínky:

Definice IDF	Definice NCEP ATP III
<p>‡<b>Centrální obezita</b> - zde: obvod pasu <math>\geq 80</math> cm</p>	
<p>plus kterékoli tři z následujících čtyř faktorů</p>	<p>Kterékoli tři z následujících pěti faktorů</p>
<p>‡<b>Zvýšená glykemie nalačno:</b> <math>\geq 5,6</math> mmol/l nebo dříve diagnostikovaný diabetes 2.typu<sup>†</sup></p> <p>‡<b>Zvýšené triglyceridy nalačno:</b> <math>\geq 1,7</math> mmol/l nebo specifická léčba této lipidové poruchy</p> <p>‡<b>Snížený HDL-cholesterol</b> <math>&lt; 1,3</math> mmol/l nebo specifická léčba této lipidové poruchy</p> <p>‡<b>Zvýšený krevní tlak:</b> systolický <math>\geq 130</math> nebo diastolický <math>\geq 85</math> mmHg, nebo terapie dříve diagnostikované hypertenze</p>	<p>‡<b>Centrální obezita</b> – zde: obvod pasu <math>\geq 88</math> cm</p> <p>‡ <b>Zvýšená glykemie nalačno:</b> <math>\geq 6,1</math> (<math>\geq 5,6^*</math>) mmol/l nebo dříve diagnostikovaný diabetes 2.typu</p> <p>‡ <b>Zvýšené triglyceridy nalačno:</b> <math>\geq 1,7</math> mmol/l (nebo specifická léčba této lipidové poruchy<sup>*</sup>)</p> <p>‡ <b>Snížený HDL-cholesterol</b> <math>&lt; 1,3</math> mmol/l (nebo specifická léčba této lipidové poruchy<sup>*</sup>)</p> <p>‡<b>Zvýšený krevní tlak:</b> systolický <math>\geq 130</math> nebo diastolický <math>\geq 85</math> mmHg, (nebo terapie dříve diagnostikované hypertenze<sup>*</sup>)</p>

‡ jednotlivé projevy MS jsou v článku nazývány **faktory MS** nebo také **komponenty MS**.

† v této studii nebyl prováděn OGTT

\* tato možnost splnění faktoru existuje pouze v novější definici, která je v článku označena ATP III-2005



## 2.4. Hypertriglyceridemický pas - jednoduchý ukazatel kardiovaskulárního rizika

V roce 2000 byl poprvé definován „**hypertriglyceridemický pas**“<sup>lii</sup> jako nový klinický ukazatel aterogenního rizika, který obsahuje pouze hypertriglyceridemii a abdominální obezitu měřenou obvodem pasu. (Tabulka 4)

**Tabulka 4 Různé definice hypertriglyceridemického pasu**

Zdroj	Lemieux et al. 2000 <sup>lii</sup>	Hiura et al. 2003 <sup>lxxx</sup>	LaMonte et al. 2003 <sup>lxxx1</sup>	Bos et al. 2004 <sup>lxxxii</sup>	Tanko et al 2005 <sup>lxxxiii</sup>
Centrální obezita	muži: pas ≥ 90 cm	ženy: pas > 95cm	ženy: pas > 88 cm	muži pas ≥ 94 cm; ženy pas ≥ 80 cm	ženy: pas ≥ 88 cm
Triglyceridy	TGC ≥ 2,0 mmol/L	TGC > 2,0 mmol/L	TGC > 1,7 mmol/L	TGC ≥ 2,0 mmol/L	TGC ≥ 1,45 mmol/L

pas = obvod pasu

Množství viscerální tukové tkáně (lokalizované v omentu) je nezávislým prediktorem inzulínové senzitivity a poruchy glukózové tolerance,<sup>lxxxiv, lxxxv, lxxxvi</sup> dyslipidemie,<sup>lxxxvii, lxxxviii, lxxxix, xc, xci</sup> a hypertenze,<sup>xcii, xciii</sup> které patří k základním projevům metabolického syndromu. Viscerální tuková tkáň je nejen zdrojem volných mastných kyselin ale je i významně endokrinně, parakrinně a autokrinně aktivní. K nejdůležitějším mediátorům, jejichž účinek pomáhá vysvětlit etiologickou souvislost viscerálního tuku s inzulínovou rezistencí i jeho aterogenitu, patří adiponektin<sup>xciv</sup>, tumor nekrotizující faktor alfa<sup>xcv</sup> a inhibitor-1 aktivátoru plazminogenu<sup>xcvi</sup> (PAI-1).

Podle některých výzkumů může být podstatou metabolického syndromu více porucha metabolismu lipidů než porucha metabolismu glukózy.<sup>xcvii</sup> Přítomnost metabolického

syndromu (15.6% podle NCEP ATP III) u zdravých osob (n=232; 26-75 let) zde byla podle očekávání asociována s nižší inzulínovou senzitivitou (podle Bergmannova modelu,<sup>xcviii</sup> s vyšším množstvím intraabdominálního tuku i s vyšším množstvím subkutánního tuku (obojí stanoveno CT na úrovni pupku), ale pouze intraabdominální tuk byl nezávisle asociován se všemi 5 kritérii metabolického syndromu, což odpovídá představě o jeho patofyziologické roli. V souladu jsou výsledky klinických studií s chirurgickým odstraněním tuku: odstranění viscerálního tuku vedlo ke zlepšení inzulínové senzitivity,<sup>xcix, c</sup> ale odstranění tuku subkutánního nikoliv (liposukce<sup>ci</sup>).

V již zmíněné studii<sup>xcvii</sup> byly v predikci inzulínové rezistence i množství viscerální tukové tkáně mezi kritérii NCEP ATP III nejvýznamnější právě **obvod pasu a triglyceridemie** (u osob s lačnou glykemií < 6,4). Obvod pasu byl zde lepším prediktorem inzulínové senzitivity než poměr triglyceridemie/HDL-cholesterol. Tyto výsledky ukazují, že vztah obou složek nového ukazatele - hypertriglyceridemického pasu - k inzulínové rezistenci je nejtěsnější ze všech 5 kritérií NCEP ATP III.

Pro praxi je při stanovení diagnózy nejpodstatnější diagnostikovat jedním snadno stanovitelným parametrem co nejpřesněji **aterogenní riziko** spojené s přítomným (nebo rozvíjejícím se) metabolickým syndromem. Řadu let je známo, že k silným prediktorům rizika ICHS patří i zvýšená hladina apolipoproteinu B,<sup>cii</sup> hyperinzulínemie u nediabetiků<sup>ciii</sup> a přítomnost malých denzních LDL.<sup>civ</sup>

Při hodnocení aterogenity lipidemie samotné byl za aterogenní často považován pouze nález zvýšeného LDL a sníženého HDL cholesterolu, ale v posledním desetiletí byla doložena aterogenita hypertriglyceridemie.<sup>cv</sup> Byly nalezeny další parametry rizika aterosklerózy a zkoumány jejich různé kombinace s cílem odhalení co nejpřesnějšího prediktoru aterogenity. V prospektivní Quebec Cardiovascular Study se ukázala jako silný prediktor ICHS kombinace dvou lipidových faktorů (zvýšená hladina apolipoproteinu B a přítomnost malých

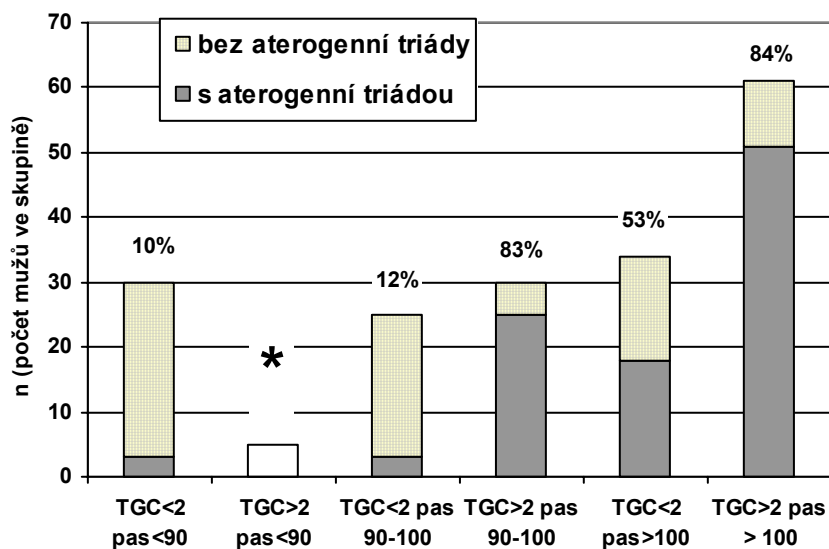
denzních LDL) a hyperinzulínemie, tzv. „**metabolická triáda**“.<sup>cv</sup> Pro praxi je však hodnocení podobného spektra rizikových faktorů, které nepatří do spektra rutinního biochemického vyšetření, ekonomicky a provozně náročné. Tato metabolická triáda bývá přítomna při centrální obezitě,<sup>cvii</sup> jejíž přesné měření zobrazovacími technikami lze pro predikci metabolických komplikací (hyperinzulínemie a zvýšená hladina apolipoproteinu B) dobře nahradit obvodem pasu.<sup>cviii</sup> Podle další práce je lačná triglyceridemie dobrým prediktorem pro malé denzní LDL.<sup>cix</sup>

Z těchto skutečností vycházela studie ověřující u mužů středního věku, zda nový klinický parametr pojmenovaný **hypertriglyceridemický pas** (hypertriglyceridemic waist) dokáže odlišit muže s pozitivní aterogenní metabolickou triádou (Obrázek 2) a predikovat vývoj koronární aterosklerózy hodnocený angiograficky.<sup>lii</sup> *Chyba! Záložka není definována.* Samotný obvod pasu neodlišil dostatečně aterogenní metabolickou triádu. Predikční validita (pro muže s obvodem pasu mezi 90-100 cm) se výrazně zvýšila stanovením triglyceridemie (TGC  $\geq$  2,0 mmol/l). U mužů středního věku takto definovaný hypertriglyceridemický pas (prevalence 19%) dobře predikoval aterogenní i diabetogenní riziko.<sup>cx</sup>

Rozhodnutí o hranici pro obvod pasu bylo provedeno podle podílů mužů s aterogenní metabolickou triádou v příslušných podskupinách (Obrázek 2). Z obrázku je patrné, že podíl mužů s aterogenní metabolickou triádou je stejně vysoký (83% resp. 84%) u hypertriglyceridemických mužů (TGC  $>$  2 mmol/l) s pasem mezi 90-100 cm resp. nad 100 cm. Podobně i vztah obvodu pasu a hladiny apolipoproteinu B (Obrázek 2B), kde při kontinuálně stoupajícím obvodu pasu je hladina apolipoproteinu B od 3.(5.) decilu s obvodem pasu 93,0 cm (99,1 cm) přibližně konstantní. Ke snížení senzitivity parametru hypertriglyceridemického pasu přispívá především více než 50% podíl osob s aterogenní metabolickou triádou, ale bez hypertriglyceridemického pasu v podskupině s TGC nižšími než 2,0 mmol/l, ale s velkým pasem nad 100 cm.

### Obrázek 2 Procenta mužů s aterogenní metabolickou triádou

V podskupinách podle obvodu pasu a triglyceridemie. Uvedena jsou procenta mužů s aterogenní metabolickou triádou v příslušné skupině, kde  $n = 3/30, 0/5, 3/25, 25/30, 18/34, 51/61$  (zleva doprava). Celkem  $n = 100/185$  mužů s metabolickou triádou / ze všech dobrovolníků ve studii.



\*Nebyly publikovány údaje pro podskupinu s TGC > 2 mmol/l a pasem < 90 cm;  $n=5$ .

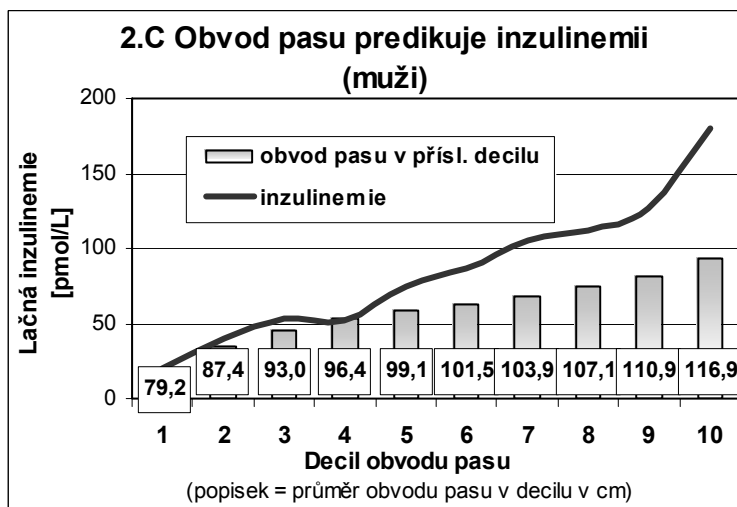
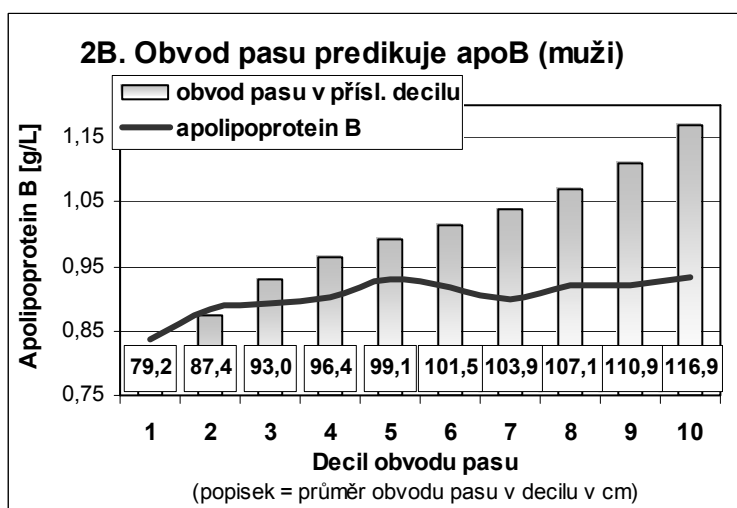
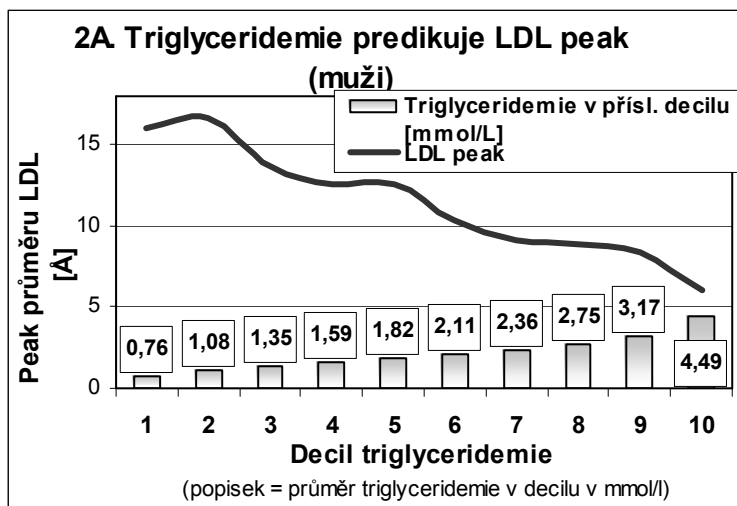
Upraveno podle: Lemieux I. et al. *Circulation*. 2000;102:179-84 a Lejsková M, Piřha J. *Diabetes, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2005;8:132-137

Z publikovaných údajů (Obrázek 3) vyplývá, že v uvedeném souboru byla pouze u třetiny mužů triglyceridemie menší než 1,5 mmol/l, zatímco triglyceridemie větší než 2,0 mmol/l byla u poloviny mužů ze souboru. Kritérium obvodu pasu (hranice 90 cm) nesplňovala pouze necelá pětina zařazených mužů. K upřesnění cut off kritérií hypertriglyceridemického pasu pro optimální senzitivitu a specificitu tohoto ukazatele kardiovaskulárního rizika v obecné populaci by byl vhodnější větší soubor reprezentující populaci.

### Obrázek 3 Souvislost kritérií hypertriglyceridemického pasu (decily) s „metabolickou triádou“.

2A. Vztah triglyceridemie (mmol/l) a velikosti LDL (Å).

2B. Vztah obvodu pasu (cm) a hladiny apolipoproteinu B (g/dL) 2C. vztah obvodu pasu (cm) a lačné inzulinemie (pmol/l).



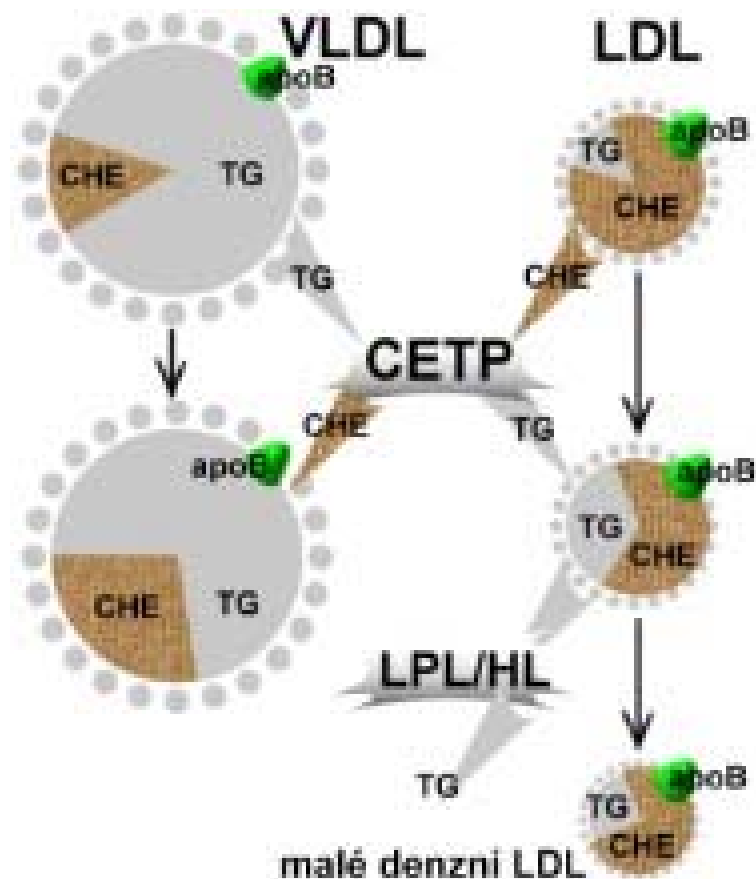
Upraveno podle: Lemieux I. et al. Circulation. 2000;102:179-84.

**Patofyziologické podrobnosti k definici hypertriglyceridemického pasu:** Hranice kritérií aterogenní „metabolické triády“ (inzulinemie  $> 48,5$  pmol/l, apolipoprotein B  $> 0,96$  g/L, průměr LDL  $< 255,5$  Å) byly nalezeny jako hodnota 50.percentilu výsledků u 38 neobézních mužů. Podle pracovního modelu skupiny měl být v predikci inzulinemie i apolipoproteinu B rozhodující obvod pasu, a v predikci malých denzních LDL triglyceridemie.

Existují i důkazy, že triglyceridemie je prediktivní pro hladinu apolipoproteinu B minimálně stejně dobře jako obvod pasu a pro tento vztah existuje i patofyziologické zdůvodnění: Metabolismus lipoproteinů nesoucích apolipoprotein B (apoB), tj. VLDL, IDL, LDL, závisí na podílu triglyceridů ve VLDL i na počtu VLDL (Obrázek 4). Vysoké produkci VLDL z hepatocytů odpovídá laboratorní nález hypertriglyceridemie. Zvýšená produkce VLDL z hepatocytů způsobuje vysokou nabídku VLDL pro výměnu lipidů s LDL, kterou zprostředkuje CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein). LDL obohacené o triglyceridy jsou ve tkáních působením lipoproteinové a v játrech působením hepatální lipázy dále o triglyceridy ochuzovány ( $\downarrow$  průměru,  $\uparrow$  denzity). Postupně tak vznikají **malé denzní LDL**. Se stoupajícím podílem malých částic nesoucích apoB (jedna molekula apoB na jednu částici) stoupá i hladina apolipoproteinu B v krvi, protože apolipoprotein B je integrální součástí lipoproteinu a nepodléhá výměnám mezi lipoproteiny, ale nemusí stoupat kvantitativně měřená hladina LDL. Uvedeným mechanismem je tak vzájemně propojena triglyceridemie, vznik malých denzních LDL a hladina apolipoproteinu B. Při vysokých triglyceridemiích (TGC  $> 2,0$  mmol/l) se tímto mechanismem rozvíjí typická aterogenní dyslipidemie, zatímco při nízké triglyceridemii (TGC  $< 1,5$  mmol/l) je pravděpodobnost vzniku malých denzních LDL minimální. (Sniderman et al. 2001)

**Obrázek 4 Vztah triglyceridemie k velikosti lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B (apoB): Vznik malých denzních LDL.**

**VL**DL very low density lipoprotein; **LDL** low density lipoprotein; **CHE** ester cholesterolu; **TG** triglyceridy; **apoB** apolipoprotein B; **CETP** cholesteryl ester transfer protein; **LPL** lipoproteinová lipáza.



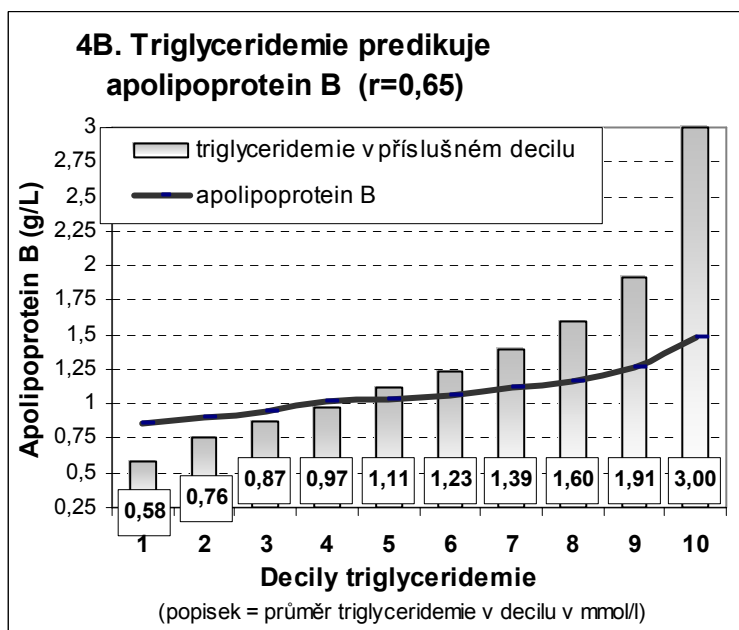
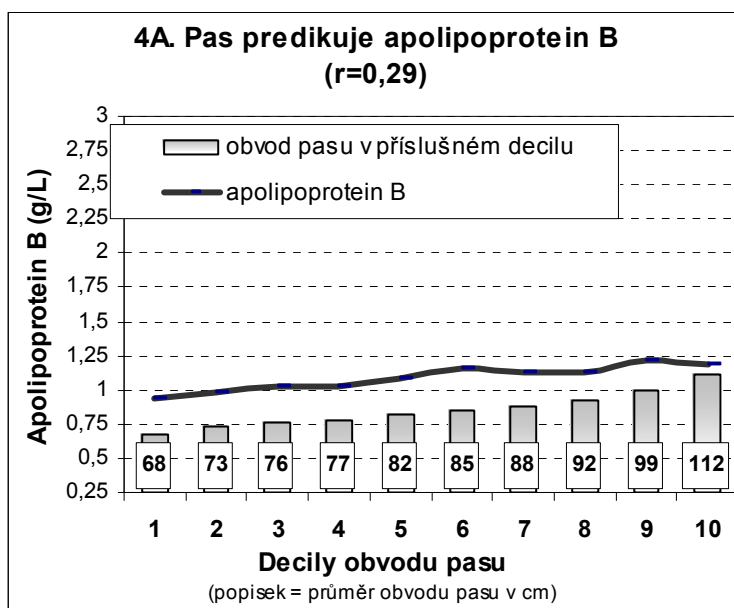
Upraveno podle: Sniderman A. et al. Ann Intern Med. 2001;135:447-59.

V předběžných výsledcích z populační studie perimenopauzálních žen (45-55 roků, n=514) jsme vypočítali korelaci obvodu pasu i triglyceridemie s hladinou apolipoproteinu B a výsledky jsme znázornili ve stejném grafickém provedení. Zjistili jsme podobný průběh jako na výše zmíněných grafech při predikci hladiny apolipoproteinu B pomocí obvodu pasu, ale lepší predikci triglyceridemií než obvodem pasu (Obrázek 5). Vztah triglyceridemie a hladiny apolipoproteinu B byl v souladu s výše zmíněnou patofyziologickou představou o remodelaci lipoproteinů.

