



UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Klinika dětského a dorostového lékařství 1. lékařské
fakulty University Karlovy, Praha

Vojtěch Horváth

**Prevence metabolického syndromu
v dětství**

*Prevention of the metabolic syndrome
in childhood*

Diplomová práce

Praha, leden 2007

Autor práce: Vojtěch Horváth

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Zuzana Urbanová, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika dětského a dorostového
lékařství 1. lékařské fakulty University Karlovy, Centrum
preventivní kardiologie, Praha**

Datum a rok obhajoby: 30 ledna 2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 15.ledna 2007

Vojtěch Horváth

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval vedoucí mé diplomové práce

Doc. MUDr. Zuzaně Urbanové, CSc. za odbornou pomoc a za čas, který mi věnovala při zpracování diplomové práce.

OBSAH
ÚVOD	6
<i>HISTORIE METABOLICKÉHO SYNDROMU</i>	<i>7</i>
<i>VÝSKYT A DEFINICE METABOLICKÉHO SYNDROMU</i>	<i>7</i>
<i>RIZIKOVÉ FAKTORY VÝSKYTU METABOLICKÉHO SYNDROMU.....</i>	<i>9</i>
<i>ZÁKLADNÍ SLOŽKY SYNDROMU INZULÍNOVÉ REZISTENCE</i>	<i>10</i>
<i>HYPOTÉZA JÁDRA A SLUPEK SYNDROMU.....</i>	<i>11</i>
<i>INZULÍNOVÁ REZISTENCE.....</i>	<i>11</i>
<i>Stručný popis vyšetřovacích metod inzulínové senzitivity</i>	<i>11</i>
<i>Metabolické změny u inzulínové rezistence</i>	<i>12</i>
<i>METABOLICKÝ SYNDROM A LIPIDY.....</i>	<i>14</i>
<i>METABOLICKÝ SYNDROM A OBEZITA.....</i>	<i>14</i>
<i>METABOLICKÝ SYNDROM A KOAGULACE.....</i>	<i>15</i>
<i>INZULÍNOREZISTENCE A HEMOSTÁZA.....</i>	<i>17</i>
<i>Antigen inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1</i>	<i>17</i>
<i>Faktor VII.....</i>	<i>17</i>
<i>Fibrinogen.....</i>	<i>18</i>
<i>HYPERTENZE</i>	<i>18</i>
<i>DALŠÍ SLOŽKY METABOLICKÉHO SYNDROMU</i>	<i>19</i>
<i>Hyperurikémie.....</i>	<i>19</i>
<i>Endotel a inzulínorezistence.....</i>	<i>19</i>
<i>Záněť.....</i>	<i>20</i>
<i>KOMPLIKACE METABOLICKÉHO SYNDROMU</i>	<i>20</i>
<i>PREVENCE METABOLICKÉHO SYNDROMU</i>	<i>21</i>
<i>METABOLICKÝ SYNDROM V DĚTSTVÍ.....</i>	<i>22</i>
SOUBOR.....	23
METODIKA.....	24
VÝSLEDKY	24
ZÁVĚR	26
SOUHRN	27
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	29
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ	30
TABULKY.....	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
GRAFY	CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA.
PŘÍLOHA 1. SEZNAM VŠECH PACIENTŮ POUŽITÝCH VE STUDII ...	33

ÚVOD

V posledních letech je metabolický syndrom u dospělých velmi diskutovanou diagnostickou jednotkou. O jeho definici se pokoušeli odborníci jednotlivých odborných společností, jejíž problematiku definice zasahuje. Z nejednotnosti definice vyplývá i její zpochybnění, které v poslední době přinášejí některé renomované články. Poukazují na složitost spojování významných rizikových faktorů aterosklerózy v dospělosti, protože nemají jednotnou etiologii ani léčbu. O to je obtížnější definovat metabolický syndrom v dětském věku a zjistit kombinaci rizikových faktorů, které by předurčily, které dítě je ohroženo více předčasnou aterosklerózou, než jiné.

Historie metabolického syndromu

První, kdo definoval metabolický syndrom byl profesor Reaven v roce 1988 ve své přednášce, kde popsal takzvaný „Metabolický syndrom X“. ⁽⁷⁾ Jeho hlavní podstatou byla inzulínová rezistence, ve spojitosti s dalšími rizikovými faktory vzniku diabetu a aterosklerózy. Již v 80. letech označil Kaplan hypertenzi, diabetes mellitus, hyperlipoproteinémii a obezitu jako „smrtící čtveřici“.

Výskyt a definice metabolického syndromu

Podle Reavena je metabolický syndrom spojení různých rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob s inzulínovou rezistencí. Od prvního popisu syndromu X Reavenem byla definice upravována jednotlivými expertními skupinami tak, aby nejlépe osvětlovala etiologii vývoje jednotlivých chorob, která není dosud v souvislosti s metabolickým syndromem jednoznačně vysvětlena. ⁽²⁾ Proto vzniklo několik definic, které nejsou diagnosticky jednotné. ⁽¹⁾

Ve WHO definici z roku 1999 je základním kritériem přítomnost diabetes mellitus 2. typu, porušená glukózová tolerance nebo inzulínová rezistence a přítomnost alespoň dvou z následujících složek: abdominální obezita (poměr pas/boky > 0,9 u mužů a >0,85 u žen) nebo BMI > 30 kg/m², dále hypertenze (krevní tlak >160/90), mikroalbuminurie >20 µg/min, dyslipidémie: triglyceridy >1,7 mmol/l a HDL cholesterol < 0,9 mmol/l u mužů a <1 mmol/l u žen hypertenze >90th percentil pro věk, pohlaví a výšku (Tab 1.).

Tab. 1. WHO definice metabolického syndromu z r. 1999

inzulinová rezistence nebo diabetes mellitus 2. typu + 2 či více následujících faktorů:

triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l

HDL $\leq 0,9$ mmol/l muži, $\leq 1,0$ mmol/l ženy

hypertenze > 140/90 mmHg

centrální obezita (poměr pas: hýždě >0,9 muži, > 0,85 ženy) nebo >BMI 30 kg/m²

mikroalbuminurie ≥ 20 g/min, nebo alb:crea ≥ 30 mg/g

V tomtéž roce byla publikována definice The European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR), která by měla platit nejen podobně jako definice WHO pouze u diabetiků, ale i u nediabetických osob. Jako u WHO definice i v EGIR definici byla základem inzulinová resistance, reprezentovaná hladinou inzulinu nalačno. K ní musí být k diagnóze metabolického syndromu přítomny ještě dvě další diagnózy: viscerální obezita s obvodem pasu u mužů \geq než 94 cm a u žen \geq než 80 cm. Toto velmi přísné kritérium centrální obezity podstatně zvětšilo také výskyt metabolického syndromu. Hladina triglyceridů je vyšší než u WHO definice ($\geq 2,0$ mmol/l) a HDL cholesterol stejný jako u žen ve WHO definici, plazmatická glukóza nalačno \geq než 6,1 mmol/l a hypertenze. (Tab. 2).

Tab. 2. EGIR definice metabolického syndromu z r. 1999

inzulinová rezistence (hyperinzulinémie - insulin nalačno o 25% vyšší než nediabetická populace) + 2 či více dalších faktorů:

centrální obezita, pas >94 cm muži, >80 cm ženy

triglyceridy $\geq 2,0$ mmol/l a/nebo HDL cholesterol $\leq 1,0$ mmol/l

glukóza nalačno/2h po jídle $\geq 6,1/7,8$ mmol/l, $\geq 7,0/11,1$ mmol/l

hypertenze, krevní tlak >140/90 mmHg nebo léčená hypertenze

Právě obezita, kterou Reaven ve své přednášce neuváděl mezi základními faktory svého syndromu se stala stěžejní součástí některých definic metabolického syndromu, jako v roce 2001 kardiology a lipidology ve Spojených státech vydaného The National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III), který zcela vynechává inzulinovou resistenci jako základní faktor definice metabolického syndromu a vyžaduje, aby byly přítomny alespoň tři z následujících diagnóz: centrální obezita s obvodem pasu u mužů ≥ 102 cm a u žen ≥ 88 cm, hypertriglyceridémie \geq než 1,7 mmol/l, nízký HDL cholesterol, hypertenze a hladina glukózy nalačno \geq než 6,1 mmol/l. (Tab. 3).

Tab. 3. ATP definice metabolického syndromu z r. 2001

3 či více z následujících faktorů:

centrální obezita, pas >102 cm muži, >88 cm ženy

triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l, HDL cholesterol $\leq 1,0$ mmol/l, muži, $\leq 1,3$ mmol/l
ženy

glukóza nalačno $\geq 6,1$ mmol/l

hypertenze >130/85 mmHg

S další definicí v roce 2004 přichází International Diabetes Federation (IDF), která vnáší do definice proinflamační stav (CRP) a protrombogenní faktory (PAI 1 a fibrinogen) a všechna kritéria zpřísňuje (Tab. 4.)

