

# Metabolický syndróm predstavuje dnes jeden z najdôležitejších problémov súčasnej medicíny

A. Dukát

## Súhrn:

Metabolický syndróm dnes predstavuje jeden z najdôležitejších problémov v súčasnosti a bude aj vyžadovať celospoločenské riešenia pre celé budúce desaťročia. Charakterizovaný je súčasným výskytom centrálnej obezity, dyslipidémie, hyperglykémie a hypertenzie. Z hľadiska zdravia populácie je zvlášť významný pre spojenie so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus 2 typu. Nakoľko počtami dosahuje charakter až epidémie, medicínsky a ekonomický dosah je mimoriadne závažný. Základným kameňom liečby je úprava životného štýlu so znížením telesnej hmotnosti a zvýšením fyzickej aktivity. Tieto majú svoj priaznivý vplyv prinajmenšom krátkodobo. Optimálna farmakologická liečba u vysoko rizikových pacientov môže podstatnou mierou prispieť ku zníženiu rizik závažných následných príhod.

## Kľúčové slová:

metabolický syndróm – obezita – dyslipidémia – hyperlipidémia – hypertenzia

## Summary:

Metabolic syndrome represents one of the major problems nowadays and will need community approaches for the next decades. It is characterised by occurrence of central obesity, dyslipidaemia, hyperglycemia and hypertension. From the point of view of health of the population it is of importance for the associations with increased risk of cardiovascular diseases and type-2 diabetes mellitus. With the proportions it has the character of an epidemic, it has important medical and economical impact. The cornerstone in its therapy is the change of living style together with the lowering of body weight and increasing of physical activity. These all have their beneficial effects at least for the short-term effects. Optimal pharmacological treatment among high-risk patients may lead to the lowering of risks of severe outcome events.

## Key words:

metabolic syndrome – obesity – dyslipidaemia – hyperlipidaemia – hypertension

## ÚVOD

Srdcovocievne ochorenia ostávajú naďalej vedúcou príčinou úmrtnosti v industrializovaných krajinách. Naďalej vysoko prevyšujú úmrtnosť na nádorové ochorenia. Stále tvoria hlavnú príčinu prijatia do nemocnice a trvalej práceneschopnosti, a preto predstavujú značnú ekonomickú záťaž pre každú spoločnosť na svete. Po mnohých rokoch zaznamenaného poklesu v chorobnosti a úmrtnosti na kardiovaskulárne ochorenia v takých oblastiach sveta, ako sú Severná Amerika alebo Severná Európa, choroby srdca a ciev vo svete znovu stúpajú. Je to skutočne až alarmujúci fakt. Podľa údajov WHO každoročne vo svete zomrie na kardiovaskulárne ochorenie okolo

17 miliónov ľudí. A aj v našich podmienkach zaznamenávame túto skutočnosť; je pravdepodobne zapríčinená expanziou novej epidémie označovanej ako metabolický syndróm a je veľmi pravdepodobne v tesnej súvislosti so zmenami v našom životnom štýle. Z tohto dôvodu je teraz metabolický syndróm nielen rozpoznanou nozologickou jednotkou, ale je aj presne definovaný tak WHO, ako aj v treťom paneli NCEP.

## DEFINÍCIA METABOLICKÉHO SYNDRÓMU

Jednotlivé črty metabolického syndrómu zahrňujú biochemické markery ako nízka hladina HDL-cholesterolu, zvýšená hladina triacylglycerolov, glukózy v krvi

(a pravdepodobne aj) inzulínovú rezistenciu, nadváhu (definovanú ako zvýšený obvod pásu alebo index BMI) a zvýšené hodnoty krvného tlaku. V tab. 1 sú uvedené v prehľade kritéria podľa ATP III a podľa WHO. Metabolický syndróm je výsledkom interakcie génov a životného štýlu u daného pacienta. K jeho expresii dochádza, ak u geneticky predisponovaného pacienta dôjde ku vzostupu jeho telesnej hmotnosti. Najviac alarmujúci fakt je však ten, že nie menej ako 20–40 %, či dokonca aj viac osôb vo väčšine krajín je nositeľom tejto genetickej predispozície. A keďže vo väčšine týchto krajín ľudia jedia viac (jedlá sú vysokoenergetické) a tento nadmerný kalorický príjem je

doprevádzaný so stále menšou fyzickou aktivitou, počet osôb s nadváhou neustále narastá. Týmto sa metabolický syndróm stále rozrastá a nadobúda proporcie až celosvetovej epidémie.

