

METABOLIČNI SINDROM – OD PATOLOGIJE DO KLINIČNE PREPOZNAVANJA

METABOLIC SYNDROME – FROM PATHOPHYSIOLOGY TO CLINICAL RECOGNITION

AVTORJI / AUTHORS:

Katarina Mlekuš Kozamernik, dr. med.*,
Tina Krokter Kogoj, dr. med.*,
doc. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.,
prof. dr. Andrej Janež, dr. med.

KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove,
UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-pošta: andrej.janez@kclj.si

1 UVOD

Metabolični sindrom je skupek povezanih kliničnih in presnovnih dejavnikov tveganja, ki pomembno povečujejo tveganje za sladkorno bolezen, srčno-žilne bolezni in

¹ avtorici si delita mesto prvega avtorja

POVZETEK

Metabolični sindrom je skupek kliničnih in presnovnih dejavnikov tveganja, ki dobro napovedujejo tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 in srčno-žilne bolezni. Te bolezni predstavljajo vodilne vzroke za obolevnost in umrljivost v razvitem svetu. Definicije metaboličnega sindroma se nekoliko razlikujejo, večinoma pa so diagnostični kriteriji: centralna debelost, motena toleranca za glukozo, aterogena dislipidemija in arterijska hipertenzija. V našem okolju največ uporabljamo definicijo International Diabetes Federation (IDF). Vzrok nastanka metaboličnega sindroma še ni povsem jasan. Insulinska rezistenca ima pomembno vlogo pri patogenezi metaboličnega sindroma, ker povzroča nenormalen metabolizem glukoze in lipidov, posredno vpliva na nastanek arterijske hipertenzije ter neposredno povzroča endotelno disfunkcijo. Metabolični sindrom je tudi kronično vnetno in protrombotično stanje. Zaradi z epidemijo debelosti povezane obolevnosti, metabolični sindrom predstavlja pomemben svarilni pojav, katerega prepoznavanje in zdravljenje omogočata preventivno delovanje pred sladkorno boleznijo in srčno-žilnimi boleznimi.

KLJUČNE BESEDE:

insulinska rezistenca, debelost, sladkorna bolezen, ateroskleroza, aterogena dislipidemija, arterijska hipertenzija

ABSTRACT

Metabolic syndrome is a cluster of clinical and metabolic risk factors which predict the risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease well. These diseases are the leading causes of morbidity and mortality in the developed world. Definitions of metabolic syndrome differ somewhat, but mainly the diagnostic criteria are: abdominal obesity, impaired glucose tolerance, atherogenic dyslipidemia and arterial hypertension. In our environment International Diabetes Federation (IDF) definition is used most often. The cause of metabolic syndrome has not been fully understood yet. Insulin resistance has an important role in the pathogenesis of metabolic syndrome because it causes abnormal glucose and lipid metabolism, indirectly influences the development of arterial hypertension, and directly induces



endothelial dysfunction. Metabolic syndrome is also a chronic inflammatory and prothrombotic state. Because of the obesity epidemic-associated morbidity, metabolic syndrome represents an important warning sign, the recognition and treatment of which enables prevention of type 2 diabetes and cardiovascular disease.

KEY WORDS:

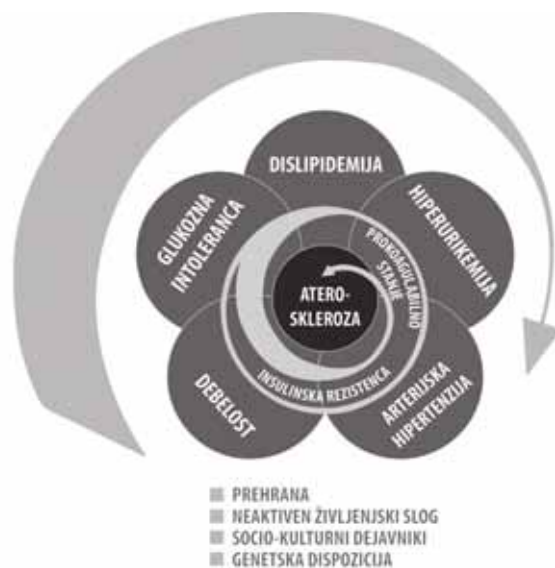
insulin resistance, obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis, atherogenic dyslipidemia, arterial hypertension

umrljivost. Metabolične motnje, ki so značilne za metabolični sindrom se pojavljajo skupaj bolj pogosto kot ločeno in zajemajo centralno debelost, moteno presnovo glukoze, povišan krvni pritisk ter aterogeno dislipidemijo (1, 2). Posamezniki z metaboličnim sindromom imajo v primerjavi s tistimi brez tega sindroma petkrat večje tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 in dvakrat večje tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni v 5 do 10 letih (1). Metabolični sindrom je značilno povezan s povečanim tveganjem za srčno-žilne bolezni ter pomeni dvakrat večjo srčno-žilno umrljivost, povečano tveganje za miokardni infarkt in možgansko kap ter eninpolkrat povečano umrljivost zaradi vseh vzrokov. Tudi bolniki, ki imajo metabolični sindrom, a nimajo sladkorne bolezni, ohranijo visoko tveganje za prej omenjene bolezni. Ker so bolezni obtočil tudi v Sloveniji še vedno vodilni vzrok umrljivosti – leta 2012 so bile osnovni vzrok za 7570 smrti, umrljivost zaradi teh bolezni pa prične hitro naraščati že po 44. letu (3) – je zgodnje prepoznavanje ogroženosti za te bolezni ključnega pomena pri ohranjanju zdravja prebivalstva.

2 ZGODOVINSKI PREGLED

Čeprav smo v zadnjih desetletjih priče eksploziji znanja, povezanega z metaboličnim sindromom – nenazadnje tudi zaradi globalne epidemije debelosti in sladkorne bolezni tipa 2 – pa ne gre za nov pojem, saj koncept povezanih metaboličnih motenj, ki povečujejo tveganje za srčno-žilne bolezni, obstaja že 90 let. Leta 1923 je švedski zdravnik Eskil Kylin ugotovil, da se arterijska hipertenzija, hiperglikemija in protin pogosto pojavljajo skupaj. Ocenil je, da ne

gre za naključno sopojavljanje teh bolezni pač pa za povezane motnje in jih kot prvi povezal v sindrom. Že dve leti pred tem je Joslin v reviji JAMA objavil članek o preprečevanju sladkorne bolezni, Španec Maranon pa je leta 1922 ugotavljal povezanost med sladkorno boleznijo in arterijsko hipertenzijo. Trideset let kasneje je francoski zdravnik Jean Vague dognal, da na pojavnost sladkorne bolezni tipa 2, prezgodnjo aterosklerozo ter protin značilno vpliva tip razporeditve podkožnega maščevja s kopičenjem maščevja na trebuhu oz. zgornjem delu telesa (t.i. centralni oziroma androidni oziroma moški tip debelosti). Leta 1965 so italijanski avtorji povezavo med debelostjo, hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo, arterijsko hipertenzijo v povezavi s povišanim tveganjem za koronarno srčno bolezen opisali kot »plurimetabolni sindrom«. Izraz metabolični sindrom se je prvič pričel uporabljati v 60. in 70. letih preteklega stoletja v nemški medicinski literaturi. Celovit koncept metaboličnega sindroma, ki je še danes uporaben, pa je leta 1981 predlagala dresdenska delovna skupina. Pod pojmom metabolični sindrom so opisali sopojavljanje debelosti, hiperlipidemijo, sladkorno bolezen tipa 2, protin, arterijsko hipertenzijo ter povečano incidenco aterosklerotičnih žilnih bolezni, maščobno spremenjenih jeter in holecistitaze, katerim poleg neustrezne prehrane in neaktivnega življenjskega sloga botruje tudi genetska predispozicija (Slika 1) (4).