Tab. 4. IDF definice metabolického syndromu z r. 2005

centrální obezita pas >94 cm muži, >80 cm ženy

+2 či více z následujících faktorů:

triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l, HDL $\leq 1,03$ mmol/l muži, $\leq 1,29$ mmol/l ženy

glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo diabetes mellitus 2. typu

hypertenze >130/85 mmHg nebo její léčba

Z výše uvedeného vyplývá nejednotnost jednotlivých definic, které samostatně označovaly jako nositele metabolického syndromu až 20 % dospělé populace, ale při použití všech tří definic se výskyt snížil jen na 9% .⁽⁹⁾

Rizikové faktory výskytu metabolického syndromu

Předpokládá se, že geneticky je podmíněna asi polovina případů metabolického syndromu. Zbytek je podmíněn hlavně faktory prostředí, jako je např. absence pohybu, stres, nadměrná výživa a kouření. Z epidemiologických studií vyplývá, že výskyt metabolického syndromu je tím vyšší, čím méně se jedinec pohybuje^(1,2).

Předpokládá se, že metabolický syndrom je podmíněn tak zvaným šetrným genem, dříve tento gen dával nespornou výhodu svému nosiči, při dnešním životním stylu tomu však je právě naopak. Podle Neela, který se danou věcí

zabýval v roce 1962 se pokládala za projev šetrného genu dynamická hyperinzulinémie s rychlým uložením a zpracováním glukózy. ⁽⁸⁾

Podle Neela genotyp pro diabetes mellitus dával svému nosiči výhodu z důvodu rychlého ukládání energie z dodané potravy. Velmi zajímavý je poznatek, že pacienti s metabolickým syndromem měli velmi často nízkou porodní hmotnost. Tak zvaná fetální malnutrice je spojena ve vyšším věku s vyšším výskytem diabetu mellitu 2. typu a metabolickým syndromem. ⁽⁸⁾

Intrauterinní malnutrice, tedy cukrovku spíše vyvolává, zatím co malnutrice v dospělosti působí spíše protektivně.

Přejídání se však nezdá být nejdůležitějším faktorem vzniku metabolického syndromu, již podle Revena je hlavním důvodem inzulínorezistence v příčně pruhovaných svalech, které jsou ztukovatělé. Proto se zdá být pro vznik syndromu důležitější právě nedostatek pohybu. ⁽⁸⁾

Ukázalo se dokonce, že nízká fyzická aktivita je na rozdíl od obezity přímým prediktorem mortality

Pravidelná fyzická aktivita dokáže prolomit inzulínorezistenci, doporučuje se alespoň třicetiminutová aktivita minimálně třikrát týdně.

Základní složky syndromu inzulínové rezistence

Původních složek bylo pouze pět, v dnešní době jich je definováno mnohem více, je při tom třeba si dávat pozor, které složky jsou opravdu částí metabolického syndromu a které jsou jen samostatná onemocnění vedoucí například k ateroskleróze.

Hlavní skupiny složek syndromu x

1. diabetes 2. typu
2. androidní obezita
3. hyperlipoproteinémie
4. esenciální hypertenze
5. poruchy koagulace

Hypotéza jádra a slupek syndromu

Z faktorové analýzy vyšlo najevo, že metabolický syndrom je onemocněním determinované více faktory a to, jak geneticky, tak prostředím.

Faktory mají také svoji důležitost pro vznik samotného syndromu a podle nich se dají rozdělit právě do pomyslných slupek ⁽⁸⁾.

Podle Svačiny a Owen se v pomyslném jádře nacházejí hladiny inzulínu, glukózy, triglyceridů, HDL cholesterolu nalačno a diastolický krevní tlak. Na ně jsou volněji navázány systolický krevní tlak, přítomnost diabetu, rodinná anamnéza hypertenze, a PAI-1. Ve vnější sféře se nacházejí urikémie, BMI, rodinná anamnéza diabetu, hladina antitrombinu a signální molekula ICAM.

Inzulínová rezistence

Již Reaven popsal inzulínovou rezistenci, jako pravděpodobnou příčinu vzniku metabolického syndromu. Stále je však předmětem výzkumu co přesně vlastní inzulínovou rezistenci působí. U metabolického syndromu se jedná hlavně o postreceptorovou inzulínorezistenci, která se projevuje hlavně ve svalech, játrech a tukové tkáni. ⁽⁸⁾ Inzulínová rezistence se dnes zkoumá především v souvislosti s hypertenzí, obezitou a diabetem 2. typu. Zajímavé je, že podání samotného inzulínu má menší efekt.

Stručný popis vyšetřovacích metod inzulínové senzitivity

V běžné praxi stačí vyšetření bazální lačné inzulínémie. Až do glykémie 8 je to vyšetření dostatečné pro běžnou praxi ⁽⁸⁾.

Pro výzkum se však používají přesnější vyšetření, jako je metoda inzulínového clampu. Toto vyšetření zavedl v 70. letech Fronzo⁽⁸⁾. Pacientovi se při tomto vyšetření podává infuze inzulínu a snaží se udržet konstantní glykémii. Toho se dosáhne měřením glykémie a podle ní se reguluje dávka inzulínu. Asi po 90 minutách se hladina ustálí a zhruba platí, že množství glukózy do těla podané se rovná množství, které z oběhu mizí. Tento parametr se nazývá spotřeba glukózy-glukose disposal neboli M⁽⁸⁾. Vyjadřuje se v miligramech glukózy na 1 kg hmotnosti za minutu a je všeobecně uznávaným měřítkem citlivosti na inzulín při určité inzulínemii.⁽⁸⁾ Pacient s neporušenou odpovědí na inzulín, tedy při podání inzulínu svoji glykémii výrazně sníží a tudíž dávka glukózy, kterou musíme dodat k udržení normoglykémie je vysoká. Naproti tomu pacient s porušenou odpovědí na inzulín při podání i malého množství glukózy rychle svoji glykémii zvyšuje a tak při podání stejného množství inzulínu podáme jen menší dávku glukózy.

Clamp se dá provádět při různých hladinách glykémie, dostaneme pak normoglykemický, hyperglykemický, hypoglykemický, nebo izoglykemický clamp.⁽⁸⁾

Opakovaným clampem v různých glykemiích se dá vytvořit takzvaná dose response křivka. Obvykle má tvar S, to znamená, že při určité hodnotě již hodnota M nemůže dále stoupat. Pro zjištění jaké množství glukózy je spalováno a jaké pouze ukládáno se dá vyšetření kombinovat s nepřímou kalorimetrií.⁽⁸⁾

Metabolické změny u inzulínové rezistence

Inzulínorezistencí jsou ovlivněny hlavně tři orgány, svaly, játra a tuková tkáň.

Ve svalech jde hlavně o porušený vstup glukózy do buněk, v játrech je větší glukoneogeneza a snížená glykogen syntéza a to znamená opět menší využití glukózy. Na úrovni jater a svalů tedy inzulínorezistence vede ke snížené syntéze glykogenu a tím i menší využití glukózy z krve a tedy hyperglykémii. Tuková tkáň je co se týče konzumace glukózy oproti těmto dvěma orgánům méně významná. Daleko významnější je na úrovni adipocytu, kde je změněn

metabolismus tuků, který vede ke snížení zabudování mastných kyselin do tukové tkáně, je mírně inhibována lipolýza. Mastné kyseliny pak ve zvýšené míře zůstávají v cirkulaci ve formě mastných kyselin případně triglyceridů⁽⁸⁾.

Odhaduje se, že v populaci má inzulinovou rezistenci asi 25% lidí, u které se předpokládá genetická dispozice. Tato vrozená porucha se spíše netýká receptorů přímo na buňce, ale celé subreceptorové kaskády, která zprostředkuje působení inzulinu⁽⁸⁾. To znamená, že každý z nás má určité genetické předpoklady pro její vznik, které se ještě potencují faktory vnějšího prostředí, jako je přejídání s následnou obezitou, nedostatek tělesného pohybu a na druhé straně i fyziologické stavy které vedou k inzulinové rezistenci, jako je třeba těhotenství

Prereceptorově a postreceptorově je odpověď na inzulin regulována substrátovou kompeticí, podáním lipidů se utilizace glukózy zhorší.

Postreceptorově je funkce inzulinu zprostředkována hlavně pomocí fosforylačních kaskád, kde také může být velmi významně ovlivněna pomocí molekulárně genetických poruch. Inzulinorezistence však není hlavní příčinou diabetu 2. typu, ale spíše porucha sekrece inzulinu. Vztah inzulinové sekrece a senzitivity je hyperbolický, je však závislý na obezitě, která hyperbolu posouvá směrem nahoru⁽⁸⁾.

Jako jednoduchý indikátor se dnes používá pouhá bazální hladina inzulinu nalačno, protože inzulinová rezistence bývá spojena se současnou zvýšenou hladinou inzulinu, který je kompenzatorně nadměrně vyplavován z beta buněk v pankreatu.

