

Metabolik Sendrom

Dilek OĞUZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara



Welbom'un ilk kez 19 non diabetik, esansiyel hipertansiyonu olan ve plazma insülin konsantrasyonu normal popülasyona göre daha yüksek bulunan hastayı bildirmesinden sonra (Lancet 1966) 1983'de metabolik sendrom

aterosklerotik risk faktörleri ile birlikte tanımlanmaya başlamıştır. 1988'de Raeven, Metabolik sendromu: sendrom X (insülin rezistansı, hipertansiyon, dislipidemi, Tip 2 Diabetes) olarak tanımlamış erişkinlerde ASKH riskinin arttığını göstermiştir. Daha sonraları;

Sendrom X,

Multipl metabolik sendrom

İnsülin rezistans sendrom

Öldürücü dördlü

DROP sendrom: Dislipidemi, İnsülin rezistansı, obezite ve hipertansiyon gibi isimlerle de anılsa günümüzde kesin kriterleri ile tanımlanmış 1998'de WHO terimleri yenileyerek METABOLİK SENDROM tanımını tercih etmiş.

Metabolik sendromun öldürücü dördlüsü böylece tanımlanırken patolojik düzeyleri ve tanı kriterleri oluşmuştur. MAHŞERİN DÖRT ATLISI terimi bu sendromda ortaya çıkan ana kriterleri tanımlamak için kullanılabilir.

WHO'ünün Tanımlamasına Göre:

Hiperinsülinemi veya açlık plazma glukozu ≥ 110 mg/dl ve

Aşağıdaki kriterlerden en az ikisi;

Abdominal Obezite:

Tanım 1: Bel/Kalça oranı $> 0,90$ veya BMI ≥ 30

Tanım 2: Bel çevresi ≥ 94 cm

Dislipidemi:

Serum trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl veya HDL kolesterol < 35 mg/dl

Hipertansiyon:

Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg varsa metabolik sendrom tanısı konulabilmektedir.

NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) 2001'de rehber yayınlayarak metabolik sendromun kriterlerini belirlemişler;

Buna Göre Aşağıdaki Kriterlerden En Az Üçü Bulunmalı:

Açlık plazma glukozu ≥ 110 mg/dl

Abdominal obezite

Tanım 1: Bel çevresi > 102 cm

Tanım 2: Bel çevresi > 94 cm

Serum trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl

Serum HDL kolesterol ≤ 40 mg/dl

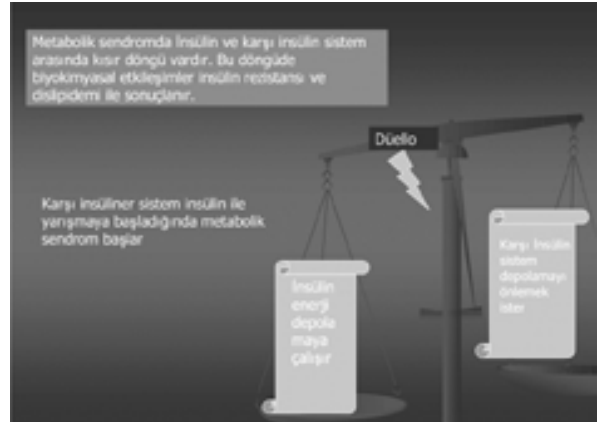
Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg

Bu klinik tablonun ortaya çıkışının patofizyolojisi net olarak anlaşılamamış olup multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. İnsülin daima kontrinsülinler hormonlar örneğin glukokortikoidler, katekolaminler, glukagon ve serbest yağ asitleri ile düello içindedir. Bu biyokimyasal savaşta insülin yağ depolamaya çalışırken kontrinsülinler sistem ve yağ asitleri yağ depolanmasının önlemeye çalışır. Süregelen bu savaş hatta tabiri yerindeyse kazananı olmayan bu savaş metabolik sendromda ortaya çıkan kompleks anomalilerin nedenidir (Resim 1).

