

---

# Metabolický syndróm X a ischemická choroba srdca

ZOLTÁN MIKEŠ  
Bratislava, Slovenská republika

---

MIKEŠ Z. **Metabolický syndróm X a ischemická choroba srdca.** *Cardiol* 2005;14(5):231–235

Metabolický syndróm X je v súčasnosti definovaný prítomnosťou abdominálnej obezity, inzulínovej rezistencie, dyslipidémie a hypertenziou. Z piatich kritérií (1. obvod pásu nad 88 cm u žien, respektíve 102 cm u mužov; 2. krvný tlak nad 130/85 mmHg; 3. glykémia nalačno  $\geq 6,1$  mmol/l; 4. hladina triacylglycerolov v sére  $\geq 1,7$  mmol/l; 5. HDL cholesterol v sére nižší ako 1,3 mmol/l u žien a 1,0 mmol/l u mužov) by pacient mal mať aspoň tri. K týmto kritériám sa pripočítava aj zvýšená hladina malých denzných LDL častíc, ktoré ľahko podliehajú oxidácii a sú vysoko aterogénne. Väčšina kritérií je známa od čias Framinghamskej štúdie ako rizikový faktor aterosklerózy a ischemickej choroby srdca. Vývoj koronárneho ochorenia pri metabolickom syndróme je výsledkom procesu, na začiatku ktorého stoja jednotlivé rizikové faktory. Tieto, či už samostatne, alebo vo vzájomnej kombinácii môžu pôsobiť na srdce priamo, alebo vzájomne potencovať svoj účinok. Ich spoločnou vlastnosťou je, že spôsobujú endotelovú dysfunkciu, ktorá uzatvára bludný kruh a urýchľuje proces aterogenézy. Aterogenéza prebieha spočiatku latentne a klinicky sa prejavuje až neskôr, postihnúť životne dôležitých orgánov, srdce nevynímajúc. Ukazuje sa, že významnú úlohu v procese aterogenézy má zápal. Špecifikum metabolického syndrómu sa zakladá na interakcii jednotlivých faktorov, ktorých kombinovaný účinok je výraznejší, ako keď pôsobia samostatne.

**Kľúčové slová:** metabolický syndróm X – ischemická choroba srdca – ateroskleróza – rizikové faktory – chronický zápal – endotelová dysfunkcia

MIKES Z. **Metabolic syndrome X and ischaemic heart disease.** *Cardiol* 2005;14(5):231–235

Metabolic syndrome X has been commonly defined by the presence of abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidaemia and hypertension. From five criteria (1. waist circumference over 88 cm in women or 102 cm in men; 2. blood pressure over 130/85 mmHg; 3. glycemia on fasting  $\geq 6.1$  mmol/l, 4. triacylglyceroles levels in serum  $\geq 1.7$  mmol/l; 5. HDL cholesterol in serum lower than 1.3 mmol/l in women and 1.0 mmol/l in men) three should be present. In addition higher levels of small LDL particles, easily prone to oxidation and highly atherogenous, are present. Most of these criteria have been known from the Framingham study as risk factors of atherosclerosis and ischemic heart disease. Development of coronary disease in metabolic syndrome results from a process that begins with particular risk factors. These factors can either independently or in combination affect the heart directly or potentiate their effect. They all lead to endothelial dysfunction that closes the vicious circle and speeds up the process of atherogenesis. Atherogenesis develops silently and late on it is clinically manifested by affecting vital organs, including the heart. Inflammation seems to play an important role in the process of atherogenesis. Interaction of particular factors and their combined effect is specific for metabolic syndrome.

