

Prof. dr Božo Trbojević\*

## DA LI JE METABOLIČKI SINDROM NAJVEĆA OPASNOST ZA LJUDSKO ZDRAVLJE U 21. VEKU?

**Sažetak:** Metabolički sindrom je kompleks međupovezanih faktora rizika za kardiovaskularnu bolest (CVD) i dijabetes. Ovi faktori su disglukemija, povišen krvni pritisak, porast triglicerida u krvi, nizak nivo lipoproteina velike gustine i gojaznost (posebno centralna gojaznost). Povezanost i grupisanje ovih činilaca poznata je već decenijama. U novije vreme interes se fokusira prema insulinskoj rezistenciji kao povezujućem činiocu, iako patogeneza metaboličkog sindroma ostaje nepoznata kao i uspostavljanje dijagnostičkih kriterijuma. Sa ovim faktorima rizika jasno je pokazano da je sindrom čest i da pokazuje rastuću prevalencu svuda u svetu što se povezuje sa porastom gojaznosti i smanjenom fizičkom aktivnošću. Zbog toga je metabolički sindrom sada problem kako preventivne zdravstvene zaštite tako i klinički problem. U preventivnoj zdravstvenoj zaštiti treba pokloniti više pažnje promeni načina života da bi se smanjila gojaznost i povećala fizička aktivnost. Na kliničkom nivou očekuje se da se identifikuju osobe sa metaboličkim sindromom i da se njihovi mnogostruki faktori rizika, među kojima i faktori načina života, smanje.

**Ključne reči:** metabolički sindrom, Diabetes mellitus, kardiovaskularna bolest, hiperglikemija, hipertenzija, abdominalna gojaznost, hipertrigliceridemija

Poslednjih nekoliko godina izraz „metabolički sindrom” je postao jedan od najčešće korišćenih u prostoru medicinskih nauka. On opisuje skup promena u jednoj osobi koje predstavljaju značajne faktore rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti, kao što su poremećaj metabolizma glikoze (uključujući i dijabetes tip 2), dislipidemija, centralna gojaznost i primarna hipertenzija [1,2]. Koegzistencija ovih poremećaja je mnogo češća nego što bi se očekivalo slučajno [3], i njihova udružena pojava

---

\* Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Dr Subotića 13, 11000 Beograd, email: btrbojevic.eunet.rs

predstavlja mnogo veću opasnost za razvoj kardiovaskularne bolesti nego što je zbir njihovih pojedinačnih uticaja [4,5], što nije od svih prihvaćeno [43]. Pored toga, postoji i nekoliko dokaza zajedničke patofiziološke osnove sindroma u čijem centru je rezistencija na delovanje insulina [6].

Uprkos značajnim istraživanjima u ovom polju tokom 1990-tih godina prošlog veka nije postojala internacionalna i široko prihvaćena definicija koja bi precizno određivala komponente sindroma. Zbog toga postoji i više naziva koji su korišćeni za oznaku ovog skupa, kao što su „metabolički sindrom” [7], „sindrom X” [8] ili „sindrom insulinske rezistencije” [9]. Izraz „metabolički sindrom” u poslednje vreme se najčešće koristi, dok se ostali nazivi kao „sindrom insulinske rezistencije” ređe koriste i to kao sinonimi.

Suprotno uobičajenom verovanju da je prvi opis skupa koji danas zovemo „metabolički sindrom” opis „sindroma X” koji je dao G. M. Reaven 1988. [8], zapažanje udruženosti komponenti metaboličkog sindroma staro je više od 80 godina i vraća nas do vremena kada su Banting i Best otkrili insulin. Karl Hitzenberger i Martin Richter-Quittner, su u vreme Prvog svetskog rata opisali međuzavisnost metaboličke i vaskularne hipertenzije [10,11], kao i odnose između hipertenzije i dijabetesa. Ubrzo posle njih, skoro u isto vreme ali potpuno nezavisno, Švedanin Eskil Kylin i Španac Gregorio Maranon objavljuju u istom časopisu, *Zentralblatt fur Innere Medizin*, dva rada pod skoro istim nazivom „Hypertonie and Zuckerkrankheit” [12,13]. Nekoliko godina zatim, 1947. Vague prvi put pravi razliku između androidne i ginoidne gojaznosti [14] i povezuje androidnu gojaznost sa razvojem dijabetesa, hipertenzije, gihta i ateroskleroze ukazujući na različit uticaj ove dve forme gojaznosti na kardiovaskularnu bolest. [15]. Veliki značaj razumevanju suštine u osnovi komponenti metaboličkog sindroma ima opis ciklusa glikoza – masne kiseline, koji su dali Randle i saradnici [16], čime je objašnjena uloga koju imaju neesterifikovane masne kiseline u razvoju insulinske rezistencije i dijabetesa.

