

Metabolický syndrom a sympatický nervový systém: je obstrukční spánková apnoe klíčem k pochopení?

T. Kára^{1,2}, M. Souček³, Š. Kárová¹, J. Vítovec², V. K. Somers¹

¹Division of Cardiovascular Diseases and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, přednosta prof. David L. Hayes, M.D.

²I. interní kardo-angiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

³II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Chronicky zvýšená aktivita sympatického nervového systému pravděpodobně přispívá ke vzniku a rozvoji metabolického syndromu. Příčina zvýšené aktivity sympatiku u tohoto syndromu však zůstává neznámá. Obstrukční spánková apnoe vykazuje vysoký výskyt v běžné populaci a může být významným nezávislým rizikovým faktorem některých kardiovaskulárních onemocnění. I přes všechny tyto skutečnosti je význam obstrukční spánkové apnoe všeobecně podceňován, a to jak v klinické praxi, tak i ve výzkumu. Data z klinického i základního výzkumu však ukazují, že obstrukční spánková apnoe je spojena a pravděpodobně přispívá k signifikantnímu zvýšení sympatické aktivity, tělesné hmotnosti, tělesného tuku a systémového krevního tlaku. Obstrukční spánková apnoe je rovněž spojena s inzulinovou a leptinovou rezistencí. Obstrukční spánková apnoe je navíc spojena se vzestupem zánětlivé a koagulační aktivity organismu a dále s endoteliální dysfunkcí a oxidativním stresem. Podobnosti v regulačních a metabolických odchylkách stejně jako vysoký výskyt obou nozologických jednotek v populaci dovolují předpokládat, že se obstrukční spánková apnoe může podílet na patofyziologii metabolického syndromu a přispívá k jeho progresi.

Klíčová slova: metabolický syndrom – sympatický nervový systém – obstrukční spánková apnoe – spánek – syndrom X

Metabolic syndrome and sympathetic nervous system: is obstructive sleep apnea a key to understanding?

Summary: Chronically increased sympathetic nervous system activity may contribute to the onset and progression of the metabolic syndrome. However, the primary cause of increased sympathetic activity in patients with this syndrome remains unclear. Obstructive sleep apnea has a high incidence in the general population and may be a significant independent risk factor for some cardiovascular diseases. Despite these considerations, obstructive sleep apnea remains generally underestimated phenomenon in both clinical practice as well as research. Data from clinical and basic research suggest that obstructive sleep apnea is associated with, and may contribute to, a significant increase in sympathetic activity, body weight and body fat, and systemic blood pressure. Obstructive sleep apnea is also associated with insulin and leptin resistance. Moreover, obstructive sleep apnea is linked with systemic inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress and a prothrombotic state. Similarities in regulatory and metabolic abnormalities in obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome, as well as the high prevalence of both metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in the general population, suggest that obstructive sleep apnea may contribute to the pathophysiology and progression of the metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome – nervous system sympathetic – sleep apnea obstructive – sleep – syndrome X

Úvod

Metabolický syndrom (MS) je v plně rozvinuté formě charakterizován hypertenzí, obezitou, aterogenní dyslipidemií, inzulinovou a leptinovou rezistencí, protrombotickým a prozánětlivým stavem. Teorie zvýšené aktivity sympatického nervového systému si v patofyziologii MS získala poměrně značnou oblibu a byla o ní publikována řada prací také

v české odborné literatuře [11,14,32, 38]. Tento model obezity spojené s hypertenzí, u kterého vede zvýšený sympatický tonus ke zvýšení srdeční frekvence, srdečního výdeje, periferní vaskulární rezistence, zvýšené tubulární reabsorpci sodíku v ledvinách a následnému zvýšení systémového krevního tlaku a rovněž metabolickým poruchám, je jistě velmi atraktivní.

I když řada studií zjistila u pacientů s obezitou a/nebo MS zvýšenou aktivitu sympatiku [8,35], existuje nemálo důkazů z lidských i zvířecích experimentů, které prokazují, že obezita může být spojena s normální nebo dokonce sníženou aktivitou sympatiku [1,33,39]. Z pohledu patofyziologie MS tak precizní analýza těchto výsledků dovoluje předpokládat dva základní modely obezity:

Tab. 1. Abecední přehled zkratk použitých v textu.

CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (kontinuální aplikace nosního přetlaku během spánku)
CRP	C-reaktivní protein
MS	metabolický syndrom
OSA	obstrukční spánková apnoe
SANS	sympatický adrenergní nervový systém

s normální a zvýšenou aktivitou sympatiku.

Existuje významný ukazatel, který je spojen s aktivací sympatiku jako málokterý jiný – byl však doposud ve studiích týkajících se patofyziologie a léčby obezity a MS téměř zcela ignorován: obstrukční spánková apnoe (OSA). Tento článek se pokusí shrnout nejnovější poznatky, které ukazují, že pochopení patofyziologie OSA a změn, které v organismu vyvolává, může přinést klíčové informace k vyřešení sporů, týkajících se významu aktivace sympatického nervového systému v patofyziologii obezity a MS.

Definice pojmu „sympatikus“

Autonomní nervový systém se dělí na sympatický nervový systém, para-

sympatický nervový systém a tzv. nonadrenergní noncholinergní autonomní nervový systém. Obecně je potom tendence hovořit o sympatiku jako celku. Tento přístup není správný, protože dnes již víme o existenci minimálně 4 podsystémů sympatického nervového systému (sympatický adrenergní nervový systém, sympatický cholinergní nervový systém, cirkulující katecholaminy a sympatický nonadrenergní noncholinergní nervový systém). I když spolu všechny podsystémy úzce spolupracují, každý zprostředkovává jiný typ regulace [13]. V našem článku se zabýváme pouze vztahem OSA k aktivitě sympatického adrenergního nervového systému (SANS) a cirkulujících katecholaminů (specifikace v tab. 2). Pro zjednodušení není diskutován vliv OSA na parasympatický nervový systém a tkáňové katecholaminy.