**Key words:** Metabolic syndrome X – Ischaemic heart disease – Atherosclerosis – Risk factors – Chronic inflammation – Endothelial dysfunction

---

Pôvodná Reavenova definícia metabolického syndrómu (MSX) z roku 1988 (1) prešla niekoľkými modifikáciami. V súčasnosti sa definuje prítomnosťou abdominálnej obezity, inzulínovej rezistencie, dyslipidémie (charakterizovanej zvýšenou hladinou triacylglycerolov, zníženou hladinou HDL cholesterolu, zvýšenou hladinou malých denzných častíc LDL cholesterolu a hypertenziou). Kritériá Národného zdravotného ústavu v Bethesde, ktoré boli zverejnené v Národnom cholesterolovom edukačnom programe NCEP (2), požadujú, aby z piatich kritérií pacient mal aspoň tri. Ide o tieto kritériá:

1. Obvod pásu u žien nad 88 cm, u mužov nad 102 cm
2. Krvný tlak nad 130/85 mmHg
3. Glykémia nad 6,1 mmol/l
4. Hladina triacylglycerolov v sére  $\geq 1,7$  mmol/l
5. HDL cholesterol v sére  $< 1,3$  mmol/l u žien a 1,0 mmol/l u mužov

---

Z Kliniky geriatrickej Lekárskej fakulty UK a FNsP ak. L. Déreya v Bratislave  
Do redakcie došlo dňa 4. februára 2005; prijaté dňa 8. júna 2005

**Adresa pre korešpondenciu:** Prof. MUDr. Zoltán Mikeš, DrSc., Klinika geriatrickej Lekárskej fakulty UK a FNsP ak. L. Déreya, Limbová 5, 831 01 Bratislava, e-mail: zoltan.mikes@fmed.uniba.sk

K týmto kritériám sa pripočítava aj zvýšená hladina malých denzných LDL častíc, ktoré ľahko podliehajú oxidácii a sú vysoko aterogénne.

Väčšina z uvedených komponentov metabolického syndrómu je známa už od čias Framinghamskej štúdie (3) ako rizikový faktor aterosklerózy a ischemickej choroby srdca (ICHS). Pôvodné zistenia Framinghamskej štúdie potvrdili početné následné štúdie a sú platné aj vzhľadom na ostatné európske odporúčania (4). Menia sa iba hranice normálnych hodnôt, ktoré sa neustále sprísňujú. Početné epidemiologické štúdie dokázali vzťah medzi jednotlivými rizikovými faktormi a rozvojom aterogenézy, respektíve jej následkov (5, 6). Podobne vysoký je počet štúdií medicíny dôkazov, ktoré dokázali pri primárnej aj sekundárnej prevencii intervenciou rizikových faktorov znížiť kardiovaskulárne následky aterosklerózy (7–11). Ak si uvedomíme dávno známy poznatok, že riziko aterogenézy geometricky narastá s kombináciou rizikových faktorov (3), nie je prekvapujúci úzky vzťah medzi metabolickým syndrómom X a ischemickou chorobou srdca. Predmetom článku je poukázať na niektoré mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzťahu medzi MSX a ischemickou chorobou srdca.

*Obezita* je jednou z najčastejších zložiek metabolického syndrómu. Vzhľadom na vysokú prevalenciu obezity v rozvinutých aj rozvojových krajinách môžeme hovoriť o jej pandemickom výskyte a v súčasnosti sa považuje za hlavnú hrozbu zdravotného stavu populácie. Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) celosvetovo trpí nadhmotnosťou 700 miliónov ľudí a ďalších 300 miliónov je obéznych (12). V Európe je obéznych 10 – 25 % populácie, 50 – 70 % populácie má nadhmotnosť (13). Výsledky štúdie NHANES III ukazujú, že približne dve tretiny populácie USA trpia nadhmotnosťou a z nich 33 % je obéznych. Je to o 25 % viac ako pre 10 rokmi. Situáciu v Spojených štátoch zhoršuje skutočnosť, že na morbidnú obezitu [Body Mass Index (BMI) nad 40] trpí až 2,5 % populácie (14). Za hlavnú príčinu obezity sa považuje nepomer medzi nadmerným kalorickým príjmom a zníženým výdajom energie (t. j. nadmerný príjem potravy a nízka telesná aktivita). Alarmujúcou skutočnosťou je nárast obezity v mladších vekových kategóriách, čo prognostikuje zhoršenie zdravotného stavu populácie v budúcich desaťročiach (15). Táto skutočnosť je nepriaznivá aj z národohospodárskeho hľadiska, lebo sa predpokladá, že obezita zvyšuje náklady na zdravotníctvo asi o 7 %.