To vede k postupné hyperinzulinémii a po nějakou dobu ještě normální glykémii, postupně se však vyčerpává senzitivita a ani zvýšená hladina inzulinu nestačí, aby udržela hladiny glykémie v normálních hladinách a postupně se vyčerpává kapacita beta buněk pankreatu a hladina inzulinu již nemusí být vysoká, ale naopak snížena.

Metabolický syndrom a lipidy

Hyperlipoproteinémie u metabolického syndromu je hlavně hypertriglyceridémie. Bývají vysoké triglyceridy, respektive lipoproteiny VLDL. Vyskytují se malé denzní LDL a bývá nižší hladina HDL⁽⁸⁾.

Změny hladin lipoproteinů se často vyskytují již v období dospívání, proto je z preventivního hlediska důležité sledovat jejich hladiny již od dětství.

V důsledku inzulínorezistence dochází u metabolického syndromu k zvýšené utilizaci tuku, stoupají neesterifikované mastné kyseliny, je snížena konverze VLDL na LDL, stoupá produkce VLDL, je snížena aktivita lipázy, nižší clearance triglyceridů a chilomikrů⁽⁸⁾.

Přeměna lipidů v těle je závislá hlavně na dvou hormonech a to hormonu senzitivní lipázy (HSL), která štěpí TAG a ty jsou uvolněny do oběhu a použity jako zdroj energie a lipoproteinové lipázy (LPL), ta štěpí TAG které jsou následně uloženy v adipocytech. Aktivita HSL je inhibována mimo jiné pomocí inzulínu, zatím co aktivita LPL opačně⁽⁸⁾.

Snížená stimulace LPL pomocí inzulínu tímto mechanismem vede k abdominální obezitě.

Zajímavé je, že pro andoridní obezitu není hypercholesterolemie typická, u metabolického syndromu X je však typická nízká hladina HDL cholesterolu, která klesá úměrně zvyšující se hladině inzulínu. Důležitou součástí metabolického syndromu jsou také malé denzní LDL částice, které jsou významným rizikovým faktorem aterosklerózy.

Dále nalézáme přítomnost vysokých hladin VLDL.

Metabolický syndrom a obezita

Předpokládá se, že nejdříve vzniká obezita a teprve na ní nasedá inzulínorezistence, jakým mechanismem zvýšené množství tukové tkáně vede

k inzulinorezistenci zatím není jasné. Předpokládá se spojitost s hormony produkovanými adipocyty, které jsou z nadměrného množství tukové tkáně produkovány v nepřiměřeně velkých kvantech.

Při hubnutí se prokazatelně upravuje spektrum lipidů, které má dvě fáze, v první dochází ke snížení hladin HDL lipoproteinů a stoupá celkový cholesterol a v 2., tak zvané stabilizační fázi se snižují hladiny všech lipoproteinů a stoupá HDL. Nejlepších výsledků se dosahuje při snížení hmotnosti o 5 až 10%⁽⁸⁾

Redukce váhy

Při dostatku pohybu a redukce váhy u pacientů dochází k zlepšení metabolických parametrů, jako je lipidové spektrum i krevní tlak. Ukázalo se však, že střední až vyšší dávka cvičení denně vede velmi dobře k upravení dyslipidémie - zvýšení hladiny HDL a snížení triglyceridů v krvi i bez významného úbytku na váze. Kromě farmakoterapie je tedy velmi významná i edukace pacientů a snaha přimět je k zlepšení životosprávy. Minimální redukce váhy, která vede k zlepšení stavu pacienta je 5% původní váhy pacienta. Fyzická aktivita také nepochybně vede ke snížení tlaku u hypertoniků a pomáhá napravení glukózové rovnováhy u pacientů s inzulinorezistencí, nebo již vyvinutým diabetem⁽⁸⁾.

Metabolický syndrom a koagulace

U pacientů s metabolickým syndromem se vyskytuje zvýšená hladina plasminogen aktivátor inhibitoru-1 (PAI-1), který způsobuje poruchu fibrinolýzy. Jeho zvýšení je přímo vázáno na inzulinémii, při poklesu hladiny inzulínu také významně klesá.

PAI-1 je významným faktorem podmiňujícím aterosklerózu a to i v případě, že se u pacienta nevyskytují ostatní složky metabolického syndromu.

Byl prokázán jeho výskyt hlavně v tukových buňkách, při léčbě metforminem, výrazně klesají jeho hladiny, což znovu dokazuje jeho závislost na inzulinémii.

Dále se u metabolického syndromu vyskytuje zvýšená agregabilita trombocytů. Destičky jsou dalším faktorem podílejícím se na rozvoji aterosklerózy, jsou

ovlivňovány inzulínem, počet jejich receptorů je však u diabetiků také významně snížen. Z tohoto důvodu se doporučuje u metabolického syndromu podávat antiagregační léčbu, antiagregační účinky mají v tomto případě i antidiabetika⁽⁸⁾.

Inzulínorezistence a diabetes

Izulínorezistence je snížená reaktivita cílových tkání na inzulín, pro nás jsou nejpodstatnější kosterní svaly, játra a tuková tkáň.

V kosterním svalstvu inzulín potencuje vychytávání glukózy, pokud je zde rezistence je snížená, clearance glukózy a jejím výsledkem je zvýšená glykémie.

Diabetes mellitus II typu je nejdůležitější součástí metabolického syndromu a naopak většina diabetiků má alespoň jednu ze složek metabolického syndromu.

Podle nejnovějších poznatků není diabetes 2. typu pouze poruchou receptorů pro inzulín, ale také poruchou jeho sekrece. Ta je řízena pomocí buněk s GLUT II, ty jsou přítomny v beta buňkách pankreatu, kde zprostředkovávají přenos glukózy do buněk a jejich počet je u diabetiků 2. typu snížen⁽⁸⁾.

Porucha exkrece se nejlépe prokáže v orálním glukozotolerančním testu (oGTT), kdy se podává 0,3 g glukózy na kilogram váhy pacienta. U zdravých pacientů je glykémie až 20 mmol/l, na tu reaguje organismus první, takzvanou časnou fází sekrece inzulínu. Ta je u diabetiků narušena, druhá, takzvaná pozdní fáze sekrece trvá dalších asi 30 minut. U diabetiků je vyšší a trvá déle, jelikož se tělo snaží vykompenzovat hyperglykémii vzniklou porušenou časnou fází sekrece. U obézních a prediabetiků se tedy vyskytuje vysoká bazální hladina inzulínemie a hyperplazie beta buněk pankreatu.

Velmi důležitou roli hrají také játra, ta mají u diabetiků vystupňovanou glukoneogenezi, čím je vyšší glykémie, tím je vyšší i glukoneogeneza a snížené ukládání glukózy.

WHO stanovila jako kriteria diabetu 7 mmol/l nalačno a v oGTT za dvě hodiny 11,1 mmol/l.

Izulínorezistence a hemostáza

U inzulínorezistence se vyskytuje prokoagulační stav. V poslední době bylo objeveno mnoho vztahů mezi inzulínorezistencí a faktory hemostázy, jako je například PAI-1, faktor VII, fibrinogen, funkce destiček, faktor VIII/vWF, tPA, protein C a AT III⁽⁸⁾.

Antigen inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (Pai-1)

Významně souvisí s hladinami cirkulujících trygliceridů, inzulínu a BMI. Je zde i předpoklad genetické zátěže a jistá souvislost s pohlavím, hladiny jsou totiž vyšší u žen. Z těchto důvodů byl PAI-1 zařazen do syndromu inzulínové rezistence, mechanismus vzniku však doposud nebyl objasněn. Bylo dokázáno, že inzulín přímo zvyšuje vylučování PAI-1 v jaterních buňkách, což by mohlo vysvětlit přímé aterogenní působení inzulínu⁽⁸⁾. Dále byla prokázána souvislost mezi hladinami triglyceridů a PAI-1, která je ještě podmiňována hladinami inzulínu a přímo koreluje s poškozením tepen. V poslední době byla zjištěna produkce PAI-1 v adipocytech a to mnohem větší v intraabdominálních adipocytech, než v podkožních⁽⁸⁾.

Faktor VII

Souvislost faktoru VII s metabolickým syndromem není dosud objasněna, byla však zjištěna závislost jeho koncentrací a fatálním infarktem myokardu, diabetem 2. typu hlavně u žen.

Fibrinogen

Bylo prokázáno, že zvýšená hodnota glykovaného hemoglobinu a vyšší BMI souvisejí s hladinami fibrinogenu. Jeho hladiny, jsou spojovány i s diabetickou nefropatií a infarktem myokardu. U metabolického syndromu, byla dokonce zjištěna i zvýšená agregabilita trombocytů, která je způsobena vysokými hladinami inzulínu⁽⁸⁾.

V patogenezi metabolického syndromu nevyvratně hraje svou roli i oxidační stres.

Ten vzniká působením volných radikálů, což jsou reaktivní formy kyslíku, jako jsou například hydroxylový radikál OH, superoxidové a peroxidové ionty a další. Ty napadají lipidy, lipoproteiny, nukleové kyseliny, ale i enzymy. Kromě metabolického syndromu mohou být zodpovědné i za řadu dalších onemocnění, jako je např. rakovina, ateroskleróza, zánět, diabetes mellitus a další. Je však důležité zmínit, že v těle existuje i mnoho fyziologických pochodů, kde se volné radikály uplatňují a jsou nezastupitelné, jako je zánět a další.

