

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Vliv menopauzy na rizikové faktory aterosklerózy

MUDr. Magdalena Lejsková

Praha 2010

Doktorské studijní programy v biomedicině

*Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky*

Obor: Gerontologie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.

Školící pracoviště: 1. LF UK v Praze
1. interní klinika FTN, IPVZ, Praha

Autor: MUDr. Magdalena Lejsková

Školitel: doc. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

Oponenti:

.....
.....
.....

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne: v hod.

kde
.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě

1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

OBSAH:

1. Úvod	1
2. Hypotézy a cíle práce	1
3. Materiál a metodika	2
4. Výsledky.....	8
5. Diskuse	14
6. Závěry.....	19
7. Použitá literatura:	20

Abstrakt

Úvod: Kardiovaskulární riziko žen je nízké v reprodukčním věku, ale rychle stoupá po menopaule. Je známo, že při výpadku sekrece ovariálních estrogenů stoupá cholesterolemie, a řada studií prokázala rostoucí výskyt metabolického syndromu (MS) po menopaule. 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 menopaule vyšší kumulovaný výskyt. Nestoupal index inzulinové rezistence, HOMA-IR, a teprve podrobnější hodnocení po decilech ukázalo, že po menopaule 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 menopaule. Tyto ženy by měly být edukovány o významu vhodné životosprávy pro prevenci kardiovaskulárních chorob.

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.

1. Úvod

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.^{i,ii,iii} Tato skutečnost byla vysvětlována hypercholesterolemií při výpadku sekrece ovariálních estrogenů. Ke zvýšení kardiovaskulárního rizika může vést i relativní vzestup androgenních vlivů nastupující v menopauze, neboť účinek androgenů přispívá k redistribuci tukové tkáně ve prospěch abdominální obezity.^{iv,v}

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 shoda. Většina studií se shoduje na rostoucím výskytu MS během menopauzy^{vi,vii}, ale nepodařilo se prokázat, že během menopauzy stoupá i inzulínová rezistence, která je s výskytem MS těsně asociována a v původní Reavenově definici MS dokonce byla považována za centrální poruchu tohoto syndromu.^{viii,ix,x,xi} Tento rozpor není dosud uspokojivě vysvětlen. Podobně překvapivé je, že se nedaří jednoznačně prokázat, že po odečtení vlivu věku stoupá vlivem menopauzy krevní tlak (TK),^{xii,xiii,xiv} lačná glykemie,^{xv} hladina triglyceridů (TG),^{xvi,xvii,xviii} které jsou dalšími faktory MS. Rozsáhlá populační studie nenalezla zvýšení ani jednoho z těchto faktorů.^{xix} Nejrozpornější výsledky přináší zkoumání vlivu menopauzy na hladinu HDL-C.

Je známo, že přítomnost MS zvyšuje riziko kardiovaskulárních chorob v průměru dva- až třikrát.^{xx} 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. Pro screening žen se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem je velmi potřebný výběr definice MS, která v tomto období nejlépe predikuje počínající aterosklerotické změny.

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 MS, jeho složek a inzulinové rezistence;
- do jaké míry jsou v této skupině žen preklinické markery aterosklerózy predikovány kritérii definujícími MS.

3. Materiál a metodika

2.1. Výběr žen do epidemiologické studie

V letech 2003-2005 probíhala v Praze 4 populační studie, pro níž byl vybrán 5% náhodný populační vzorek žen (64% response), ve věku 45-54 let. Protokol studie byl schválen etickou komisí a ode všech účastnic byl získán informovaný souhlas.

2.2. Sběr dat

Krevní vzorky byly odebrány po celonočním lačnění. Hodnoty plasmatické glukózy a inzulinu byly užity pro výpočet indexu inzulinové rezistence (HOMA-IR = [lačná glukóza (mmol/L)] × [lačný inzulin (mU/L)] / 22,5)^{xxi} a pro výpočet indexu inzulinové senzitivity (QUICKI, QUantitative Insulin sensitivity ChecK Index = 1/[log(Fasting plasma insulin) + log(Fasting plasma glucose)]^{xxii}. 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-I byly stanoveny imunoturbidimetricky (kity Orion Diagnostica, Finsko).

Lékař vyplnil s každou účastnicí dotazník týkající se anamnézy a léčby hypertenze, hyperlipidemie a diabetu. Zaznamenal podrobnosti týkající se veškeré předepsané léčby, podrobnou gynekologickou anamnézu a dobu, která uplynula od posledního menstruačního krvácení. Kuřácký status byl definován na základě vlastního sdělení vyšetřených a podle definice WHO byly za kuřáčky považovány ženy, které vycouřily minimálně 1 cigaretu denně.

Tělesná hmotnost, výška a obvod pasu (WAIST) byly změřeny s přesností 0,1 kg resp. 0,5 cm podle protokolu WHO MONICA.^{xxiii,xxiv} Byl vypočítán poměr pas/boky (WHR) a body mass index (BMI; kg/m²). Po nejméně půlhodinovém pobytu na ambulanci byl změřen systolický a diastolický krevní tlak (SBP, DBP); ze 3 po sobě následujících měření byl pro analýzy užit průměr hodnot druhého a třetího měření. Ultrazvukem byly zjišťovány aterosklerotické pláty arterií karotických a femorálních.