Jestvuje niekoľko mechanizmov, ktorými obezita prispieva k vzniku ischemickej choroby srdca. Patrí k nim kombinácia genetických faktorov a molekulárnych mechanizmov, v ktorých majú rozhodujúcu úlohu myocyty kostrového svalstva a adipocyty (16, 17).

*Abdominálny typ obezity* charakterizuje ukladanie tuku do orgánov brušnej dutiny. Výskumy ostatných rokov radikálne zmenili názor na adipocyty. Početné epidemiologické štúdie poukázali na významný vzťah tukového tkaniva k inzulínovej rezistencii a intolerancii glukózy. Adipocyt sa už nepovažuje za pasívny depot, kde sa ukladá nadbytočná energia vo forme triglyceridov, ale za bunku, ktorá aktívne reguluje mechanizmy energetickej rovnováhy. Aktivitu adipocytov kontroluje komplexná sieť hormonálnych a neuronálnych signálov. Adipocyty produkujú o. i. leptín, angiotenzinogén, proinflamačné molekuly, ako napríklad tumor necrosis factor alfa a interleukín-6, ale tiež inhibítory fibrinolýzy (PAI-1) a adiponektín (18). Tieto produkty jednoznačne prispievajú k vzniku hypertenzie (napríklad angiotenzinogén), protrombotickému stavu (PAI-1), ale aj k inzulínovej rezistencii (leptín, IL-6 a TNF alfa) a dyslipidémii (19). Intenzívne sa študuje aj ich vzťah k zápalu v procese aterosklerozy (20). Zdá sa, že spôsobujú pokles produkcie adiponektínu, ktorému sa pripisuje antiinflatórnny a antiaterogénny účinok (21). Nedávno Steppan a spol. (22) identifikovali nový hormón adipocytov, *rezistín*. Zdá sa, že predstavuje významnú spojitosť medzi zmožením

tukového tkaniva a inzulínovou rezistenciou. Vylučujú ho adipocyty a pôsobí na vzdialených miestach organizmu. U obéznych myši je jeho hladina zvýšená a možno ju znížiť pomocou rozigitazónu a iných tiazolidindiónov, ktoré zvyšujú senzitivitu na inzulín. Zdá sa, že rezistín pôsobí ako regulátor inzulínovej senzitivity a súčasne aj ako regulátor tukového tkaniva.

Klinickým dôsledkom obezity je hypertenzia so všetkými jej všeobecne známymi dôsledkami (najmä hypertrofia ľavej komory, vývoj srdcového zlyhania a ischemickej choroby srdca). Vzťah obezity a hypertenzie je pritom jednoznačný: vzostup BMI o 3 kg/m<sup>2</sup> zvýši hodnotu systolického tlaku krvi (TK) o 2 mmHg (23). U osôb s nadhmotnosťou je výskyt hypertenzie štvornásobný a u obéznych dokonca šesť- až osemkrát vyšší ako u osôb s normálnou hmotnosťou (24).

Samotná obezita, odhladiac od hypertenzie, predstavuje pre srdce zvýšenú záťaž. Zvýšená hmotnosť sa spája so zvýšenými metabolickými požiadavkami a vzostupom minútového objemu. Chronická záťaž spôsobuje hypertrofiu ľavej komory a môže končiť dilatálnou kardiomyopatiou a rozvojom chronického zlyhania srdca. Samotná hypertrofia aj bez prítomnosti hypertenzie môže byť príčinou vzniku ischemickej choroby srdca.

Abdominálna obezita a hypertenzia vyvolávajú často *endotelovú dysfunkciu*, ktorá je dôležitým medzistupňom kaskády vedúcej k vzniku ischemickej choroby srdca.