Hypertenze

Vztah hypertenze a hyperinzulinémie se uvádí často, ale jejich vazba nejspíše není přímá. U pacientů s inzulinomem se například nemusí hypertenze vyskytovat vůbec. Inzulinémie má přímou vazbu na Na⁺ a pomocí IGF-1 na růst cévní svaloviny⁽⁸⁾.

Zvýšená inzulinémie má vazbu na vstřebávání Na⁺ v ledvinách a s ním vázané vody a přímo ovlivňuje Na⁺/H⁺ pumpu, který vede ke zvýšení intracelulárního Ca²⁺ a tedy ke zvýšené excitabilitě buněk hladké svaloviny a zvýšení rezistence cév,

Inzulín má dále vazbu na zvýšení tonu sympatiku a tím i hladin katecholaminů. Zvýšený tonus sympatiku se na úmrtnosti pacientů podílí hlavně zvýšením agregability trombocytů a větší náchylností k arteriálním spazmům.

75% lidí s metabolickým syndromem mají tepovou frekvenci nad 75/minutu, zde je ale důležité odlišit, zda je zvýšený tonus sympatiku důsledkem syndromu nebo naopak je jeho vyvolávající příčinou.

Hypertenze je velmi úzce vázána na zvýšenou hmotnost pacienta a při redukci hmotnosti, je možno velmi dobře ovlivnit hlavně systolický tlak pacienta.

Hlavní nebezpečí vysokého krevního tlaku spočívá ve větším riziku cévní mozkové příhody, což je ještě potencováno výskytem diabetu. Léčbou je toto riziko možno snížit až o 40%⁽⁸⁾.

Další složky metabolického syndromu

Hyperurikémie

Hyperurikémie je jedna z klasických složek metabolického syndromu, které vedou k ateroskleróze. Mechanismus, kterým hyperurikémie k ateroskleróze vede, není dosud objasněn, předpokládá se souvislost s vystupňovaným katabolismem a vystupňované glukoneogeneze při inzulínorezistenci.

Hyperurikémie se však vyskytuje již v prediabetickém stádiu syndromu X. Zjištění hyperurikémie je pro diagnózu pacientů se syndromem X velmi důležitá.

Endotel a inzulínorezistence

Endotel má velmi významnou sekreční funkci, jedním z jeho významných produktů je např. endotelin, který hraje velmi významnou roli při patogenezi hypertenze, jelikož má vasokonstrikční účinky.

Hyperinzulinémie stimuluje vylučování endotelinu, který může následně vyvolávat další inzulínorezistenci.

Inzulínorezistence je vyvolávána i dalšími látkami jako například preproendotelin, endotelin konvertující enzym ale i změnami NO.

Pokusy na zvířatech ukázaly, že za aterosklerózu je zodpovědná nejen svalovina cév, ale i endotel.

Předpokládá se porucha přeměny L-argininu na oxid dusnatý. Tvorbu NO stimuluje příklad acetylcholin a porucha vasodilatace pomocí acetylcholinu se je tedy spolehlivou známkou aterosklerózy⁽⁸⁾.

Z toho vyplývá, že nedostatek NO, odrážející se ve snížené odpovědi na acetylcholin, je kauzálním faktorem aterogeneze.

Zánět

U metabolického syndromu se vyskytují i zvýšené markery zánětu, jako je C-reaktivní protein, hladiny cytokinů jako jsou interleukiny a TNF alfa. U těchto nemocných se vyskytuje prozánětlivý stav nízkého stupně, kterému se někdy také říká Low grade inflammation⁽⁸⁾. Soudí se, že právě tento stav může být jedním z faktorů, které vedou ke vzniku aterosklerózy, jelikož jednou z příčin jejího vzniku je zánět vznikající na endotelu cév.

Komplikace metabolického syndromu

Jak řekl již Reaven v roce 1993 všechny složky metabolického syndromu jsou v menší, či větší vazbě. Tudíž při zlepšení jedné z nich, například obezity selepší i jiné, jako hladiny lipidového spektra a následně i ateroskleróza.

Například u diastolického tlaku roste riziko pro pacienta již při malém zvýšení hodnot, u BMI tomu tak není, ale lze zde zaznamenat výrazný nárůst, pokud stoupne nad 30.

Důležitá je i vazba hmotnosti a ICHS, při vzestupu hmotnosti o 20 kg stoupá riziko až 6 krát.

Cévní mozková příhoda se u diabetiků vyskytuje asi 3x častěji a to s 4x větší mortalitou pravděpodobně kvůli hůře vyvinutým kolaterálám.

Dušnost je u obezity také mnohem více zastoupena spolu se syndromem spánkové apnoe. Potíže s obezitou mívají častěji osoby starší 40 let a s BMI nad 30, výrazně s věkem také stoupají mechanické komplikace obezity, jako potíže s pohybovým aparátem, dušnost.

U diabetu se vyskytují také všeobecně známé komplikace, jako je diabetická nefropatie, retinopatie a neuropatie a s ní spojená tzv. diabetická noha.

Z kardiovaskulárních potíží se vyskytuje jak klasická ischemická choroba srdeční tak tzv. kardiologický syndrom X, což je vlastně kardiální mikroangiopatie ⁽⁸⁾.

V neposlední řadě je srdce postiženo i dilatací z hypertenze, která se pojí s obezitou.

Složky metabolického syndromu jsou tedy zcela určitě ve vzájemné vazbě, je však velmi těžké určit, co je příčina a co následek. Je proto důležité důsledně léčit každou jednotlivou složku, ale pohlížet na ně, jako na komplexní systém.

Prevence metabolického syndromu

Jak již bylo řečeno, metabolický syndrom je způsoben dvěma hlavními faktory, to jsou životní styl a genetické predispozice. U těch je u každého jedince vazba jiná, někteří z nás mají takzvané šetrné geny a i přes sebevětší snahu se u nich nedaří udržet optimální hmotnost. Jiní mají naopak i přes špatný životní styl, při přejídání a minimální fyzické aktivitě nemají s udržením optimální hmotnosti problémy. Při tom udržení optimální hmotnosti je nejdůležitějším způsobem prevence metabolického syndromu. Právě obezita je nejčastěji první známkou rozvíjejícího se metabolického syndromu a velmi úzce se pojí s diabetem 2, typu a hypertenzí.

Vzhledem k tomu, že syndrom významně zkracuje délku života kulminuje výskyt obezity ve věku mezi 50 a 60 lety. Mezi významné faktory ovlivňující tělesnou hmotnost patří - fyzická aktivita, stravovací návyky (zvýšený příjem tuku), genetické faktory, pohlaví (ženy jsou častěji obézní), ale gynoidní typ obezity je pro výskyt metabolického syndromu méně nebezpečný⁽⁴⁾. Dále je to užívání alkoholu a to i v menším množství, vzdělání a rodinný stav, manželství obvykle vede k vzestupu hmotnosti a v neposlední řadě také užívání některých léků.

Bylo přepočítáno, že pokud by BMI v populaci nebyl větší než 25, klesla by úmrtnost na ICHS o 15 až 30 % a bylo by zabráněno vzniku diabetu 2. typu u 64% mužů a 77 % žen. Při vzestupu BMI nad 35 je asi 80 x větší riziko vzniku diabetu⁽⁸⁾.

Nezanedbatelný je i vliv pohybu. Bylo dokázáno, že u pacientů s přiměřenou fyzickou aktivitou je asi dvakrát menší úmrtnost, než u pacientů s nedostatečnou fyzickou zátěží.

Výskyt metabolického syndromu pozitivně ovlivnil i pokrok v léčbě některých chronických onemocnění. Například užívání steroidů u astmatiků je dnes téměř výhradně v lokální inhalační formě, u systémových onemocnění se používají pulzní dávky namísto dlouhodobých velkých dávek. Využívají se nové formy perorální antikoncepce, s menším obsahem gestagenů, nebo modernější preparáty s antidepressivním účinkem. Flexibilnější je i dávkování inzulínu u diabetiků s menším rizikem hypoglykémie.

Metabolický syndrom v dětství

Používat pojem metabolický syndrom v dětském věku je ještě problematičtější než u dospělých⁽⁹⁾ Z III. šetření národního cholesterolového programu ve Spojených státech se pokusili autoři o diagnostická kritéria pro děti, která vycházela z percentilových norem. Triglyceridy vyšší než 1,1 mmol/l, HDL cholesterol nižší než 1,29 s výjimkou chlapců ve věku 15 až 19 let, u nichž je mezní hodnota < 1,2 mmol/l, glykémie nalačno vyšší než 6,1 mmol/l, obvod pasu

vyšší než 75. percentil pro věk a pohlaví a krevní tlak nad 90. percentil pro věk, pohlaví a výšku (Tab. 5).

