

PARAGH GYÖRGY DR., BALOGH ZOLTÁN DR., KÖBLING TAMÁS DR.,
BAJNOK LÁSZLÓ DR.

Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

ELHÍZÁS ÉS DYSLIPIDAEMIA

AZ ELHÍZOTTAK KÖRÉBEN TAPASZTALT MAGAS MORTALITÁS EGYIK OKA A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK GYAKORIBB ELŐFORDULÁSA. JELEN TANULMÁNYUNKBAN AZT ELEMÉZZÜK, HOGYAN ALAKULNAK OBES BETEGEKBEN AZOK A RIZIKÓTÉNYEZŐK, AMELYEK NEM OBES BETEGEKBEN IS EMELIK A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK KOCKÁZATÁT, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A LIPIDELTÉRÉSEKRE. A BETEGEK KEZELÉSÉBEN A LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZERES KEZELÉS MELLETT EGYARÁNT FONTOS A FIZIKAI AKTIVITÁS FOKOZÁSA, ÉS A ZSÍRSZEGÉNY DIÉTA SZIGORÚ BETARTÁSA. A DYSLIPIDAEMIA KEZELÉSE SORÁN STATINOK, FIBRÁTOK, NIKOTINSAV ILLETVE IONCSERÉLŐ GYANTÁK ALKALMAZÁSÁVAL ELSŐSORBAN AZ LDL-KOLESZTERINSZINTET KELL 2,6 MM ALÁ CSÖKKENTENI, MÁSODSORBAN A HDL-SZINTET 1 MM FÖLÉ KELL EMELNI ÉS HARMADSORBAN A TRIGLICERIDSZINTET CSÖKKENTENI.

KULCSSZAVAK: ELHÍZÁS, INZULINREZISZTENCIA, DYSLIPIDAEMIA

OBESITY AND DYSLIPIDEMIA. THE HIGHER MORTALITY OF OBESE PATIENTS IS DUE TO HIGHER INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN THIS GROUP. IN OUR PRESENT STUDY WE WOULD LIKE TO ANALYSE THOSE RISK FACTORS OF OBESE PATIENTS THAT INCREASE THE MORTALITY OF NON-OBESE PATIENTS TOO, PAYING SPECIAL ATTENTION TO LIPID ABNORMALITIES. IN REGARDS OF TREATMENT OF OBESE PATIENTS THE MEDICATION IS JUST AS IMPORTANT AS FAT-ARM DIET AND EXERCISE. AS THE FIRST STEP OF TREATMENT IS THE LEVEL OF LDL HAS TO BE DECREASED UNDER 2,6 mM. THEN THE LEVEL OF HDL HAS TO BE INCREASED SO THAT IT WILL REACH 1 MM. DECREASE OF TRIGLICERID LEVELS IN THE THIRD STEP OF TREATMENT.

KEYWORDS: OBESITY, INSULIN RESISTANCE, DYSLIPIDEMIA

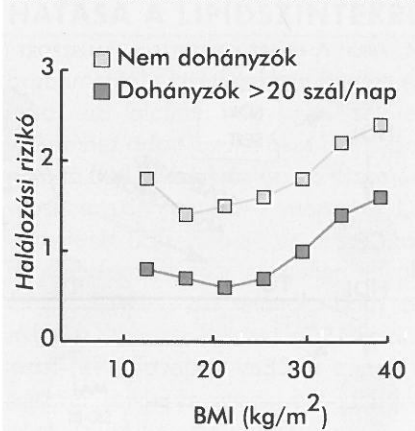
A fejlett civilizált országokban az elhízás a felnőtt lakosság jelentős részét érinti. Az elhízás aránya ezekben az országokban az elmúlt évtizedben 10-15%-kal nőtt. Ennek hátterében a fokozott zsír- és szénhidrát-fogyasztás, valamint a csökkent fizikai aktivitás állhat.

