

**METABOLIČKA INZULINSKA  
REZISTENCIJA**

**METABOLIC INSULIN  
RESISTANCE**

# Definicija i epidemiologija metaboličkog sindroma

## *Definition and Epidemiology of the Metabolic Syndrome*

**Izet Aganović, Robert Likić, Tina Dušek**

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Metabolički sindrom čest je metabolički poremećaj povezan s povećanom prevalencijom debljine. Definiran je na različite načine, no predviđa se da će u bliskoj budućnosti biti postignut konsenzus o zajedničkoj definiciji na razini cijelog svijeta. Čini se da se patofiziologija sindroma zasniva na inzulinskoj rezistenciji i povećanom unosu masnih kiselina. Pretpostavlja se da proinflamatorno stanje također ima određenu ulogu. Povećani rizik od nastanka kardiovaskularne i šećerne bolesti tipa 2 zahtijeva kontrolu i terapijsku intervenciju kod rizičnih osoba. Osnova pristupa ovom poremećaju je redukcija tjelesne težine uz povećanu tjelesnu aktivnost, no i terapija lijekovima može biti izbor u svrhu smanjenja rizika od nastanka šećerne i kardiovaskularne bolesti.

**Ključne riječi:** metabolički sindrom, inzulinska rezistencija, šećerna bolest, koronarna bolest, hipertenzija, inzulinska sekrecija, adiponektin, debljina

**Summary** The metabolic syndrome is a common metabolic disorder that results from the increasing prevalence of obesity. It can be defined in various ways, but in the near future a new definition will be applicable worldwide. Insulin resistance, together with the excessive amount of fatty acids, seems to play a major role in the pathophysiology of this disorder. A proinflammatory state probably contributes to the syndrome. The increased risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease demands therapeutic attention for those at high risk. The recommended strategy is weight reduction and increased physical activity; however, drug treatment should be considered for risk reduction in patients with diabetes and cardiovascular disease.

**Key words:** metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes mellitus, coronary disease, arterial hypertension, insulin secretion, adiponectin, obesity

Već se dugo zna da osobe s androidnim oblikom pretilosti imaju povećanu kardiovaskularnu ugroženost uz istodobnu hipertenziju, hiperglikemiju i dislipidemiju (1, 2). Pozornost na navedeni skup simptoma skrenuo je G. Reaven opisavši takozvani X-sindrom koji je po njemu karakteriziran inzulinskom rezistencijom s intolerancijom glukoze, hipertenzijom i dislipidemijom (3). Da bi se razlikovao ovaj prognostički vrlo ozbiljan skup simptoma od prognostički povoljnijeg tzv. kardiološkog sindroma X, stvoren je 1999. godine novi naziv metabolički sindrom X. Ovaj multipli poremećaj zahvaća 20-30% populacije u srednjoj i starijoj dobi (4). S obzirom na multiple patogenetske uzroke, pristup liječenju mora biti istodobno na nekoliko kolosijeka, upućen na svaki pojedini element sindroma.

U nedavnoj prošlosti (od 1956. do 1999. godine) bilo je dosta neslaganja oko naziva metaboličkog sindroma X (tablica 1), ali ima nešto u čemu se svi slažu, a to je da je

taj sindrom opterećen izrazito velikom kardiovaskularnom ugroženošću i uznapređovalom aterosklerozom (5).

Tablica 1. Različiti nazivi za metabolički sindrom

Metabolički sindrom
Sindrom inzulinske rezistencije
Diabesity
Sindrom X
Sindrom X plus
"Veliki 4"
"Smrtonosni kvartet"
Plurimetabolički sindrom
Metabolički trisindrom
Skup čimbenika rizika od kardiovaskularne bolesti

## Epidemiologija

Brojne studije uspoređivale su prevalenciju metaboličkog sindroma u pojedinim populacijama koristeći se različitim kriterijima, stoga je njihov glavni znanstveni doprinos upozoravanje na jasnu potrebu za jedinstvenom definicijom metaboličkog sindroma i kriterija za njegovo dijagnosticiranje na razini cijelog svijeta.

