

Univerzita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta

Ústav veřejného zdravotnictví

MUDr. Ladislav Štěpánek

**Možnosti stanovení úrovně inzulínové
rezistence v klinické praxi**

Doktorská dizertační práce

Školitel: doc. MUDr. Dagmar Horáková, Ph.D.

Olomouc 2020

Poděkování

Děkuji své školitelce doc. MUDr. Dagmar Horákové, Ph.D. za veškerou pomoc během doktorského studia a při realizaci doktorské dizertační práce. Děkuji též celému kolektivu Ústavu veřejného zdravotnictví LF UP v Olomouci za cenné rady a podporu. Za statistické zpracování dat děkuji MUDr. Ing. Lubomíru Štěpánkovi a za rady při psaní dizertační práce děkuji doc. MUDr. Marii Nakládalové, Ph.D. Rovněž pak děkuji lékařům III. interní kliniky FNOL a LF UP v Olomouci za poskytnutí dat a praktickým lékařům MUDr. Janě Ižákové a MUDr. Jiřímu Zdražilovi za umožnění práce s pacienty v jejich péči.

Podpořeno vnitřním grantem LF UP v Olomouci (IGA LF 2017 016).

ABSTRAKT

Úvod: Chronická neinfekční onemocnění představují celosvětově nejčastější příčinu úmrtí, přičemž jde ve většině případů o onemocnění značně preventabilní. Proto sílí tlak na vývoj dostupných a efektivních preventivních nástrojů. Byť se jedná o heterogenní skupinu klinických onemocnění, jejich patogeneze je do značné míry propojená. Významné místo v rozvoji nejenom poruch metabolismu glukózy zaujímá inzulínová rezistence (IR), jejíž nástup předchází vzniku řady metabolických odchylek, na něž je cílen v současnosti zavedený systém primární prevence. Jednou z možností stanovení IR jsou homeostatické indexy, nejčastěji reprezentované indexem *homeostasis model assessment of IR* (HOMA-IR) odrážejícím úroveň tkáňové IR. Index HOMA- β zase reflektuje sekreci inzulínu slinivkou břišní. Pro stanovení hodnoty HOMA-IR je nezbytná analýza lačné inzulinémie, ta však svojí nákladností brání plošnému využití homeostatických indexů včasné detekci rizikových pacientů vhodných k následné intervenci. Cílem práce bylo zhodnotit vztah běžných antropometrických a biochemických parametrů, včetně některých prediktivních modelů (*visceral adiposity index* [VAI], aterogenní index plazmy [AIP]), k homeostatickým indexům, zejména HOMA-IR, a vyhodnotit tak možnost stanovení úrovně IR bez nutnosti analýzy inzulinémie.

Metodika: Pro naplnění cíle byl ve dvou ordinacích všeobecných praktických lékařů v Pardubickém kraji vytvořen soubor 188 jedinců, u nichž byly za standardních podmínek provedeny laboratorní rozborů a současně změřeny základní antropometrické ukazatele a krevní tlak (TK). Laboratorní rozborů zahrnovaly stanovení sérové koncentrace celkového cholesterolu, lipoproteinů o nízké i vysoké hustotě, triacylglycerolů, alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), glukózy, inzulínu, kyseliny močové a apolipoproteinu B. Soubor byl následně rozšířen o stejné údaje 687 osob získané při prvních návštěvách metabolické ambulance III. interní kliniky Fakultní nemocnice Olomouc. Analýza výsledné databáze byla rozdělena do dvou částí, kdy nejprve byl zkoumán vztah všech vyšetřovaných parametrů k homeostatickým indexům a následně detailněji vztah VAI a HOMA-IR. Všechny zkoumané numerické proměnné byly charakterizovány popisnou statistikou s určením statistické významnosti rozdílů proměnných mezi stanovenými skupinami. Korelace vybraných proměnných byly kvantifikovány pomocí korelačních koeficientů zvolených dle normalnosti rozložení dat s uvedením hladiny významnosti. Metodami regresní analýzy byly zkoumány vztahy

vyšetřovaných parametrů, včetně VAI a AIP, jakožto regresorů závisle proměnných HOMA-IR a HOMA- β . Hladina statistické významnosti (p) byla stanovena na 0,05.

Výsledky: Některé běžně stanovované antropometrické a laboratorní parametry vykazovaly významné asociace k homeostatickým indexům. Ve dvou provedených modelech bylo zaznamenáno několik statisticky významných středně silných korelací homeostatických indexů, popř. samotné inzulinémie, a to zejména s obvodem pasu (OP), body mass indexem, ALT, AST a VAI. Většina sledovaných parametrů vykazovala silnější korelace s hodnotami inzulinémie než glykémie. Regresní analýza ukázala, že významnými prediktory HOMA-IR jsou 3 parametry: OP, ALT a systolický TK. Pro index HOMA- β se jako statisticky významný prediktor ukázal OP, ALT a na rozdíl od indexu HOMA-IR byl statisticky významný i výsledek pro jeho inverzní závislost na věku. Vzroste-li OP o jednotku, vzroste HOMA-IR průměrně o 0,1 ($p < 0,001$) a HOMA- β o 1,97 ($p = 0,032$). Stoupne-li ALT o jednotku, HOMA-IR se zvětší o 2,28 ($p < 0,001$) a HOMA- β o 99,49 ($p = 0,004$). Se změnou systolického TK o jednotku se HOMA-IR změní o 0,04 ($p < 0,001$). S každým přibývajícím rokem věku klesne HOMA- β průměrně o 1,31 ($p = 0,004$). Prediktivní schopnost VAI ve vztahu k indexu HOMA-IR prokázána nebyla i přes existenci statisticky významných korelací. Avšak vysoké hodnoty senzitivity a specificity hraničních bodů VAI signalizujících jak metabolický syndrom, tak určité hodnoty HOMA-IR naznačují potenciál VAI významně odrážet dysfunkci tukové tkáně a s ní spojené kardiometabolické riziko. Výsledky jsou platné pro evropskou populaci středního věku.

Závěr: Cílené zhodnocení jmenovaných parametrů může sloužit k časnému odhadu úrovně IR bez nutnosti analýzy hladiny inzulínu. Zejména prediktivní schopnost OP by pro absolutní nenáročnost jeho stanovení neměla být podceňována. Po dalším ověření se mohou tato zjištění stát užitečným preventivním nástrojem, zvláště v primární zdravotní péči.

ABSTRACT

Introduction: Chronic non-infectious diseases are the most common cause of death worldwide and are largely preventable in most cases. Therefore, there is increasing pressure to develop affordable and effective prevention tools. Although it is a heterogeneous group of clinical entities, their pathogenesis is greatly interconnected. Insulin resistance (IR) plays an important role in the development of not only glucose metabolism disorders. One of the possibilities of IR determination is homeostatic indices, most often represented by the homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR) index reflecting the level of tissue IR. The index HOMA- β reflects insulin secretion by the pancreas. Fasting insulinemia analysis is necessary to determine a value of HOMA-IR, but its costs prevent the generalized use of homeostatic indices in the early detection of patients at risk suitable for further intervention. The aim of the study was to assess the relationship of common anthropometric and biochemical parameters, including some predictive models (visceral adiposity index [VAI], atherogenic index of plasma [AIP]), with homeostatic indices, especially HOMA-IR, and to assess the possibility of determining the IR level without the need for insulin analysis.

Methods: In order to achieve the aim, a sample of 188 individuals was created in two general practitioners' offices in Pardubice region. Laboratory analyzes were performed under standard conditions and at the same time basic anthropometric parameters and blood pressure (BP) were measured. Laboratory analyzes included the determination of the following serum concentrations: total cholesterol, low and high density lipoproteins, triglycerides, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), glucose, insulin, uric acid and apolipoprotein B. The sample was subsequently extended by the same data of 687 persons obtained during the first visits to the metabolic outpatient office of 3th Department of Internal Medicine, University Hospital Olomouc. The analysis of the final database was divided into two parts, when the relationship of all investigated parameters to homeostatic indices was assessed first and then the relationship of VAI and HOMA-IR was assessed in detail. All investigated numerical variables were characterized by descriptive statistics with the determination of statistical significance of differences between particular groups. Correlations of variables were quantified using correlation coefficients selected according to the normality of data distribution, along with indicating the statistical significance. Regression analysis tested the relationships of investigated

parameters, including VAI and AIP, as regressors of HOMA-IR and HOMA- β as dependent variables. The level of statistical significance (p) was set at 0.05.

Results: Certain commonly established anthropometric and laboratory parameters showed significant associations with homeostatic indices. In two performed models, several statistically significant moderate correlations of homeostatic indices or insulin were observed, in particular with waist circumference (WC), body mass index, ALT, AST and VAI. Most of the investigated parameters showed stronger correlations with insulin than glucose values. Regression analysis showed that 3 parameters were significant predictors of HOMA-IR: WC, ALT and systolic BP. For HOMA- β , WC and ALT proved to be statistically significant predictors, and, unlike HOMA-IR, the result for its inverse dependence on age was also statistically significant. When WC increases by one unit, HOMA-IR increases by 0.1 ($p < 0.001$) and HOMA- β by 1.97 ($p = 0.032$). When ALT increases by one unit, HOMA-IR increases by 2.28 ($p < 0.001$) and HOMA- β by 99.49 ($p = 0.004$). With a unit change of systolic BP, HOMA-IR changes by 0.04 ($p < 0.001$). HOMA- β decreases by 1.31 ($p = 0.004$) with each passing year. Despite the existence of statistically significant correlations, the predictive ability of VAI in relation to HOMA-IR was not proved. However, high levels of sensitivity and specificity of VAI cut-off points signaling both metabolic syndrome and certain HOMA-IR values indicate the potential of VAI to reflect adipose tissue dysfunction and the associated cardiometabolic risk. The results are valid for the European middle age population.

Conclusion: Targeted assessment of these parameters can be used for the early determination of IR levels without the need for insulin level analysis. In particular, the predictive ability of WC should not be underestimated due to the absolute undemanding nature of its determination. Upon further verification, these findings can become a useful preventive tool, especially in primary health care.

OBSAH

1 Teoretická část – současný stav problematiky	9
1.1 Úvod.....	9
1.2 Metabolický syndrom	10
1.2.1 Význam diagnostiky	10
1.2.2 Definice	10
1.2.3 Etiopatogeneze.....	12
1.2.4 Epidemiologie.....	15
1.3 Inzulínová rezistence	16
1.3.1 Definice	16
1.3.2 Etiopatogeneze.....	16
1.3.3 Metody detekce.....	18
1.3.4 Prevence.....	20
1.4 Poruchy metabolismu glukózy - prediabetes	22
1.4.1 Definice	22
1.4.2 Výskyt.....	24
1.4.3 Přejchod prediabetu do diabetes mellitus	26
1.4.4 Prediabetes a zvýšené riziko dalších nemocí.....	27
1.4.5 Detekce poruch metabolismu glukózy	31
1.4.6 Prevence.....	32
2 Analytická část	34
2.1 Východiska a cíle.....	34
2.2 Analytická část A – Vztah mezi rutinně stanovovanými markery a homeostatickými indexy	35
2.2.1 Metodika.....	35
2.2.2 Výsledky.....	37
2.2.3 Diskuze	45
2.2.4 Shrnutí výsledků.....	47
2.3 Analytická část B – Vztah visceral adiposity indexu a homeostatického indexu HOMA-IR.....	48
2.3.1 Metodika.....	48
2.3.2 Výsledky.....	49
2.3.3 Diskuze	54
2.3.4 Shrnutí výsledků.....	57

3	Závěr	58
4	Conclusion	59
5	Seznam zkratk	60
6	Seznam tabulek a obrázků	62
6.1	Seznam tabulek.....	62
6.2	Seznam obrázků.....	62
7	Literatura	63
8	Publikace autora související s dizertační prací	76
8.1	Články.....	76
8.2	Abstrakt ve sborníku.....	77

1 Teoretická část – současný stav problematiky

1.1 Úvod

Chronická neinfekční onemocnění, zvláště ta kardiometabolická, představují celosvětově hlavní příčinu úmrtí a současně tak i extrémní ekonomickou zátěž zdravotnických systémů. Byť jsme svědky postupného globálního nárůstu délky dožití, některé aktuální epidemiologické ukazatele i odhady do budoucna, například rostoucí prevalence poruch glukózového metabolismu, mohou tento trend zvrátit [1]. Rovněž v ČR má celková úmrtnost trvale klesající tendenci s dopadem na prodlužující se délku dožití. Klesající úmrtnost se projevuje ve všech nejčastějších příčinách smrti, tedy zejména u onemocnění srdce a cév, dále pak nádorů a vnějších příčin úmrtí [2].

ČR vstoupila počátkem 90. let do etapy, která je charakterizována redukcí výskytu onemocnění srdce a cév. V posledních více než 25 letech dochází ke stálému snižování úmrtnosti na nemoci oběhové soustavy, a to především zásluhou účinnějších diagnostických a terapeutických postupů. Přes výrazný pokles však zůstává úroveň úmrtnosti na tato onemocnění stále vyšší než v západních zemích EU. V roce 2012 úmrtnost na nemoci srdce a cév u mužů dosahovala 48 % hodnoty roku 1990, u žen pak 52 %. Snížení úmrtnosti na nemoci oběhové soustavy od konce 80. let je důsledkem poklesu úmrtnosti na akutní formy onemocnění - infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Naopak stagnuje úmrtnost na chronické formy kardiovaskulárních onemocnění [2].

Procesy vedoucí k manifestním onemocněním oběhové soustavy i metabolickým onemocněním jsou charakteristické svým velmi pozvolným rozvojem, během něhož dochází obvykle po desetiletí k působení řady rizikových faktorů rezultujícímu mimo jiné v aterosklerotické postižení tepen. Vedle neovlivnitelných rizikových faktorů se jedná o negativní vliv krevních lipidů (dyslipidémie), poruchy metabolismu glukózy, kouření cigaret, arteriální hypertenze, fyzické inaktivity, obezity a dalších. Prevalence těchto faktorů je nejen v ČR nezanedbatelná [3]. Dyslipidémie byla v roce 2014 zjištěna u 77 % mužů a 66 % žen, diabetes mellitus (DM) u 8,6 % mužů a 5,7 % žen, arteriální hypertenze u 47 % mužů a 26 % žen. Nad hranicí normální hmotnosti se dle hodnot BMI pohybuje 73 % mužů a 55 % žen [4]. Pro účely jasné identifikace rizikových jedinců pak bývají některé z uvedených faktorů sdružovány v nozologické jednotky jako je metabolický syndrom (MetS) nebo například „hypertriglyceridemický pas“ [3].

Celkový průměrný počet let prožitých ve zdraví byl v roce 2010 v ČR 62 roků. Od roku 1962 se však tato hodnota nezvýšila a prodlužování naděje na dožití tedy spočívá ve zvyšování počtu let prožitých v nemoci. Existuje však řada států EU, kde je situace mnohem příznivější. Jak již bylo naznačeno, zvyšování počtu let prožitých v nemoci bylo zajištěno výraznými pokroky v diagnostice a terapii kardiometabolických onemocnění. Pro prodloužení dožití ve zdraví, a tedy s lepší kvalitou života, však je nezbytné posílit prevenci onemocnění s důrazem na odhalování nejčasnějších, obvykle asymptomatických odchylek, u nichž je efektivita následných opatření nejvyšší [2, 3].

1.2 Metabolický syndrom

1.2.1 Význam diagnostiky

V původním pojetí představuje MetS soubor rizikových faktorů. Hlavní význam diagnózy bývá spatřován v tom, že upozorňuje na hrozící nebezpečí a nezbytnost důsledné intervence. Ukazuje se, že diagnóza MetS může zvýšit motivaci pacienta ke změně životního stylu, především stravovacích a pohybových zvyklostí. Tyto argumenty vyplývají z celé řady epidemiologických studií [5]. Naproti tomu se objevují argumenty zejména z řad diabetologů, že diagnóza MetS nepřináší žádnou výhodu ve srovnání s cílenou intervencí jeho jednotlivých komponent. Z praktického hlediska diagnostika MetS přináší výhody zvláště s ohledem na odhad kardiovaskulárního rizika a rizika rozvoje diabetes mellitus 2. typu (T2DM). Diagnóza MetS identifikuje rizikové jedince, u kterých je potřebná změna životního stylu, případně cílená farmakoterapie [5].

1.2.2 Definice

MetS se rozumí současný výskyt navzájem patofyziologicky propojených faktorů, které přímo zvyšují riziko kardiovaskulárních onemocnění (na podkladě aterosklerózy) a riziko T2DM. Historicky, ale i aktuálně se setkáváme s řadou různých definic MetS. Jeho hlavní komponenty však napříč aktuálně užívanými definicemi bývají dyslipidémie (zvýšení TAG a apolipoproteinu B [ApoB], pokles HDL), zvýšení arteriálního TK, porucha glukózového metabolismu a inzulínová rezistence (IR) nebo obezita, kterým bývá na základě prohlubujících se znalostí o patogenezi syndromu věnována narůstající pozornost. Proto také některými definicemi je zejména obezita přisuzována větší důležitost a je nezbytnou podmínkou pro splnění diagnózy MetS. Spíše v minulosti byly

komponentami MetS též poruchy koagulace a fibrinolýzy či mikroalbuminurie. Naopak některé aktuálnější definice vychází i z přítomnosti syndromu spánkové apnoe, *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) či chronických prozánětlivých a protrombogenních stavů [6].

Nejčastěji bývá užívána tzv. harmonizovaná definice MetS podle *International diabetes federation* (IDF) z roku 2009, která vyžaduje přítomnost alespoň tří kritérií z následujících pěti [7]:

- Obvod pasu (OP) ≥ 94 cm u mužů a ≥ 80 cm u žen
- Glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo diagnóza T2DM
- TK $\geq 130/85$ mmHg nebo léčba arteriální hypertenze
- TAG $\geq 1,7$ mmol/l nebo léčba hypertriacylglycerolémie
- HDL $< 1,0$ mmol/l u mužů a $< 1,3$ mmol/l u žen nebo léčba dyslipidémie s poklesem HDL

Pro uplatnění kritérií IDF v různých populacích jsou definovány geograficky specifické hraniční hodnoty OP. Ve verzi definice IDF z roku 2005 byla mezi ostatními složkami MetS akcentována přítomnost obezity. Tedy OP ≥ 94 cm u mužů a ≥ 80 cm u žen byl nezbytnou podmínkou, dále pak musela být splněna alespoň dvě z následujících čtyř kritérií [8]:

- Glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l
- TK $\geq 130/85$ mmHg nebo léčba arteriální hypertenze
- TAG $\geq 1,7$ mmol/l nebo léčba hypertriacylglycerolémie
- HDL $< 1,0$ mmol/l u mužů a $< 1,3$ mmol/l u žen nebo léčba dyslipidémie s poklesem HDL

Od uvedené definice IDF z roku 2009 se výrazně neliší kritéria amerického *National cholesterol education program* (NCEP), který ve své novější verzi *Adult treatment panel* (ATP) III rovněž vyžaduje splnění alespoň tří z následujících podmínek [9]:

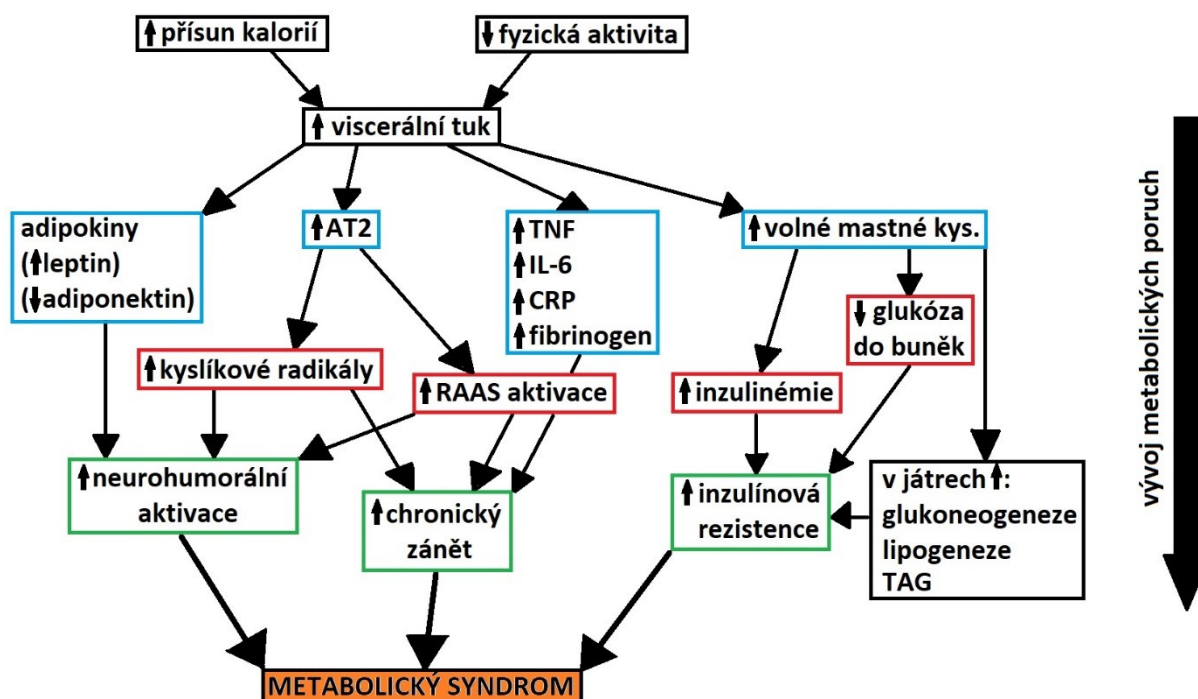
- OP ≥ 102 cm u mužů a ≥ 88 cm u žen
- Glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l (ve starší verzi 6,1 mmol/l) nebo diagnóza T2DM
- TK $\geq 130/85$ mmHg nebo léčba arteriální hypertenze
- TAG $\geq 1,7$ mmol/l nebo léčba hypertriacylglycerolémie

- HDL < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,3 mmol/l u žen nebo léčba dyslipidémie s poklesem HDL

1.2.3 Etiopatogeneze

Patogenetické mechanismy MetS jsou velmi složité a prozatím ne zcela objasněné. Zda je rozvoj jednotlivých komponent MetS izolovanou cestou či zda se jedná o manifestaci společného patogenetického mechanismu a do jaké míry propojeného, je stále diskutováno. Pravděpodobně však jde o komplexní rozvoj navzájem provázaných metabolických pochodů vedoucích ve svém konečném důsledku až k závažným komplikacím. Rozdíly v geografické distribuci MetS a nedávné „dohánění“ vysoké prevalence v rozvojovém světě naznačují důležitost faktorů životního prostředí a životního stylu, zejména pak nadbytečného příjmu kalorií a nedostatku fyzické aktivity jakožto hlavních přispěvatelů vzniku MetS. Ukázalo se, že viscerální obezita je primárním spouštěčem pro většinu patogenetických cest zapojených do MetS. Ze všech zkoumaných mechanismů se jako hlavní hráči při iniciaci a progresi MetS jeví IR, neurohumorální aktivace a chronický zánět [10, 11]. O IR bude pojednáno v samostatné kapitole (1.3). Předpokládaný rozvoj jednotlivých metabolických poruch vedoucích až ke vzniku MetS a jejich vzájemné propojení naznačuje obr. 1.