*Hypertenzia* je typické multifaktoriálne ochorenie, na vzniku ktorého sa podieľa viacero faktorov (25). O úzkej väzbe hypertenzie s obezitou sme sa už zmienili, podobne aj o mechanizmoch, ktorými obezita poškodzuje srdce. Od čias Framinghamskej štúdie sa hypertenzia považuje za jeden z hlavných rizikových faktorov ischemickej choroby srdca. Jestvuje niekoľko mechanizmov, ktoré vznik ischemie myokardu u hypertonikov podmieňujú: 1. Dlhotrivajúca hypertenzia urýchľuje aterosklerózu koronárnych artérií; 2. Zvýšený arteriálny tlak zvyšuje napätie steny a systolickú prácu ľavej komory; 3. U hypertonikov je zvýšená rezistencia drobných koronárnych ciev (mikrovaskulárna angína); 4. Dlhotrivajúca hypertenzia spôsobuje hypertrofiu ľavej komory. Zmenu veľkosti vlákien myokardu nesprievádza primeraná kapilarizácia, čím vzniká nepomer pri zásobovaní myokardu kyslíkom a živinami; 5. Zvyšujú sa pokojové požiadavky hypertrofovej ľavej komory na kyslík, čo znižuje kyslíkovú rezervu. Tieto zmeny podmieňujú vznik hypertenzívnej kardiomyopatie, poruchu funkcie myokardu a vyúsťujú do chronického zlyhania srdca (26). Agresívna kontrola hypertenzie významne znižuje výskyt kardiovaskulárnych (KV) príhod (27).

*Kombinácia hypertenzie a diabetes mellitus* je stav, ktorý spôsobuje štrukturálne a funkčné zmeny, urýchľuje progresiu kardiovaskulárneho ochorenia a končí kardiovaskulárnym úmrtím (28). Samotná inzulínová rezistencia zvyšuje počet kalcifikácií v koronárnom riečisku (29), zapríčiňuje početné endokrinné zmeny (30). Klinické aj experimentálne štúdie ukázali, že kombinácia diabetu a hypertenzie spôsobuje omnoho závažnejšie zmeny, ako ich izolovaná prítomnosť (31). Krátkodobá aj dlhodobá kardiovaskulárna mortalita pacientov s diabetes mellitus je vyššia ako u nediabetikov (32). To isté platí aj pre výskyt chronického zlyhania srdca. Kardiovaskulárne riziko diabetes mellitus 2. typu je vyššie u žien. Potvrdili to aj nedávno publikované výsledky Hoorn Study (33). Výsledky tejto štúdie dokázali, že ženy s diabetes mellitus 2. typu, ktoré pri vstupe do štúdie nemali prejavy kardiovaskulárneho ochorenia, počas 10 rokov sledovania mali rovnaké riziko kardiovaskulárnych komplikácií ako nediabetičky s kardiovaskulárnym ochorením pri vstupe do štúdie. Autori štúdie na základe výsledkov odporúčajú agresívnu liečbu kardiovaskulárnych rizikových faktorov u všetkých žien s diabetes mellitus 2. typu (33). Rýchlejšia progresia aterosklerózy u diabetikov 2. typu môže byť vo vzťahu k poruchám lipidového metabolizmu (34), hyperinzulinémii a k zlej metabolickej kompenzácii. Hyperinzulinémia podporuje aterogénu a trombogénu. Okrem toho diabetes mellitus sa spája s poruchou funkcie trombocytov, koagulácie, fibrinolýzy a endotelových funkcií, čo urýchľuje manifestáciu koronárnej ischémie a trombózy (35). Vývoj koronárnej ischémie podporuje aj diabetická autonómna neuropatia, ktorá postihnutím parasympatikových vlákien vytvára podmienky pre relatívnu sympatikotóniu so všetkými následkami (tachykardia, koronárna vazokonstrikcia, poruchy srdcového rytmu, ktoré končia často fatálne). Znížená percepčia ischemickej bolesti vytvára podmienky pre častejší výskyt tichej ischémie myokardu diabetikov (36).

