

Nové odporúčania panelu expertov

Diagnóza a možnosti liečebného ovplyvnenia metabolického syndrómu

I. Tkáč

Vyjadrenie stanoviska panelu expertov odborných spoločností:

Koordinátor panelu:

prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.

podpredseda Slovenskej diabetologickej spoločnosti a predseda Sekcie porúch lipidového metabolizmu Slovenskej diabetologickej spoločnosti

Členovia panelu

(v abecednom poradí):

doc. MUDr. Iwar Klimeš, DrSc.

predseda Slovenskej endokrinologickej spoločnosti

doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.

predseda Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej spoločnosti

prof. MUDr. Zoltán Mikeš, DrSc.

predseda Slovenskej spoločnosti geriatrickej a gerontologickej a predseda Pracovnej skupiny preventívnej kardiologickej Slovenskej kardiologickej spoločnosti

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

predseda Slovenskej internistickej spoločnosti

doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.

predsedkyňa Slovenskej asociácie aterosklerózy

SÚČASTI METABOLICKÉHO SYNDRÓMU A JEHO DEFINÍCIA

Metabolický syndróm (MS) postihuje minimálne jednu štvrtinu populácie priemyselne rozvinutých krajín a jeho výskyt u jedincov starších ako 50 rokov prevyšuje 40 %.

Ide o súbežný výskyt viacerých klinických príznakov, v ktorého jadre sú abdominálna obezita a inzulínová rezistencia. Prítomnosť MS predstavuje významný rizikový faktor aterosklerózy, ktorá sa vyskytuje u jedincov s MS aspoň dvakrát častejšie ako u zdravých jedincov. Okrem toho predstavuje prítomnosť MS významný rizikový faktor rozvoja diabetes mellitus 2. typu. Ak sa diabetes 2. typu rozvinie, hyperglykémia reprezentovaná zvýšenou hladinou glykovaného hemoglobínu vedie k ďalšiemu zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika ako samostatný rizikový faktor [1].

Od prvého opisu Reavenom v roku 1988 prešla definícia metabolického syndrómu postupnou evolúciou, pričom sa k nej pridávali nové komponenty, ktoré súviseli viac alebo menej tesne s prítomnosťou MS [2]. Národný cholesterolový edukačný program (NCEP-ATP III) identifikuje šesť hlavných komponentov metabolického syndrómu, ktoré majú vzťah k rozvoju kardiovaskulárnych ochorení: abdominálna obezita, inzulínová rezistencia ± intolerancia glukózy, aterogénna dyslipidémia, zvýšený krvný tlak, subklinický zápal a protrombotický stav. Za účelom diagnostiky MS sa však využívajú len kritériá, ktoré majú vzťah k obezite, glukózovej intolerancii, dyslipidémii a výške krvného tlaku [3].

Obezita je definovaná na základe väčšieho obvodu pásu > 88 cm u žien a > 102 cm u mužov. Aterogénna dyslipidémia je definovaná na základe zvýšenia triacylglycerolov $\geq 1,7$ mmol/l alebo zníženia HDL cholesterolu < 1,0 mmol/l u mužov a < 1,3 mmol/l u žien. Zvýšený krvný tlak je definovaný prísnejšie ako v definícii WHO, a to $\geq 130/85$ mmHg. Intolerancia

glukózy je definovaná na základe zvýšených hladín glykémie $\geq 6,1$ mmol/l [3]. Takáto definícia zahŕňa tak jedincov s hranične zvýšenou glykémiou nalačno (HGN) v rozmedzí 6,1–6,9 mmol/l, ako aj pacientov s diabetom 2. typu. Jej slabou stránkou je to, že nezahŕňa osoby s porušenou toleranciou glukózy (PGT), ktorých riziko rozvoja diabetu aj aterosklerózy je vyššie ako u jedincov s hranične zvýšenou glykémiou nalačno. Tento nedostatok kritérií NCEP je doplnený v definícii MS podľa Americkej spoločnosti klinickej endokrinológie (AACE), v ktorej sa objavujú ako rovnocenné kritériá HGN a PGT, pričom sa zdôrazňuje, že je potrebné rozlišovať medzi jedincami s MS a jedincami s diabetom 2. typu [4]. Toto rozlíšenie má určité praktické implikácie, keďže pre pacientov s diabetom 2. typu, z ktorých až 90 % spĺňa kritériá NCEP pre MS, existujú jednoznačné odporúčania pre liečbu hyperglykémie, dyslipidémie a hypertenzie, zatiaľ čo u jedincov s MS bez diabetu takéto odporúčania zatiaľ neexistujú, i keď ide o vysoko rizikovú populáciu.