2.3. Definice metabolického syndromu

Ve studii byla užitá definice MS podle kritérií doporučených International Diabetes Federation (IDF)^{xxv} i podle National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII).^{xxvi,xxvii} U druhé definice byl stanoven MS podle verze původní z r. 2001 i novější z r. 2005 (Tabulka 1). Pro porovnání úspěšnosti různých definic MS v predikci preklinických markerů aterosklerózy jsme stanovili přítomnost MS i podle starších definic: WHO^{xxviii}, EGIR^{xxix} a ACE^{xxx} a výskyt hypertriglyceridemického pasu.^{xxxi}

Tabulka 1: Metabolický syndrom (MS) podle definice IDF^{xxv} a NCEP-ATPIII^{xxvi,xxvii}

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

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

‡ 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. Izolované a kumulované faktory metabolického syndromu

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 – sledovaných abnormalit. V každé populaci tak existuje řada jedinců, kteří mají překročeny limity jen pro 1 až 2 faktory MS, tedy 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 odlišen: výskyt „**non-MS**“ (izolované projevy) a výskyt „**at-MS**“ (kumulované projevy).

2.5. Charakteristika souboru a uspořádání studie

Při rozdělení všech žen podle kritérií Stages Reproductive Aging Workshop (STRAW^{xxxii,xxxiii}) na tři skupiny podle doby od posledního menstruačního krvácení 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). 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 obou markerů abdominální obezity, ale mezi ženami ve fázi pozdní perimenopauzy a ženami premenopauzálními nebyly signifikantní rozdíly prokázány.^{xxxiv}

Mezi těmito ženami bylo 57 žen (6,3%) po bilaterální ovariektomii, 154 žen (16,9%) po hysterektomii. Podle záznamů o užívané léčbě celkem 167 žen (18,4%) užívalo některou formu gynekologické hormonální léčby. Pomocí mnohorozměrné regresní analýzy byl odlišen vliv věku, doby od posledního menstruačního krvácení, vliv obou zmíněných typů umělé menopauzy i hormonální léčby na každý ze sledovaných kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Pro podrobnější charakteristiku souboru (Tabulka 2) a analýzu průběhu přirozené menopauzy bylo mezi ženami s kompletními daty (862 žen s věkovým průměrem 50,0 ±

2,7 roku) 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 – postupně byla získána skupina 54 žen po bilaterální ovariektomii, poté 90 žen po hysterektomii a ze zbylých žen nakonec ještě 123 žen s hormonální gynekologickou léčbou. Zůstalo 595 žen s přirozeným průběhem menopauzy: byly vyčleněny ženy dosud **reprodukční** (245 žen: pravidelné menstruační cykly, méně než 33 dnů od menstruačního krvácení) a ženy přirozeně **postmenopauzální** (149 žen: déle než 365 dnů od poslední menstruace). Zbylo 201 žen v přirozené perimenopauze (s nepravidelnými menstruačními cykly a/nebo 33-365 dnů od posledního menstruačního krvácení). Ženy přirozeně postmenopauzální ženy měly vysoké hladiny FSH, které odpovídaly postmenopauzálnímu stavu: FSH > 30 U/L (resp. > 40 U/L) mělo 94,6% (resp. 91,9%) žen z této skupiny, zatímco reprodukční ženy měly průměr FSH 16 ± 19 U/L. Pro hlubší analýzu změn clusteru MS v menopauze byly dále porovnávány jen dvě skupiny žen; tj. ženy dosud reprodukční se ženami přirozeně postmenopauzálními: byly sledovány odlišnosti v distribuci HOMA-IR a v kumulaci faktorů MS.

V dalších pracích byla porovnávána senzitivita a specifická různých kritérií pro stanovení MS i vliv kuřáctví na predikci výskytu aterosklerotických plátů arterií karotických a femorálních.

2.6. Statistické metody

V charakteristice souboru jsou průměry se standardní odchylkou a výsledky ttestu porovnání skupin s reprodukčními ženami (po Bonferroniho korekci při 5 testech). Odlišení dílčích vlivů, především věku a forem menopauzy bylo provedeno mnohorozměrnou regresní analýzou. Rozdíly v HOMA-IR mezi oběma skupinami hodnoceny testem Kolmogorov-Smirnovým a Kuiperovým. Rozdíly četností mezi skupinami resp. podskupinami byly testovány χ^2 testem.

Tabulka 2 Charakteristika souboru: skupiny podle iatrogení a přirozené menopauzy; a) kontinuální proměnné; b) kategorické proměnné

	Přirozený průběh menopauzy			Chirurgická menopauza		Hormonální léčba
	Reprodukční	Perimenopauzální	Postmenopauzální	Bilaterální ovariectomie	Hysterektomie	
	n = 245	n = 201	n = 149	n = 54	n = 90	n = 123
a) KONTINUÁLNÍ PROMĚNNÉ						
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 A1 (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 A1	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 (kg m ⁻²)	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
QUICKI	0,37 ± 0,04	0,37 ± 0,04	0,37 ± 0,04	0,37 ± 0,05	0,38 ± 0,05	0,37 ± 0,03