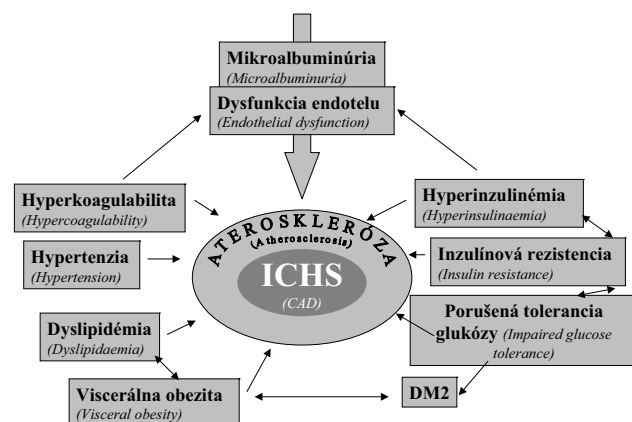
U obéznych diabetikov sa môžeme stretnúť s kardiomyopatiou, ktorá nezávisí od aterosklerotickej koronárnej choroby srdca. Makroskopicky je nápadná hypertrofia myokardu, ktorý má bledý vzhľad, mikroskopicky vidno stenčenie bazálnej membrány kapilár, proliferáciu intimy malých arteriol srdca, kapilárne mikroaneurizmy a fokálnu fibrózu myokardu s akumuláciou glykoproteínu a kolagénu v interstíciu (26).

Predpokladá sa, že za diabetickú kardiomyopatiu zodpovedajú predovšetkým zmeny malých ciev myokardu, ktoré u diabetikov reagujú na adrenergické podnety prehnanou vazokonstrikciou (37). Nie je prekvapujúce, že tieto zmeny vyúsťujú do poruchy funkcie myokardu a sú príčinou chronického zlyhania srdca. V súčasnosti sa

intenzívne študuje význam hyperinzulinémie, diabetes mellitus a metabolického syndrómu a ich vzťah k zápalu a jeho úlohy v procese aterotrombózy (37). Predpokladá sa porucha v expresii génu pre leptín, znížená aktivita receptorov PPAR-alfa a primárny zápalový alebo infekčný proces. Vzhľadom na uvedené vlastnosti adipocytov (produkcia zápalových cytokínov) sa im pripisuje v tomto procese významná úloha. Zdá sa, že zápal má významnú úlohu nielen pri aterogéneze, ale aj pri vývoji diabetes mellitus 2. typu. Tak napríklad v štúdiu WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) sa zvýšená hladina CRP ukázala ako nezávislý prediktor rozvoja diabetes mellitus 2. typu. Podobne sú koncentrácie CRP vyššie u diabetikov v porovnaní s nediabetikmi (38). V zmysle týchto poznatkov sa javí pravdepodobné prepojenie obezity, chronického zápalu a inzulínovej rezistencie. Predpokladá sa, že tukové tkanivo, ktoré produkuje CRP, TNF-alfa a IL-6 je markerom chronického zápalu mierneho stupňa, čím prispieva k inzulínovej rezistencii a endotelovej dysfunkcii. Uzatvára sa tak bludný kruh, ktorým sa začína prejavovať marker včasnej aterogénezy, *endotelová dysfunkcia*.