Výskyt obezity a OSA v populaci

Je obecně známo, že prevalence obezity v populaci je značná. Například v USA má nadváhu více než 60 % mužské a 50 % ženské populace, což představuje více než 97 milionů dospělých; stejně alarmující je zjištění, že výskyt obezity vykazuje setrvalé vzestupný trend [17]. Podstatně méně je však znám fakt, že vysokou prevalenci má i obstrukční spánková

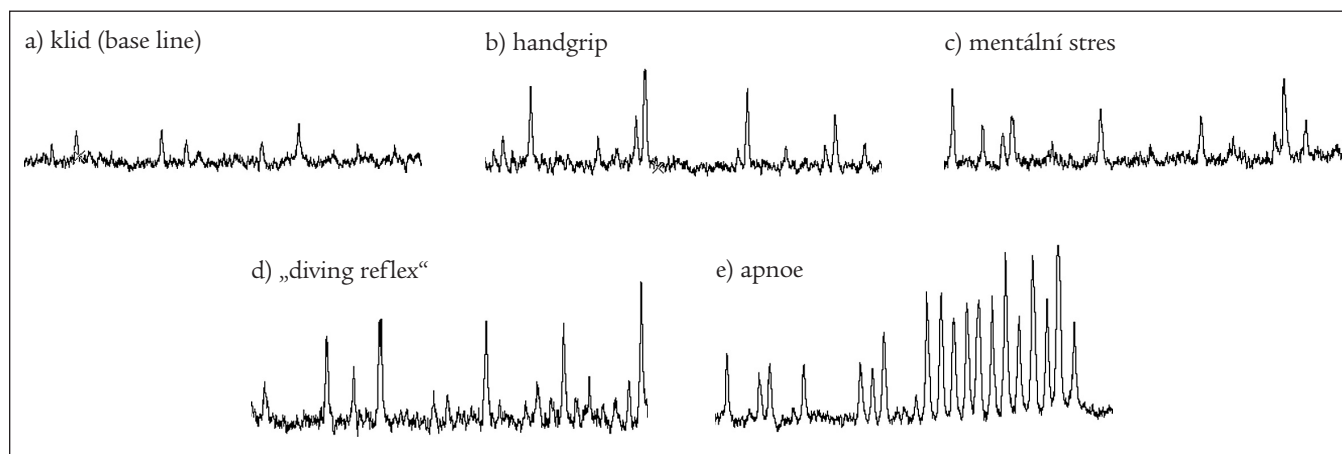
apnoe – populační studie zjistily výskyt OSA u 24 % mužů a 9 % žen středního věku [47]. Podobně jako u obezity, také výskyt OSA v populaci narůstá – nejnovější studie publikovaná v časopise JAMA hlásí 5letou incidenci těžkých forem 7,5 % a lehkých až středně těžkých forem OSA dokonce 16 % [41]. Pokud vezmeme v úvahu vysokou prevalenci i incidenci hypertenze a metabolických poruch u obézní populace, již tato prostá fakta naznačují potencionální souvislost mezi poruchami dýchání ve spánku a MS. V následující části probíráme možné patofyziologické mechanismy spojující OSA s jednotlivými prvky metabolického syndromu.

Definice OSA

Obstrukční spánková apnoe je stav, který je charakterizován opakovanými epizodami zástav proudění vzduchu ve spánku, způsobenými kolapsem horních dýchacích cest během nádechu. Apnoické pauzy mají většinou délku trvání 10–30 sekund (někdy však i více než 1 minutu) a jsou provázeny významným poklesem saturace kyslíku v arteriální krvi. Typicky bývá OSA nejfrekvencovanější a nejtěžší v REM-spánku, během něž dochází k přirozenému celkovému poklesu svalového tonu. Podrobnosti o patofyziologii a diagnostice OSA

Tab. 2. Definice jednotlivých termínů užívaných ve vztahu k sympatickému nervovému systému v tomto článku.

	Hlavní mediátor	Hlavní účinky
sympatický adrenergní nervový systém (mediátory uvolňovány z nervových zakončení; stimulují postsynaptické receptory v inervované oblasti)	noradrenalin	zvýšení minutového srdečního výdeje, vazokonstrikce v systémovém a renálním řečišti, retence vody a natria, významná stimulace tvorby a uvolnění reninu, částečné metabolické účinky
cirkulující katecholaminy (mediátory uvolňovány ze dřeně nadledvin do plazmy; mají systémové účinky)	adrenalin	vzestup srdečního výdeje, vazodilatace v kosterních svalech a v játrech, významné metabolické účinky, částečná stimulace tvorby a uvolnění reninu
sympatikus		termín „sympatikus“ reprezentuje kombinované účinky sympatického adrenergního nervového systému a cirkulujících katecholaminů



Obr. 1. Záznam aktivity sympatických nervů inervujících cévy kosterního svalstva v klidu, při izometrické zátěži (handgrip), mentálním stresu, testu „diving reflex“ a během apnoické pauzy. Všechny zátěžové záznamy znázorňují posledních 40 s před vrcholem (ukončením) testu. Každý „burst“ reprezentuje signál k vazokonstrikci. Z obrázku je zřejmé, že nejsilnějším stimulem pro vzestup aktivity SANS je aktivace chemoreflexu během apnoe. Další podrobnosti viz text.

Všechny záznamy pocházejí od stejné osoby (shodou okolností jednoho z autorů tohoto článku – T.K.). Vyšetření bylo provedeno v Cardiovascular Physiology Laboratory, General Clinical Research Center, Mayo Clinic, Rochester, USA. Převzato z publikace Souček et al [15]; © 2002, Grada Publishing.

jsme publikovali dříve [13]. Závažnější formy obstrukční spánkové apnoe se léčí pomocí tzv. CPAP [(nasal) Continuous Positive Airway Pressure], což je kontinuální aplikace nosního přetlaku. Tato terapie zabraňuje kolapsu dýchacích cest ve spánku, a tím vzniku apnoe. Pro úplnost uvádíme, že OSA se zcela zásadně liší od centrální spánkové apnoe [13].

