

Metabolikus szindróma

Klinikai kép, diagnózis, patomechanizmus

Kékes Ede, Czuriga István

A metabolikus szindróma számos elnevezést kapott az elmúlt két évtizedben. Diagnosztikus kritériumait legmegelőbbben 2001-ben, az ATP III. ajánlásban fogalmazták meg, amelyet 2003-ban a European Society of Cardiology és a European Society of Hypertension egyaránt elfogadott. A diagnózis öt alapeleme az abdominális obesitas, a magas vérnyomás, a kóros HDL-koleszterin- és trigliceridszint, valamint a kóros éhomi vércukor. A metabolikus szindróma előfordulása a fejlett országokban igen nagy, Magyarországon a hypertoniás populáció körülbelül egynegyedénél fennáll. A szindrómában szenvedő betegek között magas a cardiovascularis morbiditás és mortalitás, beleértve a hirtelen halált is.

A mai elképzelések szerint a szindróma alapját a kóros zsírszövetből kialakuló visceralis obesitas képezi, ez vezet a többi abnormalitáshoz, így az inzulinrezisztencia és a következményes hyperinsulinaemia megjelenéséhez. Az alacsony HDL-koleszterin-, a magas trigliceridszint és a kisméretű, erős denzitású LDL-koleszterin jellemzi a lipidabnormalitást. Ezek kialakulásában számos környezeti-életmódbeli (dohányzás, testsúlytöbblet, fizikai inaktivitás) és genetikai tényező (a lipoproteinlipáz, a hepaticus lipáz, a koleszterinészteráz-transzfer protein és a peroxiszómaproliferátor-aktivált receptorok genetikai zavara), valamint a szabadzsírsav-metabolizmus rendellenessége játszik szerepet.

A fokozott szimpatikus aktivitás jelentős elem a metabolikus szindróma patogenezisében és a szövődésmények kialakulásában. Az aktivitásnövekedésben a leptin, az inzulin, a szabad zsírsavak, a citokinek, továbbá az alvási apnoe játszik a legfőbb szerepet. A szerzők a patogenezisben domináns egyéb tényezőket is elemzik, így az endotheldiszfunkciót, az endokrin koncepciót és a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengelyt.

Az inzulinrezisztencia legfontosabb celluláris oka feltehetően az inzulin által stimulált glükózfelvétel, illetve glikogénszintézis gátlása (szabad zsírsav által indított glükóztranszporter-gátlás) a vázizomzatban. Az inzulinrezisztencia folyamatosan átalakulhat 2-es típusú diabetes mellitusszá, ekkor azonban már hypoinsulinaemia áll fenn.

metabolikus szindróma, inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia, lipidanyagcsere-zavar, 2-es típusú diabetes mellitus, hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely, visceralis obesitas, fokozott szimpatikus aktivitás, leptin, adiponektin, koleszterin, triglicerid

dr. Kékes Ede (levelező szerző/correspondent): Óbuda Egészségcentrum, Kardiológia/
Óbuda Health Centre, Cardiology; H-1035 Budapest, Vihar u. 29. E-mail: ede.kekes@imskft.hu
dr. Czuriga István: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Kardiológiai
Intézet/University of Debrecen, Department of Cardiology; Debrecen

THE METABOLIC SYNDROME CLINICAL APPEARANCE, DIAGNOSIS, PATHOMECHANISM

The metabolic syndrome has gone by several names over the past two decades. The diagnostic criteria were proposed by the ATP III of NCEP in 2001 and were accepted by European Society of Cardiology and European Society of Hypertension in 2003. The criteria (abnormal waist rate, HDL-cholesterol, triglyceride, blood pressure and fasting glucose) are listed and the presence of any three of these factors is considered sufficient for diagnosis. The prevalence of syndrome affects about a quarter of the Hungarian population with hypertension. The metabolic syndrome is associated with premature cardiovascular morbidity and mortality including an excess of sudden deaths. According to the recent literature data the main component of the syndrome, the obesity, especially with abdominal fat distribution is associated with hypertension, hyperinsulinemia and insulin resistance with related abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism. The low HDL cholesterol, high triglyceride level and the small, dense LDL cholesterol particles are the parts of lipid component of syndrome. A variety of environmental (obesity, smoking, physical inactivity) and genetic factors (genetic mutations of lipoprotein lipase, hepatic lipase, CETP and PPA receptors) and the impaired FFA metabolism have all been related to lipid abnormalities.

Sympathetic hyperfunction participates in the pathogenesis and complications of metabolic syndrome. Possible factors augmenting sympathetic activation include alterations of insulin, leptin, FFA, cytokines, sleep apnoe. Other important factors as the endocrin concept, the hypothalamus-hypophysis-adrenal axis, endothelial dysfunction are discussed.

The impaired muscle insulin stimulated glycogen synthesis (FFA induced GLUT-4 inhibition) is the major cellular factor of insulin resistance. There is a continuous process from the insulin resistance state (with hyperinsulinemia) into the 2T diabetes mellitus (with hypoinsulinemia).

metabolic syndrome, insulin resistance, hyperinsulinemia, lipid metabolism, 2T diabetes mellitus, HPA axis, abdominal obesity, sympathetic overactivity, leptin, adiponectine, cholesterol, triglyceride

Érkezett: 2003. november 28. Elfogadva: 2004. január 5.

A klinikai észlelések indították útjára a metabolikus szindrómának nevezett tünetcsoport kutatását mintegy két évtizeddel ezelőtt. A magas vérnyomás, a testsúlytöbblet, a szénhidrátanyagcsere-zavar és a dyslipidaemia együttes előfordulása olyan összetett anyagcserezavart idéz elő, amelyet nem méltánytalanul neveztek „halálos négyesnek”, hiszen a gyakran társuló atheroscleroticus szövődmények (koszorúér-betegség, perifériás érbetegség) nagyban rontják a betegek életkilátásait.

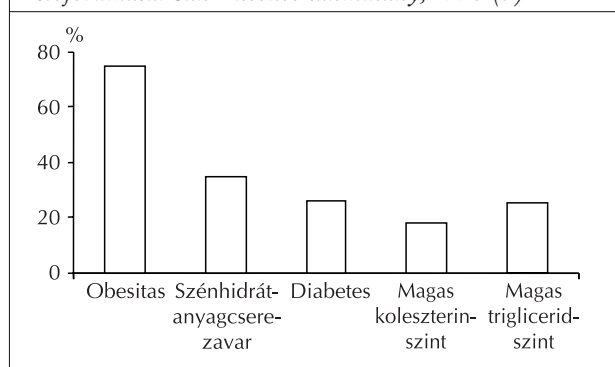
Klinikai kép, diagnózis

Reaven már 1988-ban (1) írt a szindróma hátterében álló inzulinrezisztenciáról. Szintén ő írta le 1991-ben, hogy a normotoniások és a hypertoniások cukorterhelése jellemző módon eltér egymástól, egyrészt a glükózszint emelkedésének mértékében, másrészt a hypertoniásoknál kialakuló szignifikáns inzulinszint-növekedésben (2).

