

# Historia zespołu metabolicznego

**Bogdan Wyrzykowski**

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

**Początek badań schorzeń wchodzących obecnie w skład zespołu metabolicznego wiąże się z nazwiskami dwóch żyjących w XVII i XVIII wieku wybitnych anatomów i lekarzy — Holendra Nicolaasa Tulpa i Włocha Joannesa Babtysty Morgagniego. W XX wieku szczególne zasługi w badaniach kompleksu czynników zwiększających ryzyko chorób serca i naczyń położyli badacze: włoscy — Avogaro i Crepaldi, niemieccy — Hanefeld i Leonhardt oraz amerykańscy — Reaven i Kaplan. W XXI wieku sformułowano kilka definicji zespołu metabolicznego przydatnych w praktyce klinicznej i badaniach naukowych.**

**Słowa kluczowe: otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, insulinooporność, zespół metaboliczny**

Początek historii zespołu metabolicznego wiąże się z nazwiskiem wybitnego uczonego holenderskiego Nicolaasa Tulpa (ryc. 1), który urodził się 11 października 1593 roku w Amsterdamie jako Claes Pieter. Nazwisko Tulp (po holendersku 'tulipan') przybrał w dorosłym wieku, podobno od podobizny kwiatu na szczycie kamiennej fasady swego domu. Studia medyczne na Uniwersytecie w Lejdzie rozpoczął w 1611 roku od wygłoszenia oracji na temat związków między ciałem i duszą. Zakończył je w 1614 roku publicznym przedstawieniem tej pracy zatytułowanej „*De cholera humida*”. Po ukończeniu studiów powrócił do Amsterdamu, rozpoczął praktykę jako chirurg oraz lekarz ogólny i wkrótce zyskał powszechne uznanie. Wyrazem tego było powołanie dr. Tulpa w 1628 roku, na prestiżowe stanowisko lektora anatomii Cechu Chirurgów w Amsterdamie. Zajmując je przez 24 lata, dr Tulp prowadził wykłady z anatomii i bardzo w tym czasie popularne publiczne pokazy ana-

tomiczne [1]. Jedną z tych sekcji, przeprowadzoną w styczniu 1632 roku, Rembrandt van Rijn uwiecznił na znanym obrazie „Lekcja anatomii doktora Tulpa”.



**Rycina 1.** Nicolaas Tulp (1593–1674)

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. med. Bogdan Wyrzykowski  
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel.: (0 58) 349 25 03  
e-mail: b.wyrzykowski@amg.gda.pl

W 1641 roku ukazało się pierwsze wydanie dzieła Tulpa pt. „*Observationum medicarum libri tres*” [2] (ryc. 2). Przez następnych 100 lat wznawiano je jeszcze 6-krotnie pod nieco zmienionym tytułem „*Observationes medicae*” (ryc. 3). W „*Obserwacjach medycznych*” Nicolaas Tulp przedstawił 228 przypadków klinicznych; między innymi jako pierwszy opisał bóle głowy, obecnie zwane klasterowymi, oraz nowotwór piersi i jako drugi (w Europie) przypadek *beri-beri* [3–6].

*Handwritten text in Latin and Dutch script, likely a fragment of the original manuscript.*

Rycina 2. Fragment rękopisu monografii Nicolaasa Tulpa pt. *Observationum medicarum libri tres* wydanej w 1641 roku



Rycina 3. Strona tytułowa II wydania dzieła Nicolaasa Tulpa pt. *Observationes medicae* (Obserwacje medyczne) z 1652 roku

*The Lancet*; Dec 18, 1993; 342.