Mechanismy aktivace sympatického nervového systému při OSA

Řízení krevního oběhu se významně liší během tzv. nonREM- a REM-fázi spánku. Během prohlubujících se stadií nonREM-spánku dochází k celkovému postupnému poklesu aktivity SANS, jejímž výsledkem je snížení srdeční frekvence, srdečního výdeje, cévní rezistence a systémového krevního tlaku. Naproti tomu nástup REM-spánku je charakteristický náhlým vzestupem aktivity SANS, jejíž hodnoty, stejně jako hodnoty krevního tlaku a srdeční frekvence, dosahují parametrů typických pro denní klidové záznamy.

OSA těžce narušuje řízení krevního oběhu během spánku, neboť opakovaně způsobuje extrémní vzestup

aktivity sympatiku (tj. SANS a cirkulujících katecholaminů) během nonREM- i REM-spánku. Patofyziologie aktivace sympatiku během OSA je velmi složitá a její popis přesahuje možnosti této publikace [13]. Řečeno stručně – na vzestupu aktivity sympatiku se podílejí 3 hlavní mechanismy: a) *hypoxie a hyperkapnie*; b) *negativní nitrohrudní tlak*, tzv. Müllerův manévr; c) *mikroprobuzení*.

Hypoxie aktivací periferních a *hyperkapnie* aktivací centrálních chemoreceptorů silně zvyšují nejen aktivitu SANS, ale i cirkulujících katecholaminů. Výsledkem je těžká vazokonstrikce v systémové a renální cirkulaci. Těžká hypoxemie může působit i vazokonstrikci v plicním řečišti. Na tomto místě bychom chtěli zdůraznit, že hypoxie kombinovaná s hyperkapnií (tzv. hypoxická hyperkapnie) je vůbec nejsilnějším známým stimulem pro aktivaci SANS a cirkulujících katecholaminů. Mozek zpracovává hypoxickou hyperkapnií jako těžké ohrožení existence organismu, a proto aktivuje sympatikus jako svůj hlavní záchranný systém, jenž stimuluje dýchání a krevní oběh. Předpokládaným výsledkem aktiva-

ce je obnovení vnitřního prostředí. Porovnání odpovědi SANS na jednotlivé typy stimulace znázorňuje obr.

OSA je způsobena kolapsem horních dýchacích cest během inspiria. Organismus se však reflexně snaží prolomit odpor dýchacích cest vystupňovaným inspiračním úsilím. Generovaný *negativní nitrohrudní tlak* může během OSA dosahovat hodnot až -80 cm H_2O . Nepřekvapí proto, že během OSA dochází k těžké změně konfigurace nitrohrudních struktur. To vede mj. ke změně plicních tlaků, levokomorového transmurálního tlaku a tlaku v aortě. Společným výsledkem je pokles srdečního výdeje, který dále prohlubuje hypoxii a hyperkapnií.

OSA ukončuje *mikroprobuzení* (arousal), které aktivací kortikálních a subkortikálních struktur obnovuje svalový tonus a restituuje normální dýchání. Aktivace korových i podkorových center dále umocňuje nárůst sympatické aktivity. Ještě důležitějším efektem opakovaných mikroprobuzení je však těžké narušení architektury spánku, které vede k *chronic*

ke spánkové deprivaci (její účinky jsou probírány dále).

Hypoxie s hyperkapnií, negativní nitrohrudní tlak a mikroprobuzení kombinovaným účinkem zvyšují během spánku aktivitu sympatiku k extrémním hodnotám, čímž se zcela narušuje proces řízení krevního oběhu i homeostázy organismu. Účinky dlouhodobé stimulace sympatiku lze rozdělit na kardiovaskulární a metabolické.

Kardiovaskulární účinky

Spánek hraje klíčovou roli v řízení diurnálních rytmtů. OSA zcela mění regulaci krevního oběhu během spánku, což se mimo jiné manifestuje vzestupem krevního tlaku během noci [20,37]. Pacienti s OSA jsou typickými nondipper, tedy jedinci, u kterých v nočních hodinách nedochází k poklesu krevního tlaku. Řada z nich má dokonce reverzní průběh křivky při ambulantním monitorování TK s nejvyššími hodnotami tlaku během noci, které někdy mohou dosahovat až hranice 240/140 mm Hg. Data z některých studií ukazují, že až 90 % nondipperů mohou tvořit pacienti s OSA.

Spánek hraje důležitou roli také v kalibraci systémů, které se podílejí na řízení krevního tlaku. To je jedním z důvodů, proč pacienti s OSA mají silně zvýšenou aktivitu SANS a hladiny cirkulujících katecholaminů i během dne v porovnání s jedinci stejného stáří, pohlaví a indexu tělesné hmotnosti. Pionýrské výzkumy v této oblasti provedli zejména Somers a Narkiewicz [23,37]. Bylo prokázáno, že pacienti s OSA mají zvýšenou klidovou srdeční frekvenci a krevní tlak, sníženou variabilitu srdeční frekvence, baroreflexní senzitivitu srdeční frekvence a zvýšenou variabilitu krevního tlaku, což vytváří silnou predispozici pro vznik a rozvoj kardiovaskulárních onemocnění [22,45]. Aktivace SANS vyvolává vazokonstrikci i v renálním řečišti, čímž dochází i k narušení renálních

regulačních mechanismů. Léčba OSA pomocí CPAP vede k výraznému snížení, či úplně normalizaci aktivity SANS [21] a hladin cirkulujících katecholaminů s následným zlepšením výše diskutovaných parametrů.

OSA prostřednictvím vzestupu sympatické aktivity narušuje krátko-, středně- i dlouhodobé regulační mechanismy krevního tlaku. Nepřekvapí proto, že pacienti s OSA mají *vysoké riziko vzniku arteriální hypertenze a její rychlé progresy do chronického srdečního selhání*. Pokud hypertenze vznikne, bývá v mnoha případech rezistentní ke standardní terapii. Důležitost OSA v patofyziologii arteriální hypertenze podtrhuje i 7. zpráva Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure [3].