**Obrázek 5 Vztahy komponent hypertriglyceridemického pasu k apolipoproteinu B**

A. Vztah obvodu pasu (cm) a hladiny apolipoproteinu B (g/L).

B. Vztah triglyceridemie (mmol/l) a hladiny apolipoproteinu B (g/L).



Lejsková M, Piřha J. Hypertriglyceridemický pas: jednoduchý ukazatel kardiovaskulárního rizika a inzulínové rezistence. *Diabetes, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2005;8:132-137

Hypertriglyceridemický pas jako **prediktor aterogenního rizika** byl citován dalšími pracemi; na datech z prospektivní Hoorn Study;<sup>lxxxii</sup> byl sledován vliv non-HDL cholesterolu, který je také spojen s viscerální obezitou, ale přitom na rozdíl od triglyceridemie samotné



zahrnuje všechny cholesterol v potenciálně aterogenních triglyceridy bohatých lipoproteinech. **Non-HDL cholesterol** v této studii přinesl výrazné zlepšení predikce rizika ICHS stanoveného parametrem hypertriglyceridemického pasu: u osob s non-HDL-cholesterolem vyšším než medián (5,2 mmol/l pro muže a 5,3 mmol/l pro ženy) bylo riziko spojené s hypertriglyceridemickým pasem ( $TGC \geq 2,0$  mmol/l a pas  $\geq 94/80$  cm muži/ženy) dále navýšeno o 50% na relativní riziko téměř trojnásobné (HR = 2,94; 2,06-4,19). Byly zde zvoleny odlišné hranice pro cut off pasu - podle definice EGIR tj. muži pas  $\geq 94$  cm a ženy pas  $\geq 80$  cm. Autoři se v textu nevyjadřovali k výsledkům v 8 podskupinách získaných stratifikací podle všech tří sledovaných veličin, ale grafické znázornění podskupin ukázalo, že skupinu s nejvyšším rizikem nejvíce odlišovaly dva parametry: vysoké TGC a vysoký non-HDL cholesterol, zatímco vliv pasu  $\geq 94/80$  cm se uplatňoval méně.

Jak bylo výše zmíněno, byl obvod pasu podle kritérií IDF „*conditio sine qua non*“ v definici metabolického syndromu. Riziková hodnota obvodu pasu je stále diskutována, neboť se ukazuje, že se liší nejen podle pohlaví, ale i pro různé etnické skupiny (Tabulka 5, Tabulka 2) a další etnické rozdíly v obvodu pasu jsou v současné době zkoumány.

**Tabulka 5 Etnické rozdíly v rozměrech pasu, považované za hranice pro kardiovaskulární riziko**

Etnická skupina	Rizikový obvod pasu	
	Muži	Ženy
<b>Evropané</b>	≥ 94 cm	≥ 80 cm
<b>USA (podle ATP III)</b>	≥ 102 cm	≥ 88* cm
<b>Jihovýchodní Asie</b>	≥ 90 cm	≥ 80 cm
<b>Čína</b>	≥ 90 cm	≥ 80 cm
<b>Japonsko</b>	≥ 85 cm	≥ 90* cm

Upraveno podle: Alberti G. IDF. 2005,

\*aktualizovanou verzí této tabulky z roku 2009-2010 je složitější Tabulka 2 Doporučení IDF pro prahové hodnoty abdominální obezity při diagnostice metabolického syndromu

## 2.5. Izolované (non-MS) a kumulované (at-MS) faktory metabolického syndromu

Ve druhé části studie byla užitá definice MS podle kritérií IDF. Každá z definic MS zohledňuje mnohotvárnost jeho projevů tak, že diagnóza MS je stanovena tehdy, když překročí limity více faktorů (nejčastěji 3) z předem definovaného okruhu, nejčastěji 5 faktorů – metabolických abnormalit. V každé populaci tak existuje řada jedinců, kteří mají již překročeny limity pro 1 až 2 faktory MS, ale jejich počet ještě není dostatečný pro diagnostikování MS. Při studiu kumulace faktorů MS jsme v naší studii tento výskyt projevů označili „**non-MS**“ (izolované projevy). Např. „**non-MS-HDL**“ zahrnoval ženy s HDL-C <1,3 mmol/l, které nespĺňovaly diagnózu MS. Podobně bylo zvoleno označení „**at-MS**“ (kumulované projevy) tam, kde byla splněna diagnóza MS; např. „**at-MS-HDL**“ zahrnoval ženy s HDL-C <1,3 mmol/l, které diagnózu MS splňovaly. V procentuálním výskytu každého faktoru byl tak rozlišen: výskyt „**non-MS**“ (izolované projevy, výskyt faktoru není doprovázen splněním podmínek pro metabolický syndrom) a výskyt „**at-MS**“ (kumulované projevy, výskyt faktoru při splnění podmínek daných definicí metabolického syndromu).

## 2.7. Odvozené lipidové parametry

Stanovení kardiovaskulárního rizika je základem pro prevenci kardiovaskulárních chorob. Ačkoli je aterogeneze multifaktoriální proces, jsou abnormality v lipoproteinovém metabolismu natolik dominantním rizikem, že představují přibližně polovinu populačního rizika kardiovaskulárních chorob.<sup>cxii</sup> Je známo, že změny v lipidovém profilu plasmy jsou silnými prediktory zejména pro ICHS,<sup>lxiv</sup> která je již řadu let hlavní příčinou morbidity a mortality.<sup>cxiii</sup> Za charakteristický projev aterogenní dyslipidemie je kromě zvýšení celkového cholesterolu považován zejména růst LDL cholesterolu a plasmatických triglyceridů a pokles koncentrací HDL cholesterolu.<sup>lxiv</sup>

Hladina LDL cholesterolu je primárním cílem v léčbě aterogenních dyslipidemií, přestože je známo, že stanovení koronárního rizika pouze podle hladiny LDL cholesterolu není optimální,<sup>cxiii</sup> a to zejména u osob s intermediálním rizikem.<sup>cxiv</sup> Byly stanoveny hranice rizika pro již zmíněné plasmatické triglyceridy a pro pokles HDL cholesterolu, které jsou součástí výše podrobně definovaného metabolického syndromu. Ve snaze najít parametr, který by svou predikční schopností výhodně kombinoval a optimalizoval vlastnosti výše zmíněných tří základních lipidových frakcí, tj. LDL, HDL cholesterolu a plasmatických triglyceridů, byly definovány další běžně stanovitelné parametry, a to zejména non HDL cholesterol (non HDL-C) a aterogenní lipidové poměry (indexy).

**Non HDL cholesterol (non HDL-C) = celkový cholesterol minus HDL cholesterol**

Při mírně až středně zvýšených plasmatických triglyceridech (1,7-6 mmol/l), stoupají hladiny VLDL a hladiny aterogenních, na TG bohatých, cholesterolem obohacených

remnantních partikulí. Při hypertriglyceridemii jsou tak abnormality patrné v kvantitě i kvalitě všech lipoproteinů, obsahujících apoprotein B. Lipoproteiny, které svými hladinami přispívají k non-HDL-C zahrnují: aterogenní na TG bohaté lipoproteiny a jejich remnanty, které jsou obohacené o estery cholesterolu, tj. především všechny lipoproteiny obsahující apoprotein B. Studie z posledních let ukazují, že predikční hodnota non-HDL-C pro kardiovaskulární riziko a mortalitu je lepší než predikční hodnota LDL-C a že non-HDL-C koreluje úzce s hladinou plasmatického apolipoproteinu B.<sup>cxv</sup> V doporučeních NCEP ATP III byl proto non-HDL-C zařazen jako sekundární cíl léčby u pacientů se zvýšením TG (> or =200 mg/dl) - po primárním cíli, kterým je snížení LDL-C. U pacientů s ICHS nebo s ekvivalenty ICHS (v sekundární prevenci) je cílem non-HDL-C hladina <100 mg/dl. Hladina non-HDL-C zůstává důležitým cílem léčby zejména u pacientů se zvýšenými triglyceridy, přestože ještě čeká na širší uplatnění v léčbě pacientů s dyslipidemií.<sup>cxvi</sup>

### **Lipidové indexy**

Při pokusech optimalizovat predikční schopnost lipidového profilu, bylo nově definováno několik podílů lipidových hladin, neboli „lipidových indexů“. I když jsou dosud tyto lipidové podíly (dále aterogenní indexy) v kardiovaskulární prevenci nedostatečně využívány, mohou významně přispět ke zhodnocení kardiovaskulárního rizika. Jedná se o podíly proaterogenních a antiaterogenních lipidových hladin, a mohou proto být dobrým ukazatelem metabolických a klinických interakcí mezi lipidovými frakcemi. V tomto přehledu budou proto krátce sumarizovány jejich fyziologické a patofyziologické aspekty a význam a uvedeny racionální důvody pro využití v klinické praxi a specifikovány jejich hraniční hodnoty a cíle pro hypolipidemickou léčbu (Tabulka 6).

**Tabulka 6** Kategorie rizika a příslušné cílové hladiny pro nejčastěji užívané lipidové indexy.<sup>cxvii, cxviii, cxix</sup>

Lipidový poměr	Primární prevence				Sekundární prevence			
	Riziková hladina		Cíl		Riziková hladina		Cíl	
	Muži	Ženy	Muži	Ženy	Muži	Ženy	Muži	Ženy
<b>TC/HDL-C</b>	>5,0	>4,5	<4,5	<4,0	>4,0	>3,5	<3,5	<3,0
<b>LDL-C/HDL-C</b>	>3,5	>3,0	<3,0	<2,5	>3,0	>2,5	<2,5	<2,0
<b>ApoB/ApoA-I</b>	>1,0	>0,9	<0,9	<0,8	>0,8	>0,7	<0,7	<0,6

TC = celkový cholesterol

Zpracováno podle Millán et al. 2009<sup>cxx</sup>

Poměr celkového a HDL cholesterolu a poměr LDL a HDL cholesterolu jsou dva nejdéle užívané aterogenní indexy, u nichž je prokázána lepší prediktivní schopnost kardiovaskulárních příhod než u celkového resp. LDL cholesterolu samotného, nebo jiných běžných lipidových frakcí.<sup>cxxi, cxcii, cxvii</sup> Zejména poměr celkového/HDL cholesterolu má silné důkazy o své užitečnosti z velkých observačních studií: Framinghamské studie,<sup>cxiii</sup> PROCAM<sup>cxiv</sup> a LRCP.<sup>cxv</sup> Poměr celkového/HDL cholesterolu byl proto v některých zemích zařazen k sekundárním cílům hypolipidemické léčby.<sup>cxviii, cxxvi, cxxvii</sup> Při tříletém sledování v longitudinální studii 28 263 postmenopauzálních žen (Women's Health Study) byl mezi lipidovými parametry tento index jediným nezávislým prediktorem kardiovaskulárního rizika.<sup>cxviii</sup>

Poměr LDL-C/HDL-C ukazuje poměr mezi proaterogenními a antiaterogenními lipidy a má podobně silné důkazy pro svou prediktivní schopnost koronárních příhod jako předchozí

index: v placebových větvích studií WOSCOPS,<sup>cxxix</sup> AFCAPS/TexCAPS<sup>cxxx</sup> a 4S<sup>cxxxi</sup> byly v mnohorozměrné analýze silnějšími prediktory než jiné lipidové parametry. Existují i důkazy, že u žen má poměr celkového/HDL cholesterolu lepší prediktivní schopnost než poměr LDL-C/HDL-C.<sup>cxxxii</sup> Tento výsledek může být vysvětlen skutečností, že celkový cholesterol zahrnuje i lipoproteiny bohaté na triglyceridy - na rozdíl od LDL cholesterolu – a plasmatické triglyceridy jsou u žen silnějším prediktorem kardiovaskulárního rizika než u mužů. Dalším argumentem proti poměru LDL/HDL je skutečnost, že v běžné praxi bývá hladina LDL stanovena přibližným výpočtem podle Friedwaldova vzorce a potom je poměr celkového a HDL cholesterolu přesnější. V naší studii byla pro stanovení LDL použita přímá metoda.

Existují studie z poslední doby ukazující, že poměr apoproteinů apoB/apoA-I má ještě lepší prediktivní schopnosti pro ICHS než výše zmíněné indexy.<sup>cxxxiii, cxxxiv, cxxxv, cxxxvi</sup> Patofyziologicky jsou tyto výsledky dobře odůvodněné: Apolipoprotein B je hlavním apoproteinem částic LDL, ale i lipoproteinů intermediální density (IDL) a vysoké density (VLDL); v každém lipoproteinu je jedna molekula apoproteinu B (apoB) a počet apoB tak ukazuje na počet těchto aterogenních částic. Naopak apoprotein A-I je hlavní proteinovou komponentou v lipoproteinech o nízké hustotě (HDL), které umožňují reverzní cholesterolový transport (transport cholesterolu z periferních tkání do jater) a jedná se tedy o lipoprotein ukazující na hladinu antiaterogenních částic. Poměr mezi apoB a apoA-I je tak prediktorem kardiovaskulárního rizika: čím vyšší je poměr, tím vyšší je kardiovaskulární riziko.

Byly definovány i další aterogenní indexy, které mají méně přímých důkazů o své prediktivní schopnosti kardiovaskulárního rizika a v praxi jsou užívány méně často. V této práci nebyly stanoveny:

- poměr **LDL-C/apoB**: který by měl přibližně ukazovat na velikost LDL částic; pro tento parametr bylo dokázáno, že hodnota  $<1,3$  ukazuje na zvýšený výskyt malých, denzních LDL<sup>cxxxvii</sup>, ale podle jiných autorů tyto vztahy neplatí<sup>cxxxviii</sup>
- poměr **non-HDL-C/HDL-C**: podle dosavadních výsledků není lepším prediktorem kardiovaskulárního rizika než první dva zmíněné indexy.<sup>cxxxix, cxl</sup>
- tzv. **aterogenní index plasmy = [log (TG/HDL-C)]**: u tohoto indexu byla prokázána pozitivní korelace s mírou esterifikace HDL a inverzní korelace s velikostí LDL.<sup>cxli, cxlii</sup>

V rozsáhlé prospektivní studii 32 826 postmenopauzálních žen se po adjustacích (na věk, kuřáctví, CRP, homocystein, BMI, rodinnou anamnézu, diabetes, arteriální hypertenzi, hormonální substituci, fyzickou aktivitu, abuzus alkoholu) ukázaly v predikci kardiovaskulárních chorob nejpřínosnější tyto lipidové indexy: **LDL/HDL cholesterol index** (1,5 (1,3–1,9)); a **total/HDL cholesterol index** (1,6 (1,3–1,9)); ale i hladiny apoB (1,7 (1,4–2,1)) a non-HDL cholesterolu (1,5 (1,3–1,9)), menší, ale ještě významnou prediktivní schopnost měl LDL-cholesterol (1,4 (1,1–1,7)) a triglyceridy (1,3 (1,0–1,5)).<sup>cxliii</sup> V naší studii jsme se proto soustředili na vyšetření těchto lipidových parametrů.



## 2.8. Uspořádání studií

Při rozdělení všech žen podle kritérií Stages Reproductive Aging Workshop (STRAW<sup>cxliv, cxlv</sup>) na tři skupiny podle doby od posledního menstruačního krvácení (Obrázek 7) bylo 478 žen premenopauzálních (od poslední menstruace méně než 60 dnů), 93 žen v pozdní perimenopauze (60 až 365 dnů od poslední menstruace, nepravidelné cykly) a 337 žen postmenopauzálních (déle než 365 dnů od poslední menstruace). Podrobnosti výsledků vyšetření jsou uvedeny v kapitole Charakteristika souboru (Tabulka 7 Základní charakteristika souboru - rozdělení žen podle doby od poslední menstruace).

Mezi všemi ženami bylo 57 žen (6,3%) po bilaterální ovariectomii, 154 žen (16,9%) po hysterectomii a podle záznamů o užívané léčbě celkem 167 (18,4%) žen užívalo gynekologickou hormonální léčbu.

Na tomto souboru bylo zkoumáno více dílčích otázek vztahujících se ke kardiovaskulárnímu riziku žen procházejících menopauzou, především:

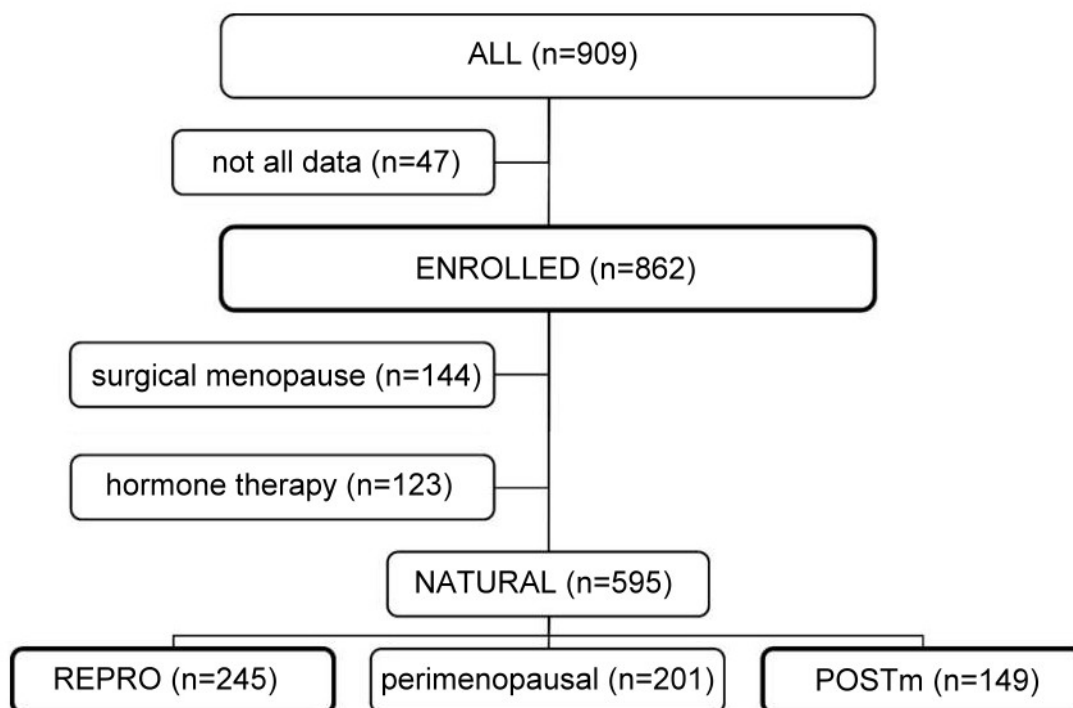
1. zda a jak se změní u žen v přirozené menopauze výskyt metabolického syndromu a index inzulinové rezistence HOMA-IR
2. vlivy věku a různých forem menopauzy na sledované kardiovaskulární rizikové faktory (mnohorozměrná regresní analýza)
3. predikce kardiovaskulárního rizika žen kolem menopauzy různými definicemi metabolického syndromu a hypertriglyceridemickým pasem
4. význam kouření jako rizikového faktoru aterosklerózy perimenopauzálních žen
5. vztah menopauzy a hypertenze

Kapitola obsahující výsledky je proto rozčleněna podle těchto okruhů, v nichž je každá problematika diskutována přímo za výsledky; před závěrem je pak ještě krátká souhrnná diskuse

Výše zmíněná první charakteristika souboru (Tabulka 7 Základní charakteristika souboru - rozdělení žen podle doby od poslední menstruace), v níž byly ženy rozděleny pouz podle charakteristiky menstruačního cyklu neukázala výraznější rozdíly mezi skupinami, proto byl vypracován postup, jak postupně vyčlenit ženy, jejichž metabolismus je výrazněji ovlivněn gynekologickou intervencí, aby mohly být porovnávány pouze ženy procházející přirozenou menopauzou (Obrázek 6 Uspořádání studie – vyčlenění skupin podle iatrogenní a přirozené menopauzy). Mezi všemi ženami s kompletními daty (862 žen s věkovým průměrem  $50,0 \pm 2,7$  roku) bylo tak postupně vyčleněno 595 žen (věkový průměr  $49,9 \pm 2,7$  roku) s přirozeným průběhem období kolem menopauzy, tj. bez chirurgické menopauzy a bez gynekologické hormonální léčby – nejdříve byla vyčleněna skupina 54 žen po bilaterální ovariectomii, poté 90 žen po hysterektomii a nakonec ještě 123 žen s hormonální gynekologickou léčbou bez anamnézy chirurgické menopauzy. Údaje o této léčbě byly kontrolovány podle zápisů o veškeré preskribované farmakoterapii u každé ženy.

Mezi zbývajícimi 595 ženami s přirozeným průběhem menopauzy byly podle kritérií STRAW dále vyčleněny ženy dosud reprodukční (245 žen: pravidelné menstruační cykly a současně méně než 33 dnů od menstruačního krvácení) a ženy přirozeně postmenopauzální (149 žen, u nichž od poslední menstruace proběhlo déle než 365 dnů). Zbylo 201 žen v přirozené perimenopauze (s nepravidelnými menstruačními cykly a/nebo 33-365 dnů od posledního menstruačního krvácení). Charakteristiku souboru podle tohoto rozdělení ukazuje Tabulka 8 Charakteristika souboru: skupiny podle iatrogenní a přirozené menopauzy.

**Obrázek 6** Uspořádání studie – vyčlenění skupin podle iatrogenní a přirozené menopauzy



Zpracováno podle Lejsková M, Alušík Š, Suchánek M, Žecová S, Piřha J. Menopause: Clustering of metabolic syndrome components and population changes of insulin resistance. *Climacteric*, 2010;(in press).

Přirozeně postmenopauzální ženy (POSTm výše) měly vysoké hladiny FSH, které odpovídaly postmenopauzálnímu stavu: V této skupině mělo 94,6% žen FSH > 30U/L a 91,9% žen mělo FSH > 40 U/L, zatímco reprodukční ženy (REPRO) měly zcela odlišný průměr FSH  $16 \pm 19$  U/L. V první části studie, kde byly analyzovány změny clusteru MS v přirozené menopauze byly dále porovnávány jen tyto dvě skupiny žen: ženy dosud reprodukční se ženami přirozeně postmenopauzálními. U těchto dvou skupin byly sledovány odlišnosti v distribuci HOMA-IR a v kumulaci faktorů MS.

Obrázek 7 Kritéria pro hodnocení fáze menopauzy Stages Reproductive Aging Workshop (STRAW), původní verze

	Final menstrual period (FMP)							
<i>Stages:</i>	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
<i>Terminology:</i>	Reproductive			Menopausal transition			Postmenopause	
	Early	Peak	Late	Early	Late*		Early*	Late
				Perimenopause				
<i>Duration of stage:</i>	variable			variable		a	b	until demise
						1 year	4 years	
<i>Menstrual cycles:</i>	variable to regular	regular		variable cycle length (> 7 days different from normal)	≥ 2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥ 60 days)	amen × 12 months	none	
<i>Endocrine:</i>	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

Figure 1 Recommended staging system. \*Stages most likely to be characterized by vasomotor symptoms; FSH, follicle stimulating hormone; ↑, elevated; amen., amenorrhea

Upraveno podle cit. cxliv (Soules MR et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Climacteric 2001;4:267-72)

Ve druhé části výzkumu byl celý soubor zpracován statisticky mnohorozměrnou regresní analýzou. Hlavním cílem bylo odlišit vliv věku od vlivu menopauzy, resp. pozdní perimenopauzy, ale současně byl sledován i vliv bilaterální ovariectomie, hysterectomie a hormonální léčby.

Dále byla sledována senzitivita a specificita různých mezinárodních kritérií diagnostikujících MS a kuřáctví v predikci výskytu aterosklerotických plátů arterií karotických a femorálních. Podrobně byl zkoumán vztah menopauzy a hypertenze.

## 2.9. Statistické metody

Charakteristiky souboru s podskupinami jsou uvedeny jako průměry se standardní odchylkou, a výsledkem t-testu porovnání skupiny s reprodukčními ženami (po Bonferoniho korekci v podrobnější tabulce se šesti skupinami). Rozdíly v HOMA-IR mezi oběma skupinami byly hodnoceny kromě polohového testu i testem Kolgomorov-Smirnovovým a Kuiperovým. Ke zhodnocení významnosti rozdílů četností mezi skupinami resp. podskupinami byl v této části užit test  $\chi^2$ . Odlišení významnosti vlivu peri- a postmenopauzy, obou sledovaných typů chirurgické menopauzy a hormonální terapie bylo provedeno mnohorozměrnou regresní analýzou.

## **4. Výsledky podle jednotlivých okruhů, s diskusí k tématu**

### **4.1. Charakteristika souboru**

Mezi všemi 909 ženami vyšetřenými ve studii bylo pouze 93 žen s výrazně nepravidelnými intervaly menstruačního krvácení, které patřily do fáze pozdní perimenopauzy podle klasifikace STRAW (Perimenopauza). (Obrázek 7 Kritéria pro hodnocení fáze menopauzy Stages Reproductive Aging Workshop (STRAW), původní verze) Většina, 478 žen, nebyla déle než 60 dnů od poslední menstruace (Premenopauza). Zbývající více než třetina, 337 žen, byla déle než 365 dnů od poslední menstruace (Postmenopauza), od jedné ženy se nepodařilo získat pro klasifikaci validní údaje.