Na základe uvedených odporúčaní navrhuje Panel expertov odborných spoločností diagnostické kritériá, ktoré sú uvedené v tabuľke 1. Pravdepodobnosť definície metabolického syndrómu je vysoká už pri splnení dvoch kritérií a s prítomnosťou ďalších kritérií ďalej stúpa. Konečná diagnóza MS závisí od klinického úsudku lekára, ktorý môže zobrať do úvahy aj prítomnosť ďalších podporných faktorov, ako sú vyšší vek, mužské pohlavie, pozitívna rodinná anamnéza diabetu alebo aterosklerózy, prítomnosť syndrómu polycystických ovárií a pod.

Tab. 1. Diagnostické kritériá pre metabolický syndróm Panelu expertov odborných spoločností.

Nadhmotnosť/obezita	BMI ≥ 25 kg/m ² alebo obvod pásu > 88 cm u žien a > 102 cm u mužov
Triacylglyceroly	$\geq 1,7$ mmol/l
HDL cholesterol	< 1,0 mmol/l (muži), < 1,3 mmol/l (ženy)
Zvýšený krvný tlak	$\geq 130/85$ mmHg
Glykémia nalačno*	$\geq 5,6$ mmol/l (HGN alebo diabetes 2. typu)
Glykémia po 2 hod oGTT	$\geq 7,8$ mmol/l (PGT alebo diabetes 2. typu)

oGTT - orálny glukózový tolerančný test, HGN - hraničná glykémia nalačno, PGT - porucha glukózovej tolerancie.

*Od roku 2004 znížila Americká diabetologická spoločnosť v svojich odporúčaníach hranicu glykémie nalačno zo 6,1 na 5,6 mmol/l pre diagnostiku HGN (31).

Poznámka: Diagnostika závisí od klinického úsudku lekára. Pri splnení dvoch z kritérií uvedených v tabuľke je diagnóza MS pravdepodobná, pri splnení troch a viacerých kritérií vysoko pravdepodobná.

OVPLYVNENIE JEDNOTLIVÝCH ZLOŽIEK METABOLICKÉHO SYNDRÓMU

Abdominálna obezita

I keď je prítomnosť určitého stupňa inzulínovej rezistencie pravdepodobne nevyhnutná na rozvoj metabolického syndrómu, stúpajúca prevalencia abdominálnej obezity v posledných rokoch je zodpovedná za rast prevalence metabolického syndrómu. Tukové tkanivo produkuje viacero aktívnych molekúl (hormónov a cytokínov), ktoré môžu mať vzťah k rozvoju metabolického syndrómu. Zvýšená produkcia voľných mastných kyselín hrá dôležitú úlohu pri rozvoji inzulínovej rezistencie v svaloch a pečeni. Zvýšená produkcia interleukínu 6 (IL-6) vedie k zvýšenej hladine C-reaktívneho proteínu (CRP), čo prispieva k rozvoju subklinického zápalu. Zvýšenie hladiny inhibítora plazminogénového aktivátora 1 (PAI-1) prispieva k rozvoju protrombotického stavu. Tukové tkanivo pri obezite v zvýšenej miere produkuje TNF- α , rezistín a leptín, ktoré spoločne prispievajú k zníženiu biologického účinku inzulínu, pričom ale inzulínová rezistencia je spojená aj s rezistenciou voči leptínu. Na druhej strane sa znížená citlivosť tkanív na inzulín asociuje so zníženou hladinou adiponektínu, ktorého sa tvorí v adipocytoch tým menej, čím viac narastá masa tukového tkaniva [3].