Obrázek 1. Shrnutí patogeneze metabolického syndromu



AT2 - angiotenzin II; TNF - tumor nekrotizující faktor; IL-6 - interleukin 6; CRP - C-reaktivní protein; RAAS - renin-angiotenzin aldosteronový systém

1.2.3.1 Neurohumorální aktivace

Objev endokrinních a imunitních procesů adipocytů poskytl hlubší vhled do mechanismů rozvoje MetS. Působky uvolňované tukovou tkání do krevního řečiště, souhrnně označované jako adipokiny, byly opakovaně asociovány s MetS i s kardiovaskulárními chorobami. Dnes je známa celá řada adipokinů, z nichž některé vykazují protektivní a jiné škodlivé účinky na kardiometabolické zdraví. Leptin je adipokin, který kontroluje energetickou homeostázu zprostředkovanou hypotalamem a bylo zjištěno, že rovněž stimuluje imunitní systém s aktivací T-lymfocytů. Zvýšené hladiny leptinu při obezitě přímo korelují se zvýšením kardiovaskulárního rizika. Adiponektin je protizánětlivě působící adipokin s účinky do značné míry opačnými proti leptinu. Adiponektin má antiaterogenní vlastnosti, snižuje vaskulární reaktivitu a proliferaci hladkého svalstva a zlepšuje stabilitu aterosklerotických plátů. Bývá považován za ochranný faktor proti rozvoji T2DM, hypertenze a akutního koronárního syndromu. Zmožení tukové tkáně koreluje se snížením hladiny adiponektinu a zvýšením

hladiny leptinu, což nakonec zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění [12, 13]. V jedné z našich prací byla prokázána prediktivní schopnost snižující se hladiny adiponektinu v rozvoji IR [14].

Aktivace renin-angiotenzin aldosteronového systému (RAAS) rovněž slouží jako důležitá neurohumorální cesta přispívající k rozvoji MetS. Angiotenzin II, vyvolávající nejenom známé zvýšení TK, ale také například vznik kyslíkových radikálů, je produkovaný i tukovou tkání. Obezita a IR jsou se zvýšenou produkcí angiotenzinu II spojovány. Kyslíkové radikály vykazují řadu negativních účinků, včetně oxidace LDL, endoteliálního poškození, agregace destiček, exprese nukleárního faktoru kappa B a exprese oxidovaného LDL receptoru na buňkách endotelu a cévního hladkého svalstva. Tyto patogenetické mechanismy prostřednictvím pozitivní zpětné vazby a při vzájemném propojení iniciují začarovaný cyklus zánětu, poškození endotelu a proliferace fibroblastů, což přispívá k rozvoji arteriální hypertenze, dyslipidémie, poruch glukózového metabolismu, posléze k ateroskleróze a manifestním kardiovaskulárním onemocněním [10].

1.2.3.2 Chronický zánět

Aktivace různých proaterogenních drah v patogenezi MetS vede k rozvoji zánětu, jenž potencuje progresi metabolických změn. Jak bylo popsáno v předchozím odstavci, systémový oxidační stres indukovaný obezitou, IR a zvýšením angiotenzinu II vede ke zvýšené aktivaci určitých kaskád, které způsobují aterogenezi a tkáňovou fibrózu. V patogenezi kardiovaskulárních onemocnění, jež má s patogenezí MetS mnohé společné, je role zánětu považována za důležitou. U jedinců s plně rozvinutým MetS bývají detekovány zvýšené různé zánětlivé markery. Nejasné zůstává, zda je jejich význam kauzální či zda se jedná spíše o důsledek některých výše popsaných jevů, k čemuž se studie přiklánějí častěji [10, 11].

Makrofágy obsažené v tukové tkáni secernují tumor nekrotizující faktor α (TNF- α) v přímé závislosti na množství tukové tkáně a úrovni IR. TNF- α způsobuje fosforylaci a inaktivaci inzulínových receptorů v tukové tkáni stejně jako v buňkách hladkého svalstva, indukci lipolýzy zvyšující zátěž volnými mastnými kyselinami s jejich potenciální oxidací a inhibici sekrece adiponektinu. Za zmínku stojí i úloha interleukinu 6 (IL-6), cytokinu s komplexními regulačními schopnostmi produkovaného jak adipocyty, tak buňkami imunitního systému. I zde platí přímá závislost produkce na množství tukové

tkáně a úrovni IR. IL-6 působí na játra, kostní dřeň a endotel, což vede ke zvýšené produkci proteinů akutní fáze v játrech, včetně C-reaktivního proteinu (CRP). Řada studií prokázala korelaci mezi vysokými hladinami CRP a vývojem MetS, T2DM a kardiovaskulárních onemocnění. IL-6 také zvyšuje hladinu fibrinogenu, což vede k protrombotickému stavu [10, 15].

V souvislosti s etiopatogenezí MetS bývá diskutováno mnoho dalších faktorů jako například vliv mikrobiomu, psychického stresu, raných vývojových fází života či vlivy cirkadiánních rytmů [16]. Ačkoliv obezita hraje klíčovou roli v patogenezi MetS, setkáváme se v literatuře i s informacemi o tzv. metabolicky zdravé obezitě. Jedná se o vzácnější stav, kdy akumulace tukové tkáně dle běžně detekovaných parametrů nevykazuje rozvoj metabolických odchylek. Jinými slovy pacient, byť je obézní, tak u něho neprobíhá zjevná progresse směrem k MetS. Existuje řada diagnostických kritérií metabolicky zdravé obezity, z nichž některá zahrnují i IR [17-19].

1.2.4 Epidemiologie

Údaje o výskytu MetS závisí na konkrétní použité definici a složení vyšetřovaných souborů. Přesné údaje nejen v ČR k dispozici nejsou, jisté však je, že prevalence této nozologické jednotky není zanedbatelná. Použijeme-li některou z výše uvedených definic, může MetS v podmínkách vyspělé populace postihovat více než 30 % obyvatel. Avšak nejčastěji bývá prevalence MetS odhadována na 25-30 % dospělé populace. Alespoň jednu složku MetS získá během života až 80 % populace. MetS zároveň představuje stav s výraznou věkovou závislostí. Čím starší jedinec, tím spíše se u něho složky syndromu objeví. Výhledy do budoucna příliš optimistické nejsou, jelikož podle současných trendů je očekáváno spíše zvýšení výskytu MetS [5, 20].

Polovina dospělých v ČR má vyšší než normální hmotnost a tento podíl se nedaří snižovat, počet obézních osob od počátku 90. let dokonce stoupá, aktuálně je jejich množství odhadováno na 17 % populace. Ještě více alarmující je situace v dětské populaci, kde se za uplynulých 20 let výskyt nadváhy a obezity u nejkritičtější skupiny 13-ti letých zdvojnásobil. Přitom je známo, že s výskytem nadměrné hmotnosti v dětském věku stoupá riziko nadváhy v dospělosti se všemi negativními důsledky. Mezi lety 2012 a 2016 však došlo k zastavení růstu počtu dětí s nadnormální hmotností a vývoj se stabilizoval [21]. Výskyt poruch metabolismu glukózy vykazuje globálně setrvalý nárůst, jak bude rozvedeno níže.

1.3 Inzulínová rezistence

1.3.1 Definice

IR je definována jako subnormální biologická odpověď na fyziologickou koncentraci inzulínu v organismu, tedy snížená schopnost organismu zpracovat glukózu prostřednictvím inzulínu. Při rozvoji IR dochází ke kompenzatorní hyperinzulinémii, které se na jedné straně daří po určitou dobu udržet glukózovou homeostázu, ale na druhé straně negativně působí na řadu tkání a orgánů, což vede postupně k arteriální hypertenzi, poruchám metabolismu lipidů a celé řadě dalších změn, které lze komplexně označit za syndrom inzulínové rezistence [22]. Označení necitlivost k inzulínu, které je synonymem častěji užívaného výrazu IR, bylo poprvé použito v roce 1939 při charakterizování dvou typů DM Himsworthem a Kerrem. Teprve průkaz vztahu mezi aterogenezí a inzulínem a objev možnosti testovat citlivost na inzulín pomocí euglykemického clampu přinesly rozhodující důkazy o podílu IR na rozvoji metabolických onemocnění, jako jsou T2DM či arteriální hypertenze. V roce 1988 byla Raevenem popsána IR jako prvotní příčina MetS [5].

Jevy, které jsou sdružené pod syndrom inzulínové rezistence [22]:

- glykoregulační poruchy (poruchy glukózového metabolismu - prediabetes, T2DM)
- esenciální hypertenze (retence sodíku, hypersekrece angiotenzinogenu)
- antropometrické a morfologické změny (abdominální obezita, jaterní steatóza)
- dyslipoproteinémie (hypertriacylglycerolémie, nízký HDL)
- koagulační odchylky (prokoagulační stav s poruchou fibrinolýzy)
- systémový zánět (vyšší hladiny CRP)
- hormonální odchylky (hyperestrinismus, polycystická ovária)
- psychické změny (sklon k depresím, stres, poruchy příjmu potravy)

1.3.2 Etiopatogeneze

1.3.2.1 Transport glukózy

Svalová a tuková tkáň jsou označovány jako tzv. inzulín-dependentní tkáně, jelikož transport glukózy do intracelulárního prostředí je zde závislý na správném účinku inzulínu. Inzulín zvyšuje transport glukózy v adipocytech a myocytech stimulací translokace

transportéru glukózy (GLUT) 4 z intracelulárního poolu do plazmatické membrány. Translokace GLUT 4 je komplexní proces zahrnující uvolnění GLUT 4 z intracelulárního rezervoáru, jeho transport a následné splnutí s membránou [23]. Alfa podjednotka GLUT 4 je situována na povrchu buňky, kde dochází k vazbě s molekulou inzulínu. Signál je následně přenesen do buňky autofosforylacemi a dalšími procesy [5].

1.3.2.2 Rozvoj inzulínové rezistence

Etiopatogeneze IR se do značné míry prolíná s MetS, v jehož rozvoji hraje IR klíčovou roli. IR souvisí s poruchou přenosu (transdukce) inzulínového signálu do buňky. Hovoří se o rezistenci receptorového a postreceptorového typu. Je porušena funkce inzulínových receptorů a složitých postreceptorových procesů uvnitř buňky. Dochází k narušení transportu glukózy intracelulárně a její následné fosforylace v cílových buňkách [5, 24].

IR vzniká, když jsou fyziologické mechanismy evolučně vyvinuté pro maximalizaci efektivního využití energie vystaveny chronickému energetickému přebytku. Ektopická kumulace lipidů v játrech a kosterních svalech spouští patogenetické cesty, které narušují signalizaci inzulínu, což vede ke snížení absorpce glukózy zejména ve svalech a snížené syntéze jaterního glykogenu. Z důvodu svalové IR, která předchází rozvoji jaterní rezistence, dochází k nadměrnému odvádění přijímané glukózy do jater, což vede ke zvýšené de novo lipogenezi v játrech a hyperlipidémii. Následná infiltrace makrofágů do tukové tkáně vede ke zvýšené lipolýze, což dále zvyšuje syntézu triglyceridů v játrech a hyperlipidémii v důsledku zvýšené esterifikace mastných kyselin. Lipolýza v tukové tkáni vyvolaná makrofágy také stimuluje hepatickou glukoneogenezi, zvyšuje hyperglykémii nalačno a postprandiální glykémii prostřednictvím zvýšené dodávky mastných kyselin do jater, což má za následek zvýšený obsah acetyl-CoA v játrech, silného aktivátoru pyruvátkarboxylázy, a zvýšenou přeměnu glycerolu na glukózu. Tyto substrátem regulované procesy jsou většinou nezávislé na inzulínové signalizaci v játrech, ale jsou závislé na inzulínové signalizaci v tukové tkáni, která se při rozvíjejícím se chronickém zánětu stává defektní. Zánětlivé molekuly, lipidové metabolity a abnormální hladiny adipokinů společně dále inhibují inzulínovou signalizaci na GLUT 4 receptorech [23, 25].

1.3.3 Metody detekce

Vyšetřování IR je klíčovým postupem jak ve výzkumu metabolických onemocnění, tak stále častěji i v klinické praxi. Stanovení účinku inzulínu využívá především transportu glukózy závislého na inzulínu k posouzení stupně citlivosti na inzulín. Metodiky měření kinetiky metabolických reakcí jsou natolik specifické, že se cíleně využívají pouze ve specializovaném výzkumu. Pro běžnou klinickou praxi jsou používány jednoduché postupy, které dokáží kvantitativně vyhodnotit úroveň IR. Metody testování IR lze tedy rozdělit na vyšetření přesná (přímé metody) a orientační (nepřímé metody) [5].

1.3.3.1 Přesná vyšetření – přímé metody

Metoda inzulínového clampu

Metoda euglykemického inzulínového clampu je považována za standardní metodu stanovení citlivosti na inzulín. Principem této metody, zavedené v roce 1979 DeFronzem, je zavedení kontinuální infúze inzulínu, jejíž hypoglykemizující účinek vyrovnává infúze glukózy tak, aby byla udržena glykémie na požadované hodnotě. Podle této hodnoty pak rozlišujeme clampy hypoglykemické, euglykemické a hyperglykemické. Při neporušené citlivosti organismu na inzulín je nutné infúzí dodávat větší množství glukózy, aby nedocházelo k poklesu její koncentrace v krvi. S rostoucím stupněm IR naopak klesá množství dodávané glukózy. Uspořádání clampu je takové, aby exogenně dodávaný inzulín potlačil endogenní sekreci inzulínu a suprimoval též jaterní glukoneogenezi. Po dosažení rovnovážného stavu lze z koncentrace jak podávané glukózy, tak inzulínu přesně kvantifikovat IR [5, 26].

Intravenózní glukózový toleranční test

Podstatou metody je bolusové podání definovaného množství glukózy s následným opakovaným odběrem krve pro analýzy glykémie a inzulínémie. Z dynamiky těchto hodnot je vypočítána závislost mezi koncentracemi glukózy a inzulínu. Metoda má svá úskalí v podobě nutnosti většího množství analýz. Výhodou je celkově jednodušší a méně invazivní provedení a navíc s výsledky korelujícími s clampovými technikami [5, 27].

Inzulínový supresní test

Tato metoda byla využívána ještě před zavedením clampových technik. Spočívá v prostém podání infúze inzulínu a glukózy a suprimování endogenní sekrece inzulínu při

ustálení jeho koncentrace v plazmě. Později po zavedení inzulínového clampu bylo použito k potlačení endogenní sekrece inzulínu somatostatinu. I v tomto případě výsledky dobře korelují se standardními clampovými technikami [5, 28].

1.3.3.2 Orientační vyšetření – nepřímé metody

Homeostatické indexy

Posuzování IR pomocí homeostatických indexů je založeno na zpětnovazebných vztazích mezi inzulínem a glykemií, kdy růst inzulinémie by měl být doprovázen poklesem glykémie a naopak. Porucha tohoto vztahu, tedy abnormální zvyšování obou parametrů, je projevem nedostatečné biologické účinnosti inzulínu. Pro stanovení homeostatických indexů je nezbytná znalost pacientovy lačné glykémie a inzulinémie. Nejběžněji užívaným homeostatickým indexem je *homeostasis model assessment of IR* (HOMA-IR), odrážející rezistenci tkání k inzulínu. Citlivost tkání na inzulín, tedy stav inverzní k IR, kvantifikuje index *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI). Endokrinní funkci β buněk pankreatu hodnotí potom index HOMA- β . Opakovaně byla ověřena signifikantní korelace mezi homeostatickými indexy a výsledky dosaženými clampovými technikami [29-31]. Pro objektivizaci stupně rozvoje IR má svůj význam i zhodnocení pouhé samotné inzulinémie, je-li odběr proveden skutečně nalačno [32].

Uvedené homeostatické indexy jsou stanovovány s využitím následujících vzorců [30]:

$$HOMA-IR = \frac{\text{glykémie} \times \text{inzulinémie}}{22,5}$$

$$HOMA-\beta = \frac{\text{inzulinémie} \times 20}{\text{glykémie} - 3,5}$$

$$QUICKI = \frac{1}{\log \text{inzulinémie}} + \log \text{glykémie}$$

(glykémie v mmol/l, inzulinémie v mIU/l)

1.3.3.3 Další potenciální markery

Vzhledem ke komplexnosti patogeneze metabolických poruch mohou být hypoteticky s IR asociovány i některé prediktivní modely, byť jsou primárně odvozené od

lipidového metabolismu. Konkrétně by se mohlo jednat o visceral adiposity index (VAI) nebo aterogenní index plazmy (AIP) [33].

Visceral adiposity index

V posledních letech přibývá v literatuře informací o tomto relativně novém prediktivním modelu vycházejícím ze základních lipidových a antropometrických parametrů. Tento index je spolehlivým indikátorem dysfunkce tukové tkáně, úzce patogeneticky svázané s rozvojem IR, a jeho zvýšení je v silné vazbě s kardiovaskulárním rizikem [34].

VAI je stanovován s využitím následujících vzorců pro obě pohlaví [34]:

$$VAI \text{ u žen} = \left(\frac{OP}{36,58 + (1,89 \times BMI)} \right) \times \left(\frac{TAG}{0,81} \right) \times \left(\frac{1,52}{HDL} \right)$$

$$VAI \text{ u mužů} = \left(\frac{OP}{39,68 + (1,88 \times BMI)} \right) \times \left(\frac{TAG}{1,03} \right) \times \left(\frac{1,31}{HDL} \right)$$

(OP v cm, BMI v kg/m², TAG v mmol/l, HDL v mmol/l)

Aterogenní index plazmy

S kardiometabolickým rizikem je asociován rovněž AIP. AIP reflektuje skutečný vztah mezi protektivními a aterogenními lipoproteiny a je asociován s velikostí pro- a anti-aterogenních lipoproteinových částic. Na rozdíl od HOMA výpočet VAI ani AIP nevyžaduje znalost pacientovy inzulinémie, vychází ze zcela běžných parametrů (sérové lipidy u AIP, obohacené o základní antropometrické údaje v případě VAI) [35, 36].