Tyto tři skupiny se signifikantně lišily především ve věku, přestože epidemiologická studie měla úzké věkové rozmezí 45-55 let. Postmenopauzální ženy měly významně horší výsledky většiny lipidových parametrů i markerů abdominální obezity (obvodu pasu a poměru pas/boky). Výsledky prostřední skupiny - žen ve fázi pozdní menopauzy - silně kolísaly, překvapením bylo, že kromě věkového průměru nedosáhly významnější rozdílnosti od žen premenopauzálních, ale v řadě případů byla zjištěna signifikantní rozdílnost od žen postmenopauzálních. Tabulka 7 obsahuje pro přehlednost pouze tyto nalezené rozdíly od žen postmenopauzálních. Skupina pozdně perimenopauzálních žen je nepochybně silně různorodá a překvapivě nelineární kolísání lipidových hladin při přechodu do menopauzy potvrzují i prospektivní studie.<sup>viii</sup>

**Tabulka 7 Základní charakteristika souboru - rozdělení žen podle doby od poslední menstruace**

doba od posledního menstruačního krvácení (dny)	Premenopauza	Pozdní perimenopauza	Postmenopauza	Všechny
	[0;60]	[61;365]	[366;inf)	
	n=478	n=93	n=337	n=909
Věk (roky)	48,9±2,4	50,8±2,2 <sup>†</sup>	51,5±2,4 <sup>**</sup>	50,1±2,7
Celkový cholesterol (mmol/L)	5,44±0,92	5,50±0,87 <sup>†</sup>	5,82±0,89 <sup>**</sup>	5,59±0,92
Non-HDL (mmol/L)	3,82±0,96	3,80±0,92 <sup>†</sup>	4,21±0,97 <sup>**</sup>	3,96±0,97
LDL-C (mmol/L)	3,30±0,83	3,31±0,82 <sup>†</sup>	3,62±0,86 <sup>**</sup>	3,42±0,86
HDL-C (mmol/L)	1,62±0,38	1,70±0,40	1,61±0,40	1,63±0,39
Triglyceridy (mmol/L)	1,29±0,70	1,24±0,58	1,48±0,86 <sup>**</sup>	1,35±0,75
Apolipoprotein B (g/L)	1,01±0,25	0,99±0,26 <sup>†</sup>	1,10±0,26 <sup>**</sup>	1,04±0,26
Apolipoprotein A-I (g/L)	1,646±0,293	1,652±0,265	1,65±0,262	1,65±0,28
Apo B/Apo A-I	0,63±0,18	0,62±0,20 <sup>†</sup>	0,68±0,20 <sup>**</sup>	0,65±0,19
LDL-C/HDL-C	2,19±0,86	2,11±0,92 <sup>†</sup>	2,43±0,94 <sup>**</sup>	2,27±0,91
Celkový cholesterol/HDL-C	3,5±1,0	3,4±1,1 <sup>†</sup>	3,9±1,2 <sup>**</sup>	3,64±1,10
Obvod pasu (cm)	85,4±11,4	87,6±14,6	88,9±13,3 <sup>**</sup>	86,90±12,57
Poměr pas/boky	0,833±0,066	0,843±0,066	0,853±0,075 <sup>**</sup>	0,84±0,07
Body mass index (kg m <sup>-2</sup> )	25,7±4,4	26,0±6,1	26,4±5,2 <sup>*</sup>	26,0±4,9
Obvod boků (cm)	102,3±9,1	103,5±11,6	103,9±9,9 <sup>*</sup>	103,0±9,7
Systolický TK (mmHg)	118,5±15,5	118,9±16,2	119,5±16,4	119,0±16,0
Diastolický TK (mmHg)	78,7±9,7	78,9±10,5	78,8±10,3	78,8±10,1
Glykemie nalačno (mmol/L)	5,16±0,86	5,34±1,07	5,28±1,15	5,22±1,00
Hladina inzulínu nalačno (IU/mL)	6,5±3,8	6,9±3,8	6,6±4,0	6,6±3,8
HOMA-IR	1,51±0,97	1,69±1,30	1,63±1,48	1,57±1,21
QUICKI	0,373±0,040	0,367±0,041	0,372±0,039	0,372±0,040

\*\* p<0,001 signifikance rozdílu mezi premenopauzální a postmenopauzální skupinou při hodnocení t-testem

\* p<0,05 signifikance rozdílu mezi premenopauzální a postmenopauzální skupinou při hodnocení t-testem

<sup>†</sup> p<0,001 signifikance rozdílu mezi **perimenopauzální** a **postmenopauzální** skupinou při hodnocení t-testem

Premenopauza = ženy ≤ 60 dnů od posledního menstruačního krvácení; Pozdní perimenopauza = fáze pozdní menopauzy podle STRAW; ženy 61-365 dnů od posledního menstruačního krvácení; Postmenopauza = women > 365 dnů od posledního menstruačního krvácení; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; QUICKI = QUantitative Insulin sensitivity Check Index

Při podrobnějším rozdělení souboru na disjunktní podskupiny byly postupně vyčleněny tyto skupiny žen:

1. ženy po bilaterální ovariectomii,
2. ženy po hysterectomii a
3. ženy s hormonální gynekologickou léčbou,

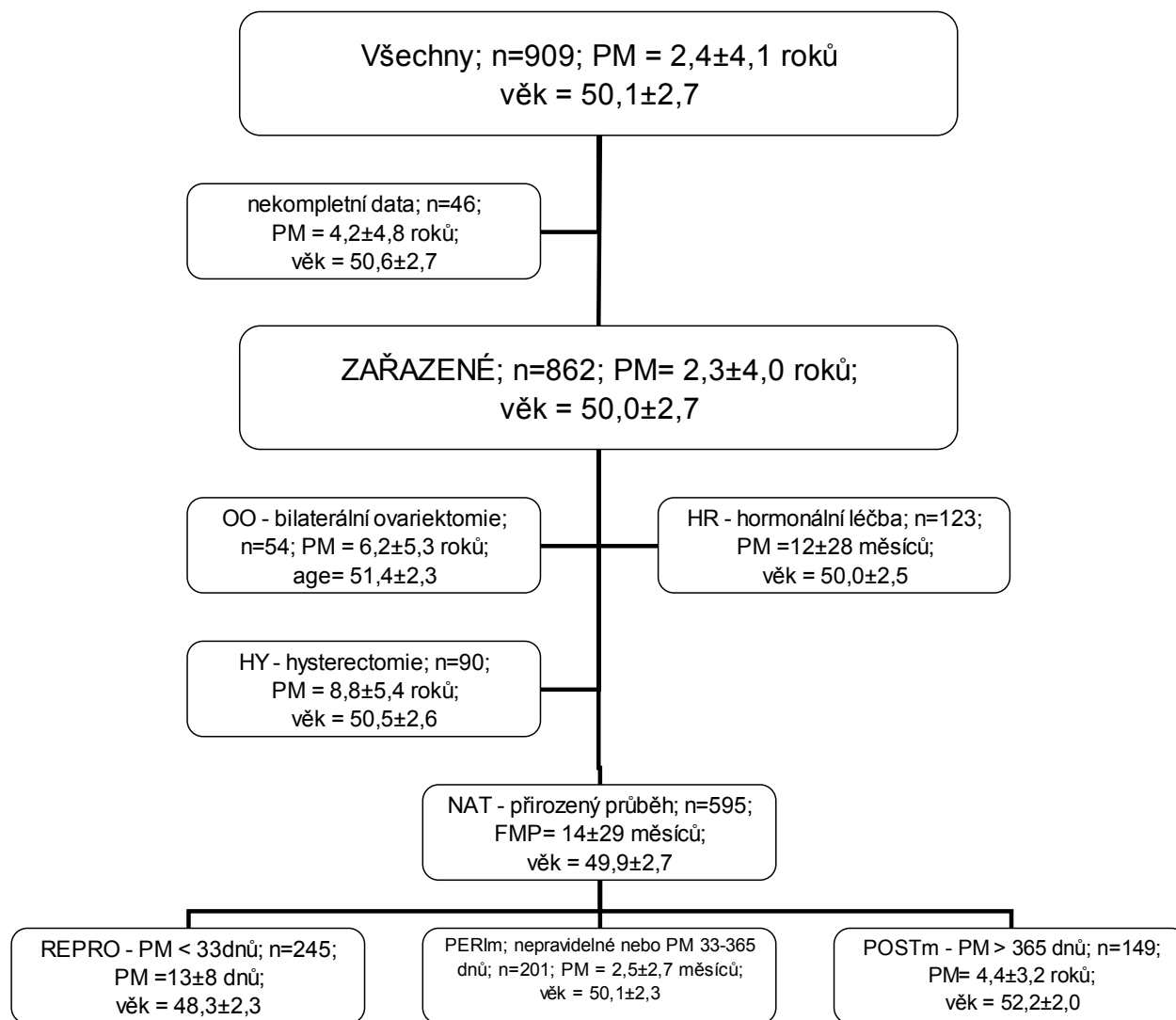
a byla získána skupina žen, u nichž nebyla menopauza výrazněji ovlivněna gynekologickými zákroky nebo farmakoterapií. Z této skupiny 595 žen s přirozeným průběhem období kolem menopauzy byly dále vyčleněny skupiny:

4. žen dosud reprodukčních (REPRO), tj. žen s pravidelným menstruačním krvácením
5. žen v přirozené postmenopauze (POSTm)
6. žen v přirozeném menopauzálním přechodu

Viz Obrázek 8 Uspořádání studie s podrobnostmi

Tabulka 8 Charakteristika souboru: skupiny podle iatrogenní a přirozené menopauzy ukazuje výsledky každé ze šesti disjunktních skupin, které byly při tomto rozčlenění postupně získány. Bylo provedeno porovnání t-testem mezi reprodukční skupinou a každou z ostatních skupin. Výsledky signifikance byly korigovány Bonferoniho korekcí, přesto celkem jednoznačně ukazují, že nejrizikovější byla skupina žen postmenopauzálních a podobně nepříznivé výsledky sledovaných parametrů měla i skupina žen po bilaterální ovariectomii. Naopak ženy po hysterectomii s ponecháním aspoň jednoho ovaria, které se z gynekologického hlediska jeví jako postmenopauzální, měly poměrně příznivý profil markerů aterosklerosy, podobný ženám dosud reprodukčním. Velmi příznivé výsledky měly ženy s hormonální terapií – tyto výsledky budou podrobněji diskutovány níže, v kapitole s výsledky regresní analýzy.



**Obrázek 8** Uspořádání studie s podrobnostmi

Legenda: PM, doba od Posledního Menstruačního krvácení;

**Tabulka 8 Charakteristika souboru: skupiny podle iatrogenní a přirozené menopauzy**

3a) kontinuální proměnné; 3b) kategorické proměnné

	Přirozený průběh menopauzy - fáze			Chirurgická menopauza		Hormonální léčba
	Reprodukční	Perimenopauzální	Postmenopauzální	Bilaterální ovariectomie	Hysterektomie	
	n = 245	n = 201	n = 149	n = 54	n = 90	n = 123
<b>a) KONTINUÁLNÍ PROMĚNNÉ</b>						
Věk (roky)	48,3 ± 2,3	50,1 ± 2,3 **	52,2 ± 2,0 **	51,4 ± 2,3 **	50,5 ± 2,6 **	50,0 ± 2,5 **
Celkový cholesterol (mmol/L)	5,44 ± 0,86	5,53 ± 0,94	5,90 ± 0,87 **	5,81 ± 0,79 *	5,71 ± 0,97	5,37 ± 0,96
Non-HDL-C (mmol/L)	3,85 ± 0,90	3,85 ± 0,98	4,30 ± 0,99 **	4,14 ± 0,86	4,07 ± 1,00	3,71 ± 1,00
LDL-C (mmol/L)	3,34 ± 0,80	3,35 ± 0,85	3,69 ± 0,87 **	3,55 ± 0,75	3,51 ± 0,86	3,18 ± 0,89
HDL-C (mmol/L)	1,59 ± 0,36	1,69 ± 0,38 *	1,60 ± 0,39	1,67 ± 0,45	1,65 ± 0,41	1,66 ± 0,41
Triglyceridy (mmol/L)	1,28 ± 0,65	1,26 ± 0,75	1,58 ± 0,95 **	1,45 ± 0,78	1,39 ± 0,68	1,21 ± 0,51
Apolipoprotein B (g/L)	1,02 ± 0,24	1,01 ± 0,27	1,12 ± 0,28 **	1,09 ± 0,24	1,08 ± 0,25	0,97 ± 0,24
Apolipoprotein A-I (g/L)	1,62 ± 0,27	1,67 ± 0,28	1,64 ± 0,26	1,70 ± 0,28	1,69 ± 0,25	1,68 ± 0,33
Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I	0,65 ± 0,18	0,62 ± 0,19	0,70 ± 0,21 *	0,67 ± 0,19	0,66 ± 0,20	0,60 ± 0,18
LDL-C/HDL-C	2,24 ± 0,85	2,13 ± 0,87	2,50 ± 0,98 *	2,31 ± 0,81	2,31 ± 0,95	2,31 ± 0,81
Celkový cholesterol/HDL-C	3,59 ± 0,98	3,45 ± 1,01	3,95 ± 1,23 *	3,72 ± 1,05	3,69 ± 1,17	3,42 ± 1,05
Obvod pasu (cm)	85,1 ± 10,8	87,1 ± 13,7	90,9 ± 13,8 **	88,2 ± 10,3	86,0 ± 12,8	84,2 ± 10,1
WHR; poměr pas/boky	0,83 ± 0,06	0,84 ± 0,07	0,86 ± 0,07 **	0,85 ± 0,07	0,84 ± 0,07	0,83 ± 0,07
BMI; body mass index (kg m <sup>-2</sup> )	25,6 ± 4,2	26,1 ± 5,5	27,3 ± 5,8 **	26,2 ± 4,2	25,5 ± 4,8	24,9 ± 3,6
Obvod boků (cm)	102,0 ± 8,6	103,3 ± 11,0	105,7 ± 11,0 **	103,3 ± 7,6	101,9 ± 9,3	101,8 ± 8,0
STK (mmHg)	118,7 ± 15,0	119,0 ± 15,1	120,7 ± 16,7	120,7 ± 16,0	120,2 ± 15,7	115,2 ± 16,4
DTK (mmHg)	79,4 ± 9,5	78,8 ± 9,7	79,3 ± 9,3	78,9 ± 12,2	80,3 ± 9,8	75,6 ± 10,4 **
Lačná glykemie (mmol/L)	5,2 ± 1,0	5,2 ± 0,7	5,4 ± 1,5	5,5 ± 1,6	5,1 ± 0,7	5,1 ± 0,5
Lačná inzulinemie (IU/mL)	6,4 ± 3,7	6,9 ± 4,3	6,8 ± 3,8	6,7 ± 3,7	6,3 ± 4,5	6,3 ± 2,9
HOMA-IR	1,5 ± 0,9	1,6 ± 1,1	1,7 ± 1,7	1,8 ± 1,7	1,5 ± 1,2	1,5 ± 0,7

	Přirozený průběh menopauzy - fáze			Chirurgická menopauza		Hormonální léčba
	Reprodukční	Perimenopauzální	Postmenopauzální	Bilaterální ovariectomie	Hysterektomie	
	n = 245	n = 201	n = 149	n = 54	n = 90	
<b>QUICKI</b>	0,37 ± 0,04	0,37 ± 0,04	0,37 ± 0,04	0,37 ± 0,05	0,38 ± 0,05	0,37 ± 0,03
<b>AULEY index<sup>lix</sup></b>	8,6 ± 2,3	8,4 ± 2,0	7,9 ± 2,0	8,2 ± 2,5	8,6 ± 2,5	8,4 ± 1,8
<b>b)KATEGORICKÉ PROMĚNNÉ</b>						
<b>MS podle NCEP-ATPIII 2001</b>	11,0 ± 2,0%	12,4 ± 2,3%	25,5 ± 3,6%**	20,4 ± 5,5%	14,4 ± 3,7%	9,8 ± 2,7%
<b>MS podle NCEP-ATPIII 2005</b>	15,9 ± 2,3%	22,4 ± 2,9%	34,2 ± 3,9%**	38,9 ± 6,6%**	17,8 ± 4,0%	13,8 ± 3,1%
<b>MS podle IDF</b>	22,0 ± 2,7%	26,4 ± 3,1%	38,3 ± 4,0%**	42,6 ± 6,7%*	22,2 ± 4,4%	17,1 ± 3,4%
<b>Obvod pasu≥88 cm</b>	34,3 ± 3,0%	44,3 ± 3,5%	55,7 ± 4,1%**	44,4 ± 6,8%	38,9 ± 5,1%	32,5 ± 4,2%
<b>Obvod pasu≥80 cm</b>	65,3 ± 3,0%	67,2 ± 3,3%	76,5 ± 3,5%	83,3 ± 5,1%*	63,3 ± 5,1%	66,7 ± 4,3%
<b>Triglyceridy≥1,7mmol/L nebo léčba</b>	19,6 ± 2,5%	20,4 ± 2,8%	30,2 ± 3,8%	31,5 ± 6,3%	25,6 ± 4,6%	18,7 ± 3,5%
<b>Lačná glykemie≥ 6,1 mmol/L nebo anamnéza diabetu</b>	4,5 ± 1,3%	4,0 ± 1,4%	11,4 ± 2,6%*	11,1 ± 4,3%	6,7 ± 2,6%	5,7 ± 2,1%
<b>Lačná glykemie≥ 5,6 mmol/L nebo anamnéza diabetu</b>	20,4 ± 2,6%	22,4 ± 2,9%	30,2 ± 3,8%	27,8 ± 6,1%	16,7 ± 3,9%	19,5 ± 3,6%
<b>STK≥130 mmHg</b>	20,8 ± 2,6%	23,9 ± 3,0%	29,5 ± 3,7%	29,6 ± 6,2%	23,3 ± 4,5%	14,6 ± 3,2%
<b>DTK≥85 mmHg</b>	24,5 ± 2,8%	24,9 ± 3,1%	28,9 ± 3,7%	27,8 ± 6,1%	27,8 ± 4,7%	17,1 ± 3,4%
<b>STK≥130mmHg nebo DTK≥85mmHg nebo léčba hypertenze</b>	35,9 ± 3,1%	40,8 ± 3,5%	47,0 ± 4,1%	57,4 ± 6,7%*	45,6 ± 5,3%	30,1 ± 4,1%
<b>Léčba fibráty</b>	0,4 ± 0,4%	1,5 ± 1,4%	3,4 ± 1,5%	5,6 ± 3,1%*	3,3 ± 1,9%	3,3 ± 1,6%
<b>Léčba statiny</b>	4,5 ± 1,3%	7,0 ± 3,0%	8,1 ± 2,2%	9,3 ± 3,9%	11,1 ± 3,3%	4,9 ± 1,9%
<b>Léčba hypertenze</b>	12,7 ± 2,1%	16,4 ± 2,6%	24,8 ± 3,5%*	31,5 ± 6,3%**	20,0 ± 4,2%	12,2 ± 3,0%

\*\* p<0,005 pro rozdíl mezi reprodukční a vybranou skupinou (po Bonferroniho korekci)

\* p<0,05 pro rozdíl mezi reprodukční a vybranou skupinou (po Bonferroniho korekci)

HOMA-IR = HHomeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; QUICKI = QUantitative Insulin sensitivity Check Index

## **4.2. OKRUH 1: Kumulace faktorů metabolického syndromu při porovnání žen reprodukčních a přirozeně postmenopauzálních**

Pro účely této části studie byly porovnávány pouze ženy reprodukční (n=245) se ženami přirozeně postmenopauzálními (n=149). Tyto dvě skupiny se významně lišily v řadě proměnných již v charakteristice souboru (Tabulka 8): výskyt metabolického syndromu v postmenopauzální skupině byl zhruba dvojnásobný u všech definic ( $p < 0,005$ ), a vzrostl i obvod pasu (85,1 cm; 90,9 cm;  $p < 0,005$ ) a hladina triglyceridů (1,28 mmol/L; 1,58 mmol/L;  $p < 0,005$ ). Hladiny ostatních faktorů metabolického syndromu se nelišily (glykemie: 5,2 mmol/L, 5,4 mmol/L; STK: 118,7 mmHg, 120,7 mmHg; DTK: 79,4 mmHg, 79,3 mmHg; HDL-C: 1,59 mmol/L; 1,60 mmol/L). Ze všech pěti faktorů metabolického syndromu dosáhl významných změn v procentuálním výskytu pouze obvod pasu s hranicí 88cm (34,3%, 55,7%,  $p < 0,005$ ). Změny výskytu ostatních faktorů nedosáhly více než hraniční významnosti (faktor glykemie  $> 6,1$  mmol/L; 4,5%, 11,4%;  $p < 0,05$ ). Průměry i mediány indexu inzulinové rezistence obou skupin se nelišily (HOMA-IR: 1,5, 1,7;  $p = 0,156$ ; polohový test).

#### 4.2.1. Změny indexu HOMA-IR mezi reprodukčními a postmenopauzálními ženami (výsledky)

Je známo, že je metabolický syndrom asociován především s nejvyšším kvantilem HOMA-IR; proto rozdíly, které by vysvětlily rozpor mezi zdvojnásobením jeho výskytu při chybějícím zvýšení HOMA-IR jsme hledali v distribuci HOMA-IR: doplnili jsme testy citlivěji zachycující rozdíly distribuce: Kolmogorov-Smirnovův test ( $p=0,064$ ) a Kuiperův test, který je citlivější na rozdíly v chvostech - teprve ten prokázal hraničně významný rozdíl  $p=0,05$  v HOMA-IR mezi reprodukčními a přirozeně postmenopauzálními ženami.

Rozdíly v rozložení HOMA-IR byly jasně patrné při porovnání **hranic decilů** (Tabulka 9, Obrázek 9 Změny v HOMA-IR při přechodu do menopauzy, podle decilů): obě sledované skupiny žen reprodukčních a postmenopauzálních měly v dolních 4 decilech prakticky totožné hranice. Rozdíly mezi oběma skupinami stoupaly až ve vyšších decilech - a byly příčinou výše uvedené hraniční významnosti Kuiperova testu. Polohovým testem jsme porovnali hladiny HOMA-IR zvláště v podskupinách žen s nízkým HOMA-IR (dolních 5 decilů, resp. pod mediánem; reprodukční 0,88; postmenopauzální 0,94; NS) a v podskupinách žen s vysokým HOMA-IR (horních 5 decilů, resp. nad mediánem; reprodukční 1,75; postmenopauzální 2,09;  $p=0,0004$ ).

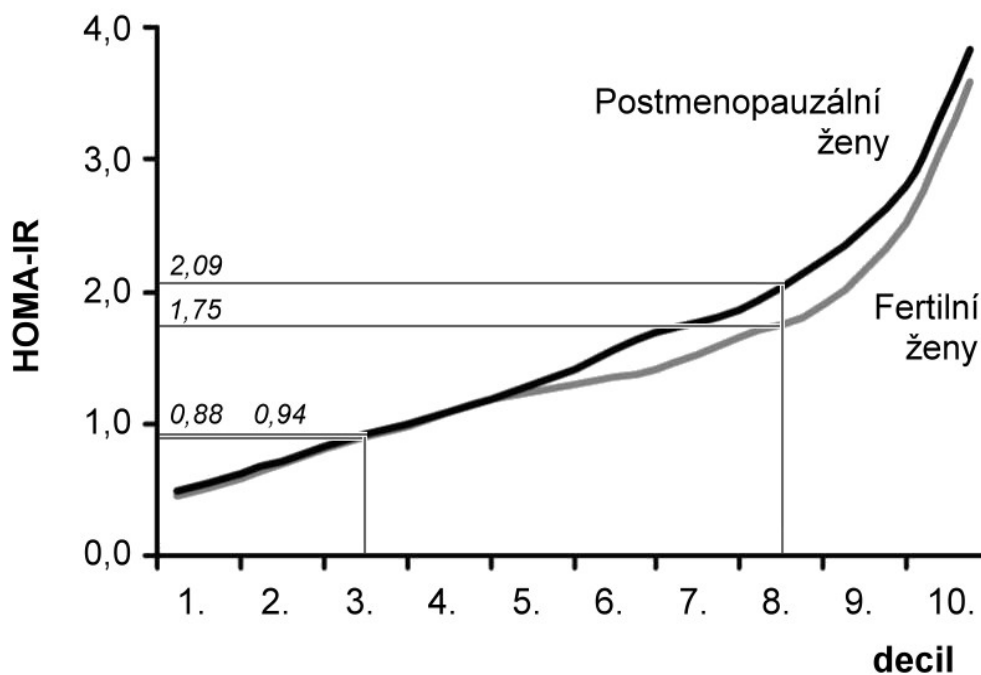
Tabulka 9 Změny HOMA-IR při přechodu do menopauzy podle decilů

HOMA-IR	REPRO	POSTm	HOMA-IR	p Mann-Whitney test
Minimum	0,11	0,27		
1.decil	0,59	0,62		
2.decil	0,81	0,83	<b>Nízké HOMA-IR</b>	0,72
3.decil	0,98	0,99		
4.decil	1,18	1,17		
Medián (5.decil)	1,30	1,40		
6.decil	1,41	1,70	<b>Vysoké HOMA-IR</b>	0,0004
7.decil	1,65	1,86		
8.decil	1,90	2,24		
9.decil	2,51	2,79		
Maximum (10.decil)	6,27	18,67		

Obrázek 9 Změny v HOMA-IR při přechodu do menopauzy, podle decilů (podle<sup>exlvi</sup>)

Kuiperův test:  $p=0,05$ . Podrobnosti statistiky pro horních a dolních 5 decilů v textu.