Slika 1: Preplet dejavnikov, ki prispevajo k razvoju metaboličnega sindroma. Povzeto po Hanefeld et al. (4)

Figure 1: Intertwinement of factors, which contribute to development of metabolic syndrome. Adapted from Hanefeld et al. (4)

Novo dobo v razumevanju metaboličnega sindroma je leta 1988 s svojim Bantingovim predavanjem o vlogi insulinske rezistence pri boleznih otvoril Reaven. Skupek dejavnikov tveganja za sladkorno bolezen in srčno-žilne bolezni je poimenoval sindrom X in predpostavil, da je osnovna motnja insulinska rezistenca. Kljub temu pa, presenetljivo, v sindrom ni vključil visceralne debelosti (5). V kasnejših letih so se pojavila še druga poimenovanja; kombinacijo androidne debelosti, motene glukoze tolerance, hipertrigliceridemije in hipertenzije so leta 1989 poimenovali smrtonosni kvartet, leta 1992 pa se je ponovno uveljavil izraz sindrom insulinske rezistence. Med drugim se pojavljajo tudi izrazi: dismetabolični sindrom, plurimetabolični sindrom, hipertrigliceridemičen pas.

3 DEFINICIJE

Čeprav so vsi zgoraj naštetni opisi dokaj sorodni in postajata debelost ter njeni zdravstveni zapleti (kamor spada tudi metabolični sindrom) vse večji javnozdravstveni problem, še vedno obstajajo nesoglasja glede ustreznega poimenovanja tega sindroma in njegove definicije.

3.1 SVETOVNA ZDRAVSTVENA ORGANIZACIJA

Leta 1998 je posvetovalna skupina za sladkorno bolezen pri Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) predlagala prvo formalno definicijo metaboličnega sindroma. Ta je kot glavni dejavnik tveganja za razvoj sindroma predpostavila insulinsko rezistenco, ki je osnovni kriterij za postavitve diagnoze. Kot dokaz insulinske rezistence so šteli: sladkorno bolezen tipa 2 ali moteno toleranco za glukozo ali moteno bazalno glikemijo ali dokaz insulinske rezistence v evglikemičnih hiperinsulinemičnih pogojih. Poleg insulinske rezistence pa sta morala biti za diagnozo prisotna še dva druga dejavnika tveganja: debelost (definirana z indeksom telesne mase) ali centralno kopičenje maščevja (definirano z razmerjem med obsegom pasu¹ in obsegom bokov), ar-

¹ Po smernicah SZO se meritev obsega pasu opravi s šiviljskim metrom na polovici razdalje med spodnjim robom rebrnega loka ter najvišjo točko medenice (crista iliaca) med tem, ko preiskovanec ne napenja trebušnih mišic in normalno diha. Po smernicah National Institute of Health (NIH) pa se obseg pasu meri tik nad cristo iliaco in vzporedno s podlago.

terijska hipertenzija, hiperlipidemija (definirana kot povišan nivo trigliceridov ali znižan nivo HDL holesterola) ali prisotnost okvare ledvičnega delovanja, ki se kaže z mikroalbuminurijo (Preglednica 1) (6).

3.2 EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN RESISTANCE

Nekoliko drugačno definicijo so predlagali v evropski skupini za raziskovanje insulinske rezistence (European Group for the study of Insulin Resistance, EGIR) leta 1999. Kot skupina SZO so predpostavili, da je osnovni vzrok za sindrom insulinska rezistenca, zato so uporabljali izraz sindrom insulinske rezistence. Osnovni pogoj za diagnozo je bil nivo insulina nad 75. percentilom za populacijo ter še dva od dejavnikov tveganja: centralni tip debelosti določen z obsegom pasu, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija ali motena toleranca za glukozo oziroma motena bazalna glikemija. Iz definicije so bili izključeni bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, saj so insulinsko rezistenco definirali kot predstopnjo sladkorne bolezni in je sindrom insulinske rezistence služil kot napovedni dejavnik za sladkorno bolezen (7).

3.3 ADULT TREATMENT PANEL III

V Združenih državah Amerike so leta 2001 nastali novi kriteriji za diagnozo pod okriljem National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), katerih namen je bil poudariti klinične vidike metaboličnega sindroma (za razliko od bolj »laboratorijskih« kriterijev EGIR) in s tem enostavneje identificirati posameznike z večjim dolgoročnim tveganjem za aterosklerotične srčno-žilne bolezni, ki bi največ pridobili s spremembo življenjskega sloga. Zato za izpolnjevanje kriterijev dokaz insulinske rezistence ni bil potreben, saj so neposredne meritve insulinske rezistence težko izvedljive in slabo standardizirane. Te smernice se niso opredelile do domnevne osnovne patogenetične motnje, zato nimajo nujnega kriterija za diagnozo (kot je to dokaz insulinske rezistence pri smernicah SZO in EGIR), pač pa je za diagnozo potrebno izpolnjevati vsaj 3 od 5 dejavnikov tveganja: centralni tip debelosti, povišan nivo trigliceridov, znižan nivo HDL holesterola, arterijska hipertenzija ali povišan nivo glukoze na tešče. Kriteriji NCEP/ATP III so bili manj strogi kot EGIR pri obsegu pasu, ki je potreben za centralno debelost (obseg pasu ≥ 102 cm za moške oziroma 88 cm za ženske), vendar so izpostavili, da so nekateri posamezniki, pripadniki določenih etničnih skupin (npr. prebivalci južne Azije) dovzetni za razvoj metaboličnega sindroma že pri manjšem obsegu pasu

Preglednica 1: Primerjava diagnostičnih kriterijev za diagnozo metaboličnega sindroma

Table 1: Comparison of diagnostic criteria for diagnosis of metabolic syndrome.

	SZO (1998)	EGIR (1999)	ATPIII (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
insulinska rezistenca	MTG, MBG, SB tip 2 ali insulinska rezistenca	plazemski insulin > 75. percentilom za populacijo	(ni kriterijev)	MTG ali MBG	(ni kriterijev)
	ter 2 od naslednjih kriterijev	ter 2 od naslednjih kriterijev	3 od naslednjih 5 kriterijev	ter kateri koli od naslednjih kriterijev glede na klinično presojo	kriterij telesne teže ter 2 od drugih kriterijev
telesna teža	M: razmerje obsega pasu in bokov > 0,9; Ž: razmerje obsega pasu in bokov > 0.85 in/ali ITM > 30 kg/m ²	obseg pasu ≥ 94 cm pri M ter ≥ 80 cm pri Ž	obseg pasu ≥ 102 cm pri M ter ≥ 88 cm pri Ž	ITM > 25 kg/m ²	povečan obseg pasu (specifično glede na populacijske norme)
lipidogram	Tg ≥ 1,7 mmol/L in/ali HDL holesterol < 0,9 mmol/L za M in <1,0 mmol/L za Ž	Tg ≥ 1,7 mmol/L in/ali HDL holesterol < 0,9 mmol/L neodvisno od spola	Tg ≥ 1,7 mmol/L in/ali HDL holesterol < 1,0 mmol/L za M oz. <1,29 mmol/L za Ž	Tg ≥ 1,7 mmol/L in/ali HDL holesterol < 1,0 mmol/L za M oz. <1,29 mmol/L za Ž	Tg ≥ 1,7 mmol/L ali HDL holesterol < 1,03 mmol/L za M oz. < 1,29 mmol/L za Ž ali zdravljena dislipidemija
arterijski krvni tlak	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg ali zdravljena hipertenzija	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130 mmHg sistolični ali ≥ 80 mmHg diastolični ali zdravljena hipertenzija
glukoza	MTG, MBG, SB tip 2	MTG ali MBG (ne SB)	glukoza > 6,1 mmol/L na tešče	MTG ali MBG (ne SB)	glukoza ≥ 5,6 mmol/L na tešče, MTG ali diagnoza SB tipa 2
drugo	mikroalbuminurija			drugi znaki insulinske rezistence: družinska anamneza sladkorne bolezni, PCOS, sedeč življenjski slog, višja starost	

MTG – motena toleranca za glukozo, MBG – motena bazalna glikemija, SB tip 2 – sladkorna bolezen tipa 2; SB – sladkorna bolezen; M – moški; Ž – ženske; ITM – indeks telesne mase; PCOS – sindrom policističnih jajčnikov

oziroma nižjem indeksu telesne mase kot je bil po NCEP/ATP III potreben za diagnozo debelosti. Pri takih posameznikih že obseg pasu od 94 do 101 cm pri moških oziroma 80 do 87 cm pri ženskah ob prisotnosti le dveh drugih dejavnikov tveganja kaže na insulinsko rezistenco, indeks telesne mase nad 23 pa že pomeni prekomerno telesno težo. To pomeni, da je pri teh ljudeh smiselno preventivne ukrepe pričeti izvajati bolj zgodaj (8).