A másik jelentős klinikai észlelés 1990-re tehető, amikor a San Antonio tanulmány eredményeit közölték (3). Ebben egyértelmű bizonyítékokat adtak arra nézve, hogy a fentiekben említett anyagcsere-abnormitások meglepő gyakorisággal fordulnak elő esszenciális hypertoniában. Testsúlytöbbletet az esetek 80%-ában, szénhidrátanyagcsere-zavart (glükózintolerancia vagy 2-es típusú diabetes mellitus) 25-35%-ban, dyslipidaemiát 25-30%-ban találtak. Szokatlanak tűnt a kijelentés, miszerint a hypertoniás betegek $\frac{1}{3}$ -ánál vagy $\frac{1}{4}$ -énél anyagcserezavar fordulhat elő (1. ábra). Az ábrán jól elkülönül a manifeszt diabetes mellitus a glükózintoleranciától. Ebben a szindrómában valóban gyakran látunk olyan eseteket, amikor az éhomi vagy postprandialis vércukorszint-emelkedés nem jár cukorürítéssel a vizeletben, nincs más diabeteses manifesztáció. A dyslipidaemiára a csökkent HDL-koleszterinszint mellett nem elsősorban a magas összcholeszterinszint volt a jellemző, hanem a trigliceridszint jelentős mértékű és gyakori emelkedése. Hazánkban Pados (4) és Kékes (5) munkacsoportja észlelte a fentiek-

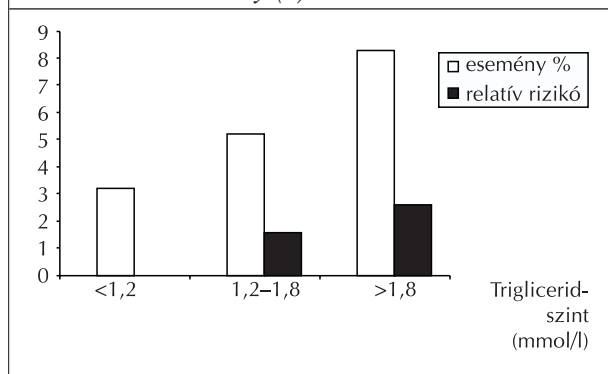
1. ÁBRA

A hypertoniához társult anyagcserezavarok százalékos előfordulása. San Antonio tanulmány, 1990 (3)



2. ÁBRA

A trigliceridszint emelkedése együtt jár a coronariaesemények számának emelkedésével (százalékos előfordulás), és a relatív rizikó 1,8 mmol/l-nél már 2 felett van. PROCAM tanulmány (7)



kel csaknem teljesen megegyező adatokat, amelyek alapján jogos az a feltételezés, hogy a hypertoniás betegeknek nálunk is $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ -a szenved ebben a tünetegyüttesben. Ezek a megfigyelések csak megerősítették Castellinék (6) a Framingham tanulmány alapján 1986-ban leírt tapasztalatait, amelyek szerint a trigliceridszint emelkedése együtt jár a coronariabetegség gyakoribb megjelenésével, bár kétségtelen, hogy csak a jóval később végzett Münster vizsgálat (7) után vált teljesen elfogadottá, hogy a magas trigliceridszint (2. ábra) (és a magas testtömegindex, BMI) önálló cardiovascularis rizikófaktor (8).

A metabolikus szindrómának keresztelt komplex anyagcserezavar betegség volta akkor domborodott ki, amikor egymás után jelentek meg közlemények arról, hogy ebben a betegcsoportban igen gyakori a koszorúér-betegség és a perifériás erek szűkülete (9). Egyáltalán nem véletlen, hogy De Fronzo (10) 1992-ben metabolikus cardiovascularis szindrómának nevezte az együtttest.

A legfontosabb előrelépést az jelentette, hogy megvizsgálták a szindróma egyes komponensei közötti összefüggéseket. Ezen a téren Berglund és Lithell (11) munkája kiemelkedő, mert egyrészt igazolták a trigliceridszint, a testtömegindex, a vérnyomás és az inzulinszint párhuzamos emelkedését (1. táblázat), másrészt matematikai modell kialakításával – a trigliceridérték és a testtömegindex felhasználásával – egy könnyen kezelhető, grafikus táblázatot nyújtottak a gyakorló orvos számára az emelkedett inzulin- és vércukorszint mögötti alapjelenség, az inzulinrezisztencia becslésére (3. ábra). Ez azért is fontos megállapítás volt, mert egyébként az inzulinszenzitivitás meghatározása „glucose clamp” technikával a mindennapi gyakorlatban megoldhatatlan (12).

A további előrelépést az obesitas tisztázása jelentette, ugyanis kiderült, hogy megjelenési formájának számottevő a jelentősége. A BMI által szabályozott klaszszifikáció (NHLBI Obesity Task Force) (13) önmagában nem elegendő a metabolikus szindrómában észlelhető felsőtest-obesitas jellemzésére. Így került előtérbe

1. TÁBLÁZAT

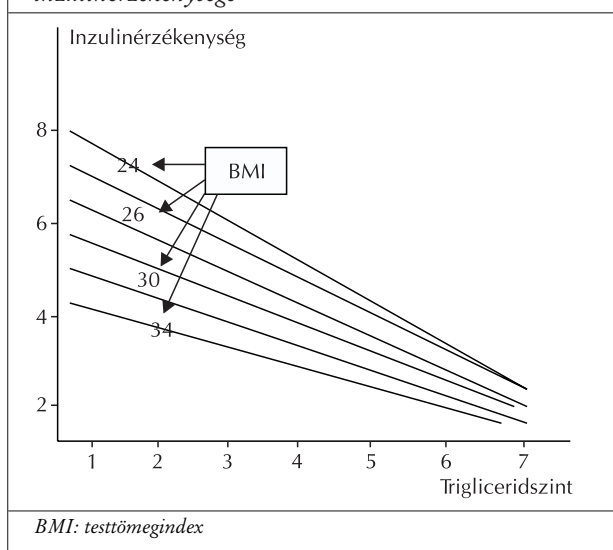
A trigliceridszint összefüggése más rizikófaktorokkal metabolikus szindrómában (11)

Paraméter	<1,5 mmol/l TG	1,5–2,5 mmol/l TG	>2,5 mmol/l TG	P-érték
Testtömegindex (kg/m ²)	22	23	27	<0,001
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	118	128	135	<0,02
Glükóz (mmol/l)	4,9	4,9	5,4	–
Inzulin (μU/ml)	7,5	7,8	16,6	<0,002
Szabad zsírsavak (mmol/l)	0,65	0,62	0,90	<0,02

TG: triglicerid

3. ÁBRA

A sejt inzulinérzékenységének egyszerű becslése matematikai modell segítségével. Minél magasabb a trigliceridszint és a testtömegindex, annál alacsonyabb a sejt inzulinérzékenysége



a visceralis obesitas elnevezés, mert valójában a mesenteriumban elhelyezkedő zsírtömeg szerepe a jelentős. Ezért terjedt el az egész világon az „alma típusú” elhízás jellemzésére a derékméret nagysága centiméterben (14). Ez a tényező függ össze – különösen férfiaknál – a magas triglicerid- és összkoleszterinszinttel, a magas vérnyomással és az alacsony HDL-koleszterinszinttel (15). A 2. táblázatban mutatjuk be a WHO által is elfogadott BMI-, valamint derékméret-klasszifikációt. A 88, illetve 102 cm-es derékméret (nő, férfi) határértékének túllépése már jelentős kockázat az egyén számára, különösen akkor, ha hypertóniás is. A probléma súlyosságát jelzi, hogy a testsúlynövekedés Ameri-

kában és Európában egyaránt endémiás méreteket öltött (16). Természetesen mi most csak a hypertóniához társuló obesitással foglalkozunk.

Ma egyértelműen a 2001-ben publikált ATP III. állásfoglalást (17) fogadjuk el a gyakorlat számára a szindróma diagnosztikai kritériumainak:

1. Deréktér fogat >102 cm (férfi), >88 cm (nő).
2. Trigliceridszint >1,7 mmol/l.
3. HDL-koleszterin-szint <1,0 (férfi), <1,29 (nő) mmol/l.
4. Vérnyomás >130/85 Hgmm.
5. Éhomi vércukor >6,0 mmol/l.

Három kritérium teljesülése elegendő a diagnózis bizonyítására, ha az egyik egy lipidre vonatkozó kritérium.

Meglepő, hogy a Magyar Diabetes Társaság metabolikus csoportja – különösen a derékméret és a vérnyomás tekintetében, valamint a HOMA (Homeostasis model assessment) index ajánlásában – ettől jelentősen eltér (18), pedig a European Society of Cardiology idei prevenciósi állásfoglalásában is a fentiekben leírt kritériumrendszert fogadja el (19).