Prečo je dnes potrebné dnes zaoberať sa metabolickým syndrómom? Nové analýzy veľkých štúdií (napr. MRFIT, WOSCOPS i NHANES III) totiž potvrdili pri tomto syndróme tesnú asociáciu s kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou. Napríklad dnes máme údaje získané počas 24 rokov sledovania kohorty 12 617 mužov v preventívnej štúdií MRFIT. Títo boli rozdelení do 4 skupín na základe vstupných údajov s ohľadom na prítomnosť či neprítomnosť metabolického syndrómu či diabetu mellitu 2. typu. Ukázalo sa, že pacientov s diabetom bez metabolického syndrómu je početne málo. Až tretina zo sledovanej kohorty mužov mala prítomný metabolic-

ký syndróm. Dlhodobé sledovania ukázali, že pacienti so syndrómom majú vyššie riziko úmrtia na ischemickú chorobu srdca, úmrtia na kardiovaskulárne ochorenie i celkovú mortalitu. Vplyv metabolického syndrómu na 24-ročnú mortalitu v štúdií MRFIT je vidieť v tab. 2. Všetky rozdiely oproti pacientom bez uvedených záťaží sú štatisticky významné. Tieto výsledky boli po prvýkrát prezentované vlni na 52. kongrese ACC v Chicagu a viedli k dôležitému záveru v rámci preventívnej kardiológie, že dnes je dôležitou súčasťou stratégie pri prevencii kardiovaskulárnych ochorení dôsledne liečiť všetky prítomné komponenty metabolického syndrómu. Na spomenutom kongrese boli zverejnené aj sledovania zo známej štúdie WOSCOPS. Prevalencia metabolického syndrómu bola 23,8 % (zo 6 447 sledovaných mužov). Pacienti s metabolickým syndrómom mali vysoko významne vyšší výskyt kardiovaskulárnych príhod v 5-ročnom sledovanom období ( $p < 0,001$ ). Predstavovalo to riziko ( $HR = 1,8$ ), čo je z hľadiska závažnosti porovnateľné s rizikami aj ostatných tradičných rizikových faktorov. Štúdia NHANES III predstavuje reprezentatívnu vzorku americkej populácie (sledovaných v rokoch 1988–1994). Pri analyzovaní údajov u 10 357 pacientov s prítomným metabolickým syndrómom bolo významné riziko výskytu infarktu myokardu, alebo mozgovocievnej príhody ( $OR = 2,05$ ). Z ďalších komponentov metabolického syndrómu to boli lipidové parametre (triacylglyceroly  $OR = 1,66$ , nízky HDL-cholesterol  $OR = 1,30$ ), ďalej vysoký krvný tlak  $OR = 1,40$  a inzulínová rezistencia ( $OR = 1,25$ ). Iba obezita (meraná ako obvod pásu) nemala jednoznačný vplyv na riziko infarktu myokardu a mozgovocievnu príhodu ( $OR = 1,11$ ). V poslednom období sa zdôrazňuje aj zvýšenie hladiny hsCRP ako jedna zo súčastí metabolického syndrómu. Teda aj chronický zápal poukazuje na pacientov

s vyšším rizikom a mal by sa používať aj pri stratifikovaní rizík definovaných pacientov.

### PREVALENCIA METABOLICKÉHO SYNDRÓMU

Pri prierezových sledovaniach v reprezentatívnych vzorkách pacientov sa zistil vysoký výskyt v rôznych populáciách. V americkej populácii sa metabolický syndróm vyskytuje u jednej zo štyroch osôb. Celková prevalencia metabolického syndrómu je okolo 2 % a je podobná tak u mužov, ako aj u žien. Niektoré črty sa však v pohlaviach môžu odlišovať. Niektoré metabolické črty u mužov sú napríklad častejšie (hypertriglyceridémia, hypertenzia a zvýšená glykémia nalačno). Na druhej strane u žien je častejší výskyt širšieho obvodu pásu, než je u mužov. Prevalencia metabolického syndrómu významne narastá s vekom. Viac než 40 % osôb je postihnutých vo veku nad 60 rokov. Existujú aj určité rozdiely v etnickom výskyte syndrómu (Mexikoameričania). Podobne sú známe aj určité geografické rozdiely. Väčší výskyt sa pozoruje v oblastiach juhovýchodnej Ázie, kde zároveň v populáciách je nižší BMI, nižšie hladiny HDL-cholesterolu a je tiež vyššia genetická predispozícia na inzulínovú rezistenciu. Toto následne prispieva k vyššiemu výskytu metabolického syndrómu a diabetu mellitu 2. typu v týchto populáciách.