	Přirozený průběh menopauzy			Chirurgická menopauza		Hormonální léčba n = 123
	Reprodukční	Perimenopauzální	Postmenopauzální	Bilaterální ovariectomie	Hysterektomie	
	n = 245	n = 201	n = 149	n = 54	n = 90	
b)KATEGORICKÉ PROMĚNNÉ						
MS podle NCEP-ATPIII 2001	11,0 ± 2,0%	12,4 ± 2,3%	25,5 ± 3,6%**	20,4 ± 5,5%	14,4 ± 3,7%	9,8 ± 2,7%
MS podle NCEP-ATPIII 2005	15,9 ± 2,3%	22,4 ± 2,9%	34,2 ± 3,9%**	38,9 ± 6,6%**	17,8 ± 4,0%	13,8 ± 3,1%
MS podle IDF	22,0 ± 2,7%	26,4 ± 3,1%	38,3 ± 4,0%**	42,6 ± 6,7%*	22,2 ± 4,4%	17,1 ± 3,4%
Obvod pasu ≥ 88 cm	34,3 ± 3,0%	44,3 ± 3,5%	55,7 ± 4,1%**	44,4 ± 6,8%	38,9 ± 5,1%	32,5 ± 4,2%
Obvod pasu ≥ 80 cm	65,3 ± 3,0%	67,2 ± 3,3%	76,5 ± 3,5%	83,3 ± 5,1%*	63,3 ± 5,1%	66,7 ± 4,3%
Triglyceridy ≥ 1,7 mmol/L nebo léčba	19,6 ± 2,5%	20,4 ± 2,8%	30,2 ± 3,8%	31,5 ± 6,3%	25,6 ± 4,6%	18,7 ± 3,5%
Lačná glykemie ≥ 6,1 mmol/L nebo anamnéza diabetu	4,5 ± 1,3%	4,0 ± 1,4%	11,4 ± 2,6%*	11,1 ± 4,3%	6,7 ± 2,6%	5,7 ± 2,1%
Lačná glykemie ≥ 5,6 mmol/L nebo anamnéza diabetu	20,4 ± 2,6%	22,4 ± 2,9%	30,2 ± 3,8%	27,8 ± 6,1%	16,7 ± 3,9%	19,5 ± 3,6%
STK ≥ 130 mmHg	20,8 ± 2,6%	23,9 ± 3,0%	29,5 ± 3,7%	29,6 ± 6,2%	23,3 ± 4,5%	14,6 ± 3,2%
DTK ≥ 85 mmHg	24,5 ± 2,8%	24,9 ± 3,1%	28,9 ± 3,7%	27,8 ± 6,1%	27,8 ± 4,7%	17,1 ± 3,4%
STK ≥ 130 mmHg nebo DTK ≥ 85 mmHg nebo léčba hypertenze	35,9 ± 3,1%	40,8 ± 3,5%	47,0 ± 4,1%	57,4 ± 6,7%*	45,6 ± 5,3%	30,1 ± 4,1%
Léčba hypertenze	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)

4. Výsledky

4.1. Regresní analýza: vlivy věku a menopauzy

Mnohorozměrná regresní analýza (Tabulka 3) ukázala, že nikoliv věk, ale postmenopauzální stav byl jediným prediktorem **kombinovaných ukazatelů** - MS podle obou definic NCEP-ATPIII ($p = 0,005; 0,03$) a 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 glykemii i **vyšší** výskyt MS-IDF a hormonální léčba naopak **nižší** výskyt MS-IDF a dokonce i **nižší** výskyt tří z pěti faktorů MS.^{xxxiv}

Těmto výsledkům regresní analýzy odpovídaly výsledky, které jsme získali v charakteristice souboru pro druhou část studie: při selekci žen reprodukčních a přirozeně postmenopauzálních pro tuto část jsme vypočítali průměry sledovaných parametrů i u všech postupně získaných skupin žen podle chirurgické menopauzy a hormonální gynekologické léčby (Tabulka 2). U žen po bilaterální ovariektomii jsme pozorovali výsledky velmi podobné ženám přirozeně postmenopauzálním, naopak ženy po hysterektomii s ponecháním aspoň jednoho ovaria měly výsledky velmi podobné ženám reprodukčním. Výsledky žen s hormonální léčbou bez anamnézy chirurgické menopauzy byly příznivé až překvapivé: průměry sledovaných parametrů u nich nepřevýšily průměry žen dosud reprodukčních a odpovídaly tak příznivým výsledkům z regresní analýzy.

Tabulka 3 Asociace markerů aterosklerózy s věkem, menopauzálním stavem, chirurgickou a hormonální léčbou (výsledky mnohorozměrné regresní analýzy)

	Hyperlipidemie				Kombinované markery						Faktory metabolického syndromu						Insulin resistance						
	Celkový cholesterol	Non-HDL-C	LDL-C	Apolipoprotein-B	Apolipoprotein-B /Apolipoprotein-A1	LDL-C/HDL-C	Cholesterol/HDL-C	ATP III 2001	MS podle NCEP-ATP III-2005	MS podle NCEP-ATP III 2001	MS podle IDF	Obvod pasu	Body mass index	Systolický TK	Triglyceridy (log)	Lačňá glykemie	Faktor krevního tlaku	Diastolický TK	HDL-C	Lačňá inzulínemie	HOMA-IR	QUICKI	
Věk	***	**	**	*	ns	ns	ns	ns	ns	**	***	***	**	**	*	*	,	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Perimenopauza [61;365]	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Postmenopauza [366;inf)	***	***	***	**	**	**	**	*	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Bilaterální ovariectomie	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	,	**	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Hysterektomie	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	,	ns	ns	ns	,	ns	ns
Hormonální léčba	,	ns	ns	,	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	**	*	,	*	**	ns	,	ns	ns	ns	ns