Patomechanizmus

Első megközelítésben tetszetős az a nézet, hogy metabolikus szindrómában az inzulinrezisztencia a lényeg, pontosabban az, hogy a vázizomzat sejtjei inzulin jelenléte ellenére sem képesek felvenni a cukrot. Ez természetesen igaz, de ennél sokkal összetettebb jelleggel állunk szemben.

1. A sejt inzulinérzékenységének megváltozása; az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes mellitus kapcsolata.

2. A zsírsejtek anyagcserezavara és hatásuk a szénhidrát- és lipidanyagcserére.

2. TÁBLÁZAT

A testtömegindex és a derékméret nemzetközi klasszifikációja

Testtömegindex (kg/m ²)	Obesitas	Rizikóérték	Derékméret (cm)	Rizikóérték
<25	normális testsúly	normális	férfi <94; nő <80	normális
25–29,9	testsúlytöbblet	fokozott	férfi 94–102; nő 80–88	fokozott rizikó
30–34,9	elhízott I.	magas	férfi >102; nő >88	erős rizikó
35–39,9	elhízott II.	nagyon magas		
>40	elhízott III.	extrém magas		

3. TÁBLÁZAT

Az inzulinrezisztencia esetében leírt celluláris hibák

A defektus helye	Hiba	Célszövet	Az érintett metabolikus út
Inzulinreceptor	tirozinkináz	izom, zsírsajt, máj	összes út
Glükóztranszporter	expresszió	izom, zsírsajt	glükózfelvétel
Glükózsintáz	aktivitás	izom	glükóztárolás
Glükokináz	aktivitás	máj, β-sejt	glükózanyagcsere
Lipoproteinlipáz	inzulinválasz	izom, zsírsajt	triglicerid-anyagcsere
Érrendszer	véráramlás	izom	összes út

3. A lipidanyagcsere zavara; enzimdefektusok.

4. A szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása és kapcsolata az obesitással, valamint a hyperinsulinaemiával.

5. Microangiopathia kialakulása.

6. A hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tenyegyensúlyi állapotának megváltozása.

A sejt inzulinérzékenységének megváltozása

Az összegyűlt óriási kísérletes és humán adatok alapján mondhatjuk, hogy a vázizomzatban, a zsírsjtekben, a májban és a pancreas β-sejtjeiben olyan celluláris defektusok észlelhetők, amelyek a szénhidrát-anyagcsere teljes zavarát eredményezik, de hatással vannak a lipidmetabolizmusra is. Az inzulinreceptor zavara mellett a glükóztranszport és a glükóztárolás is gátolt, sőt, érdekes módon a végtagok izomzatában csökken a vér-ellátás is (3. táblázat) (20–23).

A sejtek szintjén az utóbbi években sok minden tisztázódott. Az egyik legfontosabb, hogy a vázizomzatban egyértelműen csökken az inzulin által stimulált glikogénszintézis. Ezért elsősorban a GLUT-4 (glükóztranszporter) leállása a felelős. Ennek kialakulásában

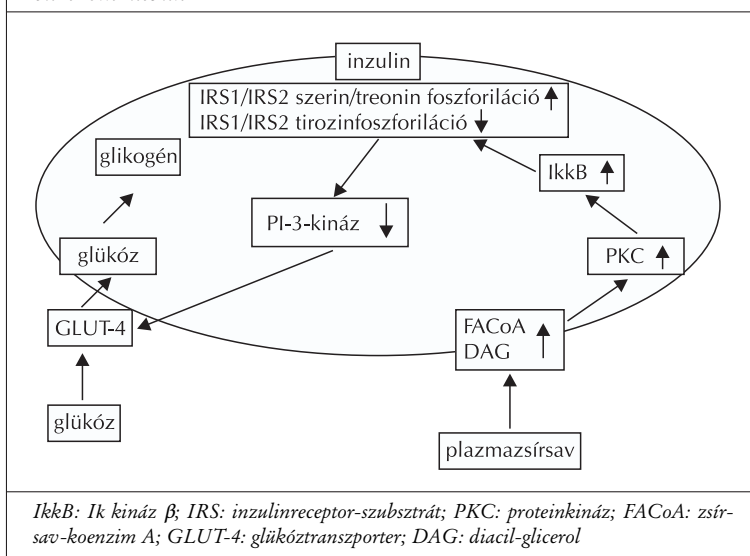
döntő szerepe van a szabad zsírsavnak (FFA), mert – a proteinkináz C (PKC) és IkkB (Ik kináz β) révén – az IRS1/IRS2 (inzulinreceptor-szubsztrát) rendszeren keresztül gátolt PI-3-kináz-aktivitás blokkolja az inzulin érvényesülését és a GLUT-4 működését, azaz a glükóz inzulin jelenléte ellenére sem jut be a sejt belsejébe (24) (4. ábra).

E felsorolt defektusok hátterében számos genetikai faktor, keringő anyag (inzulin, szabad zsírsav, nemi hormonok, tumornekrózisfaktor-α) és morfológiai eltérés (a kapillárisdenzitás zavara) áll (20, 21). Ennyi adat birtokában már azon is elgondolkozhatunk, hogy a szindróma hátterében mennyi genetikai hatás érvényesül, másrészt jogosan feltételezhetjük, hogy szoros összefüggés van a hypertoniához társult metabolikus jelenség és a 2-es típusú diabetes mellitus között (25).

Az inzulinrezisztencia a teljes test glükózfelvételének gátlásán túl a glükóz- és zsíroxidáció folyamatát is csökkenti, növeli az intracelluláris káliumszintet (aritmogén hatás). Jelzi a jelenség bizonyos fokú „önállóságát”, hogy nemcsak 2-es típusú diabetesben és hypertoniában, hanem obesitasban és szívelégtelenségben is találkozunk a felsorolt defektusokkal (20). Az *inzulinrezisztencia* kulcskövetkezménye az inzulinfelszaporodás, a *hyperinsulinaemia*. Ha ebből a szempontból vizsgáljuk a diabetest, akkor látnunk kell, milyen progresszív folyamattal állunk szemben. Először a rezisztencia miatt kompenzáló és állandósult, fokozott inzulintermelés indul, ez okozza a glükóztoleranciát – amely egyébként nagyon jellemző a metabolikus szindrómára –, de végül is a β-sejtek diszfunkciójához (és hypoinsulinaemiához) vezet, és manifeszt diabetes mellitus alakul ki (20). A kérdés másik oldala, hogy a hyperinsulinaemia milyen úton eredményez hypertoniát. A leginkább elfogadott koncepció szerint megnő a vesében a Na⁺/víz reabszorpció, csökken a Ca²⁺-ATP-áz aktivitás, fokozódik a szimpatikus aktiváció, sőt, a növekedési faktorok stimulációja is érvényesül (5. ábra). Ennek eredményeképpen metabolikus szindrómában Na⁺- és vízretenció, valamint fokozott értónus alakul ki, majd a szimpatikus aktivitás növekedése vasoconstrictiót idéz elő, így megjelenik a magas vérnyomás két fő komponense: a *vérvolumen növekedése* és a *peri-*

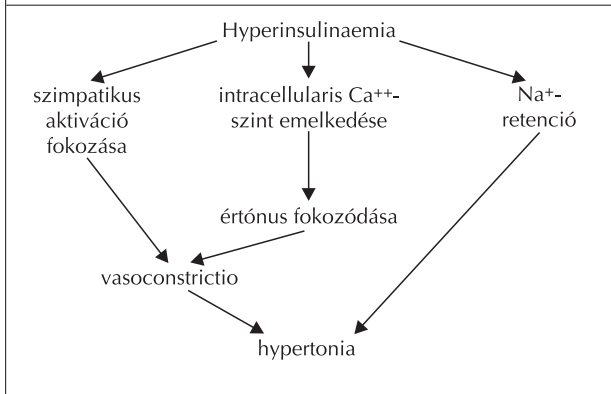
4. ÁBRA

A glükóztranszport-aktivitás zsírsav okozta gátlásának folyamata a vázizomzatban



5. ÁBRA

A hyperinsulinaemia kiváltotta vérnyomás-emelkedés patomechanizmusa



féris rezisztencia emelkedése (9, 26, 27). Nem meglepő, ha újabban az inzulint presszor anyagnak nevezik, amely normotoniában és hypertoniában egyaránt képes a vérnyomás emelésére (28), sőt, önálló cardiovascularis rizikófaktorként is említik, amelynek meghatározása perdöntő a rizikószint értékelésénél.