3.4 AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS

Leta 2003 je Ameriško združenje kliničnih endokrinologov (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) izdalo svoje diagnostične kriterije za sindrom insulinske rezistence. Kriteriji so bili podobni priporočilom ATP III, vendar za diagnozo ni bilo potrebno doseči določenega števila dejavnikov, pač pa je bila postavitev diagnoze ob prisotnosti dejavnikov tveganja prepuščena klinični presoji. Do-

datni dejavniki tveganja, ki so jih upoštevali in ki pred tem niso bili vključeni v definicije, so bili: družinska anamneza aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali sladkorne bolezni tipa 2, sindrom policističnih jajčnikov in hiperurikemija. Tudi ta definicija izključuje možnost postavitve diagnoze sindroma insulinske rezistence, ko se razvije sladkorna bolezen (9).

3.5 INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION

Kopičenje priporočil za diagnozo metaboličnega sindroma je potrdilo potrebo po vzpostavitvi enotnih kriterijev, ki bodo omogočali postaviti diagnozo metaboličnega sindroma pri pripadnikih različnih etničnih skupin. Leta 2005 je International Diabetes Federation (IDF) tako izdala kriterije za diagnozo metaboličnega sindroma, ki so pri nas splošno sprejeti (10). Konceptualno so se opirali na kriterije NCEP/ATP III zaradi njihove klinične uporabnosti in prepro-

stosti. Zaradi značilne povezanosti med centralno debelostjo in insulinsko rezistenco so menili, da ob prisotnosti tega tipa debelosti (ki ga klinično definira povečan obseg pasu) drugi dokazi insulinske rezistence niso potrebni. Pri centralnem tipu debelosti gre namreč za presežek visceralnega maščevja, ki je metabolično aktivno za razliko od podkožnega maščevja, ki večinoma predstavlja shrambo presežne energije. Centralni tip debelosti je tako nujen pogoj za definicijo metaboličnega sindroma poleg tega pa še dva od naslednjih dejavnikov: aterogena dislipidemija ali prejetje zdravil, ki vplivajo na lipidogram, arterijska hipertenzija ali prejetje antihipertenzivov ali motena toleranca za glukozo (pri čemer zagovarjajo nižjo mejo kot dotedanje definicije – nivo glukoze v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/L). Dejstvo, da so vključeni tudi bolniki, ki se zdravijo zaradi arterijske hipertenzije, hiperlipidemije ali sladkorne bolezni pomeni, da zajamemo širši del populacije in hkrati poudarja, da so tudi pacienti, ki se zdravijo zaradi metaboličnih motenj, še vedno ogroženi zaradi srčno-žilnih dogodkov (Preglednica 2).

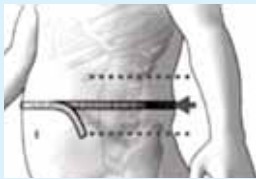
Kriteriji IDF poudarjajo meritev obega pasu, ki je enostavna klinična presejalna metoda za ugotavljanje centralnega tipa debelosti. Za ljudi evropskega porekla zagovarjajo strožje kriterije za obseg pasu (Preglednica 1) kot kriteriji SZO. Diagnoza, ki temelji na meritvi obsega pasu, mora upoštevati različna merila glede na etnično pripadnost posameznika (11).

3.6 METABOLIČNO ZDRAVA DEBELOST

Ena od pomanjkljivosti kriterijev za diagnozo metaboličnega sindroma je v tem, da ne razlikujejo med t.i. metabolično zdravimi debelimi osebami (angl. metabolically healthy obese) in metabolično nezdravimi osebami s še normalno telesno maso (angl. metabolically obese, normal-weight). Slednja skupina je posebej problematična, ker gre za osebe z normalnim indeksom telesne mase, ki kot taki pogosto izpadejo iz presejalnih programov, čeprav imajo lahko že posamezne značilnosti metaboličnega sindroma, vendar še ne izpolnjujejo vseh kriterijev za diagnozo. Visoka prevalenca metaboličnih nenormalnosti v tej skupini pomeni, da bi morali biti ti posamezniki vključeni v preventivne oziroma terapevtske programe kljub še normalni telesni masi, hkrati pa napeljuje na mišljenje, da debelost ne pomeni (le) prisot-

Preglednica 2: Definicija metaboličnega sindroma po kriterijih International Diabetes Federation.

Table 2: Definition of metabolic syndrome according to International Diabetes Federation criteria.

Definicija metaboličnega sindroma po konsenzu IDF		
dejavnik tveganja	kriterij	referenca
glavni kriterij:		
abdominalna debelost 	obseg pasu (kriterij za Evropejce)	moški (M) ≥ 94 cm ženske (Ž) ≥ 80 cm
dodatni kriteriji:		
aterogena dislipidemija	trigliceridi	$\geq 1,7$ mmol/L ali specifično zdravljenje
	HDL holesterol	M $< 1,03$ mmol/L Ž $< 1,29$ mmol/L ali specifično zdravljenje
arterijska hipertenzija	krvni pritisk	sistolični ≥ 130 mmHg ali diastolični ≥ 85 mmHg ali zdravljena art. hipertenzija
motena toleranca za glukozo	nivo glukoze v krvi na tešče	$\geq 5,6$ mmol/L, motena toleranca za glukozo ali predhodna diagnoza sladkorne bolezni tipa 2

nosti prekomerne količine maščevja, pač pa predvsem prisotnost metaboličnih zapletov – insulinske rezistence, motene tolerance za glukozo, hiperlipidemije in arterijske hipertenzije, ki se pri določenih posameznikih pojavijo kljub odsotnosti debelosti. Avtorji, ki so raziskovali ta pojav pri ženskah, so pogosto ugotovili povečan obseg pasu, ki je bil dober napovedni dejavnik za (laboratorijsko izmerjeno) insulinsko rezistenco ter diagnozo metaboličnega sindroma (12). Kljub primerljivemu indeksu telesne mase so pri metabolično debelih ženskah z normalno telesno maso ugotovili višji odstotek maščevja, nižjo pusto telesno maso, manjšo porabo energije med telesno aktivnostjo in višji nivo holesterola. Hipotetizirali so, da bi bila slabša občutljivost na insulin lahko posledica bolj sedečega življenjskega sloga ter slabše zmožnosti omejevanja vnosa hrane (13).

Na nasprotni strani imajo metabolično zdrave, a debele osebe kljub prekomerni telesni masi ugoden metabolični profil, dobro občutljivost na delovanje insulina, normalen lipidogram, hepatogram, hormonski, imunski ter vnetni profil in nimajo arterijske hipertenzije (14). Mehanizmi, ki bi razložili ta pojav še niso znani, verjetno pa gre za razlike med nalaganjem visceralnega maščevja, porodno težo, velikostjo adipocitov in razlike v genski ekspresiji pri diferenciaciji adipocitov. V prihodnosti bo razumevanje tega procesa zelo pomembno, saj bo omogočilo uvedbo preventivnih ukrepov, ki bodo debele ljudi ščitili pred razvojem metaboličnih motenj (14).