*Cievny endotel* sa vzhľadom na výskumy posledných dvoch desaťročí považuje za najväčší endokrinný orgán. Jednovrstvová výstelka endotelových buniek pokrýva vnútorný povrch ciev a tvorí tak živú hranicu medzi lúmenom cievy a tkanivom cievnej steny. Názor, podľa ktorého úlohou cievneho endotelu je iba vytvárať povrch, ktorý zabezpečuje plynulý prietok krvi, sa radikálne zmenil prácou Furchgotta a Zawadzkeho (39), ktorí zistili, že cievny endotel produkuje vazodilatačný faktor, neskôr identifikovaný ako NO. Následné výskumy ukázali, že cievny endotel plní viaceré úlohy, z ktorých najdôležitejšie sú: 1. Regulácia krvného prietoku a tonusu ciev; 2. Hemostáza, regulácia trombolýzy a fibrinolýzy; 3. Regulácia protizápalových procesov; 4. Umožnenie prechodu leukocytov cez krvnú stenu; 5. Proliferácia a migrácia buniek hladkého svalstva ciev. Dnešné poznatky ukazujú, že poškodenie normálnych endotelových funkcií cievnej steny je včasným markerom aterogénezy, ktorý predchádza jej prejavom. Dysfunkcia endotelu je prítomná u pacientov s inzulínovou rezistenciou, hyperglykémiou, hypertenziou a dyslipidémiou. S dysfunkciou endotelu sa stretávame aj pri iných známych rizikových faktoroch aterogénezy, napríklad pri fajčení. Preto ju môžeme považovať za základ, ktorým sa realizuje škodlivý účinok rozličných rizikových faktorov aterogénezy. Endotelová dysfunkcia je nielen markerom aterogénezy, ale ju možno zistiť aj vo včasných štádiách diabetes mellitus 2. typu, dokonca pred objavením sa mikroalbuminúrie (40). Markery poškodenia endotelovej funkcie, ako napríklad so-

**Obrázok 1** Faktory metabolického syndrómu  
**Figure 1** Factors of metabolic syndrome



IACS – ischemická choroba srdca (CAD – Coronary artery disease), DM2 – diabetes mellitus 2. typu (Diabetes mellitus type 2)

lubilné cieвне adhezívne molekuly (sVCAM), solubilné intercelulárne adhezívne molekuly (sICAM), endotelín-1(ET) a von Willebrandov faktor (vWF), možno dokázať aj u prvostupňových príbuzných s diabetes mellitus 2. typu, ako prejav makrovaskulárneho rizika pred manifestáciou diabetu.

Dysfunkcia endotelu sa úzko spája s nárastom hladiny cirkulujúcich zápalových cytokínov (IL-6 a CRP) tak pri diabetes mellitus 2. typu, ako aj pri abdominálnej obezite; naopak, redukcia viscerálneho tuku sa spája so zlepšením endotelových funkcií a redukciovú hladiny cirkulujúcich cytokínov (41). V súčasnosti môžeme klinicky diagnostikovať endotelové funkcie pomocou invazívnych (kvantitatívna koronárna angiografia) a neinvazívnych metód. V skupine neinvazívnych metód sa najčastejšie používa meranie prietoku cez arteria brachialis dopplerovskou ultrasonografiou. Využíva sa zistenie, že endotelové funkcie a brachialis korelujú s endotelovou funkciou koronárneho riečiska. Princíp vyšetrenia sa zakladá na porovnaní diametra a brachialis po štyri- až päťminútovej oklúzii a počas hyperémie, ktorá vznikla po uvoľnení oklúzie (tzv. FMD, t. j. „flow mediated dilatation“). Dokázalo sa, že hodnota FMD klesá súčasne s počtom rizikových faktorov.

Znamená to, že súčasne so zhoršujúcim sa rizikovým profilom zhoršujú sa aj endotelové funkcie (42). Inou neinvazívnou možnosťou je stanovenie hrúbky cievnej intimy a média, meranie rýchlosti pulzovej vlny a pozitronová emisná tomografia.

Na základe predložených zistení možno konštatovať, že vývoj koronárneho ochorenia pri metabolickom syndróme je výsledkom procesu, na začiatku ktorého stoja

jednotlivé rizikové faktory. Tieto, či už samostatne, alebo vo vzájomnej kombinácii pôsobia na srdce priamo, alebo vzájomne potencujú svoj účinok. Ich spoločnou vlastnosťou je, že zapríčiňujú endotelovú dysfunkciu. Endotelová dysfunkcia urýchľuje proces aterogenézy, ktorý prebieha spočiatku latentne a klinicky sa prejavuje až neskôr, postihnutím životne dôležitých orgánov, srdce nevnímajúc. Zdá sa, že významnú úlohu v procese aterogenézy má chronický zápal. Špecifikum metabolického syndrómu sa zakladá na interakcii jednotlivých faktorov, ktorých kombinovaný účinok je výraznejší, ako keď pôsobia samostatne (obrázok 1).