Az inzulinrezisztencia egyik karakteres tényezője a hyperglykaemia. Ebből a szempontból több fázist lehet elkülöníteni: az elsőben még csak emelkedett vércukorértékkel, a másodikban pozitív glükósterheléssel (glükóztolerancia) találkozunk, a harmadikban már manifeszt a diabetes. A szabad zsírsav jelentősége nemcsak az, hogy gátolja a sejtek glükózfelvételét, hanem az is, hogy csökkenti a pancreas inzulintermelését. A hyperglykaemia megjelenése döntő az atheroscleroticus folyamat kialakulásában. Különösen a postprandialis hyperglykaemia fontos, mert a glikációs végtermék (advanced glycation end product: AGE) oxidatív stresszt idéz elő, a szuperoxid anion aktiválja az NF- κ B-t, amely elindítja az endothelialis sejtek apoptosist (endotheldiszfunkció), így kedvezőtlen circulus vitiosus alakul ki (29, 30). Az inzulinrezisztencia átalakulása 2-es típusú diabettessé minőségi ugrást jelent a szövödmények megjelenésében, másrészt a hyperinsulinaemia helyett hypoinsulinaemia alakul ki (6. ábra) (31).

Az obesitas és a zsírsejtek anyagcserezavara

Az utóbbi években a kutatási eredmények arra utaltak, hogy az obesitasnak, a kórosan átalakult zsírszövetnek kulcsszerepe van a metabolikus szindróma patogenezisében. Kétségtelen tény, hogy a testsúlytöbblet-hoz gyakran társul hypertonia, ischaemiás szívbetegeység, szívritmuszavar, ezért az obesitást Hubert és munkatársai már 1983-ban (32) önálló cardiovascularis rizikófaktornak írták le. Bizonyos ellentmondások

fenntartottak, mert sok egyenletesen elhízott egyén esetében semmiféle kóros jelenséget nem tudtak kimutatni. Ekkor került előtérbe az obesitas tipizálása és a visceralis forma hangsúlyozása.

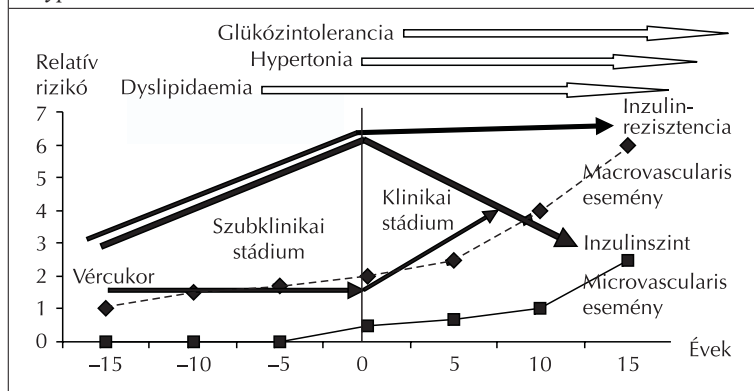
A további vizsgálatok igazolták, hogy a mesenterium kóros zsírsejtjeiből leptin szabadul fel. A leptin a hypothalamusban elhelyezkedő leptinreceptorok révén elindítja a védekezőmechanizmust, amely végül a szimpatikus aktivitás fokozódását idézi elő és termogenezist indukál. (7. ábra). Inzulinrezisztenciában, jelentős obesitas mellett ez a védekezőmechanizmus elmarad több igazolt receptorhely károsodása (mutáció?) miatt (33).

A kóros mesenterialis zsírsejtekből szabad zsírsav (FFA) szabadul fel. A folyamat első eleme nagy valószínűség szerint a β -3-adrenoceptor, amely adenilcikláz-aktiváció révén megemeli a cAMP-szintet, és ez beindítja a lipolitikus enzimreakciót. A folyamat gátlása α -2-adrenoceptoron át történik, így az adott zsírszövetben a β -3- és az α -2-receptorok aránya dönti el, milyen mértékű lesz a szabadzsírsav-kiáramlás. Nőknél gyakori a glutealis zsírszaporulat, itt az előbbi arány 1,0 alatt van, ez védőeffektust fejez ki, míg a mesenteriumban fordított az arány. Sokak szerint ezért gyakoribb a coronariasclerosis a férfiaknál. Ez azonban nem teljesen igaz, mert a menopauzában ebben a vonatkozásban is megszűnik az ösztrogén védőhatása, és az androgénszaporulat elősegíti a lipolízist (34).

A szindrómára jellemző, hogy a zsírszövetből szabad zsírsav áramlik a máj felé. Ennek oka az, hogy az inzulin nem fejt ki elegendő gátlóhatást a lipolízisre, mivel a zsírszöveti hormonérzékeny lipáz (HSL) aktivitását kevésbé képes blokkolni. A megnőtt szabadzsírsav-kiáramlás elősegíti a májban a VLDL- (very low density lipoprotein) termelést, és nő a trigliceridkoncentráció is, sőt, az inzulin a májban sem képes megakadályozni a VLDL-szekréció fokozódását. Postprandialis állapotban újabb, trigliceridben gazdag partikulumok jelennek meg (a bél felől), mivel nem megfelelő a lipidclearance a csökkent lipoproteinlipáz-aktivitás (LPL) követke-

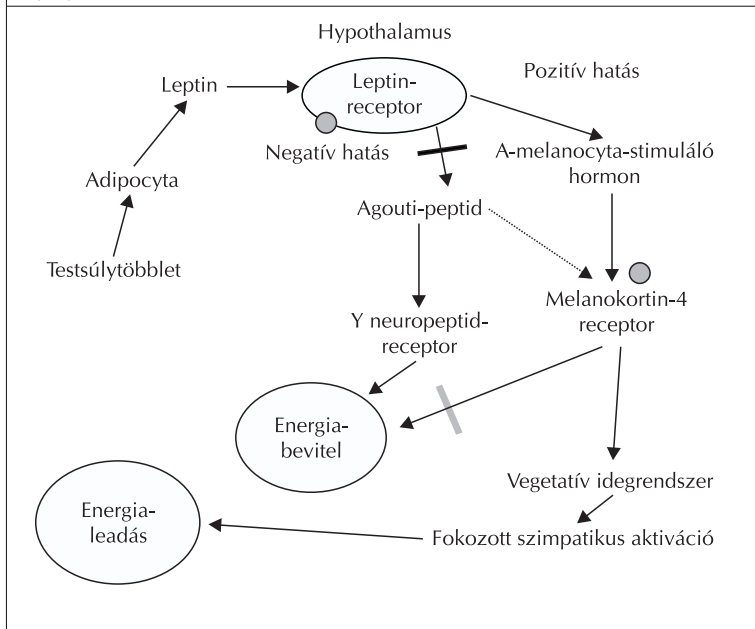
6. ÁBRA

A metabolikus szindrómában észlelt glükózyanyagcsere-zavar progressziója manifeszt 2-es típusú diabetes mellitusba. A vércukorszint emelkedésével a szövödmények (főképp macroangiopathia) megjelenésével párhuzamosan a kezdeti hyperinsulinaemia csökken, majd hypoinsulinaemia alakul ki