Unatoč razlikama u dizajnu studija i mjenim varijablama, može se vidjeti da postoji veća razlika u prevalenciji među spolovima, čak i u studijama u kojima su ispitivani ljudi istih dobnih skupina (slika 1).

Zanimljiva su istraživanja prevalencije metaboličkog sindroma među etničkim populacijama u SAD-u, koja su pokazala najmanju prevalenciju metaboličkog sindroma u negroidnih muškaraca, nešto veću u bijelaca, a najveću u Hispanoamerikanaca (6).

Vrlo je važno opažanje da je prevalencija metaboličkog sindroma usko vezana uz dob. Ovo se može dobro vidjeti u Iranu gdje je prevalencija manja od 10% za muškarce i žene u dobnj skupini od 20 do 29 godina, no potom raste na 38% za muškarce i 67% za žene u dobnj skupini od 60 do 69 godina (7). Slični podaci o prevalenciji ovog poremećaja zabilježeni su i u SAD-u i Francuskoj (6, 7).

S povećanom prevalencijom debljine u mlađim dobnim skupinama postalo je jasno da se šećerna bolest tipa 2 i metabolički sindrom mogu javljati i u djetinjstvu/mladosti. U istraživanju na Tajvanu koje je obuhvatilo 3 milijuna učenika utvrđeno je da su učenici sa šećernom bolesti tipa 2 uz prisutnost znakova metaboličkog sindroma imali i veće srednje vrijednosti BMI (body mass index), kolesterola i krvnog tlaka u usporedbi s kontrolama (8).

## Kliničke manifestacije metaboličkog sindroma

### Sindrom inzulinske rezistencije i

#### hiperinzulinemija

Glavni poremećaji u sindromu X su inzulinska rezistencija i kompenzatorna hiperinzulinemija, a ta kombinacija razlikuje sindrom X od tipa 2 šećerne bolesti. Na inzulinsku rezistenciju djeluju i genski čimbenici i način života (slika 2). Razlike u stupnju pretilosti i fizičke aktivnosti, dvije najvažnije varijable načina života koje moduliraju inzulinsku sekreciju imaju oko 50% utjecaja na varijacije djelovanja inzulina, dok preostalih 50% ima podlogu u genskom opterećenju. Treba naglasiti da su varijacije tjelesne težine i fizička aktivnost modulatori djelovanja inzulina, ali nisu primarni uzrok inzulinske rezistencije.

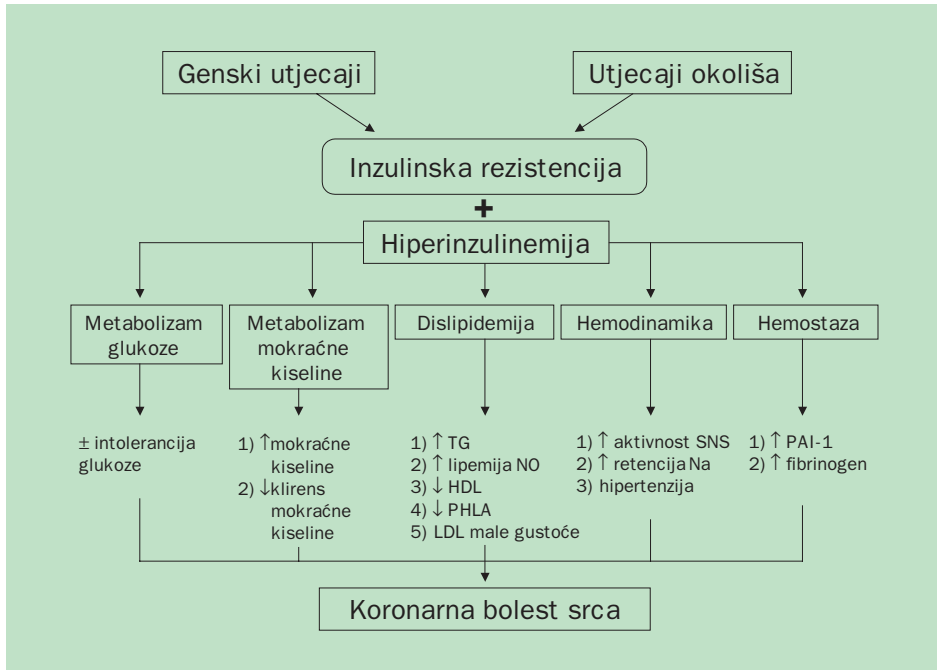
Čini se da je masno tkivo rezistentno na inzulinsku regulaciju kao i mišićno tkivo.