**Tulp syndrome**

D Willem Erkelens, Tjerk W A de Bruin, Manuel Castro Cabezas

**Pure milk on the blood**  
 Ginebrech Deins, too fond of milk  
 became in course of time so plentiful  
 and abundant of nature, that he besides profuse  
 bleeding from the nose stood moreover in need  
 of no minute letting of the same from the arm. But (as which  
 everyone was exceedingly staggered), both on the one  
 as well as on the other blood, blood,  
 grosser and properly coagulated, very white milk,  
 which neither in the stomach  
 nor in the casting (which the surgeon did) very less differed  
 But (pray) why has it changed so little in the sanguification?  
 Leave this considering and mature pondering  
 to those who have more skill, hours  
 and cunning mind and brains. We judged  
 it bettering and becoming  
 for the benefit of Micky Milkpouch  
 to make him take a boozing to milk  
 and strain from the same,  
 unless he sooner should have preferred  
 to be surprised by a seizure  
 by which vigour (when he least anticipated it) yet shortly  
 after he was overwhelmed.

Rycina 4. Tytuł i fragment artykułu omawiający jeden z przypadków przedstawionych przez doktora Tulpa w *Observationes medicae*

W 1993 roku w znanym tygodniku medycznym „*Lancet*” opublikowano artykuł pt. „*Tulp syndrome*” [7] (ryc. 4). Grupa autorów holenderskich w przekonujący sposób udowodniła, że w „*Obserwacjach medycznych*” doktor Tulp przedstawił przypadek hipertriglicydemii (mleczne osocze), jej przyczyny (nadmierne spożycie mleka, otyłość) i następstwa (zaburzenia krzepnięcia, nagła śmierć sercowa?). Z dużym prawdopodobieństwem można przypuszczać, że mężczyzna opisany przez Tulpa spełniał również inne kryteria zespołu metabolicznego. „*Obserwacje medyczne*” potwierdzają, że doktor Tulp był nie tylko wnikliwym klinicystą, lecz także świetnym anatomem — po raz pierwszy w dziejach medycyny opisał zastawkę krętniczno-kątniczą (*valva illeocecalis*) nazywaną później zastawką Tulpa. O skali jego zainteresowań anatomicznych i zoologicznych najlepiej świadczy rozdział 56. trzeciego tomu „*Obserwacji*”. Nicolaas Tulp opisał w nim „monstrum”, które nazwał *satyrus indicus* (satyr indyjski), przytaczając jednocześnie jego miano lokalne „*orang-outang*” (leśny człowiek) (ryc. 5). Doktor Tulp przeprowadził sekcję tego stworzenia i zwrócił uwagę na jego niezwykle podobieństwo do człowieka. Dziś wiadomo, że zwierzę pochodziło z Afryki (dokładnie z Angoli), a Tulp jako pierwszy w historii zoologii przedstawił naukowy opis szympansa. Wiele czasu poświęcał też służbie publicznej. Przez blisko 50 lat, aż do śmierci w 1674 roku, pełnił ważne funkcje w administracji Amsterdamu. Czterokrotnie wybierano go na stanowisko burmistrza tego miasta.

Z badaniami zespołu metabolicznego jest również związany Joannes Babysta Morgagni (1682–1771) (ryc. 6). Ten wybitny uczony włoski interesował się literaturą, filozofią i historią. Publikował rozprawy o odkryciach archeologicznych. W wieku 16 lat rozpoczął studia medyczne na



**Rycina 5.** Jedna z rycin zamieszczonych w *Observationes medicae* przedstawiająca, jak wiadomo to dzisiaj, szimpansa



**Rycina 6.** Joannes Bapstista Morgagni (1682–1771)

Uniwersytecie w Boloni. Jednym z jego nauczycieli był wielki anatom, Antoni Valsalva.