Kontregülatör hormonların aktivasyonu glukoneogenez ve glikojenoliz yolu ile glukoz yapımına ve salınımına neden olur ve hücrelerin glukoz uptake'i bozular. Pankreasın artmış glukoz düzeyine

cevabı hiperinsülinemi olup hepatik glukoz üretimini durdurup glukozu hücre içine itmektir. Kontregülatör aktivitenin artmasına karşın hiperinsülinemi yağ depolanmasını artırır özellikle de yüksek kalorili diyet sedanter yaşam stili veya glukokortikoid aktivitenin artışı da buna katkıda bulunur. Süregelen bu siklus kan akımına karbonhidrat ve lipid akışını sağlarken vasküler endotel hasar görür. Bir anlamda anabolizma(İnsülin) ile katabolizma(Kontregülatör hormonların) arasındaki savaşın faturası pancreas beta hücrelerine çıkar ve Tip II Diabetes mellitus gelişir. Bu birbiri ile yarışan iki zıt sistemde bazen insulin artışı kontregülatör aktivite artışına ya da aksine kontregülatör aktivitenin artışı hiperinsülinemiye neden olabilir.

Organizma bu yarışmayı dengelemeye çalışır. Biri arttığında diğeri kompensasyon için artacaktır. Kontregülatör aktivite insulin ile yarışmaya başladığında metabolik sendrom başlar.



Primer anabolik hormon olan insülinin iki ana fonksiyonu vardır;

Karbonhidrat, lipid ve proteinlerin kandan hücrelere alınışını regüle eder, hücre dışına salınımını inhibe eder.

Karaciğerin katabolik fonksiyonlarını süprese eder.

İnsülin rezistansı genel olarak karbonhidrat İnsülin rezistansı olarak adlandırılır ki burada sellüler glukoz uptake' i bozular ve hepatik glukoz salınımı hızlanır. Bu tablo bir çok farklı mekanizmadan ortaya çıkabilir. Bu mekanizmalar kontregülatör aktivite, metabolik substratların düzeyinin örneğin serbest yağ asitlerinin artışı, çevresel faktörler örneğin

diyet ve yaşam stili ve anormal insülin sinyalleri olabilir.

Growth Hormone ve Glukokortikoidler: İki önemli kontregülâtör hormon vardır. Growth hormone(GH) ve glukokortikoidlerin lipid ve protein metabolizmasına etkileri farklıdır. GH düzeyi metabolik sendromda düşüktür. Bu hormone aslında obeziteye karşı koruyucudur. GH lipolizi hızlandırır ve besin maddelerinin adipoz doku dışına akışını artırır. Aynı zamanda da karbonhidrat insülin rezistansına ve kompanzatuvar hiperinsülnemiye neden olur miyositlerin protein uptake'ini artırır. Bu akut etkilerinin tersine metabolik sendromda replasman yapılırsa insülin sensitivitesini, dislipidemini ve hipertansiyonun iyileştiği izlenebilir. Glukokortikoidler İnsülinin anabolik etkilerini bloke eder. Metabolik sendromda ortalama kortizol düzeyi genellikle yüksek değildir ancak glukokortikoid aktivite artmıştır.

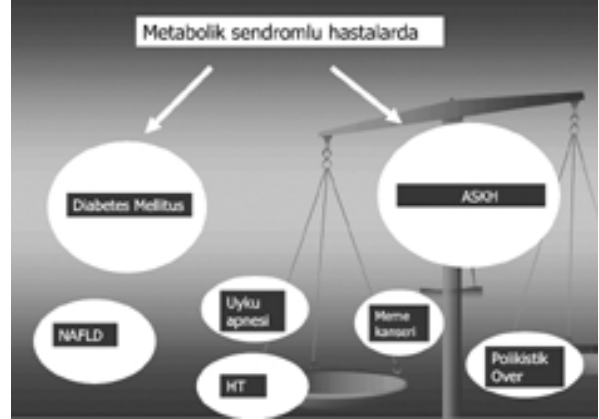
Yaşlanma: Büyüme hormonu ve seks steroidlerinin düzeyleri düşer ve abdominal yağ birikimi artar.

Sedanter Yaşam Stili ve Aşırı Gıda Alımı: insülin rezistansını artırır. Organizmanın karbonhidrat depolama kapasitesi sınırlıdır fakat yağ depolaması sınırsızdır. Artmış karbonhidratlar yağa dönüştürülür. Glikojen depolan fizik ekzersiz ile azaltılırsa karaciğer ve kas daha çok glikojen alır, glukoz alımı iyileşir, insülin hassasiyeti artar.