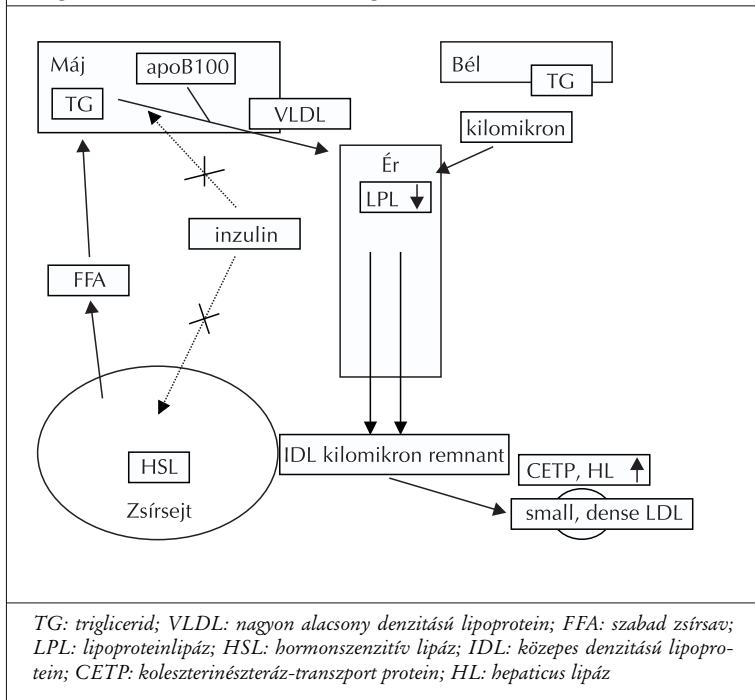
7. ÁBRA

Az adipocytákból felszabaduló leptin a szimpatikus aktiváció fokozása révén elősegíti az energialeadást. Enzim- vagy receptorhiba miatt ez a mechanizmus nem érvényesül (a két sötét karika a feltételezett defektus helye), így a testsúlytöbblet kompenzálása inzulinrezisztenciában nem valósul meg. Yanovski adata alapján készült rajz (33)



8. ÁBRA

Inzulinrezisztenciában fokozott a szabadzsírsav-áramlás a máj felé, mert az inzulin nem tudja gátolni az adipocytában a hormonszenzitív lipázt, sem a májban a VLDL-termelés növekedését. Az érrendszerben a lipoproteinlipáz csökkent működése növeli a szabadzsírsav- és VLDL-szintet, majd IDL és LDL alakul ki. Végül a hepaticus lipáz van döntő szerepe abban, hogy az LDL-ből hidrolizálja a trigliceridet, és kialakul az atherogen „small, dense” LDL-koleszterin



tében. Így éhomi állapotban és postprandialis is hyperlipidaemia érvényesül. A magas triglicerid- és szabadzsírsav-szint gátolja az endotheliumban az áramlás mediálta vasodilatációt (35) (8. ábra).

A zsírszövetben számos aktív anyagot, citokint találtak (rezisztin, adiponektin). Ezek közül a legjelentősebb az adiponektin, amely a zsírsav-oxidációt fokozza – ezzel csökken a májban és az izomszövetben a sejtek trigliceridtartalma –, valamint fokozza a sejtek inzulinérzékenységét. Ugyanakkor az adiponektin gátolja a monocyták, macrophagok migrációját és a habos sejtek kialakulását. Inzulinrezisztenciában és 2-es típusú diabetes mellitusban erősen csökken az adiponektin szintje (36, 37).

A peroxiszóma-proliferátor aktivált receptort stimuláló glitazonok emberben fokozzák a zsírsejtek adiponektinszekrúcióját, ezért egyre nagyobb figyelmet szenteltek szerepüknek. A táplálkozás folyamatában az ételek zsírsavösszetétele és -tartalma a génexpresszió szabályozásával megváltoztatja a lipid- és glükózmetabolizmust, mert a nukleáris hormonreceptorokat (PPARs) a zsírsav és annak metabolitjai szabályozzák közvetlen vagy közvetett úton. Ezek a receptorok tehát azoknak a géneknek a transzkripcióját kontrollálják, amelyek érintettek a zsírsav-metabolizmusban (38). A PPAR (peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor) γ -effektus elsősorban a zsírszövetben regisztrálható, szabályozza a zsírsejtek differenciálódását és a lipidraktározást. Aktivációjuk gátolja a zsírsavak áramlását a májba és a vázizomzatba, tehát egy zsírredistribúciós folyamat indul meg. Metabolikus szindrómában és 2-es típusú diabetes mellitusban a génexpresszió zavara áll fenn, és ez a gátlási folyamat nem érvényesül (39). A PPAR α -expresszió elsősorban a májban érvényesül, és döntő szerepe van a zsíroxidáció növelésében, de valószínű, hogy a vázizomzatban is képes a lipidakkumulációt csökkenteni (40).

A szabad zsírsav önmagában is endotheldiszfunkciót okozó tényező, de a kóros zsírsejtekből még más érkárosító citokinek (IL-6, TNF- α), illetve thrombogen anyagok (PAI-1) is felszabadulnak, amelyek magyarázzák az inzulinrezisztenciában kialakuló atherogen szövődményeket (41, 42).

Az obesitas és a fokozott szimpatikus aktivitás szoros összefüggését bizonyítja, hogy kövér egyéneknél akkor is fokozott az izmokban az idegaktivitás a soványakkal szemben, ha egyébként azonos a plazma katecholaminszintje (43).

4. TÁBLÁZAT

A metabolikus szindróma klinikai, vascularis és biokémiai összetevői

Klinikai manifesztációk	hypertonia, visceralis obesitas, glükózintolerancia, atherosclerosis, (coronariák, perifériás erek), polycystás ovarium szindróma.
Érmanifesztációk	endothelialis diszfunkció: aktivált adhézions molekulák, monocytaadhézió.
Biokémiai elváltozások	dyslipidaemia: alacsony HDL-koleszterin, magas triglicerid, kis, denz LDL-koleszterin.
Hyperinsulinaemia	haemostaticus tényezők: kóros PAI-1, fibrinogén hyperurikaemia.

A lipidanyagcsere zavara

Ma már bizonyossággal mondhatjuk, hogy az inzulinrezisztenciában kialakuló *lipidtriász* (alacsony HDL-, emelkedett trigliceridszint, a megnövelt denzitású, de kisebb méretű LDL-koleszterin szaporulata) megjelenése összefügg a visceralis obesitással, a zsírsav-metabolizmus zavarával. Obesitasban a HDL-koleszterinszint azért csökken, mert a koleszterinészter-transzferáz protein (CETP) hatására a molekula gazdagabb lesz trigliceridben, és ezáltal a hepaticus lipáz (HL) erősen metabolizálja. A metabolizmus gyorsítása jelentősen csökkenti a védő hatású HDL2-koleszterin mennyiségét (20, 34).

Ez a lipidzavar azért is döntő, mert a HDL az endothel felszínén gátolja az adhézions molekulák megjelenését, valamint a lipidoxidációt (44).

A szabad zsírsav fokozott kiáramlása a máj felé elindítja a trigliceridszint emelkedését, hiszen a szabad zsírsav a májban a VLDL prekursora, így a máj több trigliceridben gazdag VLDL-t termel. A hyperinsulinaemia fokozza a VLDL, IDL fő apolipoproteinjének, az apoB 100-nak a termelését. Ez utóbbi is igazolt coronaria-rizikófaktor (Quebec tanulmány) (45).