Po ukończeniu studiów w 1701 roku i uzyskaniu stopnia doktora medycyny i filozofii Morgagni został asystentem

Valsalvy. Funkcję tę pełnił przez 6 lat. Następnie przez rok prowadził badania naukowe na uniwersytetach w Padwie i Pizie. W 1711 roku otrzymał stanowisko profesora medycyny praktycznej na Uniwersytecie w Padwie, zaś 4 lata później, na tym samym uniwersytecie, objął stanowisko profesora anatomii, które zajmował do końca życia. Wielką sławę Morgagniemu przyniosło, składające się z 5 ksiąg, dzieło pt. „*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*” („O siedzibie i przyczynach chorób badanych przez anatoma”), wydane w 1761 roku [8] (ryc. 7). Cztery pierwsze księgi były poświęcone chorobom głowy, klatki piersiowej, brzucha i uogólnionym. Księga piąta stanowiła bardzo szczegółowy indeks. W formie 70 listów adresowanych do uczniów i przyjaciół Morgagni przedstawił 700 przypadków chorób. Wielką zaletą tej pracy było zestawienie obrazu klinicznego opisanych chorób ze zmianami anatomicznymi stwierdzanymi podczas badania sekcyjnego.

Docenili to współcześni, a dowodem były kolejne wydania dzieła Morgagniego oraz tłumaczenia na języki angielski, niemiecki i francuski. Po latach sławny niemiecki uczyony, jeden z największych lekarzy XIX wieku — Rudolf Virchow, nazwał Morgagniego „ojcem nowoczesnej patologii”.

W 2003 roku grupa włoskich autorów z Padwy opublikowała artykuł poświęcony dorobkowi naukowemu Morgagniego [9] (ryc. 8). Przypomniano w nim 2 listy „anato-



**Rycina 7.** Strony przedtytułowa i tytułowa I wydania z 1761 roku dzieła J.B. Morgagniego pt. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* („O siedzibie i przyczynach chorób badanych przez anatoma”)

#### Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata'

G. Erzi, L. Busetto\*, E.M. Inelmen, A. Coin and G. Seggi

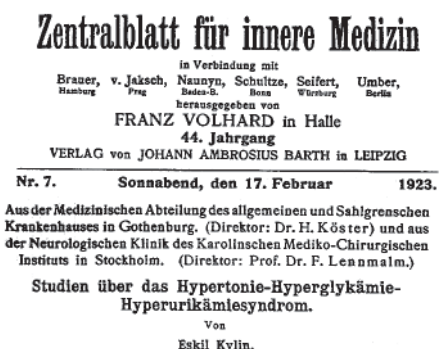
Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padova, Italy *International Journal of Obesity* (2003) 27, 534–535

**Rycina 8.** Tytuł artykułu poświęconego dziełu J. B. Morgagniego *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*

miczno-kliniczne” z pierwszej księgi dzieła wielkiego uczonego.

W liście IV Morgagni przedstawił wygląd zewnętrzny i losy pacjenta ze szlachetnego rodu, prowadzącego siedzący tryb życia i spożywającego obfite posiłki. Był to człowiek bardzo otyły, czerwony na twarzy z krótką i grubą szyją. W wieku 40 lat miał objawy kamicy pęcherza moczowego. W 61. roku życia chory zaczął skarżyć się na bóle głowy i senność. Po kolejnych 2 latach pojawiły się obrzęki stóp, a następnie objawy prawostronnego porażenia połowicznego z afazją. Kilka dni później ten pacjent zmarł. Autopsja wykazała kamienie moczowe w pęcherzu, przekrwienie płuc, powiększenie serca i zmiany w tętnicach szyjnych i kręgowych, które obecnie można określić jako miażdżycowe. Autorzy cytowanego artykułu podkreślają, że Morgagni już przed prawie 250 laty zaobserwował związek między otyłością trzewną a objawami i powikłaniami nadciśnienia tętniczego (ból głowy, powiększenie i niewydolność serca, obrzęk płuc i udar mózgu). Zapewne z tą otyłością wiązały się również: dyslipidemia (zmiany w tętnicach szyjnych i kręgowych), dna (kamica) i zespół bezdechu obturacyjnego (czerwona twarz, krótka, gruba szyja, senność).