Viaceré veľké klinické štúdie ukázali, že zníženie telesnej hmotnosti v rozmedzí 3–6 kg viedlo k zníženiu incidencie diabetu 2. typu nezávisle od toho, či toto zníženie bolo dosiahnuté výlučne režimovými opatreniami alebo farmakologickou intervenciou [5, 6].

Cieľom liečby obezity pri MS by malo byť realistické zníženie telesnej hmotnosti v rozmedzí 5–15 % telesnej hmotnosti. Toto je možné dosiahnuť diétnymi opatreniami, zvýšením telesnej aktivity, kognitívno-behaviorálnymi a psychologickými prístupmi. V prípade ich nedostatočnej efektivity je potrebné zvážiť farmakologickú liečbu, pričom do úvahy prichádzajú orlistat, sibutramín a rimonabant. V prípadoch morbidnej obezity s BMI ≥ 40 kg/m² je možné uvažovať aj o chirurgických postupoch, ako je napr. bandáž žalúdka [7].

Zníženie inzulínovej rezistencie a prevencia diabetu

I keď mnohí jedinci s inzulínovou rezistenciou a hyperinzulinémiou neprogredujú do diabetu 2. typu, ich kardiovaskulárne riziko je zvýšené. Ak dôjde k progresii do diabetu, dochádza k ďalšiemu zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika. Preto intervencie znižujúce inzulínovú rezistenciu by logicky mali znižovať tak kardiovaskulárne riziko, ako aj incidenciu diabetu 2. typu. K zníženiu inzulínovej rezistencie vedie jednak zníženie hmotnosti, jednak liečba inzulínovými senzitivizermi - metformínom alebo glitazónmi.

V štúdií United Kingdom Prospective Diabetes Study mali obézni diabetici liečení metformínom významne nižší výskyt infarktu myokardu oproti kontrolnej skupine, pričom efekt tejto liečby nebolo možné vysvetliť len efektom metformínu na glykemickú kompenzáciu [8]. V štúdií Diabetes Prevention Program, do ktorej boli zaradení jedinci s PGT, viedla liečba metformínom k významnému zníženiu incidencie diabetu 2. typu [6].

Podávanie rosiglitazónu diabetikom po primárnej koronárnej angioplastike viedlo k signifikantne nižšiemu počtu restenóz v stentoch pri rovnakej glykemickej kompenzácii [9]. Podávanie troglitazónu v malom súbore žien s predchádzajúcim gestačným diabetom viedlo k signifikantnému zníženiu incidencie diabetu [10].

Vychádzajúc z horeuvedených poznatkov je podávanie inzulínových senzi-

tizérov vhodné u prevážnej väčšiny diabetikov 2. typu, či už ako počiatočná liečba, alebo v kombinácii s inými antidiabetikami. Podávanie metformínu v prevencii diabetu je možné zvážiť u jedincov s PGT alebo HGN, u ktorých je nedostatočný efekt režimových opatrení.

Aterogénna dyslipidémia

Dyslipidémia pri metabolickom syndróme je charakterizovaná hypertriacylglycerolémiou, zníženou hladinou HDL cholesterolu a dominanciou malých, denzných častíc LDL. Ďalším jej charakteristickým prejavom je zvýšenie hladiny apolipoproteínu B (apoB), ktoré odráža zvýšenie počtu všetkých častíc LDL, IDL aj VLDL. Hladina celkového cholesterolu a LDL cholesterolu je podobná ako v ostatnej populácii, ale je často vyššia, než sú odporúčané cieľové hodnoty pre danú hladinu kardiovaskulárneho rizika. Z praktického hľadiska je preto možné tento typ lipidovej poruchy hodnotiť ako kombinovanú dyslipidémiu, ktorá má veľa spoločných znakov s familiárnou kombinovanou hyperlipidémiou (11). Táto dyslipidémia je jedným z veľmi skorých prejavov metabolického syndrómu a často o roky predchádza rozvoj intolerancie glukózy. Keďže zvýšená hladina voľných mastných kyselín zohráva úlohu pri rozvoji inzulínovej rezistencie, uvažuje sa o patogenetickej úlohe dyslipidémie pri rozvoji diabetu (12). Častým sprievodným obrazom tejto dyslipidémie je zvýšenie intramyocelulárneho tuku a intrahepatálneho tuku, spojené s rozvojom steatózy pečene, prípadne až nealkoholovej steatohepatitídy [3].