4 EPIDEMIOLOGIJA

Pojavnost metaboličnega sindroma je težko natančno oceniti, ker je diagnoza odvisna od definicije, ki jo uporabimo. Zaradi enostavnosti in dobre klinične uporabnosti sta v študijah najpogostejše uporabljeni definiciji IDF in NCEP/ATP III, pojavlja pa se tudi definicija SZO. V nedavno objavljeni raziskavi so prevalenco metaboličnega sindroma v 12 kohortah pacientov iz Evrope in eni kohorti pacientov iz ZDA ocenili na 24,3%. Z naraščajočo starostjo so v vseh kohortah ugotovili naraščanje prevalence (15). Hrvaški avtorji so v prospektivni multicentrični študiji pri pacientih starih 40 let ali več, ki so v treh mesecih zaradi katerega koli vzroka obiskali družinskega zdravnika, ugotovili, da je prevalenca metaboličnega sindroma v tej populaciji 38,7%, po NCEP/ATPIII kriterijih oziroma 45,9% po IDF kriterijih (16).

Študije, ki bi ocenila pojavnost metaboličnega sindroma v Sloveniji, nismo našli. Leta 2008 so ugotovili, da je v Sloveniji prevalenca centralnega tipa debelosti pri pacientih, ki so obiskali osebnega izbranega zdravnika 50% za ženske in 33,5% za moške (17). Dejavnike tveganja za kronične nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenija so raziskovali leta 2008 v sklopu raziskave Z zdravjem povezan vedenjski slog. Šlo je za presečno epidemiološko raziskavo; podatke so pridobivali s pomočjo anketnih vprašalnikov. Vrnjenih je bilo 7633 vprašalnikov, kar je bilo 49% vključene populacije. Glede na samoporočanje o zdravju je bilo v populaciji 27,8% oseb z že znano arterijsko hipertenzijo, 24,9% anketiranih je v zadnjem tednu prejelo antihipertenzive. Hiperholesterolemijo je imelo ugotovljeno 24,5% anketiranih, zdravila za zniževanje holesterola pa je v zadnjem tednu jemalo 12,2% anketirancev. Sladkorna bolezen (tip bolezni ni bil opredeljen) je samoporočalo 6,9% anketiranih. Prekomerno telesno težo (ITM 25-29,9) je imelo glede na samoporočano telesno višino in maso 42%, debelost (ITM > 30) pa 17,9% preiskovane populacije (18). Ti podatki nakazujejo, da je prevalenca posameznih komponent metaboličnega sindroma sorazmerno visoka med splošno odraslo populacijo v Sloveniji.

5 PATOFIZIOLOGIJA

Metabolični sindrom, ki je skupek dejavnikov tveganja za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 in srčno-žilnih bolezni (aterogena dislipidemija, arterijska hipertenzija, debelost, motena tolerance za glukozo in hiperurikemija) ter predstavlja kronično vnetno in prokoagulabilno stanje, je posledica dejavnikov okolja in genetskih dejavnikov. Še vedno ni znano, ali so vsi dejavniki tveganja posledica ene same motnje ali je vzrokov za nastanek metaboličnega sindroma več. Povezava med povišano telesno težo in metaboličnim sindromom je jasna, saj je naraščanje prevalence metaboličnega sindroma od leta 1970 dalje tesno povezano z naraščanjem prevalence debelosti. Vendar pa dejstvo, da metabolične motnje obstajajo tudi pri posameznikih z normalno telesno težo (angl. metabolically obese, normal-weight), kaže, da je debelost sopojav in ne vzrok metaboličnega sindroma.

5.1 CENTRALNA DEBELOST

Centralna debelost, ki je klinično definirana s povečanim obsegom pasu, ima osrednjo vlogo pri metaboličnem sindromu in je po nekaterih kriterijih pogoj za postavitev te diagnoze (11). Centralna debelost pomeni presežek visceralnega maščobnega tkiva, ki ni samo zaloga energije, ampak tudi endokrini organ.

5.1.1 VISCERALNO MAŠČOBNO TKIVO

Maščobno tkivo si običajno predstavljamo kot zalogo energije, torej kot trigliceride, ki se v obdobju stradanja pretvorijo v maščobne kisline in služijo kot vir energije. Manj znano je, da je maščobno tkivo tudi endokrini organ, ki izloča številne proteine, ki imajo pomembno fiziološko oziroma patofiziološko vlogo. Ocenjujejo, da se v maščobnem tkivu tvori preko 100 faktorjev, ki delujejo avtokrino, parakrino in endokrino. Vloga mnogih še ni raziskana. Njihova sinteza ne poteka samo v adipocitih, ampak tudi v drugih celicah maščobnega tkiva, npr. v makrofagih, v prekurzorjih adipocitov in v endotelijskih celicah (19, 20).

5.1.1.1 Leptin

Eden bolje raziskanih proteinov, ki se sintetizira v adipocitih, je leptin. Njegova koncentracija v krvi je sorazmerna masi maščobnega tkiva (21) in se bistveno poveča po hranjenju in upade ob stradanju (22). Leptin ima več bioloških vlog (vpliva na reprodukcijo, mineralno kostno gostoto in na imunski sistem), vendar je predvsem pomemben pri uravnavanju apetita. Veže se namreč na leptinske receptorje v arkuatnem jedru hipotalamusa in s tem zavira apetit ter spodbuja porabo energije, zato se imenuje tudi anoreksin (21). Koncentracija leptina v serumu eksponentno narašča z višanjem

mase maščobnega tkiva. Kljub temu pri debelih ne pride do zavore apetita, kar kaže na rezistenco na leptin (23).

5.1.1.2 Rezistin in adiponektin

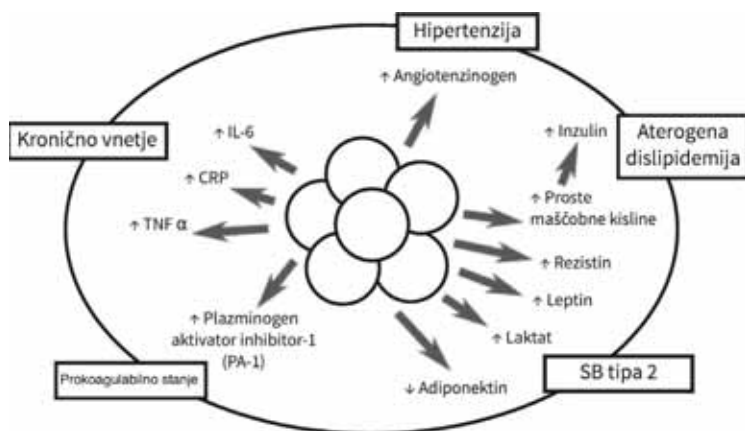
V adipocitih nastajata tudi rezistin in adiponektin. Prvega povezujejo z nastankom motene tolerance za glukozo, saj njegove visoke koncentracije sovpadajo s povišanjem insulinske rezistence. Zato nekateri menijo, da je eden od faktorjev, ki povezuje debelost z insulinsko rezistenco in z diabetesom (24). Za razliko od rezistina, je koncentracija adiponektina pri debelosti in insulinski rezistenci znižana. Ob izgubi teže in zmanjšanju insulinske rezistence njegova koncentracija naraste (25, 26).

5.1.1.3 Aromataza

Maščobno tkivo ima tudi encimsko aktivnost. V njem deluje encim aromataza, ki omogoča pretvorbo androstenediona v estron, ki je najpomembnejši estrogen pri pomenopavzalnih ženskah (20).