Omawiając historię badań zespołu metabolicznego, nie można pominąć interesującego artykułu autorstwa szwedzkiego badacza Eskila Kyлина W pracy opublikowanej w 1923 roku, w niemieckim tygodniku medycznym „Zentralblatt für innere Medizin” [10] (ryc. 9) Kylin zasugerował, że nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia i hiperurikemia tworzą zespół chorobowy. W 1947 roku wybitny diabetolog francuski Jean Vague odkrył wpływ płci na typy otyłości. W 9 lat później Vague wykazał, że męski typ otyłości predysponuje do rozwoju cukrzycy, miażdżycy i dny moczanowej [11, 12].



**Rycina 9.** Tytuł artykułu Eskila Kyлина sugerującego, że nadciśnienie, hiperglikemia i hiperurikemia tworzą zespół chorobowy

Na przypomnienie zasługuje również sylwetka profesora Jakuba Węgieerki (ryc. 10) i jego niezwykle interesujące i trafne spostrzeżenia na temat skojarzenia cukrzycy z innymi chorobami.

Jakub Ryszard Węgieerko urodził się 26 lutego 1889 roku w Warszawie. Po ukończeniu szkoły średniej w Warszawie w 1908 roku rozpoczął studia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu w Zurychu. Kontynuował naukę w Bernie, gdzie w 1914 roku uzyskał dyplom lekarza oraz stopień doktora medycyny za pracę „O budowie mikroskopowej mięśnia sercowego”. W tym samym roku został powołany jako lekarz do armii rosyjskiej. Po I wojnie światowej pracował w klinikach chorób wewnętrznych w Warszawie. W roku 1934 na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warszawskiego obronił rozprawę habilitacyjną „Badania nad wydzielaniem żółci wątrobowej”.

W czasie II wojny światowej początkowo przebywał i pracował w ZSRR, następnie jako kapitan lekarz wstąpił do armii generała Andersa i wyjechał z nią do Iranu. Po zwolnieniu się z wojska w latach 1943–1944 pracował w polskim szpitalu w Teheranie. Po jego likwidacji w 1944 roku wrócił do kraju. W Lublinie zorganizował II Klinikę Chorób Wewnętrznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Marii Skłodowskiej-Curie i został jej kierownikiem. W 1947 roku uzyskał tytuł naukowy profesora zwyczajnego. W następnym roku prof. Węgieerko został powołany na stanowisko pierwszego rektora nowo powstającej Akademii Lekarskiej w Szczecinie.

W 1950 roku przeniósł się do Warszawy, gdzie objął kierownictwo III Kliniki Chorób Wewnętrznych i pełnił je do roku 1959. Zmarł w Warszawie 2 czerwca 1960 roku.

Profesor Jakub Węgieerko ogłosił drukiem ponad 150 prac naukowych, przeważnie z dziedziny diabetologii i endokrynologii. Był autorem kilku podręczników.



**Rycina 10.** Profesor Jakub Węgieerko (1889–1960)

Ponad 50 lat temu prof. Węgięko w monografii „Cukrzyca. *Diabetes mellitus*” wydanej przez PZWL w 1954 roku [13] (ryc. 11) oraz w pracy „Znaczenie praktyczne podziału cukrzycy na poszczególne jej postaci” opublikowanej w 1955 roku w „Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej” [14] (ryc. 12) przedstawił oryginalny podział cukrzycy na 2 rodzaje:

- cukrzycę pierwotną (wyniszczającą):
  - wieku dojrzałego,
  - wieku dziecięcego;
- cukrzycę skojarzoną z innymi chorobami.

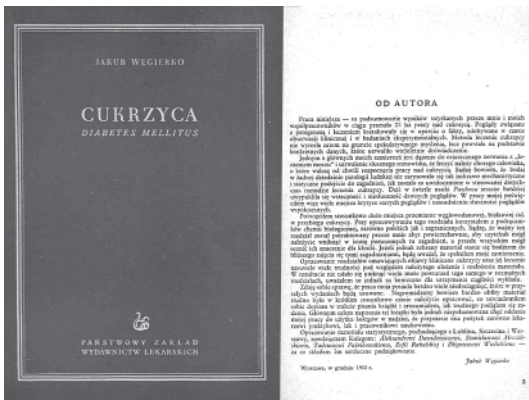
Przy czym wyraźnie podkreślił, że chorób współistniejących „nie można uznawać za bezpośrednią przyczynę tego rodzaju cukrzycy” [14]. Omawiając drugi rodzaj cukrzycy profesor zauważył, że cukrzyca skojarzona z miażdżycą tętnic, nadciśnieniem tętniczym, otyłością, kamicą wątrobową i dną występuje przeważnie u osób w wieku dojrzałym lub starszym, z nadwagą lub prawidłową masą ciała (ryc. 12). W dalszej części artykułu przedstawił cukrzycę skojarzoną jako zespół, którego równo-