Magyarországon végzett korábbi felmérés alapján a felnőtt lakosság 40%-a túlsúlyos, 20%-a elhízott, ami arra utal, hogy a lakosság 60%-ának van testsúlyproblémája. Az elhízás azért is jelentős népegészségügyi probléma, mert a korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy a testsúly és a halálozás ún. J alakú görbét mutat (1. ábra). Az elhízott obes betegek körében nő a halálozás, van egy optimális testsúly, ahol a halálozás a legalacsonyabb, míg alacsony testsúly esetén a halálozás rizikója ismét fokozott (1). Ezen halálozás rizikójáért nagymérték-

ben felelős az elhízott egyénekben a kardiovaszkuláris betegségekből eredő halálozás. A korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy 10%-os súlynövekedés férfiakban 38%-kal, 20%-os súlynövekedés 86%-kal növeli a

koronáriabetegség rizikóját (2). A kardiovaszkuláris rizikó nagyarányú fokozódása az obes betegekben felveti azt a kérdést, hogy hogyan változnak azok a rizikótényezők, amelyek a nem obes betegekben is elsősorban felelősek a kardiovaszkuláris megbetegedésekért. Ezen rizikótényezők között kiemelt szerepe van a lipidabnormalitásnak.

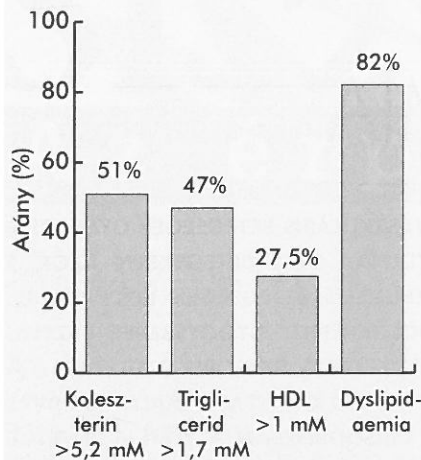
1. ÁBRA: A MORTALITÁS ALAKULÁSA A DOHÁNYZÓ ÉS NEM DOHÁNYZÓ FÉRFIAK KÖRÉBEN



LIPIDELTÉRÉSEK ELHÍZÁSBAN

Vanhala és mtsai. 1148 beteget vizsgálva azt találták, hogy az obes betegekben triglicerid-emelkedés és HDL-csökkenés jött létre. Ha a BMI 30 kg/m² alatt volt, akkor a betegek 28%-ában megfigyelhető volt ez az eltérés, ha a BMI 30 kg/m² felett volt és centrális obesitas is társult ehhez a BMI értékhez, akkor 46% volt a lipid-

2. ÁBRA: VÉRZSÍRELTÉRÉSEK ARÁNYA ELHÍZOTTAKBAN



eltérés aránya, szemben az egészséges kontrollokéval, ahol csak 4% volt (3). Hazánkban Pados és mtsai. végeztek ilyen irányú vizsgálatot és az 1500 beteg vizsgálata során azt találták, hogy az obes betegek 82%-ának volt dyslipidaemiája. A betegek 51%-ának magas koleszterinszintje volt, 47%-ánál a triglicerid 1,7 mM felett volt és 27,5%-ánál 1 mM alatti HDL-értéket észleltek (4)(2. ábra).

A SMALL, DENSE LDL ÉS OBESITAS KÖZÖTTI KAPCSOLAT

A mennyiségi eltéréseken kívül megfigyelhető a lipidek minőségi változása is obesitasban. Tchernof és mtsai. a betegek teljes zsírtartalmát és a visceralis zsírtartalmát vizsgálták computer tomográfiával és ez alapján a betegeket két csoportra osztották. Az első csoportba azok a betegek tartoztak, akiknek ugyanolyan teljes testzsírtartalomhoz fokozott visceralis zsírszövetfelfezaporodás volt megfigyelhető, míg a másik csoportban csökkent volt a visceralis zsírtartalom. Azonos LDL-koleszterinszint esetén is azt találták, hogy az első csoportban, ahol magasabb volt a visceralis zsírtartalom a small, dense LDL aránya nagyobb volt a másik csoporthoz képest (5)(3. ábra). Az egyes lipidfrakciónak az LDL méretére gyakorolt hatását vizsgálva azt találták, hogy a triglicerid, HDL és a HDL/koleszterin arány mutatott szoros összefüggést az LDL méretével (5). Más szerzők arra hívták fel a figyelmet, hogy az LDL méretének