5.1.1.4 Citokini

V adipocitih se tvorijo citokini, npr. tumor nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) in monocitni kemoatraktantni protein-1 (MCP-1). Za TNF- α predvidevajo, da deluje predvsem parakrino (19), medtem ko ima IL-6 tudi pomemben sistemski vpliv. Njegove visoke koncentracije so povezane z višjimi vrednostmi glukoze na tešče, kar je lahko posledica povišanega izločanja glukagona ali slabše občutljivosti tkiv na insulin ali obojega (27). Zaradi monocitnega kemoatraktantnega proteina 1 (MCP-1) maščobno tkivo infiltrirajo makrofagi in druge imunske celice, s čimer se vzpostavi kronično vnetje, ki je ena glavnih komponent z debelostjo povezane insulinske rezistence. Citokini, ki se



SB tipa 2 = sladkorna bolezen tipa 2
TNF α = tumor nekrotizirajoči faktor alfa
CRP = C-reaktivni protein
IL-6 = interleukin-6

Slika 2: Visceralno maščobno tkivo kot endokrini organ. Povzeto in prirejeno po Lyon et al. (30), Eckel et al. (31) in Trayhurn et al. (32)
Figure 2: Visceral adipose tissue as an endocrine organ. Adapted from Lyon et al. (30), Eckel et al. (31) and Trayhurn et al. (32)

tvorijo v vnetnih celicah maščobnega tkiva, namreč povzročajo insulinsko rezistenco v mišicah, jetrih in v drugih tkivih. Delecija insulinskega receptorja v monocitih, makrofagih in nevtrofilnih granulocitih povzroči zmanjšan prehod makrofagov v maščobno tkivo (28). Nekateri menijo, da do infiltracije maščobnega tkiva z vnetnimi celicami ne pride samo zaradi kemoatraktantov za monocite, ki se tvorijo v adipocitih, ampak tudi zaradi hipoksije maščobnega tkiva in posledične nekroze adipocitov (29).

5.1.2 URAVNAVANJE LAKOTE IN SITOSTI

Poleg arkuatnega jedra hipotalamusa pri uravnavanju sitosti in lakote sodelujeta še paraventrikularno jedro hipotalamusa in lateralni hipotalamus. Poleg leptina, ki je anoreksin, spodbujajo center za sitost in za porabo energije tudi hormoni iz črevesa, kot so GLP-1, peptid YY in holecistokinin. Glavni antagonist leptina je ghrelin, ki je oreksin (stimulira apetit) in se izloča v želodcu (33). Na center za hranjenje v lateralnem hipotalamusu delujejo peptidi, ki spodbujajo apetit (oreksini), to so: AMP-aktivirana protein kinaza, Agouti-povezan protein, neuropeptid Y, GABA in galanin (33).

5.1.3 GENETIKA IN DEBELOST

Telesna teža je odvisna od zapletenega prepletanja med genetsko predispozicijo in dejavniki okolja. Okolje z lahko dostopnostjo hrane in sedečim načinom življenja jasno prispeva k razvoju debelosti. Vendar pa se debelost in z njo povezani zapleti ne izrazijo v enaki meri pri vseh izpostavljenih posameznikih. Identificiranih je bilo 600 in več genov in kromosomskih regij, ki predstavljajo poligeno predispozicijo za debelost (34). V nasprotju s tem je bilo ugotovljenih le nekaj redkih monogenih razlogov za debelost. Mutacija v genu za leptin vodi v hiperfagijo in izrazito debelost (35), mutacija v genu za leptinski receptor poleg debelosti povzroča še hipogonadotropni hipogonadizem, odsotnost pubertetnega razvoja, zapoznelo rast in sekundarni hipotiroidizem. (36). Najpogostejši monogeni razlog za debelost je mutacija v receptorju za melanocortin 4 (MC4-R). To mutacijo so našli pri 6% zelo debelih otrok. Aktivacija MC4 receptorjev, ki se izražajo v paraventrikularnem jedru hipotalamusa, povzroči sproščanje anoreksogenih peptidov, kot npr. možganski neurotrofični faktor (brain-derived neurotrophic factor BDNF) (37, 38).

5.2 INSULINSKA REZISTENCA, MOTENA TOLERANCA ZA GLUKOZO IN SLADKORNA BOLEZEN TIPA 2

Motena signalizacija insulina je glavna pri razvoju metaboličnega sindroma in posredno vpliva na razvoj srčno-žilnih bolezni preko nenormalnega metabolizma glukoze in lipidov, preko hipertenzije in preko kroničnega vnetnega stanja. Poleg tega insulin tudi direktno vpliva na žilni endotelij in na makrofage v aterosklerotičnih plakih (39). Delovanje insulina se začne z aktivacijo receptorja, ki spada v skupino tirozinskih kinaz. Po vezavi pride do fosforilacije insulinskega receptorskega substrata (IRS), kar omogoča vezavo fosfoinozitol 3-kinaze (PI3K). Ta aktivira Akt kinazo, ki lahko fosforilira proteine, ki regulirajo sintezo lipidov, glikogena in proteinov (40). Glavni namen vezave insulina na receptorje je translokacija GLUT4 iz intracelularnih veziklov na površino celice, predvsem v maščobnem tkivu, skeletnih mišicah in v srčni mišici (41, 42). Po vezavi insulina se lahko aktivira tudi signalna pot preko Shc, ki veže Grb-2, kar sproži kaskado Ras, Raf in MAP-kinaze. Ta kaskadna pot običajno ne posreduje metaboličnih učinkov insulina (torej ne prispeva bistveno k insulinsko-spodbujeni translokaciji GLUT4), ampak predvsem njegove mitogene in rastne učinke (43).

Insulinska rezistenca pri debelosti in SB tip 2 se kaže kot znižan z insulinom- spodbujen transport in metabolizem glukoze v adipocitih in skeletnih mišicah in kot motena zavora izplavljanja glukoze iz jeter (44). Na molekularnem nivoju se insulinska rezistenca kaže kot moteno signaliziranje preko IRS-1, PI3K in Akt, kar povzroči znižanje translokacije glukoznega transporterja GLUT4 na plazemsko membrano in moten z glukozo spodbujen transport v celico (45).

Nivo glukoze po obroku je odvisen od z insulinom-spodbujenega privzema glukoze v perifernih tkivih in od zavore endogene tvorbe glukoze. Zavora endogene tvorbe glukoze v jetrih je pomemben mehanizem za vzdrževanje normalne tolerance za glukozo. Insulinska rezistenca v hepatocitih je namreč glavni razlog za hiperglikemijo na tešče pri metaboličnem sindromu (45). V normalnih pogojih insulin zavre 85% endogene produkcije glukoze z zavoro glikogenolize preko sprememb v protein fosfataznem kompleksu (46, 47). Direktna zavora glukoneogeneze poteka preko inhibicije fosfoenolpiruvatne karboksilaze (48).

Pri miših, ki imajo delekcijo receptorja za insulin v hepatocitih, je z insulinom povzročena supresija izločanja glukoze iz jeter popolnoma izgubljena. Na molekularnem nivoju se to kaže s povišano ekspresijo glukoneogenega encima fosfoenolpiruvatne karboksilaze in glukoze-6-fosfataze ter znižano ekspresijo encimov, ki regulirajo sintezo glikogena in glikolizo, vključno z glukokinazo in piruvat kinazo (49).

Insulin zavira endogeno produkcijo glukoze tudi preko perifernih tkiv. V trebušni slinavki zavira sekrecijo glukagona iz alfa celic preko parakrinih in sistemskih učinkov. Nizka koncentracija glukagona zavira glikogenolizo in glukoneogenezo (50). Drugi pomemben učinek insulina na periferna tkiva je zavora lipolize in tvorbe prostih maščobnih kislin, ki stimulirajo glukoneogenezo (51, 52). Pri insulinski rezistenci insulin ne more zavirati sekrecije glukagona iz alfa celic trebušne slinavke, prav tako ne more zavirati lipolize v maščobnem tkivu, kar pospešuje glukoneogenezo (53).

Insulin ima pomembno vlogo pri uravnavanju aktivnosti simpatičnega živčnega sistema, na katerega deluje preko arkuatnega jedra hipotalamusa. Aktivnost simpatičnega živčnega sistema se poviša kot odgovor na povišan nivo insulina po mešanem obroku in zniža pri postenju (54). Debelost je povezana s povišano aktivnostjo simpatičnega živčnega sistema v bazalnih pogojih, kar spodbuja glukoneogenezo in lipolizo preko simpatičnih živčnih vlaken jetrih in maščobnem tkivu (55).