Premda je određivanje inzulina natašte radioimunološkom metodom koristan zamjenski biljeg (marker) za inzulinsku rezistenciju, njegova varijabilnost čini ga nedostatnom metodom za pojedinačnu upotrebu, dok hiperinzulinemijski euglikemički *clamp* nije prikladan za populacijske epidemiološke studije. Za te svrhe upotrebljava se tzv. HOMA (homeostasis model assessment) premda je on daleko od idealnoga, pa se još uvijek čeka senzitivna i specifična metoda za mjerenje inzulinske osjetljivosti i rezistencije (9).



Slika 1. Prevalencija metaboličkog sindroma (prema definiciji ATP III).

Prilagođeno iz Cameron i sur. <sup>(1)</sup>



Slika 2. Odnos inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije s abnormalnostima, koje čine metabolički sindrom X

Legenda:

HDL = high density lipoprotein (lipoprotein velike gustoće)

LDL = low density lipoprotein (lipoprotein male gustoće)

PAI-1 = inhibitor aktivatora plazminogena 1

PHLA = plazma nakon lipolitičke aktivnosti heparina

NO = nakon obroka

SNS = simpatički živčani sustav

TG = trigliceridi

## Debljina

Stanje koje sasvim sigurno pridonosi povećanju krvožilne ugroženosti jest pretilost ili debljina, a u nastanku pretilosti, kao i u nastanku sindroma inzulinske rezistencije, važnu ulogu imaju i neke endokrine abnormalnosti.

Bolesnici s centralnim tipom pretilosti imaju povišenu sekreciju kortizola, vjerojatno zbog povišene hipotalamičko-pituitarno-adrenalne aktivnosti. Povećani omjer struk/bokovi povezan je sa smanjenim stvaranjem seksualnih steroida kao što je testosteron u muškaraca i sa sniženom sekrecijom hormona rasta. Povišene vrijednosti kortizola i inzulina u kombinaciji s niskim vrijednostima hormona rasta mogu dovesti do povišenja lipida. Te hormonalne promjene izazivaju jače deponiranje visceralne nego supkutane masti. Stres aktivira hipotalamičko-pituitarno-adrenalnu os i izaziva promjene povezane s pretilošću. Stimulansi (alkohol, pušenje) također povećavaju aktivnost te osi (10).

## Poremećena tolerancija glukoze

### Šećerna bolest tipa 2

Mnogi inzulinske rezistentni pojedinci održavaju normalni metabolizam glukoze zahvaljujući povećanom lučenju inzulina. Što je veći stupanj inzulinske rezistencije, to je viša razina glukoze u krvi budući da kompenzatorna hiperinzulinemija ne može dugo održavati normalni metabolizam glukoze. Kako se inzulinska sekrecija

smanjuje, dolazi do rasta slobodnih masnih kiselina (FFA - free fat acid) u plazmi (11). U pojedinaca s inzulinskom rezistencijom hiperglikemija se javlja kada razina serumskog inzulina nije dovoljno visoka da spriječi značajni rast slobodnih masnih kiselina (12). Inzulinska rezistencija, razina inzulina koja s vremenom postaje niža te povišene slobodne masne kiseline označavaju tip 2 šećerne bolesti. Sindrom X i tip 2 šećerne bolesti imaju inzulinsku rezistenciju, ali su metabolički različiti. Oznaku metaboličkog X-sindroma treba zadržati za pojedince koji imaju dovoljnu sekreciju inzulina kako bi ostali normoglikemični.