csökkenésével a legszorosabb összefüggést a trigliceridszint mutatta (6). Stampfer és mtsai. azt találták, hogy 2,3 mm feletti trigliceridérték esetén az LDL mintegy 90%-a a kicsi, denz LDL-frakcióba tartozik, míg a 0,9 mM-nál kisebb triglicerid-koncentrációnál főleg nagy LDL-t lehetett kimutatni (7). Taskinen és mtsai. arra hívták fel a figyelmet, hogy 1,3–1,7 mM triglicerid szérumszint jelenti azt a küszöbkonzentrációt, amelynél a kicsi, denz LDL mennyisége megnő (8). A kicsi, denz LDL az ateroszklerózis szempontjából azért is kedvezőtlen, mert fokozott az artériafalhoz való kötődése, és oxidációra, glikációra való hajlama kifejezett. Az ateroszklerózis kezdeti lépése a subendothelialis térben a módosult LDL-nek makrofágok által történő felvétele, miközben azok habos sejtekké válnak. Minthogy a kicsi, denz LDL könnyebben jut a subendothelialis térbe és könnyebben módosult, elősegíti ezt a folyamatot.

HDL-SZINTJÉNEK VÁLTOZÁSA OBESITASBAN

Az LDL minőségi változásán kívül obesitasban megfigyelhető a HDL-szintjének csökkenése. Ennek a hátterében két tényező áll. Egyrészt a triglicerid lebontása során képződő fehérjék és lipidfrakciók prekursorai a HDL-nek, másrészt hypertriglyceridaemiában fokozódik a HDL-hez kötött fehérjének a koleszterinészter transzferproteinnek (CETP) az aktivitása, ami koleszterinésztert juttat a HDL-ről a trigliceridben gazdag lipidrészecskékre (kilomikron, VLDL, IDL), míg ezen trigliceridben gazdag partikulumokról trigliceridet juttat a HDL-re. Így megnő a HDL triglicerid tartalma és a trigliceridben gazdag HDL fokozottabban me-

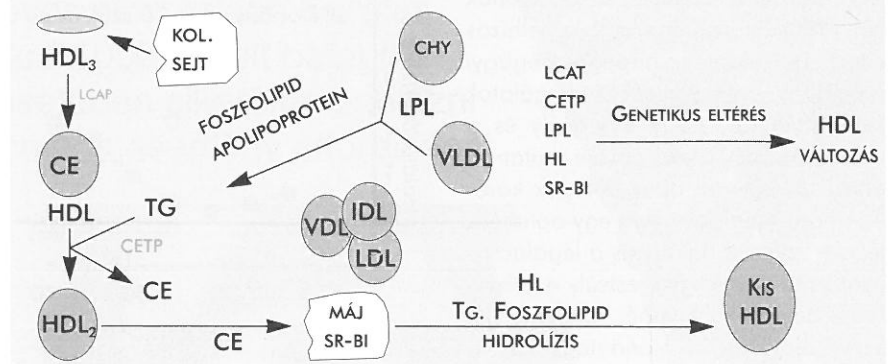
3. ÁBRA: VISCERALIS ÉS NEM VISCERALIS OBESITÁS ÖSSZEHASONLÍTÁSA



tabolizálódik a hepatikus lipáz által (8).