Najmočnejši signal za uravnavanje lipolize v maščobnem tkivu so kateholamini, ki preko beta-1 in beta-2 receptorjev stimulirajo in preko alfa-2 receptorjev inhibirajo lipolizo (56). Gen, ki kodira beta-3 receptor, se izraža predvsem v adipocitih omentuma (57). Različne vrste adipocitov se med seboj precej razlikujejo v občutljivosti za s kateholamini spodbujeno lipolizo in za insulinske antilipolitične učinke. Adipociti v femoralnih in glutealnih maščobnih depozitih imajo manjši lipolitični odgovor na kateholamine kot abdominalni adipociti, ki imajo tudi večjo gostoto beta-1 in beta-2 adrenergičnih receptorjev in manjše število alfa-2 receptorjev (58).

5.3 ENDOTELIJ

Delovanje insulina na endotelijske celice igra vlogo pri homeostazi glukoze preko vsaj dveh potencialnih mehanizmov. Prvi mehanizem deluje preko vazodilatacije arteriol in širjenja kapilarne mreže, kar se oboje lahko zavre z inhibitorji NO-sintaze (59, 60). Drugi potencialni mehanizem je

transendotelijski transport insulina, za katerega nekateri menijo, da je posredovan preko insulinskih receptorjev (61). Študije na celičnih kulturah so tudi pokazale, da transendotelijski transport insulina zahteva signalizacijo in je lahko posredovan preko vezikularnega mehanizma, ki vključuje caveolin-1 (61).

Vazodilatatorni učinek insulin posreduje preko IRS/PI 3-kinaza/Akt signalne poti, ki vodi do povečane produkcije NO v endoteliju in s tem do vazodilatacije. Z insulinom-posredovana vazokonstrikcija poteka preko endotelina 1, pri čemer se aktivira Ras/MAP-kinazna veja insulinske signalne poti (40).

5.4 ATEROGENA DISLIPIDEMIJA

Za dislipidemijo pri metaboličnem sindromu in sladkorni bolezni tipa 2 je značilna povišana koncentracija prostih maščobnih kislin in trigliceridov, povišana plazemska koncentracija LDL in majhnih gostih LDL ter nizka koncentracija HDL. Insulin preko delovanja na hepatocite uravnava koncentracijo lipidov v krvi. Pri insulinski rezistenci oz. hiperinsulinemiji je to uravnavanje moteno na več načinov. V adipocitih insulin zavira lipolizo. Ker je ob insulinski rezistenci ta zavora zmanjšana, je lipolize več in s tem več prostih maščobnih kislin. Te so dober substrat za sintezo trigliceridov v jetrih. Insulin namreč aktivira encim SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c) v hepatocitih in s tem poviša sintezo maščobnih kislin in trigliceridov ter poviša transkripcijo lipogenih encimov, vključno s karboksilazo acetilkoencima A in sintetazo maščobnih kislin (62). Insulinska rezistenca v hepatocitih zniža število LDL receptorjev (LDLR), zato se manj LDL in VLDL lipoproteinov odstrani iz obtoka (63). Manjše število insulinskih receptorjev v hepatocitih poviša izločanje apolipoproteina B, ki je glavni apolipoprotein v LDL in VLDL lipoproteinih (63). Preko holesterol-ester transportnega proteina (CETP) pride do izmenjave trigliceridov in holesterolnih estrov med VLDL in HDL. Tako nastanejo s trigliceridi bogati HDL in s holesterolnimi estri bogati VLDL. S trigliceridi bogati HDL so dober substrat za hepatsko lipazo, ki hidrolizira trigliceride. Nastanejo majhni HDL lipoproteini, ki se lahko filtrirajo v glomerulih, zaradi česar se hitro odstranijo iz obtoka (64, 65). K nizki koncentraciji HDL prispeva tudi zmanjšana sinteza apoA, ki je posledica insulinske rezistence (66).

5.5 HIPERTENZIJA

Razlog nastanka arterijske hipertenzije v sklopu metaboličnega sindroma še ni dokončno znan. Nekateri menijo, da

hiperglikemija in hiperinsulinemija, visok nivo proinsulina, leptina in amilina aktivirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron s povečano ekspresijo angiotenzinogena, angiotenzina II in receptorja za angiotenzin 1 (67). Insulinska rezistenca in hiperinsulinemija vodita v povišano aktivacijo simpatičnega živčnega sistema. Posledično naj bi prišlo do vazokonstrikcije renalnih žil, povečane glomerulne filtracije, povišane reabsorpcije natrija v ledvicah in povišanega sproščanja renina (55). Pri debelih je simpatična živčna aktivnost povišana v bazalnih pogojih, vendar se nadalje ne poviša med dodatnim porastom insulina, kot to vidimo pri insulinsko občutljivih posameznikih (68).

5.6 PROKOAGULABILNO STANJE

Pri debelosti in metaboličnem sindromu je kot pri drugih kroničnih vnetnih stanjih povišan nivo inhibitorja 1 za plasminogeni aktivator (PAI-1). Čeprav običajno nastaja v hepatocitih, trombocitih, gladkomišičnih celicah in v endoteliju, se ob debelosti poviša njegova sinteza tudi v maščobnem tkivu (69). Debelost je povezana tudi s povišanim nivojem tkivnega faktorja, fibrinogena, von Willebrandovega faktorja in faktorja VII. Citokini, ki se tvorijo v maščobnem tkivu povzročijo aktivacijo endotelija, sproščanje prostaglandinov in tvorbo strdkov (70). Torej debelost po eni strani povzroči povišano sintezo faktorjev koagulacije in povzroča aktivacijo trombocitov ter po drugi strani zavira fibrinolizo s povišanim nivojem inhibitorja aktivacije plazminogena. Vse to vodi v prokoagulabilno stanje in poveča verjetnost za nastanek strdkov na aterosklerotičnih plakih (71).

5.7 KRONIČNI STRES IN HIPERKORTICIZEM

Kronični stres pri posameznikih z genetsko predispozicijo vodi do porasta visceralnega maščevja, kar nastane kot posledica kroničnega hiperkortizolizma, nizkega nivoja rastnega hormona in hipogonadizma (72). Glukokortikoidi povišajo aktivnost encima odgovornega za sintezo maščobnih kislin in povišajo izločanje lipoproteinov (73), pospešujejo glukoneogenezo (74) ter diferenciacijo preadipocitov v adipocite (75). Ugotovljena je bila dobra povezava med nivojem plazemskega kortizola, metaboliti kortizola v urinu in izraženostjo metaboličnega sindroma (76). Očistek kortizola namreč pomembno sovпада s CT opredeljeno količino visceralnega maščevja (77).

5.8 HIPERURIKEMIJA

Ugotovljeno je, da visok nivo urata povzroča okvaro in disfunkcijo endotelija, znižuje biološko razpoložljivost endotelijskega dušikovega oksida (eNO) in preko interakcije z drugimi toksini zviša nivo prostih radikalov, kar povzroča pospešeno aterosklerozo (78). Visok nivo serumskega urata so ugotovili pri 25% bolnikov z nezdravljeno arterijsko hipertenzijo, 50% hipertenzivnih bolnikov, ki so jemali diuretično terapijo in več kot 75% bolnikov z maligno hipertenzijo (79). Prav tako je hiperurikemija povezana z debelostjo (80), s hipertrigliceridemijo in visokim nivojem prostih maščobnih kislin (81). Inhibitorji ksantinske oksidaze (alopurinol in oksipurinol) prispevajo k normalizaciji tvorbe eNO tako pri srčnem popuščanju kot pri sladkorni bolezni tipa 2 (82-84). Vedno več študij kaže, da ima s fruktozo povzročena hiperurikemija pomembno oz. ključno vlogo pri razvoju metaboličnega sindroma (85).