AIP je stanovován s využitím následujícího vzorce [36]:

$$AIP = \log \frac{TAG}{HDL}$$

(TAG v mmol/l, HDL v mmol/l)

1.3.4 Prevence

Primární prevence symptomů, které řadíme k syndromu IR, se skládá z praktické realizace zásad zdravého životního stylu. Životní styl každého jedince je formován od útlého dětství zejména rodinným zázemím, blízkým okolím i celou společností. Zvyklosti

a návyky se postupně ustalují a dospělý jedinec se dlouhodobě drží přibližně stabilního stravovacího a pohybového schématu. Aspekty životního stylu vstupují do interakce s genetickou výbavou, což jedince determinuje k metabolickému zdraví či nemoci. Prevence rizikových faktorů chronických neinfekčních onemocnění patří k prioritám zdravotnictví. Vzhledem k tomu, že základ životního stylu se formuje již v dětství, je nesmírně důležité směřovat primární prevenci již na dětskou populaci [37].

K opatřením v rámci primární prevence patří [37]:

- **optimální skladba a frekvence potravy**
 - dosáhnutí energetické rovnováhy a normální hmotnosti
 - omezení příjmu energie z tuků a posunutí spotřeby nasycených mastných kyselin směrem k nenasyceným
 - navýšení konzumace vlákniny; zeleniny, ovoce, luštěnin, celozrnných obilovin a ořechů
 - omezení příjmu cukrů
- **pravidelná, adekvátně intenzivní a vhodně zvolená fyzická aktivita.** Intenzita různých forem fyzické aktivity se mezi jedinci liší. Aby bylo dosaženo benefitů pro kardiopulmonální zdraví, mělo by být trvání každé fyzické aktivity nejméně 10 minut. Doporučení pro fyzickou aktivitu dle WHO jsou odlišná pro věkové skupiny:

Děti a adolescenti ve věku 5-17 let

- Alespoň 60 minut fyzické aktivity střední nebo vyšší intenzity denně.
- Navýšení denního trvání fyzické aktivity přináší zvýšení příznivých účinků na zdraví.
- Činnosti na posílení svalů a kostí alespoň třikrát týdně.

Jedinci ve věku 18-64 let

- Alespoň 150 minut fyzické aktivity se střední intenzitou týdně nebo 75 minut fyzické aktivity s vyšší intenzitou, popřípadě ekvivalentní kombinace.
- Pro zvýšení příznivých účinků na zdraví by měla být navýšena fyzická aktivita střední intenzity až na 300 minut týdně.
- Činnosti na posílení svalů by měly být prováděny se zaměřením na velké svalové skupiny 2 nebo více dnů v týdnu.

Jedinci ve věku 65 let a více

- Platí stejné zásady jako u mladších dospělých jedinců.
- Osoby se sníženou mobilitou by měly vykonávat fyzickou aktivitu zaměřenou na zlepšení rovnováhy a prevenci pádů alespoň 3 dny v týdnu [38].

Vedle podpory a aplikace primárně preventivních opatření je neméně důležitá časná detekce potenciálních kardiometabolicky rizikových jedinců v rámci preventivních prohlídek. Význam znalostí individuálního rizika a efekt cílené intervence na výskyt rizikových faktorů byl prokázán [39]. Při selhání úpravy životního stylu má v případě eliminace ovlivnitelných rizikových faktorů zásadní význam racionální farmakoterapie využívaná dle doporučených postupů. Vždy by však měla být doprovázena intenzivní snahou o nefarmakologické ovlivnění rizikových faktorů [22].

V rámci časné detekce rozvoje IR je nutné se zaměřit na [5]:

- rodinnou anamnézu obezity, T2DM, esenciální arteriální hypertenze
- záchyt hraničních hodnot glykémie a TAG
- záchyt zvyšování OP
- záchyt vyšší inzulinémie

1.4 Poruchy metabolismu glukózy - prediabetes

Pro poruchy metabolismu glukózy, vynecháme-li méně časté formy DM, je charakteristický velmi pozvolný, po desetiletí trvající rozvoj s patogenetickými mechanismy již naznačenými v předchozích kapitolách. Klíčovou roli při vzniku poruch metabolismu glukózy hraje IR. Proto je z preventivního hlediska důležité nezaměřovat se až na jedince s T2DM, ale upřít pozornost v podobě detekce a cílené intervence už na jedince s prvotními metabolickými odchylkami. V tomto směru by neměl být podceňován význam prediabetu [40]. Během doktorského studia jsem se na význam prediabetu jako samostatné nozologické jednotky zaměřil podrobněji.

1.4.1 Definice

Prediabetes představuje v současné době samostatnou nozologickou jednotku charakterizovanou poruchou metabolismu glukózy nad hranicí normy a pod hranicí kritérií

pro DM. Ze samotného slova „prediabetes“ lze usuzovat na jeho význam v podobě označení stavu předcházejícího rozvoji DM, což ve většině případů skutečně platí, jak bude dokázáno níže. Na kvantitativní úrovni je však definice prediabetu celosvětově nejednotná s rozdílnými kritérii jednotlivých odborných společností, což komplikuje srovnávání a interpretaci údajů z různých částí světa, které tak ztrácejí přehlednost. Mezi společnostmi není ani jednotná shoda na označení „prediabetes,“ který je prosazován zejména *American diabetes association* (ADA) [41]. Světová zdravotnická organizace (WHO), preferující označení „intermediate hyperglycemia“, definuje prediabetes jako přítomnost alespoň jednoho z následujících stavů: 1. zvýšená glykémie nalačno (*impaired fasting glucose*, IFG), tedy stav charakterizovaný hodnotou lačné glykémie v intervalu 6,1 až 6,9 mmol/l a současně (pokud měřeno) hodnotou glykémie ve 120. minutě standardního orálního glukózového tolerančního testu (OGTT) se 75 g glukózy do 7,8 mmol/l, 2. porušená glukózová tolerance (*impaired glucose tolerance*, IGT), tedy stav charakterizovaný hodnotou lačné glykémie pod 7 mmol/l a současně hodnotou glykémie ve 120. minutě standardního OGTT v intervalu 7,8-11,0 mmol/l [42]. Definice prediabetu dle ADA se liší jednak v dolní hranici kritérií IFG, která je zde ohraničena hodnotami 5,6 až 6,9 mmol/l, dále (od roku 2010) v přítomnosti 3. možné podmínky pro diagnózu prediabetu, a to hladiny glykovaného hemoglobinu A1c (HbA1c) v rozmezí 39 až 47 mmol/mol [43]. Vedle IFG existují i rozdíly v mezních hodnotách pro HbA1c, jak dokládá například interval 42-47 mmol/mol užívaný v Kanadě [44]. V ČR je prediabetes definován jako přítomnost IFG dle ADA rozmezí a/nebo přítomnost IGT. Do budoucna se jeví jako alternativní diagnostické kritérium i zvýšení HbA1c v rozmezí 39-47 mmol/mol [45]. Uvedená diagnostická kritéria prediabetu shrnuje tab. 1.

Tabulka 1. Kritéria prediabetu definovaná různými odbornými společnostmi

	WHO	ADA	CDA	ČR
Alespoň jedna podmínka (řádek):				
Glykémie nalačno (mmol/l)	6,1-6,9	5,6-6,9	6,1-6,9	5,6-6,9
120. minuta OGTT (mmol/l)	7,8-11,0	7,8-11,0	7,8-11,0	7,8-11,0
Hemoglobin A1c (mmol/mol)		39-47	42-47	39-47

CDA - *Canadian diabetes association*

Odborné společnosti uplatňující širší intervaly IFG (a kritéria HbA1c) vykazují vyšší prevalenci prediabetu a současně nižší míru jeho komplikací, jak bude ukázáno níže. Na druhou stranu užší IFG s vyšším dolním limitem předznamenává nižší výskyt prediabetu, který však vede ve vyšším procentu ke komplikacím. Tyto okolnosti podporují skutečnost, že rozvoj poruch metabolismu glukózy je dlouhodobě progredující spojitý proces, kdy v případě užších a do vyšších hladin kladených rozmezí IFG jsou za prediabetiky diagnostikováni již jedinci blížící se T2DM.

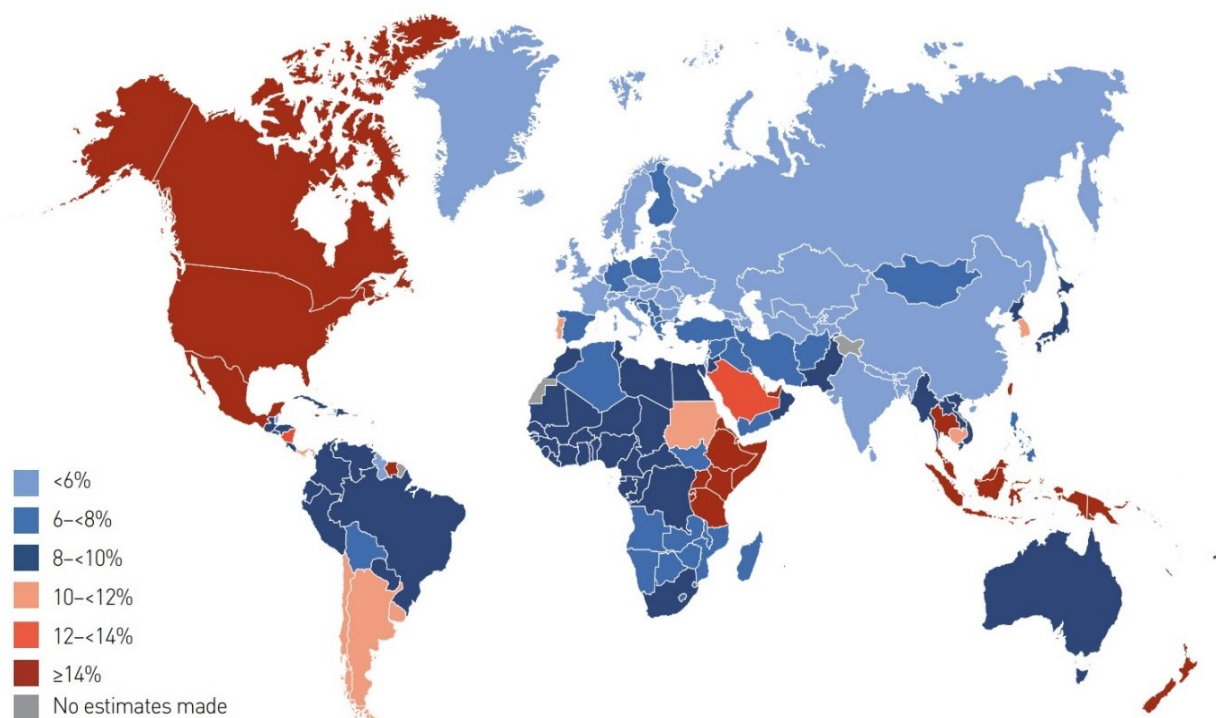
1.4.2 Výskyt

Zatímco pro DM existují odhady celosvětové prevalence (9,3 % dospělé populace dle odhadů z roku 2019) [40], relevantní odhad celosvětové prevalence prediabetu není k dispozici. Podíl na tom jistě nesou chybějící celopopulační data z řady světových regionů spolu s globálně nejednotnými diagnostickými kritérii této nozologické jednotky. Nicméně výskyt zjišťovaných abnormalit glukozového metabolismu rapidně roste, a to jak v rozvinutých, tak rozvojových zemích světa [46]. Odhad celosvětové prevalence prediabetu pro rok 2030 počítá s více než 470 miliony nemocnými jedinci [47]. Zůstaneme-li na globální úrovni, 7,5 % dospělých trpí IGT, z čehož více než 70 % jedinců žije v zemích se středním a nízkým příjmem a polovina je mladší 50 let. Odhadovaný nárůst prevalence IGT je na 8,0 % do roku 2030 a 8,6 % do roku 2045 [40]. Obr. 2 ukazuje aktuální prevalenci IGT v různých částech světa. Globální prevalence IFG je odhadována na 5 %, nicméně tato hodnota je vzhledem ke dvěma užívaným diagnostickým rozmezím IFG spíše orientační [48]. Celosvětově je pozorován nárůst průměrných hodnot lačné glykémie. V roce 2008 byla průměrná globální věkově standardizovaná hodnota glykémie nalačno 5,5 mmol/l u mužů a 5,48 mmol/l u žen s nárůstem o 0,1 mmol/l od roku 1980

[46]. Mnohými studiemi je IGT považována za silnější prediktor kardiovaskulárního rizika než přítomnost IFG [49].

Celopopulační reprezentativní data o výskytu prediabetu a jeho dílčích složek na území ČR bohužel nejsou k dispozici. Je možné pouze odhadovat frekvenci výskytu prediabetu na základě každoročních hlášení Národního zdravotnického informačního systému. Z těchto hlášení vyplývá, že prevalence poruch glukózového metabolismu v ČR vykazuje v čase stoupající tendenci z 804 987 případů v roce 2007 na 927 830 v roce 2015. Roste i podíl IGT na těchto poruchách, a to z 6,2 % na 7,5 % mezi stejnými roky [50].

Obrázek 2. Prevalence porušené glukózové tolerance adjustované na věk ve světě [40]



1.4.3 Přejchod prediabetu do diabetes mellitus

Prediabetes je rizikový faktor pro vznik T2DM. Okolo 70 % pacientů s prediabetem postupně postihne T2DM [51]. Údaje o roční incidenci přechodu prediabetu do stádia DM vykazují nemalý rozptyl a závisí jak na užitých diagnostických kritériích prediabetu, tak na podmínkách, popř. intervencích na vyšetřovaných jedincích. Pokud se zaměříme na data o prediabeticích bez cílené intervence, tak rozsáhlá meta-analýza prospektivních studií (n = 29 475) z let 1979 až 2004 uvádí incidenci tohoto přechodu u jedinců s izolovanou IFG (WHO kritéria) 6,1-9,2 %, s izolovanou IGT 4,4-6,4 % a pro kombinovaný výskyt obou poruch 10-15 %. Sumarizace těchto dat přináší zjištění, že roční incidence progresu prediabetu do DM je 5-10 % [52]. Riziko konverze prediabetu do rozvinutého T2DM není rozložené rovnoměrně v rámci diagnostických intervalů prediabetu, ale směrem k horní hranicím IGT a IFG roste [53, 54]. Mezi prediktory progresu prediabetu do T2DM patří přírůstek na váze, progresu IR, pokles sekrece inzulínu, nepříznivý adipokinový profil a další [55].

Řada provedených studií prokázala snížení incidence progresu prediabetu do DM jak po režimových, tak farmakologických opatřeních [56]. Některé studie rovněž dokládají

i možný reverzní proces přechodu z prokázaného stádia prediabetu do stavu normoglykémie při účinné intervenci [47].

1.4.4 Prediabetes a zvýšené riziko dalších nemocí

1.4.4.1 Kardiovaskulární onemocnění

Předpokládá se, že v roce 2019 zemřelo přes 4 miliony lidí na stavy zapříčiněné DM, z čehož největší část zemřela na kardiovaskulární choroby [40]. Celkové riziko kardiovaskulárních onemocnění je u diabetiků 2-4x vyšší než u osob bez DM [57]. Nicméně zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob se objevuje již ve stádiu prediabetu, jak bylo prokázáno velkým počtem studií. Odhaduje se, že přítomnost prediabetu zvyšuje riziko kardiovaskulárních chorob oproti zdravým osobám zhruba o 20 % [58], což potvrzuje i rozsáhlá meta-analýza prospektivních studií zahrnujících celkem přes 1 600 000 účastníků, která prokázala relativní riziko (RR) celkové kardiovaskulární morbidity pro jedince s izolovanou IFG dle ADA kritérií 1,13, pro IFG dle WHO kritérií 1,26, pro IGT 1,3 a pro celkovou mortalitu ve stejných skupinách 1,13, 1,13 a 1,32 [59]. Obdobně jako u rizika přechodu prediabetu do stádia T2DM se i kardiovaskulární riziko zvyšuje směrem k horním hranicím diagnostických rozmezí IGT a IFG [60]. Někteří autoři dokonce přinášejí důkazy o zvýšeném riziku kardiovaskulárních chorob již ve stádiu normoglykémie těsně pod hranicí prediabetu [61]. Prospektivní studie zahrnující 18 034 osob prokázala zvýšené RR kardiovaskulární morbidity 1,53 (95 % konfidenční interval [KI] 1,22-1,91) u jedinců s lačnou glykemií 5,3-5,5 mmol/l ve srovnání s jedinci s glykemií 4,4 mmol/l [62].

Rozsáhlá studie složená z 10 evropských kohortových skupin potvrdila přítomnost IGT jako nezávislého prediktivního faktoru celkové i kardiovaskulární mortality. Tento vztah však neplatil pro samotnou IFG (WHO kritéria) [63]. Obdobná zjištění přinesla i Hoorn Study z Nizozemska [64] a pro kardiovaskulární morbiditu Framingham Offspring Study [65], finská studie od Lind a kol. [66] nebo japonská studie Funagata [67]. Na druhé straně například meta-analýza Forda a kol. neprokázala rozdíl mezi IFG a IGT v predikci rizika kardiovaskulárních chorob [68]. Vedle IFG a IGT panuje relativní shoda ohledně prediktivní síly zvýšeného glykovaného hemoglobinu, jež se zdá být minimálně stejně tak velká jako v případě zmiňovaných dvou poruch, a to jak v případě vztahu tohoto markeru a kardiovaskulární morbidity [69, 70], tak i mortality [71].

1.4.4.1.1 Makrovaskulární komplikace

Při rozvoji makrovaskulárních komplikací u diabetiků hraje z patogenetického hlediska zásadní roli akcelerace tepenných aterosklerotických změn [72]. Dnes však již máme spolehlivé důkazy o akceleraci tohoto degenerativního procesu již ve stádiu prediabetu, a to jak na molekulární [73], tak i na klinické úrovni [74]. K těmto degenerativním procesům pak v reálné praxi značně přispívá současná přítomnost více rizikových faktorů s navzájem potenciálním efektem, velmi často sdružených v rámci MetS [75].

Ischemická choroba srdeční

Existují studie prokazující vyšší prevalenci prediabetu u pacientů s ICHS a navíc některé prospektivní práce dokázaly zvýšené riziko ICHS u prediabetiků. Meta-analýza prospektivních kohortových studií (n = 527 021) odhalila zvýšené riziko ICHS u jedinců s IFG definovanou dle ADA, respektive dle WHO kritérií v podobě zvýšeného RR 1,11 (95 % KI 1,02-1,21), respektive 1,18 (95 % KI 1,1-1,28) [76]. Prediabetes nejenže hraje roli ve zvýšení rizika ICHS, ale mnohé studie též potvrdily jeho negativní vliv na prognózu ICHS (četnost recidiv a hladinu mortality) ve srovnání s normoglykemickými jedinci [77].

Cévní mozkové příhody

Prevalence prediabetu u pacientů s cévní mozkovou příhodou (CMP) nebo tranzitorní ischemickou atakou je v akutní fázi průměrně 37 %, s nejnižší reportovanou hodnotou 29 % z Číny a nejvyšší 53 % z USA, což je opět zjevně více než je prevalence prediabetu v běžné populaci [48]. V rozsáhlé meta-analýze kohortových studií (n = 760 925) byla po adjustaci na běžné rizikové faktory zjištěna nezávislá asociace mezi IGT, případně kombinací IFG (ADA kritéria) a IGT a zvýšeným rizikem budoucí CMP (RR 1,2, 95 % KI 1,07 – 1,35) [78]. Prediabetes, zejména přítomnost IGT je většinou studií považován za nezávislý rizikový faktor vzniku CMP a za silný prediktor její zvýšené recidivity [48]. Vedle zvýšeného rizika vzniku CMP u prediabetiků známe, stejně jako u ICHS, také jeho vliv na horší prognózu (přetrvávající neurologický deficit) pacientů po prodělané příhodě [79].

1.4.4.1.2 Mikrovaskulární komplikace

Vedle nesporného podílu prediabetu na vzniku makrovaskulárních komplikací existují i důkazy o podílu prediabetu na rozvoji dlouhodobých mikrovaskulárních změn dobře, známých u jedinců s rozvinutým DM – retinopatie, nefropatie a neuropatie [55].

Retinopatie

Řadou studií byla prokázána asociace mezi prediabetem a retinopatií, závěry se však značně liší v závislosti na použitých metodách [80]. Na základě zjištění *Diabetes prevention program* má zhruba 8 % prediabetiků klinické známky retinopatie [81]. V rámci dílčích podjednotek prediabetu jsou spolehlivé důkazy pouze pro asociaci retinopatie s IGT, jak dokázala po adjustaci na běžné rizikové faktory studie Funagata (odds ratio [OR] 1,63, 95 % KI 1,07-2,49), zatímco vztah IFG a retinopatie nebyl statisticky významný [82]. Důkazy o jasném a konzistentním glykemickém prahu pod hranicí DM pro přítomnost nebo výskyt retinopatie v různých populacích nepřinesla ani rozsáhlejší analýza 3 průřezových studií Wonga a kol. (n = 11 423) [83]. Cheng a kol. ve své studii u jedinců bez antidiabetické medikace vyhodnotili HbA1c jako spolehlivější prediktor retinopatie než jakým je lačná glykémie s výrazným nárůstem prevalence retinopatie od hodnot HbA1C 37 mmol/mol a více [84].