### MORBIDITA A MORTALITA NA KARDIOVASKULÁRNE OCHORENIA V SPOJENÍ S METABOLICKÝM SYNDRÓMOM.

- Už dávnejšie je známe, že diabetes mellitus 2. typu je spojený s vyšším výskytom makrovaskulárnych komplikácií, ktoré prispievajú k vyššej mortalite u týchto pacientov. Avšak posledné sledovania ukázali, že je to metabolický syndróm, ktorý zvyšuje riziko kardiovaskulárnych ochorení, dokonca aj pri neprítomnosti diabetu mellitu 2. typu. Títo pacienti majú asi trojnásobne vyššie riziko vzniku kardiovaskulárnych komplikácií v porovnaní s osobami bez metabolického syndrómu.
- Prítomnosť metabolického syndrómu u pacienta predstavuje zvýšené riziko pre ischemickú chorobu srdca, infarkt myokardu a mozgovocievnu príhodu, a to tak u mužov, ako aj u žien. Toto zvýšené riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality spojené s metabolic-

**Tab. 1. Definície metabolického syndrómu.**

► WHO DEFINÍCIA

Zvýšenie glykémie nalačno alebo zhoršená glukózová tolerancia, alebo diabetes mellitus a dva alebo viac ako:

- obvod pás/boky > 0,85 (u žien), alebo > 0,90 (u mužov) a/alebo BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>
- triglyceridy ≥ 150 mg/dl a/alebo HDL-cholesterol < 40 mg/dl
- krvný tlak ≥ 140/90 mmHg
- mikroalbuminúria ≥ 20 µg/min alebo pomer albumín/kreatinín ≥ 30 mg/g

► NCEP ATP III DEFINÍCIA

tri a viac ako:

- abdominálna obezita obvod pásu > 102 cm (u mužov) > 88 cm (u žien)
- triglyceridy > 150 mg/dl
- HDL-cholesterol < 40 mg/dl (u mužov) < 50 mg/dl (u žien)
- krvný tlak ≥ 130/85 mmHg
- glykémia nalačno ≥ 110 mg/dl

**Tab. 2. Vplyv metabolického syndrómu na 24-ročnú mortalitu u mužov stredného veku v štúdií MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial, podľa ACC).**

	Bez	iba MS	iba DM-2	DM-2 a MS
mortalita na ICHS (%)	49,7	67,9	63,8	95,1
HR pre ICHS	1,00	1,35	1,53	1,98
HR pre KVO	1,00	1,27	1,37	1,99
HR pre celkovú mortalitu	1,00	1,15	1,63	1,68

MS = metabolický syndróm, DM-2 = diabetes mellitus 2 typu, HR = "hazard ratio", ICHS = ischemická choroba srdca, KVO = kardiovaskulárne ochorenia

kým syndrómom je celkom nezávislé od ostatných rizikových faktorov (ako napr. fajčenie, plazmatické hladiny LDL-cholesterolu či spotreba alkoholu). Metabolický syndróm tiež zvyšuje kardiovaskulárne riziko u pacientov s pozitívnou kardiovaskulárnou anamnézou a s diabetom 2. typu. Závažný vplyv metabolického syndrómu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa zistil tak u normoglykemických pacientov, ako aj u pacientov s poruchou glukózovej tolerancie (inak povedané v celom spektre glukózového statusu).

- c) Z patofyziologického hľadiska spojenie s metabolickými abnormalitami predstavuje vysoko aterogénny stav, ktorý vedie k tvorbe a rastu aterosklerotického plaku v arteriálnej cievnej stene. Dnes vieme, že inzulínová rezistencia, hyperinzulinémia a ich následky v poruchách metabolizmu inzulínu sú úzko spojené s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, ako hypertriglyceridémia, nízke hladiny HDL-cholesterolu, hypertenzia, abdominálna obezita, znížená kapacita fibrinolytického systému - aj pri neprítomnom diabete mellitu.
- d) Nízke hladiny HDL-cholesterolu spolu so zvýšenými koncentraciami triacylglycerolov zvyšujú riziko kardiovaskulárnych ochorení. Silným prediktorom sa ukázal byť pomer hladín triacylglycerolov ku HDL-cholesterolu (TG/HDL-C). Tento pomer je dôležitým aj v predikcii pacientov s inzulínovou rezistenciou a môže pomôcť lekárovi v identifikovaní takéhoto pacienta. Dnes sa predpokladá, že tento pomer sa teda môže použiť v predikcii pacienta pre inzulínovú rezistenciu i kardiovaskulárneho rizika.
- e) Prítomnosť intraabdominálneho tuku je tiež nezávislým prediktorom ischemickej choroby srdca. Zvýšený obvod pásu a koncentrácia triacylglycerolov v plazme nalačno identifikuje vysokorizikového pacienta pre vznik ischemickej choroby srdca a pre diabetes mellitus 2. typu. Tkanivo viscerálneho tuku je zdrojom zápalových cytokínov (ako napr. TNF-alfa a IL-6), ktoré taktiež zvyšujú riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod. Meranie obvodu pásu môže byť vhodným prvotným diagnostickým postupom pre podchytenie starších pacientov s rizikom metabolického syndrómu.