OSA může hrát důležitou, často však opomíjenou roli i v patofyziologii některých forem plicní hypertenze. Opakovaná hypoxie přímo indukuje vazokonstrikci plicního řečiště s následným chronickým vzestupem plicní vaskulární rezistence.

Metabolické účinky

Zvýšení tonu sympatiku způsobené OSA vede rovněž k aktivaci hypotalamo-hypofyzární osy s následným vzestupem plazmatických hladin kortizolu. Kortizol společně s cirkulujícími katecholaminy výrazně přispívá ke vzniku a rozvoji inzulinové a leptinové rezistence, protrombotického stavu a endoteliální dysfunkce (viz dále). Kardiovaskulární a metabolické důsledky OSA značně zvyšují riziko vzniku a progresy kardiovaskulárních i metabolických onemocnění u těchto pacientů.

Leptinová rezistence a OSA

Leptin je proteinový hormon, který je v organismu tvořen zejména adipocyty. Tvorba leptinu je výsledkem exprese ob-genu. Syntéza leptinových receptorů je řízena prostřednictvím db-genu. Receptory leptinu se vysky-

tuji jednak v mozku, zejména v oblasti hypotalamu, jednak v periferních tkáních, zvláště pak v adipocytech a buňkách kosterních svalů. Leptin hraje významnou roli v udržování energetické rovnováhy organismu, přičemž se liší jeho účinky v periferních tkáních a v centrálním nervovém systému (CNS).

Příjem potravy vede k syntéze a následnému uvolnění leptinu z adipocytů. Alimentární zvýšení plazmatických hladin leptinu je pravděpodobně stimulováno inzulinem. Plazmatický leptin aktivuje receptory v periferních tkáních a proniká i do CNS. Centrální účinky leptinu: stimulace leptinových receptorů v mozku, zejména v hypotalamu, vede ke poklesu apetitu (vyvolává např. emoční pocit příjemného nasycení), a tím ke snížení příjmu potravy. K hypotalamickým účinkům leptinu patří i stimulace termogeneze, která zvyšuje energetický obrát organismu. V adipocytech vyvolává leptin lipolýzu. Leptin (spolu s dalšími adipokiny) se rovněž uplatňuje v regulaci intracelulárního metabolismu lipidů i ve tkáních, které nejsou určeny jako zásobárny tuku („non-adipose tissues“), v nichž zvyšuje oxidaci mastných kyselin a tlumí lipogenezi, tudíž brání hromadění ektopického tuku. Mezi tyto tkáně patří například kosterní sval, myokard, játra a buňky Langerhansových ostrůvků, v nichž je „lipotoxicita“ zodpovědná za poruchu funkce těchto tkání.

Souhrnně řečeno, leptin snižuje příjem potravy, zvyšuje energetický výdej, zvyšuje lipolýzu v tukové tkáni a stimuluje metabolismus lipidů v tzv. „non-adipose tissues“. Úbytek hmotnosti po centrálním i periferním podání leptinu je omezen pouze na tukovou tkáň, přičemž nedochází k úbytku ostatních tkání. Podrobnosti o patofyziologii leptinu shrnuje např. uvedená citace [16].

Všechny tyto poznatky vedly k závěru, že leptin je pravděpodobně *antiobezitním hormonem*, což zcela lo-

gicky vyvolalo obrovský zájem o studium této molekuly a jejích účinků. Překvapením však bylo zjištění, že část obézních pacientů má hodnoty leptinu zvýšeny [4]. Tyto výsledky stejně jako studie na geneticky modifikovaných zvířatech vedly k formulování teorie *leptinové rezistence*, která je v podstatě analogií teorie inzulinové rezistence. Zjednodušeně lze říci, že podle této (zatím jednoznačně neprokázané) teorie vede trvalý nadměrný přísun potravy k chronickému zvýšení hladin leptinu, na což reaguje organismus poklesem receptorů a/nebo snížením jejich citlivosti. Konečným důsledkem je snížení odpovědi organismu na metabolické účinky leptinu. Při vzniku rezistence je k dosažení pocitu nasycení potřeba zvýšit příjem potravy a v metabolismu převládá tvorba (ukládání) tuku nad jeho odbouráváním. Nadměrný přísun kalorií společně s liponeogézi vede ke vzniku tzv. centrální obezity.

Leptin je však také důležitým *kardiovaskulárním hormonem*. Svým účinkem na centra autonomního nervového systému v hypotalamu, a velmi pravděpodobně také v mozkovém kmeni, vede k signifikantnímu zvýšení aktivity SANS, provázené vzestupem srdeční frekvence a krevního tlaku. Nárůst hladiny leptinu je spojen také se zvýšenou agregabilitou krevních destiček. Nepřekvapí proto, že zvýšená hladina leptinu byla prokázána jako nezávislý rizikový faktor vzniku kardiovaskulárních onemocnění.

Není jisté bez zajímavosti, že vysoká hladina leptinu byla zjištěna také u pacientů s OSA. Pionýrský výzkum provedl Phillips se spolupracovníky, kteří porovnali hladiny leptinu, aktivity SANS a ročního přírůstku váhy u precizně vybraných dvou skupin jinak zdravých obézních mužů. Obě skupiny se lišily pouze přítomností OSA. Výsledky ukázaly, že skupina obézních s OSA měla výrazně vyšší (přibližně o 50 %) hodnoty leptinu

a sympatické aktivity; ještě vyšší byl relativní roční přírůstek váhy ve srovnání s kontrolní skupinou obézních bez spánkové apnoe [25,26]. Následné studie prokázaly, že léčba obstrukční spánkové apnoe pomocí CPAP vede k signifikantnímu snížení hladin leptinu, sympatické aktivity i tělesného (viscerálního) tuku.

Je pravděpodobné, že pro chronické zvýšení hladin leptinu a následný vznik leptinové rezistence je důležitá chronicky zvýšená aktivita sympatického nervového systému, zejména jeho center v hypotalamu. Ta vede k aktivaci hypotalamo-hypofyzární osy, jejímž výsledkem je mj. vzestup hladin kortizolu a následně inzulinu (vztah inzulinu a cirkulujících katecholaminů je diskutován dále).