Statíny znižujú hladiny apoB a LDL cholesterolu vrátane cholesterolu v malých, denzných časticiach LDL. Vedú tiež k miernemu poklesu hladín triacylglycerolov a zvýšeniu hladiny HDL cholesterolu. Statíny viedli k signifikantnému zníženiu kardiovaskulárnych príhod aj cerebrovaskulárnych príhod v podskupinách diabetikov, jedincov s HGN a s MS v rámci primárne aj sekundárne preventívnych štúdií [13, 14].

Fibráty výrazne znižujú hladinu triacylglycerolov a zvyšujú hladiny HDL cholesterolu. Priaznivo ovplyvňujú subfrakcie LDL v zmysle navodenia posunu od dominance malých denzných častíc LDL k väčším, menej aterogénnym časticiam. Fibráty tiež znižujú hladinu apoB. Analýzy podskupín diabetikov a jedincov s dyslipi-

Tab. 2. Algoritmus liečby dyslipidémií u pacientov s metabolickým syndrómom (18).

Bazálne hodnoty (mmol/l)	Prvá voľba	Hladiny lipidov po liečbe (mmol/l)	Liek do kombinácie
LDL-Ch > 3,0, TAG < 4,5	statíny	LDL-Ch > 2,5 a TAG < 2,5 LDL-Ch > 2,5 a TAG > 2,5	ezetímib fibráty, niacín
TAG > 4,5, LDL-Ch nevypočítateľný	fibráty	TAG < 4,5 a LDL-Ch > 3,0	statíny
LDL-Ch < 2,5, TAG > 2,5	fibráty		

Tab. 3. Terapeutický prístup k pacientovi s metabolickým syndrómom.

Prejav MS	Terapeutický cieľ	Terapeutické možnosti
Obezita	zníženie hmotnosti o 5–15 % pri BMI ≥ 40 kg/m ² alebo ≥ 35 kg/m ² s pridruženými chorobami	diéta, zvýšená fyzická aktivita, behaviorálne intervencie, ortistat, sibutramín, rimonabant chirurgické intervencie
Inzulínová rezistencia	zníženie inzulínovej rezistencie	redukcia telesnej hmotnosti
PGT, HGN	prevencia diabetu	metformín
Diabetes 2. typu	súčasť liečby diabetu	metformín, glitazóny
Dyslipidémia	LDL cholesterol < 2,5 mmol/l triacylglyceroly < 1,7 mmol/l HDL cholesterol > 1,0 mmol/l	statíny, ezetimib fibráty, niacín fibráty, niacín
Zvýšený krvný tlak	< 130/80 mmHg	inhibítory ACE, ARB, diuretiká, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálov
Protrombotický stav	pri 10-ročnom kardiovaskulárnom riziku $\geq 10\%$	k. acetylsalicylová 75–325 mg tiklopidín, klopidogrel

démiou pri metabolickom syndróme dokázali významné zníženie kardiovaskulárnej aj cerebrovaskulárnej morbidity v štúdiách s fibrátmi v rámci primárnej a sekundárnej prevencie [15, 16].

Niacín má najvýraznejší efekt na zvýšenie hladín HDL cholesterolu. Jeho nevýhodou je nepriaznivý efekt na glukózovú toleranciu, ktorý je však pri nových depotných preparátoch podstatne menší ako pri pôvodných formulách. Pridanie niacínu k liečbe statínom viedlo k zvýšeniu HDL cholesterolu o 21 % a k spomaleniu progresie intimomediálneho zhrubnutia karotíd [17]. Niektorí pacienti s metabolickým syndrómom budú pravdepodobne potrebovať kombinačnú liečbu statínu s fibrátom alebo statínu s niacínom, ktorá však vyžaduje prísne monitorovanie svaľových enzýmov a hepatálnych testov.