Obezite; İnsülin Rezistansı İle Koreledir: Lipoliz insülin rezistansına neden olur. Obezite ise bazal lipolizin artması demektir. Lipoliz ve serbest yağ asitleri; Yüksek serbest yağ asidi düzeyleri insülin ile uyandırılan glukoz oksidasyonu ile karaciğer ve kas tarafından glukoz tutulumunu inhibe eder. Bazal lipoliz; kontrinsüliner hormonlar tarafından artırılırken, insülin tarafından azaltılır. Serbest yağ asitleri; Enerji (yakıt) olarak kullanılır. Trigliseridlere reesterifiye edilir. Yüksek serbest yağ asidi; Büyüme hormonunu inhibe eder. Adipose doku; Resistin, leptin ve sitokinleri üreterek de insülin rezistansına katkıda bulunur.

Metabolik sendromla ilişkilendiren pek çok semptom veya bulgu vardır. En önemlisi Diabetes Mellitus ve ASKH olup Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve uyku apnesi bunların bir kaçıdır.

Prevalans: WHO ve NHANNES III ve ATP III kriterlerine göre; metabolik sendromun tahmini prevalansı %23,7 olarak bildirilmiştir. 20-29 yaş için %6, 60 yaş ve üstü %42, Meksikan Amerikanlarda %31,9, Afrikan Amerikan kadınlarda %57 olarak tanımla-



nırken dünyada yaklaşık 47 milyon metabolik sendromlu olduğu düşünülmektedir.

İnsülin rezistansı olan hastalarda Abdominal Obezitenin varlığı Tip 2 DM ve ASKH riskini artırır. Visceral adipoz doku artışı; İnsülin direnci, hiperinsülnemi ve Glukoz intoleransı ile birliktedir.

Abdominal Obezitenin artışı ise; aterosjenik lipoprotein profiline neden olmaktadır. Bu ise kan tablosuna aşağıdaki şekilde yansımaktadır.

1. Hipertrigliseridemi
2. Apoprotein B artışı
3. Küçük, yoğun LDL partikül artışı
4. HDL kolesterol konsantrasyonunda düşüş

Metabolik sendromda Tip 2 DM'un yanısıra vakaların büyük bir bölümünde normoglisemik olmasına rağmen insülin direnci bulunmaktadır. Metabolik sendromlu hastaların bir çoğunda sadece Tip 2 DM veya Glukoz intoleransı olan hastalardan daha fazla olmak üzere aterosjenik risk artmıştır. Hiperglisemi tek başına kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaz. Buna diğer metabolik anormalliklerin de eşlik ettiği gözlenmiştir.

Genetik ve Çevresel Faktörler: Çok sayıda kanıt İnsülin direncinin genetik faktörlere bağlı olduğunu göstermektedir. İnsülin reseptör gen üzerinde 50'den fazla mutasyon belirlenmiştir. Bu mutasyonlar 19 numaralı kromozom üzerindedir. İnsülin reseptör genindeki mutasyonlara rağmen nadir klinik sendromlar vardır ve en yaygın görüleni ise Tip A insülin direnci olarak tanımlanmıştır.

İnsülin direnci ile birlikte; akantozis nigricans ve hiperandrojenisite vardır. Bu tip insülin direnci polikistik over sendromlu hastalarda gözlenir. Son yapı-

lan çalışmalar yağ asidi bağlayan proteinleri kodlayan genlerdeki değişikliklerin önemli olduğunu göstermiştir. Bunun sonucunda İnsülin direnci ile birlikte açlık insülin düzeylerinde artma, insülinle stimüle edilen glukoz kullanımında azalma ve yağ asidi oksidasyonunda artma gözlenmektedir. Yine de günümüzde İnsülin direncini belirleyen gen veya genler, kromozomal bölgeler tam olarak anlaşılamamıştır.

DM ve Metabolik Sendrom: Dünya üzerinde 150 milyon DM'lu hasta vardır. Hastaların çoğunda özellikle visseral obezite vardır. Tip 2 DM ortaya çıkmadan yıllarca önce makro ve mikrovasküler hastalık başlar. Metabolik sendromda bunlara ilaveten abdominal visseral adipoz depolardan artan lipoliz nedeni ile serbest yağ asitleri artışı vardır. Lipotoksosite gelişir. Serbest yağ asitlerinin düzeyinin artışı insülin direncini kötüleştirir. DM hastalarda ASKH ve ani ölüm riski artmıştır. DM hastaların yaklaşık %80'i kardiyovasküler hastalık nedeni ile ölmektedir.