Bylo prokázáno, že zvýšené hladiny kortizolu i inzulinu vedou k významnému nárůstu syntézy leptinu v adipocytech. Pacienti s obstrukční spánkovou apnoe mají výrazně zvýšené klidové hladiny aktivity SANS i cirkulujících katecholaminů. Nejnovější data ze základního i klinického významu naznačují, že obstrukční spánková apnoe by mohla být velmi důležitou příčinou vzniku leptinové i inzulinové rezistence.

Inzulinová rezistence a OSA

Vzhledem k tomu, že patofyziologie inzulinové rezistence je podrobně diskutována v následujících článcích, zaměříme se pouze na vztah inzulinové rezistence k OSA. Obstrukční spánková apnoe může přispívat ke vzniku inzulinové rezistence 3 faktory: a) zvýšenou produkcí inzulinu; b) snížením počtu inzulinových receptorů; c) snížením citlivosti inzulinových receptorů/postreceptorových mechanismů v periferních tkáních k metabolickým účinkům inzulinu (zejména v kosterních svalech). Podrobnosti diskutuje oddíl „OSA – obezita – OSA nebo obezita – OSA – obezita?“.

Inzulinová rezistence má nejen závažné metabolické důsledky, jako je

hyperglykemie a nadměrný přírůstek váhy (inzulin tlumí lipomobilizaci a odbourávání tuků na volné mastné kyseliny), ale má také řadu negativních kardiovaskulárních účinků. Vysoká hladina inzulinu pravděpodobně přes centrální nervový systém zvyšuje aktivitu SANS s následným zvýšením srdeční frekvence a systémového krevního tlaku (fyzilogický význam: urychlení přepravy glukózy do cílových orgánů). Stimulace endoteliálních buněk v systémovém řečišti inzulinem způsobuje za normálních okolností vazodilataci (prostřednictvím uvolnění oxidu dusnatého). Tento regulační ochranný mechanismus snižuje vazokonstrikci, kterou inzulin navozuje stimulací SANS. V podmínkách inzulinové rezistence však výrazně klesá citlivost endoteliálních buněk vůči inzulinu; snížená produkce oxidu dusnatého endoteliem pak umožní uplatnění SANS navozené vazokonstrikce, čímž vzrůstá systémová vaskulární rezistence.

V současné době již máme dostatek důkazů o tom, že OSA je schopna působit závažné metabolické změny, a to i nezávisle na obezitě. Pacienti s poruchami dýchání během spánku mají signifikantně vyšší hodnoty glukózy, inzulinu a glykozilovaného hemoglobinu, a to nezávisle na tělesné hmotnosti [7,42]. Zásadní studii v tomto směru provedl Punjabi et al z John Hopkins University, kteří sledovali vztah mezi OSA a inzulinovou rezistencí na souboru 150 jinak zdravých mužů s nadváhou nebo lehkou obezitou (průměrný index tělesné hmotnosti 30,5) [27]. Výskyt OSA v této populaci byl 62 % s průměrným apnea/hypopnea indexem 17,4. Mnohočetná regresivní analýza prokázala, že již velmi mírná OSA (apnea/hypopnea index ≥ 5) byla v této populaci spojena jak s významnou poruchou glukózové tolerance, tak i signifikantní inzulinovou rezistencí, a to nezávisle na *stupni obezity* (indexu tělesné hmot-

nosti a procentu tělesného tuku). Neméně důležitým zjištěním této studie je poznatek, že závažnost poruchy glukózové tolerance i inzulinové senzitivity významně souvisí s poklesem saturace kyslíkem během apnoických pauz. Byla tak vůbec poprvé prokázána jasná závislost dávky a účinku mezi stupněm poruchy dýchání ve spánku a závažností inzulinové rezistence. Další studie dospěly k podobným výsledkům [10]. Prokázaly navíc, že OSA způsobuje inzulinovou rezistenci i nezávisle na *typu obezity* (waist/hip ratio). Těsný vztah mezi OSA a inzulinovou rezistencí byl prokázán i u jedinců s normálními hodnotami BMI [40]. Je pravděpodobné, že u afroamerického etnika může OSA způsobovat ještě výraznější změny v glukózové toleranci a inzulinové senzitivě než u bělochů. Léčba OSA pomocí CPAP vede k velmi rychlému signifikantnímu zlepšení inzulinové rezistence [8a].

OSA – obezita – OSA nebo obezita – OSA – obezita?

Je obtížné určit, zda-li je spánková apnoe příčinou či důsledkem obezity. Obě vazby jsou možné, přičemž vztah příčiny a důsledku je zřejmě individuální a pravděpodobně souvisí jak s genetickou výbavou jedince, tak i s jeho životním stylem.

OSA má v běžné populaci vysokou prevalenci a vyskytuje se u obézních i u jedinců s normálním indexem tělesné hmotnosti. Pokud není úspěšně léčena, vede u obou skupin k výraznému váhovému přírůstku.

Obezita je považována za hlavní rizikový faktor pro vznik OSA. Těsné vztahy mezi OSA a obezitou potvrzují i data z populačních studií, které ukazují, že přibližně 40 % obézních pacientů má OSA [43] a asi 70 % pacientů s OSA je obézních [46]. Navíc nárůst hmotnosti o 10 % zvyšuje 6násobně riziko vzniku OSA v budoucnu [24]. Platí i obrácená závislost – snížení hmotnosti je spojeno se snížením výskytu OSA [24]. Navíc

účinná léčba OSA pomocí CPAP je spojena se signifikantním poklesem celkového i viscerálního tuku [2].