## Literatúra

1. Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
2. Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2003;3:73–79.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *J Am Med Ass* 1979;241:2035–2038.
4. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Europ Heart J* 2003;24:1601–1610.
5. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109:42–46.
6. McNeill AM, Girman CJ, et al. Prevalence of Coronary Heart Disease and Carotid Arterial Thickening in Patients With the Metabolic Syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol* 2004; 94:1249–1254.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;344:1383–1389.
8. The HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
9. Fox KM, Bertrand M, Ferrari R, et al. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788.
10. Pyörälä K, Ballantyne ChM, Gumbiner B, et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: Subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 2004;27:1735–1740.
11. Gordon NF, Salmon RD, Franklin BA, et al. Effectiveness of therapeutic lifestyle changes in Patients with hypertension, hyperlipidemia, and/or hyperglycemia. *Am J Cardiol* 2004;94:1558–1561.
12. Rigby N. Obesity: the major threat to public health? *Heart Beat* 2002;3:1–2.

13. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation. WHO Technical Report Series. Geneva: WHO 2000:86.
14. Dixon JB, O' Brian PE. Lipid profile in the severely obese. *Obesity Res* 2002;10:903–909.
15. Maki KC. Dietary factors in the prevention of diabetes mellitus and coronary artery disease associated with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004;93(Suppl):12C–17C.
16. Ryder JW, Gilbert M, Zierath JR. Skeletal muscle and insulin sensitivity; pathophysiological alterations. *Front Biosci* 2001;6:153–163.
17. Shirai K. Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Current Medical Research & Opinion* 2004;20:295–304.
18. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327–332.
19. Doelle, Gregory C. The clinical picture of metabolic syndrome. *Postgraduate Medicine* 2004;116:5432–5481.
20. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999;277:E 971–975.
21. White MF, Maron R, Kahn CR. Insulin rapidly stimulates tyrosine phosphorylation of a Mr-185,000 protein in intact cells. *Nature* 1985;318:183–186.
22. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–312.
23. Huang Z. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81–88.
24. Dixon JB, O' Brian PE. Lipid profile in the severely obese. *Obesity Res* 2002;10:903–909.
25. Tkáč I. Vzťah metabolického syndrómu k rozvoju diabetes mellitus 2. typu a aterosklerózy. *Cardiol* 2005;14:133–137.
26. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996;125:304–310.
27. Mazzone T. Strategies in ongoing clinical trials to reduce cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus and insulin resistance. *Am J Cardiol* 2004;93(11A):27C–31C.
28. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29–34.
29. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, et al. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation* 2004;110:803–809.
30. Kalme T, Seppala M, Qiao Q, et al. Sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor-binding protein-1 as indicators of metabolic syndrome, cardiovascular risk, and mortality in elderly men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005;90:1550–1556.
31. van Hooven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990;82:848–855.
32. Orlander PR, Goff DC, Morrissey M, et al. The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial infarction survival in Mexican-Americans and non-Hispanic whites. The Corpus Christi Heart Project. *Diabetes* 1994;43:897–902.
33. Becker A, Bos G, de Vegt F, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10 year follow-up of the Hoorn Study. *Europ Heart J* 2003;24:1406–1413.
34. Fábryová L. Aterogénna dyslipidémia – súčasť metabolického syndrómu. *Cardiol* 2005;14:124–130.
35. MacRury SM, Lowe GD. Blood rheology in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1990;7:285–291.
36. Niakan E, Harati Y, Rolak LA, et al. Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Int Med* 1986;146:2229–2230.
37. Biondi-Zoccai GL, Abbate A, Liuzzo G, et al. Atherothrombosis, inflammation and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1070–1077.
38. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430–436.
39. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373–376.
40. Lim SC, Caballero AE, Smakowski P, et al. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999;22:1865–1870.
41. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105:804–809.
42. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, et al. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997;96:3378–3383.