U pristupnoj besedi na Bantingovom memorijalu 1988, Gerald M. Reaven [8] podvlači da rezistencija na delovanje insulina na korišćenje glikoze postoji u skoro istom stepenu kod većine osoba sa dijabetesom tip 2 i sa sniženom tolerancijom glikoze, ali da se može naći i u 25% osoba sa normalnom tolerancijom glikoze. On je tada formulisao hipotezu da je insulinska rezistencija zajednički etiološki faktor za grupu poremećaja koja se sastoji od smanjene tolerancije glikoze (IGT), hiperinsulinemije, porasta lipoproteina vrlo male gustine (VLDL-triglicerida), sniženja lipoproteina velike gustine (HDL-holesterol) i hipertenzije (tabela 1). Zbir ovih poremećaja Reaven je nazvao „syndrome X”, sa željom da podvuče nepoznate aspekte udruženosti. On podvlači povećan rizik od ateroskleroze u osoba sa ovim sindromom i značaj kako naslednih tako i faktora sredine (fizička neaktivnost, gojaznost) u nastanku insulinske rezistencije [8].

**Tabela 1. Sindrom X**

Rezistencija na insulinom posredovano vezivanje glikoze
Smanjena tolerancija glikoze
Hiperinsulinemija
Visok nivo VLDL triglicerida
Nizak nivo HDL-holesterola
Hipertenzija

Godinu dana kasnije, Kaplan [17] poremećajima koje je opisao Reaven dodaje veoma značajnu komponentu, gojaznost (porast splahnhičke i subkutane masti u području abdomena), koja se od tada smatra tipičnom komponentom sindroma. Kaplan osnovne komponente sindroma sumarizuje kao četiri faktora (centralna gojaznost, IGT, hipertrigliceridemija i hipertenzija) i naziva ih ‘the deadly quartet’ da bi podvukao njihov značaj u nastajanju kardiovaskularnih bolesti. Narednih godina Ralph DeFronzo i Elle Ferrannini [9], koriste izraz „sindrom insulinske rezistencije” da bi opisali ovaj entitet smatrajući da je insulinska rezistencija uzrok pojavi ostalih komponenti sindroma.

Uprkos ovim terminološkim razlikama, opšta je saglasnost da je izraz metabolički sindrom prihvatljiv za stanje prisustva mnogostrukih metaboličkih faktora rizika za CVD i dijabetes. S druge strane, preporučeno je i nekoliko kliničkih definicija za metabolički sindrom. To je dovelo do izvesne konfuzije kod dela kliničara u pogledu toga kako identifikovati pacijenta sa tim sindromom. Postoje i neke sumnje o tome da li je metabolički sindrom stvarno sindrom ili je skup međusobno nepovezanih fenotipova. Sindrom je prosto grupisanje faktora koji se pojavljuju zajedno više nego što bi se to slučajno očekivalo i čiji uzrok nije poznat. Metabolički sindrom ispunjava ove kriterijume. On sam po sebi nije apsolutni indikator rizika pošto ne sadrži mnoge od dokazanih apsolutnih faktora rizika, na primer uzrast, pol, pušenje, LDL-holesterol. Ipak, osobe sa metaboličkim sindromom imaju dvostruko veći rizik za pojavu CVD u narednih 5 do 10 godina nego osobe bez sindroma. Za ceo život rizik je sigurno veći. Metabolički sindrom povlači petostruko veću verovatnoću za pojavu dijabetesa tip 2. Najpoznatiji metabolički faktori rizika jesu aterogena dislipidemija, hipertenzija i porast glikemije. Pored toga, osobe sa ovim karakteristikama često ispoljavaju protrombozno i proinflamatorno stanje. Aterogena dislipidemija se sastoji od agregacije poremećaja lipoproteina B, porasta LDL čestica i sniženja HDL-holesterola. Većina osoba sa metaboličkim sindromom ima abdominalnu gojaznost i insulinsku rezistenciju. Insulinska rezistencija izgleda da