Hipertansiyon ve Metabolik Sendrom: İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, Sempatik sinir sistemi aktive olur. Vasokonstriksiyon, kardiyak output artar. Renal sodyum tutulur.

Dislipidemi ve Metabolik Sendrom: Apolipoprotein B, Trigliserid, IDL düzeyleri ortaya çıkan anomaliler nedeni ile artarken, HDL Kolesterol düzeyi düşer ve aterojenik profil oluşur. İnsülin direnci olduğunda visseral adiposit lipolitik hormonların metabolik etkilerine daha duyarlıdır. Serbest yağ asitleri karaciğere gelir ve trigliserid ve trigliseridden zengin - VLDL sentezi için substrat artmış olur. Trg-VLDL, küçük yoğun LDL dönüşümünü sağlar. Arteriel duvarda birikirve oksidasyona eğilimi artar. Proaterojenik özellikler vasküler endotelial fonksiyonlarını bozar. Dolaşımda serbest yağ asidi konsantrasyonunun artışı endotel disfonksiyonuna neden olur. NO sentetaz yolu ile endotel bağımlı vasodilatasyon fonksiyonu bozulur. İnsülin direnci ile birlikte dislipidemi, hipertansiyon, hiperkoagulabilite ve proinflamatuvar aktivite endotel hasarına ve aterosklerozis ile makrovasküler hastalığa yol açar. Aterosklerotik komplikasyonların altında yatan patogenezin endotelial disfonksiyon olduğu yönündedir. Dolaşımda adezyon moleküllerinin artması, asimetrik dimetil arginin düzeyinin artması (endotelial NO sentetazın endojen inhibitörü), plazminojen aktivatör-inhibitör 1, fibrinojen, CRP ve Lökosit artması vasküler hasarın oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

NAFLD: Metabolik sendrom tablosu içerisinde karaciğerde birtakım patolojilerin oluşacağıda sürpriz değildir. Önceleri benign kabul edilen bu tablo, son dönem karaciğer hastalığına kadar ilerleme riskini taşımaktadır. Günümüzde kabul edilen sadece steatozlu vakaların benign seyirli olduğu değildir. NAFLD, steatoz veya steatohepatit yapan diğer nedenlerle birlikte değerlendirilmelidir.

Hepatik Steatozla İlişkili Olduğu Bilinen Bir Çok Durum Vardır:

- Alkolik karaciğer hastalığı
- NAFLD ve NASH
 - Obezite
 - İnsülin rezistansı ile birlikte metabolik bozukluklar (Tip II DM, Sendrom X), Hiperlipidemi
 - Leptin yetmezliği veya rezistansı
- İlaçlar ve toksinler
 - Tamoksifen, Kortikosteroidler, Metotreksat
 - İlaç ile indüklenen fosfolipidozlar (Amiodaron..)
 - Endüstriyel toksinler
 - Kokain alışkanlığı
- Viral Hepatitler
- Lipoprotein metabolizması bozuklukları
- Beslenme bozuklukları
 - TPN
 - Protein-kalori malnutrisyonu
 - Obezite için yapılan cerrahi girişimler (Jejuno-ileal bypass, Gastroplastisi)
 - Hızlı kilo kaybı
 - Postcerrahi (Bilio-pankreatik bypass, İncebarsak rezeksiyonu)
- Sistemik hastalıklar
 - Kaşeksi
 - İBD
 - Kistikfibrozis
- Metabolik hastalıklar
 - Galaktozemi
 - Tirozinemi
 - Sistinüri
- Diğerleri
 - Wilson Hastalığı
 - Hepatik İskemi

Bunların içinde en önemlisi metabolik sendromlu hastalarda ortaya çıkan NAFLD'dir.

NAFLD'in ilerleyici karaciğer hastalığına geçişi %4-26 arasında bildirilmiştir. İlerlemede bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Santral obezite / obezite, %30-100, Tip II Diabetes Mellitus, %10-75, Hiperlipidemi, %20-90 (özellikle hipertrigliseridemi), Serum demir seviyesi, hızlı kilo kaybı, aile öyküsü (NIDDM/glikoz intoleransı varlığı) karaciğer hastalığının ilerleyişi ile korele bulunmuştur.