Inzulinrezisztenciában a lipidanyagcsere szintjén két lényeges enzimdefektussal állunk szemben, amely magyarázza a tünetegyüttesben kialakuló dyslipidaemia típusát: a *lipoproteinlipáz csökkent* és a *hepaticus trigliceridlipáz fokozott* aktivitása. Az előbbi a VLDL-clearance gátlása révén elősegíti annak felszaporodását, így közvetve a nagyobb mennyiségű triglicerid termelését. A CETP, majd a hepaticus lipáz fokozott aktivitása alakítja ki a kisméretű,

de erősen atherogen, kóros LDL-molekulát. A hepaticus lipáz szerepét a HDL-koleszterin vonatkozásában már említettük. A 9. ábrán összefoglaljuk a kóros lipidmetabolizmus patogenetikus lépcsőit. Mai tudásunk szerint a „rosszindulatú” LDL-koleszterin molekulának döntő szerepe van a vascularis károsodások kialakulásában, az erekben belül az atherogen elváltozások megjelenésében azáltal, hogy – különböző ingerek (például ischaemiában oxidatív stressz) hatására – oxidált állapotba kerül és beolvad a macrophagból lett „habsejtbe”. Ez a folyamat az érfalkárosodás első lépcsője, ezért nem meglepő metabolikus szindrómában a kóros érfolyamatok bekövetkezése (46).

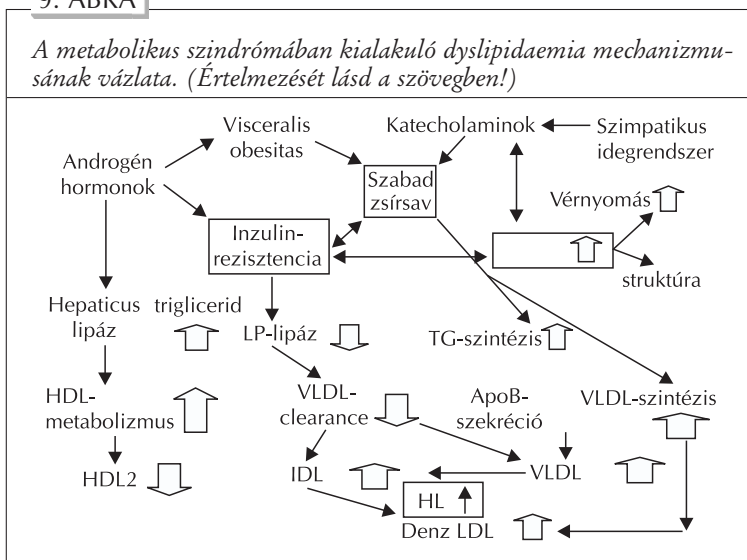
A szimpatikus idegrendszer és a hyperinsulinaemia kapcsolata

Klinikai tanulmányok sokasága támasztotta alá, hogy a szimpatikus aktivitásnak jelentősége van metabolikus szindrómában és 2-es típusú diabetesben (20). Jones (47) azt találta, hogy a fokozott szimpatikus aktivitást megbízhatóbban és gyakrabban észlelték visceralis obesitasban és férfiaknál. Grassi (48) írta le, hogy a kóros hypertoniásoknál az izomzat szimpatikus idegaktivitása (MSNA) kétszerese volt a sovány hypertoniásoknál észlelt értékekhez képest. A vegetatív funkció zavara, az aritmiahajlam is nagyobb volt visceralis obesitasban. Az egyik legdöntőbb bizonyíték, hogy a szabad zsírsav rontja a baroreceptor-érzékenységet, mialatt fokozza a pulzus szimpatikus kontrollját, illetve csökkenti a paraszimpatikus aktivitást (49). A Paris Prospective Studyban igazolták az emelkedett szabadzsírsav-szint és a hirtelen halál közötti szignifikáns összefüggést (50).

A szimpatikus aktivitás patogenetikus szerepét illetően a kutatók álláspontja nem egységes. Alapvetően két teória áll egymással szemben. Az egyik a Lansbergféle koncepció (51), amely szerint a genetikai és környezeti hatások révén kialakuló speciális testsúlytöbbség

9. ÁBRA

A metabolikus szindrómában kialakuló dyslipidaemia mechanizmusának vázlata. (Értelmezését lásd a szövegben!)



let vezet az inzulinrezisztenciához, hyperglykaemiához, illetve hyperinsulinaemiához, majd ezek következményeképpen a hypothalamicus rendszeren keresztül – mint kompenzáló mechanizmus – alakul ki a fokozott szimpatikus aktiváció és a hőközpont izgalma. A testsúly döntően hat a kialakuló szimpatikus aktiváció mértékére. Sovány egyének esetében a trigger mechanizmusokra fizioiógias mértékben emelkedik a vérnyomás és a szívfrekvencia. Elhízott egyéneknél a baroreceptor-rendszer zavara miatt kóros reakció jelentkezik, nagyobb mértékű hemodinamikai válasz lép fel (43).

A fentiekkel szemben a *Julius* (52) nevével fémjelzett teória szerint mindenképpen a fokozott szimpatikus aktivitás az elsődleges, mert ennek metabolikus hatásai a szervezetben (a glükózfelvétel gátlása, inzulin-szaporulat, glikogénlebontás, szabadzsírsav-kiáramlás, vérnyomás-emelkedés) kísértetiesen hasonlítanak ahhoz a jelenséghez, amelyet diabeteses anyagcsere-zavarban vagy metabolikus szindrómában találunk. Az is új ismeret, hogy a catecholaminok a zsírszövetben elhelyezkedő β -3-adrenoreceptorokon keresztül segítik elő a lipolízist.

Lansberg elméletét támasztják alá *Lembo* és munkatársai (53), akik szerint az inzulin a hypothalamus centromediális neuronjaira gyakorolt hatása révén fokozza – elsősorban hypertoniás egyéneken – a szimpatikus aktivációt, sőt, ezen keresztül gátolja a vázizomzatban a vérátáramlást. A látszólagos ellentmondást – amely szerint az inzulin vasodilatator, és más a reakció normotoniás, illetve hypertoniás egyének esetében – az oldja fel, hogy normotoniás egyénben a hyperinsulinaemia megemeli ugyan a szimpatikus aktivációt, de gátolja a szimpatikus hatás α -2 adrenerg receptoron történő érvényesülését, így gátolja a vasoconstrictiót (Ca^{2+} -mobilizáció gátlása). Ezzel ellentétben hypertoniás egyénekben elmarad a vasoconstrictiót gátló effektus, így maradéktalanul tud érvényesülni a szimpatikus túlprodukción (34). A két teória csak növelte ismeretanyagunkat és újabb lehetőséget nyújtott a terápiás megoldásokban, de nem változtatta meg azt a felfogást, hogy a metabolikus szindróma egyik lényeges központi eleme a hyperinsulinemia. Nem meglepő, hogy *Despres* (42) 1996-ban a *European Heart Journal* szerkesztőségi közleményében az inzulint mint új cardiovascularis rizikófaktort mutatta be.

Egan (54) 2003-ban a következők szerint foglalta össze a szimpatikus aktiváció jelentőségét: A szimpatikus hiperaktiváció része az inzulinrezisztenciának. Döntő szerepet játszik a patogenezisben és a szövődmények (nagy vérnyomás, aktívabb renin-angiotenzin rendszer, inzulinrezisztencia, magasabb szívfrekvencia, nagy számban előforduló cardiovascularis betegségformák, beleértve a hirtelen halált is) kialakulásában. Vannak tényezők, amelyek bizonyítottan szerepet játszanak a fokozott szimpatikus aktivitás kiváltásában; ilyenek a leptin, a szabad zsírsavak, a citokinek, a trijód-tironin, az alvási apnoe, az endorfin és a neuropeptid Y. A plazma magas zsírsavszintjének és az α -1-adrenoreceptor vasoreaktivitásnak jelentőséget tulajdonít-

tanak a hypertonia, a magas pulzusszám kialakulásában, a hirtelen halál bekövetkeztében. Mindezeknek a tényezőknek a szerepe elsősorban az, hogy csökkentik a baroreceptor-érzékenységet, gátolják az endotheliumfüggő vasodilatációt és csökkentik a vascularis compliance-t.