OSA – obezita – OSA

Mechanismus, kterým může OSA vyvolat vznik a progresi obezity, nebyl zatím zcela objasněn. Předpokládáme následující model: vysoká aktivita SANS, která je typická pro OSA, vede ke stimulaci hypotalamo-hypofyzární osy. Bylo prokázáno, že u pacientů s OSA produkuje přední lalok hypofýzy po stimulaci kortikotropinem signifikantně vyšší množství ACTH než u kontrol [18]. Následně uvolněný *kortizol* může stimulovat tvorbu inzulinu (a také cirkulujících katecholaminů). Kortizol také významně snižuje počet periferních receptorů pro inzulin a pravděpodobně i jejich citlivost. V zájmu objektivnosti je však nutno podotknout, že stanovení hladin kortizolu u pacientů s OSA zatím neposkytuje jednoznačné výsledky. Některé studie prokázaly signifikantně vyšší hladiny, jiné dokumentují normální hodnoty. V této oblasti je nutné provést další výzkum, včetně stanovení 24hodinového profilu.

Pacienti s OSA mají rovněž signifikantně zvýšené hladiny cirkulujících katecholaminů [5,19]. Plazmatický *adrenalin* indukuje uvolnění inzulinu z pankreatu stimulací β_2 -adrenergických receptorů. V rozvoji inzulinové rezistence bývá často podceňován účinek cirkulujících katecholaminů na játra, kde stimulují jednak glykogenolýzu, a současně indukují glukoneogenezi (zejména z laktátu a aminokyselin). Oba mechanismy signifikantně zvyšují plazmatické hladiny glukózy, jenž obratem stimuluje uvolnění inzulinu (viz dále).

Obstrukční spánková apnoe vede také k výraznému narušení architektury spánku (opakovaná mikroprobuzení), což způsobuje *chronickou spánkovou deprivaci*. Ta vede k indukci typického agresivního *sacharidového* (karbohydrátového) hladu (který zná

dobře i většina lékařů po těžkých nočních službách), čímž se bludný kruh uzavírá. Indukce sacharidového hladu (excesivní hyperfagie s touhou po jídle s vysokým obsahem cukrů jako rychlém zdroji energie) je pravděpodobně dána zvýšenou hladinou cirkulujících katecholaminů. Spánková deprivace způsobená OSA vede k *vyššímu uvolnění cirkulujících katecholaminů* než deprivace způsobená jinými mechanismy. Sacharidový hlad zvyšuje absolutní i relativní přísun cukrů do organismu. Zvýšení hladiny plazmatické glukózy je hlavním a nejsilnějším stimulem pro sekreci inzulinu. To je další mechanismus, kterým OSA přispívá ke vzniku inzulinové rezistence.

Chronická spánková deprivace je rovněž spojena se *změnou životního stylu*, charakterizovaného denní somnolencí, únavou a poklesem fyzické aktivity. Zvýšený přísun kalorií společně s pohybovou inaktivitou dále prohlubují neurohumorální, metabolickou a energetickou rozladu organismu.

Chronicky zvýšené hladiny inzulinu společně s odchylkami jeho receptorů způsobují vznik *inzulinové rezistence*. Inzulin společně s kortizolem podporují syntézu a uvolnění leptinu. Dlouhodobě zvýšené hladiny leptinu způsobují *leptinovou rezistenci*: ta způsobuje další progresy změn vyvolaných inzulinovou rezistencí. Leptinová rezistence typicky vede k poruše regulace příjmu potravy (zvýšený kalorický přísun) a k liponeogenezi zejména ve viscerální oblasti, což může vést ke vzniku a rozvoji centrální obezity. Inzulin i leptin zvyšují aktivitu sympatiku, čímž dochází ke vzniku *pozitivní zpětné vazby* a vzniku bludného kruhu.

Nárůst tělesné hmotnosti způsobuje progresi OSA, čímž vzniká pozitivní zpětná vazba vyššího řádu.

Obezita – OSA – obezita

Mechanismy, kterými obezita přispívá ke vzniku/progresi spánkové

apnoe, nejsou rovněž zcela známe. Mohou být spojeny s účinkem tvorby tuku na anatomii dýchacích cest. Bylo prokázáno, že snížení tělesné hmotnosti je u pacientů s OSA spojeno se vzestupem odolnosti horních dýchacích cest vůči kolapsu (zúžení až uzávěru). Pokud je obezita provázena zvýšenými hladinami leptinu, může se uplatnit jeho efekt na činnost chemoreflexu, a tím řízení dýchání. Protože vysoké hladiny leptinu jsou spojeny s autonomní dysbalancí, může svoji roli hrát i porucha autonomní regulace tonu svalstva horních cest dýchacích během spánku.

Souhrnně lze říci, že OSA se může výrazně podílet jak na vzniku, tak i na rozvoji centrální obezity. Zvýšení hladin všech 3 hormonů, které hrají klíčovou roli v udržování energetické rovnováhy organismu (inzulin, leptin a adrenalin) spojené s těžkou dysfunkcí jejich receptorů, může vést až ke vzniku tzv. *rezistentní obezity*. Jak již bylo diskutováno, účinná léčba OSA pomocí CPAP vede k významnému snížení hladin cirkulujících katecholaminů, leptinu, hmotnosti i množství viscerálního tuku.

Zánětlivá reakce organismu a OSA

Zánětlivá reakce organismu hraje pravděpodobně důležitou roli v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění, zejména ischemické choroby srdeční a chronického srdečního selhání. Alarmující řadou narůstají důkazy o tom, že zánětlivý marker C-reaktivní protein (CRP) je důležitým ukazatelem kardiovaskulárního rizika a je prognostickým faktorem výskytu komplikací u pacientů s metabolickým syndromem, akutní ischemickou chorobou srdeční, stabilní anginou pectoris a anamnézou infarktu myokardu [12,28,29,30,31]. Zvýšená hodnota CRP je také silným prediktorem rizika kardiovaskulárních onemocnění u jinak zdravých osob [28]. CRP hraje důležitou roli v patofyziologii aterosklerózy, a to

zejména pomocí těchto mechanismů: inhibice syntézy oxidu dusnatého, zvýšená produkce adhezivních molekul, zvýšení hladin PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), aktivací proliferace cévních hladkých svalových buněk a přímým prozápálčivým působením na endoteliální buňky. Naše skupina prokázala, že pacienti s OSA bez dalších známých onemocnění mají signifikantně zvýšené hladiny CRP ve srovnání se souborem kontrol stejného věku, pohlaví a indexu tělesné hmotnosti [36]. Přímý proinflamační účinek OSA je důležitým momentem, který umožňuje mj. vysvětlit prokázanou souvislost mezi OSA a zvýšeným rizikem vzniku a progresu akutních i chronických forem ischemické choroby srdeční. Zjistili jsme také, že existuje nezávislá asociace mezi hladinami CRP a leptinu, což naznačuje další možný vztah mezi zánětlivými a metabolickými mechanismy kardiovaskulárních onemocnění [36a].