## Dislipidemija

Za sindrom X nije karakteristična samo jedna abnormalnost lipida, nego se govori o dislipidemiji kojom se ponajprije podrazumijeva hipertrigliceridemija, ali i snižene vrijednosti HDL-kolesterola (13). Postoji i veća količina lipoproteina niske gustoće tzv. suptipa B koji je karakteriziran većim brojem čestica malih gustih LDL-a (small dense LDL) (14). Uz povišenje čestica malih gustih LDL dolazi i do povišenja inzulina koji stimulira stvaranje krvožilnog plaka, povećava proliferaciju mišića i veziva, povišuje aktivnost LDL-receptora, povišuje sintezu kolesterola i lipida te povišuje vrijednosti čimbenika rasta, što sve djeluje kao favorizirajući faktor za prerani i ubrzani razvoj ateroskleroze. Ti mali gusti lipoproteini djeluju zajednički s nekim od čimbenika fibrinolitičkog sustava u povezanosti koagulacijskih i metaboličkih poremećaja pri nastanku koronarne bolesti srca (15).

## Hipertenzija (blaga, umjerena, teška)

Hipertenzija je jedna od najvažnijih karika u sindromu inzulinske rezistencije (16). Ona može biti povezana i preko posljedica inzulinske rezistencije, budući da postoji odnos između razine inzulina u serumu i hipertenzije.

Inzulin utječe na brojne procese u regulaciji krvnog tlaka: transport kationa, apsorpciju natrija u bubregu, kao i na aktivnost simpatičkoga živčanog sustava. Povišene vrijednosti inzulina u serumu pojačavaju apsorpciju natrija u bubrežima i stimuliraju simpatički živčani sustav uz skeletne mišiće i druge organe. Postoje četiri mehanizma kako hiperinzulinemija inducira hipertenziju.

1. inzulin može smanjiti izlučivanje natrija mokraćom te povećati retenciju natrija i povisiti tlak (17)
2. za inzulin je dokazano da stimulira simpatički živčani sustav, povisuje vrijednosti noradrenalina, krvnog tlaka i ubrzava puls, a u dodatku na neposredni učinak na puls i krvni tlak, stimulacija simpatičkog sustava može dovesti i do povećanja inzulinske rezistencije i dalje hiperinzulinemije s pomoću antagonističkog djelovanja adrenalina na inzulin (18)
3. djelujući na intracelularni sastav elektrolita, inzulin povisuje krvni tlak budući da inzulin stimulira izmjenu natrija za vodik u različitim staničnim tipovima, što je opet vezano uz izmjenu kalcija i stanični rast. Povišenje koncentracije natrija i kalcija pojačava osjetljivost vaskularnih glatkih mišića na presorne učinke noradrenalina, angiotenzina i opterećenja solju, što sve dovodi do hipertenzije (19)
4. inzulin je moćan faktor rasta i može pridonijeti razvoju hipertenzije uzrokujući vaskularnu hipertrofiju i popratno suženje promjera lumena krvnih žila koje sudjeluju u regulaciji krvnog tlaka (20).

