

# KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO METABOLICKÉHO SYNDROMU A MOŽNOSTI JEHO LÉČEBNÉHO OVLIVNĚNÍ

MUDr. Otto Mayer jr., CSc.

Centrum preventivní kardiologie, II. Interní klinika LFUK a FN Plzeň

Metabolický syndrom představuje obzvláště nebezpečné seskupení několika kardiovaskulárních rizikových faktorů, pokrývajících v celé šíři etiologii vaskulárních chorob. Mezi nejčastější rizikové faktory patří inzulinorezistence s různým stupněm intolerance glukózy, typická dyslipidemie, hypertenze, hyperkoagulační stav a abdominální obezita. Vzhledem k vysokému riziku kardiovaskulární příhody či přechodu do manifestního diabetu, by pacienti s metabolickým syndromem měli být aktivně vyhledáváni a stát se pak cílem obzvláště intenzivních preventivních a terapeutických opatření.

**Klíčová slova:** metabolický syndrom, rizikové faktory, kardiovaskulární choroby, diagnostika, léčba.

## CARDIOVASCULAR RISK OF METABOLIC SYNDROME AND THE TREATMENT POSSIBILITIES

Metabolic syndrome represents an extremely dangerous cluster of cardiovascular risk factor, covering in the whole the etiology of vascular diseases. The most common risk factors are insulin resistance with various degree of glucose, typical dyslipidemia, hypercoagulation status and abdominal obesity. Because of high risk of vascular event or new onset of diabetes, patients with metabolic syndrome should be screened and intensively treated.

**Key words:** metabolic syndrome, risk factors, cardiovascular diseases, diagnosis, treatment.

Metabolický syndrom se stal paradigmatickým posledních 15–20 let (11, 17, 21, 23, 35). Zvýšený zájem, který vyvolává vedl kromě velkého množství poznatků také k řadě „pseudonymů“, pod kterými se tento chorobný stav schovává. V literatuře se tak můžeme setkat například s termíny syndrom X, Reavenův syndrom, inzulinorezistentní syndrom, dysmetabolický syndrom, plurimetabolický syndrom či s poněkud romanticky znějícím termínem – „smrtící kvartet“ („deadly quartet“). Pod všemi těmito názvy se skrývá jeden a tentýž chorobný stav.

Tak jako většina jiných syndromů i etiologie metabolického syndromu představuje korelát exogenních a endogenních ovlivnitelných a neovlivnitelných faktorů. Z endogenních neovlivnitelných bývají zmiňovány genetická náchylnost některých jedinců a intrauterinní retardace. Z exogenních a ovlivnitelných má asi největší význam obezita, fyzická inaktivita a psychosociální stres. Nejvýznamnějším činitelem stojícím v samém středu metabolického syndromu je inzulinorezistence, která je zároveň patofyziologickým podkladem diabetu II typu (11, 17, 21, 23, 35). Ta je sice definována především jako porušená schopnost inzulínu zprostředkovávat utilizaci glukózy (35) v periferních tkáních, avšak vzhledem ke komplexnosti metabolického účinku inzulínu dochází k sekundárnímu ovlivňování celé škály dalších homeostatických mechanismů. Tyto sekundární „neglukózové“ účinky inzulinorezistence se manifestují již řádově desetiletí před vlastní

manifestací poruchy glukózového metabolismu (tj. diabetem), kterou lze v podstatě považovat za poslední stádium tohoto syndromu a důsledek selhání kontraregulačních mechanismů. Základní rizikové faktory, které jsou součástí, či byly nalezeny v asociaci s metabolickým syndromem, shrnuje tabulka 1. Nejdéle jsou do souvislosti s metabolickým syndromem dávány první 4, tj. inzulinorezistence s různým

stupněm poruchy utilizace glukózy, typická dyslipidemie (zvýšené triglyceridy, snížený HDL cholesterol, zvýšený poměr malých LDL částic a zvýšená postprandiální lipemie (2, 19, 21, 35), hypertenze (1, 8, 10, 35) a obezita centrálního (abdominálního) typu (2). Další často asociované faktory lze rozdělit do několika skupin. Častým nálezem je porucha hemostázy ve smyslu snížené fibrinolýzy a naopak facilitace