Další náš výzkum ukázal, že pacienti s OSA mají signifikantně zvýšené hodnoty i dalšího zánětlivého markeru organismu, kterým je sérový amyloid A [39a]. Sérový amyloid A je u člověka jedním z nejdůležitějších proteinů akutní fáze zánětlivé reakce organismu. Je tvořen predominantně v játrech a secernován jako hlavní součást apolipoproteinového spektra HDL-částic. Syntéza amyloidu A je stimulována zánětlivými cytokiny, včetně interleukinu 1 a 6. Zvýšení hladiny sérového amyloidu A bylo prokázáno jako rizikový marker ischemické choroby srdeční.

Koagulace

Předpokládá se, že alespoň část pacientů MS má zvýšené parametry krevní koagulace, což je spojeno se zvýšeným rizikem aterosklerózy a trombotických příhod.

Významné odchylky koagulace byly prokázány i u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe. OSA vede ke

zvýšené agregabilitě krevních destiček [34]. Pravděpodobnou hlavní příčinou je zvýšená hladina cirkulujících katecholaminů jako důsledek noční hypoxie [6]. Uplatnit se však může i vliv kortizolu a leptinu. U pacientů s OSA byly rovněž prokázány zvýšené hodnoty hematokritu, krevní viskozity, fibrinogenu a aktivity faktoru VII, jenž dále prohlubují riziko vzniku aterosklerózy a trombotických komplikací. Přinejmenším část těchto odchylek může být normalizována pomocí léčby CPAP, což naznačuje, že OSA je přímo spojena se zvýšenou srážlivostí krve.

Další účinky obstrukční spánkové apnoe

Minimálně část pacientů s metabolickým syndromem trpí poruchami potence. V současné době již existují důkazy o tom, že obstrukční spánková apnoe může hrát významnou roli v patofyziologii erektilní dysfunkce, a to zejména díky silnému negativnímu vlivu OSA na proces syntézy a uvolňování pohlavních hormonů a autonomní řízení krevního oběhu. O této problematice jsou již dostupné informace i v českém písemnictví [26a, 26b].

Souhrn

Prevalence OSA je v běžné populaci velmi vysoká; jen v USA se vyskytuje asi u 15 milionů Američanů [9]. Naprostá většina OSA není diagnostikována [47]. Obstrukční spánková apnoe vede k výraznému chronickému vzestupu aktivity sympatiku, jenž následně narušuje krátko-, středně- i dlouhodobé regulační mechanismy krevního tlaku. Výsledkem je hypertenze (denní i noční), zvýšená srdeční frekvence, snížená variabilita srdeční frekvence a baroreflexní senzitivita srdeční frekvence, zvýšená variabilita krevního tlaku a narušení renálních regulačních mechanismů TK. Sympatikem indukovaná aktivace hypotalamo-hypofyzární osy společně se zvýšenou hladinou cirkulujících katecholaminů

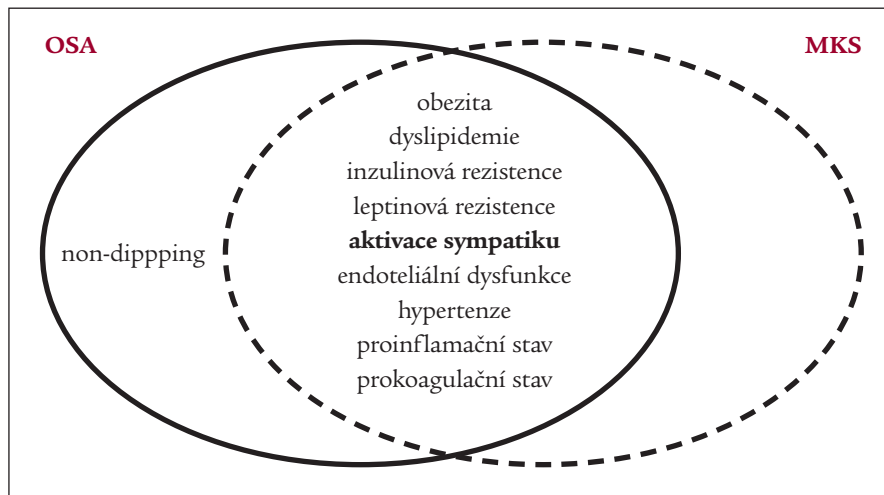


Schéma. Obstrukční spánková apnoe (OSA) a metabolický syndrom (MS) sdílejí řadu regulačních a metabolických abnormalit. Tato podobnost, společně s vysokým výskytem obou nozologických jednotek v populaci, dovoluje předpokládat důležitou roli OSA v patofyziologii metabolického syndromu.

vyvolává vznik leptinové a inzulinové rezistence s následným rozvojem obezity a poruchou metabolismu lipidů. OSA má také důležité proinflamační a protrombotické účinky. OSA tak indukuje stav identický s obrazem rozvinutého metabolického syndromu se všemi negativními důsledky pro organismus. Kombinace obstrukční spánkové apnoe se znaky typickými pro MS je proto některými autory označována jako syndrom Z [44]. Těsnou souvislost mezi OSA a metabolickým kardiovaskulárním syndromem znázorňuje schéma.

Je možné, že pouze obezita, která vzniká na podkladě OSA, anebo obezita, která vede ke vzniku OSA, je spojena s vysokou aktivitou sympatiku. Pokud není OSA přítomna, může být aktivita sympatiku normální, nebo dokonce snižena. OSA tak pravděpodobně představuje klíčovou spojnici mezi zvýšenou aktivitou sympatiku a MS.