i dovodi do razvoja metaboličkih faktora rizika, iako mehanizmi uz pomoć kojih se promene dešavaju nisu poznati.

Prva formalizovana definicija metaboličkog sindroma predložena je 1998. od strane grupe za definiciju dijabetesa Svetske zdravstvene organizacije [18]. Ova grupa je podvukla značaj insulinske rezistencije i tražila je dokaz insulinske rezistencije u dijagnozi. Prema ovim kriterijumima, dijagnoza metaboličkog sindroma zasnivala se na prisustvu markera insulinske rezistencije plus 2 dodatna faktora rizika gde spada ju gojaznost, hipertenzija, visok nivo triglicerida, smanjen nivo HDL-holesterola ili mikroalbuminurija. Osobe sa dijabetesom tip 2 nisu isključivane iz dijagnoze.

Drugi osnovni kriterijumi potiču od National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) [19] iz 2001. ATP III kriterijumi nisu tražili dokaz insulinske rezistencije sam po sebi. Nijedan pojedinačni faktor nije obavezan za dijagnozu; naprotiv, ATP III pretpostavlja nalaz 3 od 5 faktora za postavljanje dijagnoze: abdominalna gojaznost (koja koreliše sa insulinskom rezistencijom), porast triglicerida, smanjenje HDL-holesterola, hipertenzija i bazalna hiperglikemija (suptolerancija glikoze ili dijabetes). Ako nema CVD ili dijabetesa, metabolički sindrom je prediktor ovih stanja. Kada se pojave CVD ili dijabetes, metabolički sindrom već postoji a broj komponenti prisutnog sindroma doprinosi razvoju ovih bolesti.

U 2005, International Diabetes Federation (IDF) i American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) [20] pokušavaju da ujednače kriterijume kliničke definicije. Uprkos tome, njihove preporuke se razlikuju u pogledu obima struka. IDF izbacuje insulinsku rezistenciju ali postavlja obim struka kao obavezan od 5 faktora potrebnih za dijagnozu i podvlači da je merenje obima struka pogodan pojedinačni postupak za epidemiološka ispitivanja. Ostali kriterijumi su isti kao i prethodno predloženi od strane ATP III. AHA/NHLBI malo modifikuju ATP III kriterijume i ne smatraju da je abdominalna gojaznost obavezan faktor. Ostala 4 faktora rizika su isti kao i kod IDF. Pored toga, nema saglasnosti u pogledu definicije abdominalne gojaznosti. IDF preporučuje da je prag obima struka za postavljanje dijagnoze abdominalne gojaznosti  $\geq 94$  cm u muškaraca i  $\geq 80$  cm u žena evropskog porekla; AHA/NHLBI, preporučuju vrednosti od  $\geq 102$  cm za muškarce i  $\geq 88$  cm za žene. Ove vrednosti se poklapaju sa definicijom abdominalne gojaznosti u vodiču National Institutes of Health [21] koji odgovara indeksu telesne mase od oko  $30 \text{ kg/m}^2$  u muškaraca. Vrednosti koje daje IDF odgovaraju BMI od oko  $25 \text{ kg/m}^2$  u muškaraca. IDF kriterijumi insistiraju na različitim granicama za osobe različitog etničkog porekla. Nedavno su se sastali IDF i AHA/NHLBI predstavnici da bi rešili preostale razlike u definicijama metaboličkog sindroma. Obe strane su se saglasile da abdominalna gojaznost nije uslov za dijagnozu ali da je jedan od 5 kriterijuma, tako da nalaz 3 od 5 faktora rizika znači dijagnozu metaboličkog sindroma. Na taj način je nastala zajednička definicija prikazana u tabeli 2.