**Tabulka 1. Faktory spojené s metabolickým syndromem**

| Základní skupina rizikových faktorů         |                                                                                                           |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inzulinorezistence                          |                                                                                                           |
| Porucha utilizace glukózy                   | porušená glykémie nalačno, porušená glukózová tolerance, diabetes II typu                                 |
| Dyslipidemie                                | hypertriglyceridemie, nízké HDL, zvýšený poměr malých denzních LDL částic, zvýšená postprandiální lipemie |
| Abdominální obezita                         |                                                                                                           |
| Hypertenze                                  |                                                                                                           |
| Další často asociované rizikové faktory     |                                                                                                           |
| Endoteliální dysfunkce                      | porušená endotel-dependentní vasodilatace, zvýšený von Willebrand faktor                                  |
| Porušená fibrinolýza a hyperkoagulační stav | zvýšený PAI-1, zvýšený fibrinogen                                                                         |
| Chronický subklinický zánět                 | zvýšené ultrasenzitivní CRP                                                                               |
| Hyperurikemie                               |                                                                                                           |
| Mikroalbuminurie                            |                                                                                                           |
| Zvýšená sympatická aktivita                 |                                                                                                           |
| Další často asociované chorobné stavy       |                                                                                                           |
| Nealkoholická jaterní steatóza              |                                                                                                           |
| Syndrom polycystických ovarií               |                                                                                                           |

tovaná fibrinogeneze (34, 41). Z „módnějších“ rizikových faktorů existují práce zmiňující vztah metabolického syndromu s endoteliální dysfunkcí (13) a chronickým subklinickým zánětem (15), prokázána byla rovněž asociace se zvýšenou sympatickou aktivitou (22). Mimo kardiovaskulární systém je prokázán vztah mezi metabolickým syndromem a syndromem polycystických ovaríí u žen (3), a dále s tzv. nealkoholickou jaterní steatózou (50).

Množství rizikových faktorů a stavů spojených s metabolickým syndromem bohužel přináší problémy s definicí tohoto stavu, neboť samozřejmě ne každý jedinec s inzulinorezistencí bude vykazovat všechny výše zmíněné příznaky a metabolický syndrom má rovněž i svou časovou komponentu (tj. u jedince s postupujícím věkem přibývá jednotlivých faktorů a komplikací, ty navíc kvantitativně narůstají). Nej přesnější diagnostickou metodou je kvantifikace inzulinorezistence, což umožňují techniky jako hyperinzulární euglykemický clamp, inzulin-supresní test se somatostatinem či výpočet pomocí Bergmanova minimálního modelu. Poměrná složitost těchto technik však neumožňuje jejich širší použití jak pro potřeby epidemiologie, tak i pro klinickou praxi. Méně přesné („surogátní“) techniky umožňují pouze odhadovat pravděpodobnost výskytu metabolického syndromu zejména na lačných či pozátěžových hladinách inzulinu nebo např. pomocí tzv. HOMA indexu (homeostasis model assesment, inzulin nalačno x glukóza nalačno/22.5). Pro potřeby klinické praxe a epidemiologie byly vytvořeny celkem tři definice metabolického syndromu, založené na doprovodném rizikovém profilu: definice Světové zdravotnické organizace (WHO) (6) z roku 1999, definice European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (25) rovněž z roku 1999 a definice National Cholesterol Education Program (NCEP) (5) z roku 2001 (tabulka 2).

Prevalence metabolického syndromu, udávaná v odborné literatuře, vykazuje poměrně výrazné rozdíly dané nejen rozdílnými definicemi, ale také zřejmě i geografickými rozdíly. V reprezentativním vzorku 8814 osob činila prevalence metabolického syndromu v americké populaci při použití NCEP kritérií 24 % u mužů a 23,4 % u žen. Ta se zvyšovala s věkem, z 6,7 % u osob ve věku 20–29 let na cca 40 % u osob starších 60 let (12). Geograficky bližší finská studie prokázala u 1209 mužů 8,8 % prevalenci při použití NCEP kritérií, zatímco 14,2 % při použití WHO kritérií (4). V jiné, rovněž populačně zaměřené francouzské studii (17), byla poněkud překvapivě prevalence metabolického syndromu (při použití WHO kritérií a HOMA indexu) vyšší u mužů než u žen (23 % a 12 % žen), prokázán byl

opět výrazný věkový nárůst (ve věkových skupinách 35–44 let a 55–64 let činil nárůst 9–34 % u mužů a 4–21 % u žen).