Miért fontos a HDL-szintjének csökkenése az obes betegekben? A HDL az a lipidfrakció, amely védőhatást fejt ki az érlemeszesedéssel szemben. Ez a védőhatása három módon érvényesül. Egyrészt a reverz koleszterintranszporton, másrészt a direkt endothelhatáson, harmadrészt az antioxidáns hatáson keresztül (9, 10). A reverz koleszterintranszport alatt azt értjük, hogy a HDL a perifériás sejtekből felveszi a koleszterint, majd a májba juttatja (4. ábra). Itt a koleszterin a 17- α -hidroxiláz enzim hatására epesavvá alakul, amely a tápcsatornába kerül, és így a szervezet megszabadul fölös koleszterintartalmától. A direkt endothelhatás alatt azt értjük, hogy a HDL gátolja az endothelfelszínén az adhéziós molekulák megjelenését, és ezáltal gátolja a monocytá endotel kölcsönhatást, a monocyták subendothelialis térbe jutását (11). Antioxidáns hatás alatt a HDL-nek azt a képességét értjük, amellyel gátolja a lipidek oxidációját. A legkifejezettebb antioxidáns hatása a HDL-hez kötött paraoxonáz enzimnek van. Ezen komplexhatás eredményeként a HDL véd az atherogenezissel szemben. Az obesitas-

4. ÁBRA: A REVERZ KOLESZTERIN TRANSPORT (MAGYARÁZAT A SZÖVEGBEN)



ban észlelhető csökkent HDL-szint ezt a védelmi funkciót gyengíti. Obesitas esetén a zsírszövetben termelődő foszfolipid transzferprotein (PLTP) mennyisége jelentősen megemelkedik, amely a trigliceridben gazdag lipoproteinekről foszfolipidet szállít a HDL partikulumokra, mindez a HDL részecske méretét megváltoztatja (12).

POSZTPRANDIÁLIS HYPERLIPIDAEMIA

A másik gyakori eltérés obesitasban a posztprandiális hyperlipidaemia. Egészséges egyénben étkezés után 8 órával a trigliceridszint a kiindulási értékre tér vissza, míg obes betegekben, különösen visceralis obesitasban szenvedő egyénekben étkezést követően 8 órával a trigliceridszint nem tér vissza a kiindulási értékre, hanem tartósan magas lehet (13). Ez azzal magyarázható, hogy a zsírsejtek komplex anyagcsere-feladatot látnak el. Ezen funkciójuk közül kiemelkedik a lipogenetikus hatásuk. A visceralis zsírsejtek ilyen jellegű hatása kifejezettebb. Visceralis obesitasban fokozódik a zsírsejtek szabadzsírsav (FFA) termelése, amely az endogén lipidszintézis, a VLDL prekursora, ezért a máj fokozottabban mértékben termel trigliceridben gazdag VLDL-t. A VLDL a kapillárisok falához lehorgonyzott lipoproteinlipázhoz kötődik. Telíti a lipoproteinlipáz kötőhelyeit, így a táplálékkal felvett trigliceridben gazdag lipoproteinpartikulumok már nem tudnak kötődni az enzimhez, ezért tovább vannak a keringésben, és így posztprandiális hyperlipidaemia alakul ki (14).

HORMONÁLIS ELTÉRÉSEK ÉS AZOK HATÁSA A LIPIDANYAGCSERÉRE

Obesitasban ismert a kortikotróp releasing hormon fokozott szekréciója, amely az ACTH szekréció fokozásán keresztül a mellékvesekéreg kortizol termelésének fokozódását hozza létre (15). A kortizol fokozza az inzulinrezisztenciát. A kortizol és az inzulin elősegíti a zsír felhalmozódását, a növekedési hormon és a tesztoszteron a lipidmetabolizmust elősegítve módosítja a lipidanyagcserét (16). Visceralis obesitasban tehát megfigyelhető az inzulinrezisztencia, amely-