Nové výzkumy také ukazují, že OSA může hrát důležitou roli i v patofyziologii dalších nozologických jednotek, které jsou blízké MS, jako je například deprese nebo erektilní dysfunkce.

Závěr

OSA může pravděpodobně být důležitou příčinou metabolického syndromu. Klíčovým mechanismem rozvoje MS u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe je zřejmě chronicky zvýšená aktivita SANS a cirkulujících katecholaminů. OSA i přes svoji vysokou prevalenci tvoří zcela podhodnocený fenomén ve výzkumu, diagnostice a léčbě kardiovaskulárních i metabolických onemocnění, a to i přes to, že pacienti s OSA tvoří skupinu s vysokým rizikem vzniku a progresu těchto onemocnění. Z logických důvodů se proto v USA spánkové laboratoře začínají stávat nedílnou součástí moderních kardiologických pracovišť. Tento trend jistě brzy ovlivní i koncepci evropských kardiologických klinik a pracovišť zabývajících se výzkumem, diagnostikou a léčbou metabolického syndromu.

Literatura

1. Bray GA, York DA, Fisler JS. Experimental obesity: a homeostatic failure due to defective nutrient stimulation of the sympathetic nervous system. *Vitam Horm* 1989; 45: 1–125.
2. Chin K, Shimizu K, Nakamura T et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome follo-

wing nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999; 100(7): 706–712.

3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560–2572.

4. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 292–295.

5. Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG et al. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 1995; 18(5): 377–381.

6. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998; 51(1): 188–195.

7. Elmasry A, Lindberg E, Berne C et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001; 249(2): 153–161.

8. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25(4 Pt 1): 560–563.

8a. Harsch IA, Schahin, SP, Radespiel-Troger M et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patient with obstructive sleep aponea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(2): 156–162.

9. Holden C. Wake-up call for sleep research. *Science* 1993; 259(5093): 305.

10. Ip MS, Lam B, Ng MM et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 670–676.

11. Jenšovský J. Kardiovaskulární důsledky neurohumorální odpovědi na stres. *Kardiolog Rev* 1999; 2: 63–66.

12. Jialal I, Devaraj S. Role of C-reactive protein in the assessment of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2003; 91(2): 200–202.

13. Kára T, Souček M. Autonomní nervový systém. In: Souček M, Kára T. *Klinická patofyziologie hypertenze*. Praha: Grada 2002: 37–99.

14. Kára, T, Souček M. Společné působení patofyziologických faktorů při vzniku esenciální arteriální hypertenze. In: Souček, M, Kára T. *Klinická patofyziologie*

hypertenze. Praha: Grada Publishing 2002; 290–309.

15. Kára T, Souček M, Jurák P et al. Regulační mechanismy krevního tlaku. In: Souček M, Kára T. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha: Grada 2002; 235–289.
16. Kára T, Souček M, Orban M. Ostatní humorální regulační faktory. In: Souček M, Kára T. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha: Grada, 2002, 154–189.
17. Kuczmarski RJ, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(5): 1074–1081.
18. Lanfranco F, Gianotti L, Pivetti S et al. Obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome show a peculiar alteration of the corticotroph but not of the thyrotroph and lactotroph function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(1): 41–48.
19. Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A et al. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993; 103(3): 722–727.
20. Morán M, Siegelová J, Kadaňka Z. Circadian variability of blood pressure and heart rate in patients with sleep apnoea syndrome. *Česk Slov Neurol* 2000; 63: 147–151.
21. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 100(23): 2332–2335.
22. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98(11): 1071–1077.
23. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98(8): 772–776.
24. Peppard PE, Young T, Palta M et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284(23): 3015–3021.
25. Phillips BG, Hisel TM, Kato M et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1999; 17(9): 1297–1300.
26. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279(1): H234–H237.
- 26a. Pohanka M, Kaňovský P. Nové pohledy na patofyziologii erektilní dysfunkce. *Vnitř. Lék.*, v tisku.
- 26b. Pohanka M, Kaňovský P. Erectile Dysfunction and Obstructive Sleep Apnea. *Scripta Medica*, v tisku.
27. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 677–682.
28. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103(13): 1813–1818.
29. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107(3): 363–369.
30. Ridker PM, Buring JE, Cook NR et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3): 391–397.
31. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100(3): 230–235.
32. Rosolová H. Sympatický nervový systém a kardiovaskulární riziko. Praha: Maxdorf Jesenius 2000.
33. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(8): 1125–1133.
34. Sanner BM, Konermann M, Tepel M et al. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16(4): 648–652.
35. Scherrer U, Randin D, Tappy L et al. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation* 1994; 89(6): 2634–2640.
36. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105(21): 2462–2464.
- 36a. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R et al. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 2004; 109(18): 2181–2185.
37. Somers VK, Dyken ME, Clary MP et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96(4): 1897–1904.
38. Souček M, Kára T. Stresem indukovaná hypertenze a diabetes mellitus. *Vnitř. Lék* 2001; 47(5): 315–319.
39. Spraul M, Ravussin E, Fontvieille AM et al. Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. *J Clin Invest* 1993; 92(4): 1730–1735.
- 39a. Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS et al. Serum amyloid A in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 108(12): 1451–1454.
40. Tassone F, Lanfranco F, Gianotti L et al. Obstructive sleep apnoea syndrome impairs insulin sensitivity independently of anthropometric variables. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(3): 374–379.
41. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD et al. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003; 289(17): 2230–2237.
42. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3): 1151–1158.
43. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994; 154(15): 1705–1711.
44. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL et al. „Syndrome Z“: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 3): S25–S28.
45. Wolk R, Kára T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108(1): 9–12.
46. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42(6): 1067–1074.
47. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17): 1230–1235.

MUDr. Tomáš Kára, Ph.D.
www.mayoclinic.org/rochester
 e-mail: kara.tomas@mayo.edn

Doručeno do redakce: 3. 1. 2004
 Přijato po recenzi: 15. 7. 2004