*** 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 [366;inf.) = postmenopauzální ženy s dobou od poslední menstruace déle než rok. Faktor krevního tlaku = STK \geq 130mmHg nebo DTK \geq 85mmHg nebo antihypertenzní farmakoterapie. HOMA-IR = index inzulínové rezistence, QUICKI = index inzulínové sensitivity

4.2. Zdvojnásobení výskytu MS po menopauze, aniž by stoupl index inzulinové rezistence HOMA-IR (porovnání žen reprodukčních a přirozeně postmenopauzálních)

Pro účely této části studie byly porovnávány pouze ženy reprodukční (n=245) se ženami přirozeně postmenopauzálními (n=149), Tabulka 2: výskyt MS byl po menopauze zhruba dvojnásobný podle všech definic ($p < 0,005$), vzrostl i obvod pasu a hladina triglyceridů, ale hladiny ostatních faktorů MS se nelišily. Ze všech pěti faktorů MS dosáhl významných změn v procentuálním výskytu pouze obvod pasu s hranicí 88cm (34,3%, 55,7%, $p < 0,005$).

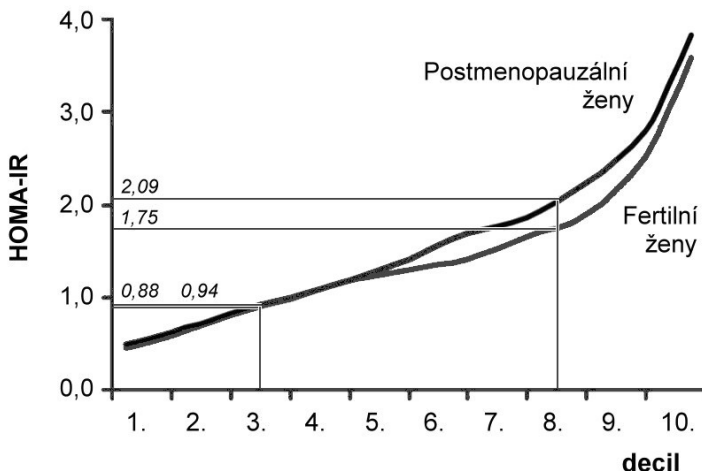
Průměry ani mediány indexu inzulinové rezistence obou skupin se nelišily (HOMA-IR: 1,5, 1,7; $p = 0,156$; polohový test). Je známo, že MS je asociován především s nejvyšším kvantilem HOMA-IR; proto rozdíl, které by vysvětlily rozpor mezi zdvojnásobením výskytu MS při chybějícím zvýšení HOMA-IR jsme hledali v distribuci HOMA-IR: doplnili jsme testy citlivěji zachycující rozdíl distribuce: Kolmogorov-Smirnovův test ($p = 0,064$) a Kuiperův test, který je citlivější na rozdíl 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** (Obrázek 1): 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, $p = 0,0004$, polohový test).

Dopočetali jsme výskyt MS-IDF v těchto podskupinách žen; k růstu výskytu MS-IDF došlo **jen** u žen s vysokým HOMA-IR (nad mediánem; Obrázek 1); u nichž během menopauzy stoupla střední hodnota HOMA-IR, jak uvedeno výše (reprodukční 1,75; postmenopauzální 2,09; $p = 0,0004$), spolu s výskytem MS-IDF, který stoupl téměř na dvojnásobek (reprodukční 30,9%, postmenopauzální 57,3%; $p < 0,00001$). Obě podskupiny

žen s nízkým a v menopauze nestoupajícím HOMA-IR (pod mediánem) měly i nízký a v menopauze nestoupající výskyt MS (NS, $p=0,2$).

Obrázek 1 Změny v HOMA-IR během přirozené menopauzy (podle decilů)

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



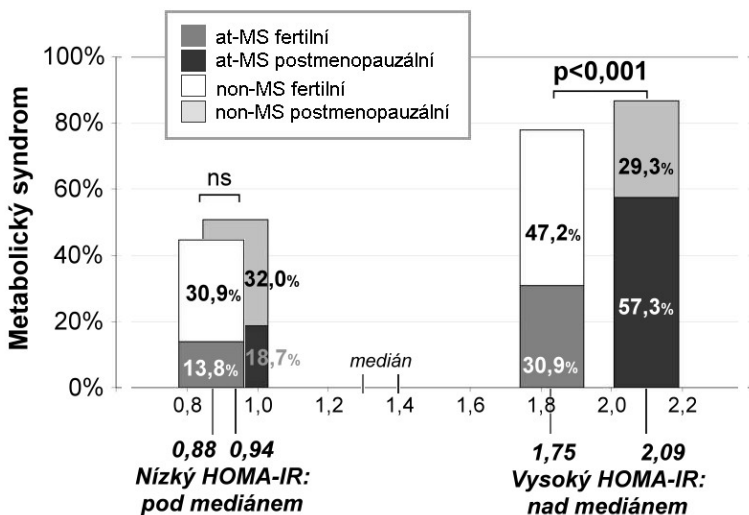
4.3. Změny izolovaného a kumulovaného výskytu faktorů MS vysvětlují akceleraci MS v menopauze

Kromě výskytu MS (kumulované faktory) jsme dopočítali i výskyt „izolovaných“ faktorů (Obrázek 2). V této části studie jsme postupovali podle definice IDF. Vypočítali jsme procentuální výskyt žen, u nichž byl přítomen aspoň jeden ze čtyř **variabilních** faktorů MS, aniž by žena splňovala diagnózu MS.