nek következtében hyperinsulinaemia alakul ki. A hyperinsulinaemia fokozza a májban a VLDL, az LDL és az IDL fő apolipoproteinjének, az apo-B100-nak a termelődését, és ezért ezen partikulumokban fokozódik az apo-B koncentráció, ami önmagában is kardiovaszkuláris rizikótényezőt jelent a Quebec-tanulmány eredményei alapján (17, 18). A visceralis obesitas jelentőségét bizonyítja az is, hogy a visceralis zsírszövet szelektív csökkentése javítja a dyslipidaemiát (19–21). Több munkacsoport sibutramin kezeléssel elért testsúlycsökkenés hatására a HDL-C szintjének növekedését és a szérumszintjének csökkenését írta le (22, 23). A STORM-tanulmányban a HDL-szintjének növekedése, a VLDL és a triglicerid szintjének szignifikáns csökkenése volt észlelhető, míg az LDL-C-szint nem változott (21). A pancreaslipáz gátló orlistat szedésével elért minimálisan 5%-os testsúlycsökkenés az összkoleszterin, az LDL-C, a triglicerid-, az éhomi vércukor- és inzulinszintek csökkenéséhez vezetett, egyúttal a vérnyomás is csökkent több vizsgálatban (24, 25). Az orlistat az étkezéssel elfogyasztott koleszterin felszívódását gátolva – a testsúlycsökkenéstől függetlenül is – kedvező hatású a dyslipidaemiára (26). Sikeres gyomormegkisebbitő műtét után 1 évvel 41%-kal csökkent a testzsírartalom, a zsírszövetben termelődő CETP mennyisége 27%-kal, a szérumszintjének 27%-kal csökkent, a HDL2 aránya növekedett, míg az apo-B szintje csökkent, egyúttal az LDL-partikulum átmérője megnőtt. Az aterogén small, dense LDL aránya csökkent (27). Mindez az obesitashoz társuló aterogén dyslipidaemia reverzibilis voltát jelzi.

AZ INZULINREZISZTENCIA HATÁSA A LIPIDSZINTEKRE

Experimentális kísérletekben Bartlett és mtsai. azt találták, hogy a májsejt-tenyészetbe adott inzulin akut hatásként gátolta a VLDL-szekréciót. 48 óra múlva az inzulin fokozta a májsejt VLDL termelését (28). Raman és mtsai. izolált, perfundált máj modellen alkalmazva inzulint, azt találták, hogy az akut inzulinhatás fokozta a VLDL-szintézist (29). Tovább vizsgálva ennek a hátterét Lewis és mtsai. azt találták, hogy az inzulin akut hatása biztosítja a

májsejt szabadzsírsav-felvételét a VLDL-szintézishez. Ha nincs elég szabad zsírsav jelen, akkor az inzulin akut hatásaként a VLDL-termelés csökken. Amennyiben elég szabad zsírsav van, akkor a VLDL-szintézis fokozódik (30). Az inzulin krónikus hatása során azért fokozódik a VLDL-képződés, mert a máj képes szabad zsírsavat szintetizálni.

Nemrégben közölték, hogy a fehér zsírsejtekben termelődő adiponectin a zsírsav-oxidációt stimulálva, a szérumszintjének csökkenti, egyúttal fokozza az inzulin iránti szöveti érzékenységet. Ezen kívül az adiponectin a monocyták-makrofágok migrációját és habos sejtekké átalakulását gátolva az ateroszklerózis korai stádiumát lassítja (31). Obesitas, valamint 2-es típusú diabetes mellitus esetén alacsony plazma adiponectin szintet észleltek, amely a korai aterogenezisben és az inzulinrezisztenciában játszhat fontos szerepet. A szintén a zsírsejtekben termelődő rezisztin és az obesitas közötti kapcsolat egyelőre még nem kellően tisztázott embereknél (31). A legújabb adatok szerint a testsúlycsökkentés, valamint a peroxiszóma-proliferátor aktiválta receptor γ (PPAR γ) stimuláló thiazolidindionok (proglitazon, rosiglitazon) embereknél fokozzák a zsírsejtek endogén adiponectin-szekrécióját. Az adiponectin a szöveti zsírsav-oxidációt fokozva csökkenti a keringő szabadzsírsav (FFA) szintet és csökkenti a máj- és izomszövetben az intracelluláris triglicerid tartalmat, mindez a szövetek inzulin iránti érzékenységének fokozódásához, az inzulinrezisztencia mérséklődéséhez vezet (32). A fentiek a jövőben ígéretes terápiás lehetőséget jelenthetnek a metabolikus szindróma részeként észlelhető dyslipidaemia korrekcióját illetően.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy visceralis obesitasban a zsírszövet fokozott lipogenetikus aktivitása miatt fokozódik a szabadzsírsav-termelés. A szabad zsírsavak májba történő felvételét a fokozott inzulinsekreció elősegíti, ugyanakkor a magasabb szabadzsírsav-szint inzulinrezisztenciát vált ki, amely az inzulinsekreció további fokozódásához vezet. A fokozott szabadzsírsav-felvétel a májban a trigliceridben gazdag VLDL képződésének fokozódását eredményezi. A VLDL lebontását követően trigliceridszaporu-