Pro kardiovaskulární riziko metabolického syndromu svědčí řada důkazů. Relativní riziko kardio- či cerebrovaskulární choroby stoupá u pacientů z metabolickým syndromem asi 3x (4, 23, 31). V recentní finské prospektivní studii bylo riziko úmrtí s kardiovaskulární příčinou u osob s metabolickým syndromem asi 3–4x vyšší (a to při použití jak WHO, tak i NCEP kritérií) (4). Ještě větší rozdíly prokázala jiná skandinávská studie Botnia study (31). Pacienti s metabolickým syndromem vykázali během cca 7letého sledování výrazně vyšší kardiovaskulární mortalitu, než osoby bez tohoto syndromu (12,2 % vs. 2,2 %). Další kohortová studie sledovala více než 40 000 probandů po dobu cca 7 let (23). Kromě jiného prokázala, že riziko úmrtí stoupá s počtem metabolických abnormalit, metabolický syndrom se na riziku úmrtí z kardiovaskulární příčiny podílel asi 9% u mužů a 4,8 % u žen.

Patofyziologický mechanismus kardiovaskulárního působení je mnohočetný, proto je možno zmínit jenom některé faktory. Již ve velmi raných stádiích metabolického syndromu dochází k poruchám funkce endotelu. Endoteliální dysfunkce představuje jeden z iniciálních procesů vzniku sklerotického plátu. Patofyziologicky se jedná o poruchu lokální homeostázy na úrovni endoteliálních buněk, zejména ve smyslu změněné balance vazokonstrikčních a vasodilatačních působků. Jedním ze základních projevů endoteliální dysfunkce je snížená syntéza či biologická dostupnost endoteliálního relaxačního faktoru (oxidu dusnatého, NO). Za fyziologické situace inzulin stimuluje endoteliální produkci

NO a působí tedy překvapivě jako vazodilatační substance (14, 47). Tato reakce je po navázání zprostředkována enzymem a metabolickou drahou fosfatidylinositol 3-kinázy (PI 3-kináza) (18, 24), podobně jako u inzulinem-stimulovaná absorpce glukózy. Jedním z projevů inzulinorezistence je právě porucha této metabolické dráhy, což vede nejen ke snížené absorpci glukózy periferními, inzulin-dependentními tkáněmi (kosterní svalstvo, myokard, tuková tkáň...), ale také ke snížení endoteliální produkce NO (či-li endoteliální dysfunkci) (11, 46). Další z fyziologických funkcí inzulinu je však také jeho prorůstový účinek. Tato reakce je způsobována metabolickou drahou mitogen-aktivované protein kinázy (MAPK) (21, 35). Za situace kdy je porušena funkce PI 3-kinázy (tedy při inzulinorezistenci), je dráha MAPK ovlivňována preferenčně, výsledkem je stimulace růstu buněk hladké svaloviny cév, zvýšená migrace monocytů do cévní stěny a dále pak stimulovaná produkce některých protrombotických a prozánětlivých faktorů plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) (15, 34, 35). Výslednicí obou těchto jevů (tj. snížené funkce PI 3-kinázy a naopak zvýšené exprese MAPK) je porušena schopnost vasodilatace a dochází k růstu sklerotického plátu. Inzulinorezistence je poměrně záhy spojená s kompenzatorní hyperinzulinémií. Tato hyperinzulinémie vede ke zvýšené aktivitě sympatiku, zvýšení srdečního výdeje a renální reabsorbce natria. Prokázána byla rovněž zvýšená produkce angiotensinu II (33), jednoho z nejsilnějších vazokonstriktorů. Spolu s výše zmíněnou porušenou vazodilatací je klinickým důsledkem všech

**Tabulka 2. Diagnostická kritéria metabolického syndromu**

**kritéria Světové zdravotnické organizace (WHO) 1999**

diabetes či porušená glukózová tolerance nebo prokázaná inzulinorezistence + 2 z následujících kritérií:

- body mass index >30 kg/m<sup>2</sup> a/nebo poměr pas/boky >0,9 u mužů či >0,85 u žen
- triglyceridy >1,7 mmol/l a/nebo HDL <0,9 mmol/l u mužů či <1,0 mmol/l u žen
- krevní tlak >140/90 a/nebo antihypertenzní medikace
- mikroalbuminurie > 20 µg/min

**kritéria European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) 1999**

prokázaná inzulinorezistence nebo hyperinzulinémie (pouze u nediabetiků) + 2 z následujících kritérií:

- triglyceridy >2,0 mmol/l a/nebo HDL < 1,0 mmol/l; nebo hypolipidemická léčba
- krevní tlak >140/90 a/nebo antihypertenzní medikace
- plazmatická glukóza nalačno > 6,1 mmol/l
- obvod kolem boků >94 cm u mužů či >80 cm u žen

**kritéria National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001**

alespoň 3 z následujících kritérií:

- triglyceridy >1,7 mmol/l
- HDL < 1,0 mmol/l u mužů či <1,3 u žen
- krevní tlak >130/85 a/nebo antihypertenzní medikace
- plazmatická glukóza nalačno > 6,1 mmol/l
- obvod kolem boků >102 cm u mužů či >88 cm u žen

těchto jevů vzestup systémového krevního tlaku (8, 37, 43).