A microangiopathia kialakulása

Már eddigi ismereteink birtokában is azt mondhatjuk, hogy metabolikus szindrómában az érstruktúra átalakul, és a változások elsősorban a kis erek szintjén zajlanak. A visceralis zsírszövetből a szabad zsírsavak mellett olyan citokinek (IL-1, IL-6, TNF- α , rezisztin stb.) áramlanak ki, amelyek szerepet játszanak az érstruktúra átalakulásában, az endothelialis diszfunkció kialakulásában, valamint az atherothromboticus folyamatok elindításában (a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 szaporulata) (55). A kialakuló microangiopathia a vascularis remodelling sajátos formája, amelyre egyaránt jellemző a mediahypertrophia és a kollagén-szaporulat, másrészt kifejezett a hajlam vasoconstrictióra. Az érfa érzékenyebb lesz a catecholaminok és az angiotenzin II hatására. A hypertoniás metabolikus betegen, valamint a diabeteses betegeken észlelt microangiopathia igen hasonló, de lehetséges az is, hogy ugyanazzal a jelenséggel állunk szemben. Hypertoniás egyének esetében a microangiopathiával járó anginát külön névvel, a „microvascularis angina” elnevezéssel illetik (56, 57). *Julius* (58) és *Slout* (59) is hangsúlyozza hypertoniabetegségben az inzulin szerepét a coronariabetegség tüneteinek megjelenésében.

A hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely jelentősége metabolikus szindrómában

Az obesitással összefüggésben először a leptin jelentőségét érdemes tárgyalni. Kétségtelen, hogy számos elhízott egyéneken, így metabolikus szindrómában szenvedőkön is leptinszaporulatot észleltek. Ennek az a magyarázata, hogy a leptin mint kooperátor felszabadul a zsírszövetből, eljut a hypothalamus leptinreceptoraihoz, és ezen keresztül bizonyos mértékű szabályozásban vesz részt. Szerepe elsősorban az, hogy testsúlytöbblet esetén az ellensúlyozó hatást, az energialeadást elősegíti. Ez feltehetően az α -melanocyta-stimuláló hormonon keresztül érvényesül, és fokozza a vasomotor és a hőközpont aktivitását (33, 60).

A mai modern elképzelés szerint a genetikai és környezeti hatások a hypothalamuson keresztül érik el szervezetünket. Innen az út kettéágazik. Az egyik út a szimpatikus idegrendszer aktivációja, amely az egyénre jellemző hatások és a saját adrenerg állapot függvényében hat. Ennek eredményeképpen alakulhat ki a hypertonia. A másik út a hypothalamus után a hypophysis-mellékvesekéreg vonalhoz vezet. Ezt nevezik hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely-

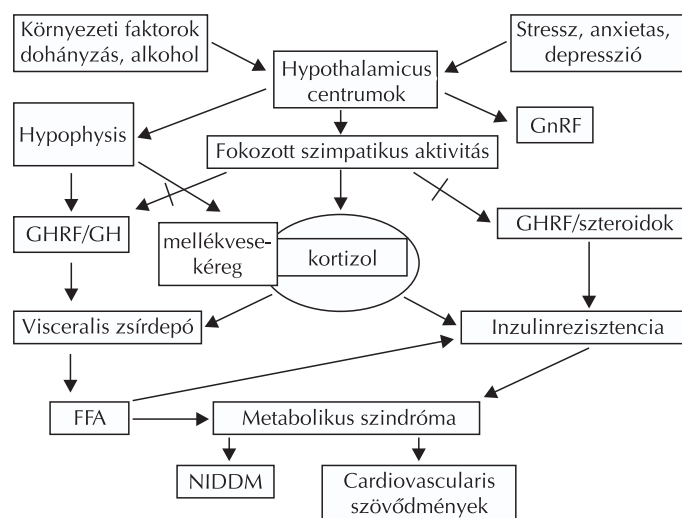
nek (HPA). Kétségtelen, hogy erre a rendszerre is befolyást gyakorol az autonóm idegrendszer. Mindazonáltal a hypophysis ACTH-ja ingerli a mellékvesekérget, amely kortizolt termel. Obesitasban a corticotrop releasing hormon fokozott szekrécióját írták le, amely az ACTH-szekréció serkentésén keresztül ugyancsak a mellékvesekérg kortizoltermelését emeli. A kortizol növeli az inzulinrezisztenciát. A kortizol és az inzulin elősegíti a zsír felhalmozódását, a növekedési hormon és a tesztoszteron a lipid-metabolizmust fokozza, és befolyásolja a lipidanyagcserét (61). Az inzulinrezisztencia kialakulásában a kortizol és a szimpatikus aktiváció egyaránt részt vesz. A helyzetet bonyolítja, hogy a növekedési és a nemi hormonok gátlóhatást fejtenek ki a rendszerre, ellenben a gonadotropin-stimuláló hormon elősegíti a kortizol kiáramlását. A zsírszövetből felszabaduló szabad zsírsav erősíti az inzulinrezisztencia kialakulását (60). Az inzulinrezisztencia endokrin megközelítésének vázlatát a 10. ábra mutatja.

Jelentős eredmények utalnak arra, hogy az egyén *lelki beállítottsága* meghatározhatja, hogy adott esetben melyik oldal milyen mértékben érvényesül. Azoknál az egyéneknél, akik az őket érő hatásokra erős védekezéssel (délense reakció) válaszolnak, inkább tiszta szimpatikus aktiváció indul vasoconstrictióval és hypertoniával. Akik megadóan reagálnak az eseményekre (vesztes magatartás), azoknál gyakrabban alakul ki inzulinrezisztencia, illetve metabolikus szindróma (62).

A metabolikus szindróma komplex klinikai jelenség, amely egybeköti a magas vérnyomást az obesitással, a szénhidrát- és lipidanyagcsere-zavarral, valamint a 2-es típusú diabetes mellitussal (41, 63, 64). A kialakuló szövődmények az alapjelenségek mellett elsősorban az érstruktúra elváltozásával függnek össze. Újabb ide sorolják a polycystás ovarium szindrómát is. Reaven (65) 2002-ben újrafogalmazta a kórkép klinikumát és a biokémiai markereket. A 11. ábra összegzi a legfőbb patogenetikai tényezőket és azok összefüggéseit. A 4.

10. ÁBRA

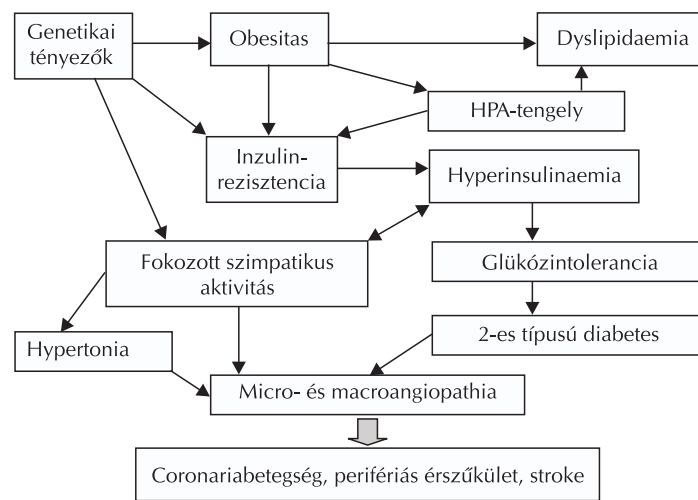
A metabolikus szindróma kialakulásának magyarázata endokrin oldalról. A hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely érvényesülése



GHRF: növekedési hormont stimuláló faktor; GH: növekedési hormon; GnRF: gonadotropinstimuláló faktor; NIDDM: nem inzulindependens diabetes mellitus; FFA: szabad zsírsav

11. ÁBRA

A metabolikus szindrómában kialakuló anyagcserezavarok és azok következményei



táblázat a szindróma (vagy betegség) mai tudásunknak megfelelő klinikai, vascularis és kémiai jellemzőit mutatja.