1. TÁBLÁZAT: KÜLÖNBÖZŐ CÉLÉRTÉKEK A HÁROM KOCKÁZATI KATEGÓRIÁBAN

| KOCKÁZATI KATEGÓRIA | CÉLÉRTÉK | LDL-C | KOLESZTERIN |
|---------------------|--|--------|-------------|
| I. | ISZB ÉS ISZB EKVIVALENSEK, KOCKÁZAT >20% | 2,6 mM | 4,0 mM |
| II. | 2 VAGY TÖBB RIZIKÓFAKTOR, KOCKÁZAT <20% | 3,4 mM | 5,2 mM |
| III. | 0-1 KOCKÁZATI TÉNYEZŐ | 4,1mM | 6,5 mM |

lat és HDL-szint-csökkenés figyelhető meg mérsékelt koleszterinszaporulat mellett az obes betegek szérumban.

VISCERALIS OBESITAS ÉS KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ MEGELŐZÉSE, LEHETŐSÉGEI

Mivel a fenti elváltozások kialakulásában jelentős szerepe van a visceralis obesitasnak, felvetődik az a kérdés, hogy a visceralis obesitas mellett milyen gyakran fordul elő iszkémiás szívbetegség. *Matsuzawa és mtsai.* azt találták, hogy az ISZB-s betegek 90%-ában kimutatható a visceralis obesitas (33). A koronáriabetegség 2,5%-kal gyakoribb visceralis obesitas esetén az egészséges korban, nembn és BMI-ben egyező kontrollhoz képest (34). A koronáriaesemények gyakoriságában a lipidszinteken kívül egyéb kedvezőtlen anyagcsere-tényezők is szerepet játszhatnak. Visceralis obesitasban az inzulinrezisztencia következtében kialakult hyperinsulinaemia az előbb említett módon kialakult dyslipid-

aemia mellett az akutfázis-proteinek a gyulladásos faktorok termelődésének fokozódását is okozza. Ezek együttesen az érlemezésedés progresszióját, a plakk instabilitását segítik elő, és így nemcsak a krónikus iszkémiás szívbetegség, hanem az akut koronária szindróma kiváltásában is fontos patogenetikai tényezőt jelentenek (35). A fentiekből is adódik, hogy a visceralis obesitasban szenvedő egyének a magas rizikójú betegcsoportba tartoznak, mivel több rizikófaktor együttesen van jelen. Az NCEP ATP III ajánlása alapján a magas rizikójú betegeknél törekedni kell arra, hogy az LDL-koleszterin 2,6 mM legyen, ami 4 mM-os összkoleszterin-értéknek felel meg (1. táblázat). Ezenkívül a trigliceridértéket lehetőleg 1,7 mM alá, a HDL-koleszterinértéket 1 mM fölé kell emelni (36). A terápia egyik sarkalatos eleme a testsúlycsökkentés. *Dattilo és Kris-Etherton* 70 tanulmány metaanalízise alapján azt találta, hogy 1 kg súlycsökkenés 1% koleszterin-, 3% trigliceridcsökkenést és 1% HDL-emelkedést eredményezett (37). A súlycsök-