Nefropatie

V případě vlivu prediabetu na rozvoj nefropatie jsou důkazy přesvědčivější. Studie prokázaly, že až jedna třetina jedinců trpí chronickým renálním selháním (*chronic kidney disease*, CKD) již v okamžiku diagnózy DM. Výzkum zahrnující 6 453 dospělých Američanů bez DM ukázal, že prevalence CKD (glomerulární filtrace [GF] menší než 60 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu) vzrostla z 1,2 % u jedinců s glykemií nalačno 4,9-5,3 mmol/l na 4 % u jedinců s lačnou glykemií nad 5,7 mmol/l [85]. Z meta-analýzy 8 kohortových studií (n = 185 452) vyplynulo, že RR vzniku výše definovaného CKD je u jedinců s IFG (ADA kritéria) 1,12 (95 % KI 1,02-1,21) [86]. Poruchy glukozového metabolismu mají prokázáný vliv na výši GF. To dokazuje například Framinghamská studie, kde jedinci s prediabetem iniciálně bez CKD po období 7 let vykazovali pokles GF o 9 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu [87]. I zde je však nutné zmínit možné zkreslení vlivem sdružování rizikových faktorů společně přispívajících k CKD.

Některé studie též demonstrují asociaci hyperglykémie pod hranicí DM se zvýšeným rizikem vzniku albuminurie, která je považována za prvotní znak diabetické

nefropatie, ačkoliv přesná mez glykémie nalačno pro jasné zvýšení tohoto rizika identifikována nebyla. V korejské průřezové studii (n = 5 202) rozdělili jedince na základě jejich lačných glykemií do 5 skupin: < 5,0, 5,0-5,5, 5,6-6,0, 6,1-6,9 a ≥ 7,0 mmol/l. V uvedených skupinách byl výskyt albuminurie 4,1 %, 6,0 %, 7,6 %, 12,3 % a 23,4 %, což naznačuje rozdíly v riziku albuminurie i v rámci diagnostického rozmezí IFG [88].

Neuropatie

Zatímco periferní neuropatie (PN) bývala tradičně považována za pozdní komplikaci diabetu, přibývají důkazy o jejím spojení již s prediabetem. Zhruba 25-62 % jedinců s idiopatickou PN má prediabetes a 11-25 % jedinců s prediabetem trpí PN, 13-21 % neuropatickými bolestmi [89]. Jako u některých výše zmíněných komplikací i v případě PN existují důkazy o její vzestupné prevalenci od normoglykemiků přes jedince s IFG, IGT až k diabetikům [90]. Ve studii MONICA/KORA zahrnující 195 diabetiků a 198 kontrol, rozdělených dle výsledků OGTT, byla PN odhalena u 28 % diabetiků, 13 % jedinců s IGT, 11,3 % s IFG (ADA kritéria) a 7,4 % normoglykemiků. Přítomnost neuropatických bolestí byla ve stejných skupinách 13,3 %, 8,7 %, 4,2 % a 1,2 % [91]. Z kvalitativního hlediska je PN u prediabetiků mírnější, spojená zejména se senzitivním deficitem a minimálním poškozením motorických funkcí [89]. U diabetiků jsou ztráta plantární citlivosti a mechanický stres považovány za rozhodující faktory při vzniku kožních defektů typických pro své obtížné a dlouhé hojení, mnohdy spojených se vznikem vážných vředových komplikací (diabetická noha). U prediabetiků byl nalezen poškozený vzorec vadné distribuce plantárního tlaku podobný tomu u diabetiků [92].

1.4.4.2 Onkologická onemocnění

Prediabetes je rovněž spojený se zvýšeným rizikem onkologických onemocnění. Prediabetici mají oproti normoglykemickým jedincům přibližně o 15 % zvýšenou pravděpodobnost, že onemocní karcinomem (diabetici zhruba o 20-25 %), a přibližně o 13 % vyšší mortalitu v důsledku nádorových onemocnění [93, 94]. Prediabetes a onkologická onemocnění mají mnoho společných aspektů a jsou spojeny jak biologicky, tak epidemiologicky. Pro obě jednotky je typická obvykle dlouhá patogeneze od prvotních patofyziologických změn a řada společných rizikových faktorů, jako je věk, výživa, kouření nebo obezita. Zvýšení rizika onkologických onemocnění u poruch metabolismu glukózy je dáno kombinací několika patofyziologických mechanismů, např. nárůstem oxidačního stresu, mitózu stimulujícím efektem hyperinzulinémie, změnami

v hladinách insulin-like growth faktoru 1, chronickým subklinickým zánětem, odchylkami v pohlavních hormonech (zvláště estrogeneru) a adipokinech [95].

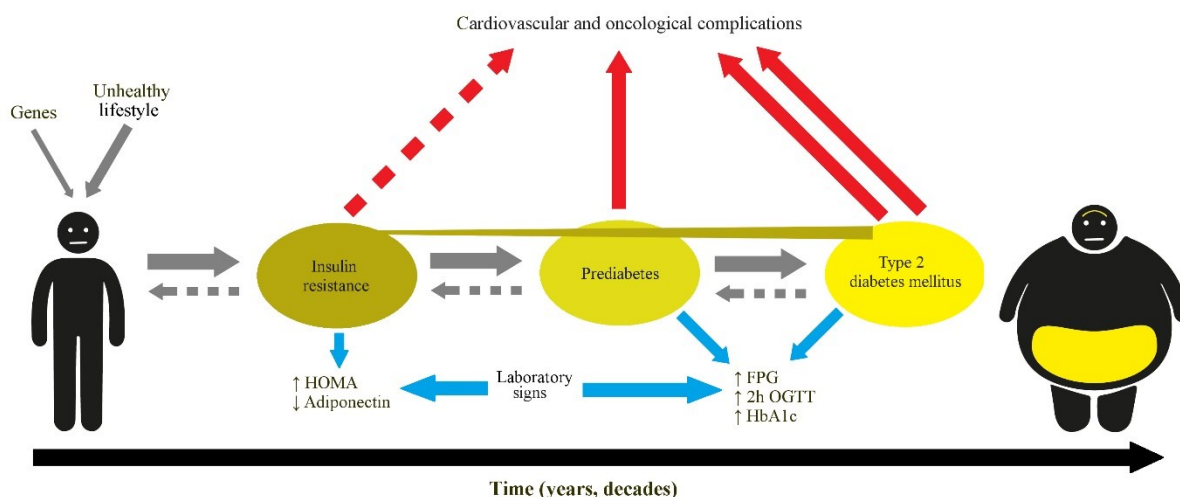
Epidemiologicky byl vliv prediabetu prokázán na zvýšení rizika nádorového bujení u tkáně prsu, pankreatu, kolorekta, jater, endometria a žaludku [95]. U karcinomu prsu zvyšuje přítomnost prediabetu šanci na jeho vznik zhruba dvojnásobně, jak dokládají studie případů a kontrol Crispo a kol. (OR 1,94, 95% KI 1,32-2,87) nebo Salinas-Martínez s kol. (OR 2,08, 95% KI 1,10–3,96) [96, 97]. V případě karcinomu pankreatu bylo meta-analýzou pěti studií (n = 576) zjištěno lineární zvýšení rizika tohoto onemocnění o 13 % (RR 1,13, 95 % KI 1,08-1,019) při navýšení lačné glykémie o každý 1 mmol/l [98]. Rozsáhlá meta-analýza prospektivních studií (n = 4 462 151) prokázala významnou lineární závislost mezi hodnotou lačné glykémie a rizikem vzniku kolorektálního karcinomu. Každých 1,11 mmol/l lačné glykémie představuje zvýšení rizika kolorektálního karcinomu o 1,5 % (RR 1,015, 95 % KI 1,012-1,019) [99]. Meta-analýza Xu a kol. (n = 1 384 594) kvantifikovala vazbu mezi prediabetem a karcinomem jater (hazard ratio 1,21, 95 % KI 1,13-1,30) [100]. Množství dostupných dat o vztahu prediabetu a onkologických onemocnění je vzhledem k rozmanitosti a rozsahu problematiky těchto onemocnění v porovnání s výše uvedenými (kardiovaskulárními) konsekvencemi prediabetu relativně malé a vyžaduje další výzkum, který by mohl přinést cenné informace.

1.4.5 Detekce poruch metabolismu glukózy

Pro včasné odhalení poruch metabolismu glukózy je nanejvýš důležité provádět pravidelné preventivní prohlídky se zaměřením nejen na biochemické stanovení hladiny glykémie nalačno, ale i na celkové zhodnocení rizik vycházejících mimo jiné z antropometrických parametrů (zvláště OP) a anamnézy pacienta. Otázkou dalšího výzkumu je vyhodnocení efektivity analýzy HbA1c v primární prevenci. Stejně tak stanovení IR pomocí nepřímých metod (HOMA-IR) by mohlo být v raném záchytu poruch metabolismu glukózy efektivní. Rovněž detekce adipokinů by mohla přinést přínos v odhalování rizikových jedinců. V tomto smyslu se jeví jako slibný biomarker adiponectin, jehož pokles hraje důležitou roli v rozvoji IR, T2DM a MetS. Navíc sérové hodnoty tohoto hormonu tukové tkáně nejsou závislé na aktuálním lačnění [22]. Analytické studie prokázaly schopnost homeostatických indexů a adiponectinu predikovat začátek poruch metabolismu glukózy [101]. Vzhledem ke komplexní a provázané patogenezi poruch glukózového metabolismu a komponent MetS by analýza IR a adipokinů mohla

přispívát k časnému záchytu osob v budoucnu zvýšeně ohrožených kardiometabolickými onemocněními. Cílenou prevencí by pak mohl být jejich vznik účinně zvrácen. Obr. 3 zobrazuje vývoj poruch metabolismu glukózy v čase se zaměřením na biomarkery jednotlivých fází.

Obrázek 3. Základní shrnutí vývoje poruch metabolismu glukózy a jejich biomarkery (popis v angličtině) [102]



FPG – glykémie nalačno

1.4.6 Prevence

Rozvoj a progresse poruch metabolismu glukózy trvá desetiletí, což poskytuje dostatek času k diagnostice a zavedení adekvátních opatření. Implementace zásad zdravého životního stylu (pravidelná fyzická aktivita, vyvážená strava atd.) má v opatřeních zaměřených na zastavení či zpomalení progresse nejen prediabetu, ale všech metabolických onemocnění zásadní postavení. Nicméně dosažení praktické realizace těchto zásad v obecné populaci a zejména u osob v riziku je velmi obtížné. Značný význam v tomto směru má systematická výchova ke zdravému životnímu stylu již od dětského věku. Preventivní opatření mohou být rozdělena na celopolulační a individualizovaná. Individualizovaná opatření se opírají o správný výběr takových jedinců nebo skupin jedinců, u nichž lze při vhodně, obvykle na základě predikovaného rizika, nastavených opatřeních očekávat největší benefit. Zlepšování přístupu k programům zaměřeným na úpravu životního stylu a vzdělávání poskytovatelů zdravotní péče o prevenci a léčbě založené na důkazech zlepšuje výsledky v prevenci poruch glukózového metabolismu jak

na straně pacientů, tak na straně zdravotníků [103]. Pro zpomalení progresu prediabetu a zlepšení prognózy je v řadě zemí doporučováno podávání nižších dávek metforminu. Základem efektivní prevence a léčby poruch metabolismu glukózy je fungující síť praktických lékařů úzce spolupracujících s diabetology a dalšími specialisty [104].

2 Analytická část

2.1 Východiska a cíle

Současný systém preventivních prohlídek realizovaný v rámci primární péče a jasně definovaný zákonem je zacílen na širokou škálu všeobecně uznávaných rizikových faktorů kardiometabolických onemocnění [105]. Jejich včasné odhalování při řádném dodržování preventivních prohlídek umožňuje provádění cílených intervencí, ať už v podobě úpravy životního stylu či farmakologických opatření, jež vedou ke snížení výskytu komplikací zkracujících život či snižujících jeho kvalitu. Snaha o přesnou a co nejčasnější identifikaci rizikových jedinců pro různá onemocnění je v prevenci civilizačních onemocnění stěžejní. Z uvedené patofyziologie vyplývá, že IR časově předchází vzniku biochemických odchylek, na jejichž odhalování jsou preventivní prohlídky zaměřeny. Proto by zařazení detekce IR do rutinní praxe mohlo vést k odhalování jedinců s velmi časnými metabolickými změnami, kteří z pohledu aktuálně nastavené náplně biochemických analýz v rámci preventivních prohlídek nejsou označováni za rizikové. Identifikace takových jedinců by pak otvírala prostor k individualizovanému působení na úpravu životního stylu vedoucímu k efektivnějšímu oddálení vzniku onemocnění a jejich komplikací. Uvedené nepřímé metody detekce IR však pro svoji nutnost analýzy pacientovy lačné inzulinémie zůstávají při současných cenách a finančních možnostech primární zdravotní péči nedostupné.

Cílem práce bylo proto prozkoumat možnosti stanovení úrovně rozvoje IR v běžné klinické praxi pomocí rutinně vyšetřovaných parametrů a tedy současně identifikovat ty parametry, které jsou s rozvojem IR nejvíce spjaty.

Konkrétně pak v analytické části A bylo záměrem zhodnotit vztah mezi všemi rutinně stanovovanými parametry, vč. některých prediktivních modelů, a homeostatickými indexy HOMA-IR a HOMA- β s ohledem na přítomnost MetS.

Analytická část B byla zaměřena na prediktivní model VAI. Cílem bylo zhodnotit vztah VAI jednak k indexu HOMA-IR a jednak k samotnému MetS spolu se stanovením hraničních hodnot VAI, jež by odpovídaly určitým hodnotám HOMA-IR a jež by signalizovaly stupně rozvoje metabolické dysfunkce dle počtu přítomných komponent MetS.

2.2 Analytická část A – Vztah mezi rutinně stanovovanými markery a homeostatickými indexy

2.2.1 Metodika

2.2.1.1 Soubor

Studovaný soubor se skládal ze dvou skupin jedinců lišících se přítomností MetS, definovaného dle kritérií IDF z roku 2005 (kapitola 1.2.2) [8]. Jedinci ze skupiny s MetS (MetS skupina) byli rekrutováni od března 2017 do září 2018 ve dvou ordinacích všeobecných praktických lékařů v Pardubickém kraji. MetS skupina čítala 188 osob (115 žen a 73 mužů) s průměrným věkem 56 let. U těchto osob byly provedeny níže uvedené laboratorní rozborů a ve stejný den proběhlo měření antropometrických parametrů (výška, váha, obvod pasu) a TK (průměr ze tří měření provedených dle doporučení České společnosti pro hypertenzi) [106]. Ze získaných údajů byly následně u každé osoby vypočítány AIP, BMI, homeostatické indexy HOMA-IR a HOMA- β a VAI.

K MetS skupině byla mačováním na základě věku a pohlaví vytvořena kontrolní skupina 188 jedinců bez MetS. Tito jedinci byli vybráni z databáze záznamů 687 prvních návštěv pacientů v metabolické ambulanci III. interní kliniky Fakultní nemocnice Olomouc. Sběr dat do výchozí databáze pro sestavení kontrolní skupiny probíhal za standardních podmínek shodných s výše uvedeným postupem u MetS skupiny v období března 2010 do listopadu 2018. Žádný z jedinců v obou skupinách nebyl léčen perorálními antidiabetiky ani inzulinem. Všichni jedinci podepsali po edukaci informovaný souhlas s účastí na projektu.

2.2.1.2 Laboratorní analýza

Všechny laboratoře, v nichž probíhaly analýzy v rámci této práce, jsou akreditovány podle normy ČSN EN ISO 15189:2013. V MetS skupině byly odběry žilní krve prováděny vždy ráno po 12 hodinovém lačnění v jednom odběrovém místě akreditované laboratoře MeDiLa spol. s r.o. Zde byly při zachování standardních podmínek vyšetřovány následující biochemické parametry: glukóza, celkový cholesterol (TC), LDL, HDL, TAG, kyselina močová (KM), ALT a AST. Uvedené parametry byly stanovovány na analyzátoru Architect C16000i (výrobce Abbott Laboratories, Illinois, USA) metodou

absorpční fotometrie s využitím čerstvého séra v den krevního odběru. Za účelem stanovení sérové koncentrace inzulínu docházelo k hlubokému zamražení séra maximálně do 2 hodin po odběru krve. Sérum bylo skladováno při teplotě $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vlastní analýza koncentrace inzulínu byla prováděna vždy do 7 dnů od odběru krve na Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice v Hradci Králové na přístroji Architect i1000SR (výrobce Abbott Laboratories, Illinois, USA) metodou chemiluminiscenční mikročasticové imunoanalýzy. V kontrolní skupině byly rovněž při zachování standardních podmínek provedeny stejné rozборы, a to na Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice Olomouc s využitím přístroje Cobas 8000 analyzer (výrobce Roche, Mannheim, Německo) enzymatickými metodami. Sérová koncentrace inzulínu byla stanovována pomocí komerčně dostupných setů využívajících specifických protilátek (výrobce Immunotech, Marseille, Francie) metodou imunoradiometrické analýzy.

2.2.1.3 Statistická analýza

Statistické zpracování bylo provedeno s využitím počítačového prostředí R (*R foundation for statistical computing*, Austria; <http://www.r-project.org/>). Všechny zkoumané numerické proměnné byly charakterizovány popisnou statistikou. Mann–Whitneyův test byl použit pro stanovení statistické významnosti rozdílů proměnných mezi skupinami, Shapirův-Wilkův test pro určení rozložení dat. Hodnoty zkoumaných parametrů vykazovaly normální nebo téměř normální rozložení. Korelace vybraných proměnných byly kvantifikovány pomocí Pearsonova korelačního koeficientu (r) s uvedením hladiny významnosti (p). Podle absolutních hodnot korelačních koeficientů jsou korelace v textu označovány jako velmi slabé ($r = 0,0-0,19$), slabé ($r = 0,2-0,39$), středně silné ($r = 0,4-0,59$), silné ($r = 0,6-0,79$) a velmi silné ($r = 0,8-1,0$) [107]. Vícerozměrnou lineární regresí byly zkoumány vztahy vyšetřovaných parametrů, včetně VAI a AIP, jakožto regresorů závisle proměnných HOMA-IR a HOMA- β . Výsledky regresní analýzy jsou prezentovány v podobě lineárních koeficientů (β). Hladina významnosti byla stanovena na 5 % (P hodnoty nižší než 0,05 značí statistickou významnost). Extrémní hodnoty glykemií a inzulínemií byly odhaleny a vyloučeny metodou vnitřních a vnějších hradeb. Pro výpočet indexů byly využity vzorce z kapitol 1.3.3.2 a 1.3.3.3.

2.2.2 Výsledky

2.2.2.1 Charakteristika studované populace

Sledované metabolické a klinické charakteristiky jsou vyjádřeny ve formě průměru všech hodnot s uvedením dolní a horní hranice 95 % KI (tab. 2). Je zřejmé, že většina parametrů určujících MetS byla v MetS skupině hraniční nebo abnormální. Průměrné hodnoty OP (105,7 cm u žen a 112,9 cm u mužů) se nacházely v pásmu obezity (dle IDF kritérií). Jednalo se o jedince s centrálním (viscerálním) typem obezity. Z dalších diagnostických kritérií MetS byl častý výskyt glykémie $\geq 5,6$ mmol/l, konkrétně u 49,6 % žen a 56,2 % mužů. Glykémii ≥ 7 mmol/l mělo 8,7 % žen a 9,6 % mužů. Z tab. 2 vyplývá, že průměrné hodnoty systolického TK byly mírně nad diagnostickou hranicí MetS, zatímco průměrné hodnoty diastolického TK byly pod touto hranicí. Z průměrných hodnot lipidových parametrů obsažených v definici MetS byla abnormální pouze hodnota TAG u mužů (1,81 mmol/l). Je však třeba zmínit, že v MetS skupině byla rozšířená dlouhodobá antihypertenzní a hypolipidemická léčba (statiny i fibráty). V kontrolní skupině byly všechny parametry MetS normální s výjimkou OP u žen (80,2 cm). Všechny testované parametry se statisticky významně lišily mezi skupinami s výjimkou TC a LDL (tab. 2).