V postmenopauzální podskupině s vysokým HOMA-IR vzrostl výskyt faktorů kumulovaných, diagnostikujících MS - na úkor faktorů izolovaných (kumulované 30,9%; 57,3%; izolované 47,2%; 29,3%; $p<0,001$, test χ^2). Tento výsledek je v souladu s hypotézou, 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.

Obrázek 2: U žen v menopauze s vyšším HOMA-IR akceleruje kumulace projevů metabolického syndromu

Diagnózu MS splňuje 57,3% žen s vyšším HOMA-IR při současně klesajícím výskytu žen s izolovanými projevy z clusteru metabolického syndromu, tj. nedostatečnými pro splnění diagnózy (29,3% žen). Celkově tedy u postmenopauzálních žen roste kumulovaný výskyt faktorů MS na úkor izolovaného výskytu faktorů. Fertilní ženy = ženy reprodukční fáze STRAW



4.4. Menopauzální stav a kumulace jednotlivých faktorů MS

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.

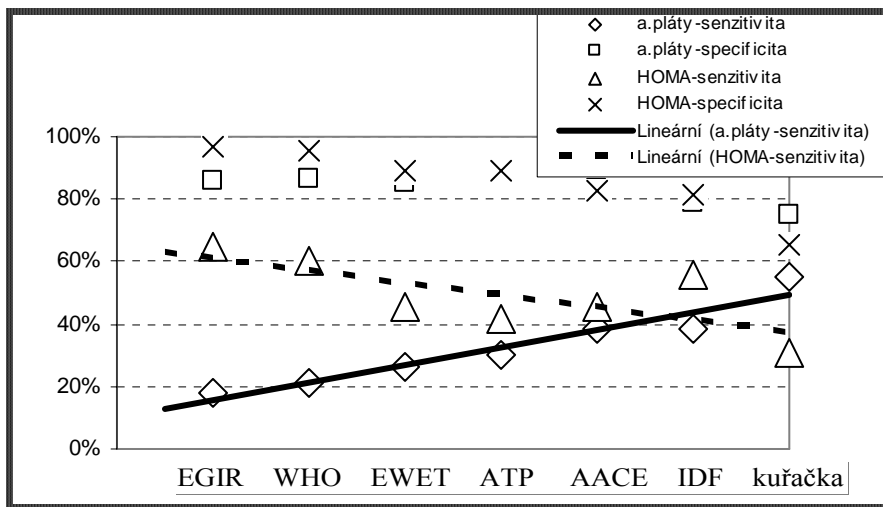
Vypočítali jsme, že u každého z pěti faktorů byl poměr mezi kumulovaným a izolovaným výskyt faktorů žen postmenopauzálních vyšší než žen reprodukčních (poměr mezi kumulovanými a izolovanými faktory pro postmenopauzální/reprodukční ženy: obvod pasu 1,0/0,5; faktor triglyceridy 4,6/3,0; faktor TK 2,0/0,9; 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 (Tabulka 2: 1,59 mmol/L; 1,60 mmol/L). Významnost změn mezi ženami reprodukčními a postmenopauzálními jsme hodnotili χ^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 $p=0,010$).

4.5. Predikce aterosklerotických plátů a HOMA-IR různými definicemi MS a kuřáctvím.

Podle kritérií WHO, EGIR, NCEP-ATPIII-2005, ACE, IDF výskyt MS v řadě stoupal od 13% do 26% a výskyt hypertriglyceridemického pasu (EWET) byl 19%. V této části studie byla užívána definice EWET podle^{xxxv}, tj s požadavky: obvod pasu ≥ 88 cm a současně triglyceridy $\geq 1,45$ mmol/l. Starší kritéria, WHO a EGIR, měla (v celém souboru) vysokou senzitivitu/specificitu pro HOMA-IR 5.kvintil, ale nízkou pro aterosklerotické pláty, zatímco kritéria IDF, AACE, ATPIII-2005, EWET po řadě měla nejlepší senzitivitu pro aterosklerotické pláty při vyrovnané správnosti testu (správnost testu: 67%, 70%, 69%, 68%), a při jednoznačně nižší senzitivě/specificitě pro HOMA-IR 5.kvintil. Podrobnosti v Obrázek 3. Podobné výsledky byly nalezeny již při předběžném hodnocení 514 žen podle jiných definic EWET.^{xxxvi}

Obrázek 3 Predikce aterosklerotických plátů a HOMA-IR u perimenopauzálních žen různými definicemi metabolického syndromu



Status kuřačky predikoval v celém souboru aterosklerotické pláty podobně úspěšně jako uvedené definice MS (senzitivita/specifická: 55%/ 75%; správnost testu 69%), ale u přirozeně postmenopauzálních žen jeho specifická klesala (reprodukční → postmenopauzální 77%→66%). Nízkou senzitivitu měl u žen po bilaterální ovariektomii (senzitivita/specifická: 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.

Závěrem lze konstatovat, že kritéria MS podle ATPIII-2005 a podle IDF i jednodušší parametr hypertriglyceridemického pasu (EWET) predikují přítomnost aterosklerotických plátů u žen kolem menopauzy lépe než starší kritéria MS. Kuřácký status je této skupiny žen spojen s vyšším výskytem aterosklerotických plátů než metabolický syndrom podle uvedených definic.