Tab. 5. Definice metabolického syndromu pro děti NHANES z r. 2004

3 či více z následujících faktorů:

triglyceridy ≥ 1.1 mmol/l

HDL cholesterol ≤ 1.29 mmol/l , chlapci 15–19 let ≤ 1.17 mmol/l

glykémie nalačno ≥ 6.1 mmol/L

obvod pasu >75 th percentil pro věk a pohlaví

Další definice metabolického syndromu u dětí však také nejsou jednotné jak ukazuje řada reprezentativních studií. Např. v maďarské studii měří místo obvodu pasu tělesný tuk a krevní tlak monitorují 24 hodin. Ve Spojených státech užívají místo měření obvodu pasu hodnotu BMI, za kritickou hladinu lipidů považují hodnotu vyšší než 95. percentil a pro HDL cholesterol hodnotu nižší než 5. percentil pro příslušný věk a pohlaví. The Quebec Family Study používá pro vyjádření viscerální obezity měření tloušťky kožních řas a u hypertenze střední tlak, místo systolického⁽⁵⁾. Definice spolehlivě neplatí pro různé etnické skupiny. Proto v Taipei Children Heart Study⁽³⁾ použili vlastní kritéria, která získali vlastním měřením.

Je také jasné že v různých věkových kategoriích mohou být hodnoty různé a kritéria tak přísná, že by metabolickým syndromem by musela trpět velká část dětské populace.

SOUBOR

Ve své práci, jsem zkoumal soubor 184 dětských pacientů (89 dívek a 95 chlapců) ve věku od 3 do 16 let, kteří byli na Klinice dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty University Karlovy v Praze v centru Preventivní kardiologie sledování pro výskyt aspoň jednoho rizikového faktoru syndromu X.

Zjišťoval jsem, kolik dětí bylo obézních, kolik mělo hypertenzi a dyslipidémii.

Na závěr jsem zhodnotil, kolik dětí mělo kombinaci rizikových faktorů, zejména spojených s obezitou.

METODIKA

K zjištění obezity v dětském věku jsem použil percentilové grafy, které vycházejí z V. celostátního antropometrického výzkumu dětí a mládeže z roku 1991 a které jsou běžně používány v současnosti v pediatrické praxi.

Kritéria dyslipidémie jsem hodnotil podle doporučení České společnosti pro aterosklerózu (Celkový cholesterol nad 5 mmol/l, triglyceridy nad 1,5 mmol/l, LDL cholesterol nad 3,5 mmol/l a HDL cholesterol nižší než 1 mmol/l).

Hypertenzi jsem posuzoval podle „The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of blood pressure in children and adolescents (2004)“⁽⁶⁾, kde je vztažen systolický a diastolický TK k výšce dítěte.

Výsledky

Zjistil jsem, že 143 dětí mělo zvýšený celkový cholesterol, 109 z těchto dětí mělo vysoký LDL cholesterol, 15 z nich mělo nízký HDL a 52 mělo zvýšené triglyceridy. Celkem 26 z těchto dětí (18%) mělo BMI nad 97. percentilem vzhledem k populaci stejného věku a pohlaví.

Tab. 6. Počet dětí s dyslipidemií

TC nad 5,0	LDL nad 3,5	HDL pod 1,0	TAG nad 1,5
143	109	15	52

Údaje o dalším rizikovém faktoru – krevním tlaku jsem měl k dispozici jen u 94 z těchto pacientů (34 dívek a 60 chlapců).

Tab. 7. Soubor pacientů se všemi údaji

n pacientů	dívky	chlapci
94	34 (36%)	60 (64%)

Celkem mělo zvýšen alespoň jeden marker (obezita, dyslipidémie, hypertenze) 86 (91%) pacientů, z toho bylo 31 (33%) dívek a 55 (59%) chlapců, 20 (21%) z nich mělo poruchu dvou a 3 (3%) dokonce tři sledovaných hodnot.

Tab. 8. Počet dětí s rizikovými faktory

	Celkem	Z toho dívky	Z toho chlapci
s poruchou alespoň jednoho parametru	86 (100%)	31 (36%)	55 (64%)
porucha alespoň dvou parametrů	20 (23%)	5	15
porucha všech tří parametrů	3 (3,5%)	0	3

Ukázalo se, že celkem 20 z nich (21%) mělo hypertenzi (2 dívky -2% a 18 chlapců – 18%), 11 (12%) mělo změněné hodnoty celkového cholesterolu a krevního tlaku, 6 (6%) celkového cholesterolu a BMI, 3 (3%) krevního tlaku a BMI a 3 (3%) měli rozvinutou poruchu všech tří zkoumaných hodnot.

Tab. 9. Výskyt kombinací jednotlivých rizikových faktorů u dětí

porucha	BMI	TC	sTK	dTK	sTK+dTK	TK	TK+TC	BMI+TC	TK+BMI	TK+BMI+Tc
Chlapci	62	12	32	14	8	3	18	9	3	3
Dívky	37	4	42	0	2	0	2	2	3	0
Celkem	99	16	74	14	10	3	20	11	6	3

Závěr

Při úvaze zdali používání názvu „metabolický syndrom“ v dětském věku má své oprávnění, je nutné vzít v úvahu, že není známa jeho etiologie ani kauzální léčba, definice není jednotná ani u dospělých a všechny složky metabolického syndromu jsou v dětství velmi reverzibilní. K tomu se také vyjádřil sám Reaven v roce 2006 v přednášce *The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary?*⁽¹⁰⁾, autor názvu „metabolický syndrom“ sám uvádí : „ ...diagnostikování metabolického syndromu nemá ani pedagogickou ani klinickou užitečnost a klinický důraz by měl být na efektivní léčení jednotlivých přítomných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění“.

Z mých výsledků, ale vyplývá, že už i v dětské populaci dochází ke kumulaci jednotlivých rizikových faktorů aterosklerózy v dětství. Jelikož výskyt všech rizikových faktorů vlivem životního stylu stále stoupá, významnější než zařazování dětí do skupiny postižených „metabolickým syndromem“, je důležitá zejména včasná prevence a léčba jednotlivých jeho složek, jako je obezita a inzulínová rezistence, dyslipidémie a hypertenze. Tím je možné snížit výskyt metabolického syndromu a kardiovaskulárních onemocnění v dospělosti.

Souhrn

Práce se zabývá skupinou dětských pacientů, kteří již byli na Klinice dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty University Karlovy v Praze sledováni pro výskyt aspoň jednoho rizikového faktoru metabolického syndromu a snaží se zjistit, u kolika z nich se vyskytuje alespoň ještě jeden další rizikový faktor. Je zaměřena na tělesnou hmotnost vyjádřenou pomocí BMI, dyslipidémii a hypertenzi. Z výsledků vyplývá, že i v dětské populaci dochází ke kumulaci jednotlivých rizikových faktorů aterosklerózy už v dětství. Ve sledované skupině 86 dětí aspoň se jedním kardiovaskulárním rizikem mělo kombinaci 2 rizikových faktorů 20 (23%) dětí a 3 děti (3,5%) měly dokonce kombinaci 3 rizikových faktorů. Protože výskyt jednotlivých rizikových faktorů v dětské populaci narůstá, je důležitá včasná prevence a léčba jednotlivých složek metabolického syndromu jako je obezita a inzulínová rezistence, dyslipidémie, hypertenze, které se sdružují a tím zabránění vývoje předčasné aterosklerózy a kardiovaskulárních chorob v dospělosti.

Summary

Aim of this study was identified children from centre of preventive cardiology 1.st medical faculty with cluster of cardiovascular risk factors - metabolic syndrome (obesity, dyslipidemia and hypertension). I found out, that in 86 children with one risk factor 20 (23%) of them had combination of two factors and 3 (3, 5%) children had combination of three risk factors of atherosclerosis. We can see, that prevalence obesity, hyperlipidemia and hypertension increase in children, so prevention and treatment of combination of these risk factors could decrease also incidence of atherosclerosis in adulthood.

Seznam použité literatury

1. CARLSON, LA. *The metabolic syndrome*. London : Science Press Ltd, 2004. 57p.
2. GEORGE, A. Introduction to the metabolic syndrome. In *Europ Heart J Suppl*, 2005, D3 – D5
3. CHU, NF., RIMM EB., WANG DJ, et al. *Relationship between anthropometric variables and lipid levels among school children: the Taipei*
4. KAHN, HR., BUSE, J. and FERRANININ E. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the of Diabetes. *Diabetes Care*, 2005. p. 289-304.
5. KATZMARZYK, PT., PERUSSE, L., MALINA, RM., et al. Stability of indicators of the metabolic syndrome from childhood and adolescence to young adulthood The Quebec Family Study. *J Clin Epidemiol*. 2001. p. 190-195.
6. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of blood pressure in children and adolescents. *Pediatric*, 2004. p. 555-576
7. REAVEN, GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988. p.1595-1607.
8. SVAČINA, Š. a OWEN, K. *Syndrom inzulinové rezistence*. Praha : Triton, 2003. 182 s. ISBN 80-7254-353-9
9. ŠAMÁNEK, M. a URBANOVÁ, Z. *Prevence aterosklerózy v dětském věku*. Praha : Galén, 2003. 235s. ISBN 80-7262-229-3
10. REAVEN, GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Nutr* 2006. p. 1237-1247.