Dalším z mechanismů je porucha metabolismu lipidů. Popsaná typická dyslipidemie, tj. zvýšení triglyceridů a proporce malých denzních LDL částic, snížení HDL a zvýšení postprandiální lipemie, je vysoce aterogenní. Představuje nebezpečnou kombinaci několika i jednotlivě aterogenních faktorů, které se navzájem dále potencují. Například triglyceridy kromě toho, že mají sami o sobě proaterogenní (20, 36) i prokoagulační efekt (20), podílejí se dále na vzniku malých denzních LDL částic (31) a snížení HDL cholesterolu. Malé denzní částice podléhají snadněji oxidativní modifikaci a snadněji pronikají do cévní stěny (31). Stejně tak i nízký HDL byl identifikován jako nezávislý RF kardiovaskulárních chorob (49).

Základním cílem léčby metabolického syndromu je prevence či oddálení manifestace diabetu II typu a kardiovaskulárních příhod. Výše zmíněná guidelines NCEP (5) definovala následující hodnoty krevního tlaku a lipidů jako cílové: TK <125/75 mmHg, LDL < 2,6 mmol/l, triglyceridy <1,70 mmol/l, HDL >1,04 mmol/l u mužů a 1,30 mmol/l u žen. Toho lze prozatím dosáhnout převážně pouze pomocí ovlivnění klasických rizikových faktorů pomocí kombi-

nace intervence životního stylu a vhodné farmakoterapie. Dietní opatření by měla zohledňovat následující principy: energetický příjem by měl odpovídat tělesné konstituci (tj. být v rovnováze při body mass indexu  $\leq 25$  či nižší než výdej při BMI > 25); poměr makronutrientů by měl činit 25–35 % pro tuky, 50–60 % pro sacharidy a 15 % pro proteiny, přičemž příjem satureovaných tuků by měl být pod 7 %, polynenasycených pod 10 % a mononenasycených pod 20 % celkového energetického příjmu. Fyzická aktivita by měla být vyvíjena alespoň 30 min denně. O účinnosti změny životního stylu existuje řada důkazů. Studie Diabetes Prevention Program (40) srovnávala účinnost změny životního stylu a léčby metforminem oproti placebo v prevenci manifestace diabetu II typu u více než 3 000 pacientů s porušenou glukózovou tolerancí. V placebové větvi této studie činila roční incidence diabetu II. typu cca 11 %. Pacienti léčení pouze změnou životního stylu (jejímž cílem byla redukce hmotnosti alespoň o 7 % a zvýšení fyzické aktivity alespoň na 150 min týdně), vykazovali asi 58 % redukci rizika přechodu do diabetu, zatímco u pacientů léčených metforminem činila tato redukce 31 %. Intervence životního stylu se tedy ukázala v této studii účinnější

než farmakologická léčba. Podobné výsledky daly i další prospektivní studie, ve kterých se redukce rizika pohybovala mezi 31–58 % (1, 38, 48).

Celkem 4 skupiny farmak se u pacientů s metabolickým syndromem ukázaly být přínosné: statiny, ACE inhibitory, fibráty a thiazolidinediony (glitazony). Léčba statinem se ukázala jako velmi efektivní u subskupin pacientů s diabetem ve 4 velkých statinových studiích (4S, LIPID, CARE, AFCAPS/TexCAPS) (27, 29, 32, 42), navíc ve studii WOSCOPS (28) se pravastatin ukázal být schopen snižovat zatím nejasným mechanismem incidenci (či oddalovat manifestaci) diabetu II. typu. Poslední velká statinová studie, Heart Protection Study (45), prokázala, že z léčby statinem profitují všichni pacienti s manifestní vaskulární chorobou (tedy i ti s metabolickým syndromem), a to bez ohledu zdali měli zvýšený LDL či nikoliv.