kenés elérésének egyik fontos eleme a diéta. Diétával kb. 10%-os koleszterinszint-csökkentést lehet elérni. A trigliceridcsökkentő hatás függ attól, hogy milyen típusú lipidabnormalitás figyelhető meg. *Fredrickson* IV-es, V-ös típusú hyperlipidaemiában a diéta hatására jelentős mértékű trigliceridszint-csökkenés jöhet létre. A diéta mellett a fogyókúra másik sarkalatos eleme a rendszeres, dinamikus fizikai aktivitás. A különböző tanulmányok eredményei alapján megállapítható az, hogy heti 3-4-szeri, a pulzusszámot jelentősen megemelő 30-45 perces mozgás effektív lipidcsökkentő hatással rendelkezik: 25%-os trigliceridcsökkentő hatást és 10%-os HDL emelő hatást válthat ki (38, 39). *Ornish és mtsai.* vizsgálatai azt bizonyítják, hogy a testsúlycsökkenés hosszú távon is eredményes lehet. 10 kg súlycsökkenés több mint 1 éven keresztül 91%-kal csökkentette az angina tüneteinek gyakoriságát és 33%-kal javult a betegek terhelhetősége (40).

Az obes betegek kezelésében az első lépés a kalóriaszegény diéta és a rendszeres fizikai aktivitás. Amennyiben ezek nem vezetnek eredményre, akkor a lipid-célértékek elérése érdekében lipidcsökkentő gyógyszerek alkalmazása szükséges. Ha döntően koleszterinszaporulat észlelhető, akkor statinok választandók, nem kellő hatékonyság esetén ioncserélő gyantával kombinálva. Amennyiben döntően trigliceridszaporulat vagy alacsony HDL-szint figyelhető meg, akkor a fibrátok vagy a nikotinsav és származékai alkalmazhatók. A dyslipidaemia kezelése során a fontossági sorrend a következő: elsősorban az LDL-koleszterinszintet kell csökkenteni, másodsorban a HDL-szintet emelni és harmadsorban a trigliceridszintet csökkenteni (41) (2. táblázat). Ezen terápiás eszközök megfelelő alkalmazásával a nagy rizikójú, kardiovaszkuláris betegségekre különösen hajlamos populációban is csökkenteni lehet a kardiovaszkuláris események számát.

2. TÁBLÁZAT: FONTOSSÁGI SORREND A DYSLIPIDAEMIA KEZELÉSÉBEN

LDL-C CSÖKKENTÉS

- > ELSŐKÉNT VÁLASZTANDÓ: HMG-CoA REDUKTÁZ INHIBITOROK (STATINOK)
- > MÁSODIKÉNT VÁLASZTANDÓ: EPESAVKÖTŐ GYANTÁK VAGY FENOFIBRÁT

HDL-C EMELÉS

- > ÉLETMÓDBELI VÁLTOZTATÁS (TESTSÚLYCSÖKKENTÉS, ↑FIZIKAI AKTIVITÁS, DOHÁNYZÁS ELHAGYÁSA)
- > GLIKÉMIÁS KONTROLL
- > NEHÉZSÉGEK (NIACIN- RELATÍV KONTRAINDIKÁCIÓ, FIBRÁTOK)

TG CSÖKKENTÉS

- > ELSŐDLEGES A GLIKÉMIÁS KONTROLL
- > FIBRÁTOK (GEMFIBROZIL, FENOFIBRÁT)
- > STATINOK (MÉRSEKELT HATÉKONYSÁG NAGY DÓZISBAN TG ÉS LDL-C ESETÉN)