**Tabela 2. Kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma. Potrebna su najmanje 3 od 5 kriterijuma.**

Mera	Kriterijum
Obim struka	Definisan prema populaciji
Trigliceridi u plazmi	Preko 1.7 mmol
Snižen HDL-holesterol	Ispod 1.0 mmol muškarci i 1.3 mmol žene
Hipertenzija	Preko 135/85 mmHg
Bazalna glikemija	Preko 5.8 mmol

Definisati prag vrednosti za abdominalnu gojaznost je teško, delom i zbog razlika u odnosu abdominalne gojaznosti prema metaboličkim faktorima rizika. Prediktivna vrednost pojedinih nivoa abdominalne gojaznosti za CVD i dijabetes može da se razlikuje. Postoji i problem formiranja graničnih vrednosti za kontinuirane varijable iako to važi za sve komponente sindroma. Od posebnog je značaja dobiti dokaze zasnovane kako na ukrštenim tako i na longitudinalnim podacima za rizik i od CVD i od dijabetesa tip 2. Jasno je da tu postoji i da će i dalje postojati razlika između polova i etničkih grupa.

Ni ATP III niti IDF kriterijumi ne isključuju dijabetes kao jedan od 5 kriterijuma za dijagnozu metaboličkog sindroma. Po ovim kriterijumima većina bolesnika sa dijabetesom tip 2 ima i metabolički sindrom. Osobe sa dijabetesom tip 2 imaju dugotrajno posmatrano, veći rizik za nastajanje CVD. Isto važi i za dijabetes tip 1. Prema tome, svaki bolesnik sa dijabetesom koji ima i ostale metaboličke faktore rizika treba da se tretira promenom načina života i potom lekovima ako je potrebno da bi se modifikovale komponente sindroma.

WHO [22] identifikuje 2 nivoa abdominalne gojaznosti za evropeide zavisno od rizika za metaboličke komplikacije. Povećani rizik postoji ako je obim struka  $\geq 94$  cm u muškaraca i  $\geq 80$  cm u žena, ali je rizik značajno veći ako je obim struka  $\geq 102$  cm u muškaraca i  $\geq 88$  cm u žena. Više vrednosti se obično koriste u Evropi, Kanadi i SAD. Ako se koriste više vrednosti kao tačka preseka, manje osoba će biti obuhvaćeno dijagnozom metaboličkog sindroma. To i nije posebno otežavajuće pošto osobe sa nižim pragom obima struka ređe imaju metabolički sindrom, jer obim struka dobro koreliše sa ostale 4 komponente metaboličkog sindroma i zato što je prevalenca gojaznosti tako visoka.

Sakupljeno je dovoljno dokaza koji potvrđuju da je metabolički sindrom povezan sa većom opasnošću za pojavu dijabetesa tip 2 i kardiovaskularnih bolesti. Prepoznavanjem stvarne veličine globalne epidemije dijabetesa tip 2 i gojaznosti, očekuje se znatan porast prevalencije metaboličkog sindroma na čijem će talasu doći i do porasta prevalencije kardiovaskularnih bolesti, vodeće opasnosti po zdravlje i život ljudi na prelazu vekova.

Poslednjih godina se saznalo da su zapaljeno masno tkivo, višak visceralne masti i insulinska rezistencija kritični elementi koji utiču na ispoljavanje osobenosti metaboličkog sindroma. Sada se upoznaju posledice koje disfunkciono masno tkivo ima na ektopičnu akumulaciju masti i razvoj aterogeneze kao osnovnog poremećaja u nastanku kardiovaskularne bolesti. Identifikacija intracelularnih signalnih elemenata i regulatornih faktora neposredne metaboličke sudbine lipida ključna je za otkrivanje uticaja metaboličkog sindroma na aterogenu dislipidemiju. Nekoliko lipidnih metabolita igraju ključnu ulogu u regulaciji insulinskog signalnog puta koji ima za posledicu delovanje na endotelnu funkciju i početak vaskularnog oštećenja. Koncept da disfunkciono masno tkivo ne može pravilno da raspoređuje višak energije poreklom iz preteranog kalorijskog unosa u kombinaciji sa smanjenom energijskom potrošnjom postavlja okvir za upoznavanje osnovnih determinanti metaboličkog sindroma u različitim populacijama. Rešenje tih nepoznanica neophodno je za optimalni postupak sa metaboličkim sindromom i smanjenjem globalne opasnosti od kardiovaskularne bolesti [23].