Na rozdíl od statinů, kde není mechanismus příznivého působení na metabolický syndrom zcela objasněn, dokáží ACE inhibitory zřejmě přímo ovlivňovat periferní inzulinorezistenci v kosterních svalech (33). Další teorie zmiňují snížení ztrát kalia, které je důležité pro správnou funkci  $\beta$  buněk pankreatu, či příznivý

vliv zlepšené perfuze pankreatu a periferních insulin-senzitivních tkání na funkci  $\beta$  buněk a insulin-dependentní absorpce glukózy. V studii HOPE (33) bylo prokázáno, že léčba ramipilem byla spojená s 34 % redukcí rizika nové manifestace diabetu II. typu.

Fibráty jsou schopny účinně zlepšovat všechny komponenty dyslipidemie, již je metabolický syndrom charakterizován, tj. snižovat triglyceridy, zvyšovat HDL a příznivě redistribuovat zastoupení malých denních LDL částic. V angiograficky kontrolované studii DAIS (39) byla léčba fenofibrátem spojená s 42 % redukcí progresu aterosklerózy a 23 % snížením výskytu koronárních příhod. Situaci v léčbě fibráty však komplikuje, že pro tuto skupinu není k dispozici, s výjimkou gemfibrozilu, jednoznačný důkaz benefitu v podobě velké mortalitní studie.

Novou skupinou léčiv jsou thioazolidinony (pioglitazon a rosiglitazon). Tyto preparáty přímo snižují (cestou aktivace PPAR- $\gamma$ ) inzulinovou resistenci, zároveň jsou schopny snižovat glukoneogenezu, neovlivňují však sekreci inzulinu (jako například perorální antidiabetika typu sulfonylurey). Kromě hypoglykemizujícího účinku příznivě ovlivňují další rizikové faktory, spojené metabolickým syndromem, tj. snižují triglyceridy a malé denzní částice, zvyšují HDL, snižují krevní tlak a hladiny PAI-1 a redukují mikroalbuminurii (10, 19, 26). Studie zaměřené na redukcí kardiovaskulární rizika však nejsou ještě dokončeny.

Mimo tyto 4 základní skupiny existují ještě další farmaka s prokázaným nebo předpokládaným příznivým účinkem na inzulinorezistenci či další komponenty metabolického syndromu. Ve studii INVEST, jejíž výsledky byly prezentovány v tomto roce, bylo prokázáno, že pacienti léčení kombinací léčbou s verapamilem vykazovali asi o 15,5 % nižší riziko nové manifestace diabetu než pacienti jejichž

léčba verapamil neobsahovala. Významný vzestup HDL cholesterolu byl prokázán u pacientů léčených kyselinou nikotinovou. Pokles inzulinorezistence byl prokázán také při léčbě  $\alpha$ -antagonisty, estrogeny, centrálními agonisty imidazolových receptorů (moxonidin) a také ve spojení s mírnou konzumací alkoholu.

Závěrem je možno shrnout, že kardiovaskulární riziko spojené s metabolickým syndromem je obzvláště vysoké. Jedinci s tímto onemocněním by měli být aktivně vyhledáváni a stát se pak cílem obzvláště intenzivního intervenčního programu, k čemuž máme již k dispozici účinné terapeutické nástroje.

#### Literatura

1. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest*. 1991; 87: 2246–2252.
2. Austin MA, Breslow JH, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 260: 1917–1921.
3. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (TROglitazone in the Prevention of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 1998; 19: 217–231.
4. Balkau B, Charles MA. Comments on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 442–443.
5. Baron AD. Vascular reactivity. *Am J Cardiol* 1999; 84 (suppl.): 25J–27J.
6. Belalcazar LM, Ballantyne CM. Defining specific goals of therapy in treating dyslipidemia in the patient with low high-density lipoprotein cholesterol. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 151–174.
7. Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjemdahl P. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia: evidence from micro-electrode nerve recordings in healthy subjects. *Diabetologia*. 1992; 35: 873–879.
8. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 1720–1725.
9. Collins R, Peto R, Armitage J. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 53–56.
10. Defronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845–855.
11. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–194.
12. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403.
13. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krayer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
14. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Annals of Internal Medicine* 1993; 118: 956–963.
15. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.
16. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–359.
17. Groop and M. Orho-Melander, The dysmetabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine* 2001; 250: 105–120.
18. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens*. 1999; (Suppl 3): S29–35.
19. Haffner SM, Mykkanen L, Robbins D, Valdez R, Miettinen H, Howard BV, Stern MP, Bowsher R. A preponderance of small dense LDL is associated with specific insulin, proinsulin and the components of the insulin resistance syndrome in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1995; 38: 1328–1336.
20. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–689.

Další literatura u autora