## Poremećaji koagulacije u metaboličkom sindromu

Fibrinoliza je enzimatski sistem koji može otopiti ugruške. Proenzim plazminogen može se konvertirati u aktivni plazmin koji će razgraditi fibrin s pomoću nekoliko tipova aktivatora: prourokinaze, urokinaze i tkivnog aktivatora plazminogena (t-Pa). Inhibicija sistema može nastati na razini aktivatora, a glavni inhibitor aktivatora je inhibitor aktivatora plazminogena I (PAI-I). PAI-I inhibira i t-Pa i urokinazu. Endotelne stanice i hepatociti u kulturi stvaraju PAI-I koji ima patogenetsko značenje u mnogim krvožilnim bolestima. Fizička aktivnost poboljšava fibrinolitičku aktivnost, a to je poboljšanje vezano uz smanjenje vrijednosti PAI-I. Povišene vrijednosti PAI-I nalaze se često u akutnom infarktu miokarda, kao i u osoba s hipertenzijom i hipertrigliceridemijom. Mnoge studije pokazale su zavisnost inzulinske rezistencije i razine fibrinogena, PAI-I te nekih drugih faktora zgrušavanja, ali ta zavisnost nije bila uvijek značajna (21).

## Adiponektin

Adiponektin je antiinflamatorni citokin koji nastaje samo u adipocitima. Njegova dva osnovna djelovanja su pojačana inzulinska osjetljivost i blokiranje nekoliko ključnih koraka u procesu upale (22). U jetri on sprečava ekspresiju jetrenih enzima glukoneogeneze te snižava razinu endogene produkcije glukoze (23). U mišićima pojačava prijenos glukoze te potiče oksidaciju masnih kiselina. Oba ova učinka djelomično su posljedica aktivacije AMP kinaze. Nije do kraja rasvijetljen odnos manjka ovog citokina s viškom proinflammatornih citokina pri nastajanju metaboličkog sindroma. Postoji i mogućnost povezanosti niske koncentracije adiponektina s infarktomiokarda te progresijom supkliničke koronarne bolesti (24).

## Definiranje metaboličkog sindroma

Kako je trenutačno nekoliko definicija/kriterija metaboličkog sindroma (tablica 2. i 3.) u upotrebi [definicija WHO-a; definicija National Cholesterol Education Program's: Adult Treatment Panel III (NCEP: ATP III) te definicija European Group for the Study of Insulin Resistance] teško je uspoređivati prevalenciju i posljedice ovog sindroma među pojedinim zemljama.

Skupina stručnjaka pokušala je u svibnju 2004. godine, u sklopu International Diabetes Federation (IDF), donijeti zajedničku definiciju metaboličkog sindroma i utvrditi u kojem smjeru trebaju ići buduća istraživanja ovog poremećaja. Slična su nastojanja u tijeku i u sklopu National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) i American Heart Association (AHA). Valja očekivati da će zajednički rad svih tih institucija uskoro uroditi zajedničkom definicijom metaboličkog sindroma koja bi ušla u kliničku praksu u cijelome svijetu.

Tablica 2. Definicija metaboličkog sindroma; NCEP: ATP III

Dijagnoza se postavlja na temelju prisutnosti  $\geq 3$  čimbenika rizika

Čimbenik rizika	Vrijednost
Trbušni tip debljine (opseg struka)	
muškarac	> 102 cm
žena	> 88 cm
TRIGLICERIDI	$\geq 150$ mg/dL
HDL-KOLESTEROL	
muškarac	< 1,0 mmol/L
žena	< 1,3 mmol/L
Krvni tlak	$\geq 130/85$ mmHg
Glukoza na tašte	$\geq 6,1$ mmol/L

(Prema: Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001;285:2486-97.)  
NCEP: ATP III = National Cholesterol Education Program's: Adult Treatment Panel

Tablica 3. Definicija metaboličkog sindroma Svjetske zdravstvene organizacije iz 1999. godine temeljena na kliničkim kriterijima