### *Adipogeneza*

Adipogeneza je proces kojim se usmeravaju ćelije prethodnice (preadipociti) u pravcu zrelih adipocita. Diferencijacija adipocita znači strukturne promene, ćelijski zastoje, akumulaciju lipida i sticanje receptora za insulin i ekspresiju adipokinina. Preadipociti se usmeravaju ka razvoju u adipocite ali se oni morfološki ne razlikuju od fibroblasta. Preadipociti iz sisarskih tkiva mogu da sprovedu terminalnu diferencijaciju bez dodatnih deoba [24].

Prethodnici adipocita, preadipociti mogu da imaju fagocitnu aktivnost tako da pod određenim uslovima imaju sličnost sa makrofagima. Proliferišući preadipociti imaju sposobnost fagocitoze i bez spoljne stimulacije, ali ova sposobnost nestaje kada se zaustavi proliferacija. Makrofagi mogu da preuzmu i deponuju lipide [25].

### *TNF alfa*

Jedan od najznačajnijih medijatora zapaljenja koji luče makrofagi je TNF alfa. Makrofagi obezbeđuju vezu sa inflamacijom, ali signal koji indukuje monocite da migriraju u masno tkivo nije do sada upoznat [26].

Masno tkivo: Ključni endokrini organ s autokrinom regulacijom.

Masno tkivo se nekada smatralo inertnim, čija je uloga samo deponovanje viška energije. Otkriće mnogih bioaktivnih proteina koje luče adipociti dalo je mnogo značajniju ulogu ovom tkivu, posebno u pogledu insulinske rezistencije i metaboličkog sindroma. To je kasnije podvučeno nalazom da mnogi od tzv. adipokina imaju sposobnost da utiču na metabolizam lipida i glikoze, ne samo lokalno, u masnom tkivu već

i u skeletnim mišićima i jetri. Pored toga, nađeno je da neki adipokini imaju ulogu u regulaciji apetita ili imaju značajan uticaj na zapaljenje i vaskularnu biologiju [27].

Masno tkivo sisara sastoji se od svetlog i mrkog masnog tkiva, ali postoje i mešana područja. Oba tkiva imaju zajedničkih metaboličkih osobina ali, dok je svetlo tkivo uglavnom depo viška energije, mrko masno tkivo ima ulogu organa koji troši energiju.

Povišen nivo TNF alfa i IL 6 su razarajući za normalne preadipocite a u zrelim adipocitima ovi citokini oštećuju prenos insulinskog signala zbog čega se blokira fosforilizacija tirozina. Jedan od najviše ispitivanih adipokina je adiponektin. Adiponektin ima uticaj na svaki aspekt metaboličkog sindroma [28].

Leptin je drugi ispitivan adipokin. Njega najviše proizvode i luče adipociti, ali je njegova sekrecija, za razliku od adiponektina, u pozitivnoj korelaciji sa veličinom adipocita i gojaznošću. Leptin ima sličnosti sa proinflamatornim citokinima IL 6 i IL 12. Važan je za regulaciju apetita i potrošnju energije; povišen nivo leptina u gojaznosti posledica je rezistencije na njegovo delovanje. Leptin je povezan sa hipertenzijom u gojaznih preko delovanja na centralne simpatoregulatorne puteve. Povezan je i sa neointimalnim zadebljanjem posle oštećenja krvnih sudova [29].