Fertilní ženy = ženy reprodukční fáze STRAW

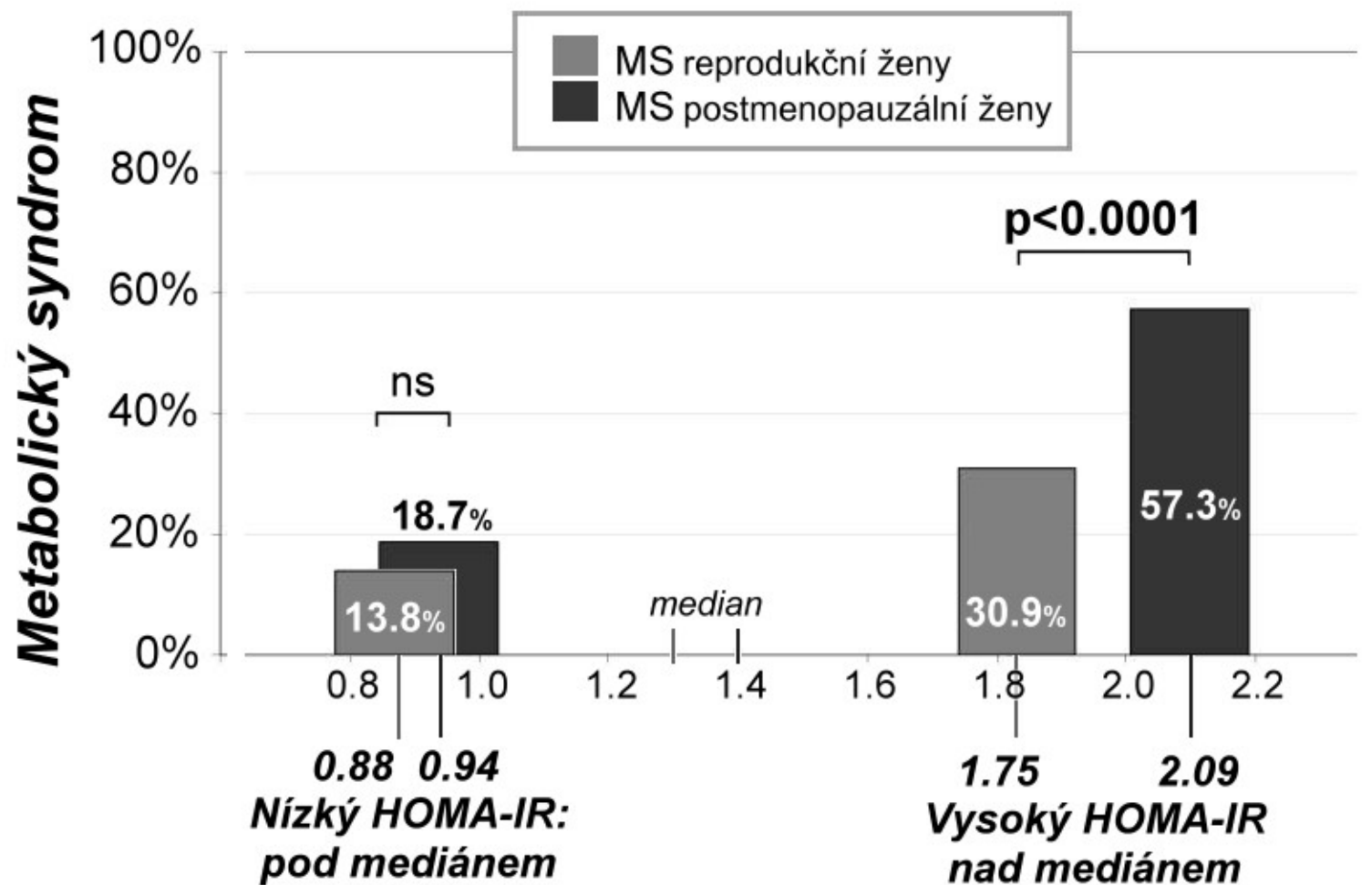


#### 4.2.2. Výskyt metabolického syndromu stoupá jen u žen s vysokým HOMA-IR

##### (výsledky)

Vypočítali jsme výskyt metabolického syndromu podle definice IDF v obou podskupinách žen; k růstu výskytu metabolického syndromu došlo **jen** u žen s vysokým HOMA-IR (nad mediánem; Obrázek 10 Výskyt metabolického syndromu stoupá signifikantně jen u postmenopauzálních žen s vyššími, nadmediánovými hodnotami indexu inzulinové rezistence HOMA-IR; ). U těchto žen s vysokým HOMA-IR stoupla během menopauzy střední hodnota HOMA-IR (reprodukční 1,75; postmenopauzální 2,09;  $p=0,0004$  – jak bylo již výše uvedeno); růst výskytu metabolického syndromu v této skupině, který stoupl téměř na dvojnásobek (reprodukční 30,9%, postmenopauzální 57,3%;  $p<0,00001$ ), tak odpovídal rostoucí inzulinové rezistenci podle indexu HOMA-IR v této skupině. V obou podskupinách žen s nízkým HOMA-IR (pod mediánem), který nebyl po menopauze zvýšen, byl výskyt metabolického syndromu nízký a zůstal nízký bez signifikantního zvýšení i po menopauze.

Obrázek 10 Výskyt metabolického syndromu stoupá signifikantně jen u postmenopauzálních žen s vyššími, nadmediánovými hodnotami indexu inzulinové rezistence HOMA-IR





### 4.2.3. Změny izolovaného a kumulovaného výskytu faktorů MS vysvětlují akceleraci MS v menopauze (výsledky)

Kromě výskytu MS (kumulované faktory) jsme dopočetali i výskyt tzv. „izolovaných“ faktorů, tj. výskyt žen, u nichž byl přítomen aspoň jeden faktor metabolického syndromu, (kromě obvodu pasu, který je v definici IDF výchozí podmínkou), ale nedocházelo ke kumulaci, tj. nebyl diagnostikovatelný metabolický syndrom (Tabulka 10, Obrázek 11 Kumulace projevů metabolického syndromu ve vyšších hodnotách HOMA-IR). Vypočetali jsme procentuální výskyt žen, u nichž byl přítomen aspoň jeden ze čtyř **variabilních** faktorů MS, aniž by žena splňovala diagnózu MS. V této části studie jsme postupovali podle definice IDF pro metabolický syndrom.

V postmenopauzální podskupině s vysokým HOMA-IR vzrostl výskyt faktorů kumulovaných, diagnostikujících MS - na úkor faktorů izolovaných (Obrázek 2: kumulované 30,9%; 57,3%; izolované 47,2%; 29,3%;  $p < 0,001$ , test  $\chi^2$ ). Tento výsledek je interpretovatelný tak, že u reprodukční ženy s vysokým HOMA-IR, která vstupuje do menopauzy s izolovaným faktorem(y) MS, vznikne s velkou pravděpodobností během menopauzy další faktor(y) MS, a tím jsou splněna diagnostická kritéria MS.

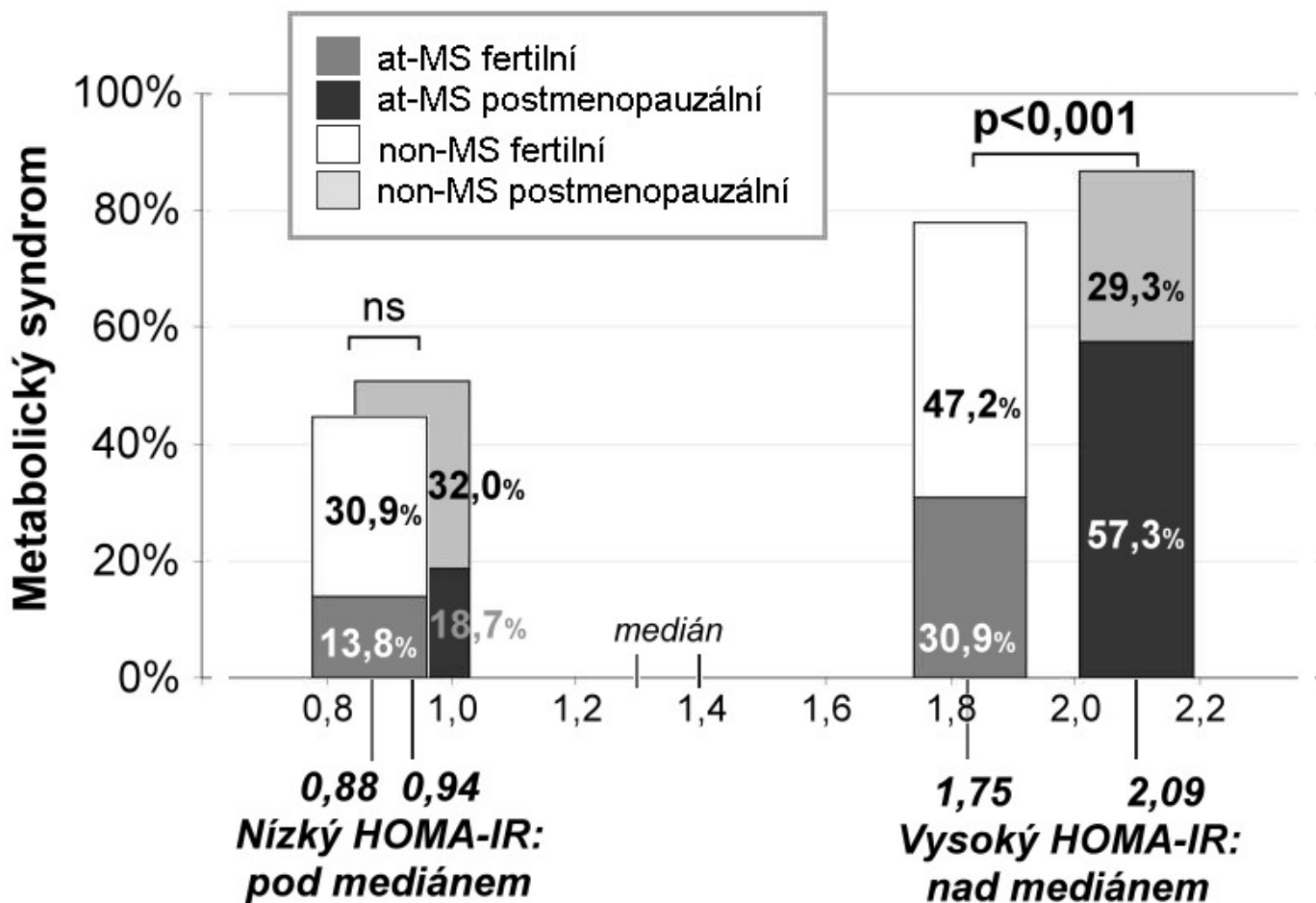
**Tabulka 10 Kumulované projevy metabolického syndromu postmenopauzálně akcelerují při vysokém HOMA-IR na úkor izolovaných projevů**

Podíl žen s výskytem projevů MS	REPRO n=245	POSTm n=149	p $\chi^2$ test
<b>Nízké HOMA-IR</b>	<b>n=122</b>	<b>n=74</b>	
„non-MS“	30,9%	32,0%	ns
„at-MS“	13,8%	18,7%	
poměr „at-MS“/„non-MS“	0,45	0,58	
<b>Vysoké HOMA-IR</b>	<b>n=122</b>	<b>n=74</b>	
„non-MS“	47,2%	29,3%	$p < 0,001$
„at-MS“	30,9%	57,3%	
poměr „at-MS“/„non-MS“	0,66	1,95	

### Obrázek 11 Kumulace projevů metabolického syndromu ve vyšších hodnotách HOMA-IR

U žen v menopauze s vyšším HOMA-IR akceleruje kumulace projevů metabolického syndromu (57,3% žen splňuje diagnózu MS) a současně klesá výskyt žen s izolovanými projevy z clusteru metabolického syndromu, tj. nedostatečnými pro splnění diagnózy (29,3% žen). Celkově tedy u postmenopauzálních žen stoupá kumulovaný výskyt faktorů MS na úkor izolovaného výskytu faktorů.

Fertilní ženy = ženy reprodukční fáze STRAW



#### 4.2.4. Menopauzální stav a kumulace jednotlivých faktorů metabolického syndromu (výsledky)

Vliv menopauzy na kumulaci faktorů MS jsme ověřili také u každého z pěti faktorů zvlášť. U jednotlivých faktorů MS jsme našli podobné změny jako u celkových výskytů, tj. ve skupině postmenopauzálních žen stoupal kumulovaný výskyt na úkor izolovaného.

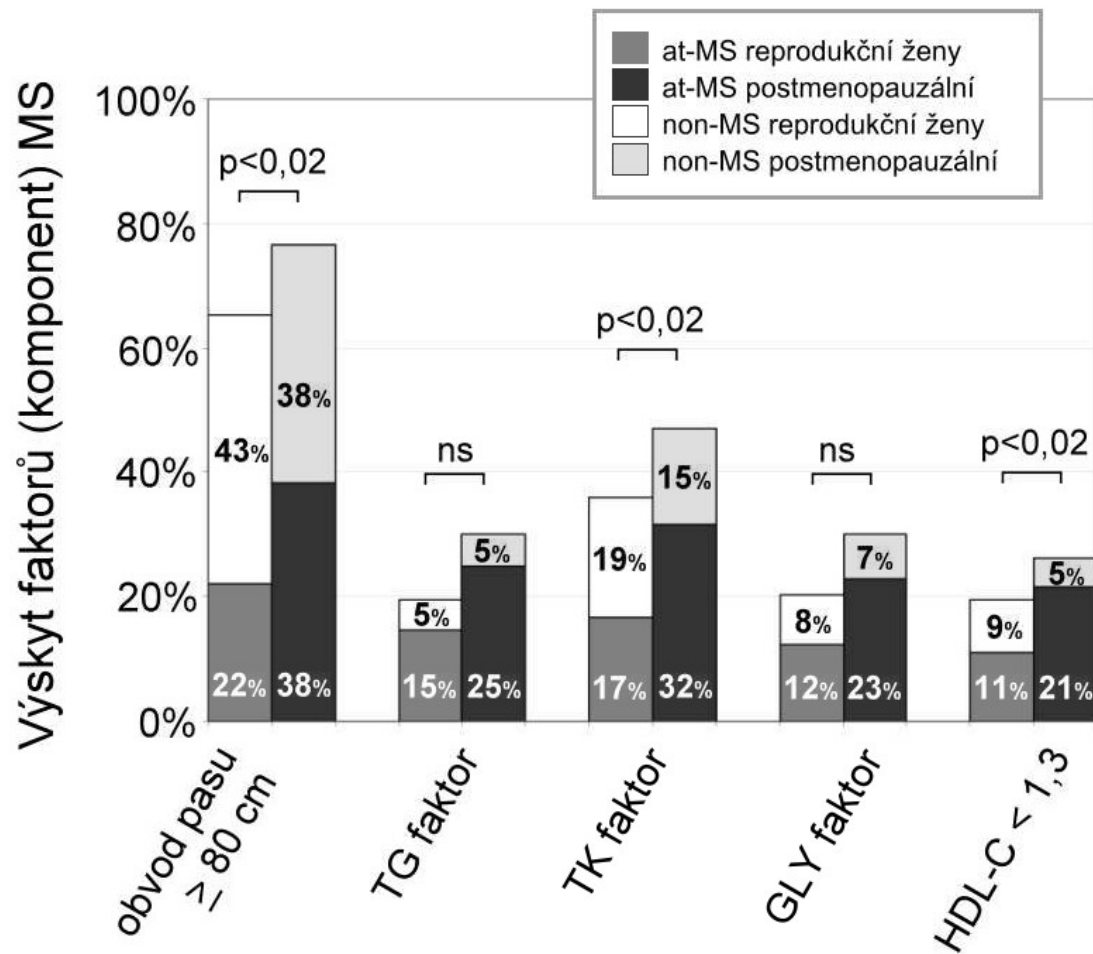
Vypočítali jsme, že u každého z pěti faktorů byl **poměr mezi kumulovaným a izolovaným výskytem faktorů** žen postmenopauzálních vyšší než žen reprodukčních (poměr mezi kumulovanými a izolovanými faktory pro postmenopauzální/reprodukční ženy: obvod pasu 1,0/0,5; faktor triglyceridy 4,6/3,0; faktor TK 2,0/0,9; faktor glykemie 3,1/1,4; faktor HDL-C 4,6/1,3). Tento poměr stoupl nejvýrazněji, 3,4 krát, u HDL-C – tj. faktoru, jehož průměrné hladiny byly v charakteristice souboru u reprodukčních a postmenopauzálních žen stejné (1,59 mmol/L; 1,60 mmol/L). Významnost změn mezi ženami reprodukčními a postmenopauzálními jsme hodnotili  $\chi^2$  testem u každého z pěti faktorů: (obvod pasu  $p=0,011$ ; faktor triglyceridy  $p=0,4$ ; faktor TK  $p=0,016$ ; faktor glykemie  $p=0,17$ ; faktor HDL-C  $p=0,010$ ).

**Tabulka 11 Kumulace jednotlivých komponent metabolického syndromu**

Podíl žen s výskytem komponent MS	REPRO n=245	POSTm n=149	p $\chi^2$ test
<b>Obvod pasu <math>\geq 80</math> cm</b>			
„non-MS“.pas	43,3%	38,3%	0,011
„at-MS“.pas	22,0%	38,3%	
pas.poměr „at-MS“/„non-MS“	0,5	1,0	
<b>TG <math>\geq 1,7</math> mmol/L nebo fibráty</b>			
„non-MS“.TG	4,9%	5,4%	0,4
„at-MS“.TG	14,7%	24,8%	
TG.poměr „at-MS“/„non-MS“	3,0	4,6	
<b>STK<math>\geq 130</math>/DTK<math>\geq 85</math> mmHg nebo léčba</b>			
„non-MS“.TK	19,2%	15,4%	0,016
„at-MS“.TK	16,7%	31,5%	
TK.poměr „at-MS“/„non-MS“	0,9	2,0	
<b>Glykemie <math>\geq 5,6</math> mmol/L nebo DM</b>			
„non-MS“.GLY	8,2%	7,4%	0,17
„at-MS“.GLY	12,2%	22,8%	
GLY.poměr „at-MS“/„non-MS“	1,4	3,1	
<b>HDL-C <math>&lt; 1,3</math> mmol/L</b>			
„non-MS“.HDL	8,6%	4,7%	0,010
„at-MS“.HDL	11,0%	21,5%	
HDL.poměr „at-MS“/„non-MS“	1,3	4,6	

at-MS, výskyt komponenty doprovázející metabolický syndrom; non-MS, výskyt komponenty bez metabolického syndromu.

Obrázek 12 Kumulace jednotlivých komponent metabolického syndromu během menopauzy (podle<sup>cxlix</sup>)

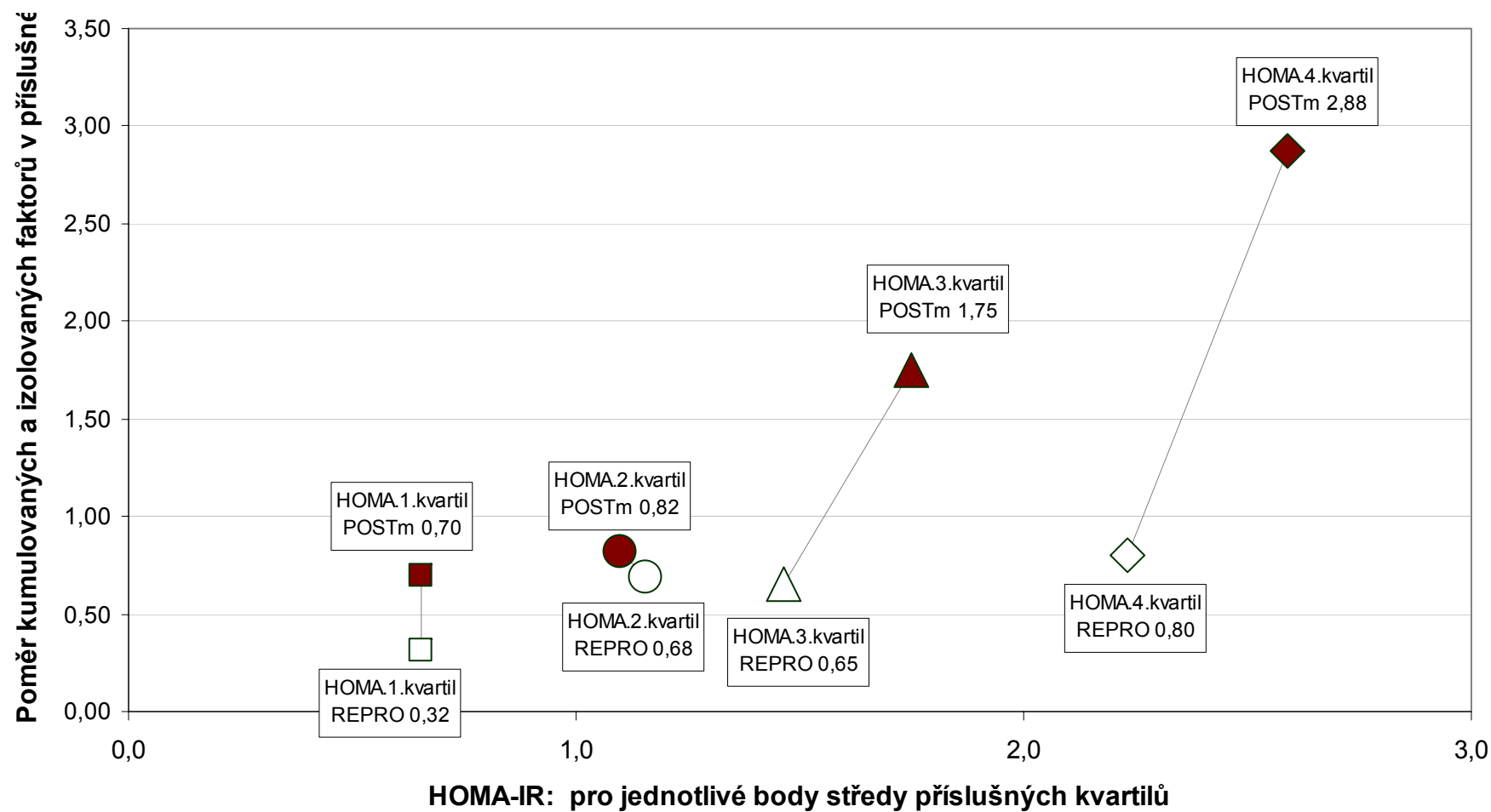


#### **4.2.5. Růst kumulace faktorů metabolického syndromu je asociován se zvýšením HOMA-IR při analýze podle změn v kvartilech HOMA-IR (výsledky)**

Výsledky kumulace faktorů metabolického syndromu popsané v předchozích tabulkách vysvětlovaly poměrně názorně situaci, kdy je výskyt metabolického syndromu úzce asociován s indexem HOMA-IR, ale přesto je možné, aby v populaci stoupl výskyt metabolického syndromu na dvojnásobek, aniž by se měnily průměry HOMA-IR u porovnávaných skupin žen.

Sledovali jsme tato změny i po kvartilech HOMA-IR. V každém kvartilu HOMA-IR obou skupin jsme spočítali výskyt žen s pouze „izolovaným“ výskytem některého z faktorů MS, (kromě pasu, který dosáhl significance samostatně); a výskyt žen s „kumulovaným“ výskytem faktorů – který odpovídá v tomto případě výskytu MetSy v příslušném kvartilu skupiny. Podobně jako v předchozím případě (Obrázek 11) stouply u postmenopauzálních žen i zde kumulované výskyty výrazněji ve vyšších kvartilech HOMA-IR. Situaci ukazuje Obrázek 13 Poměr kumulovaných a izolovaných faktorů po menopauze roste jen ve 3. a 4. kvartilu HOMA-IR. Ke každému středu kvartilu HOMA-IR jsou vyneseny dopočítané podíly „kumulativních“/„izolovaných“ faktorů v příslušném kvartilu. U každého kvartilu jsou spojeny hodnoty žen reprodukčních a postmenopauzálních, aby bylo názorně vyjádřeno, jak se v příslušném kvartilu během menopauzy tyto hodnoty posunuly.