Inzulinska rezistencija (tip 2 dijabetesa, IFG, IGT)
plus bilo koja dva dodatna navedena kriterija:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• povišeni krvni tlak: <math>\geq 140/90</math> ili antihipertenziv u terapiji</li> <li>• koncentracija triglicerida u plazmi: <math>\geq 150</math> mg/dL (<math>\geq 1,7</math> mmol/L)</li> <li>• koncentracija HDL-a: <math>&lt;0,9</math> mmol/L (muškarci); <math>&lt;1,0</math> mmol/L (žene)</li> <li>• BMI <math>&gt;30</math> i/ili omjer S/B: <math>&gt;0,9</math> (muškarci), <math>&gt;0,85</math> (žene)</li> <li>• koncentracija albumina u urinu <math>&gt;20</math> <math>\mu\text{g}/\text{min}</math>; omjer albumin/kreatinin <math>&gt;30</math> mg/g</li> </ul>

Legenda:

IFG = oštećenje tolerancije glukoze natašte

IGT = oštećenje tolerancije glukoze

BMI = body mass index

omjer S/B = omjer struk / bokovi

## Terapija metaboličkog sindroma

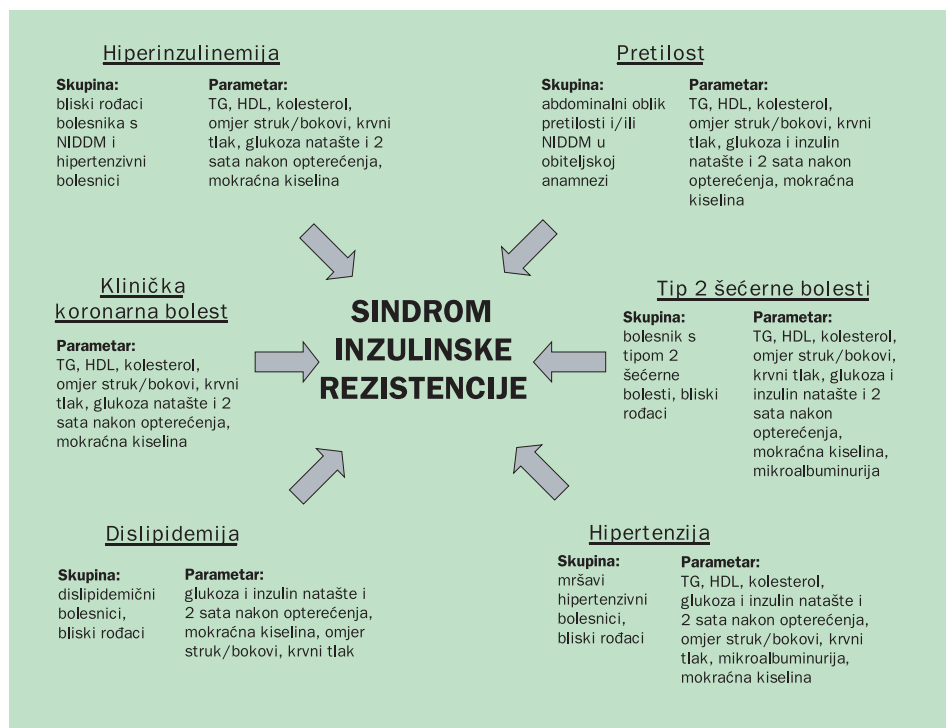
Prisutnost metaboličkog sindroma povezana je s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti i šećerne

bolesti tipa 2 (slika 3) (25, 26). Neki su ljudi izloženi visokom ili umjereno visokom riziku od razvoja velikoga kardiovaskularnog incidenta unutar  $\leq 10$  godina, drugi imaju niži kratkoročni rizik, no zato imaju visok dugoročni rizik (27). U ovoj drugoj grupi terapija prvog izbora je mijenjanje načina života, no ako je desetogodišnji rizik visok, može biti potrebna i terapija lijekovima kako bi se smanjio kardiovaskularni rizik. Bitno je učiniti predikciju desetogodišnjeg rizika od kardiovaskularnih bolesti u svih osoba s prisutnim metaboličkim sindromom (12).