Vzhľadom na vysoké riziko by mali byť všetci pacienti s MS liečení za účelom dosiahnutia podobných cieľových hladín ako pacienti s diabetom [18]. Voľba počiatočnej hypolipidemickej liečby statínom alebo fibrátom závisí od aktuálneho lipidového profilu (tab. 2).

Hypertenzia a endotelová dysfunkcia

Hypertenzia pri inzulínovej rezistencii je často spojená so zvýšenou sympatikovou aktivitou a prejavmi endotelovej dysfunkcie. Mikroalbuminúria sa považuje za prejav endotelovej dysfunkcie, keďže sa predpokladá, že paralelne so zvýšením permeability endotelových buniek glomerulov dochádza aj k zvýšeniu permeability endotelu artérií. Mikroalbuminúria je závažným rizikovým faktorom aterosklerózy a hladiny albuminúrie inverzne korelujú s inzulínovou senzitivitou [19]. Z ďalších prejavov endotelovej dysfunkcie boli pri metabolickom syndróme zistené zvýšené hladiny solubilných vaskulárnych adhezívnych molekúl (sVCAM), intercelulárnych adhezívnych molekúl (sICAM), endotelínu-1, ako aj von Willebrandovho faktora [3].

I keď zatiaľ neboli vykonané žiadne štúdie, zameriavajúce sa cielene na liečbu hypertenzie u pacientov s MS, analýza podskupín diabetikov ukázala, že títo pacienti profitujú z liečby hypertenzie ľubovoľnou kombináciou zo základných skupín antihypertenzív - beta-blokátormi, diuretikami, inhibítormi ACE (ACEI), blokátormi

receptorov angiotenzínu II (ARB), ako aj blokátormi kalciových kanálov [20–22].

Podobne ako pri liečbe dyslipidémie je racionálne snažiť sa o dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku ako u pacientov s rozvinutým diabetom. Prínos antihypertenzívnej liečby zrejme súvisí hlavne so stupňom zníženia krvného tlaku. Lieky ovplyvňujúce systém renín-angiotenzín (ACEI a ARB) sa zdajú byť o niečo výhodnejšie v tejto skupine chorých, keďže viaceré štúdie ukázali, že popri svojom antihypertenzívnom efekte znižujú incidenciu diabetu približne o jednu štvrtinu (23, 24) a majú najvýraznejší efekt na albuminúriu a progresiu nefropatie.

Subklinický zápal a protrombotický stav

Zvýšená produkcia zápalových cytokínov tukovým tkanivom vedie k zvýšenej syntéze zápalových markerov, ako sú CRP a fibrinogén, čo sa označuje ako subklinický zápalový stav. Fibrinogén navyše prispieva spolu so zvýšením hladiny PAI-1 a aktiváciou agregácie trombocytov k vzniku protrombotického stavu. Hladiny CRP, fibrinogénu a PAI-1 inverzne korelujú so senzitivitou voči inzulínu a sú dokázanými rizikovými faktormi aterosklerózy [3].

V súčasnosti sa liečba cieleňá na zníženie horeuvedených rizikových faktorov neindikuje. Je však známe, že liečba statínomi, fibrátmi aj glitazónmi znižuje hladinu CRP [25–27]. Redukcia telesnej hmotnosti, ako aj liečba metformínom a glitazónmi, znižuje hladinu PAI-1 [28,29] a liečba fibrátmi znižuje hladinu fibrinogénu v krvi [26].

Inou možnosťou ovplyvnenia protrombotického stavu je podávanie antiagregancií, ktoré je vhodné, ak 10-ročné kardiovaskulárne riziko je vyššie ako 10 % [3].