Obrázek 13 Poměr kumulovaných a izolovaných faktorů po menopauze roste jen ve 3. a 4. kvartilu HOMA-IR (podle<sup>cxlviii</sup>)



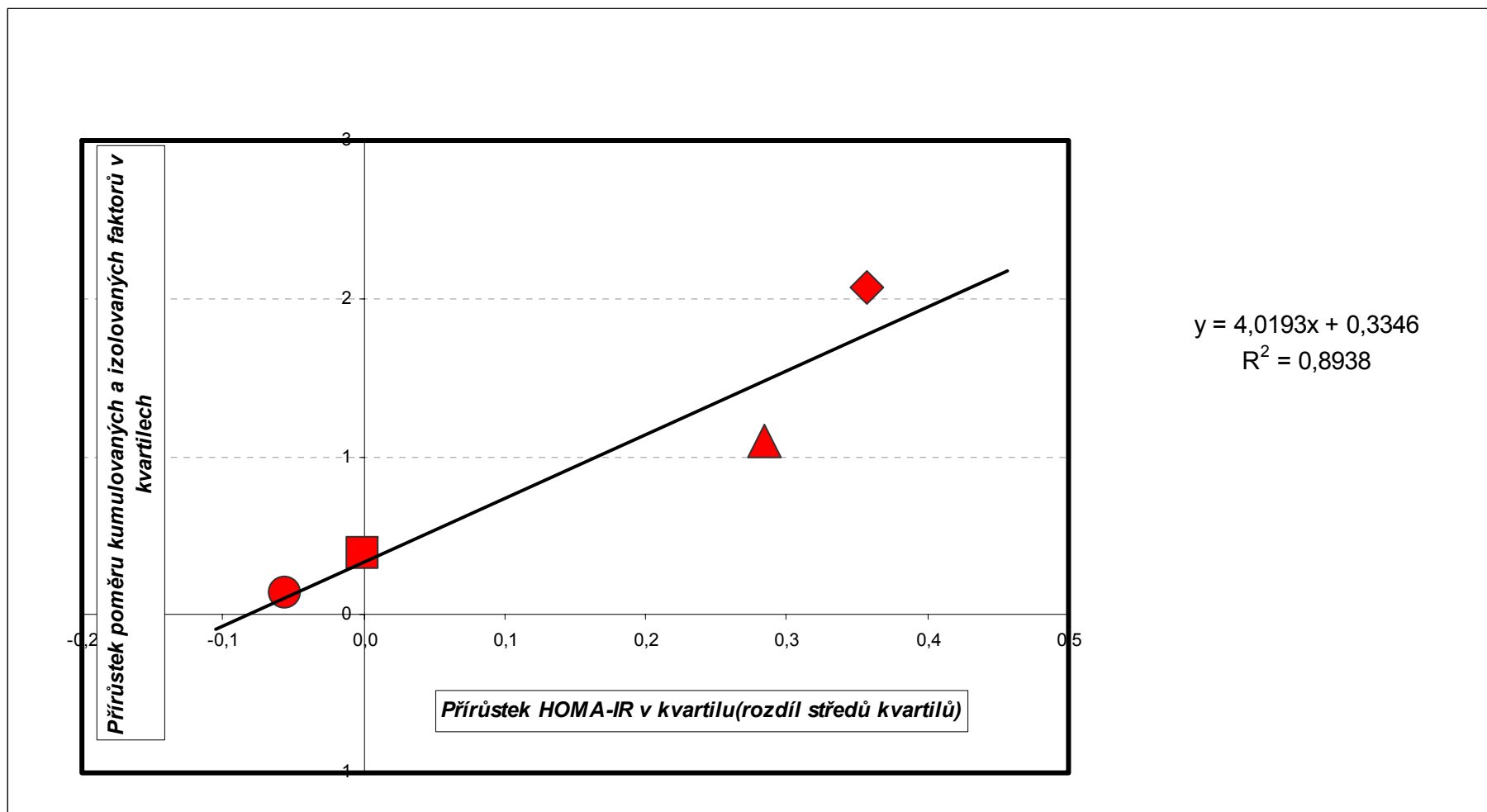
#### 4.2.6. Lineární závislost přírůstku kumulace faktorů na přírůstku HOMA-IR

##### (výsledky)

Pro ověření hypotézy o úměrnosti nárůstu HOMA-IR a zvýšení „kumulovaného“ výskytu faktorů MetSy jsme předpokládanou závislost znázornili graficky pro změny v jednotlivých kvartilech (Obrázek 14 Lineární závislost přírůstku kumulace faktorů na přírůstku HOMA-IR), zde nezávisle proměnnou je přírůstek HOMA-IR každého kvartilu (POST<sub>m</sub> – REPRO; rozdíl středů kvartilů) a závisle proměnnou je přírůstek podílu „kumulovaných“/„izolovaných“ faktorů (opět rozdíl POST<sub>m</sub> – REPRO). Sklon lineární spojnice trendu pro 4 body dané výsledky v jednotlivých kvartilech HOMA dosahuje při koeficientu determinace  $R^2 = 0,89$  hraniční statistické významnosti (směrnice  $b=4.0\pm 1.0$ ;  $p<0.03$ ), a intercept lineárního trendu je zcela nesignifikantní. Uvedené výsledky lineární regrese jsou v souladu s výše uvedenou hypotézou, že postmenopauzální zvýšení kumulovaného výskytu faktorů MetSy je úměrné postmenopauzálnímu zvýšení HOMA-IR. <sup>cxlvii, cxlviii</sup>



Obrázek 14 Lineární závislost přírůstku kumulace faktorů na přírůstku HOMA-IR (podle<sup>exlviii</sup>)



#### 4.2.7. Menopauza a změny inzulinové rezistence (diskuse)

Je známo, že MS je asociován s inzulinovou rezistencí; nicméně, i když většina studií nalezla zvýšení MS po menopauze, růst inzulinové rezistence v populaci procházející menopauzou nebyl nikdy přesvědčivě prokázán. Výsledky naší studie jsou v souladu s těmito poznatky: průměry inzulinové rezistence (HOMA-IR) a inzulinové senzitivity (QUICKI) všech sledovaných skupin (Tabulka 8 Charakteristika souboru: skupiny podle iatrogenní a přirozené menopauzy) byly téměř shodné a jeví se velký rozptyl, takže při běžném celkovém hodnocení nebyl mezi skupinami nalezen rozdíl. Následující část (Obrázek 9 a Obrázek 10) ukazuje, že v části populace žen procházejících menopauzou může k růstu inzulinové rezistence docházet; a to především v podskupině žen, které již v reprodukčním období mají vyšší inzulinovou rezistenci. Výsledky naší studie jsou proto v souladu i s některými kontroverzními výsledky.<sup>xxxix</sup> ukazují totiž, že HOMA-IR ani výskyt MS nemusí stoupat v populaci žen, která byla sledována ve zmíněné studii – v níž byly ženy s přiměřenou hmotností, běžně vykonávající fyzickou práci, a proto i s relativně nízkou inzulinovou rezistencí.

Z uvedeného vyplývá, že asociace postmenopauzálního stavu se změnami inzulinové rezistence může být silně ovlivněna rizikovostí zkoumané populace: v populaci s nízkou inzulinovou rezistencí mohou být menopauzální změny výskytu metabolického syndromu nevýrazné.<sup>cxlix</sup>

#### **4.2.8. Zdvojnásobení výskytu metabolického syndromu bez růstu HOMA-IR v populaci (diskuse)**

V našem souboru se během menopauzy výskyt MS zdvojnásobil, a přesto zřetelně nestoupl průměr indexu inzulínové rezistence (HOMA-IR). Tato skutečnost byla vysvětlena podrobnějším porovnáním decilů HOMA-IR reprodukční a postmenopauzální skupiny (Obrázek 9). Je známo, že MS je vázán na osoby s vyšším HOMA-IR – a v menopauze došlo k růstu hodnot právě v těchto vysokých HOMA-IR a v těchto vysokých hodnotách stoupal výskyt metabolického syndromu (Obrázek 10), zatímco hranice decilů nízkých HOMA-IR spolu s odpovídajícími výskyty metabolického syndromu byly u reprodukčních a postmenopauzálních žen prakticky totožné.

Naše studie tak objasňuje, že zdvojnásobení výskytu metabolického syndromu bez růstu průměru HOMA-IR v populaci je v souladu se známými skutečnostmi, neboť výskyt metabolického syndromu je vázán na ženy s vysokým HOMA-IR, u nichž během menopauzy HOMA-IR signifikantně stoupal, aniž by však tento vzestup pouze v části populace významně ovlivnil celkový průměr.

#### **4.2.9. Růst kumulace faktorů metabolického syndromu v podskupinách je úměrný zvýšení HOMA-IR (diskuse)**

Podrobnější analýza přírůstků HOMA-IR a přírůstků kumulace faktorů MS při sledování podskupin po kvartilech HOMA-IR ukázala, že nárůst kumulace faktorů MS je úměrný nárůstu HOMA-IR podskupiny (Obrázek 13 Poměr kumulovaných a izolovaných faktorů po menopauze roste jen ve 3. a 4. kvartilu HOMA-IR, a Obrázek 14 Lineární závislost přírůstku kumulace faktorů na přírůstku HOMA-IR). Při sledování přírůstků obvodu pasu a

přírůstků kumulace faktorů MS v podskupinách žen podle kvartilů obvodu pasu však podobná závislost nebyla patrná. (Podrobné výsledky neuváděny.)

Tato analýza je dalším důkazem již dříve diskutovaných závěrů, že k manifestaci MS, resp. kumulaci jednotlivých faktorů MS během menopauzy dochází především u žen, které vstupují do menopauzy s pouze izolovaným faktorem MS, a které mají navíc vyšší inzulinovou rezistenci (měřenou indexem HOMA-IR).<sup>cxlix</sup>

## 4.3. OKRUH 2: Regresní analýza - kumulace kardiovaskulárních rizik během menopauzy

### 4.3.1. Regresní analýza - vlivy věku a menopauzy (výsledky)

Pro studii byly vybrány ženy v úzkém věkovém rozmezí deseti let kolem přirozené menopauzy, aby bylo zajištěno, že mezi vyšetřenými ženami z 5% náhodného populačního vzorku budou ženy před menopauzou i po menopauze silně věkově podobné, a proto srovnatelné. Přesto v podrobnější charakteristice souboru (Tabulka 8 Charakteristika souboru: skupiny podle iatrogenní a přirozené menopauzy) byly patrné určité věkové rozdíly mezi skupinami. Kromě toho bylo v této tabulce patrné, že u žen po chirurgické menopauze má na metabolické parametry vliv typ chirurgického výkonu, resp. zachování funkce aspoň jednoho ovaria. Rozhodli jsme se proto provést v celém souboru 909 žen mnohorozměrnou regresní analýzu pro sledované parametry, aby byl celkově statisticky zhodnocen vliv věku a vliv menopauzy, a současně i vliv sledovaných typů chirurgické menopauzy.<sup>cl</sup>

Mnohorozměrná regresní analýza (Tabulka 12) ukázala, že nikoliv věk, ale postmenopauzální stav byl jediným prediktorem **kombinovaných ukazatelů** - MS podle obou definic NCEP-ATPIII ( $p = 0,005$ ;  $0,03$ ) i aterogenních lipidových indexů (celkový cholesterol/HDL-C  $p = 0,002$ ; LDL-C/HDL-C  $p = 0,004$ ; apolipoprotein B/apolipoprotein A-I  $p = 0,004$ ). Věk byl naopak nejsilnějším prediktorem jednotlivých faktorů MS. Ze všech faktorů MS byl s postmenopauzálním stavem asociován jen obvod pasu ( $p = 0,03$ ); jeho asociace s věkem i s postmenopauzálním stavem byly podobné výsledkům aterogenních lipidů (celkový cholesterol, non-HDL-C, LDL-C, apolipoprotein B). Naopak parametry inzulinové rezistence resp. senzitivity (HOMA-IR, QUICKI) nebyly asociovány ani s jednou

sledovanou skupinou. Bilaterální ovariektomie predikovala **vyšší** lačnou glykemií i **vyšší** výskyt MS-IDF a hormonální léčba naopak **nižší** výskyt MS-IDF a dokonce i **nižší** výskyt tří z pěti faktorů MS.

Uvedeným výsledkům regresní analýzy odpovídaly výsledky, které jsme získali v druhé části studie: při selekci žen reprodukčních a přirozeně postmenopauzálních pro druhou část studie jsme vypočítali průměry sledovaných parametrů u všech postupně získaných skupin žen podle chirurgické menopauzy a hormonální gynekologické léčby (Tabulka 8). U žen po bilaterální ovariectomii (54 žen) jsme pozorovali výsledky velmi podobné ženám přirozeně postmenopauzálním, naopak ženy po hysterektomii s ponecháním aspoň jednoho ovaria (90 žen), měly výsledky velmi podobné ženám reprodukčním. Výsledky žen s hormonální léčbou bez anamnézy chirurgické menopauzy (123 žen) byly příznivé až překvapivě: průměry sledovaných parametrů u nich nepřevýšily průměry žen dosud reprodukčních a odpovídaly tak příznivým výsledkům v regresní analýze.

**Tabulka 12 Asociace markerů aterosklerózy s věkem, menopauzálním stavem, chirurgickou a hormonální léčbou**

výsledky mnohorozměrné regresní analýzy

	Lipidemie				Kombinované markery						Antropometrické parametry a faktory MS							Inzulinová rezistence			
	Cholesterol celkový	Non-HDL-C	LDL-C	Apolipoprotein-B	Apo-B/Apo-A-I	LDL-C/HDL-C	Cholesterol/HDL-C	MS-ATP III-2001	MS-ATP III-2005	MS-IDF	Obvod pasu	Body mass index	Systolický TK	Triglyceridy	Lačná glykemie	Faktor krevního tlaku	Diastolický TK	HDL-C	Lačná inzulinemie	HOMA-IR	QUICKI
<b>Věk</b>	***	**	**	*	ns	ns	ns	ns	ns	**	***	***	**	**	*	*	,	ns	ns	ns	ns
p	0,0008	0,003	0,007	0,02						0,001	0,0001	0,0005	0,002	0,006	0,04	0,05	0,07				
<b>Perimenopauza [61;365]</b>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
p																					
<b>Postmenopauza [366;inf)</b>	***	***	***	**	**	**	**	*	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
p	0,0003	0,0002	0,0006	0,007	0,004	0,004	0,002	0,005	0,03	0,03											
<b>Bilaterální ovariectomie</b>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	,	**	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
p									0,05	0,002				0,04							
<b>Hysterektomie</b>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	,	ns	ns	ns	,	
p																	0,08				0,07
<b>Hormonální léčba</b>	,	ns	ns	,	ns	ns	ns	ns	*	*	*	**	*	,	*	**	ns	,	ns	ns	
p	0,07			0,06					0,02	0,03	0,03	0,008	0,02	0,07	0,05	0,003		0,06			

\*\*\* p<0,001; \*\* p<0,01; \* p<0,05; , p<0,1

Legenda: Perimenopauza [61;365] = ženy v pozdní perimenopauze - s dobou od poslední menstruace 61-365 dnů, tj. mezi dvěma měsíci a jedním rokem. Postmenopauza [365;inf.) = postmenopauzální ženy s dobou od poslední menstruace déle než rok. Faktor krevního tlaku = systolický TK ≥ 130mmHg nebo diastolický TK ≥ 85mmHg nebo léčba antihypertenzivy.

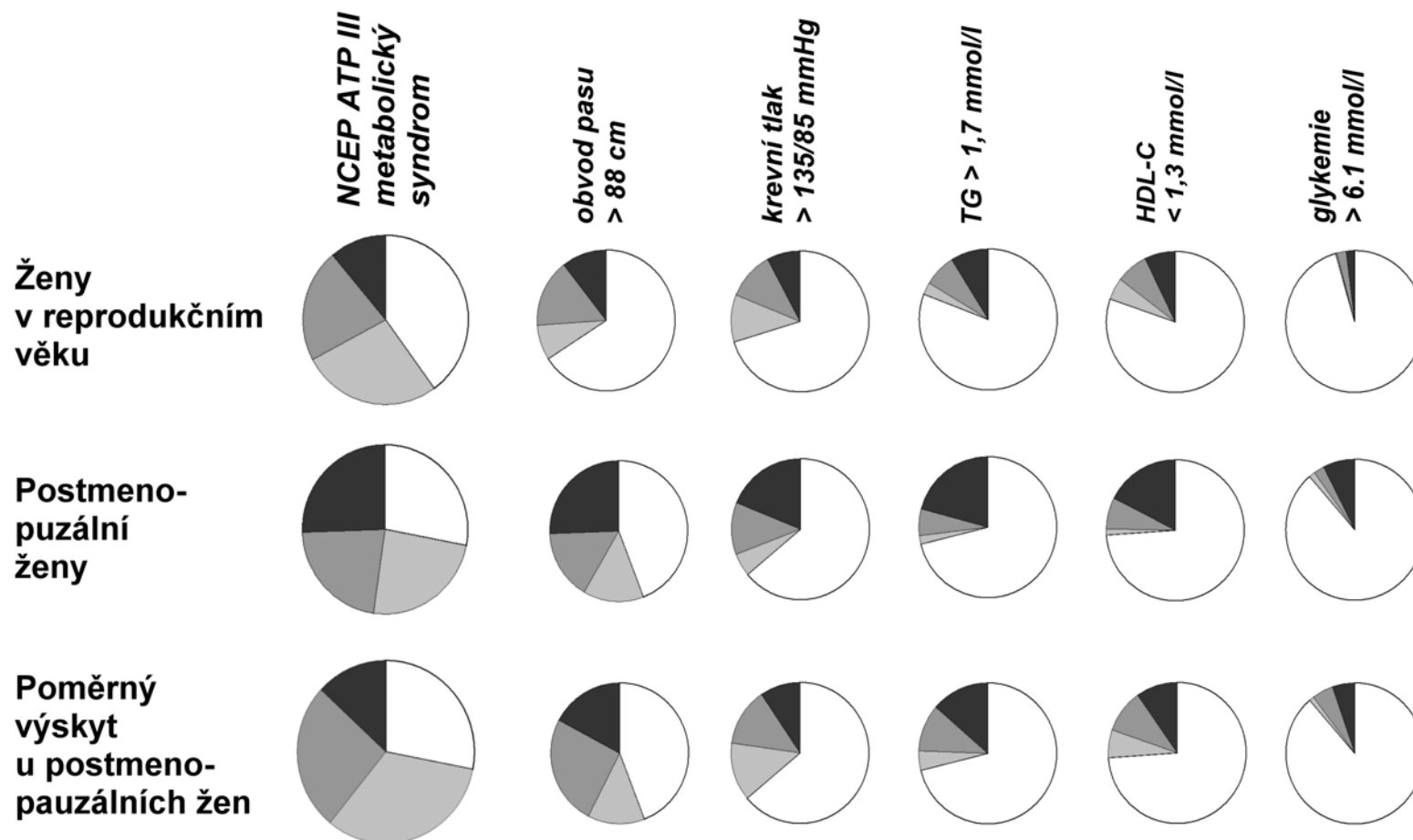
### 4.3.2. Kumulace KV rizik během menopauzy (diskuse)

Podle našich výsledků z regresní analýzy stoupají v menopauze kombinované markery rizika aterosklerózy (Tabulka 12). K nim patří MS a aterogenní lipidové indexy. Zvýšení aterogenní cholesterolemie v souvislosti s menopauzou je dlouho známou a prozkoumanou skutečností.<sup>cli</sup> Pro výskyt MS je hlavním rizikem věk, abdominální obezita a nedostatek fyzické aktivity. Ve výsledcích regresní analýzy v naší studii byl výskyt MS stanoveného podle definic NCEP-ATPIII asociován s postmenopauzou, a nikoliv s věkem, přestože jednotlivé faktory (kromě obvodu pasu) byly asociovány pouze s věkem. Tento výsledek ukazuje na kumulaci faktorů MS během menopauzy, neboť podle definice ATPIII je MS diagnostikován v přítomnosti libovolných 3 z 5 faktorů.

V následujícím „Obrázek 15 Kumulace faktorů metabolického syndromu během menopauzy“ je graficky porovnán procentuální výskyt MS a jednotlivých faktorů nalezený u žen postmenopauzálních (prostřední řádek) s poměrně dopočítaným výskytem těchto faktorů (poslední řádek), který by byl u postmenopauzálních žen přítomen, pokud by byly poměry stejné jako u skupiny žen v reprodukční fázi (první řádek). Pro každý z pěti faktorů stoupaly u postmenopauzálních žen - výrazněji než podle poměrného propočtu na posledním řádku - podíly žen splňujících diagnózu MS (černá), ale relativně klesaly podíly žen s jedním nebo dvěma faktory (odstíny šedé).



Obrázek 15 Kumulace faktorů metabolického syndromu během menopauzy



Legenda: **černá**: výskyt MS nebo výskyt sledovaného faktoru MS při diagnóze MS; **šedá**: výskyt pouze dvou faktorů MS nebo výskyt sledovaného faktoru MS doprovázený jedním dalším faktorem; **světle šedá**: výskyt jediného faktoru MS, **bílá**: podíly žen bez jediného faktoru MS, podíly žen bez sledovaného faktoru MS.

Ve druhé části studie jsme ukázali, že i při užití definice podle IDF je kumulace faktorů průkazná: v této části studie měl po menopauze každý z 5 faktorů MS kumulovaný výskyt častěji a tato kumulace dosáhla hodnocení  $\chi^2$  testem signifikace u 3 z 5 faktorů MS (obvodu pasu, faktoru TK a faktoru HDL-C). Pro všechny faktory dohromady dosáhl tento nárůst kumulace vysoké významnosti při porovnání reprodukční a postmenopauzální podskupiny žen s vysokým – nadmediánovým – HOMA-IR.

Zjištěné výsledky ukazují, že u žen, které již před menopauzou měly 1-2 faktory MS a vysoké HOMA-IR se s vysokou pravděpodobností během menopauzy manifestuje další faktor(y), a po menopauze je splněna diagnostická podmínka pro MS. Samostatně byly jednotlivé faktory (kromě obvodu pasu, který je ukazatelem abdominální obezity) asociovány pouze s věkem s nevýrazným růstem průměrných hodnot během menopauzy. Jinými slovy: ženy s inzulinovou rezistencí, u nichž byly v reprodukčním věku přítomny 1-2 faktory MS, jsou během menopauzy nejvíce ohroženy překročením limitu u dalších projevů MS. Kromě toho během menopauzy stoupají i další kombinované markery rizika aterosklerózy - lipidové indexy (celkový cholesterol/HDL-C, LDL-C/HDL-C, apolipoproteinB/apolipoprotein A-I).

Tyto výsledky tak podporují představu, že menopauza vyvolá kumulaci aterogenních rizik, a zahájí tak aterogenezi vedoucí ke stoupajícímu počtu kardiovaskulárních příhod u žen v následujících dekádách.

### **4.3.3. Asociace MS s věkem a menopauzou podle různých definic MS se může**

#### **lišit (diskuse)**

Zprvu kontroverzním nálezem ve studii byl odlišný výsledek regresní analýzy pro asociace MS podle obou typů definic. Na rozdíl od obou definic NCEP-ATPIII pro MS byl podle definice IDF MS asociován s věkem (ne s postmenopauzou) – podobně jako jednotlivé

faktory MS (Tabulka 12). Ztráta asociace s postmenopauzou u této definice souvisí s odlišným zařazením obvodu pasu; v definici MS podle IDF je obvod pasu výchozí podmínkou, ale v této v této relativně obézní populaci byla hranice 80 cm překročena již v reprodukčním stavu u 65,3% žen a po menopauze u 76,5%. Přitom změny obvodu pasu byly výrazné: průměr obvodu pasu postmenopauzálních žen stoupl nejvýrazněji ze všech pěti faktorů a jedině tento faktor byl v regresní analýze asociován nejen s věkem, ale i s postmenopauzou; ovšem při nízké hranici 80 cm byly menopauzální změny v definici IDF výrazně oslabeny.

Ve druhé části studie bylo u žen s vyššími – nadmediánovými hodnotami HOMA-IR jasně ukázáno, že po menopauze dochází k růstu výskytu MS i podle definice IDF (Obrázek 2). Shodný vývoj věkových průměrů pro nízké HOMA-IR (48,1→52,3) a pro vysoké HOMA-IR (48,4→52,1) v podskupinách žen reprodukčních→postmenopauzálních dokládá, že růst výskytu MS u žen s vysokým HOMA-IR není způsoben vyšším věkovým rozdílem.

V definici MS podle NCEP-ATPIII je hranice obvodu pasu až **na 88 cm, a tak výskyt takto definovaného faktoru stoupl výrazně: z 34,3% u reprodukčních žen na 55,7% u žen postmenopauzálních** a změny obvodu pasu výrazně přispěly k asociaci takto definovaného MS s postmenopauzou.

Z nalezených výsledků vyplývá, že asociace postmenopauzálního stavu a výskytu MS může být ovlivněna výběrem definice pro MS resp. mírou abdominální obezity zkoumané populace.

## **4.4. OKRUH 3: Metabolický syndrom a kritérium**

### **hypertriglyceridemického pasu v predikci preklinických markerů aterosklerózy u žen kolem menopauzy**

V této části studie byla užívána definice hypertriglyceridemického pasu (EWET; Elevated Waist Enlarged Triglycerides) podle,<sup>lxxxiii</sup> tj s požadavky: obvod pasu  $\geq 88$  cm, triglyceridemie  $\geq 1,45$  mmol/l. Důvodem výběru právě této definice byla skutečnost, že citovaná prospektivní studie potvrdila u postmenopauzálních žen (věk 48-76 let; n=557), že takto definovaný kombinovaný ukazatel hypertriglyceridemického pasu byl schopen predikovat lépe než kombinovaná kritéria NCEP ATP III kardiovaskulární riziko i úmrtnost ze všech příčin u postmenopauzálních žen. V předběžném hodnocení souboru byly užity jiné definice hypertriglyceridemického pasu, ale jejich prediktivní schopnost pro preklinické markery aterosklerózy i pro inzulinovou rezistenci byla stejná.<sup>clii, cliii, cliv</sup>

#### **4.4.1. Predikce aterosklerotických plátů a HOMA-IR různými definicemi metabolického syndromu (výsledky)**

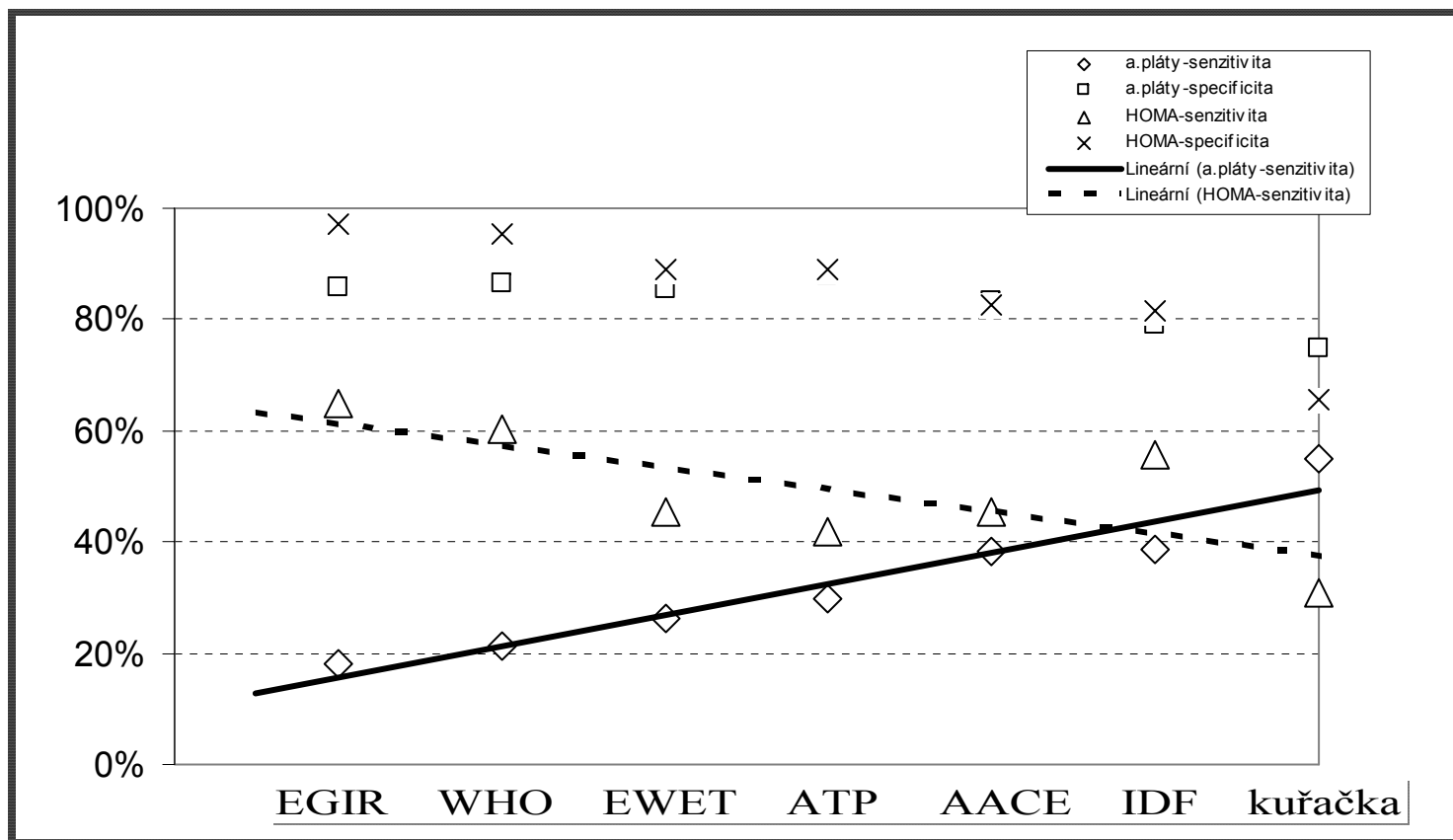
Podle kritérií WHO, EGIR, NCEP-ATPIII-2005, ACE, IDF byl výskyt MS u žen z celého souboru 909 žen, u nichž byly získány potřebné údaje, průměrně (13,1%; 13,0%; 21,7%; 23,1%; 26,1%) a výskyt hypertriglyceridemického pasu (EWET) byl 19,2%. Starší kritéria, WHO a EGIR, měla (v celém souboru) vysokou senzitivitu/specificitu pro HOMA-IR 5.kvintil (60% a 65%/ 96% a 97%), ale nízkou pro aterosklerotické pláty (21% a 18%/ 86% a 86%). Kritéria IDF, AACE, ATPIII-2005, EWET po řadě měla nejlepší senzitivitu pro aterosklerotické pláty při vyrovnané správnosti testu (senzitivita/specificita: 39%; 38%; 33%;

26%/ 79%; 83%; 83%; 85%; správnost testu: 67%, 70%, 69%, 68%), a při jednoznačně nižší senzitivě/specifitě pro HOMA-IR 5.kvintil (56%; 45%; 52%; 45%/ 81%; 83%; 86%; 89%).