rzędnymi objawami są hiperglikemia, cukromocz, nadciśnienie tętnicze, otyłość i kamica wątrobowa (ryc. 12).

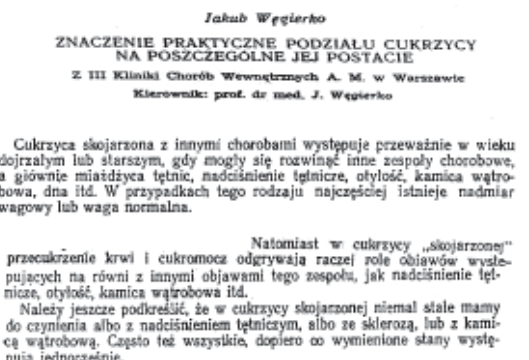
Podsumowując, sformułowane przed pół wiekiem przez prof. Węgiękę pojęcie cukrzycy skojarzonej jest bardzo podobne do obecnych definicji zespołu metabolicznego.

Przed 40 laty na pierwszym zjeździe *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) w 1965 roku dwaj włoscy badacze, Piero Avogaro i Gaetano Crepaldi (ryc. 13), przedstawili interesujące doniesienie o współistnieniu hiperlipidemii, otyłości i cukrzycy. Avogaro i Crepaldi zasugerowali również, że te trzy zależne od siebie zaburzenia metaboliczne mogą tworzyć odrębny zespół. Pełny tekst tej pracy zatytułowanej „*Association of hyperlipemia an mild obesity*” ukazał się drukiem w „*Acta Diabetologica Latina*” w 1967 roku [15].

Na szczególną uwagę i dokładniejsze omówienie zasługuje opublikowany w 1981 roku artykuł niemieckich badaczy Hanefeldta i Leonhardta pt. „*Das metabolische Syndrom*” [16] (ryc. 14). Autorzy ci jako pierwsi użyli pojęcia



Rycina 11. Okładka monografii profesora Jakuba Węgięki (1889–1960)



Rycina 12. Tytuł i fragmenty artykułu profesora Węgięki, opublikowanego w „Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej” w 1955 roku



Rycina 13. Profesor Gaetano Crepaldi



Aus der Medizinischen Klinik (Direktor: MR Prof. Dr. sc. med. Haller) der Medizinischen Akademie „Carl Gustav Carus“ Dresden

**Das metabolische Syndrom<sup>1</sup>**

Von M. HANEFELD und W. LEONHARDT

Rycina 14. W tytule tej pracy po raz pierwszy użyto pojęcia „zespół metaboliczny”

„zespół metaboliczny” oraz trafnie zidentyfikowali jego elementy składowe, przyczyny i następstwa. Hanefeld i Leonhardt uważali, że zespół metaboliczny tworzą: otyłość, hiperlipidemia, cukrzyca, dna i nadciśnienie tętnicze, zaś jego rozwojowi sprzyjają: nadmierne spożycie pokarmów, brak ruchu i predyspozycja genetyczna. Zdaniem badaczy niemieckich zespół metaboliczny zwiększa częstość choroby niedokrwiennej serca, stłuszczenia wątroby i kamicy żółciowej.

Na przypomnienie zasługuje również doniesienie Modana i wsp. [17] z połowy lat 80. ubiegłego wieku. Autorzy ci wskazali na hiperinsulinemię jako czynnik łączący nadciśnienie tętnicze, otyłość i nietolerancję glukozy.