Plazminogen aktivator inhibitor-1 (PAI-1) jeste inhibitor fibrinolitičkog sistema i povišen je u zapaljenskim stanjima, kao što su gojaznost ili metabolički sindrom. Iako prvenstveno potiče iz trombocita i endotelnih ćelija, nekoliko studija je pokazalo da povišen nivo PAI-1 u gojaznosti potiče najviše iz proizvodnje u masnom tkivu [30;31].

### ***Antiinflamatorni molekuli u masnom tkivu***

Gojaznost sa uvećanjem adipocita je proinflamacijsko stanje sa pojačanom proizvodnjom različitih cito i hemokina iz masnog tkiva. Masno tkivo je osetljivo i na antiinflamacijsko dejstvo činilaca kao što su insulin i tiazolidindioni. U gojaznosti, proinflamacijskom stanju, dolazi do smanjenja osetljivosti masnog tkiva na insulin i smanjuje se proizvodnja adiponektina. Ove promene dalje produbljuju proinflatorne promene koje se viđaju u metaboličkom sindromu [23].

### ***Adiponektin***

Adiponektin je značajan adipokin koji ima antiinflamacijsko dejstvo i utiče na insulinsku senzitivnost. On je pravi adipokin koga proizvodi samo masno tkivo i marker je diferencijacije adipocita. Njegova sekrecija je ograničena u gojaznosti, insulinskoj rezistenciji i dijabetesu tip 2. Suprotno leptinu, u gojaznosti i uvećanju masnih ćelija smanjena je sekrecija adiponektina. Adiponektin popravља osetljivost na insulin i korišćenje glikoze u skeletnim mišićima aktivacijom AMPK signala. Ipak,

pokazuje još čvršću vezu sa insulinskom senzitivnošću u jetri uticajem na oksidaciju masnih kiselina [32].

## ***Insulin***

Pored značajnih metaboličkih efekata, insulin ispoljava i antizapaljensko dejstvo. Povećana proizvodnja citokina i smanjena proizvodnja adiponektina u masnom tkivu u gojaznosti potvrđuje proinflamatorno stanje u masnom tkivu. Antiinflamatorno dejstvo insulina in vitro pokazano je uticajem na smanjenje PAI, SSA i CRP.

Danas ima dovoljno studija koje potvrđuju da relativno novi indeksi kako insulinske rezistencije tako i kardiovaskularne bolesti mogu biti korisni u predviđanju ishoda metaboličkog sindroma. Pošto se danas u potpunosti prihvata da zapaljenje ima glavnu ulogu u aterogenezi (33), nije neobično da se markeri zapaljenja koriste za predviđanje kardiovaskularnih ishoda. Jedan od ovih markera, C-reaktivni protein (CRP), ispitivan je do detalja i nađeno je da je on nezavisan faktor rizika za pojavu kardiovaskularne bolesti (34–68) i nezavisan marker insulinske rezistencije (39–42). CRP je takođe blisko povezan sa citokinima porekla iz masnog tkiva među kojima su interleukin-6 i faktor nekroze tumora alfa, i mnogo je verovatnije da će biti povišen u gojazne insulinske rezistentne osobe nego u gojazne osobe bez insulinske rezistencije (41).

Kao konstrukcija koja označava skup faktora rizika, metabolički sindrom je korisna paradigma. To znači da on usmerava pažnju prema nekim faktorima rizika za kardiovaskularnu bolest, koji imaju tendenciju da se javljaju udruženi u predisponirane osobe. Suštinski važno stanovište, eksplicitno podvučeno u izveštaju ATP III, jeste da otkriće i identifikacija jednog nužno zahteva traganje i za ostalim faktorima rizika.