Tabulka 2. Základní charakteristiky studované populace

Charakteristiky	MetS skupina	p-hodnota	Kontrolní skupina
	Průměrná hodnota (95 % KI průměrné hodnoty)		Průměrná hodnota (95 % KI průměrné hodnoty)
N (ženy, muži)	188 (115, 73)	-	188 (115, 73)
Věk (roky)	56,26 (54,24; 58,28)	0,269	54,72 (52,90; 56,55)
OP (cm)	108,47 (106,27; 110,67)	<0,001	85,13 (83,66; 86,59)
BMI (kg/m²)	30,69 (30,00; 31,38)	<0,001	25,31 (24,83; 25,79)
Glukóza (mmol/l)	5,86 (5,70; 6,03)	<0,001	4,99 (4,90; 5,07)
TC (mmol/l)	5,41 (5,25; 5,58)	0,677	5,37 (5,26; 5,49)
HDL (mmol/l)	1,29 (1,25; 1,34)	<0,001	1,56 (1,51; 1,62)
LDL (mmol/l)	3,36 (3,21; 3,50)	0,168	3,23 (3,11; 3,34)
TAG (mmol/l)	1,51 (1,40; 1,63)	0,007	1,32 (1,24; 1,41)
KM (μmol/l)	340,87 (329,87; 351,87)	<0,001	281,56 (272,89; 290,24)
ALT (μkat/l)	0,57 (0,54; 0,60)	<0,001	0,42 (0,40; 0,45)
AST (μkat/l)	0,42 (0,40; 0,44)	<0,001	0,35 (0,33; 0,37)
Inzulín (mIU/l)	12,86 (11,27; 14,46)	<0,001	7,17 (6,62; 7,73)
Systolický TK (mmHg)	141,35 (139,09; 143,60)	<0,001	126,80 (125,98; 127,62)
Diastolický TK (mmHg)	82,00 (80,59; 83,41)	<0,001	76,54 (75,65; 77,42)
HOMA-IR	2,72 (2,48; 2,98)	<0,001	1,37 (1,26; 1,49)
HOMA-β	97,48 (89,38; 106,32)	<0,001	89,82 (82,26; 98,08)
VAI	2,19 (2,00; 2,40)	<0,001	1,40 (1,28; 1,52)
AIP	0,08 (0,04; 0,12)	<0,001	-0,06 (-0,10; -0,02)

2.2.2.2 Korelační analýza

V MetS skupině byly nejvyšší hodnoty korelačních koeficientů zaznamenány mezi OP a markery IR, a to konkrétně korelace OP s HOMA-IR ($r = 0,57$), HOMA- β ($r = 0,39$), respektive se samotnou inzulinémií ($r = 0,56$), jak ukazuje tab. 3 a obr. 4. OP však koreloval jen velmi slabě se samotnou glykémií ($r = 0,19$). Podobné korelace jako u OP, jen s celkově nižšími hodnotami korelačních koeficientů, byly zjištěny i pro BMI. Homeostatické indexy i inzulinémie korelovaly významně rovněž s jaterními

transaminázami, konkrétně nejsilněji v případech vztahů ALT s inzulinémií ($r = 0,44$) a ALT s HOMA-IR ($r = 0,41$). Statisticky významně korelovaly i hodnoty systolického, respektive diastolického TK s indexem HOMA-IR ($r = 0,37$, respektive $r = 0,34$), samotnou inzulinémií ($r = 0,32$, respektive $r = 0,31$) a glykémií ($r = 0,33$, respektive $r = 0,22$). Mezi parametry přímo nesouvisejícími s IR byla zaznamenána statisticky vysoce významná ($p < 0,001$) korelace mezi OP, respektive BMI a hodnotami systolického ($r = 0,42$, respektive $r = 0,31$) i diastolického TK ($r = 0,45$, respektive $r = 0,36$) a HDL ($r = -0,34$, respektive, $r = -0,32$). Korelace VAI a AIP s parametry vstupujícími do jejich výpočtů byly dle očekávání velmi silné a statisticky významné. Z parametrů, které nevstupují do stanovení VAI a AIP, byly korelace nejsilnější u hodnot TK a KM.

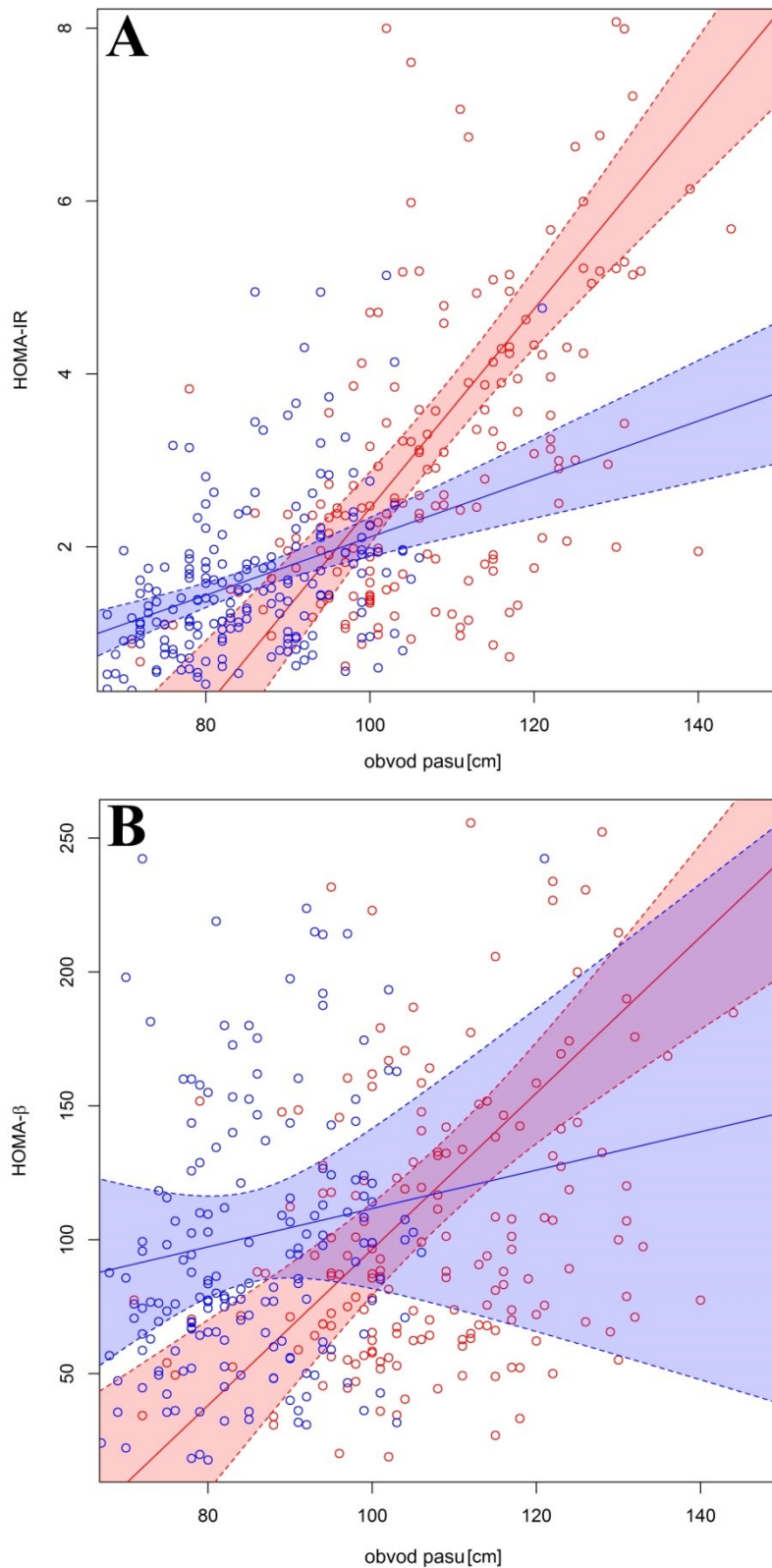
V kontrolní skupině byly asociace antropometrických parametrů s homeostatickými indexy obecně slabší než v MetS skupině bez výraznějšího rozdílu mezi asociacemi OP a BMI (tab. 3). Byly zaznamenány středně silné korelace mezi oběma homeostatickými indexy, inzulinémií a ALT i AST s nejvyšším zaznamenaným korelačním koeficientem mezi HOMA-IR a ALT ($r = 0,57$). Na obr. 5 a 6 vyobrazené asociace homeostatických indexů byly podobné vždy pro obě vyšetřované transaminázy v dané skupině (MetS vs. kontroly), ale mezi skupinami byly zjevné rozdíly. Korelace byly obecně silnější a významnější v případě HOMA-IR. Za zmínku stojí rovněž vazba KM jak s inzulinémií ($r = 0,46$) tak s HOMA-IR ($r = 0,44$).

Tabulka 3. Pearsonovy korelační koeficienty (r) mezi zkoumanými proměnnými v MetS skupině/kontrolní skupině s uvedením statistické významnosti (p)

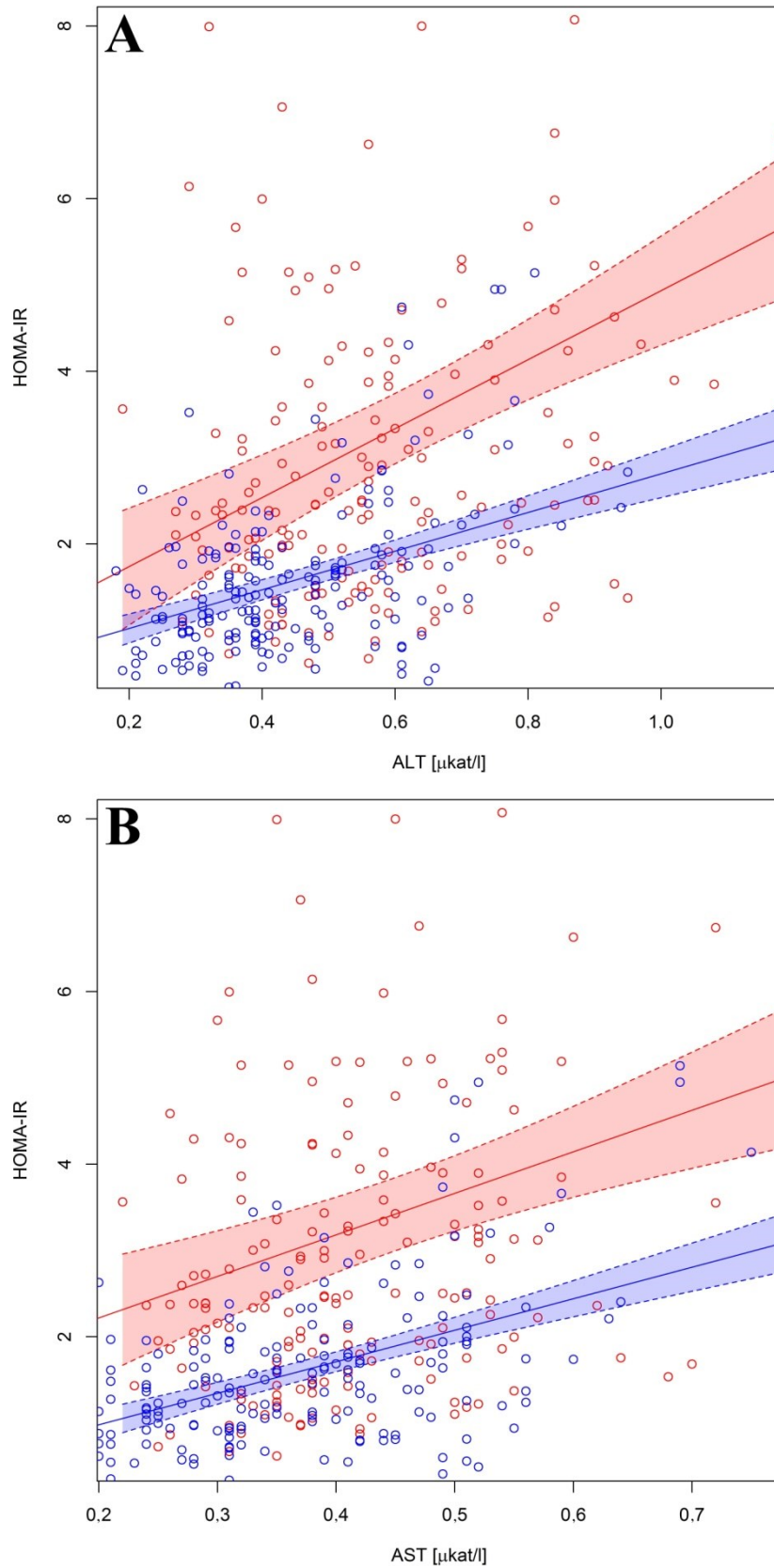
Proměnné	Glukóza	Inzulín	HOMA-IR	HOMA-β	VAI	AIP
OP	0,19* /0,22*	0,56** /0,35**	0,57** /0,36**	0,39** /0,06	0,22* /0,26**	0,30** /0,4**
BMI	0,10 /0,18*	0,43** /0,37**	0,42** /0,37**	0,33** /0,07	0,16* /0,16*	0,23* /0,29**
TC	-0,05 /0,01*	0,08 /0,24**	0,08 /0,26**	0,06 /0,05	0,21* /0,21*	0,16* /0,19*
HDL	-0,02 /-0,05	-0,17* /-0,17*	-0,15* /-0,15*	-0,22* /0,02	-0,42** /-0,47**	-0,64** /-0,69**
LDL	-0,02 /0,16*	0,17* /0,18*	0,17* /0,20*	0,13 /0,01	0,28** /0,17*	0,29** /0,20*
TAG	0,06 /-0,01	0,19* /0,25**	0,19* /0,21*	0,14 /0,13	0,92** /0,94**	0,79** /0,82**
KM	0,01 /0,14	0,20* /0,46**	0,18* /0,44**	0,17* /0,19*	0,30** /0,16*	0,41** /0,31**
ALT	0,03 /0,22*	0,44* /0,56**	0,41** /0,57**	0,36** /0,19*	0,22* /0,17*	0,30** /0,27**
AST	0,10 /0,21*	0,31 /0,55**	0,31** /0,56**	0,21* /0,18*	0,17* /0,16*	0,24* /0,27**
Systolický TK	0,33** /0,05	0,32** /0,18*	0,37** /0,17*	0,12 /0,10	0,32** /0,06	0,32** /0,10
Diastolický TK	0,22* /0,02	0,31** /0,22*	0,34** /0,2*	0,16* /0,18*	0,29** /0,03	0,33** /0,09
VAI	0,08 /-0,01	0,24** /0,26**	0,24** /0,21*	0,20* /0,12	-	0,87** /0,86**
AIP	0,09 /0,05	0,27** /0,26**	0,27** /0,26*	0,25** /0,06	0,87** /0,86**	-

*p < 0,05; **p < 0,001

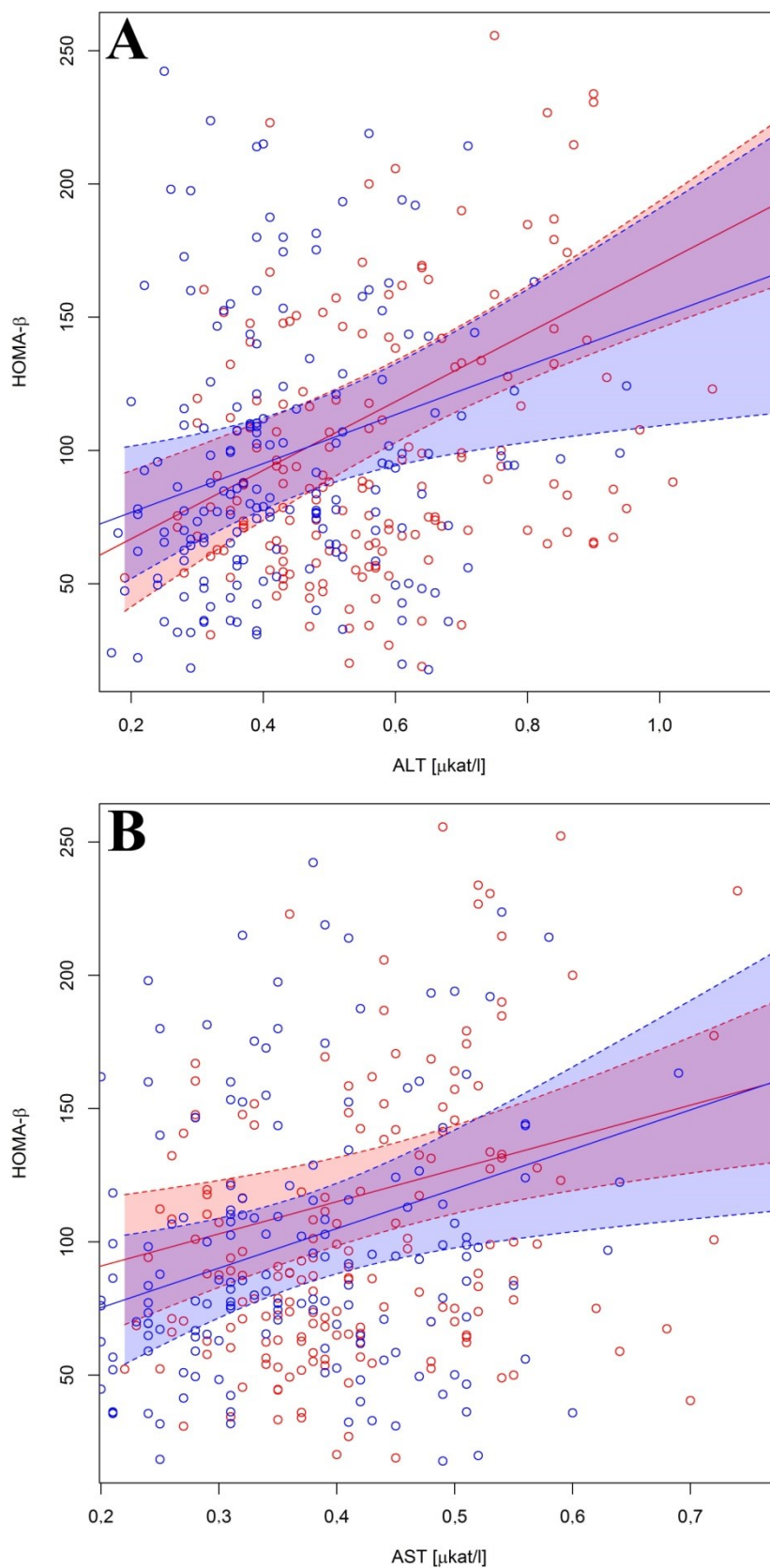
Obrázek 4. Bodové diagramy zobrazující korelaci OP s HOMA-IR (A) a HOMA-β (B) jak v MetS skupině (červeně), tak v kontrolní skupině (modře) s 95 % konfidenčními pásy vždy pro medián proměnné na ose y při dané hodnotě proměnné na ose x. Srovnání obou skupin naznačuje, že korelace byly silnější u jedinců s MetS. Asociace OP s HOMA-β u kontrol (B) byla mezi zbývajícími nejméně významná.



Obrázek 5. Bodové diagramy zobrazující korelace HOMA-IR s ALT (A) a AST (B) jak v MetS skupině (červeně), tak v kontrolní skupině (modře) s 95 % konfidenčními pásy vždy pro medián proměnné na ose y při dané hodnotě proměnné na ose x.



Obrázek 6. Bodové diagramy zobrazující korelace HOMA- β s ALT (A) a AST (B) jak v MetS skupině (červeně), tak v kontrolní skupině (modře) s 95 % konfidenčními pásy vždy pro medián proměnné na ose y při dané hodnotě proměnné na ose x.



2.2.2.3 Regresní analýza

Zhodnocení vlivu jednotlivých prediktorů HOMA je vyjádřeno pomocí modelu vícerozměrné lineární regrese, která prostřednictvím lineárních koeficientů (β) ukazuje důsledek jednotkové změny těchto prediktorů na oba zkoumané homeostatické indexy (tab. 4). V případě HOMA-IR bylo dosaženo statisticky významných výsledků pro jeho vztah s OP, ALT a systolickým TK. Rovněž pro index HOMA- β se jako statisticky významný prediktor ukázal OP a ALT a na rozdíl od indexu HOMA-IR byl statisticky významný i výsledek pro jeho inverzní závislost na věku. Pro oba homeostatické indexy byla významným prediktorem přítomnost MetS. Vzroste-li tedy například OP o jednotku, vzroste HOMA-IR průměrně o 0,1 ($p < 0,001$) a HOMA- β o 1,97 ($p = 0,032$). Stoupne-li ALT o jednotku, HOMA-IR se zvětší o 2,28 ($p < 0,001$) a HOMA- β o 99,49 ($p = 0,004$). S každým rokem věku klesne HOMA- β průměrně o 1,31 ($p = 0,004$).