W 1988 roku w czasopiśmie „Diabetes” ukazał się artykuł znanego amerykańskiego endokrynologa i diabetologa uhonorowanego medalem Bantenga, profesora Geralda Reavena (ryc. 15). Ta klasyczna już praca pt. „Role of insulin resistance in human disease” [18] jest jedną z najczęściej cytowanych pozycji w piśmiennictwie poświęconym zespołowi metabolicznemu (ryc. 16). Reaven zaproponował w niej nazwanie kompleksu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego „zespołem X” (ryc. 17) i zasugerował, że w patogenezie tego zespołu istotną rolę odgrywa oporność na insulinę. Godny odnotowania jest fakt, że w skład zespołu X nie wchodziła otyłość, ponieważ Reaven uważał, i nadal uważa, że zespół X może występować także u osób nieotyłych.

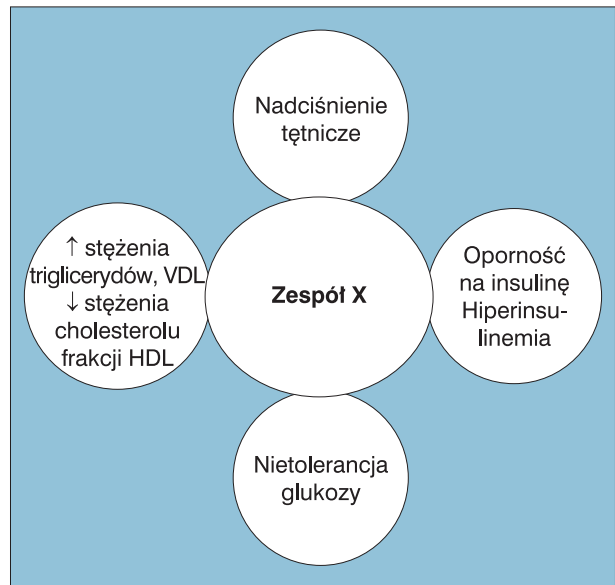
Otyłość centralna była natomiast jedną ze składowych tak zwanego śmiertelnego kwartetu (ryc. 18). Termin ten sformułował w 1989 roku wybitny uczony amerykański



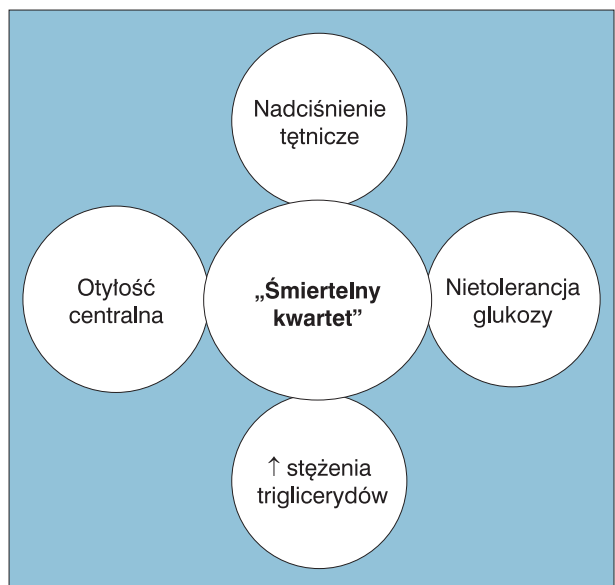
Rycina 15. Profesor Gerald Reaven

Banting Lecture 1988  
**Role of Insulin Resistance  
 in Human Disease**  
 GERALD M. REAVEN

Rycina 16. Tytuł jednego z najważniejszych artykułów w historii badań zespołu metabolicznego



Rycina 17. Elementy składowe zespołu X



Rycina 18. Elementy składowe „śmiertelnego kwartetu”

profesor Norman Kaplan (ryc. 19). Wśród 4 wymienianych przez niego groźnych czynników ryzyka nie było jednak insulinooporności [19].