### PREVENCIA A LIEČBA PACIENTOV S METABOLICKÝM SYNDRÓMOM

Metabolický syndróm je sčasti zapríčinený faktormi prostredia (zvlášť obezita a nízka fyzická aktivita). Na druhej strane boli už spomenuté niektoré genetické predisponujúce faktory pre metabolický syndróm. Hlavným základom pre liečbu pacientov sú intervencie na zlepšenie inzulínovej senzitivity, zvlášť však zmeny v životnom štýle u týchto pacientov. Zníženie telesnej hmotnosti a zvýšenie telesnej aktivity sú jednoducho základom pre liečbu týchto pacientov. Zmeny v životnom štýle môžu podstatne znížiť riziko rozvoja diabetes mellitus u pacientov s poruchou glukózovej tolerancie. DDP (*The Diabetes Prevention Program*) ukázal, že intenzívna zmena životného štýlu zameraná na 7% zníženie telesnej hmotnosti a najmenej 150 minút trvajúca mierna telesná aktivita za týždeň významne znižuje incidenciu diabetes mellitus 2. typu (o 58 % v porovnaní s placebom). Úpravou životného štýlu možno teda predísť vzniku abnormalít ovplyvňujúcich kardiovaskulárny rizikový profil, ako sú napr. vysoká hladina LDL-cholesterolu či vysoký krvný tlak. Po trojročnom sledovanom období mali pacienti s úpravou životného štýlu nižšie hladiny LDL-cholesterolu, triacylglycerolov a nižší výskyt hypertenzie. Ukazuje sa, že úprava životného štýlu u pacientov s poruchou glukózovej tolerancie podstatne znižuje potrebu hypolipidemík a antihypertenzív, čo nie je bezvýznamné ani z hľadiska zdravotnej politiky spoločnosti.

Program DDP tiež ukázal, že liečba metformínom v dávke 850 mg dvakrát denne významne znižuje výskyt diabetes mellitus 2. typu (o 31 % v porovnaní s placebom). Tento protektívny účinok bol pozorovaný zvlášť u obéznych pacientov a u pacientov do 60 rokov života. Metformín zvyšuje inzulínovú senzitivitu a dokázal aj znížiť kardiovaskulárne komplikácie u obéznych diabetikov 2. typu. Aj iné skupiny liekov majú schopnosť ovplyvniť a zlepšiť metabolické abnormality. Inzulínové senzitivizéry (skupina tiazolidíniónov), alebo glitazóny môžu zlepšiť inzulínovú rezistenciu a s ňou spojené abnormálne metabolické črty. Čaká sa však na medicínu dôkazov s ohľadom na možnú prevenciu diabetes mellitus a kardiovaskulárne ochorenia (napr. program štúdií ONTARGET a TRANSCEND). Fibráty, ktoré ovplyvňujú dva dôležité parametre (HDL-cholesterol a triacylgly-

ceroly), môžu byť veľmi efektívne v liečbe pacientov s nahromadením metabolických abnormalít. Napokon je známe, že aj zásah do systému renín-angiotenzín-aldosterón pri liečbe pacientov s hypertenziou (ACE-inhibítory, ARB) vie oddialiť manifestáciu diabetes mellitus 2. typu. Z praktického hľadiska: zmena životného štýlu je celkom bezpečná a možno ju rutinne odporučiť pre väčšinu pacientov s metabolickým syndrómom. Okrem toho je dôležitá liečba zameraná na efektívnu liečbu hypertenzie, dyslipidémie či hyperglykémie u všetkých takto postihnutých pacientov. U väčšiny pacientov kombinovaná liečba môže efektívne znížiť u nich riziko závažných príhod. Optimálne prístupy v súčasnosti používaných liekov u pacientov s metabolickým syndrómom je však potrebné ešte presnejšie definovať v zmysle medicíny dôkazov.