5. Diskuse

5.1. Kumulace KV rizik během menopauzy

Podle našich výsledků z regresní analýzy stoupají v menopauze kombinované markery rizika aterosklerózy (Tabulka 3). K nim patří MS a aterogenní lipidové indexy. Zvýšení aterogenní cholesterolemie v souvislosti s menopauzou je dlouho známou a prozkoumanou skutečností^{xxxvii}. 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.

Ve druhé části studie jsme ukázali, že i při užití definice podle IDF je kumulace faktorů MS průkazná: v této části studie měl po menopauze každý z 5 faktorů MS kumulovaný výskyt častěji a tato kumulace dosáhla při hodnocení χ^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 vyšším HOMA-IR (Obrázek 2).

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 vyšší 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 stoupaly 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 to je východiskem k aterogenezi vedoucí ke stoupajícímu počtu kardiovaskulárních příhod u žen v následujících dekadách života.

5.2. Asociace MS s věkem a menopauzou podle různých definic MS

Zprvu kontroverzním nálezem ve studii byl odlišný výsledek regresní analýzy pro asociace MS podle obou typů definic. Ztráta asociace MS-IDF s postmenopauzou souvisí s odlišným definováním obvodu pasu; obvod pasu je v této definici výchozí podmínkou, ale v naší relativně obézní populaci byla hranice 80 cm překročena u 65,3% žen již v reprodukčním stavu a po menopauze stoupla jen na 76,5%, přestože celkově byly změny obvodu pasu nejvýraznější ze všech 5 faktorů. Uspořádání definice MS-IDF tak způsobilo, že podíl výrazné menopauzální změny obvodu pasu na asociacích byl v této populaci silně oslaben a převážila asociace s věkem. (Tabulka 3)

Ve druhé části studie bylo u žen s vyššími – nadmediánovými hodnotami HOMA-IR jasně ukázáno, že po menopauze dochází k růstu výskytu MS i při definici 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.

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

5.3. Menopauza a inzulinová rezistence

Je známo, že MS je asociován s inzulinovou rezistencí; nicméně, i když většina studií našla stoupající výskyt MS po menopauze, růst inzulinové rezistence v populaci procházející menopauzou nebyl nikdy přesvědčivě prokázán. Naše výsledky jsou v souladu s těmito poznatky: průměry inzulinové rezistence (HOMA-IR) a inzulinové senzitivity (QUICKI) všech sledovaných skupin (Tabulka 2) byly téměř shodné a mezi skupinami nebyl nalezen rozdíl.

V části populace žen procházejících menopauzou může k růstu inzulinové rezistence docházet (Obrázek 1); především v podskupině žen, které již v reprodukčním období mají vyšší inzulinovou rezistenci.^{xxxviii} Naše výsledky ukazují i to, že HOMA-IR ani výskyt MS nemusí stoupat v populaci žen s přiměřenou hmotností, běžně vykonávajících fyzickou práci, a proto i s relativně nízkou inzulinovou rezistencí., tyto výsledky, zdánlivě kontroverzní, byly nalezeny v jedné rozsáhlé populační studii.^{xix}

5.4. Ženy s hormonální léčbou

Ženy s hormonální gynekologickou léčbou měly výborné výsledky sledovaných parametrů (Tabulka 2, Tabulka 3), některé dokonce signifikantně lepší než skupina žen reprodukčních. Tuto představu podporují i výsledky jiných studií.^{xxxix, xl, xli, xlii} Uspořádání naší studie však nevyklučuje, že se jednalo o ženy cíleně usilující o příznivou životosprávu, a proto i vyhledávající včasnou hormonální substituci. Nalezené příznivé výsledky hormonální skupiny by proto mohly být i projevem celkově vyšší snahy o příznivou životosprávu v této skupině.

5.5. Ženy po bilaterální ovariectomii

Ženy po bilaterální ovariectomii měly vysoké hladiny rizikových faktorů, ale podobné ženám v přirozené menopauze (Tabulka 2, Tabulka 3). Tento výsledek odpovídá literárním údajům z poslední doby^{xliii, xliiv}, i když podle některých studií je kardiovaskulární riziko po bilaterální ovariectomii vyšší.^{xliv} I tato skupina měla v regresní analýze rozdíly mezi

asociacemi definic MS: asociace chyběla podle starší definice NCEP-ATP III-2001. Vysvětlením je uspořádání definic: ženy po bilaterální ovariectomii se od žen přirozeně postmenopauzálních lišily především ve farmakoterapii hypertenze ($31,5 \pm 6,3\%$ vs. $24,8 \pm 3,5\%$, Tabulka 2), 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 byly stejné průměry i procentuální výskyt faktoru systolického a diastolického krevního tlaku. I zde tedy platí, že výsledky asociací MS mohou být silně ovlivněny volbou definice pro MS.