Seznam obrázků, tabulek a grafů

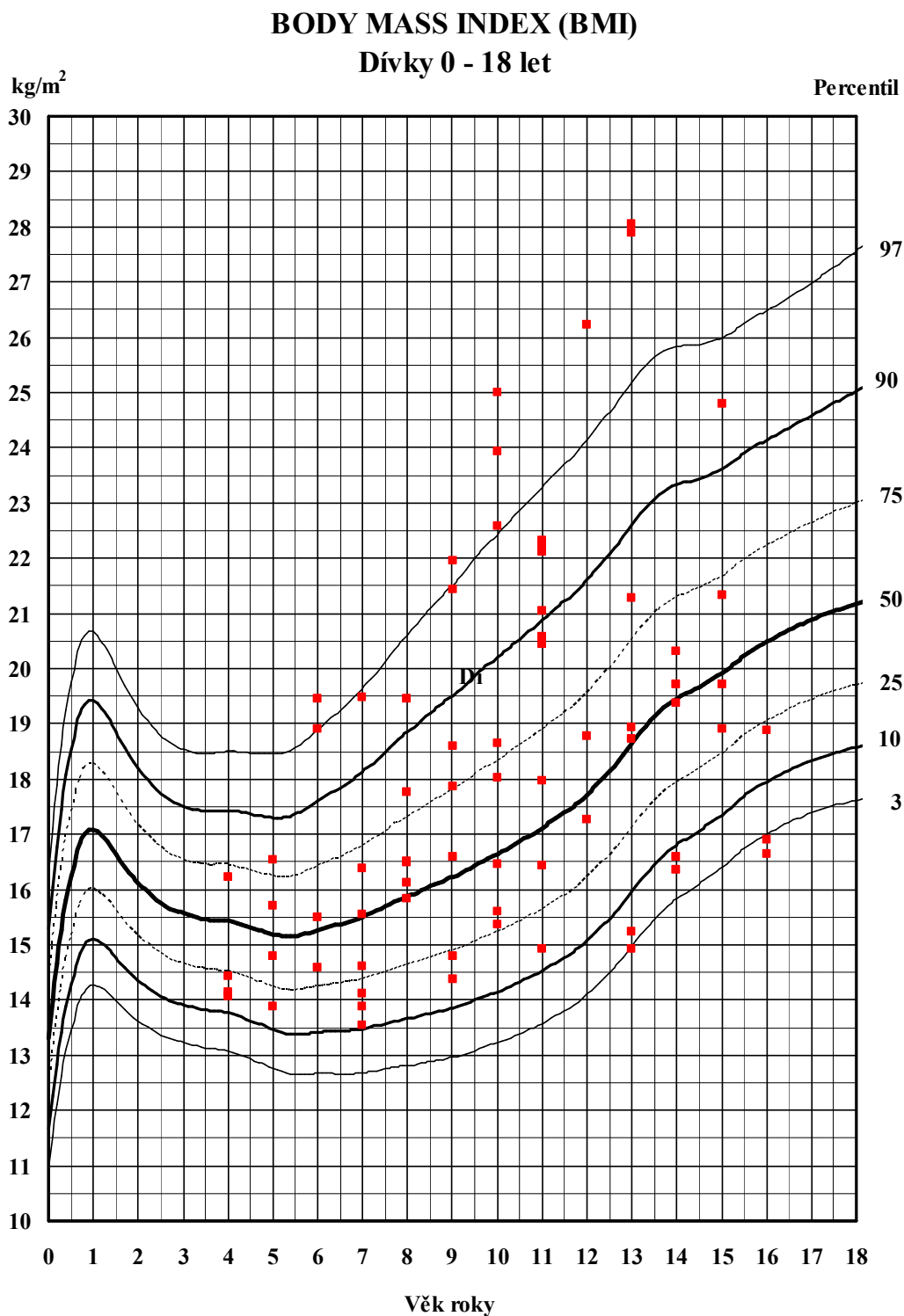
V textu:

- Tab. 1. WHO definice metabolického syndromu z r. 1999
- Tab. 2. EGIR definice metabolického syndromu z r. 1999
- Tab. 3. ATP definice metabolického syndromu z r. 2001
- Tab. 4. IDF definice metabolického syndromu z r. 2005
- Tab. 5. Definice metabolického syndromu pro děti NHANES z r. 2004
- Tab. 6. Počet dětí s dyslipidemií
- Tab. 7. Soubor pacientů se všemi údaji
- Tab. 8. Počet dětí s rizikovými faktory
- Tab. 9. Výskyt kombinací jednotlivých rizikových faktorů u dětí

Jako příloha:

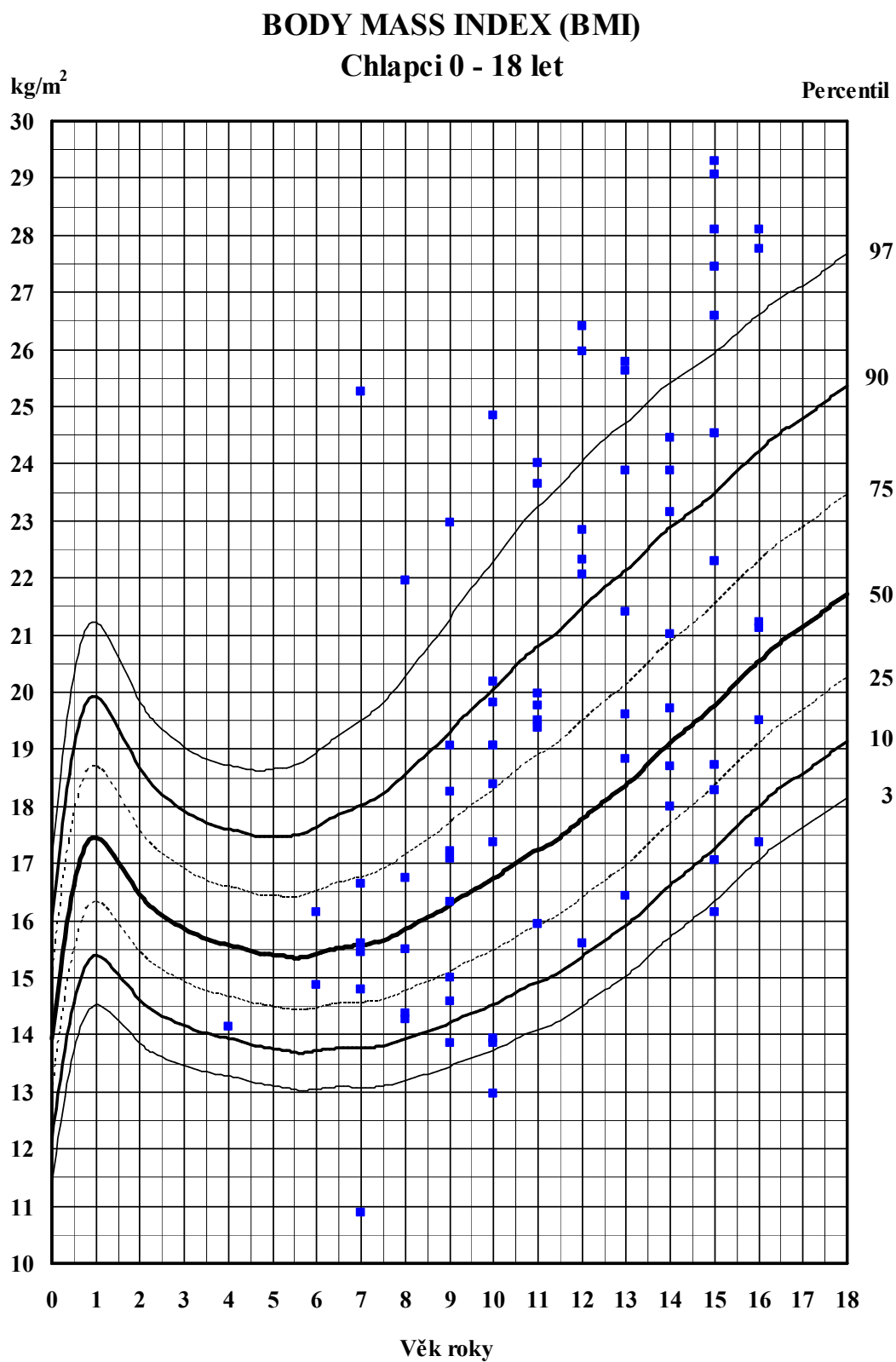
- Graf č. 1. . Body mass index BMI podle věku – dívky
- Graf č. 2. Body mass index podle věku – chlapci
- Příloha 1. Seznam všech pacientů použitých ve studii

Graf č. 1. Rozložení BMI u celého vzorku 143 pacientů



Zdroj: Bláha P-, Vignerová J: Grant IGA MZ ČR 3979-3, 4033-3 (V. Celostátní antropometrický výzkum dětí a mládeže 1991 (České země)