TEDAVİ

Patofizyolojisi multifaktöriyel olan kliniğe çok önemli sağlık problemleri ile yansıyan

morbid ve mortal tabloya neden olan bu sendromun tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım olması gerektiği tartışılmazdır.

Tedavide iki ana prensip vardır. Diabeti önlemek ve kardiyovasküler hastalığı önlemek.

Tedavide Ana Hedefler Ne Olmalıdır?

- Kan basıncı <125/75 mmHg
- LDL Kolesterol < 100mg/dl
- Trigliserid düzeyi <150 mg/dl
- HDL-kolesterol > 40 mg/dl (Erkek), >50 mg/dl (kadın) düzeylerine çekilebilmeli ve devamı sağlanmalıdır.

Tedavide hedeflerin hepsini bir anda gerçekleştiren tek bir ilaç ya da yöntem yoktur. Ancak insülin direncinin kırılması tablonun ortaya çıkmasına neden olan faktörleri arasındaki kısır döngüyü kırma anahtar noktayı oluşturabilir. Bunların en başında pek çok çalışma ile de gösterildiği gibi yaşam stili değişiklikleri yani ekzersiz ve diyet pek çok komplike mekanizma ile birlikte insülin direncini kırar. Bu konu ile yapılmış iki büyük çalışmanın kanıtları da göstermektedir ki spesifik diyet ve ≥ 30 dak/gün ekzersiz Tip II DM riski yaklaşık %50 oranında azalmaktadır.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Bu tablo içerisinde hiperlipidemik tedavi önemlidir. İnsülin direncini değiştirmemekle birlikte Statin tedavisinin ASKH, DM ve CVO öyküsü olan hastalarda MI ve İnme Riskini \geq %33 azalttığı gösterilmiştir. Hiperlipidemik komponentinin düzeltilmesinin sağlayacağı yararlar açıktır. Yanısıra Fibrat tedavisi, Klofibrat, Gemfibrozil ve Fenofibrat, DAIS (Diabetic Atherosclerosis Intervention Study) çalışma

Çalışma	Yöntem	Risk azalması
Da Qing çalışması ¹	Yaşam stili değişikliği	% 31-40
Fin DM Önleme Gr ²	Yaşam stili değişikliği	% 58
DM Önleme Programı ³	Yaşam stili değişikliği, Metformin	% 58,31
TRIPOD ⁴	Troglitazone	% 55
STOP-NIDDM ⁵	Acarbose	% 25-36

1-Diabetes Care, 1997
2-NEJM, 2001
3-NEJM, 2002

grubunun yaptığı çalışmada Tip 2 DM'lu kadın ve erkeklerde Fenofibrat ile tedavi edilenlerde;

- T.Kolesterol düzeyinin %10 azaldığı
- LDL kolesterol düzeyinin %7 azaldığı
- HDL kolesterol düzeyinin %6 arttığı
- Plazma trigliserid düzeyinin %30 azaldığını

Ayrıca bu tedavi ile küçük yoğun LDL partiküllerinin büyük partiküllere dönüşümü gerçekleşmektedir. Bu da lipid profilinin değişimini sağlandığında vasküler endotele yaptığı hasarın önenebilir olduğu düşündürmektedir. Lipid düzeylerinin yukarıda belirtilen hedeflere indirilmesi ve bunun devamının sağlanması metabolik sendrom tedavisinde önemli basamak taşlarından birisidir.

Farmakolojik tedavide son yıllarda metabolik sendrom tedavisinde gündeme gelen aslında Tip II DM tedavisinde kullanılan iki grup ilacın üzerinde önemle durmak gereklidir.

Biguanidler: İlk biguanidler 10970'li yıllarda markete çıkmasına rağmen Laktik asidoz komplikasyonu nedeni ile Metformin 1995'den sonar ABD'de kullanılmaya başlanmıştır.

Metformin'in en önemli özelliği insülin varlığında da hepatic glukoz üretimini azaltmasıdır. Bu nedenle de insülin duyarlılaştırıcılar arasında kabul edilir. Metformin monoterapisi, kilo kaybı ve daha az hipoglisemi ile beraberdir. Beta hücre uyansız olmadığı için dolaşan insülin konsantrasyonu azalır ve kardiyovasküler avantajlar sağlar. Ayrıca lipid düzeylerini azalttığı (özellikle LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyi) gösterilmiştir. O halde özetle Metformin Glikoz kullanımını artırır, Serum lipid düzeylerini düşürür. Lipid ve glikoz metabolizmasında hücrel düzenleyici rolü olan protein kinazı aktive eder, Yağ asidi oksidasyonunu artırır, Lipojenik enzim salınımını azaltır. İnsülin rezistansını iyileştirir.