IRODALOM

1. Roland TJ. Obesity as a disease. *British Med Bulletin* 1997; 53: 307–321.
2. Royal College of Physicians. Obesity. *J R Coll Physicians Lond* 1983; 17: 3–58.
3. Vanhala MJ, Pitkajarvi TK, Kumpusalo EA, Takala JK. Obesity type and clustering of insulin resistance-associated cardiovascular risk factors in middle-aged men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 369–374.
4. Pados Gy, Audikovszky M. Koleszterintől a szívinfarktuszig. 2002.
5. Tchernaof A, Lamarche B, Prud'homme D, et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19: 629–37.
6. McNamara JR, Jenner JL, Li Z, et al. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1284–1290.
7. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882–888.
8. Taskinen MR, Lahdenperä S, Syvänen M. New insights into lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28: 335–340.
9. Hessler JR, Robertson AL Jr, Chisolm GM 3rd. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis* 1979; 32: 213–229.
10. Navab M, Liao F, Hough GP, et al. Interaction of monocytes with cocultures of human aortic wall cells involves interleukins 1 and 6 with marked increases in connexin43 message. *J Clin Invest* 1991; 87: 1763–1772.
11. Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, et al. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2002; 161: 1–16.
12. Kaser S, Sandhofer A, Foger B, et al. Influence of obesity and insulin sensitivity on phospholipid transfer protein activity. *Diabetologia* 2001; 44: 1111–1117.
13. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, et al. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes* 1998; 47: 953–60.
14. Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D, et al. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest* 1973; 52: 1578–1585.
15. Lapidus L, Bengtsson C, Hallstrom T, et al. Obesity, adipose tissue distribution and health in women. Results from a population study in Gothenburg, Sweden. *Appetite* 1989; 77: 341–346.
16. Björntorp P. Endocrine abnormalities of obesity. *Metabolism* 1995; 44 (Suppl. 3): 21–23.
17. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Am J Physiol* 1994; 74: 761–811.
18. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1996; 94: 273–278.
19. Després JP, Lamarche B. Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease. *Nutr Res Rev* 1993; 6: 137–159.
20. Boucard C, Després JP, Tremblay A. Exercise and obesity. *Obes Res* 1993; 1: 40–54.
21. James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*. *Lancet* 2000; 356: 2119–125.
22. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000; 3: 175–187.
23. Dujovne CA, Zavoral JH, Rowe E, et al. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. *Am Heart J* 2001; 142: 489–497.
24. Rissanen A, Lean M, Rossner S, et al. Predictive value of early weight loss in obesity management with orlistat: an evidence-based assessment of prescribing guidelines. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 103–109.
25. Broom I, Wilding J, Stott P, et al. Randomised trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. *In J Clin Pract* 2002; 56: 494–499.
26. Mittendorfer B, Ostlund RE Jr, Patterson RW, et al. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res* 2001; 9: 599–604.
27. Ebenbichler CF, Laimer M, Kaser S, et al. Relationship between cholesteryl ester transfer protein and the atherogenic lipoprotein profile in morbidly obese women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1465–1469.
28. Bartlett SM, Gibbons GF. Short- and longer-term regulation of very-low-density lipoprotein secretion by insulin, dexamethasone and lipogenic substrates in cultured hepatocytes. A biphasic effect of insulin. *Biochem J* 1988; 249: 37–43.
29. Raman M, Steiner G. Effects of insulin on VLDL-triglyceride secretion and glucose production in the perfused rat liver. *Diabetes* 1990; 39 (Suppl. 1): 45A.
30. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, et al. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apolipoprotein (apo) B production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* 1993; 42: 833–842.
31. Beltowski J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003; 9: RA 55–61.
32. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte – derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293–300.
33. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, et al. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obesity Res* 1995; 3 (Suppl. 2): S 187–194.
34. Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994; 107: 239–246.
35. Després JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001; 33: 534–541.
36. 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; 19: 2486–2497.
37. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320–328.
38. Hu FB, Manson J, Stampfer H, et al. Diet, lifestyle and risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790–797.
39. Laaksonen D, Lakka H, Salonen H, et al. Low levels of leisure time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25: 1612–1618.
40. Ornish D, Brown SE, Scherlitz B, et al. Lifestyle changes reverse coronary heart disease. *Lancet* 1990; 336: 129–3.
41. Grundy SM. The National Cholesterol Education Program (NCEP) – The National Cholesterol Guidelines in 2001, Adult Treatment Panel (ATP) III: Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol* 2002; 90: 111–121.