SÚHRN ODPORUČANÍ

Metabolický syndróm je stav charakterizovaný vysokým kardiovaskulárnym rizikom, ako aj vysokým rizikom rozvoja diabetu 2. typu. Preto vyžaduje včasnú diagnózu (tab. 1), ako aj multifaktoriálne intervencie, ktoré sú zhrnuté v tabuľke 3. Tieto spočívajú v redukcii telesnej hmotnosti režimovými alebo farmakologickými intervenciami. Zníženie inzulínovej rezistencie je tiež možné redukciami telesnej hmotnosti alebo použitím inzulínových senzitizedrov. Použi-

tie týchto prístupov môže oddialiť až zabrániť rozvoju diabetu [30].

U pacientov s hyperlipidémiou a hypertenziou pri MS je vhodné dosiahnuť rovnaké cieľové hodnoty lipidov a krvného tlaku ako u pacientov s diabetom. Liečba dyslipidémie je dôležitou súčasťou komplexného manažmentu pacientov s metabolickým syndrómom a konkrétne hypolipidemiká (statíny alebo fibráty) sú indikované podľa lipidového spektra konkrétneho pacienta (tab. 2). Zníženie krvného tlaku ľubovoľným spôsobom je prospešné, ale na základe analýz niektorých štúdií sa javia ako výhodnejšie lieky inhibujúce systém renín-angiotenzín aj vzhľadom na ich preventívny efekt voči rozvoju diabetu. U jedincov s 10-ročným kardiovaskulárnym rizikom nad 10 % je indikovaná prevencia vaskulárnych príhod antiagreganciami.

Literatúra

- Bonora E, Terzgher G, Formentini G, Calcatera F, Lombardi S, Marini F, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 2004;21:52-58.
- Reaven G. Metabolic Syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-288.
- Grundey SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lentant C, for the Conference Participants, Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
- ACE guidelines for glycemic control. *Endocr Pract* 2003;9(suppl. 1):17-19.
- Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikstrom K, et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 2005;54(1):158-165.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Krahulec B. Odporúčania pre liečbu obezity u dospelých. Európsky projekt primárnej starostlivosti a odporúčania Obezitolologickej sekcie Slovenskej diabetologickej spoločnosti. *Diabetes Obez* 2004;4(8):91-97.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
- Choi SH, Choi DH, Ko IK, Chang YS, Cho YL, Lim SK, Nam MS, Lee HC, Cha BS. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(11):2654-2660.
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-2803.
- Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601-2607.
- Shafiq E, Razi I. Diabetes mellitus or lipodystrophy? *Diabetologia* 2003;46:433-440.
- Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-2667.
- Pyrölä K, Ballantyne CM, Gombiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ, et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2004;27:1735-1740.
- Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1995;92:1779-1785.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-2604.
- Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2. A double blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins.
- Tkáč I, Fábryová L, Klimeš I, Mokáň M, Némethyová Z, Rašlová K, Šeböková E. Manažment dyslipidémii u pacientov s diabetes mellitus. Vyjadrenie stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti. *Diabetes Obez* 2004;4(7):92-99.
- Gerstein HC, Mann JFE, Yi QL, Zinman B, Dineen SF, Hoogwerf B, et al. HOPE study investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *J Am Med Assoc* 2001;286:421-426.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-713.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-1010.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbuttel BH, et al, HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *J Am Med Assoc* 2001;286:1881-1885.
- Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, et al, for the LIFE Study Group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *J Hypertension* 2002;20:1879-1886.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT - TIMI 22) Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:20-28.
- Melenovsky V, Malik J, Wichterle D, Simek J, Pisarikova A, Skrha J, et al. Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and the LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia. *Am Heart J* 2002;144:E6.
- Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:679-684.
- Charles MA, Morange P, Eschwege E, Andre P, Vague P, Juhan-Vague I, et al, on behalf of the BIGPRO Study Group. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand Factor in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1998;21:1967-1972.
- Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic Effects of Thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
- Klimeš I. Súčasné možnosti prevencie diabetu 2. typu. *Diabetes Obez* 2004; 4, 13-38.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:S37-S42.