W następnych latach pojawiło się wiele innych określeń. Do najczęściej stosowanych, należało pojęcie „zespół oporności na insulinę” autorstwa De Fronzo i Ferranniniego [20]. Zdecydowanie mniej popularne były takie terminy, jak *diabesity* i *chaos syndrome*.

Warto przypomnieć określenie „*hypertriglyceridemic waist*” (hipetriglicerydemiczna talia). Zaproponowali je



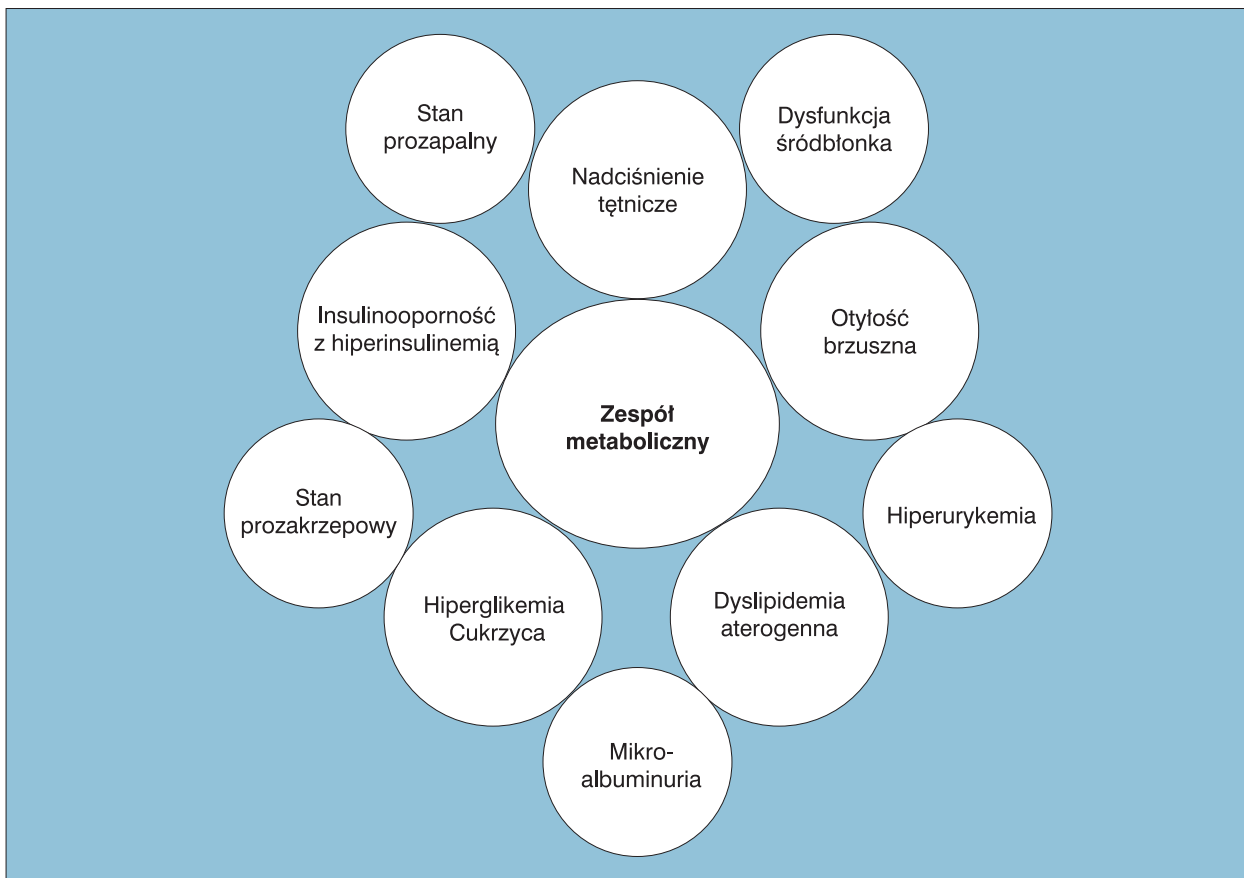
**Rycina 19.** Profesor Norman Kaplan

Lemieux i wsp. [21] po zbadaniu grupy 185 zdrowych mężczyzn. Analiza uzyskanych wyników wykazała, że obwód talii równy i większy od 90 cm i stężenie triglicerydów przekraczające lub równe 2 mmol/l ( $\geq 176$  mg/dl) umożliwia identyfikację mężczyzn z aterogenną triadą metabo-