### ***Tabela 3 – Zbir sumnji u vezi sa metaboličkim sindromom***

- 1) Kriterijumi su neodređeni i nepotpuni. Vrednosti praga su loše definisane.
- 2) Uključenje dijabetesa u definiciju nije pouzdano.
- 3) Insulinska rezistencija kao objedinjujuća etiologija nije pouzdana.
- 4) Nema jasne osnove za uključenje/isključenje ostalih faktora kardiovaskularnih rizika.
- 5) Vrednost faktora kardiovaskularnog rizika nije pouzdano određena.
- 6) Nije sasvim sigurno da je prediktivna vrednost sindroma veća od sume njegovih sastavnih faktora.
- 7) Tretman sindroma se ne razlikuje od tretmana komponenti.
- 8) Medicinska vrednost dijagnoze sindroma nije jasna.[43]



U vreme kada je otkriven kao zbir faktora rizika metabolički sindrom je bio korisna pomoć u kliničkom razmišljanju. Drugim rečima, on podvlači značaj pažnje koju treba pokloniti mogućnosti da se neki kardiovaskularni faktori rizika pojave udruženi. Kako je eksplicitno podvučeno u stanovištu ATP III, identifikacija jednog faktora rizika treba da bude praćena pažljivim traganjem za ostalim. Ipak, kako je navedeno u tabeli 3. ima još mnogo bazičnih, klinički značajnih a nedostajućih informacija o metaboličkom sindromu koje su neophodne da bi se pravilno ocenio njegov potpuni medicinski značaj [43].

### *Literatura*

1. World Health Organization. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
2. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than a sum of its parts? *Circulation* 2003; 108:1546–1551.
3. Yki-Jarvinen H. The insulin resistance syndrome. In: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, editors. *International textbook of diabetes mellitus*, 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2004, pp. 359–373.
4. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46:1594–1600.
5. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709–2716.
6. Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology: from West to the rest. *Diabetes Care* 1992; 15:232–252.
7. Hanefeld M, Leonhardt W. Das Metabolische Syndrom. *Dt Gesundh Wesen* 1981; 36:545–551.
8. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–1607.
9. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173–194.
10. Hitzemberger K, Richter-Quittner M. Ein Beitrag zum Stoffwechsel bei der vaskulären Hypertonie. *Wiener Arch Innere Med* 1921; 2:189–216.
11. Hitzemberger K. Ueber den Blutdruck bei Diabetes Mellitus. *Wiener Arch Innere Med* 1921; 2:461–466.
12. Kylin E. Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1921; 42:873–877.
13. Maranon G. Uber Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1922; 43:169–176.

14. Vague J. La differentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse Med* 1947; 55:339–341.
15. 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.
16. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Neswholme EA. The glucose–fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1:785–789.
17. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149:1514–1520.
18. 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;15:539–553.
19. National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation.* 2002;106:3143–3421.
20. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366:1059–1062.
21. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report [published correction appears in *Obes Res.* 1998;6:464]. *Obes Res.* 1998;6(suppl 2):51S–209S.
22. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
23. Birgit Gustafson, Ann Hammarstedt, Christian X. Andersson, Ulf Smith. Inflamed Adipose Tissue A Culprit Underlying the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2276–2283.
24. Rosen ED, Spiegelman BM. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2000;16:145–171.
25. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7:885–896.
26. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF- $\alpha$  in obesity. *Diabetes.* 2002;51: 1876–1883.
27. Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M, Miranville A, Clement K. Macrophagesecreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology.* 2007;148:868–877.
28. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3–L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$ , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.* 2003;278:45777–45784.

29. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat MetabDisord.* 2004;28:1357–1364.
30. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1–6.
31. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pollin TI, Ryan AS, Nicklas BJ, Snitker S, Horenstein RB, Hull K, Goldberg NH, Goldberg AP, Shuldiner AR, Fried SK, Gong DW. Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications. *PLoS Med.* 2006;3:e287.
32. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257:79–83.
33. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115–126, 1999.
34. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R: Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279: 1477–1482, 1998.
35. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342:836–843, 2000.
36. Ridker PM: Clinical applications of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:363–369, 2003.
37. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE ITTIMI 22). *N Engl J Med* 352:20–28, 2005.
38. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 107:391–397, 2003.
39. Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:650–655, 2003.
40. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:972–978, 1999.
41. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102:42–47, 2000.
42. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 106: 2908–2912, 2002.
43. Kahn R, Busse J, FeFerrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes *Diabetes Care* 2005; 28:2289–2304.