Status kuřáčky predikoval v celém souboru aterosklerotické pláty stejně úspěšně jako uvedené definice MS (senzitivita/specifita: 55%/ 75%; správnost testu 69%), ale u přirozeně postmenopauzálních žen jeho specifita klesala (reprodukční→postmenopauzální senzitivita/specifita: 58%→61%/ 77%→66%; správnost testu 72%→64%). Nízkou senzitivitu měl u žen po bilaterální ovariektomii (senzitivita/specifita: 42%/ 94%; správnost testu 74%). U kritérií MS stoupala senzitivita pro aterosklerotické pláty u žen postmenopauzálních i žen po bilaterální ovariektomii, tj. u skupin, v nichž se výskyt MS zdvojnásobil (ATPIII-2005: reprodukční; bilaterální ovariektomie; postmenopauzální; senzitivita/ specifita: 32%/ 88%; 42%/ 65%; 46%/ 73%; správnost testu: 75%; 56%; 62%).

Závěrem lze konstatovat, že kritéria MS podle ATPIII-2005 a podle IDF predikují dobře přítomnost aterosklerotických plátů u žen s vyhasnutím ovariální funkce, u nichž je MS častější. U žen s dosud zachovanou ovariální funkcí je lepším prediktorem přítomnosti aterosklerotických plátů kuřácký status.

**Obrázek 16** Predikce aterosklerotických plátů a HOMA-IR u perimenopauzálních žen různými definicemi metabolického syndromu



#### **4.4.2. Predikce preklinických známek aterosklerózy karotických tepen; asociace se liší podle závažnosti nálezu i podle lokalizace (výsledky a diskuse)**

Ve studii spoluautorů byly stanoveny asociace rizikových faktorů ke třem různě závažným markerům preklinické aterosklerózy v karotickém povodí; v níž byla hodnocena:

1. meanCIMT: střední tloušťka intima-media
2. maxCIMT: maximum tloušťka intima-media
3. „pláty“: přítomnost aterosklerotických plátů, definovaných jako lokální tloušťka intima media  $>1,2$  mm

Po zhodnocení asociací těchto parametrů s hlavními rizikovými faktory aterosklerózy mnohorozměrnou regresní analýzou byly nalezeny různě těsné asociace podle výše uvedených tří stupňů míry závažnosti preklinické aterosklerózy. Výsledky pro všechny tři markery preklinické aterosklerózy ukazovaly signifikantní asociaci s věkem, kuřáctvím a systolickým krevním tlakem. Rozdíly byly nalezeny u plasmatických lipidů: maxCIMT byla signifikantně asociována s poměrem LDL-C/HDL-C a „pláty“ s non-HDL cholesterolem; pro meanCIMT, tj. nejméně závažný marker, nebyla nalezena signifikantní asociace. Podle těchto výsledků z našeho souboru jsou u žen kolem menopauzy plasmatické lipidy asociovány pouze s pokročilými stupni preklinické aterosklerózy hodnocené ultrazvukem, zatímco jiné hlavní rizikové faktory jsou asociovány i s méně závažnými stupni.<sup>clv</sup>

Tyto výsledky je možno interpretovat tak, že jsou v souladu v představou, že v reprodukčním a premenopauzálním období žen jsou výše uvedené nelipidové faktory (věk, kuřáctví a systolický krevní tlak) pro rozvoj aterosklerózy závažnější rizikovými faktory než sledované faktory lipidové. Při uspořádání studie však nelze vyloučit ani možnost, že výrazné změny, kterými procházejí hladiny aterogenních lipidů během menopauzy, se podílely na

ztrátě asociace s lipidovými parametry u žen s méně závažným nálezem. Obě tyto interpretace však znamenají, že tyto výsledky jsou v souladu s naším pozorováním z regresní analýzy (Tabulka 12 Asociace markerů aterosklerózy s věkem, menopauzálním stavem, chirurgickou a hormonální léčbou) i predikce preklinické aterosklerózy faktory MS a kuřáctvím (Obrázek 16 Predikce aterosklerotických plátů a HOMA-IR u perimenopauzálních žen různými definicemi metabolického syndromu):

1. Věk je vysoce významným rizikovým faktorem aterosklerózy a je současně i rizikovým faktorem pro rizika aterosklerózy z clusteru metabolického syndromu (zde s výjimkou HDL-C) i pro některé další aterogenní lipidové faktory, které do tohoto clusteru přímo nepatří.

2. Systolická hypertenze patří u žen středního věku k důležitým rizikům aterosklerózy; přitom růst systolického krevního tlaku je asociován především s věkem a s body mass indexem, ale u tohoto faktoru se dosud nepodařilo prokázat asociaci s menopauzou.<sup>xxxiii, clvi</sup>

3. Změny diastolického krevního tlaku jsou u žen středního věku podstatně méně významné než změny tlaku systolického. Tento nález je v souladu s výsledky epidemiologických studií, že po 45.roce věku přestává diastolický krevní tlak stoupat.<sup>clvii</sup>

3. Kuřáctví je u žen v reprodukčním věku výrazným rizikovým faktorem, který se nepříznivě kombinuje s ostatními riziky a menopauza tento nepříznivý vliv zesiluje.<sup>clxxviii</sup>

4. Závažné projevy preklinické aterosklerózy jsou u žen kolem menopauzy asociovány s aterogenní dyslipidemií.

Další výsledky ukázaly, že asociace rizikových faktorů s preklinickými markery aterosklerózy se liší i podle lokalizace sledovaného povodí: zejména aterosklerotické pláty femorálních tepen měly odlišné asociace s běžnými rizikovými faktory.<sup>clviii</sup>



Je známo, že ischemická choroba dolních končetin se vyskytuje častěji u mužů – kuřáků. V našem souboru žen kolem menopauzy bylo podobně zjištěno, že ultrazvukem diagnostikované aterosklerotické pláty (viz definice výše) jsou u kuřáček častější ve sledovaném úseku aa. femorales než ve sledovaných částech karotického řečiště (femorální tepny 75%, karotické tepny 35%;  $p < 0,01$ ), ačkoliv v celém souboru byl výskyt plátů v obou lokalitách vyrovnáný.<sup>clix</sup>

V této části studie bylo dále zjištěno, že po standardizaci na kuřáctví byly pláty ve sledovaných femorálních tepnách signifikantně asociovány pouze s cholesterolem z remnantních lipoproteinů (z přímého stanovení remnantních lipoproteinů) nikoliv s ostatními sledovanými faktory (krevní tlak, celkový cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglyceridy, aterogenní index plazmy, diabetes mellitus). Podle těchto výsledků jsou vlivy nejsilněji urychlující aterosklerózu perimenopauzálních žen ve femorálním povodí odlišné od vlivů, které jsou nejsilnější v karotickém řečišti: pro femorální aterosklerózu žen středního věku je nejvýznamnějším rizikem kuřáctví a hladina cholesterolu v remnantních lipoproteinech.<sup>clix</sup> Úloha remnantních lipoproteinů v aterogenezi je v posledních letech předmětem intenzivního výzkumu. Bylo zjištěno, že jejich clearance klesá s věkem a růst jejich hladiny je asociován s menopauzou.<sup>clx</sup> Podle dalších výsledků může být kolísání hladin remnantních lipoproteinů v odpovědi na hormonální substituci prediktorem progresu koronární aterosklerózy vlivem této léčby.<sup>clxi, clxii</sup> V souladu s našimi výsledky se jeví remnantní lipoproteiny jako jeden z významných rizikových faktorů, jejichž aterogenní vliv může být zesílen při kolísání vlivu pohlavních hormonů.

## 5. Souhrnná diskuse

### 5.1. Změny obvodu pasu

Pro náš reprezentativní vzorek populace českých žen byla charakteristická v Evropě relativně vysoká míra viscerální (abdominální) obezity měřené obvodem pasu, která je v souladu s výsledky epidemiologických studií sledujících kardiovaskulární rizika českých žen.<sup>lv</sup> Obvod pasu byl nejzávažněji zhoršeným faktorem MS při přechodu do menopauzy a hladina triglyceridů byla druhým nejvýznamněji zhoršeným faktorem. Jak růst obvodu pasu, tak i vzestup triglyceridů patří k projevům rozvoje androidního hormonálního prostředí při přechodu do menopauzy.<sup>x, xi</sup> Je známo, že viscerální obezita vyjádřená obvodem pasu v asociaci s dyslipidemií a inzulinovou rezistencí jsou nezávislým rizikovým faktorem koronárních příhod<sup>clxiii</sup> a zvětšený obvod pasu v kombinaci s hypertriglyceridemií (tzv. hypertriglyceridemický pas<sup>liiii</sup>) je jednoduchým kritériem pro predikci kardiovaskulárního rizika plně srovnatelným se složitějšími definicemi MS.<sup>lxi</sup><sup>clxiv</sup> Ve sledovaném souboru jsme u hypertriglyceridemického pasu našli u žen ze studie lepší prediktivitu preklinických markerů kardiovaskulárního rizika než u starších definic MS.<sup>clxv, clxvi</sup>

Naše výsledky - v souladu s výsledky jiných studií žen v období kolem menopauzy - ukazují, že obvod pasu je mezi pěti faktory MS nesporně tím faktorem, jehož aterogenní potenciál během menopauzy nejzávažněji stoupá. Navíc naše výsledky ukazují užitečnost screeningu kardiovaskulárního rizika u žen kolem menopauzy pomocí jednoduchého kritéria hypertriglyceridemického pasu.

## 5.2. Vliv hypolipidemické léčby a léčby hypertenze

Sledovali jsme výskyt hypolipidemické terapie ve všech skupinách žen (Tabulka 8 Charakteristika souboru: skupiny podle iatrogenní a přirozené menopauzy). Ženy s vyšší hyperlipidemií měly i vyšší výskyt farmakoterapie dyslipidemie; a proto vysoké hladiny dyslipidemie u žen v přirozené menopauze a po bilaterální ovariectomii není možno vysvětlit (interpreted) jinou (nižší) mírou farmakoterapie než u žen v reprodukčním věku.

Vztah hypertenze a menopauzy byl na tomto souboru zkoumán podrobně v samostatné studii,<sup>xxxiii</sup> která prokázala, že u žen kolem menopauzy stoupá systolický krevní tlak v asociaci s věkem a BMI.

## 5.3. Ženy s hormonální léčbou

V charakteristice souboru měly ženy s hormonální gynekologickou léčbou výborné průměry sledovaných parametrů (Tabulka 8), dokonce někdy i signifikantně lepší než ve skupině žen reprodukčních, a hormonální léčba byla asociována s příznivými výsledky jednotlivých faktorů MS i v závěrečné regresní analýze. Výsledky řady studií tuto představu podporují.<sup>l, clxvii, clxviii, clxix</sup> Uspořádání této studie však nevylučuje, že se jednalo o ženy cíleně usilující o příznivou životosprávu, a proto i vyhledávající včasnou hormonální substituci, a popsané příznivé výsledky hormonální skupiny by proto mohly být i projevem celkově vyšší snahy o příznivou životosprávu v této skupině.

Přes tyto příznivé výsledky dosud trvají značné nejasnosti v názorech na zahájení hormonální substituce u menopauzálních žen v prevenci kardiovaskulárních chorob, neboť výsledky kontrolovaných studií z posledních let opakovaně ukázaly, že hormonální substituce má z tohoto hlediska často větší riziko než prospěch. Převážná část dosud publikovaných výsledků ukazuje, že z hlediska aterosklerózy škodlivá je hormonální substituce zahájená u žen s delším

časovým odstupem od menopauzy a naopak příznivější výsledky mají studie s nízkým dávkováním estrogenů i studie s cyklickým podáváním hormonů.

Vztahy mezi hladinami hormonů a progresí aterosklerózy, resp. progresí preklinických markerů aterosklerózy rovněž vykazují v různých studiích značně rozporné výsledky; které nejsou jednotné ani v tom, zda zvýšení hladiny androgenů je asociováno se zvýšením projevu aterosklerózy. Tyto nejasnosti se pokusila odstranit nedávno publikovaná část longitudinální studie EPAT,<sup>clxx</sup> sledující změny preklinických známek aterosklerózy (CIMT; carotid artery intima-media thickness) v souboru 222 žen randomizovaných na placebo nebo hormonální substituci. Výsledky ukázaly, že u žen na substituci stoupaly hladiny volného estradiolu; po adjustacích na věk a BMI byl nalezen trend ( $p=0,03$ ) k regresi sledovaných preklinických známek aterosklerózy ve skupině, v níž kromě stoupajícího volného estradiolu stoupal i SHBG (sex hormone binding globulin) a klesal volný testosteron. Při sumárním hodnocení všech žen však bylo jak zvýšení estrogenů a SHBG, tak i celkového testosteronu, signifikantně asociováno se sníženou progresí CIMT po adjustaci na věk a BMI. Předpokládané možné mechanismy, které jsou za těmito asociacemi mohou být: zvýšení HDL a inzulínové senzitivity a snížení LDL-C, glykemie, inzulínie - výsledky této studie podporují výraznější roli ovlivnění lipidů hladinami hormonů než roli změn v metabolismu sacharidů.

#### **5.4. Ženy po bilaterální ovariectomii**

Skupina žen po bilaterální ovariectomii měla hladiny rizikových faktorů vysoké, ale zhruba na stejné úrovni jako ženy v přirozené menopauze (Tabulka 8, Tabulka 12). Tento výsledek odpovídá literárním údajům z poslední doby,<sup>clxxi,clxxii</sup> i když podle některých výsledků je kardiovaskulární riziko po bilaterální ovariectomii vyšší.<sup>clxxiii</sup> Výsledky regresní analýzy ukázaly rozdíly mezi definicemi MS: jasná pozitivní asociace bilaterální ovariectomie s MS byla podle definice IDF, ale úplně chyběla u MS definovaného podle starší definice NCEP-ATPIII-2001.

Ženy po bilaterální ovariectomii se od žen postmenopauzálních lišily především ve farmakoterapii hypertenze ( $31,5 \pm 6,3\%$  vs.  $24,8 \pm 3,5\%$ , Tabulka 8), a proto i ve splnění faktoru pro hypertenzi při novějším způsobu se započítáním farmakoterapie této poruchy ( $57,4 \pm 6,7\%$  vs.  $47,0 \pm 4,1\%$ ); přestože měly stejné průměry i procentuální výskyt faktoru systolického a diastolického krevního tlaku. Také zde platí, že výsledky asociací MS mohly být silně ovlivněny volbou definice pro MS.

Tyto nálezy dokládají, že způsob definování metabolického syndromu, resp. i jeho jediné složky, může významně ovlivnit nálezy menopauzálních změn ve výskytu a asociacích metabolického syndromu.

### 5.5. Predikce KV rizika definicemi MS a hypertriglyceridemickým pasem

Naše výsledky sledující prediktivní schopnost různých definic MS pro inzulínovou rezistenci a preklinické markery aterosklerózy byly podobné dosud publikovaným studiím, ale podrobnější počtem sledovaných definic a počtem vyšetřených osob. Méně rozsáhlá práce našla na poměrně malém vzorku nediabetiků (34 mužů, 40 žen) s průměrným věkem 35 let, že **ATP III kritéria selhávala při odlišení řady inzulínorezistentních osob** (glucose disposal rate, GDR <  $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) – nediabetiků (9 osob splňujících kritéria NCEP ATP III, 20 osob nespĺňujících ale inzulínorezistentních a 45 osob inzulínosenzitivních).<sup>clxxiv</sup> V této studii korelovala s inzulínovou senzitivitou (GDR) do stejné míry lačná inzulínemie a obvod pasu (obojí  $r = -0,5$ ;  $p < 0,01$ ), i lačná glykemie a triglyceridemie (obojí  $r = -0,4$ ;  $p < 0,01$ ). Při analýze senzitivity a specificity kritérií NCEP ATP III v predikci inzulínové rezistence byla senzitivita NCEP ATP III kritérií nejlepší pro poměrně vysokou inzulínovou rezistenci (Glucose Disposal Rate GDR  $9,5\text{--}10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), pro níž byla senzitivita 50% a specificita 94%. Při lepších GDR senzitivita rychle klesala až k 20% při výše uvedené GDR  $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , ale specificita zůstávala stejná. Pro predikci inzulínové rezistence (při GDR  $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

1) mělo v citované studii splnění pouze 2 a více kritérií NCEP ATP III lepší vyváženost senzitivity a specifity než splnění 3 a více kritérií (senzitivita stoupla trojnásobně z 20% na 64%, negativní prediktivní hodnota z 69% na 80%, specifita klesla z 92% na 76%, nezměnila se pozitivní prediktivní hodnota: z 56% na 57%), autoři však neuvádějí podobné porovnání pro přísnější a citlivější hranici GDR  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , kde byla senzitivita 50% a specifita 94% již při splnění 3 a více kritérií NCEP ATP III.

Již zde se tedy ukázalo, že ATP III kritéria nejsou ideálně citlivá při odhalení inzulínorezistentních osob, ale jsou-li splněna, je přítomnost inzulínové rezistence vysoce pravděpodobná. Je otázkou, kolik osob z těch, které ještě nesplňují kritéria NCEP ATP III, má signifikantně zvýšené kardiovaskulární riziko.<sup>clxxv</sup> Parametr hypertriglyceridemického pasu představuje jednoduchou alternativu stanovení kardiovaskulárního rizika pouze pomocí 2 nejdůležitějších složek z 5 obsažených v kritériích NCEP ATP III. Naše výsledky ukázaly, že hypertriglyceridemický pas (TGC > 2,0 mmol/l, pas > 80 cm) je schopen predikovat v populaci perimenopauzálních žen inzulínovou rezistenci (stanovenou HOMA-IR) srovnatelně dobře jako podstatně složitější kritéria ATP III. Užitečnost tohoto kritéria ukázala i prospektivní studie,<sup>lxxxiii</sup> která našla u postmenopauzálních žen (věk 48-76 let; n=557), že kombinovaný ukazatel hypertriglyceridemického pasu (obvod pasu  $\geq 88 \text{ cm}$ , triglyceridemie  $\geq 1,45 \text{ mmol/l}$ ) je schopen u těchto žen predikovat lépe než kombinovaná kritéria NCEP ATP III kardiovaskulární riziko i úmrtnost ze všech příčin.

## 5.6. Predikce KV rizika definicemi MS a kuřáctvím

Je známo, že kouření je významným rizikovým faktorem reprodukčních žen a tento fakt je potvrzován i novějšími studii.<sup>clxxvi, clxxvii, clxxviii</sup> V naší studii jsme při srovnání prediktivní schopnosti kuřáckého statusu a různých definic aterosklerózy pro preklinické markery

aterosklerózy (tzv. aterosklerotických plátů) potvrdili, že v našem souboru je kuřácký status stejně silným prediktorem jako přítomnost MS podle novějších definic ATPIII-2005 a IDF.<sup>clxxxix</sup> Podrobnější analýza ukázala, že u žen před menopauzou je kuřácký status prediktorem lepším než přítomnost MS, ale mezi ženami po menopauze stoupá v predikci aterosklerotických plátů význam MS podle novějších definic. Výše byly uvedeny výsledky analýz, dokazujících, že u vyšetřených žen je pro preklinické známky aterosklerózy femorálních tepen je u nejsilnějším rizikem kuřáctví a cholesterol v remnantních lipoproteinech. Spoluautoři ukázali, že při hodnocení tloušťky intima media arterií karotických byly nezávisle na menopauzálním statutu nejsilnějšími prediktory preklinické aterosklerózy věk, hypertenze a centrální obezita; v této subanalýze byl nepříznivý vliv menopauzy na karotické arterie signifikantně zesilován kuřáctvím.<sup>clxxx, clxxxi, clviii</sup>

Souhrn: do menopauzy je nejvýraznějším rizikem aterosklerózy kuřáctví a nevhodnější prevencí je edukace k vysazení kouření. Během menopauzy stoupají rizika ze skupiny MS; proto by stanovení faktorů MS u žen kolem menopauzy mělo patřit k běžnému screeningu. Z výsledků naší studie vyplývá, že pre- a perimenopauzální ženy by měly být edukovány o významu vhodné životosprávy pro prevenci MS, a to zejména ženy vstupující do menopauzy s některým z faktorů MS a nadváhou nebo obezitou jako předpokladem inzulínové rezistence.

## 5.7. Klinické interpretace

Kombinovaným markerem rizika ischemické choroby srdeční (ICHS) je Framinghamské skóre rizika. Rozsáhlá epidemiologická studie s reprezentativním výběrem žen středního věku<sup>clxxxii</sup> našla při stanovení rizika ICHS podle Framinghamského skóre signifikantně vyšší riziko u žen postmenopauzálních než u premenopauzálních, přestože nebyl nalezen signifikantní rozdíl v žádném jednotlivém sledovaném faktoru. Kromě toho ani hladiny lipidů, ani Framinghamské

skore postmenopauzálních žen nebyly asociovány s dobou od postmenopauzy, resp. od posledního menstruačního krvácení. Velmi podobný vliv menopauzy nalezla longitudinální studie SWAN<sup>clxxxiii</sup>: ukázala u LDL-C a apolipoproteinu B prudké zhoršení v době menopauzy bez sklonu k progresi po druhém roce postmenopauzy a podrobné analýzy neprokázaly vliv menopauzy na krevní tlak, inzulin, glykemii. Největší zvýšení HDL-C i Apo A-I (nejvyšší hladiny) byly nalezeny **před** jednoročním intervalem obsahujícím poslední menstruační krvácení a tyto lipidové hladiny měly poté opačný trend: nestoupaly nebo klesaly. Tyto výsledky dobře dokumentují, proč u žen s delším časovým odstupem od menopauzy převažuje vliv věku, ale u žen krátce po menopauze se její vliv projeví výrazněji a je možno lépe tento vliv prokázat, resp. porovnávat s nálezy u žen premenopauzálních. Těmto požadavkům vyhovuje náš soubor s přiměřeně úzkým – desetiletým – věkovým rozmezím.

Obě nedávno publikované výše citované studie tudíž svými závěry doplňují a podporují naše výsledky:

1. Framinghamské skore rizika je dalším kombinovaným rizikovým faktorem aterosklerózy, pro který bylo nalezeno zvýšení v době menopauzy, přestože jeho dílčí komponenty významně nestoupají.
2. Zhoršení kardiovaskulárních rizik, které s sebou menopauza přináší, je vázano na menopauzu časově velmi těsně, a proto je logické, že studie sledující ženy s delším odstupem od menopauzy mají větší problém s odlišením vlivu věku a vlivu menopauzy samotné.



### **5.5. Souhrnná charakteristika významu studie**

Podle našich informací se jedná o první studii, která vysvětluje, jak dochází k výraznému vzestupu výskytu MS při nesignifikantních změnách průměrů jednotlivých faktorů MS a průměrné inzulinové rezistence. Cílů naší studie bylo dosaženo díky 5% reprezentativnímu populačnímu vzorku bez větších etnických rozdílů a s přiměřeně úzkým věkovým rozmezím, omezení v interpretaci výsledků přináší průřezový charakter studie. Jedná se o první studii, která analyzuje změny v poměrech výskytu kumulovaných a izolovaných projevů MS a vysvětluje jimi rostoucí výskyt MS při zdánlivě nevýznamných změnách většiny jeho faktorů. Kromě těchto nálezů, týkajících se metabolického syndromu v menopauze, se tento výzkum jako první podrobněji věnuje i pravděpodobnému vlivu menopauzy na zvyšování především kombinovaných ukazatelů kardiovaskulárního rizika - nad rámec běžného stárnutí.