licznych czynników ryzyka. Składają się na nią hiperinsulinemia oraz podwyższone stężenia apolipoproteiny B i małych, gęstych cząsteczek LDL.

W intensywnych badaniach wykazano, że podstawowym elementem składowym zespołu metabolicznego, tj. insulinooporności z hiperinsulinemią, otyłości, nadciśnieniu tętniczemu, aterogennej dyslipidemii oraz hiperglikemii i cukrzycy (ryc. 20), często towarzyszą również inne zaburzenia. Należą do nich hiperurykemia, mikroalbuminuria, dysfunkcja śródbłonna, stan prozakrzepowy i stan pozapalny (ryc. 20). Jest oczywiste, że w badaniach populacyjnych ocena wszystkich składowych zespołu metabolicznego nie jest ani możliwa, ani konieczna. Podstawą rozpoznania tego zespołu muszą być jednoznaczne, wiarygodne i proste zasady. Diagnostyka ta powinna być powszechnie dostępna, łatwa i tania.

W ciągu ostatnich 6 lat opublikowano kilka definicji zespołu metabolicznego, które w mniejszym lub większym stopniu spełniają te kryteria i dzięki temu znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej i badaniach naukowych.



**Rycina 20.** Elementy składowe zespołu metabolicznego

## PIŚMIENNICTWO

1. Goldwyn R.M. Nicolaas TULP (1593–1674). *Med. Hist.* 1961; 5: 270–276.
2. Tulp N. *Observationum Medicarum. Libri Tres. Cum aeneis figuris*. Wyd. I. Ludovici Elzevirius, Amsterdam 1641.
3. Koehler P.J. Prevalence of headache in Tulp's *Observationes Medicae* (1641) with a description of cluster headache. *Cephalalgia* 1993; 13: 318–320.
4. Koehler P.J. Neurology in Tulp's *Observationes medicae*. *J. Hist. Neurosci.* 1996; 5: 143–151.
5. Gordon N. History of Cluster Headache. *Current Pain and Headache Reports* 2004; 9: 132–134.
6. Pearce J.M. Bontius and Tulp on beriberi polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57: 637.
7. Erkelens D.W., de Bruin T.W., Castro Cabezas M. Tulp syndrome. *Lancet* 1993; 342: 1536–1537.
8. Morgagni J.B. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque Venetiis Ex Typographia Remondiniana* 1761.
9. Enzi G., Busetto L., Inelmen E.M. i wsp. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomen indagata'. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 534–535.
10. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923; 44: 105–127.
11. Vague J. La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse Med.* 1947; 30: 339–340.
12. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1956; 4: 20–34.
13. Węgięrkowski J. *Cukrzyca. Diabetes mellitus*. PZWL, Warszawa 1954.
14. Węgięrkowski J. Znaczenie praktyczne podziału cukrzycy na poszczególne jej postaci. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1955; 25: 791–797.
15. Avogaro P., Crepaldi G., Enzi G., Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado. *Acta Diabetol. Lat.* 1967; 4: 36–41.
16. Hanefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. *Dt. Gesundheitswesen* 1981; 36: 545–551.
17. Modan M., Halkin H., Almog S. i wsp. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J. Clin. Invest.* 1985; 75: 809–817.
18. Reaven G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
19. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 1514–1520.
20. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. i wsp. Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 350–357.
21. Lemieux I., Pascot A., Couillard C. i wsp. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179–184.