5.6 Změny obvodu pasu

Pro náš reprezentativní vzorek populace českých žen byla charakteristická vysoká míra viscerální (abdominální) obezity měřené obvodem pasu, která je v souladu s výsledky epidemiologických studií sledujících kardiovaskulární rizika českých žen.^{xxiii} 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.^{iv, v} Zvětšený obvod pasu v kombinaci s hypertriglyceridemií (tzv. hypertriglyceridemický pas^{xlvi}) je jednoduchým kritériem pro predikci kardiovaskulárního rizika plně srovnatelným se složitějšími definicemi MS.^{xlvii, xxxi} Ve sledovaném souboru jsme u hypertriglyceridemického pasu našli u žen ze studie lepší prediktivitu preklinických markerů kardiovaskulárního rizika než u starších definic MS.^{xlvi, xlix} Naše výsledky ukazují užitečnost screeningu kardiovaskulárního rizika u žen kolem menopauzy pomocí jednoduchého kritéria hypertriglyceridemického pasu.

5.7. Zdvojnásobení výskytu metabolického syndromu bez růstu HOMA-IR v populaci

V našem souboru se během menopauzy výskyt MS zdvojnásobil, a přesto zřetelně nestoupl průměr indexu inzulinové rezistence (HOMA-IR). Tato skutečnost byla analyzována ve výsledcích 4.2 a 4.3 a vysvětlena podrobnějším porovnáním decilů HOMA-IR reprodukční a postmenopauzální skupiny (Obrázek 1, Obrázek 2). Naše studie objasňuje, že zdvojnásobení výskytu MS bez růstu průměrného indexu HOMA-IR v populaci neodporuje známým skutečnostem: výskyt MS je vázán na ženy s vysokým HOMA-IR, u

nichž během menopauzy HOMA-IR významně stoupl, aniž by významně ovlivnil celkový populační průměr.

Výsledky jsou v souladu s představou, že k manifestaci MS během menopauzy dochází především u žen, které vstupují do menopauzy s pouze izolovaným faktorem MS, a které mají navíc vyšší inzulínovou rezistenci podle indexu HOMA-IR.¹

5.9. Kuřácký status, predikce KV rizika definicemi MS

Je známo, že kouření je významným rizikovým faktorem reprodukčních žen a tento fakt je potvrzován i novějšími studii.^{li,lii,liii} V našem souboru jsme potvrdili, že kuřácký status je nejméně stejně silným prediktorem pro preklinické markery aterosklerózy jako přítomnost MS podle novějších definic ATPIII-2005 a IDF. Podrobnější analýza ukázala, že u žen před menopauzou je kuřácký status prediktorem lepším než přítomnost MS, a během menopauzy stoupá význam MS, jehož výskyt narůstá.^{liv}

5.10. Souhrnná charakteristika

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 inzulínové rezistence. Cílů naší studie bylo dosaženo díky 5% reprezentativnímu populačnímu vzorku bez větších etnických rozdílů a s 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.

6. Závěry

1. Během přirozené menopauzy stoupají kumulované ukazatele aterogenního rizika: výskyt MS, aterogenní lipidové indexy a ze základních jednoduchých ukazatelů se zvyšuje obvod pasu a aterogenní cholesterolemie. Zatímco u reprodukčních žen je výrazným prediktorem aterogenního rizika kuřácký status, během menopauzy narůstá význam MS a aterogenní dyslipidemie.
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 s nadváhou nebo obezitou jako předpokladem inzulinové rezistence. Ve sledované populaci jako celku však průměry HOMA-IR ani většiny faktorů MS nemusí signifikantně stoupat ani v rozsáhlejších epidemiologických studiích.
4. Výsledky studií zkoumajících změny výskytu MS a jeho faktorů během menopauzy mohou být ovlivněny nejen rizikovostí zkoumané populace ale i výběrem definice MS. Jednoduché kritérium hypertriglyceridemického pasu dokáže v této skupině žen predikovat aterogenní riziko srovnatelně jako složitější definice MS.
5. Výsledky naší studie, které přesvědčivě dokazují kumulaci faktorů MS během menopauzy, ukazují na význam sledování 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.

7. Použitá literatura:

- ⁱ 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
- ⁱⁱ World Health Organization Statistical Information system. www.who.int/whosis/
- ⁱⁱⁱ 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
- ^{iv} 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.
- ^v 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.
- ^{vi} Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-11
- ^{vii} 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
- ^{viii} Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607
- ^{ix} 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
- ^x 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. Virgilio Menopause Health Group. *J Intern Med* 1997;241:195-203
- ^{xi} Muscelli E, Kozáková M, Flyvbjerg A, Kyriakopoulou K, Astiarraga BD, *et al.* The effect of menopause on carotid artery remodeling, insulin sensitivity, and plasma adiponectin in healthy women. *Am J Hypertens* 2009;22:364-70
- ^{xii} Cifkova R, Pitha J, Lejskova M, Lanska V, Zecova S. Blood pressure around the menopause: a population study. *J Hypertens* 2008;26:1976-82
- ^{xiii} Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3:427-33
- ^{xiv} 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 Dec;23(12):2269-76.
- ^{xv} 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
- ^{xvi} Kolovou GD, Bilianou HG. Influence of aging and menopause on lipids and lipoproteins in women. *Angiology* 2008;59:54S-57S
- ^{xvii} 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
- ^{xviii} Agrinier N, Cournot M, Ferrières J. Dyslipidemia in women after 50: age, menopause or both? *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2009;58:159-64
- ^{xix} 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
- ^{xx} 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