## 6. Závěry

1. Během přirozené menopauzy stoupají kumulované ukazatele aterogenního rizika: metabolický syndrom, aterogenní lipidové indexy, a z jednoduchých ukazatelů se zvyšuje obvod pasu a aterogenní cholesterolemie.

2. Klíčový význam hormonálních vlivů na riziko aterosklerózy potvrzuje i fakt, že mezi ženami s menopauzou ovlivněnou iatrogeně se jako nejrizikovější skupina jevíly ženy po bilaterální ovariectomii, a nejpříznivější výsledky byly nalezeny u žen s hormonální terapií.

3. Ke zdvojnásobení výskytu MS během přirozené menopauzy došlo v naší studii především vlivem kumulace faktorů u žen s vysokým a stoupajícím indexem inzulinové rezistence HOMA-IR; riziko rozvoje MS během menopauzy je tedy především u žen, které vstupují do menopauzy s některým z faktorů MS a nadváhou nebo obezitou jako předpokladem inzulinové rezistence. V celé sledované populaci však průměry HOMA-IR ani většiny faktorů MS nemusí stoupat.

4. Výsledky studií zkoumajících změny výskytu MS a jeho faktorů během menopauzy mohou být ovlivněny rizikovostí zkoumané populace i výběrem definice MS.

5. Význam MS pro predikci preklinických markerů aterosklerózy narůstá během menopauzy; ale u reprodukčních žen je výraznějším prediktorem aterogenního rizika kuřácký status.

6. Jednoduché kritérium hypertriglyceridemického pasu dokáže v této skupině žen predikovat aterogenní riziko srovnatelně jako složitější definice MS.

7. Výsledky naší studie, které přesvědčivě dokazují kumulaci faktorů MS během menopauzy, ukazují význam stanovení faktorů MS u žen kolem menopauzy. Ženy, které vstupují do menopauzy s některým z faktorů MS a nadváhou nebo obezitou jako předpokladem inzulinové rezistence, by měly být edukovány o významu vhodné životosprávy pro prevenci kardiovaskulárních chorob.

## **Poděkování**

*Především bych chtěla poděkovat mému hlavnímu školiteli Doc. MUDr. Štefanu Alušíkovi, CSc. za vytrvalou podporu při plánování disertační práce a zpracování článků.*

*Zvláštní dík patří MUDr. Janu Piřhovi, CSc., díky němuž byly původně zorganizovány grantové studie, které poskytly data pro mou disertační práci, jakož i za řadu podnětných připomínek a věcných diskusí, které pomohly zlepšit kvalitu publikovaných článků. Zvláště je nutno zmínit poděkování za neinvazivní měření aterosklerotických změn u vyšetřovaných žen.*

*Dále bych chtěla poděkovat všem dalším členům týmu, který se podílel na vyšetřování žen zařazených do studie na diagnostické ambulanci I.interní kliniky FTN; zejména MUDr. Syvii Žecové a sestřám Heleně Formanové a Petře Vejvarové. Mé díky dále patří RNDr. Janu Kovářovi, CSc., Dr. Petru Stávkovi a celému týmu v lipidové laboratoři IKEM, díky nimž byly provedeny laboratorní analýzy.*

*Velice chci poděkovat Doc. Zdeňku Valentovi, PhD., který se podílel na prvním statistickém zpracování výsledků za jeho trpělivost s mými opakovanými doplňujícími dotazy. Na tomto místě patří dále poděkování statističkám z IKEM, Mgr. Jeleně Skibové a RNDr. Věře Lánské, CSc., které mi pomohly vyřešit náročná úskalí vyžadující speciální statistické testy. Zde patří mé poděkování i prof. Ing. Miloslavu Suchánkovi, DrSc., z VŠCHT za konzultace mých výpočtů v tabulkovém procesoru.*

*V neposlední řadě patří mé poděkování všem pracovním knihovny IPVZ, zejména Mgr. Evě Chárové za rešeršní práce a p. Aleně Vávrové za trpělivé obstarávání článků. Touto cestou chci poděkovat dále i PhDr. Evě Lesenkové a ostatním pracovním Národní lékařské knihovny a knihovny IKEM, které mi velice pomohly v posledním roce, kdy byla knihovna IPVZ zrušena.*

*Mé upřímné díky patří Dr. René Prahlovi za jeho skvělé překlady článků do angličtiny, neboť jeho práce výrazně napomohla k publikování výsledků v zahraničních časopisech.*

*Kandidátská disertační práce byla financována z grantů Interní grantové agentury MZ České republiky NA7512-3/2005 a NS10511-3/2009.*

## Literatura:

- 
- <sup>i</sup> Rosamond W, Flegal K, Furie K, *et al.* American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:69-171
- <sup>ii</sup> World Health Organization Statistical Information system. [www.who.int/whosis/](http://www.who.int/whosis/)
- <sup>iii</sup> Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:8-13
- <sup>iv</sup> Tracy RE. Sex difference in coronary disease: two opposing views *J Chronic Dis* 1966;19:1245-51
- <sup>v</sup> Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? *Circulation* 1997;95:252-64
- <sup>vi</sup> Amowitz LL, Ridker PM, Rifai N, Loughrey CM, Komaroff AL. High prevalence of metabolic syndrome among young women with nonfatal myocardial infarction. *J Womens Health* 2004;13:165-175
- <sup>vii</sup> Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998;351:1425-7
- <sup>viii</sup> Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF *et al.* Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2374-5
- <sup>ix</sup> Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, *et al.* Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1976-84
- <sup>x</sup> Mesch VR, Siseles NO, Maidana PN, Boero LE, Sayegh F *et al.* Androgens in relationship to cardiovascular risk factors in the menopausal transition. *Climacteric* 2008;11:509-17
- <sup>xi</sup> Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568-75
- <sup>xii</sup> Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF *et al.* Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1104-10
- <sup>xiii</sup> Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis *JAMA* 2006;295:1288-1299
- <sup>xiv</sup> Sowers M, Derby C, Jannausch ML, Torrens JI, Pasternak R. Insulin resistance, hemostatic factors, and hormone interactions in pre- and perimenopausal women: SWAN. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4904-4910
- <sup>xv</sup> Piché ME, Lapointe A, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A *et al.* Regional body fat distribution and metabolic profile in postmenopausal women. *Metabolism* 2008;57:1101-1107
- <sup>xvi</sup> Ferrara CM, Lynch NA, Nicklas BJ, Ryan AS, Berman DM. Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4166-4170
- <sup>xvii</sup> Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M *et al.* Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:895-901
- <sup>xviii</sup> Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-11
- <sup>xix</sup> Mesch VR, Boero LE, Siseles NO, Royer M, Prada M *et al.* Metabolic syndrome throughout the menopausal transition: influence of age and menopausal status. *Climacteric* 2006;9:40-8
- <sup>xx</sup> Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607
- <sup>xxi</sup> Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effect of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese healthy women. *Eur J Clin Invest* 1993;23:466-73
- <sup>xxii</sup> Pasquali R, Casimirri F, Pascal G, Tortelli O, Morselli Labate A *et al.* Influence of menopause on blood cholesterol levels in women: the role of body composition, fat distribution and hormonal milieu. Menopause Health Group. *J Intern Med* 1997;241:195-203
- <sup>xxiii</sup> Muscelli E, Kozáková M, Flyvbjerg A, Kyriakopoulou K, Astiarraga BD *et al.* RISC investigators. The effect of menopause on carotid artery remodeling, insulin sensitivity, and plasma adiponectin in healthy women. *Am J Hypertens* 2009;22:364-70
- <sup>xxiv</sup> Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22
- <sup>xxv</sup> Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673-675
- <sup>xxvi</sup> Razay G, Heaton KW, Bolton CH. Coronary heart disease risk factors in relation to the menopause. *Q J Med* 1992;85:889-896
- <sup>xxvii</sup> Lynch NA, Ryan AS, Berman DM, Sorkin JD, Nicklas BJ. Comparison of VO<sub>2</sub>max and disease risk factors between perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2002;9:456-462

- xxviii Dallongeville J, Marecaux N, Isorez D, Zylbergberg G, Fruchart JC, Amouyel P Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women. *Atherosclerosis* 1995;118:123–133
- xxix Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, Vijod MA, Kojima T *et al.* Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Invest* 1994;1:150–154
- xxx Toth MJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Poehlman ET Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. *Diabetes Care* 2000;23:801–806
- xxxi Feng Y, Hong X, Wilker E, Li Z, Zhang W *et al.* Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis* 2008;196:590–7
- xxxii DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA *et al.* Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care* 2001;24:925–932
- xxxiii Cifkova R, Pitha J, Lejskova M, Lanska V, Zecova S. Blood pressure around the menopause: a population study. *J Hypertens* 2008;26:1976–1982
- xxxiv Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3:427–33
- xxxv Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005;23:2269–76
- xxxvi Otsuki M, Kasayama S, Morita S, Asanuma N, Saito H *et al.* Menopause, but not age, is an independent risk factor for fasting plasma glucose levels in nondiabetic women. *Menopause* 2007;14:404–7
- xxxvii Kolovou GD, Bilianou HG. Influence of aging and menopause on lipids and lipoproteins in women. *Angiology* 2008;59:54S–7S
- xxxviii Carr MC, Kim KH, Zambon A, Mitchell ES, Woods NF *et al.* Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Investig Med* 2000;48:245–50
- xxxix Agrinier N, Cournot M, Ferrières J. Dyslipidemia in women after 50: age, menopause or both? *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2009;58:159–64
- xl Bittner V. Menopause, age, and cardiovascular risk: a complex relationship. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2374–5
- xli Herrington DM. The HERS trial results: paradigms lost? Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 1999;131:463–6
- xlii Barrett-Connor E, Stuenkel C. Hormones and heart disease in women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1848–53
- xliiii Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators: Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321–33
- xliv Neves-e-Castro M *et al.* Results from WHI and HERS II – Implications for women and the prescriber of HRT. *Maturitas* 2002;42:255–258
- xlvi Rosano GM, Vitale C, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:341–8
- xlvii Writing Group on behalf of Workshop Consensus Group. Aging, menopause, cardiovascular disease, and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. *Climacteric* 2009; 12:368–377.
- xlviii Toh S, Hernandez-Diaz S, Logan R, *et al.* CHD in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: Does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152:211–217
- xlviii Stramba-Badiale M. Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:303–9
- xlviix Lokkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen AK, Nielsen LH, Agger C, *et al.* Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2660–8
- i Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538–54
- ii Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L’Italien GJ *et al.* Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245–50
- lii Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A *et al.* Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men. *Circulation* 2000;102:179–84

- 
- liii Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Alméras N, Lamarche B *et al.* Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol* 2007;23:23B-31B
- liv McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 2008;61:4-16
- lv Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Doering A, Loewel H. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus. The MONICA Augsburg Cohort Study. *Arch Intern Med* 2002;162:82-9
- lvi Keil U, Liese AD, Hense HW *et al.* Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. *Eur Heart J* 1998;19:1197–207
- lvii Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9
- lviii Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA *et al.* Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10
- lix McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ *et al.* Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001;24:460-4
- lx Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Does a diagnosis of the metabolic syndrome provide additional prediction of cardiovascular disease and total mortality in the elderly? The Dubbo Study. *Med J Aust* 2007;186:400-3
- lxi Lejsková M, Piřha J. Hypertriglyceridemický pas: jednoduchý ukazatel kardiovaskulárního rizika a inzulinové rezistence. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2005;8:132-137
- lxii Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–553
- lxiii Balkau B, Charles MA: Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442–443
- lxiv National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the NCEP final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421
- lxv Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH *et al.* American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement *Circulation*. 2005;112:2735–2752
- lxvi Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP *et al.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52
- lxvii Alberti KG, Zimmet P: The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62
- lxviii Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation* 2009;120:1640-5
- lxix National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998;6:51S–209S
- lxx World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2000
- lxxi Health Canada. Canadian Guidelines for Body Weight Classification in Adults. Ottawa, Canada: Health Canada Publications Centre; 2003. Publication ID No. 4645. ISBN 0-662-33431-0
- lxxii Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, Padwal R, Feldman RD *et al.* Canadian Hypertension Education Program. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension, part II: therapy. *Can J Cardiol* 2006;22:583–593
- lxxiii Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Cifkova R *et al.* ESC Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194:1–45
- lxxiv WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157–163
- lxxv Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, Yoshiike N, Yokoyama T *et al.* A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care* 2006;29:1123–1124
- lxxvi Oka R, Kobayashi J, Yagi K, Tanii H, Miyamoto S *et al.* Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:474–81
- lxxvii Examination Committee of Criteria for "Obesity Disease" in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for "obesity disease" in Japan. *Circ J* 2002;66:987–992

- <sup>lxxviii</sup> Zhou BF; Cooperative Meta-Analysis Group of the Working Group on Obesity in China. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults: study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 2002;15:83-96
- <sup>lxxix</sup> Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H *et al*. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol* 2007;99:541-8
- <sup>lxxx</sup> Hiura Y, Acklin F, Newman J, Steinbeck K, Caterson ID *et al*. Hypertriglyceridemic waist as a screening tool for CVD risk in indigenous Australian women. *Ethn Dis* 2003;13:80-4
- <sup>lxxxi</sup> LaMonte MJ, Ainsworth BE, DuBose KD, Grandjean PW, Davis PG *et al*. The hypertriglyceridemic waist phenotype among women. *Atherosclerosis* 2003;171:123-30
- <sup>lxxxii</sup> Bos G, Dekker JM, Heine RJ. Non-HDL cholesterol contributes to the "hypertriglyceridemic waist" as a cardiovascular risk factor: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2004;27:283-4
- <sup>lxxxiii</sup> Tanko LB, Bagger YZ, Qin G, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2005;111:1883-90
- <sup>lxxxiv</sup> Cnop M, Landchild M, Vidal J, Havel P, Knowles N *et al*. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002;51:1005-15
- <sup>lxxxv</sup> Wagenknecht L, Langefeld C, Scherzinger A, Norris J, Haffner S *et al*. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes* 2003;52:2490-96
- <sup>lxxxvi</sup> Hayashi T, Boyko E, Leonetti D, McNeely M, Newell-Morris L *et al*. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003;26:650-55
- <sup>lxxxvii</sup> Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza E, Murashima S *et al*. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese, metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003;26:2341-4
- <sup>lxxxviii</sup> Pascot A, Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Nadeau A *et al*. Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2000;43:1126-35
- <sup>lxxxix</sup> Nicklas B, Penninx B, Ryan A, Berman D, Lynch N, Dennis K: Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Diabetes Care* 2003;26:1413-20
- <sup>xc</sup> Nieves D, Cnop M, Retzlaff B, Walden C, Brunzell J *et al*. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes* 2003;52:172-9
- <sup>xc1</sup> Piche ME, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J, Lemieux S. Contribution of abdominal visceral obesity and insulin resistance to the cardiovascular risk profile of postmenopausal women. *Diabetes* 2005;54:770-7
- <sup>xcii</sup> Kanai H, Tokunaga K, Fujioka S, Yamashita S, Kameda-Takemura K, Matsuzawa Y: Decrease in intra-abdominal visceral fat may reduce blood pressure in obese hypertensive women. *Hypertension* 1996;27:125-9
- <sup>xciii</sup> Poirier P, Lemieux I, Mauriege P, Demailly E, Blanchet C *et al*. Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey. *Hypertension* 2005;45:363-7
- <sup>xciv</sup> Cnop M, Havel P, Utzschneider K, Carr D, Sinha M *et al*. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69
- <sup>xcv</sup> Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2000;26:178-82
- <sup>xcvi</sup> Giltay EJ, Elbers JM, Gooren LJ, Emeis JJ, Kooistra T *et al*. Visceral fat accumulation is an important determinant of PAI-1 levels in young, nonobese men and women: modulation by cross-sex hormone administration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1716-22
- <sup>xcvii</sup> Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM *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;53:2087-94
- <sup>xcviii</sup> Beard J, Bergman R, Ward W, Porte DJ. The insulin sensitivity index in nondiabetic man: correlations between clamp-derived and IVGTT-derived values. *Diabetes* 1986;35:362-9
- <sup>xcix</sup> Gabriely I, Ma XH, Yang XM, Atzmon G, Rajala MW *et al*. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes* 2002;51:2951-8
- <sup>c</sup> Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P *et al*. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999;48:94-8



- 
- ci Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C *et al.* Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:2549-57
- cii Sniderman A, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;135:447-459
- ciiii Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR *et al.* Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-7
- civ Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR *et al.* Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69-75
- cv Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, Brinton EA. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1003-12
- cvi Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR *et al.* Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279:1955-61
- cvii Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D *et al.* Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992;41:826-834
- cviii Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C *et al.* Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8
- cix Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, Nadeau A, Moorjani S *et al.* The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19:629-37
- cx Lemieux I, Almeras N, Mauriege P, Blanchet C, Dewailly E *et al.* Prevalence of 'hypertriglyceridemic waist' in men who participated in the Quebec Health Survey: association with atherogenic and diabetogenic metabolic risk factors. *Can J Cardiol* 2002;18:725-32
- cxii Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52
- cxiii Miniño AM, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Death in the United States, 2007. *NCHS Data Brief*. 2009;26:1-8
- cxiv Superko HR, King S., III Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation*. 2008;117:560-8
- cxv Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:158-65
- cxvi Packard CJ, Saito Y. Non-HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:6-14
- cxvii Miller M, Ginsberg HN, Schaefer EJ. Relative atherogenicity and predictive value of non-high-density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101:1003-8
- cxviii Gotto AM, Assmann G, Carmena R, *et al.* *The ILIB lipid handbook for clinical practice: blood lipids and coronary heart disease* 2nd ed. New York, NY: International Lipid Information Bureau; 2000;p.52.53.201
- cxix Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R. The Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: 2003 update. *CMAJ* 2003;169:921-4
- cxix Holme I, Aastveit AH, Junger I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtality RiSk study (AMORIS). *J Intern Med* 2008;264:30-8
- cxix Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J *et al.* Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:757-65
- cxix Ascaso J, González Santos P, Hernández Mijares A, *et al.* Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. Recommendations of the Spanish HDL Forum. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:39-58
- cxix Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med*. 1994;121:641-647
- cxix Castelli WJ, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbot RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-38
- cxix Grover SA, Palmer CS, Coupall L. Serum lipid screening to identify high risk individuals for coronary death. The results of the Lipid Research Clinics prevalence cohort. *Arch Intern Med* 1994;154:679-84
- cxix Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19:A2-A11

- <sup>cxxvi</sup> Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Usefulness of the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1991;68:1646-50
- <sup>cxxvii</sup> Nielsen NE, Olsson AG, Swahn E. Plasma lipoprotein particle concentrations in postmenopausal women with unstable coronary artery disease. Analysis of diagnostic accuracy using receiver operating characteristics. *J Intern Med* 2000;247:43-52
- <sup>cxxviii</sup> Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43
- <sup>cxxix</sup> The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Baseline risk factors and their association with outcome in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Am J Cardiol* 1997;79:756-62
- <sup>cxxxx</sup> Gotto A, Whitney E, Stein EA *et al.* Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary event in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101:477-84
- <sup>cxxxi</sup> Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, *et al.* Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97:1453-60
- <sup>cxxxii</sup> 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
- <sup>cxxxiii</sup> Rasouli M, Kiasari AM, Mokhberi V. The ratio of apoB/apoAI, apoB and lipoprotein(a) are the best predictors of stable coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1015-21
- <sup>cxxxiv</sup> Sniderman AD, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Walldius G. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *J Intern Med* 2006;259:455-61
- <sup>cxxxv</sup> Sniderman AD, Kiss RS. The strengths and limitations of the apoB/apoA-I ratio to predict the risk of vascular disease: a Hegelian analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:261-5
- <sup>cxxxvi</sup> Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1355-63
- <sup>cxxxvii</sup> Vega GL, Beltz WF, Grundy SM. Low density lipoprotein metabolism in hypertriglyceridemic and normolipidemic patients with coronary heart disease. *J Lipid Res* 1985;26:115-26
- <sup>cxxxviii</sup> Furuya D, Yagihashi A, Nasu S, *et al.* LDL particle size by gradient-gel electrophoresis cannot be estimated by LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratios. *Clin Chem* 2000;46:1202-03
- <sup>cxxxix</sup> Sniderman AD, St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol* 2003;91:1173-7
- <sup>cxl</sup> Rader DJ, Davidson MH, Caplan RJ, Pears JS. Lipid and apolipoprotein ratios: association with coronary artery disease and effects of rosuvastatin compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2003;91:20C-24C
- <sup>cxli</sup> Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clin Biochem* 2001;34:583-588
- <sup>cxlii</sup> Dobiášová M. Atherogenic index of plasma [Log (triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. *Clin Chem* 2004;50:1113-1115
- <sup>cxliii</sup> Shai I, Rimm EB, Hankinson SE *et al.* Multivariate assessment of lipids parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004;110:2824-30
- <sup>cxliv</sup> Soules MR, Sherman S, Parrott E, *et al.* Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267-72
- <sup>cxlv</sup> Harlow SD, Crawford S, Dennerstein L, *et al.* Recommendations from a multi-study evaluation of proposed criteria for staging reproductive aging. *Climacteric* 2007;10:112-9
- <sup>cxlvi</sup> Lejsková M, Piřha J, Suchánek M, Skibová J, Žecová S, Alušík Š. Kumulace faktorů metabolického syndromu v menopauzálním přechodu. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*. 2009;12 (suppl.1):61-62. Poster s abstraktem
- <sup>cxlvii</sup> Lejsková M, Piřha J, Valenta Z, Žecová S. Metabolický syndrom a HOMA-IR v menopauzálním přechodu. *Atherosklerosa 2008* 2008;48. Přednáška s abstraktem
- <sup>cxlviii</sup> Lejsková M, Piřha J, Suchánek M, Žecová S, Alušík Š. Výskyt a kumulace clusteru faktorů metabolického syndromu v menopauzálním přechodu. XII. kongres o ateroskleróze. Špindlerův Mlýn, CZ, 11.12.2008 - 13.12.2008. In: *Vnitřní lékařství* 2008;54:1213. Přednáška s abstraktem

- cxlix Lejsková M, Alušík Š, Suchánek M, Žecová S, Piťha J. Menopause: Clustering of metabolic syndrome components and population changes of insulin resistance. *Climacteric* 2010;(in press), DOI: 10.3109/13697131003692745
- cl Lejsková M, Alušík Š, Valenta Z, Žecová S, Piťha J. Menopause is associated with increase of combined cardiovascular risk factors and their clustering. *Maturitas* 2010;(peer review)
- cli Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989;321:641-6
- clii Lejsková M, Žecová S, Kovář J, Poledne R, Piťha J. Hypertriglyceridemic waist as a simple clinical parameter for insulin resistance in women. *Atherosclerosis supp* 2005;6:33. Poster s abstraktem
- cliii Lejsková M, Žecová S, Stávek P, Poledne R, Piťha J. Metabolický syndrom v menopauze: predikce inzulinové rezistence podle různých definic metabolického syndromu. *Atherosklerosa* 2005, vyd. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie – Sekce pro atherosklerosu. 2005:65-70
- cliv Lejsková M, Žecová S, Stávek P, Poledne R, Piťha J. Metabolický syndrom v menopauze: predikce inzulinové rezistence a aterosklerotických plátů podle nových definic metabolického syndromu. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa* 2005;8 suppl.3:12. Přednáška s abstraktem
- clv Piťha J, Valenta Z, Lejsková M, Žecová S, Stávek P *et al.* Different markers of preclinical atherosclerosis in carotid arteries measured by ultrasound are associated with different lipid parameters in middle-aged women. *Atherosclerosis supp.* 2008;9:181. Poster s abstraktem
- clvi Cífková R, Piťha J, Lejsková M, Lánská V, Žecová S. Effects of the menopause on blood pressure. A population study. *Journal of hypertension* 2006;24 suppl.4:S249. Poster s abstraktem
- clvii Safar ME, Lange C, Tichet J, Blacher J, Eschwege E, Balkau B; D.E.S.I.R. Study Group, France. The Data from an Epidemiologic Study on the Insulin Resistance Syndrome Study: the change and the rate of change of the age-blood pressure relationship. *J Hypertens* 2008;26:1903-11
- clviii Piťha J, Valenta Z, Stávek P, Žecová S, Lejsková M, Poledne R, Bobák M. Perimenopauza může být kritickým obdobím pro vznik aterosklerózy u kouřících žen. *Vnitřní lékařství* 2006;52:1226. Přednáška s abstraktem
- clix Piťha J, Lejsková M, Žecová S, Kovář J, Stávek P, Poledne R. Influence of cardiovascular risk factors on different vascular beds in women. *Atherosclerosis suppl* 2005;6:125. Přednáška s abstraktem
- clx Nabeno Y, Fukuchi Y, Matsutani Y, Naito M. Influence of aging and menopause on postprandial lipoprotein responses in healthy adult women. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:142-50
- clxi Lamon-Fava S, Herrington DM, Reboussin DM, Sherman M, Horvath K *et al.* Changes in remnant and high-density lipoproteins associated with hormone therapy and progression of coronary artery disease in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2009;205:325-30
- clxii Lamon-Fava S, Herrington DM, Reboussin DM, Sherman M, Horvath K *et al.* Plasma levels of HDL subpopulations and remnant lipoproteins predict the extent of angiographically-defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:575-9
- clxiii Piché ME, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J, Lemieux S. Contribution of abdominal visceral obesity and insulin resistance to the cardiovascular risk profile of postmenopausal women. *Diabetes* 2005;54:770-7
- clxiv Blackburn P, Lemieux I, Alméras N, Bergeron J, Côté M *et al.* The hypertriglyceridemic waist phenotype versus the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation clinical criteria to identify high-risk men with an altered cardiometabolic risk profile. *Metabolism* 2009;58:1123-30
- clxv Lejsková M, Piťha J, Žecová S, Kovář J, Poledne R. Hypertriglyceridemický pas jako jednoduchý klinický ukazatel inzulinové rezistence v populaci žen. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa* 2004;7 suppl.3:9. (Přednáška s abstraktem)
- clxvi Lejsková M, Žecová S, Stávek P, Poledne R, Piťha J. Metabolický syndrom v menopauze: predikce inzulinové rezistence a aterosklerotických plátů podle nových definic metabolického syndromu. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa* 2005;8 suppl.3:12. (Přednáška s abstraktem)
- clxvii Kernohan AF, Sattar N, Hilditch T, Cleland SJ, Small M *et al.* Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:27-34
- clxviii Petri Nahas EA, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009;2:1-8
- clxix Shakir YA, Samsioe G, Nerbrand C, Lidfeldt J. Combined hormone therapy in postmenopausal women with features of metabolic syndrome. Results from a population-based study of Swedish women: Women's Health in the Lund Area study. *Menopause* 2004;11:549-55