### ZÁVER

Nahromadenie (*cluster*) metabolických a kardiovaskulárnych rizikových faktorov, označovaných dnes ako metabolický syndróm, je veľmi časté. Postihuje vo veku nad 50 rokov 30 % populácie v Európe a až do 40 % populácie v USA. Prítomnosť metabolického syndrómu je spojená so zvýšením rizika ako kardiovaskulárnych ochorení, tak diabetes mellitus 2. typu. Všade vo svete tak predstavuje pre všetky spoločnosti značné a rýchlo rastúce náklady. Ide totiž o jednu z hlavných príčin kardiovaskulárnych ochorení zodpovedných za narastanie počtu predčasných úmrtí osôb v celosvetovom meradle.

Pretože vo svete dnes registrujeme novú epidémiu nadváhy (i obezity) a sedavého spôsobu života, je potrebné včasné detekovanie jednotlivých komponentov metabolického syndrómu z hľadiska prevencie a liečby. Prevencia a liečba metabolického syndrómu predstavuje dnes jeden z najzávažnejších zdravotníckych a ekonomických problémov súčasnosti.

Je preto urgentne potrebné identifikovať metabolické abnormality u asymptomatických, vysokorizikových pacientov s ohľadom na budúce kardiovaskulárne závažné príhody. Meranie obvodu pásu a hladiny triacylglycerolov môže predstavovať jednoduchý spôsob na identifikáciu pacientov s metabolickým syndrómom, ktorí majú vysoké riziko ischemickej choroby srdca a diabetes mellitus 2. typu. Nahromadenie uvedených metabolických

abnormalít predstavuje vysoko nepriaznivý metabolický stav, ktorý nevyhnutne vyžaduje agresívne zníženie tohto rizika. Úprava životného štýlu (vyvážená diéta a telesné cvičenie) by sa mali prvorado použiť na prevenciu a liečbu metabolického syndrómu. Ako sa však dlhodobo ukazuje, dlhodobé dodržanie zmeny v životných návykoch je a ostáva veľmi ťažké. V mnohých prípadoch je potrebný farmakologický prístup. Adekvátna farmakologická liečba ovplyvňujúca inzulínovú rezistenciu, hypertriglyceridémiu, nízke hladiny HDL-cholesterolu a zníženie hodnôt vysokého krvného tlaku je potrebná hneď po začatí diétnych opatrení a telesného cvičenia.

### Literatúra

1. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;38: 1595-1607.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486-2497.
3. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al.: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288: 2709-2716.
4. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO Report. Part 1. *Diabet.Med.* 1998;15: 539-553.
5. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24: 683-689.
6. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ et al.: Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96: 2520-2525.
7. Lemieux I, Pascof A, Couillard C et al.: Hypertriglyceridemic Waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapoprotein B, small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102: 179-184.
8. Meigs JB: Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care* 2002;8: (11 suppl):S283-S292.
9. Krahulec B: Inzulínová rezistencia a kardiovaskulárne následky - významná úloha endotelovej dysfunkcie. *Diabetes a obezita* 2003;2: 9-15.
10. Kolektív: Metabolický syndrom v každodenní praxi. *Současná Klin.Praxe* 2004;1: 5-9.
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346: 393-403.
12. Laaksonen DE, Laitinen T, Schonberg J et al.: Weight loss and weight maintenance, ambulatory blood pressure and cardiac autonomic tone in obese persons with the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003;21: 371-378.
13. Ford ES, Giles WH: A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26: 575-581.
14. Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al.: Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2003;26: 1251-1257.
15. Krahulec B, Rašlová K: Edukácia pacientov s metabolickým syndrómom. *Vnitř.Lék.* 1995;41: 151-155.
16. Tonstad S, Hjermann I: A high risk score for coronary heart disease is associated with the metabolic syndrome. *J Cardiovasc Risk* 2003;10: 129-135.
17. Mokáň M: Metabolický syndróm a metabolizmus tukov. *Media Group* 1997, 66s.
18. Ridker PM, Buring JE, Cook NR et al.: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107: 391-397.
19. Čaprná M, Dukát A, Lietava J, Fodor JG: Metabolický syndróm a jeho asociácia s kardiovaskulárnymi ochoreniami na Slovensku. *Cor Vasa* 2004;Suppl.46: 12-13.
20. Festa A, D'Agostino R, Howard G et al.: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000;102: 42-47.
21. Dukát A: Metabolický syndróm, obezita a hypertenzia. *Int.Med.* 2003; 3: 6:390.
22. Cohen JD, Eberly LE, Prineas R et al.: The influence of the metabolic syndrome on 24-year mortality among middle-aged men in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Report from the 52nd Annual Scientific Session of the ACC, Chicago 2003, P 845-1.
23. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA et al.: Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17: 961-969.
24. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287: 356-359.
25. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT et al.: Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002;25: 1612-1618.

**doc. MUDr. Andrej Dukát, CSc.**

II. interná klinika LFUK a FN Bratislava