Graf č. 2. Rozložení BMI u celého vzorku 143 pacientů



Zdroj: Bláha P.-, Vignerová J: Grant IGA MZ ČR 3979-3, 4033-3 (V. Celostátní antropometrický výzkum dětí a mládeže 1991 (České země)

Příloha 1. Seznam všech pacientů použitých ve studii

sex	ročník	hmot	výška	výška perc.	BMI	sTK	sTK perc.	dTK	dTK perc.	datum	TC	LDL	HDL	TAG	věk
F	1993	22	123	97	14,54	100	50	60	50	1998	7,98	5,4	2,31	0,59	5
F	1996	27	132	97	15,50	90	50	60	50	2002	6,97	4,94	1,53	1,11	6
F	1994	17	112	3	13,55	90	50	60	50	2001	6,24	4,17	1,85	0,49	7
F	1993	29	122	50	19,48	100	50	60	50	2000	4,6	3,3	0,95	0,94	7
F	1992	21	123	50	13,88	100	50	60	50	1999	6,3		1,92	1,03	7
F	1993	31,5	141	97	15,84	110	50	70	50	2001	4,76	2,96	1,65	0,37	8
F	1993	33	141	75	16,60	110	50	70	50	2002	6,63	4,94	1,31	0,73	9
F	1992	40	135	50	21,95	100	50	60	50	2001	4,85	3,3	1,31	0,54	9
F	1993	50	164	75	18,59	110	50	70	50	2002	5,04	2,01	2,74	0,65	9
F	1990	31	141	50	15,59	100	50	60	50	2000	7,9	3,4	2,02	1,1	10
F	1991	30	135	25	16,46	100	50	60	50	2001	11,3	9,22	1,47	1,36	10
F	1991	51	146	50	23,93	100	50	60	50	2001	5,58	3,19	1,53	1,9	10
F	1991	40	149	75	18,02	100	50	60	50	2001	6,34	4,17	1,45	1,59	10
F	1991	37	150	50	16,44	100	50	70	50	2002	7,25	5,77	1,19	0,65	11
F	1988	51	165	75	18,73	100	50	60	50	2001	8,38	6,2	1,53	0,63	13
F	1988	34	134	3	18,94	100	50	60	50	2001	5,34	3,26	1,75	0,74	13
F	1992	75	164	50	27,89	120	50	55	50	2005	7,6	5,15	1,32	1,89	13
F	1992	41	164	50	15,24	119	50	70	50	2005	8,67	7	1,66	1,46	13
F	1987	49	161	50	18,90	100	50	70	50	2002	7,47	5,27	1,91	0,65	15
F	1985	48	150	3	21,33	100	50	60	50	2000	6,2	4,39	1,24	1,54	15
F	1985	55	167	50	19,72	110	50	60	50	2000	6,8	3,72	2,9	0,5	15
F	1985	50	172	75	16,90	105	50	60	50	2001	5,77	3,03	1,87	1,94	16
F	1995	16	104	10	14,79	75	90	50	50	2000	6,4	4,78	1,24	1,02	5
F	1991	43	138	50	22,58	115	90	60	50	2001	5,46	3,55	1,43	1,07	10
F	1993	50	150	50	22,22	120	90	70	50	2004	5,15	3,42	1,09	1,43	11
F	1990	58	162	97	22,10	120	90	70	50	2001	5,47	3,74	1,37	0,8	11
F	1989	56	170	75	19,38	125	90	70	50	2003	6,04	3,4	2,28	0,79	14
F	1989	40	146	25	18,77	120	50	70	50	2001	5,55	3,74	1,45	0,81	12
F	1999	15	104	10	13,87	100	50	70	90	2004	8,15	6,3	1,51	0,76	5
F	1987	43	161	50	16,59	120	50	80	90	2001	6,14	3,13	1,78	0,85	14
F	1990	44	164	50	16,36	105	50	80	90	2004	9,01	6,92	1,76	0,74	14
F	1989	96	172	97	32,45	125	90	80	90	2001	3,98	2,26	1,28	0,98	12
F	1991	45	142	50	22,32	120	90	80	95	2002	3,28	1,81	1,05	0,94	11
F	1991	48	151	50	21,05	120	90	80	95	2002	6,67	4,71	1,6	0,81	11
F	1988					120		80		2001	5,74	3,61	1,37	1,68	13
F	1987	47	168	50	16,65					2003	9,97	7,75	1,68	1,2	16
F	1992	73	155	50	30,39					2004	5,99			2,46	12
F	1997	17	110	75	14,05					2001	5,84	4,08	1,16	1,34	4
F	2000	15	102	25	14,42					2004	6,6	4,58	1,47	0,61	4
F	1998	20	111	75	16,23					2002	8,49	6,86	1,25	0,84	4
F	2000	19	110	50	15,70					2005	5,05			2,54	5
F	1997	20	110	50	16,53					2002	5,09	3,63	0,98	1,07	5
F	1994									2000	5,5	3,73	1,14	1,41	6

F	1998	24								2004	6,09	4,31	1,58	0,45	6
F	1999	28	120	50	19,44					2005	6,49	4,66	1,06	1,72	6
F	1999	25	115	50	18,90					2005	7	5,13	1,4	1,04	6
F	1998	20								2004	7,06	4,61	2,25	0,45	6
F	1998	17	108	3	14,57					2004	7,82	6,18	1,27	0,82	6
F	1994	24	121	50	16,39					2001	4,59	3,14	0,95	1,11	7
F	1997	21								2004	4,85	3,12	1,05	1,51	7
F	1994	20	119	25	14,12					2001	5,83	3,79	1,73	0,69	7
F	1996	22	119	25	15,54					2003	7,75	4,88	1,84	2,28	7
F	1997	20	117	10	14,61					2004	11,32	9,27	1,3	1,66	7
F	1994	31	137	75	16,52					2002	4,62	2,88	1,07	1,48	8
F	1993	36	136	75	19,46					2001	5,51	3,87	1,35	0,65	8
F	1995					32		135		2003	5,7	4,5	0,87	0,73	8
F	1996	30								2004	5,71	3,96	1,08	1,48	8
F	1995	27	128	50	16,48					2003	5,89	4,18	1,31	0,88	8
F	1996	28,5	133	50	16,11					2004	7,46	5,62	1,46	0,85	8
F	1997	30	130	50	17,75					2005	8,65		1,13	2,27	8
F	1993	35	140	50	17,86					2002	6,02	4,3	1,2	0,94	9
F	1992									2001	3,87	1,78	1,18	2,02	9
F	1995	27	137	50	14,39					2004	5,6	3,73	1,49	0,82	9
F	1992	42	140	50	21,43					2001	5,62	3,75	0,95	2,12	9
F	1996									2005	6,2	4,19	1,59	0,92	9
F	1992	25	130	25	14,79					2001	6,53	4,86	1,28	0,88	9
F	1995	49	140	50	25,00					2005	5,15	2,93	0,9	2,94	10
F	1992	35	137	50	18,65					2002	5,16	3,98	1,92	0,57	10
F	1991	31	142	50	15,37					2001	5,47	3,82	1,38	0,6	10
F	1989									2000	5,8	3,54	1,02	1,4	11
F	1990	46	150	50	20,44					2001	4,73	2,62	1,05	2,36	11
F	1991	54	162	97	20,58					2002	4,98	3,04	1,01	2,04	11
F	1993	26	132	3	14,92					2004	5	2,99	1,7	0,69	11
F	1990	41	151	50	17,98					2001	5,15	3,15	1,32	1,32	11
F	1988									2000	9,01	8,3	0,97	3,19	12
F	1990	47	165	90	17,26					2002	3,99	2,15	1,37	1,05	12
F	1989	59	150	50	26,22					2001	4,63	2,58	1,16	1,97	12
F	1987									2000	5,3	3,27	1,3	1,97	13
F	1987	70	158	50	28,04					2000	5,9	3,66	1,63	1,64	13
F	1987	50				110		65		2000	7,78	6	1,23	1,19	13
F	1988	46	147	3	21,29					2001	5,57	3,38	1,39	1,77	13
F	1989	34	151	10	14,91					2002	7,85	5,89	1,53	0,96	13
F	1988	55	167	50	19,72					2002	4,1	2,42	1,27	0,87	14
F	1987	58	169	75	20,31					2001	5,47	3,42	1,77	0,63	14
F	1987	70	168	75	24,80					2002	5,1	3,49	1,22	0,87	15
F	1987									2002	6	4,32	1,37	0,85	15
F	1987	114	180	97	35,19					2003	5,25	3,41	1,17	1,48	16
F	1987	109	180	97	33,64					2003	5,58	3,44	1,26	1,95	16
F	1986	52	166	50	18,87					2002	6,45	3,8	2,24	0,9	16
M	1997	15	103	20	14,14	90	50	50	50	2001	6,77	4,38	1,89	1,1	4
M	1996	21	114	25	16,16	100	50	60	50	2002	6,81	5,13	1,36	0,72	6
M	1993	22	115	3	16,64	90	50	50	50	2000	6,3	5	1,13	0,45	7
M	1993	27	127	25	16,74	100	50	60	50	2001	4,08	2,25	1,14	1,54	8