Tabulka 4. Efekt jednotkové změny nezávisle proměnných na závisle proměnné HOMA-IR a HOMA- β

Nezávisle proměnné	Lineární koeficient (β)		Standardní odchylka		t-hodnota		p-hodnota	
	HOMA -IR	HOMA - β	HOMA -IR	HOMA - β	HOMA -IR	HOMA - β	HOMA -IR	HOMA - β
<i>Intercept</i>	-10,44	-147,1	1,34	81,11	-7,81	-1,81	<0,001	0,071
MetS+	0,73	-43,92	0,28	17,26	2,58	-2,55	0,010	0,011
Věk	-0,02	-1,31	0,01	0,45	-1,47	-2,9	0,139	0,004
OP	0,10	1,97	0,02	0,91	6,34	2,16	<0,001	0,032
BMI	-0,06	-0,04	0,04	2,47	-1,45	-0,02	0,147	0,990
TC	-0,21	5,88	0,25	15,05	-0,84	0,39	0,402	0,696
HDL	-1,05	31,78	0,58	35,28	-1,82	0,90	0,070	0,368
LDL	0,38	-4,73	0,26	15,51	1,50	-0,31	0,135	0,761
TAG	-0,15	-14,17	0,33	19,81	-0,45	-0,72	0,651	0,475
KM	-0,01	0,10	0,01	0,10	-1,18	0,99	0,239	0,321
ALT	2,28	99,49	0,57	34,54	4,02	2,88	<0,001	0,004
AST	0,12	-46,93	0,91	55,42	0,14	-0,85	0,888	0,398
Systolický TK	0,04	-0,31	0,01	0,64	3,69	-0,49	<0,001	0,628
Diastolický TK	-0,01	0,72	0,02	0,96	-0,87	0,75	0,385	0,452
VAI	0,10	11,98	0,23	13,88	0,45	0,86	0,656	0,389
AIP	0,79	27,74	0,96	58,18	0,83	0,48	0,410	0,634

2.2.3 Diskuze

Dosažené výsledky korelační i regresní analýzy demonstrují silný vztah OP a markerů IR. Stejného výsledku regresní analýzy však nebylo dosaženo v případě BMI. Schopnost OP predikovat IR může být užitečnou skutečností zejména z pohledu lékaře primární zdravotní péče, vezmeme-li v úvahu naprostou nenáročnost jeho měření. Naše výsledky jsou ve shodě se závěrem průřezové studie Huang a kol., která na souboru 144 jedinců s T2DM pomocí regresní analýzy vyhodnotila OP na rozdíl od BMI jako

statisticky významný prediktor HOMA-IR [108]. Z dosažených výsledků vyplývá, že silnější a statisticky významnější korelace OP s homeostatickými indexy i samotnou inzulinémií jsou u jedinců s přítomným MetS než v případě jeho absence (tab. 3, obr. 4).

Jednotné referenční meze pro HOMA-IR nejsou definovány. Z práce Tang a kol. vyplývá, že hraniční hodnoty HOMA-IR vykazují rozdíly v závislosti na geografické oblasti a konkrétní studované populaci. U různých evropských národů je pro odlišení rozvinuté IR uváděno rozpětí mezních hodnot HOMA-IR 2,0-3,8 [109]. Námi dosažený průměrný výsledek HOMA-IR 2,72 v MetS skupině se statisticky významně lišil od průměrné hodnoty HOMA-IR 1,37 zjištěný v kontrolní skupině. Ying a kol. na skupině 3636 mužů demonstrovali fakt, že s počtem splněných komponent MetS roste hodnota indexu HOMA-IR. Pro muže splňující 3 a více komponent MetS uvedl hodnotu HOMA-IR 2,64 [110]. V případě mužů s MetS v předkládané práci byla průměrná výše indexu HOMA-IR 2,98.

Průřezová studie Garg a kol. na 50 jedincích s MetS (IDF kritéria jako v této práci) a 24 zdravých kontrolách prokázala nižší hodnotu HOMA- β u MetS oproti kontrolám (66,80 vs. 144,27) [111]. Průměrná hodnota HOMA- β v naší studované populaci byla 97,48 u jedinců s a 89,82 u jedinců bez MetS. Jinými slovy v naší populaci byla sekrece inzulínu méně alterovaná u jedinců s MetS. Tomu odpovídá i vyšší průměrná inzulinémie 12,9 mU/l v MetS skupině oproti 7,17 mU/l ve skupině kontrol. Mexická studie u 190 jedinců splňujících kritéria MetS (NCEP ATP III kritéria) zaznamenala průměrnou hodnotu HOMA- β 115,2 spolu se zhoršující se funkcí β -buněk při rostoucím počtu přítomných komponent MetS. Jedinci s MetS měli průměrnou inzulinémií 11,9 mU/l [112]. Významným pozitivním prediktorem HOMA- β v našem souboru pacientů byly OP a ALT. Jednalo se tedy pravděpodobně o jedince s perzistující funkční rezervou pankreatu, u kterých zmnožení inzulin-dependentní viscerální tukové tkáně indukovalo zvýšenou produkci inzulínu. Inverzní asociace HOMA- β s věkem potvrzuje nepřekvapivý pokles endokrinní funkce pankreatu během života [113].

V procesu patogeneze IR hrají důležitou roli játra a jejich dysfunkce spojená s neadekvátním účinkem inzulínu na jaterní tkáň, kdy postprandiální zvýšení inzulinémie nevede k potlačení glukoneogeneze a k ukládání glukózy v podobě jaterního glykogenu. Odchytky v markerech jaterních funkcí, zvláště ALT, mohou signalizovat přítomnost T2DM v různých populacích [114]. Na souboru 1 309 zdravých jedinců, jejichž IR byla kvantifikována clampovou technikou, bylo zjištěno, že zvýšená ALT je biomarkerem IR spolu se současně zvýšenou inzulinovou sekrecí a sníženou jaterní clearance inzulínu

[115]. Tomu odpovídá náš nález pozitivní vazby ALT a HOMA-IR i ALT a HOMA- β . Studie Simental-Mendia a kol. u 1 732 dospělých ve věku 18-23 let s normální hmotností pomocí logistické regrese odhalila, že zvýšení hladiny ALT, ale nikoliv AST bylo významně spojeno s rozvinutou IR [116]. Stejně zjištění vyplývá i z regresního modelu v předkládané práci.

AIP je asociován s obezitou i zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Pearsonova korelační analýza 5 351 mužů středního věku žijících v jihovýchodní Číně ukázala pozitivní korelaci AIP s OP ($r = 0,37$, $p < 0,001$) [117]. Ve studii Li a kol. bylo 2 523 jedinců s T2DM neléčených hypolipidemiky rozděleno do tercilů dle hodnoty AIP. HOMA-IR vykazoval signifikantní nárůst mezi tercily. Vícerozměrná logistická regrese prokázala, že OP, HOMA-IR, lačná glykémie, systolický TK a KM jsou nezávislé prediktory AIP [118]. V rámci naší práce bylo zaznamenáno několik spíše slabších, avšak statisticky vysoce významných korelací AIP (tab. 3). Regresní analýzou ale nebyla prokázána schopnost AIP predikovat HOMA-IR (tab. 4).

Průřezová studie čítající 1 834 dospělých Číňanů s normálním OP hodnotila korelaci mezi VAI a HOMA-IR. VAI se postupně zvyšoval mezi kvartily HOMA-IR a korelační analýza prokázala jejich pozitivní vazbu. Logistická regrese dokonce potvrdila roli zvýšeného VAI jakožto hlavního rizikového faktoru pro zvýšení HOMA-IR u obou pohlaví [119]. Regresní analýzou provedenou v prezentované práci významná závislost HOMA-IR na VAI potvrzena nebyla, pouze statisticky vysoce významné korelace VAI s LDL, KM a TK u jedinců s MetS (tab. 3).

Tato práce má své limity. Mezi ně patří skutečnost, že vycházela z jednorázových laboratorních měření, čímž mohlo dojít ke zkreslení vlivem přirozené intraindividuální variability vyšetřovaných parametrů, dobře známé například u lačné glykémie [120]. Další limitací je rozšíření dlouhodobé antihypertenzní a hypolipidemické léčby zejména v MetS skupině s jejím možným ovlivněním hodnot sérových lipidů a hodnot TK (detailněji v kapitole 2.3.3).

2.2.4 Shrnutí výsledků

Korelační i regresní analýza prokázala významnou asociaci některých rutinně vyšetřovaných parametrů a homeostatických indexů. Vedle systolického TK byly významným prediktorem HOMA-IR i ALT a OP, u něhož bylo v regresní analýze dosaženo nejvyšší statistické významnosti. Vazba OP k HOMA-IR je silnější v přítomnosti

MetS, jak naznačilo srovnání výsledků korelační analýzy mezi oběma studovanými skupinami. Proto cílené zhodnocení těchto běžných a snadno dostupných parametrů může složit k odhadu stupně rozvoje IR bez nutnosti nákladnější analýzy hladiny inzulínu v krvi. Pozitivními prediktory HOMA- β byly OP a ALT, inverzní vztah s tímto homeostatickým indexem byl potvrzen pro věk studovaných jedinců.

2.3 Analytická část B – Vztah visceral adiposity indexu a homeostatického indexu HOMA-IR

2.3.1 Metodika

2.3.1.1 Soubor

Pro naplnění uvedených cílů byly vstupně využity stejné soubory osob jako v analytické části A. Šlo tedy jak o 188 jedinců s MetS rekrutovaných ve dvou ordinacích všeobecných praktických lékařů v Pardubickém kraji, tak o 687 ambulantních pacientů III. interní kliniky Fakultní nemocnice Olomouc. Ze záznamů všech osob, u nichž byly známy pro následnou analýzu nezbytné údaje, byla sestavena databáze zahrnující 783 osob (357 žen a 426 mužů). Průměrný věk osob v databázi byl 46 let. Antropometrická měření i odběr krve probíhaly způsobem pospaným v analytické části A. Na základě počtu komponent MetS s využitím IDF harmonizované definice z roku 2009 (kapitola 1.2.2) [7] byly všechny osoby databáze rozděleny do třech následujících skupin: Skupina A (žádná nebo jedna přítomná komponenta), Skupina B (dvě komponenty), Skupina C (alespoň tři komponenty = MetS).

2.3.1.2 Laboratorní analýza

Popsána v analytické části A, v kapitole 2.2.1.2. V této části bylo navíc pracováno s údajem o hladině ApoB, jenž byl stanovován pomocí komerčně dostupných setů Tina-Quant Apo B (výrobce Roche, Mannheim, Německo) imunoturbidimetricky.

2.3.1.3 Statistická analýza

Statistická analýza dat byla provedena s pomocí softwaru IBM SPSS Statistics, verze 22 (SPSS, Chicago, USA). Všechny zkoumané numerické proměnné byly

charakterizovány popisnou statistikou. Kruskalův-Wallisův a Dunnův test byly použity pro stanovení statistické významnosti rozdílů proměnných mezi skupinami, Shapirův-Wilkův test pro určení rozložení dat. Z důvodu dominujícího zešíkmení dat zprava byly korelace vybraných proměnných kvantifikovány Spearmanovým korelačním koeficientem. Označování síly korelací v textu dle absolutních hodnot korelačních koeficientů je shodné s analytickou částí A (popsáno v kapitole 2.2.1.3). Mezní hodnoty VAI byly zjištěny užitím maximálního součtu jejich senzitivity a specifity, přičemž jak senzitivě, tak specifitě byla přidělena stejná relativní váha. Jinými slovy bylo pro každou mezní hodnotu hledáno maximum Youdenova indexu jakožto funkce senzitivity a specifity [121]. Přesnost a prediktivní schopnost mezních hodnot byly ověřeny výpočtem plochy (*area under curve*, AUC) pod ROC (*receiver operating characteristic*) křivkou. Pro stanovení statisticky významných prediktorů indexu HOMA-IR byla uplatněna logistická regresní analýza typu „dopředné selekce“ (*stepwise forward*). Vzhledem k již zmíněné nejednotné referenční hodnotě indexu HOMA-IR signalizující rozvinutou IR bylo pracováno s minimální a maximální hodnotou identifikovanou rozsáhlými populačními studii v různých evropských národech, konkrétně hodnotami 2,0 a 3,8 (jak již bylo uvedeno v kapitole 2.2.3) [109]. Hladina významnosti byla i v této části stanovena na 5 %. Indexy HOMA-IR, AIP a VAI byly vypočítány pomocí vzorců uvedených v kapitolách 1.3.3.2 a 1.3.3.3.

2.3.2 Výsledky

2.3.2.1 Charakteristika studované populace

Průměrné hodnoty zkoumaných proměnných v jednotlivých výše definovaných skupinách jsou uvedeny v tab. 5. Je zřejmé, že hodnoty antropometrických i biochemických parametrů se zhoršovaly mezi skupinami s rostoucím počtem komponent MetS. Ve Skupině A vykazovaly zkoumané parametry normální nebo hraniční hodnoty, zatímco ve Skupině C šlo již o hodnoty jednoznačně abnormální. Všechny rozdíly proměnných mezi skupinami dosáhly statistické významnosti s výjimkou TC a LDL (tab. 5). Dle průměrů OP i BMI byla Skupina A složena s jedinců s normální hmotností, zatímco Skupina C z jedinců obézních. Ve studované populaci rostl s počtem splněných komponent MetS významně i průměrný věk. Spodní řádky tab. 5 demonstrují signifikantně se zvyšující hodnoty indexů HOMA-IR a VAI mezi skupinami. Průměrná hodnota HOMA-IR

ve Skupině A byla pod spodním a ve Skupině C nad horním limitem indexu definovaným v metodice práce (kapitola 2.3.1.3).

Tabulka 5. Základní charakteristiky studované populace

Charakteristiky	Skupina A	Skupina B	Skupina C
	Průměr ± SD (medián)	Průměr ± SD (medián)	Průměr ± SD (medián)
Počet (ženy, muži)	256 (164, 92)	301 (153, 148)	226 (109, 117)
Věk (roky)	41,4 ± 14,6 (39,0)	46,0 ± 14,5 (47,0)	52,8 ± 12,1 (54,0)
Glukóza (mmol/l)	4,78 ± 0,44 (4,80)	5,11 ± 0,66 (5,07)	5,92 ± 1,24 (5,80)
Inzulín (mIU/l)	6,53 ± 3,45 (6,00)	8,29 ± 4,40 (7,40)	15,26 ± 10,96 (13,70)
TC (mmol/l)*	5,87 ± 1,39 (5,81)	6,34 ± 1,49 (6,34)	6,67 ± 1,92 (6,33)
HDL (mmol/l)	1,78 ± 0,43 (1,71)	1,41 ± 0,37 (1,35)	1,14 ± 0,34 (1,09)
LDL (mmol/l)**	3,58 ± 1,32 (3,47)	3,87 ± 1,32 (3,78)	3,89 ± 1,60 (3,76)
TAG (mmol/l)	1,10 ± 0,38 (1,09)	2,48 ± 2,49 (1,86)	4,31 ± 4,67 (2,70)
ApoB (g/l)	1,05 ± 0,32 (1,03)	1,21 ± 0,34 (1,19)	1,31 ± 0,40 (1,26)
OP (cm)	79,2 ± 9,2 (79,0)	89,0 ± 12,0 (90,0)	106,2 ± 14,2 (104,0)
BMI (kg/m²)	23,5 ± 2,9 (23,2)	26,2 ± 3,8 (26,0)	31,2 ± 4,4 (30,6)
HOMA-IR	1,40 ± 0,77 (1,26)	1,89 ± 1,06 (1,68)	4,07 ± 3,35 (3,42)
VAI	1,04 ± 0,46 (1,01)	3,15 ± 5,02 (2,10)	7,17 ± 9,35 (4,25)
AIP	-0,23 ± 0,21 (-0,36)	0,16 ± 0,33 (-0,03)	0,47 ± 0,37 (0,23)

Statistická významnost (p) rozdílů mezi skupinami byla < 0,001, pokud není uvedeno jinak

*p (Skupina A vs. Skupina B) = 0,002, p (Skupina B vs. Skupina C) = 0,612; **p (Skupina A vs. Skupina B) = 0,029, p (Skupina B vs. Skupina C) = 1.

2.3.2.2 Hraniční body visceral adiposity index

Všechny stanovené hraniční body VAI zobrazuje tab. 6. Mezní hodnota VAI oddělující jedince s MetS (Skupina C) od ostatních (Skupina A a B) bez ohledu na pohlaví byla 2,37 se senzitivitou 0,86 a specificitou 0,78. Plocha pod ROC křivkou pro tuto hodnotu VAI byla 0,878 (95 % KI 0,853-0,903). Hraniční hodnoty VAI identifikující jedince na zvoleném spodním, respektive horním limitu HOMA-IR byla 1,89, respektive 2,37. Součet senzitivity a specificity pro tyto dva hraniční body byl podobný, ale celkově nižší než v případě hraniční hodnoty pro odlišení MetS. Totéž platí pro jejich plochy pod

ROC křivkami. Vysoké negativní prediktivní hodnoty patrné u všech uvedených mezních hodnot podporují jejich vysokou specificitu.

Tabulka 6. Hraniční hodnoty VAI maximalizující součet senzitivity a specificity pro cílové parametry - MetS a stanovené hodnoty HOMA-IR

Cílový parametr	Hodnota VAI	Senzitivita	Specificita	PPH	NPH	AUC (95% KI)
MetS	2,372	0,863	0,781	0,615	0,933	0,878 (0,853-0,903)
HOMA-IR = 2,0	1,894	0,738	0,684	0,634	0,779	0,770 (0,735-0,804)
HOMA-IR = 3,8	2,372	0,785	0,662	0,294	0,945	0,765 (0,721-0,808)

2.3.2.3 Korelační analýza

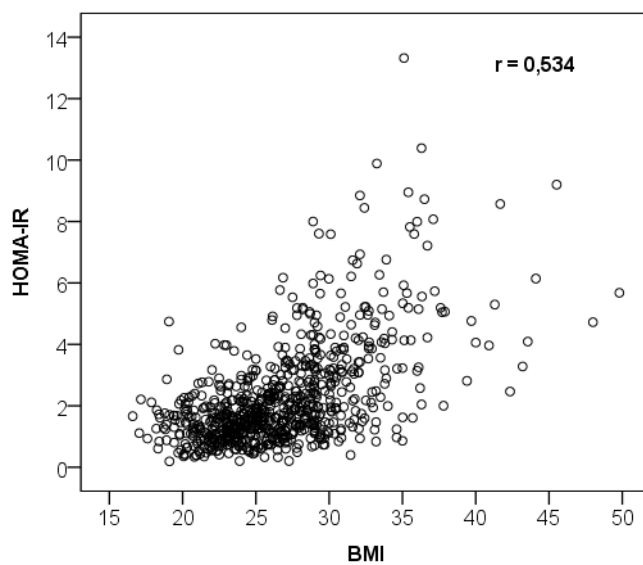
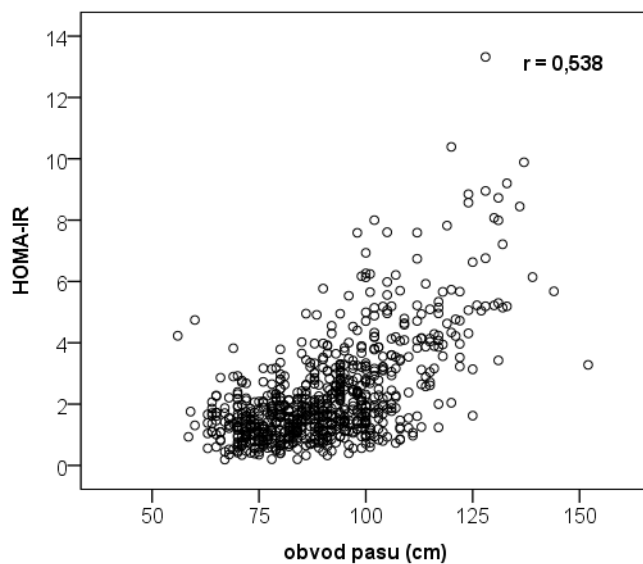
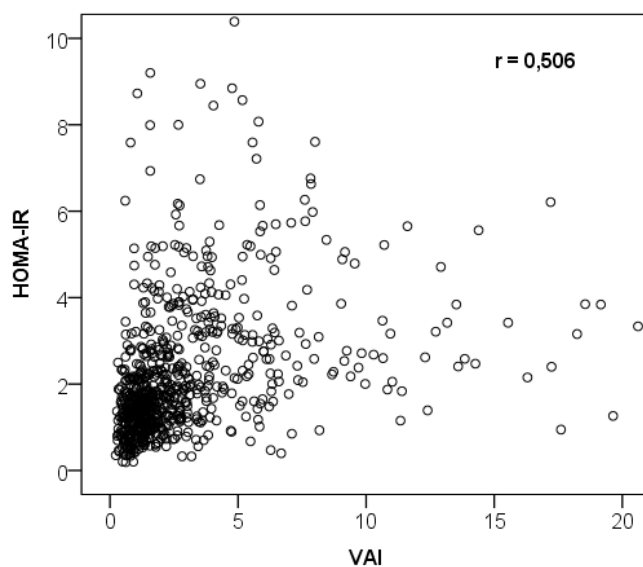
Tab. 7 uvádí korelační koeficienty mezi vyšetřovanými parametry. Vynecháme-li proměnné obsažené ve výpočtu VAI, tak nejsilnější korelace VAI byly zaznamenány s HOMA-IR ($r = 0,51$) a inzulinémií ($r = 0,49$). Korelace VAI s glykemií byla slabší ($r = 0,31$). Nejsilnější korelace hodnot glykémie byla s OP ($r = 0,48$). Rovněž nejsilnější korelace HOMA-IR byla zaregistrována s OP ($r = 0,54$), dále pak s BMI ($r = 0,53$), AIP ($r = 0,49$), TAG ($r = 0,44$) a HDL ($r = -0,43$). Všechny tyto středně silné korelace dosáhly statistické významnosti. Jinými slovy HOMA-IR byl více asociován s OP a BMI než s VAI (obr. 7). Korelace mezi žádnými jinými proměnnými v celém souboru nedosáhly střední nebo vyšší síly s výjimkou několika silných až velmi silných korelací mezi lipidovými parametry, konkrétně nejsilněji koreloval TC s LDL ($r = 0,83$) a ApoB ($r = 0,81$). Z tab. 7 patrné velmi silné korelace mezi VAI a AIP ($r = 0,98$) nejsou vzhledem k přítomnosti stejných proměnných ve výpočtu překvapivé.