6 KLINIČNI POMEN

Zaradi mikrovaskularnih zapletov (diabetična retinopatija, nefropatija in nevropatija), makrovaskularnih zapletov (periferna arterijska okluzivna bolezen, možganska kap in ishemična srčna bolezen) ter dolgotrajnega zdravljenja sladkorna bolezen predstavlja pomembno breme za zdravstveni sistem. Ocenjujejo, da bo prevalenca sladkorne bolezni po svetu do leta 2030 narasla na 4,4%, skupno število bolnikov s sladkorno boleznijo pa bo do tega leta naraslo na 366 milijonov. Število bolnikov s sladkorno boleznijo se bo v prihodnosti zviševalo, tudi če prevalenca debelosti ostane stalna (86), kar bo posledica urbanizacije in staranja prebivalstva. Zato je izjemno pomembno, da poskušamo metabolični sindrom, s tem pa tudi epidemijo sladkorne bolezni in debelosti, preprečiti. Metabolični sindrom namreč že sam po sebi pomeni do petkrat večje tveganje za pojav sladkorne bolezni, tudi če ne upoštevamo motene tolerance za glukozo, motene bazalne glikemije in insulinske rezistence (87, 88). Ob prisotnosti insulinske rezistence ter metaboličnega sindroma pa se tveganje za sladkorno bolezen in aterosklerotične srčno-žilne bolezni še poveča (88, 89). Posamezniki z moteno toleranco za glukozo ali moteno bazalno glikemijo imajo tako petkrat do sedemkrat večje tveganje za pojav sladkorne bolezni v primerjavi s tistimi z normalno koncentracijo serumske glukoze (87).



Prisotnost metaboličnega sindroma je značilno povezana tudi z zmanjšanim ledvičnim delovanjem ($\text{oGF} < 60 \text{ ml/min}$) ter s proteinurijo (90). Povezava sicer še ne napoveduje vzročnosti, vendar prisotnost arterijske hipertenzije ter sladkorne bolezni v sklopu metaboličnega sindroma že sami po sebi okvarjata ledvično delovanje, zato s preprečevanjem metaboličnega sindroma verjetno lahko preprečimo tudi določen odstotek kronične ledvične bolezni (90).

Ne glede na definicijo metaboličnega sindroma ta diagnoza dobro napoveduje tudi srčno-žilne bolezni (91), ki so tudi v Sloveniji najpogostejši vzrok umrljivosti (3). Pregledne raziskave ocenjujejo, da se tveganje za aterosklerotične srčno-žilne bolezni in možgansko kap pri pacientih z metaboličnim sindromom poveča vsaj za dvakrat, značilno pa se poviša tudi smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni (92) ter smrtnost zaradi vseh vzrokov (1, 93). Insulinska rezistenca naj bi bila značilno povezana s srčno-žilnimi boleznimi (94), vendar imajo tudi bolniki brez sladkorne bolezni visoko tveganje za srčno-žilne dogodke (93). Tveganje za te bolezni narašča z naraščanjem starosti neodvisno od diagnoze metaboličnega sindroma, zato so v skupini pacientov z metaboličnim sindromom značilno bolj ogroženi bolniki v srednjem in poznem življenjskem obdobju (moški po 45. letu ter ženske po 55. letu) (95). Posamezniki z metaboličnim sindromom imajo tudi visoko pojavnost subkliničnih oblik srčno-žilnih bolezni (npr. hipertrofija levega srčnega prekata, sistolična disfunkcija levega prekata, zadebeljena intima karotidnih arterij ter stenoza karotidnih arterij, periferna arterijska bolezen z znižanim gleženjskim indeksom brez simptomov, mikroalbuminurija), ki najverjetneje prispevajo k višji incidenci manifestnih srčno-žilnih dogodkov (96).

V zadnjem času se pojavljajo tudi dokazi, da je metabolični sindrom pomemben etiološki dejavnik pri razvoju določenih vrst rakavih bolezni ter da prispeva k večji smrtnosti zaradi raka (97), vendar to področje še terja dodatne raziskave. Različni avtorji so mnenja, da bi definicije metaboličnega sindroma morali razširiti in vključiti tudi netradicionalne dejavnike tveganja kot sta npr. sindrom policističnih jajčnikov (ta je pri ženskah že v reproduktivnem obdobju povezan z insulinsko rezistenco, debelostjo ter povečano ogroženostjo za srčno-žilne bolezni) (98) in nealkoholna zamaščenost jeter (99). Ti dejavniki tveganja še niso splošno sprejeti in so zaenkrat vključeni le v definicijo AACE (9), ne pa tudi v ostale definicije.

7 ZAKLJUČEK

Metabolični sindrom je pomemben presnovni pojav, ki je v zadnjem času deloma na račun naraščanja prevalence debelosti čedalje bolj razširjen. Definicije se med seboj sicer razlikujejo v nekaterih podrobnostih, vendar pa vse dobro napovedujejo povečano tveganje za aterosklerotične srčno-žilne bolezni ter sladkorno bolezen tipa 2. V Sloveniji je najbolj uporabljena definicija International Diabetes Federation, ki je klinično uporabna, saj temelji na kliničnem pregledu ter nekaj laboratorijskih parametrih, ki so splošno dostopni. Ker srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen tipa 2 in nekatere druge kronične nenalezljive bolezni, ki so povezane z metaboličnim sindromom (kronična ledvična bolezen, rakave bolezni), v razvitih državah predstavljajo pomembne javnozdravstvene probleme, znatno finančno breme za zdravstveni sistem, nenazadnje pa tudi znižujejo kvaliteto življenja posameznika, je metabolični sindrom potrebno poskušati preprečiti oziroma ga zdraviti, ko se pojavi, ter preprečevati zaplete. Že od prve ugotovitve, da se posamezne bolezni, ki predstavljajo dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni in za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 pogosto pojavljajo skupaj, se skuša opredeliti patofiziološke mehanizme, ki bi pojasnili njihovo sopojavljanje in skupni vzrok. V zadnjih dveh desetletjih se je razširilo razumevanje vloge adipocitov in proteinov, ki se sintetizirajo v maščobnem tkivu. Prav tako se je poglobilo naše razumevanje celičnih in molekularnih mehanizmov, ki imajo pomembno vlogo pri občutljivosti tkiv na insulin in pri homeostazi glukoze. V prihodnje si želimo, da bi poznavanje patofizioloških mehanizmov uspeli uporabiti pri zniževanju pogostosti metaboličnega sindroma in z njim povezanih zapletov.

8 LITERATURA

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120 (16): 1640-5.

2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112 (17): 2735-52.
3. Statistični urad Republike Slovenije. Statistični letopis Republike Slovenije 2012, Prebivalstvo, Umrli po vzroku smrti, spolu in starosti (MKB poglavja I-XIX). http://www.stat.si/letopis/2012/04_12/04-13-12.htm. Dostop: 01.06.2014.
4. Hanefeld M, Schaper F, Ceriello A. Geschichte und Definition(en) des metabolischen Syndroms. *Internist* 2007; 48: 117-25.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
6. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
7. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-3.
8. Cleeman JI. 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.
9. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-52.
10. Ravnik Oblak M. Diagnoza sladkorne bolezni, prediabetesa in metaboličnega sindroma. In: Medvešček M, Mrevlje F. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah. Diabetološko združenje Slovenije 2011; 1-4.
11. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf. Dostop: 01.06.2014.
12. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in Normal-Weight Americans. *Diabetes Care* 2004; 27: 2222-8.
13. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, St-Pierre DH, Tremblay-Lebeau A, Poehlman ET. Metabolic and Behavioral Characteristics of Metabolically Obese but Normal-Weight Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5013-20.
14. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes* 2011; 35: 971-81.
15. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, Raso FU et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2014. <http://cpr.sagepub.com/content/early/2014/03/19/2047487314525529.abstract>. Dostop: 01.06.2014.
16. Ivezić-Lalić D, Bergman Marković B, Kranjčević K, Kern J, Vrdoljak D, Vučak J. Diversity of metabolic syndrome criteria in association with cardiovascular diseases – a family medicine-based investigation. *Med Sci Monit* 2013; 19: 571-8.
17. Rifel J, Švab I. Prevalence of abdominal obesity in Slovene primary health care attendeeds – the IDEA study. *Zdrav Var* 2009; 48: 18-25.
18. Hlastan Ribič C, Djomba JK, Zaletel-Kragelj L, Maučec Zakotnik J, Fras J. Tvegana vedenja, povezana z zdravjem in nekatera zdravstvena stanja pri odraslih prebivalcih Slovenije. Rezultati raziskave Dejavniki tveganja za nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenije 2008 (Z zdravjem povezan vedenjski slog). Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana 2010.
19. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 473-81.
20. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21(6): 697-738.
21. Baratta M. Leptin—from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit* 2002; 8(12): 282-92.
22. Kolarzinski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(11): 4162-5.
23. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
24. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409 (6818): 307-12.
25. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (5): 1930-5.
26. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3815-9.
27. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (12): 4167-70.
28. Mauver J, Chaurasia B, Plum L, Quast T, Hampel B, Blüher M, Kolanus W, Kahn CR, Brüning JC. Myeloid cell-restricted insulin receptor deficiency protects against obesity-induced inflammation and systemic insulin resistance. *PLoS Genet* 2010; 6 (5): e1000938.
29. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11 (2): 98-107. doi: 10.1038/nri2925.
30. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144(6): 2195-200.
31. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468): 1415-28.
32. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92(3): 347-55.
33. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-54.
34. Pérusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Snyder EE, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005; 13(3): 381-490.
35. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341(12): 879-84.
36. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lehoucq Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in