M	1993	32	146	95	15,01	90	50	70	50	2002	8,97	7,01	1,35	1,27	9
M	1992	51	149	97	22,97	90	50	65	50	2001	7,18	4,75	2,11	0,72	9
M	1991	26	137	50	13,85	95	50	50	50	2000	7,4	5,65	0,99	2,05	9
M	1991	39	143	80	19,07	110	50	70	50	2000	8,29	6,76	1,33	0,44	9
M	1990	35	142	50	17,36	100	50	60	50	2000	5	3,47	1,36	0,47	10
M	1993	24	136	25	12,98	100	50	60	50	2003	5,18	3,54	0,87	1,7	10
M	1993	25	134	10	13,92	100	50	60	50	2003	6,26	4,6	1,13	1,18	10
M	1993	35	138	25	18,38	110	50	70	50	2003	9,8	5,83	1,3	1,5	10
M	1993	34	146	50	15,95	95	50	60	50	2004	5,34	3,7	1,33	0,6	11
M	1992	34	132	3	19,51	100	50	60	50	2003	5,56	3,42	1,84	0,66	11
M	1991	53	155	50	22,06	105	50	70	50	2003	5,13	2,78	1,02	2,96	12
M	1991	57	158	75	22,83	120	50	80	50	2003	5,81	3,74	1,72	0,62	12
M	1988	47	158	50	18,83	110	50	70	50	2001	6,96	5,07	1,55	0,75	13
M	1992	37	150	10	16,44	85	50	65	50	2005	6,32	3,81	1,8	1,54	13
M	1990	69	170	90	23,88	110	50	70	50	2003	6,69	3,81	1,17	3,8	13
M	1988	49	165	50	18,00	100	50	70	50	2002	7,28	4,73	2,23	0,71	14
M	1990	50	147	3	23,14	112	50	60	50	2004	5,7	3	1,28	3,15	14
M	1988	51	165	25	18,73	120	50	60	50	2003	4,63	2,44	1,33	1,93	15
M	1990	66	164	10	24,54	113	50	66	50	2005	7,75	5,47	1,69	1,32	15
M	1989	50	176	50	16,14	110	50	70	50	2004					15
M	1988	65	174	50	21,47	105	50	70	50	2004	3,59	1,34	1,06	2,64	16
M	1988	90	172	25	30,42	110	50	70	50	2004	4,56	3,74	1,76	1,02	16
M	1987	91	180	50	28,09	125	50	75	50	2003	4,89	3,14	1,25	1,11	16
M	1994	28	128	10	17,09	115	90	70	50	2003	11,36	9,2	1,87	0,65	9
M	1993	35	159	100	13,84	120	90	70	50	2003	6,7	4,99	1,38	0,74	10
M	1990	54	150	75	24,00	120	90	70	50	2001	4,52	2,52	1,12	1,59	11
M	1993	48	155	75	19,98	120	90	60	50	2004	5,94	4,18	1,56	0,45	11
M	1986	73	181	75	22,28	130	90	70	50	2001	4,73	2,58	1,61	1,17	15
M	1993	40	135	75	21,95	120	95	70	50	2001	5,35	2,88	1,18	2,86	8
M	1987	69	170	50	23,88	130	95	70	50	2001	6,06	3,9	0,7	7,9	14
M	1987	101	175	50	32,98	135	95	65	50	2002	5,53	3,07	0,96	3,33	15
M	1985	61	170	25	21,11	135	95	70	50	2001	3,69	2,33	1,08	0,63	16
M	1987	96	186	75	27,75	140	95	70	50	2003	4,03	2,71	1,1	0,5	16
M	1989	54	170	50	18,69	140	99	70	50	2003	9,8	5,61	1,6	1,3	14
M	1989	109	176	50	35,19	145	99	75	50	2005	4,22	2,14	1,28	1,77	16
M	1990	59	166	75	21,41	120	50	80	90	2003	5,87	3,31	1,35	2,68	13
M	1989	65	163	50	24,46	120	50	80	90	2003	5,47	2,76	1,32	3,09	14
M	1987	53	164	50	19,71	120	50	80	90	2001	5,94	4,13	1,45	0,8	14
M	1986	41	155	3	17,07	120	50	80	90	2001	4,41	2,6	1,4	0,9	15
M	1989	89	178	75	28,09	126	50	80	90	2004	4,53	2,76	1,08	1,53	15
M	1987	85	176	50	27,44	115	50	80	90	2002	5,72	4,1	1,2	0,94	15
M	1984	65	175	50	21,22	120	50	80	90	2000	6,59	4,9	1,49	0,49	16
M	1991	59	158	90	23,63	120	90	80	90	2002	5,17	2,32	0,95	4,23	11
M	1990	55	157	50	22,31	120	90	80	90	2002	4,09	1,9	1	2,64	12
M	1989	92	186	90	26,59	140	95	80	90	2004	4,54	1,89	1,01	3,64	15
M	1987	105	184	75	31,01	140	95	80	90	2003	3,89		1,4	1,37	16
M	1989	58	172	90	19,61	140	99	80	90	2002	6,9	4,73	1,8	0,82	13
M	1990	97	182	75	29,28	153	99	80	90	2005	5,95			3,43	15
M	1993	29	126	3	18,27	100	50	80	95	2002	7,47	5,2	1,96	0,51	9
M	1991	39	143	50	19,07	100	50	80	95	2001	8,29	6,76	1,33	0,44	10

M	1990	38	140	25	19,39	100	50	80	95	2001	6,45	4,6	1,4	1,01	11
M	1988	66	160	50	25,78	120	50	85	95	2001	5,71	3,91	1,35	1,01	13
M	1992	25	127	25	15,50	110	90	80	95	2000	6,8	4,72	1,64	1,11	8
M	1994	29	141	75	14,59	120	95	80	95	2003	7,17	5,57	1,22	0,85	9
M	1991	39	139	50	20,19	120	95	80	95	2001	4,95	2,37	1,23	3	10
M	1989	82	168	25	29,05	140	99	90	99	2004	4,42			1,43	15
M	1996	19	113	25	14,88					2002	7,27	5,64	1,34	0,65	6
M	1997	37	121	25	25,27					2004	4,6	2,6	1,78	0,42	7
M	1995									2002	5,37	3,29	1,74	0,76	7
M	1998	17	125	50	10,88					2005	5,53	3,53	1,68	0,72	7
M	1996	23	122	25	15,45					2003	5,77	3,86	1,27	1,42	7
M	1996	22	122	25	14,78					2003	5,78	3,41	2,16	0,46	7
M	1996					22		125		2003	8,58	6,79	1,25	1,21	7
M	1997	24	124	25	15,61					2004	8,73	6,96	1,5	0,59	7
M	1996	32								2004	4,9	2,22	1,61	0,91	8
M	1996	20	118	3	14,36					2004	6,49	3,89	2,2	0,88	8
M	1997									2005	7,93	6,58	0,99	0,81	8
M	1995	23	127	25	14,26					2003	9,89	7,82	1,74	0,74	8
M	1995	28	131	25.1	16,32					2004	4,66	2,8	1,57	0,64	9
M	1994									2003	5,53	3,24	2,11	0,39	9
M	1994	30	132	25	17,22					2003	6,34	4,27	1,73	0,75	9
M	1990	42	130	3	24,85					2000	8,64	6,94	1,36	0,76	10
M	1994	34								2004	6,3	4,6	1,44	0,58	10
M	1991	39	143	50	19,07					2001	8,29	6,76	1,33	0,44	10
M	1992	47	154	97	19,82					2002	8,35	6,49	1,37	1,07	10
M	1989									2000	9,6	7,85	1,25	1,35	11
M	1992	36	135	10	19,75					2003	5,93	3,6	1,99	0,75	11
M	1989	37	154	50	15,60					2001	4,57	3,32	1,07	0,41	12
M	1989	60	152	50	25,97					2001	5,16	3,78	1,03	0,78	12
M	1993	61	152	50	26,40					2005	6,63	3,99	1,83	1,79	12
M	1988									2001	5,94	4,08	1,26	1,3	13
M	1987				25,63					2000	7,19	5,47	1,42	0,67	13
M	1988	60	153	25	25,63					2001	6,28	3,77	1,48	2,26	13
M	1987									2000	6,38	4,04	1,41	2,06	13
M	1987	60	169	50	21,01					2001	4,95	2,96	1,38	1,36	14
M	1986	56	175	50	18,29					2001	4,8	3,17	1,08	1,22	15
M	1987	108								2002	5,21	3,48	0,86	1,93	15
M	1986	52	173	25	17,37					2002	8,98	6,34	1,6	2,26	16
M	1988									2004	4,61	2,67	1,42	1,15	16
M	1986	57	171	25	19,49					2002	6,52	4,9	1,21	0,91	16