Tabulka 7. Spearmanovy korelační koeficienty (r) mezi zkoumanými proměnnými s uvedením statistické významnosti (p)

Charakteristiky	VAI	Glucose	Insulin	HOMA-IR
Věk	0,171**	0,346**	0,081*	0,150**
Glukóza	0,313**	-	0,359**	0,528**
Inzulín	0,485**	0,359**	-	0,978**
TC	0,304**	0,083*	0,039	0,047
HDL	-0,730**	-0,252**	-0,410**	-0,426**
LDL	0,136**	0,065	-0,012	-0,005
TAG	0,938**	0,273**	0,430**	0,444**
ApoB	0,385**	0,134**	0,132**	0,150**
OP	0,535**	0,477**	0,487**	0,538**
BMI	0,496**	0,449**	0,490**	0,534**
VAI	-	0,313**	0,485**	0,506**
AIP	0,975**	0,300**	0,470**	0,488**

*p < 0,05; **p < 0,01

Obrázek 7. Bodové diagramy zobrazující korelace HOMA-IR s VAI, OP a BMI s uvedením hodnoty korelačních koeficientů (r)



2.3.2.4 Regresní analýza – predikce HOMA-IR

Logistickou regresí byla zkoumána prediktivní schopnost všech vyšetřovaných parametrů uvedených v tab. 5 ve vztahu k indexu HOMA-IR, jakožto jejich závisle proměnné. Touto cestou nebyl zjištěn žádný významný prediktor jak uvedeného dolního (HOMA-IR = 2,0), tak horního (HOMA-IR = 3,8) limitu HOMA-IR pro rozvinutou IR.

2.3.3 Diskuze

Výsledky korelační analýzy dokazují asociaci VAI a HOMA-IR, ačkoli logistická regrese silnější předpovědní roli VAI pro HOMA-IR mezi ostatními zkoumanými parametry neukázala. Hodnota VAI se statisticky významně zvyšovala s rostoucím počtem přítomných komponent MetS, což demonstruje schopnost tohoto indexu odrážet úroveň metabolických odchylek spojených s MetS. Mezní bod indexu pro odlišení jedinců splňujících diagnostická kritéria MetS byl v naší práci 2,37 se senzitivitou 0,86 a specificitou 0,78. Ve studii s 92 jedinci s nadváhou a obezitou provedené Peggorem a kol. byl tento bod stanoven na 2,21 (s uplatněním stejných IDF kritérií MetS). Jak senzitivita (0,76), tak specificita (0,69) se lišily zhruba o 10 % od našich výsledků. Závěry našich prací se výrazněji liší v hraničním bodě pro rozvinutou IR, jež byl Peggorem a kol. definován hodnotou VAI 2,31 se senzitivitou 0,69 a specificitou 0,64. Zmíněna však musí být skutečnost, že autoři pracovali s odlišnou hraniční hodnotou indexu HOMA-IR, a to 2,5. Mezní hodnoty VAI pro stanovené limity HOMA-IR 2,0, respektive 3,8 byly v naší práci 1,89, respektive 2,37 se senzitivitami i specificitami pouze lehce vyššími než tomu bylo v případě studie Peggora a kol [122]. Pomineme-li skutečnost, že je celá situace značně komplikovaná absencí jednotných referenčních mezí indexu HOMA-IR, relativně vysoké a podobné hodnoty senzitivit a specificit naznačují potenciál VAI detekovat různou úroveň IR, vyjádřenou prostřednictvím indexu HOMA-IR. Negativní předpovědní hodnoty hraničních bodů VAI byly v předkládané práci zvláště vysoké. Okolo 95 % jedinců s hodnotou VAI pod 2,37 jak nedosahovalo kritérií MetS, tak nemělo hodnotu HOMA-IR nad 3,8.

Studie od Amata a kol. provedená na 1 764 pacientech v primární zdravotní péči cílila na stanovení hraničních bodů VAI pro odlišení jedinců s MetS (kritéria NCEP-ATP III) s ohledem na věkové kvartily. Pro jedince ve věku ≥ 42 a < 52 let, což zhruba odpovídá jedincům v naší práci, byla stanovena hraniční hodnota VAI 1,92 se senzitivitou 0,91 a specificitou 0,73. Vyšší hraniční hodnoty podobné těm z prezentované práce

a studie od Pekgor a kol. byly dosaženy v nižších věkových kvartilech [122, 123]. Amato a kol. v jiné své studii zahrnující 91 pacientů s T2DM definovali hodnotu VAI 2,0 signalizující diabetes. Senzitivita (0,65) byla v tomto případě nižší než u hraničního bodu pro MetS z předchozí uvedené studie stejných autorů, ale specifická (0,81) byla naopak vyšší. U pacientů s T2DM Amato a kol. zdůrazňují přítomnost dysfunkce tukové tkáně resultující ve zvýšení hodnoty indexu VAI. Navíc autoři dokládají významné korelace mezi VAI a hladinami některých adipokinů [124]. Ve studii zahrnující 2 754 jedinců od Liu a kol. v regresním modelu VAI vykazoval mezi všemi běžnými parametry se vztahem k obezitě jako jediný významnou asociaci jak s přítomností prediabetu, tak T2DM u obou pohlaví [125].

Korelace mezi markery glukózového metabolismu a VAI byly zobrazeny v tab. 7 s nejvyššími dosaženými korelačními koeficienty zkoumaného indexu s HOMA-IR ($r = 0,51$) a inzulinémií ($r = 0,49$). Korelace VAI s glykemií byla slabší ($r = 0,31$). Stejný jev, kdy nejsilnější korelace VAI byly zaznamenány s HOMA-IR, respektive inzulinémií, reportovali ve svých studiích též Amato a kol. mezi pacienty s T2DM ($r = 0,32$, respektive $r = 0,33$) a Jabłonowska-Lietz a kol. mezi 106 obézními osobami ($r = 0,46$, respektive $r = 0,44$). V těchto dvou uvedených studiích byly korelační koeficienty mezi VAI a glykemií pouze 0,03 a 0,37 [124, 126]. Tento trend zjevně vyšších korelací VAI s HOMA-IR a inzulinémií oproti glykémii by mohl být částečně vysvětlen popisovanou intraindividuální variabilitou hodnot glykémie, zvláště pak u jedinců s poruchami metabolismu glukózy [120, 127].

VAI byl navržen primárně jako indikátor distribuce a funkce tukové tkáně, který však nepřímo vyjadřuje i kardiometabolické riziko. Jak dysfunkce tukové tkáně, tak IR jsou klíčové patogenetické mechanismy MetS a tím pádem i kardiovaskulárních onemocnění. To potvrzuje i významná korelace VAI, odrážejícího dysfunkci tukové tkáně, s indexem HOMA-IR, odrážejícího úroveň IR. V předchozím odstavci uvedená studie od Jabłonowska-Lietz a kol. ukázala významnou korelaci mezi VAI a indexem *visceral adipose tissue* (VAT) měřeným pomocí bioelektrické impedance. VAT je silně asociován s rizikem kardiovaskulárních onemocnění a metabolických poruch [126].

Některé studie zmiňují schopnost VAI detekovat a hodnotit různé formy aterosklerózy. Studie Li a kol. ukázala těsnou asociaci VAI a zvýšeného rizika intrakraniální tepenných stenóz na podkladě aterosklerózy v souboru 450 čínských žen středního a vyššího věku [128]. Randrianarisoa a kol. ve své studii 731 dospělých jedinců středního věku prokázali korelaci VAI s tloušťkou komplexu intimy-medie karotických

tepen nezávisle na ostatních kardiovaskulárních rizikových faktorech. Ve stejné studii byl pak v modelu vícerozměrné regresní analýzy potvrzen VAI jako nezávislý prediktor indexu HOMA-IR [129]. Rovněž na podkladě regresní analýzy ve své studii 200 pacientů s akutním koronárním syndromem Biswas a kol. potvrdili dobrou předpovědní roli VAI při odhadu postižení koronárních tepen objektivizovaném angiografickým vyšetřením. Vzhledem k nenáročnosti stanovení VAI a jeho možnému automatickému výpočtu softwarem by tento index mohl sloužit jako nástroj detekce pacientů v riziku jak metabolických, tak aterosklerotických komplikací [130].

Jak je patrné z uvedených vzorců, AIP vychází ze stejných parametrů jako VAI, ačkoli korelace VAI s HOMA-IR byly lehce silnější než korelace AIP s HOMA-IR. Lze tedy konstatovat, že zahrnutí více parametrů do výpočtu VAI přináší těsnější asociaci s IR. V literatuře jsou též dostupné studie podporující vztah současné přítomnosti zvýšených hodnot TAG a OP, stavu nazývaného hypertriglyceridemický pas, s úrovní IR [131].

V posledních letech přibývá studií zabývajících se konceptem metabolicky zdravé obezity. Tyto práce přináší zjištění, že i při přetrvávajících normálních laboratorních hodnotách zůstává obezita rizikovým faktorem pro kardiovaskulární a metabolická onemocnění a že značná část jedinců s metabolicky zdravou obezitou pozvolna v čase konvertuje do nezdravého fenotypu obezity [17, 18]. Jak již bylo zmíněno, některá definiční kritéria metabolicky zdravé obezity zahrnují i HOMA-IR. Liu a kol. ve své studii aplikovali 5 rozdílných kritérií metabolicky zdravé obezity u 4 757 dospělých obecné populace a zjistili nejnižší prevalenci tohoto stavu (4,2 %) při využití kritérií zahrnujících HOMA-IR ($\leq 1,95$) [19]. Rovněž u adolescentů se prevalence metabolicky zdravé obezity snižuje, je-li IR součástí diagnostických kritérií [132]. Celkově je IR důležitou součástí fenotypu obezity a hraje roli v jejích komplikacích. VAI pro svoji vazbu k IR může být užitečnou pomůckou ke zhodnocení fenotypu obezity.

Tato práce má své limitace obdobné těm uvedeným v analytické části A. Dosažené výsledky mohly být ovlivněny hypolipidemickou terapií zkoumaných jedinců, zejména protože TAG a HDL jsou součástí výpočtu VAI. Konkrétně byla hypolipidemická farmakoterapie v čase odběrů přítomná u 14 % jedinců Skupiny A, 16 % jedinců Skupiny B a 22 % jedinců Skupiny C. Limitací celé analytické části je skutečnost, že v části A a B byla využita, byť jen mírně se lišící, tak přesto odlišná definice MetS, což omezuje možnosti srovnání výsledků obou částí. Důvodem bylo postupné rozšiřování práce, kdy nejprve bylo započato sestavování souboru pacientů splňujících IDF kritéria MetS z roku 2005 v ordinacích praktických lékařů. Až v průběhu sestavování tohoto souboru byla

v rámci analytické části A zvolena metoda mačování s jedinci bez MetS za využití databáze pacientů uvedené metabolické poradny. Pro realizaci analytické části B, včetně stanovení hraničních bodů VAI pro různý počet přítomných komponent MetS, pak byla zvolena harmonizovaná definice MetS dle IDF z roku 2009.

2.3.4 Shrnutí výsledků

Vzhledem k nenáročnosti stanovení OP a BMI i dosažitelnosti hodnot TAG a HDL je možné považovat VAI za jednoduchý nástroj ke zhodnocení dysfunkce tukové tkáně a s ní spojeného kardiometabolického rizika u širokého spektra pacientů, zejména těch bez zjevného MetS. Navíc VAI může být vypočítán automaticky s užitím medicínských softwarů. Vysoká senzitivita a specificita získaných výsledků hraničních bodů VAI otevírá cestu k rozšířenému uplatnění VAI v běžné klinické praxi pro identifikaci jedinců s vysokým kardiometabolickým rizikem vhodných k cílené intervenci. I když korelační analýza potvrdila významnou vazbu VAI a HOMA-IR, logistickou regresí jejich asociace prokázána nebyla.

3 Závěr

Z analytické části vyplývá, že některé běžně stanovované antropometrické a laboratorní parametry vykazují významné asociace k homeostatickým indexům. Cílené zhodnocení takových parametrů může sloužit k odhadu úrovně IR bez nutnosti analýzy hladiny inzulínu, jež pro svoji cenu stále zůstává pro plošné a frekventní užití v primární péči spíše nedostupná. V případě indexu HOMA-IR, reflektujícího pokles senzitivity periferních tkání k inzulínu, jde o 3 parametry: OP, ALT a systolický TK. Zejména prediktivní schopnost OP by pro absolutní nenáročnost jeho stanovení neměla být podceňována. Prediktivní schopnost VAI ve vztahu k indexu HOMA-IR prokázána nebyla. Avšak vysoké hodnoty senzitivity a specifity hraničních bodů VAI signalizujících jak MetS, tak určité hodnoty HOMA-IR naznačují potenciál VAI pro jeho využití při hodnocení dysfunkce tukové tkáně a s ní spojeného kardiometabolického rizika. Většina sledovaných rizikových faktorů vykazovala silnější korelace s hodnotami inzulinémie než glykémie. Po dalším ověření se mohou tato zjištění stát užitečným preventivním nástrojem, zvláště v primární zdravotní péči. Výsledky jsou platné pro evropskou populaci středního věku.

Problematika chronických neinfekčních onemocnění je vzhledem k nynější epidemiologické situaci, kdy tato onemocnění postihují vysoké procento populace, velmi aktuální. Proto je zásadní věnovat se jí nejen na úrovni praktické realizace zejména preventivních opatření, ale též na úrovni výzkumu. Naprosto zásadní roli v této problematice hraje životní styl, jenž je v rukou každého z nás.

4 Conclusion

The analytical part shows that some commonly determined anthropometric and biochemical parameters show significant associations with homeostatic indices. Targeted evaluation of such parameters can be used to estimate IR levels without the need to analyze insulin levels, which at its cost still remains rather unavailable for general and frequent use in primary care. HOMA-IR, reflecting the decrease in insulin sensitivity of peripheral tissues, is predicted by 3 parameters: WC, ALT and systolic BP. In particular, the predictive ability of WC should not be underestimated due to the absolute undemanding nature of its determination. The predictive ability of VAI in relation to HOMA-IR has not been proved. However, high levels of sensitivity and specificity of VAI cut-off points signaling both metabolic syndrome and certain HOMA-IR values indicate the potential of VAI for its use in assessing adipose tissue dysfunction and the associated cardiometabolic risk. Most of the risk factors studied showed stronger correlations with insulinaemia than glycaemia. Upon further verification, these findings can become a useful prevention tool, especially in primary health care. The results are valid for European middle age population.

The issue of chronic non-infectious diseases is up-to-date due to the current epidemiological situation, when the diseases affect a high percentage of population. It is therefore essential to focus not only on practical implementation of preventive measures, but also on the research. The lifestyle that is in hands of each of us plays a crucial role here.

5 Seznam zkratek

ADA	American diabetes association
AIP	aterogenní index plazmy
ALT	alaninaminotransferáza
ApoB	apolipoprotein B
AST	aspartátaminotransferáza
AT 2	angiotensin II
ATP	Adult treatment panel
AUC	area under (the) curve
BMI	body mass index
CDA	Canadian diabetes association
CKD	chronic kidney disease
CMP	cévní mozková příhoda
CRP	C-reaktivní protein
DM	diabetes mellitus
FPG	fasting plasma glucose
GF	glomerulární filtrace
GLUT	transportér glukózy
HbA1c	hemoglobin A1c
HDL	lipoproteiny o vysoké hustotě
HOMA	homeostasis model assessment
IDF	International diabetes federation
IFG	impaired fasting glucose
IGT	impaired glucose tolerance
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL	interleukin
KI	konfidenční interval
KM	kyselina močová
LDL	lipoproteiny o nízké hustotě
MetS	metabolický syndrom
NAFLD	alcoholic fatty liver disease
NCEP	National cholesterol education program

OGTT	orální glukózový toleranční test
OP	obvod pasu
OR	odds ratio
PN	periferní neuropatie
QUICKI	quantitative insulin sensitivity check index
RAAS	renin-angiotenzin aldosteronový systém
ROC	receiver operating characteristic
RR	relativní riziko
SD	směrodatná odchylka
T2DM	diabetes mellitus 2. typu
TAG	triacylglyceroly
TC	celkový cholesterol
TK	krevní tlak
TNF	tumor nekrotizující faktor
VAI	visceral adiposity index
VAT	visceral adipose tissue
WHO	World health organization

6 Seznam tabulek a obrázků

6.1 Seznam tabulek

- Tabulka 1.** Kritéria prediabetu definovaná různými odbornými společnostmi
- Tabulka 2.** Základní charakteristiky studované populace
- Tabulka 3.** Pearsonovy korelační koeficienty (r) mezi zkoumanými proměnnými v MetS skupině/kontrolní skupině s uvedením statistické významnosti (p)
- Tabulka 4.** Efekt jednotkové změny nezávisle proměnných na závisle proměnné HOMA-IR a HOMA- β
- Tabulka 5.** Základní charakteristiky studované populace
- Tabulka 6.** Hraniční hodnoty VAI maximalizující součet senzitivity a specifity pro cílové parametry - MetS a stanovené hodnoty HOMA-IR
- Tabulka 7.** Spearmanovy korelační koeficienty (r) mezi zkoumanými proměnnými s uvedením statistické významnosti (p)

6.2 Seznam obrázků

- Obrázek 1.** Shrnutí patogeneze metabolického syndromu
- Obrázek 2.** Prevalence porušené glukózové tolerance adjustované na věk ve světě [40]
- Obrázek 3.** Základní shrnutí vývoje poruch metabolismu glukózy a jejich biomarkery (popis v angličtině) [102]
- Obrázek 4.** Bodové diagramy zobrazující korelaci OP s HOMA-IR (A) a HOMA- β (B) jak v MetS skupině (červeně), tak v kontrolní skupině (modře)
- Obrázek 5.** Bodové diagramy zobrazující korelace HOMA-IR s ALT (A) a AST (B) jak v MetS skupině (červeně), tak v kontrolní skupině (modře)
- Obrázek 6.** Bodové diagramy zobrazující korelace HOMA- β s ALT (A) a AST (B) jak v MetS skupině (červeně), tak v kontrolní skupině (modře)
- Obrázek 7.** Bodové diagramy zobrazující korelace HOMA-IR s VAI, OP a BMI s uvedením hodnoty korelačních koeficientů (r)

7 Literatura

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2018. Dostupné z: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Zpráva o zdraví obyvatel České republiky. 2014. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/verejne/dokumenty/zprava-o-zdravi-obyvatel-ceske-republiky2014-_9420_3016_5.html.
3. Česka R. Interna - 2., aktualizované vydání. Praha: Triton; 2015. ISBN 978-80-7387-885-6.
4. Státní zdravotní ústav. Zdravotní stav české populace – výsledky studie EHES 2014. 2014. Dostupné z: <http://www.szu.cz/ehes2014>.
5. Horáková D. Epidemiologie inzulínové rezistence. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci; 2013. ISBN 978-80-244-3599-2.
6. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9:48.
7. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
9. Onesi SO, Ignatius UE. Metabolic syndrome: performance of five different diagnostic criterias. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18(4):496-501.
10. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11(8):215-25.
11. Svačina Š. Current views on metabolic syndrome. *Vnitr Lek* 2019;64(12):1156-9.
12. Haluzík M. Hormony tukové tkáně. *Postgraduální medicína* 2010;1-11.
13. Horáková D, Azeem K, Benešová R, Pastucha D, Horák V, Dumbrovská L, Martínek A, Novotný D, Švagera Z, Hobzová M, Galuszková D, Janout V,

- Doněvská S, Vrbková J, Kollárová H. Total and high molecular weight adiponectin levels and prediction of cardiovascular risk in diabetic patients. *Int J Endocrinol* 2015;2015:545068.
14. Horáková D, Štěpánek L, Nágelová R, Pastucha D, Azeem K, Kollárová H. Total and high-molecular-weight adiponectin levels and prediction of insulin resistance. *Endokrynol Pol* 2018;69(4):375-80.
 15. Oussaada SM, van Galen KA, Cooman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM, Ter Horst KW, Serlie MJ. The pathogenesis of obesity. *Metabolism* 2019;92:26-36.
 16. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *Int J Mol Sci* 2018;20(1):E128.
 17. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' health study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(9):714-24.
 18. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(11):758-69.
 19. Liu C, Wang C, Guan S, Liu H, Wu X, Zhang Z, Gu X, Zhang Y, Zhao Y, Tse LA, Fang X. The prevalence of metabolically healthy and unhealthy obesity according to different criteria. *Obes Facts* 2019;12(1):78-90.
 20. Svačina Š. Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galen; 2010. ISBN 978-80-7262-676-2.
 21. Státní zdravotní ústav. Výskyt nadváhy a obezity. 2018. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/info_listy/Vyskyt_nadvahy_a_obezity_2018.pdf.
 22. Rosolová H. Preventivní kardiologie v kostce, 1. vyd. Praha: Axonite CZ; 2013. ISBN 978-80-904899-5-0.
 23. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(4):665-79.
 24. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord* 2018;23(2):149-57.

25. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest* 2016;126(1):12-22.
26. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237(3):E214-23.
27. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987;79(3):790-800.
28. Harano Y, Hidaka H, Takatsuki K, Ohgaku S, Haneda M, Motoi S, Kawagoe K, Shigeta Y, Abe H. Glucose, insulin, and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity in vivo. *Metabolism* 1978;27(9 Suppl 1):1449-52.
29. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, Quon MJ, Baron AD. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5457-64.
30. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487-95.
31. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2402-10.
32. Škrha J. *Diabetologie*. Praha: Galen; 2009. ISBN 978-80-7262-607-6.
33. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Hieronimus A, Rietig R, Fritsche A, Machann J, Balletshofer B, Häring HU, Stefan N, Rittig K. Visceral adiposity index as an independent marker of subclinical atherosclerosis in individuals prone to diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2019;26(9):821-34.
34. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33(4):920-2.
35. Li Z, Huang Q, Sun L, Bao T, Dai Z. Atherogenic index in type 2 diabetes and its relationship with chronic microvascular complications. *Int J Endocrinol* 2018;2018:1765835.
36. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate

- in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem* 2001;34(7):583-8.
37. Svačina Š. *Metabolický syndrom*. Praha: Triton; 2006. ISBN 80-7254-178-1.
 38. World Health Organization. Physical activity. 2018. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.
 39. Sovová E, Nakládalová M, Kaletová M, Lukl J, Benusová I, Doupalová P. The influence of targeted intervention on the incidence of risk factors of cardiovascular diseases at medical staff. *Vnitr Lek* 2006;52(1):21-5.
 40. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas, ninth edition 2019*. 2019. Dostupné z: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.
 41. Kerrison G, Gillis RB, Jiwani SI, Alzahrani Q, Kok S, Harding SE, Shaw I, Adams GG. The effectiveness of lifestyle adaptation for the prevention of prediabetes in adults: A systematic review. *J Diabetes Res* 2017;2017:8493145.
 42. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, report of a WHO/IDF consultation. 2006. Dostupné z: https://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.
 43. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2017;35(1):5-26.
 44. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P, Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic Syndrome. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S10-5.
 45. Karen I, Svačina Š. *Prediabetes, Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2016. ISBN 978-80-86998-78-7.
 46. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *Lancet* 2011;378(9785):31-40.
 47. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379(9833):2279-90.

48. Fonville S, Zandbergen AA, Koudstaal PJ, den Hertog HM. Prediabetes in patients with stroke or transient ischemic attack: prevalence, risk and clinical management. *Cerebrovasc Dis* 2014;37(6):393-400.
49. Bullard KM, Saydah SH, Imperatore G, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, Cheng YJ, Rolka DB, Williams DE, Caspersen CJ. Secular changes in U.S. Prediabetes prevalence defined by hemoglobin A1c and fasting plasma glucose: National health and nutrition examination surveys, 1999–2010. *Diabetes Care* 2013;36(8):2286-93.
50. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Zdravotnictví ČR: Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2016. 2016. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=7795>.
51. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30(3):753-9.
52. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Booker L. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78(3):305-12.
53. Forouhi NG, Luan J, Hennings S, Wareham NJ. Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990–2000. *Diabet Med* 2007;24(2):200-7.
54. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, Kochba I, Rudich A. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005;353(14):1454-62.
55. Brannick B, Wynn A, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Exp Biol Med* (Maywood) 2016;241(12):1323-31.
56. Aroda VR, Knowler WC., Crandall JP, Perreault L, Edelstein SL, Jeffries SL, Molitch ME, Pi-Sunyer X, Darwin C, Heckman-Stoddard BM, Temprosa M, Kahn SE, Nathan DM. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program outcomes study. *Diabetologie* 2017;60(9):1601-11.
57. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PW, Savage PJ. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;292(20):2495-9.

58. Færch K, Vistisen D, Johansen NB, Jørgensen ME. Cardiovascular risk stratification and management in pre-diabetes. *Curr Diab Rep* 2014;14(6):493.
59. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;355:i5953.
60. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22(2):233-40.
61. Ning F, Tuomilehto J, Pyörälä K, Onat A, Söderberg S, Qiao Q. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care* 2010;33(10):2211-6.
62. Shaye K, Amir T, Shlomo S, Yechezkel S. Fasting glucose levels within the high normal range predict cardiovascular outcome. *Am Heart J* 2012;164(1):111-6.
63. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161(3):397- 405.
64. De Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42(8):926-31.
65. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25(10):1845-50.
66. Lind M, Tuomilehto J, Uusitupa M, Nerman O, Eriksson J, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Peltonen M, Pivodic A, Lindström J. The association between HbA1c, fasting glucose, 1-hour glucose and 2-hour glucose during an oral glucose tolerance test and cardiovascular disease in individuals with elevated risk for diabetes. *PLoS One* 2014;9(10):e109506.
67. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22(6):920-4.
68. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1310-7.

69. Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gobin R, Seshasai SR, Forouhi NG, Sigurdsson G, Danesh J, Gudnason V. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2010;7(5):e1000278.
70. Van't Riet E, Rijkelijhuizen JM, Alsema M, Nijpels G, Stehouwer CD, Heine RJ, Dekker JM. HbA1c is an independent predictor of non-fatal cardiovascular disease in a Caucasian population without diabetes: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(1):23-31.
71. Skriver MV, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. HbA1c as predictor of all-cause mortality in individuals at high risk of diabetes with normal glucose tolerance, identified by screening: a follow-up study of the Anglo–Danish–Dutch Study of intensive treatment in people with screen-detected diabetes in primary care (ADDITION), Denmark. *Diabetologia* 2010;53(11):2328-33.
72. Goldberg IJ, Dansky HM. Diabetic vascular disease: an experimental objective. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(8):1693-701.
73. Kramer D, Raji A, Plutzky J. Prediabetes mellitus and its links to atherosclerosis. *Curr Diab Rep* 2003;3(1):11-8.
74. Açar B, Ozeke O, Karakurt M, Ozen Y, Özbay MB, Unal S, Karanfil M, Yayla C, Cay S, Maden O, Topaloğlu S, Aras D, Golbasi Z, Aydogdu S. Association of prediabetes with higher coronary atherosclerotic burden among patients with first diagnosed acute coronary syndrome. *Angiology* 2019;70(2):174-80.
75. Dagogo-Jack S, Egbuonu N, Edeoga C. Principles and practice of nonpharmacological interventions to reduce cardiometabolic risk. *Med Princ Pract* 2010;19(3):167-75.
76. Xu T, Liu W, Cai X, Ding J, Tang H, Huang Y, Hu Y. Risk of coronary heart disease in different criterion of impaired fasting glucose: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(40):e1740.
77. Kuhl J, Jörneskog G, Wemminger M, Bengtsson M, Lundman P, Kalani M. Long-term clinical outcome in patients with acute coronary syndrome and dysglycaemia. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:120.
78. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3564.

79. Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka Y, Shimura H, Hattori N, Urabe T. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2013;332(1-2):45-50.
80. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: a review. *World J Diabetes* 2015;6(2):296-303.
81. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007;24(2):137-44.
82. Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Kayama T, Yamashita H. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with retinopathy in Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(6):514-5.
83. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Zimmet P, Shaw J. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008;371(9614):736-43.
84. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, Albright AL, Cowie CC, Klein R, Saaddine JB. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care* 2009;32(11):2027-32.
85. Kramer H. Screening for kidney disease in adults with diabetes and prediabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(3):249-52.
86. Echouffo Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2016;33(12):1615-24.
87. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2005;28(10):2436-40.
88. Won JC, Hong JW, Kim JM, Kim TN, Noh JH, Ko KS, Rhee BD, Kim DJ. Increased prevalence of albuminuria in individuals with higher range of impaired fasting glucose: the 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Diabetes Complications* 2015;29(1):50-4.
89. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(11):682-90.

90. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol* 2014;126:3-22.
91. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10(2):393-400.
92. Robinson CC, Balbinot LF, Silva MF, Achaval M, Zaro MA. Plantar pressure distribution patterns of individuals with prediabetes in comparison with healthy individuals and individuals with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7(5):1113-21.
93. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyörälä K, Söderberg S, Pajak A, Stehouwer CD, Heine RJ, Jousilahti P, Ruotolo G, Nilsson PM, Calori G, Tuomilehto J. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 2010;53(9):1867-76.
94. Huang Y, Cai X, Qiu M, Chen P, Tang H, Hu Y, Huang Y. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2014;57(11):2261-9.
95. Scappaticcio L, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. Insights into the relationships between diabetes, prediabetes, and cancer. *Endocrine* 2017;56(2):231-9.
96. Crispo A, Augustin LS, Grimaldi M, Nocerino F, Giudice A, Cavalcanti E, Di Bonito M, Botti G, De Laurentiis M, Rinaldo M, Esposito E, Riccardi G, Amore A, Libra M, Ciliberto G, Jenkins DJ, Montella M. Risk differences between prediabetes and diabetes according to breast cancer molecular subtypes. *J Cell Physiol* 2017;232(5):1144-50.
97. Salinas-Martínez AM, Flores-Cortés LI, Cardona-Chavarría JM, Hernández-Gutiérrez B, Abundis A, Vázquez-Lara J, González-Guajardo EE. Prediabetes, diabetes, and risk of breast cancer: a case-control study. *Arch Med Res* 2014;45(5):432-8.
98. Pang Y, Kartsonaki C, Guo Y, Bragg F, Yang L, Bian Z, Chen Y, Iona A, Millwood IY, Lv J, Yu C, Chen J, Li L, Holmes MV, Chen Z. Diabetes, plasma glucose and incidence of pancreatic cancer: a prospective study of 0.5 million Chinese adults and a meta-analysis of 22 cohort studies. *Int J Cancer* 2017;140(8):1781-8.
99. Shi J, Xiong L, Li J, Cao H, Jiang W, Liu B, Chen X, Liu C, Liu K, Wang G, Cai K. A linear dose-response relationship between fasting plasma glucose and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:17591.

100. Xu WG, Qian YF, Wu J. The effect of prediabetes on hepatocellular carcinoma risk: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Med* 2017;108(2):185-90.
101. Savolainen O, Fagerberg B, Vendelbo LM, Sandberg AS, Ross AB, Bergström G. Biomarkers for predicting type 2 diabetes development-can metabolomics improve on existing biomarkers? *PLoS One* 2017;12(7):e0177738.
102. Štěpánek L, Horáková D, Nakládalová M, Cibičková Ľ, Karásek D, Zadražil J. Significance of prediabetes as a nosological entity. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2018;162(4):249-57.
103. Kandula NR, Moran MR, Tang JW, O'Brien MJ. Preventing diabetes in primary care: providers' perspectives about diagnosing and treating prediabetes. *Clin Diabetes* 2018;36(1):59-66.
104. Perušičová J, Pelikánová T, Škrha J, Kvapil M, Šmahelová A. Doporučený postup péče o nemocné s prediabetem. 2012. Dostupné z: http://www.diab.cz/dokumenty/standard_prediabetes.pdf.
105. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Vyhláška č. 70/2012 Sb. Vyhláška o preventivních prohlídkách. 2012. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2012-70>.
106. Česká společnost pro hypertenzi. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. 2018. Dostupné z: <http://www.hypertension.cz/sqlcache/widimsky-1-hypertenze-kv-prevence-2018.pdf>.
107. Evans JD. Straightforward statistics for the behavioral sciences. California: Brooks-Cole Publishing; 1996.
108. Huang LH, Liao YL, Hsu CH. Waist circumference is a better predictor than body mass index of insulin resistance in type 2 diabetes. *Obes Res Clin Pract* 2012;6(4):e263-346.
109. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther* 2015;9(6):380-5.
110. Ying X, Song Zh, Zhao Ch, Jiang Y. Association between homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and components of metabolic syndrome in young Chinese men. *Iran J Public Health* 2011;40(2):1-5.
111. Garg MK, Dutta MK, Mahalle N. Study of beta-cell function (by HOMA model) in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15(Suppl 1):S44-9.

112. Baez-Duarte BG, Sánchez-Guillén Mdel C, Pérez-Fuentes R, Zamora-Ginez I, Leon-Chavez BA, Revilla-Monsalve C, Islas-Andrade S. β -cell function is associated with metabolic syndrome in Mexican subjects. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010;3:301-9.
113. Hirose H, Takayama M, Iwao Y, Kawabe H. Effects of aging on visceral and subcutaneous fat areas and on homeostasis model assessment of insulin resistance and insulin secretion capacity in a comprehensive health checkup. *J Atheroscler Thromb* 2016;23(2):207-15.
114. Santoleri D, Titchenell PM. Resolving the paradox of hepatic insulin resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019;7(2):447-56.
115. Bonnet F, Ducluzeau PH, Gastaldelli A, Laville M, Anderwald CH, Konrad T, Mari A, Balkau B. Liver enzymes are associated with hepatic insulin resistance, insulin secretion, and glucagon concentration in healthy men and women. *Diabetes* 2011;60(6):1660-7.
116. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Gómez-Díaz R, Wachter NH, Rodríguez-Hernández H, Guerrero-Romero F. Insulin resistance is associated with elevated transaminases and low aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio in young adults with normal weight. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(4):435-40.
117. Shen SW, Lu Y, Li F, Yang CJ, Feng YB, Li HW, Yao WF, Shen ZH. Atherogenic index of plasma is an effective index for estimating abdominal obesity. *Lipids Health Dis* 2018;17(1):11.
118. Li Z, Huang Q, Sun L, Bao T, Dai Z. Atherogenic index in type 2 diabetes and its relationship with chronic microvascular complications. *Int J Endocrinol* 2018;2018:1765835.
119. Ji B, Qu H, Wang H, Wei H, Deng H. Association between the visceral adiposity index and homeostatic model assessment of insulin resistance in participants with normal waist circumference. *Angiology* 2017;68(8):716-21.
120. Pasqualetti S, Braga F, Panteghini M. Pre-analytical and analytical aspects affecting clinical reliability of plasma glucose results. *Clin Biochem* 2017;50(10-11):587-94.
121. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J* 2008;50(3):419-30.

122. Pekgor S, Duran C, Berberoglu U, Eryilmaz MA. The role of visceral adiposity index levels in predicting the presence of metabolic syndrome and insulin resistance in overweight and obese patients. *Metab Syndr Relat Disord* 2019;17(5):296-302.
123. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis* 2011;10:183.
124. Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, Misiano G, Milano S, Giordano C. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2014;9(3):e91969.
125. Liu PJ, Ma F, Lou HP, Chen Y.. Visceral adiposity index is associated with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus in Chinese adults aged 20–50. *Ann Nutr Metab* 2016;68(4):235-43.
126. Jabłonowska-Lietz B, Wrzosek M, Włodarczyk M, Nowicka G. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiol Pol* 2017;75(11):1185-91.
127. Satya Krishna SV, Kota SK, Modi KD. Glycemic variability: clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(4):611-9.
128. Li R, Li Q, Cui M, Ying Z, Li L, Zhong T, Huo Y, Xie P. Visceral adiposity index, lipid accumulation product and intracranial atherosclerotic stenosis in middle-aged and elderly Chinese. *Sci Rep* 2017;7(1):7951.
129. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Hieronimus A, Rietig R, Fritsche A, Machann J, Balletshofer B, Häring HU, Stefan N, Rittig K. Visceral adiposity index as an independent marker of subclinical atherosclerosis in individuals prone to diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2019;26(9):821-34.
130. Biswas E, Choudhury AK, Amin MR, Khalequzzaman M, Chowdhury S, Kabir FI, Sakib MM, Mahabub EE, Singha CK. Visceral adiposity index score is the better predictor of clinical and coronary angiographic severity assessment than other adiposity indices in patients with acute coronary syndrome. *Mymensingh Med J* 2019;28(2):382-8.
131. Ma CM, Liu XL, Lu N, Wang R, Lu Q, Yin FZ. Hypertriglyceridemic waist phenotype and abnormal glucose metabolism: a system review and meta-analysis. *Endocrine* 2019;64(3):469-85.

132. Marra NF, Bechere Fernandes MT, de Melo ME, da Cruz RM, Tess BH. Fasting insulin resistance affects the prevalence of metabolically healthy obesity in Brazilian adolescents. *Acta Paediatr* 2019;108(7):1295-302.

8 Publikace autora související s dizertační prací

8.1 Články

Horáková D, Štěpánek L, Dumbrovská L, Petráková A. Význam detekce prediabetu ve vztahu k nákladům na léčbu diabetu. *Ekonomie ve zdravotnictví* 2018;4(3):29-32. ISSN 2464-6164.

Horáková D, Štěpánek L, Juríčková L, Vlčková J, Kollárová H. Surveillance chronických neinfekčních nemocí. *Cas Lek Cesk* 2019;158(2):83-6. ISSN 0008-7335.

Horáková D, Štěpánek L, Janout V, Janoutová J, Pastucha D, Kollárová H, Petráková A, Štěpánek L, Husár R, Martiník K. Optimal homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) cut-offs: a cross-sectional study in the Czech population. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(5):E158.

Horáková D, Bouchalová K, Cwiertka K, Štěpánek L, Vlčková J, Kollárová H. Risks and protective factors for triple negative breast cancer with a focus on micronutrients and infections. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2018;162(2):83-9.

Horáková D, Štěpánek L, Nágelová R, Pastucha D, Azeem K, Kollárová H. Total and high-molecular-weight adiponectin levels and prediction of insulin resistance. *Endokrynol Pol* 2018;69(4):375-80.

Štěpánek L, Horáková D, Nakládálová M, Cibičková L, Karásek D, Zdražil J. Significance of prediabetes as a nosological entity. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2018;162(4):249-57.

Štěpánek L, Horáková D, Petráková A, Kollárová H. Efektivita nepřímých metod detekce inzulinové rezistence v prevenci metabolického syndromu. *Ekonomie ve zdravotnictví* 2018;4(4):12-6. ISSN 2464-6164.

Štěpánek L, Horáková D, Štěpánek L, Cibičková L, Karásek D, Vaverková H, Nakládálová M, Juríčková L, Kollárová H. Associations between homeostasis model assessment (HOMA) and routinely examined parameters in individuals with metabolic syndrome. *Physiol Res* 2019;68(6):921-30.

Štěpánek L, Horáková D, Cibičková Ľ, Vaverková H, Karásek D, Nakládalová M, Zapletalová J. Can visceral adiposity index serve as a simple tool for identifying individuals with insulin resistance in daily clinical practice? *Medicina (Kaunas)* 2019;55(9):E545.

8.2 Abstrakt ve sborníku

Štěpánek L, Horáková D, Kollárová H. Visceral adiposity index a jeho vztah k inzulínové rezistenci – pilotní studie. Celostátní konference obezitologie a bariatrie 2017. 9.-11. 11. 2017, Mikulov. Sborník abstraktů dostupný z: <https://www.gsymposion.cz/detail-akce/646/obezitologie-a-bariatrie-2017>.