- ^{xxi} Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9
- ^{xxii} 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
- ^{xxiii} Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Doering A, *et al.* Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus. The MONICA Augsburg Cohort Study. *Arch Intern Med* 2002;162:82-9
- ^{xxiv} Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Döring A, *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
- ^{xxv} Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF epidemiology task force consensus group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62
- ^{xxvi} Grundy SM, *et al.* 2001 Executive summary of the third report of the NCEP expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>
- ^{xxvii} Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association. NHLBI Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52
- ^{xxviii} 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;15:539-53
- ^{xxix} 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;16:442-3
- ^{xxx} 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
- ^{xxxi} Lejsková M, Piřha J. Hypertriglyceridemický pas: jednoduchý ukazatel kardiovaskulárního rizika a inzulinové rezistence. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2005;8:132-7
- ^{xxxii} Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, *et al.* Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267-72
- ^{xxxiii} Harlow SD, Crawford S, Dennerstein L, Burger HG, Mitchell ES, *et al.* Recommendations from a multi-study evaluation of proposed criteria for staging reproductive aging. *Climacteric* 2007;10:112-9
- ^{xxxiv} Lejsková M, Aluřik ř, Valenta Z, řecová S, Piřha J. Menopause is associated with increase of combined cardiovascular risk factors and their clustering. *Maturitas* 2010;(peer review)
- ^{xxxv} Tanko LB, Bagger YZ, Qin G, Alexandersen P, Larsen PJ, *et al.* 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
- ^{xxxvi} Lejsková M, řecová S, Stávek P, Poledne R, Piřha J. Metabolický syndrom v menopauze: predikce inzulinové rezistence podle různých definic metabolického syndromu. *Atherosklerosa* 2005. řLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie – Sekce pro atherosklerosu. 2005;65-70
- ^{xxxvii} Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, *et al.* Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989;321:641-6
- ^{xxxviii} Lejsková M, Piřha J, Valenta Z, řecová S. Metabolický syndrom a HOMA-IR v menopauzálním přechodu. *Atherosklerosa* 2008. řLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie – Sekce pro atherosklerosu. 2008;48
- ^{xxxix} Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, *et al.* Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-54
- ^{xl} 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

- ^{xli} Petri Nahas EA, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, *et al.* Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12:1-8
- ^{xlii} 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
- ^{xliii} 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
- ^{xliiv} Michelsen TM, Pripp AH, Tonstad S, TROPÉ CG, *et al.* 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
- ^{xli v} Dørum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, *et al.* 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
- ^{xli vi} 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
- ^{xli vii} 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
- ^{xli viii} Lejsková M, Piřha J, Žecová S, Kovář J, Poledne R. Hypertriglyceridemický pas jako jednoduchý klinický ukazatel insulinové rezistence v populaci žen. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2004;7 suppl.3:9
- ^{xli ix} Lejsková M, Žecová S, Stávek P, Poledne R, Piřha J. Metabolický syndrom v menopauze: predikce inzulinové rezistence podle různých definic metabolického syndromu. *Atherosklerosa 2005 ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie – Sekce pro aterosklerosu*. 2005:65-70
- ¹ Lejsková M, Aluřík ř, Suchánek M, Žecová S, Piřha J. Menopause: Clustering of metabolic syndrome components and population changes of insulin resistance. *Climacteric* 2010 (in press) DOI: 10.3109/13697131003692745
- ⁱⁱ Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, *et al.* Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904
- ⁱⁱⁱ 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
- ⁱⁱⁱⁱ Piřha J, Valenta Z, Lejskova M, Poledne R, Bobak M. Perimenopause accelerates the effect of smoking on carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis Supp* 2007;8:112
- ^{liv} 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 suppl.1:53

Seznam publikací doktoranda:

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 menopauze. *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. Hypertriglyceridický pas: jednoduchý ukazatel kardiovaskulárního rizika a inzulínové 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 menopauze: predikce inzulínové 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-dehydrothromboxane 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 inzulínové 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 inzulínové 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 aterosklerózu. In: *Atheroskleroza 2006*, vyd. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fyziologie - Sekce pro aterosklerózu. 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 inzulínová 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 inzulinová 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 fysiologie - Společnost patologické a klinické fysiologie - Sekce pro atherosklerosu. In: *Atherosklerosa 2008*, vyd. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fysiologie – Sekce pro atherosklerosu. 2008, s.48. ISSN/ISBN 978-80-254-2834-4. - Abstrakta. - (Přednáška s abstraktem).
9. Lejsková, M., Piřha, J., Suchánek, M., Žecová, S., Aluřík, ř. Výskyt a kumulace clusteru faktorů metabolického syndromu v menopauzálním přechodu. *XII. kongres o ateroskleróze*. řpindlerův 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., Aluřík, ř. 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 fysiologie - Společnost patologické a klinické fysiologie - Sekce pro atherosklerosu. In: *Atherosklerosa 2009*, vyd. ČLS JEP Společnost patologické a klinické fysiologie – Sekce pro atherosklerosu. 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 řečiřtě u žen. 8.kongres o ateroskleróze. řpindlerův 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., Źecová, 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. Źecová, 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., Źecová, 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. Cířková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Lánská, V., Źecová, 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. Cířková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Poledne, R., Stávek, P., Lánská, V., Źecová, 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. Cířková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Poledne, R., Stávek, P., Lánská, V., Źecová, 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. Cířková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Lánská, V., Źecová, 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. Cířková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Poledne, R., Stávek, P., Lánská, V., Źecová, 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. Cířková, R., Piřha, J., Lejsková, M., Lánská, V., Źecová, 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: *Atherosklerosa 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 (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: *Atherosklerosa 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)