- the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392 (6674): 398-401.
37. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, Tecott LH, Reichardt LF. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 2003; 6 (7): 736-42.
 38. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348 (12):1085-95.
 39. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32 (9): 2052-9.
 40. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005; 307 (5712):1098-101.
 41. Zorzano A, Sevilla L, Tomás E, Camps M, Gumà A, Palacín M. Trafficking pathway of GLUT4 glucose transporters in muscle (review). *Int J Mol Med* 1998; 2(3): 263-71.
 42. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414 (6865):799-806.
 43. Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, Brigiani GS, Formoso G, Quon MJ, Montagnani M. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(2): H813-22.
 44. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2011; 95 (5) :875-92.
 45. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: S157-63.
 46. McCall RH, Wiesenthal SR, Shi ZQ, Polonsky K, Giacca A. Insulin acutely suppresses glucose production by both peripheral and hepatic effects in normal dogs. *Am J Physiol* 1998; 274: E346-56.
 47. Newgard CB, Brady MJ, O'Doherty RM, Saltiel AR. Organizing glucose disposal: emerging roles of the glycogen targeting subunits of protein phosphatase-1. *Diabetes* 2000; 49 (12): 1967-77.
 48. Yeagley D, Guo S, Unterman T, Quinn PG. Gene- and activation-specific mechanisms for insulin inhibition of basal and glucocorticoid-induced insulin-like growth factor binding protein-1 and phosphoenolpyruvate carboxykinase transcription. Roles of forkhead and insulin response sequences. *J Biol Chem* 2001; 276 (36): 33705-10.
 49. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, Previs SF, Shulman GI, Magnuson MA, Kahn CR. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000; 6 (1): 87-97.
 50. Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J Clin Invest* 1981; 68 (1): 314-8.
 51. Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, Bergman RN. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *J Clin Invest* 1996; 98 (3): 741-9.
 52. Mittelman SD, Fu YY, Rebrin K, Steil G, Bergman RN. Indirect effect of insulin to suppress endogenous glucose production is dominant, even with hyperglucagonemia. *J Clin Invest* 1997; 100 (12): 3121-30.
 53. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest* 1992; 90 (4): 1323-7.
 54. Cassaglia PA, Hermes SM, Aicher SA, Brooks VL. Insulin acts in the arcuate nucleus to increase lumbar sympathetic nerve activity and baroreflex function in rats. *J Physiol* 2011; 589: 1643-62.
 55. Lambert GW, Straznicky NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome—causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2010; 126 (2): 159-72.
 56. Fain JN, García-Sáinz JA. Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *J Lipid Res* 1983; 24 (8): 945-66.
 57. Lönnqvist F, Krief S, Strosberg AD, Nyberg S, Emorine LJ, Arner P. Evidence for a functional beta 3-adrenoceptor in man. *Br J Pharmacol* 1993; 110 (3): 929-36.
 58. Bouchard C, Després JP, Mauriège P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993; 14 (1): 72-93.
 59. Clark MG, Wallis MG, Barrett EJ, Vincent MA, Richards SM, Clerk LH, Rattigan S. Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284 (2): E241-58.
 60. Vincent MA, Clerk LH, Lindner JR, Klibanov AL, Clark MG, Rattigan S, Barrett EJ. Microvascular recruitment is an early insulin effect that regulates skeletal muscle glucose uptake in vivo. *Diabetes* 2004; 53 (6): 1418-23.
 61. Barrett EJ, Wang H, Upchurch CT, Liu Z. Insulin regulates its own delivery to skeletal muscle by feed-forward actions on the vasculature. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301 (2): E252-63.
 62. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell* 2000; 6 (1): 77-86.
 63. Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, Haas JT, Alemán JO, Suzuki R, Scapa EF, Agarwal C, Carey MC, Stephanopoulos G, Cohen DE, King GL, Ginsberg HN, Kahn CR. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7 (2): 125-34.
 64. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care* 1996; 19 (4): 390-3.
 65. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005; 36 (3): 232-40.
 66. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (3): 513-20.
 67. Malhotra A, Kang BP, Cheung S, Opawumi D, Meggs LG. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes* 2001; 50 (8): 1918-26.
 68. Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest* 1994; 93 (6): 2365-71.
 69. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (1): 1-6.
 70. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M, Nutini M, Sensi S, Patrono C. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002; 288 (16): 2008-14.

71. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96 (9): 939-49.
72. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 259-84.
73. Wang CN, McLeod RS, Yao Z, Brindley DN. Effects of dexamethasone on the synthesis, degradation, and secretion of apolipoprotein B in cultured rat hepatocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 (9): 1481-91.
74. Argaud D, Zhang Q, Pan W, Maitra S, Pilgis SJ, Lange AJ. Regulation of rat liver glucose-6-phosphatase gene expression in different nutritional and hormonal states: gene structure and 5'-flanking sequence. *Diabetes* 1996; 45 (11): 1563-71.
75. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, Gaillard D, Ailhaud G, Negrel R, Pfeiffer EF. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *J Clin Invest* 1989; 84 (5): 1663-70.
76. Andrew R, Gale CR, Walker BR, Seckl JR, Martyn CN. Glucocorticoid metabolism and the Metabolic Syndrome: associations in an elderly cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110 (6): 284-90.
77. Lottenberg SA, Giannella-Neto D, Derendorf H, Rocha M, Bosco A, Carvalho SV, Moretti AE, et al. Effect of fat distribution on the pharmacokinetics of cortisol in obesity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36 (9): 501-5.
78. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41 (6): 1183-90.
79. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966; 275 (9): 457-64.
80. Ogura T, Matsuura K, Matsumoto Y, Mimura Y, Kishida M, Otsuka F, Tobe K. Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents, 1991 through 2002. *Metabolism* 2004; 53 (4): 448-53.
81. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, Burnier M. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004; 4: 9.
82. Oxipurinol: alloxanthine, Oxypurin, oxypurinol. *Drugs R D* 2004; 5 (3): 171-5.
83. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106 (2): 221-6.
84. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000; 35 (3): 746-51.
85. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1 (2): 80-6.
86. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
87. Grundy SM. Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 635-43.
88. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Wilson PWF. Impact of Insulin Resistance on Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in People with Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 1219-25.
89. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic Syndrome and Incident Diabetes. Current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008; 31: 1898-904.
90. Thomas G, Seghal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic Syndrome and Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2364-73.
91. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. A systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
92. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-89.
93. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-32.
94. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Disease. A Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2112-9.
95. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 8-13.
96. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, Polak JF et al. Prevalence and Prognostic Impact of Subclinical Cardiovascular Disease in Individuals With the Metabolic Syndrome and Diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 1718-1726.
97. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic Syndrome and Risk of Cancer. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2012; 35: 2402-11.
98. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, et al. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2038-49.
99. Tarantino G, Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J Gastroenterol* 2013; 19 (22): 3375-84.