Potrebno je liječiti svaku od komponenti metaboličkog X-sindroma upotrebljavajući suvremene optimalne metode ili lijekove. Redukcija tjelesne težine u pretilih dijabetičnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti poboljšava toleranciju glukoze, snižava krvni tlak, kolesterol i trigliceride, a povećava HDL-kolesterol (28). Umjeren gubitak tjelesne težine (oko 5%) ima pozitivan učinak na faktore krvožilne ugroženosti.

Iznimno je važno započeti s modifikacijom dosadašnjeg načina života uz razumnu fizičku aktivnost. Optimalno je 3 puta na tjedan između 30 do 45 minuta kontinuirane fizičke aktivnosti (29). Treba se baviti trčanjem, plivanjem, hodanjem, skijanjem ili vožnjom bicikla.

Glitazoni ili tiazolidindioni također su aktivni u smanjenju inzulinske rezistencije i posredno poboljšavaju sve metaboličke procese (30).



Slika 3. Sindrom inzulinske rezistencije s kliničkim manifestacijama i biokemijskim parametrima



## Literatura

1. CAMERON AJ, SHAW JE, ZIMMET PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351-75
2. KYLIN E. Studien. Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrome. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923; 44: 105-127
3. AGANOVIĆ I, ČABRIJAN T. Metabolički sindrom. U: Vrhovac B, (ur.) *Interna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada 2003.
4. ZIMMET P, ALBERTI KG, SHAW J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-7.
5. REAVEN GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well do the emperor's clothes fit?. *Diabetes Care* 2004; 27: 1011-2.
6. FORD ES, GILES WH, DIETZ WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
7. AZIZI F, SALEHI P, ETEMADI A, ZAHEDI-ASL S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61: 29-37.
8. WEI JN, SUNG FC, LIN CC, LIN RS, CHIANG CC, CHUANG LM. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 2003; 290: 1345-50.
9. MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF, TURNER RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
10. ČABRIJAN T, ČABRIJAN Ž. Sindrom X-polimetabolički sindrom-sindrom inzulinske rezistencije. *Lipidi*. Glasilo odbora za lipide 1998; 8: 3-14.
11. LEE Y, HIROSE H, OHNEDA M, JOHNSON JH, MCGARRRY JD, UNGER RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10878-82.
12. ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-8.
13. MURAKAMI T, MICHELIGNOLI S, LONGHI R i sur. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1819-28.
14. LEWIS GF, UFFELMAN KD, SZETO LW, WELLER B, STEINER G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995; 95: 158-66.
15. KRAUSS RM. Dense low density lipoproteins and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 53B-57B.
16. FERRANNINI E, BUZZIGOLI G, BONADONNA R i sur. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 17: 350-7.
17. DEFRONZO RA, COOKE CR, ANDRES R, FALOONA GR, DAVIS PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845-55.
18. ANDERSON EA, HOFFMAN RP, BALON TW, SINKEY CA, MARK AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-52.
19. TOOKE JE, HANNEBANDT MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000; 247: 425-31.
20. HANLEY AJ, KARTER AJ, FESTA A i sur. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 2642-7.
21. GRUNDY SM, HANSEN B, SMITH SC, CLEEMAN JI, KAHN RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551-6.
22. NAWROCKI AR, SCHERER PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 281-9.
23. COMBS TP, BERG AH, OBICI S, SCHERER PE, ROSETTI L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108: 1875-81.
24. MAAHS DM, OGDEN LG, KINNEY GL i sur. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005; 111: 747-53.
25. SEUFERT J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004; 53: S152-S158.
26. HUNT KJ, RESENDEZ RG, WILLIAMS K, HAFFNER SM, STERN MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251-7.
27. WILSON PW. Estimating cardiovascular disease risk and the metabolic syndrome: a Framingham view. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 467-81.
28. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6: 51S-209S.
29. THOMPSON PD, BUCHNER D, PINA IL i sur. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107: 3109-16.
30. FONSECA V. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2003; 115: 42S-48S.