- 
- clxx Karim R, Hodis HN, Stanczyk FZ, Lobo RA, Mack WJ. Relationship between serum levels of sex hormones and progression of subclinical atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:131-8
- clxxi Ozdemir S, Celik C, Görkemli H, Kiyici A, Kaya B. Compared effects of surgical and natural menopause on climacteric symptoms, osteoporosis, and metabolic syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106:57-61
- clxxii Michelsen TM, Pripp AH, Tonstad S, Tropé CG, Dørum A. Metabolic syndrome after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at high risk for hereditary breast ovarian cancer: a controlled observational study. *Eur J Cancer* 2009;45:82-9
- clxxiii Dørum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol* 2008;109:377-83
- clxxiv Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A *et al.* Critical evaluation of adult treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 2004;27:978-83
- clxxv Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care*. 2004; 27:1011-1012
- clxxvi Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ *et al.* Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904
- clxxvii Jochmann N, Müller S, Kuhn C, Gericke C, Baumann G *et al.* Chronic smoking prevents amelioration of endothelial function in the course of the menstrual cycle. *Circ J* 2009;73:568-72
- clxxviii Piřha J, Valenta Z, Stávek P, Lejsková M, Žecová S, Poledne R, Bobák M. Perimenopause accelerates the effect of smoking on carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis Supp* 2007;8:112
- clxxix Lejsková M, Žecová S, Stávek P, Poledne R, Piřha J. Metabolický syndrom v menopauze: predikce aterosklerotických plátů a HOMA-IR podle různých kritérií metabolického syndromu. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa* 2008;11, supp 1:53
- clxxx Piřha J, Valenta Z, Stávek P, Lejsková M, Žecová S, Poledne R, Bobák M. Perimenopause accelerates the effect of smoking on carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis supp* 2007;8:112
- clxxxI Piřha J, Valenta Z, Stávek P, Žecová S, Lejsková M, *et al.* Is timing of atherosclerosis management important in perimenopausal women? *Vnitřní lékařství* 2007;53:1351. Přednáška s abstraktem
- clxxxII Agrinier N, Cournot M, Dallongeville J, Arveiler D, Ducimetière P, *et al.* Menopause and modifiable coronary heart disease risk factors: a population based study. *Maturitas*. 2010;65:237-43
- clxxxIII Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, *et al.* Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2374-5

---

**Seznam publikací**

1

**1a) Původní vědecké publikace *in extenso* v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF****Autor**

1. Lejsková, M., Alušík, Š., Suchánek, M., Žecová, S., Piřha, J. Menopause: Clustering of metabolic syndrome components and population changes of insulin resistance. *Climacteric*, 2010, roč. 13, (in press) DOI: 10.3109/13697131003692745. **IF 2,15** (Original article).
2. Lejsková, M., Alušík, Š., Valenta, Z., Žecová, S., Piřha, J. Menopause: Menopause is associated with increase of combined cardiovascular risk factors and their clustering. *Maturitas*, 2010, roč.32 (in revision process). ISSN 0378-5122. **IF 2,03** (Original article).

**Spoluautor**

3. Cífková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Lánská, V., Žecová, S. Blood pressure around the menopause: a population study. *Journal of Hypertension*, 2008, vol. 26, no. 10, p. 1976-1982. ISSN 0263-6352. (Původní sdělení). **IF 5,132**.

**1b) Původní vědecké publikace *in extenso* v daném oboru uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech****Autor**

4. Lejsková, M., Piřha, J., Žecová, S. Biochemické parametry u žen v menopause. *Atherosklerosa 2004*, vyd. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie - Sekce pro atherosklerosu. 2004, s.78-80. ISSN/ISBN 80-239-3523-2. (Článek).
5. Lejsková, M., Piřha, J. Hypertriglyceridemický pas: jednoduchý ukazatel kardiovaskulárního rizika a inzulinové rezistence. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2005, roč. 8, č. 3, s. 132-138. ISSN 1211-9326. (Původní sdělení).
6. Lejsková, M., Žecová, S., Stávek, P., Poledne, R., Piřha, J. Metabolický syndrom v menopause: predikce inzulinové rezistence podle různých definic metabolického syndromu. *Atherosklerosa 2005*, vyd. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie – Sekce pro atherosklerosu. 2005, s.65-70. ISSN/ISBN 80-239-3523-4 (Článek).

**2a) Další původní vědecké publikace *in extenso* uveřejněné v časopisech s IF****Spoluautor**

7. Alušík, Š., Paluch, Z., Lejsková, M., Adámek, T. The inhibitory effect of statins on urinary 11-dehydrotromboxane levels. *International Angiology*, 2010, roč. 29, (in press). P.ISSN 0392-9590. **IF 1,42** (Original article).
8. Alušík, Š., Jedličková, V., Paluch, Z., Lejsková, M.: Vyšetření plasmatických koncentrací kyseliny salicylové při ověřování compliance u léčby kyselinou acetylsalicylovou. *Chemické Listy*, 2010, roč. 104, č.8 (v tisku). ISSN/ISBN 0009-2770. **IF 0,59** (Původní sdělení).

### 3) Publikace v monografiích

1. Lejsková, M. Metabolický syndrom X. s. 45-76 In: Alušík, Š. et al. *Ateroskleróza..* 1.vyd.. vyd. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Ediční oddělení. 2001. 130 s.
2. Lejsková, M. Gastrointestinální projevy. s. 59-100. Poruchy glukózové homeostázy. s. 120-125. Léky, které mohou způsobit změny hmotnosti. s. 126-129. In: Alušík, Š et al. *Nežádoucí účinky léků.* 1.vyd.. vyd. Praha: Triton. 2001. 161 s. ISBN 80-7254-206-0.
3. Lejsková, M. Bolesti břicha. s. 92-108. Zvracení. s. 109-114. Průjem. s. 115-119. Zácpa. s. 120-122. Abnormální biochemické hodnoty. s. 170-192. In: Piřha, J., Alušík, Š. et al. *Akutní stavy na interním oddělení.* 1.vyd.. vyd. Praha: Triton. 2003. 215 s. ISBN 80-7254-326-1.
4. Lejsková, M. Diabetologie a obezitologie. s. 104-136. In: Alušík, Š. et al. *Novinky ve farmakoterapii interních chorob.* 1.vyd.. vyd. Praha: Triton. 2004. 258 s. ISSN/ISBN 80-7254-563-9.

### 4) Abstrakta v daném oboru

#### **Autor**

1. Lejsková, M., Piřha, J., Žecová, S., Kovář, J., Poledne, R. Hypertriglyceridemický pas jako jednoduchý klinický ukazatel inzulinové rezistence v populaci žen. *8.kongres o ateroskleróze.* Špindlerův Mlýn, CZ, 2.-4.12.2004. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2004, roč. 7, č. suppl. 3, s.9. ISSN/ISBN 1211-9326. (Přednáška s abstraktem)
2. Lejsková, M., Žecová, S., Kovář, J., Poledne, R., Piřha, J. Hypertriglyceridemic waist as a simple clinical parameter for insulin resistance in women. *75th Congress of the European Atherosclerosis Society.* Prague, CZ, 23.-26.4.2005. Zorg. European Atherosclerosis society. In: *Atherosclerosis supplements*, Elsevier Science Ireland, 2005, vol. 6, no. 1, p.33, č. abstr. W08-P-015. ISSN/ISBN 1567-5688. - (Poster s abstraktem).
3. Lejsková, M., Žecová, S., Stávek, P., Poledne, R., Piřha, J. Metabolický syndrom v menopauze: predikce inzulinové rezistence a aterosklerotických plátů podle nových definic metabolického syndromu. *9.kongres o ateroskleróze.* Špindlerův Mlýn, CZ, 1.-3.12.2005. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2005, roč. 8, č. suppl. 3, s.12. ISSN/ISBN 1211-9326. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem).
4. Lejsková, M., Žecová, S., Stávek, P., Poledne, R., Piřha, J. Metabolický syndrom perimenopauzálních žen: vliv věku a menopauzálního stavu. *Symposium s edukačním programem.* Praha, CZ, datum 11.9.2006 - 13.9.2006. Zorg. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie - Společnost patologické a klinické fyziologie - Sekce pro aterosklerosu. In: *Aterosklerosa 2006*, vyd. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie – Sekce pro aterosklerosu. 2006, s.31. ISSN/ISBN 80-239-7726-1. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem).
5. Lejsková, M., Piřha, J., Valenta, Z., Žecová, S., Stávek, P., Poledne, R., Riziko aterosklerózy u žen: výskyt metabolického syndromu akceleruje začátkem menopauzy, aniž stoupá inzulinová rezistence měřená HOMA-IR. *10. kongres o ateroskleróze.* Špindlerův Mlýn, CZ, 7.-9.12.2006. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu, Česká angiologická společnost ČLS JEP. In: *Vnitřní lékařství*, 2006, roč. 52, č. 12, s.1224. ISSN/ISBN 0042-773X. - (Přednáška s abstraktem).

6. Lejsková, M., Piřha, J., Valenta Z., Žecová, S., Stávek, P., Poledne, R., Metabolický syndrom v menopauze: prevalence akceleruje, aniž stoupá inzulínová rezistence měřená HOMA-IR. *43. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 19.04.2007 - 21.04.2007. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2007, roč. 10, č. suppl. 1, s.40. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Poster s abstraktem).
7. Lejsková, M., Žecová, S., Stávek, P., Poledne, R., Piřha, J. Metabolický syndrom v menopauze: predikce aterosklerotických plátů a HOMA-IR podle různých kritérií metabolického syndromu. Poster. *44. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 17.04.2008 - 19.04.2008. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2008, roč. 11, č. suppl. 1, s.53, č. abstr. 36. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Poster s abstraktem).
8. Lejsková, M., Piřha, J., Valenta, Z., Žecová, S.: Metabolický syndrom a HOMA-IR v menopauzálním přechodu. *Symposium s edukačním programem*. Praha, CZ, datum 10.9.2008 - 12.9.2008. Zorg. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie - Společnost patologické a klinické fyziologie - Sekce pro aterosklerosu. In: *Atherosklerosa 2008*, vyd. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie – Sekce pro aterosklerosu. 2008, s.48. ISSN/ISBN 978-80-254-2834-4. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem).
9. Lejsková, M., Piřha, J., Suchánek, M., Žecová, S., Alušík, Š. Výskyt a kumulace clusteru faktorů metabolického syndromu v menopauzálním přechodu. *XII. kongres o ateroskleróze*. Špindlerův Mlýn, CZ, 11.12.2008 - 13.12.2008. In: *Vnitřní lékařství*, 2008, roč. 54, č. 12, s.1213. ISSN/ISBN 0042-773X. - (Přednáška s abstraktem).
10. Lejsková, M., Piřha, J., Suchánek, M., Skibová, J., Žecová, S., Alušík, Š. Kumulace faktorů metabolického syndromu v menopauzálním přechodu. *45. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 23.04.2009 - 25.04.2009. Zorg. Česká diabetologická společnost. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2009, roč. 12, č. suppl. 1, s.61-62. ISSN/ISBN 1211-9326. - (Poster s abstraktem).
11. Lejsková, M. Novinky ve farmakoterapii diabetu 2.typu. *Symposium s edukačním programem*. Praha, CZ, datum 9.11.2009-11.9.2009. Zorg. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie - Společnost patologické a klinické fyziologie - Sekce pro aterosklerosu. In: *Atherosklerosa 2009*, vyd. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie – Sekce pro aterosklerosu. 2009, s.31-32. ISSN/ISBN 978-80-254-5389-6. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem).

### Spoluautor

12. Piřha, J., Lejsková, M., Žecová, S., Stávek, P., Kovář, J., Poledne, R. Vliv rizikových faktorů na různá tepenná řečiště u žen. *8.kongres o ateroskleróze*. Špindlerův Mlýn, CZ, 2.-4.12.2004. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2004, roč. 7, č. suppl. 3, s.35-36. ISSN/ISBN 1211-9326. (Přednáška s abstraktem)
13. Piřha, J., Lejsková, M., Žecová, S., Kovář, J., Stávek, P., Poledne, R. Influence of cardiovascular risk factors on different vascular beds in women. *75th Congress of the European Atherosclerosis Society*. Prague, CZ, 23.-26.4.2005. Zorg. European Atherosclerosis society. In: *Atherosclerosis supplements*, Elsevier Science Ireland, 2005, vol. 6, no. 1, p.125, č. abstr. W17-O-004. ISSN/ISBN 1567-5688. - (Přednáška s abstraktem).

14. Piřha, J., Lejsková, M., Žecová, S., Kovář, J., Stávek, P., Poledne, R. Influence of cardiovascular risk factors on different vascular beds in women. *XXXth Angiological days 2005 with international participation*. Praha, CZ, 24.-26.2.2005. Zorg. Czech Society of Angiology. In: *Central European Vascular Journal*, 2005, roč. 4, č. 1, s.30. ISSN/ISBN 1214-3901. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem).
15. Žecová, S., Lejsková, M., Piřha, J., Valenta, Z., Vztah různých parametrů centrální obezity na inzulinovou rezistenci a prozánětlivý stav u perimenopauzálních žen. *9.kongres o ateroskleróze*. Špindlerův Mlýn, CZ, 1.-3.12.2005. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2005, roč. 8, č. suppl. 3, s.14. ISSN/ISBN 1211-9326. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem).
16. Piřha, J., Valenta, Z., Lejsková, M., Žecová, S., Kovář, J., Stávek, P., Poledne, R. Rizikové faktory preklinické aterosklerózy u perimenopauzálních žen. *9.kongres o ateroskleróze*. Špindlerův Mlýn, CZ, 1.-3.12.2005. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu. In: *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2005, roč. 8, č. suppl. 3, s.23. ISSN/ISBN 1211-9326. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem).
17. Cífková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Lánská, V., Žecová, S. Effects of the menopause on blood pressure. A population study. Poster. *EuroPrevent Congress*. Athens, GR, 11.-13.5.2006. In: *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*, Lippincott, 2006, vol. 13, no. suppl. 1, p.S25, č.abstr. 360. ISSN/ISBN 1741-8267. - (Poster s abstraktem).
18. Cífková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Poledne, R., Stávek, P., Lánská, V., Žecová, S. Cardiovascular risk factors in two Czech female population samples. Poster. *EuroPrevent Congress*. Athens, GR, 11.-13.5.2006. In: *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*, Lippincott, 2006, vol. 13, no. suppl. 1, p.S60-S61, č.abstr. 361. ISSN/ISBN 1741-8267. - (Poster s abstraktem).
19. Cífková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Poledne, R., Stávek, P., Lánská, V., Žecová, S., Prevalence of hypertension and other cardiovascular risk factors in two Czech female population samples. Poster. *16th European Meeting on Hypertension*. Madrid, ES, 12.-15.6.2006. In: *Journal of hypertension (suppl.)*, 2006, vol. 24, no. suppl. 4, p.S92, č.abstr. 306. ISSN/ISBN 0952-1178. - (Poster s abstraktem).
20. Cífková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Lánská, V., Žecová, S. Effects of the menopause on blood pressure. A population study. Poster. *16th European Meeting on Hypertension*. Madrid, ES, 12.-15.6.2006. In: *Journal of hypertension (suppl.)*, 2006, vol. 24, no. suppl. 4, p.S249, č.abstr. P13.359. ISSN/ISBN 0952-1178. - (Poster s abstraktem).
21. Cífková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Poledne, R., Stávek, P., Lánská, V., Žecová, S., Prevalence of hypertension and other cardiovascular risk factors in two Czech female population samples. Poster. *21th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension*. Fukuoka, JP, 15.-19.10.2006. In: *ISH 2006. 21th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension*, B.m.: b.n., 2006, p.149, č.abstr. PM2-12-01. - (Poster s abstraktem).
22. Cífková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Lánská, V., Žecová, S. Effect of the menopause on blood pressure a population study. Poster. *21th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension*. Fukuoka, JP, 15.-19.10.2006. In: *ISH 2006. 21th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension*, B.m.: b.n., 2006, p.338, č.abstr. P03-115. - (Přednáška s abstraktem).



23. Cífková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Lánská, V., Žecová, S. Effects of the menopause on blood pressure. A population study. *Czech-Belgian Symposium*. Mariánské Lázně, CZ, 7.10.2006. In: *Kidney and Blood Pressure Research*, Karger, 2006, vol. 29, no. 4, p.244-245, č.abstr. O2. ISSN/ISBN 1420-4096. - (Přednáška s abstraktem).
24. Cífková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Poledne, R., Stávek, P., Lánská, V., Žecová, S., Cardiovascular risk factors in two Czech female population samples. *14th International Symposium on Atherosclerosis*. Rome, IT, 18.-22.6.2006. Zorg. Italian Society for the Study of Atherosclerosis. In: *Atherosclerosis supplements*, Elsevier Science Ireland, 2006, vol. 7, no. 3, p.124, č. abstr. Mo-P5:356. ISSN/ISBN 1567-5688. - (Přednáška s abstraktem).
25. Piřha, J., Valenta, Z., Kautznerová, D., Cífková, R., Lejsková, M., Žecová, S. Detection of preclinical atherosclerosis - clinician's perspective. *31st Angiological days 2006 with international participation*. Prague, CZ, 23.-25.2.2006. Zorg. Czech Society of Angiology. In: *Central European Vascular Journal*, 2006, roč. 5, č. 1, s.11, č. abstr. 11. ISSN/ISBN 1214-3901. - (Přednáška s abstraktem).
26. Piřha, J., Valenta, Z., Lejsková, M., Žecová, S., Kovář, J., Stávek, P., Poledne, R., Risk factors for subclinical atherosclerosis in perimenopausal women. *31st Angiological days 2006 with international participation*. Prague, CZ, 23.-25.2.2006. Zorg. Czech Society of Angiology. In: *Central European Vascular Journal*, 2006, roč. 5, č. 1, s.32, č. abstr. 100. ISSN/ISBN 1214-3901. - (Přednáška s abstraktem).
27. Cífková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Poledne, R., Stávek, P., Lánská, V., Žecová, S. Prevalence hypertenze a ostatních rizikových faktorů KVO ve dvou populačních vzorcích žen. *XXIII. konference České společnosti pro hypertenzi, XV. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS, XI. konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS*. Mariánské Lázně, CZ, 5.-7.10.2006. Zorg. Česká společnost pro hypertenzi. In: *Sborník abstrakt*, 2006, s.16-17. ISSN/ISBN 0042-773X. - (Přednáška s abstraktem).
28. Žecová, S., Stávek, P., Lejsková, M., Poledne, R., Piřha, J. Vztah C-reaktivního proteinu k preklinické ateroskleróze je modifikován u žen středního věku reprodukčním stadiem: populační studie. *10. kongres o ateroskleróze*. Špindlerův Mlýn, CZ, 7.-9.12.2006. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu, Česká angiologická společnost ČLS JEP. In: *Vnitřní lékařství*, 2006, roč. 52, č. 12, s.1237-1238. ISSN/ISBN 0042-773X. - (Přednáška s abstraktem).
29. Piřha, J., Valenta, Z., Stávek, P., Žecová, S., Lejsková, M., Poledne, R., Bobák, M. Perimenopauza může být kritickým obdobím pro vznik aterosklerózy u kouřících žen. *10. kongres o ateroskleróze*. Špindlerův Mlýn, CZ, 7.-9.12.2006. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu, Česká angiologická společnost ČLS JEP. In: *Vnitřní lékařství*, 2006, roč. 52, č. 12, s.1226. ISSN/ISBN 0042-773X. - (Přednáška s abstraktem).
30. Piřha, J., Valenta, Z., Stávek, P., Lejsková, M., Žecová, S., Poledne, R., Bobák, M. Perimenopause accelerates the effect of smoking on carotid intima-media thickness. Poster. *76th Congress of the European Atherosclerosis Society*. Helsinki, FI, 10.-13.6.2007. Zorg. European Atherosclerosis Society. In: *Atherosclerosis supplements*, Elsevier Science Ireland, 2007, vol. 8, no. 1, p.112, č. abstr. PO14-387. ISSN/ISBN 1567-5688. - Abstracts. - (Přednáška s abstraktem).
31. Piřha, J., Valenta, Z., Stávek, P., Žecová, S., Lejsková, M., Dvořáková, H., Poledne, R., Bobák, M. Is timing of atherosclerosis management important in perimenopausal women?. *XI. kongres o ateroskleróze*. Špindlerův Mlýn, CZ, 06.12.2007 - 08.12.2007.

- Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu ve spolupráci s IAS. In: *Vnitřní lékařství*, Čes. lék. spol. J.E.Purkyně, 2007, roč. 53, č. 12, s.1351. ISSN/ISBN 0042-773X. - (Přednáška s abstraktem).
32. Paluch, Z., Jedličková, V., Skibová, J., Lejsková, M., Alušík, Š. Účinnost antiagregační léčby kyselinou acetylsalicylovou u pacientů s cukrovkou 2. typu. *XV. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně*. Brno, CZ, 24.09.2008 - 27.09.2008. Zorg. Česká internistická společnost ČLS J. E. Purkyně. In: *Vnitřní lékařství*, 2008, roč. 54, č. 9, s.904. ISSN/ISBN 0042-773X. - (Přednáška s abstraktem).
33. Alušík, Š., Zoltán, P., Kremláčková, V., Jedličková, V., Lejsková, M. Non-compliance a tzv. aspirinová rezistence. *XV. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně*. Brno, CZ, 24.09.2008 - 27.09.2008. Zorg. Česká internistická společnost ČLS J. E. Purkyně. In: *Vnitřní lékařství*, 2008, roč. 54, č. 9, s.881. ISSN/ISBN 0042-773X. - (Přednáška s abstraktem).
34. Piřha, J., Valenta, Z., Lejsková, M., Zecová, S., Stávek, P., Dembovská, R., Poledne, R. Different markers of preclinical atherosclerosis in carotid arteries measured by ultrasound are associated with different lipid parameters in middle-aged women. *77th Congress of the European Atherosclerosis Society*. Istanbul, TR, 26.04.2008 - 29.04.2008. Zorg. European Atherosclerosis Society. In: *Atherosclerosis supplements*, 2008, vol. 9, no. 1, p.181, abstr. no. PO42-667. ISSN/ISBN 1567-5688. - (Přednáška s abstraktem).
35. Zecová, S., Lejsková, M., Valenta, Z., Stávek, P., Poledne, R., Piřha, J. Different markers of central obesity as predictors of insulin resistance and inflammatory status in middle-aged women. *77th Congress of the European Atherosclerosis Society*. Istanbul, TR, 26.04.2008 - 29.04.2008. Zorg. European Atherosclerosis Society. In: *Atherosclerosis supplements*, Elsevier Science Ireland, 2008, vol. 9, no. 1, p.253, abstr. no. 161. ISSN/ISBN 1567-5688. - (Poster s abstraktem).

## 5 ) Jiné publikace

36. Lejsková, M. [Statistika pro biologické a lékařské vědy]. Recenze. *Chemické listy*, 1995, roč.89, č. 10 s.664. ISSN/ISBN 0009-2770. **IF 0,2** In: Havránek T. *Statistika pro biologické a lékařské vědy*. 1.vyd.. vyd. Praha: Academia. 1993. 478 s.
37. Assmann, G., Carmena, R., Cullen, P. Fruchart, J., Ch. et al Coronary Heart Disease: Reducing The Risk. *Circulation*. 1999 roč. 100, s. 1930-8. (Překlad Lejsková, M. Ischemická choroba srdeční: redukce rizika. *Symposium s edukačním programem*. Praha, CZ, datum 15.3.2000 - 18.3.2000. Zorg. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie - Sekce pro aterosklerózu. In: *Aterosklerosa 2000*, vyd. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie – Sekce pro aterosklerózu. 2000, s. A1-A20. ISSN/ISBN 80-238-5314-7)
38. Greten, H., Paoletti, R., Fruchart, R. et al. Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease. IAS. Available: [www.athero.cz/odborna-doporuceni/odborna-doporuceni.html](http://www.athero.cz/odborna-doporuceni/odborna-doporuceni.html) (Překlad Lejsková, M. *Symposium s edukačním programem*. Praha, CZ, datum 11.9.2003 - 13.9.2003. Zorg. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie - Sekce pro aterosklerózu. In: *Aterosklerosa 2003*, vyd. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie – Sekce pro aterosklerózu. 2003, s. i-xxiv ISSN/ISBN 80-239-1375-1.
39. Zavoral, M., Alušík, Š., Lejsková, M., Venerová, J. *Gastroenterologie a hepatologie*. 1.vyd.. vyd. Praha : Triton 2007. 212 s. ISBN 978-80-7254-902-3 (Spolueditor)