IRODALOM

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1495-507.
2. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991;212:1283-9.
3. Ferrannini G, et al. San Antonio Heart Study. *J Hypertens* 1990;8 (Suppl.7):169-73.
4. Pados Gy. A táplálkozással összefüggő legjelentősebb rizikófaktorok ischaemiás szívbetegségben: dyslipidaemia, obesitas, hypertonia és cukorintolerancia. *Orv Hetil* 1999;140:1563-72.
5. Kékes E, Berentey E. A magasvérnyomás-betegségben előforduló cardiovascularis rizikófaktorok. *Orv Hetil* 2001;142:819-27.
6. Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986;112:432-7.

7. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998;19:SA2-11.
8. Assmann G, Schulte H, Funke H, Von Eckstein. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl.M):8-14.
9. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
10. De Fronzo RA. The metabolic cardiovascular syndrome: Insulin resistance, hyperinsulinemia, coronary heart disease, hypertension and dyslipidemia. *Progr in Diabetes Mellitus* 1992;2:1-12.
11. Berglund L, Lithell H. Prediction models for insulin resistance. *Blood Pressure* 1996;5:274-7.
12. Reims H, Hoieggan A, Fossum E, Kjeldsen SE. Assessment of insulin sensitivity by 90 min isoglycaemic hyperinsulinaemic glucose clamp in healthy young men. *Blood Press* 2000;9:121-3.
13. NHLBI Obesity Task Force. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. *Obes Res* 1998;6(Suppl.2):51-209.
14. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure indicating need for weight management. *Br Med J* 1995;311:158-61.
15. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels: the identification of cardiovascular risk factors prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995;200:1401-5.
16. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, et al. The spread of the obesity epidemic in the Unites States, 1991-1998. *JAMA* 1999;282:1519-22.
17. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
18. Az MDT metabolikus munkacsoportja. A metabolikus szindróma definíciója, diagnosztikai kritériumrendszere és szűrővizsgálata. *Metabolizmus* 2003;1:78-82.
19. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Thirs Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
20. Rösen P, Rösen R. The rationale for sympathetic modulation in NIDDM and the insulin resistance syndrome. *Rev Contemp Pharmacother* 1998;9:429-39.
21. Holman GD, Kasuga M. From receptor to transporter: insulin signaling to glucose transport. *Diabetologia* 1997;40:991-1003.
22. Taylor SI. Molecular mechanism of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin receptor gene. *Diabetes* 1992;41:1373-90.
23. Vollenweider P, Raudin D, Tappy L, et al. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilatation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest* 1994;93:2365-71.
24. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-8.
25. Himsworth HP. Diabetes mellitus: a differentiation to insulin sensitive and insulin insensitive types. *Lancet* 1936;1:127-30.
26. Hall JE, Brabds MW, Kivlingh SD, et al. Chronic hyperinsulinemia and blood pressure: interactions with catecholamins? *Hypertension* 1980;15:319-27.
27. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M. Pathogenesis and treatment of hypertension associated with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1993;125:1498-513.
28. O'Callaghan CJ, Komersova K, Louis WJ. Insulin as a pressor agent: Effects of physiological insulin concentration on finger blood pressure. *Blood Press* 1996;5(Suppl.I):18-22.
29. Massi-Benedetti M, Federici MO. Cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: the role of hyperglycemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(Suppl.4):120-3.
30. Lefebvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabetes Met* 1998;15(Suppl.4):63-8.
31. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from CHD in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
32. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1992;16:959-67.
33. Yanovski JA, Yanovski SZ. Recent advances in basic obesity research. *JAMA* 1999;282:1504-6.
34. Ernsberger P, Koletsy R, Friedman JE. Contribution of sympathetic nervous system overactivity to cardiovascular and metabolic disease. *Rev Contemp Pharmacother* 1998;9:411-28.
35. Ostrom AJH, Cabezas MC, Rabelink TJ. Insulin resistance and vessel endothelial function. *J Royal Soc Med* 2002;95(S42):54-9.
36. Beltowski J. Adiponectin and resistin: new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003;9:55-61.
37. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
38. Duplus E, Glorian M, Forest C. FA regulation of gene transcription. *J Biol Chem* 2000;275:749-52.
39. Smith SA. Peroxisome proliferator-activated receptors and the regulation of lipid oxidation and adipogenesis. *Biochem Soc Trans* 1997;25:1242-8.
40. Ye JM, Doyle PJ, Iglesias MA, et al. PPAR alpha activation lowers muscle lipids and improves insulin sensitivity in high fat fed rats-comparison with PPAR gamma activation. *Diabetes* 2001;50:411-7.
41. Wilson PWF, Grundy SM. The metabolic syndrome. A practical guide to origins and treatment. Part I. *Circulation* 2003;108:1422-5.
42. Despres JP, Lamarch B, Mauriege P, et al. Risk factors for IHD: is it time to measure insulin? *Eur Heart J* 1996;17:1453-4.
43. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Obesity and the sympathetic nervous system. *Blood Pressure* 1996;5:43-7.
44. Nofer JR, Kehrel B, Fabker M, et al. HDL and atherosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2002;161:1-16.
45. Lamarche B, Morriani S, Lupien PJ, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease. A five year follow up of men in Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1996;94:273-8.
46. Austin MA. The triglycerid, small dense lipoprotein, the atherogen lipoprotein phenotype. *Current Atherosclerosis Reports* 2000;2:200-7.
47. Jones PP, Snitker S, Skinner JS, Ravussen E. Gender differences in muscle sympathetic nerve activity: Effect of body fat distribution. *Am J Physiol* 1996;270:363-6.
48. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity related hypertension. *Hypertension* 2000;36:538-42.
49. Paolisso G, Manzella D, Rosarian MR, et al. Elevated plasma FA concentration stimulates the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;72:723-30.
50. Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetiere P. Circulating non esterified FA level, as a predictive risk factors for sudden death in the population. *Circulation* 2001;104:756-61.
51. Lansberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism and the sympathetic system. *Am J Hypertens* 1989;2:125-32.
52. Julius S, Gudbrandsson T, Jamderson K, Shahab ST, Anderson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991;9:983-6.
53. Lembo G, Vecchione BM, Seravalle G, et al. The crosstalk between insulin and the sympathetic nervous system: possible implications in the pathogenesis of essential hypertension. *Blood Pressure* 1996;5(Suppl.I): 38-43.
54. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Current Hypertension Report* 2003;5:247-54.
55. Despres JP. Potential contribution of expanded visceral adipose tissue to the atherothrombotic proinflammatory profile of visceral obese patients. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001;61(1):31-8.
56. Kaski JC. Myocardial ischemia in the hypertensive patients: the role of coronary microcirculation abnormalities. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl.I):32-7.
57. Brush JE, Cannon NO, Schenke WH, et al. Angina due to microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *New Eng J Med* 1988;319:1302-8.
58. Julius S. Pathophysiology of the elevated sympathetic tone and the risk of coronary heart disease in hypertension. *Cardiovascular Risk Factors* 1995;2:2-10.
59. Slout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1975;36:319-27.
60. Björntorp P, Holm G, Rosmond R, Folkow B. Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin? *Blood Pressure* 2000;9:71-83.
61. Björntorp P. Endocrine abnormalities of obesity. *Metabolism* 1995;44(Suppl.3):21-3.
62. Björntorp P. Visceral obesity. A civilization syndrome. *Obes Res* 1993;1:206-22.
63. Halmos T. Metabolikus X szindróma. *Budapest: Springer; 1995.*
64. Parragh Gy, Balogh Z, Köbling T, Bajnok L. Elhízás és dyslipid- aemia. *Metabolizmus* 2003;1:73-8.
65. Reaven G. Metabolic syndrome. *Circulation* 2002;106:286-92.