Ayrıca NAFLD için kullanıldığı çalışmalarda Ratlarda yapılan çalışma sonucunda hepatomegalide gerileme, aminotransferaz anomalilerinde düzelme hepatik TNF- α salınımında azalma, İnsanlarda yapılan çalışmada ise; Transaminaz değerlerinde normale dönüş, insülin direncinde iyileşme, karaciğer hacminde %20 azalma sağlanmıştır.

Yan etki profili değerlendirildiğinde kanın ağrısı, bulantı ve diare hastaların %50'sinde izlenmiştir. Bu yan etkiler yiyeceklerle birlikte tüketilerek ve dozu yavaş artırılarak azaltılabilmektedir. Renal fonksiyonları bozuk olanlarda, hepatik disfonksiyon konjestif kalp yetmezliği, metabolik asidoz, alkolizm ve dehidratasyon durumlarında kullanılamazlar.

Thiazolidinedionlar: 1997'den sonra kullanım alanına girmişlerdir. Nükleer bir reseptör olan peroxisome-proliferator activated-receptor gamma'nın farmakolojik ligandıdır. Reseptör aktive olduğu zaman DNA değişiklikleri olmakta ve karbonhidrat ve lipid metabolizmasının da nükleer düzeyde değişiklikler olmaktadır. En önemli etkileri ise iskelet kalsiyumunun insülin ile yönetilen glukoz uptake'ini artırır, periferik dokulardaki insülin direnci kırılmak-

tadır. En önemli üyeleri Rosiglitazon ve Pioglitazon'dur. Thiazolidinedionlar kas ve yağ dokusunun insülin kullanımını insülin sekresyonunu arttırmadan yapar. Dislipidemi üzerine etkileri mevcuttur: Trigliserid ve serbest yağ asidi düzeylerini azaltırlar. HDL kolesterol düzeylerini arttırlar. LDL kolesterol düzeylerini etkilemezler ancak Büyük partiküllü LDL yapımını arttırlar. Diğer antiaterojenik etkileri ise; Plazminojen aktivatör-inhibitör 1'in ve fibrinojen'in plazma düzeylerini düşürür. Endotelial fonksiyonları iyileştirerek mikroalbuminüriyi azaltır, Nitrik oksit sentezini artırır. Ödem, kilo alımı anemi yan etkileridir. İlaç kullanımı sırasında karaciğer fonksiyon testleri mutlaka monitörize edilmelidir.

Metabolik sendrom tedavisinde 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase tip 1 enzim inhibitörleri üzerinde deneysel çalışmalar devam etmekte olup sorunların çözümünde yukarıda özetlenen tedavilerin kombinasyonu gerekebilir. Ancak başarılabilsen yaşam stili değişikliği ve fiziksel aktivitenin artırılması yani 6-12 ayda ağırlığın %7-10 kaybedilmesi ve 30 dak/gün ekzersiz insülin direncinin kırılmasında anahtar rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Brotman D.J., Girod J.P. The metabolic syndrome: A tug-of-war with no winner. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2002 Dec 69(12): 990-94
2. Bloomgarden Z.T. The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care*, 2004 Feb 27(2): 603-9
3. Jansen I, Katzmarzyk P. T, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 379-84
4. Nambi V, Hoogwerf BJ, Sprecher DL. A truly deadly quartet: obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, and hyperinsulinemia. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 985-989.
5. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287: 2414-2423
6. Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC, et al. Effect of insulin on oxidative and nonoxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am J Physiol* 1992; 263: E79-E84.
7. Lanzi R, Losa M, Mignogna G, et al. The control on growth hormone release by free fatty acids is maintained in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1234-1238.
8. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 2116-2122.
9. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
10. Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, et al. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2769-2774.
11. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Nonesterified fatty acids in blood pressure control and cardiovascular complications. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 107-116.
12. Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, et al. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes* 2000; 49: 1367-1373.
13. Brotman DJ. Effects of counterregulatory hormones in a high-glycemic index diet. *JAMA* 2002; 288: 695.
14. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2074-9.