

# To μεταβολικό σύνδρομο

A. Τερτίπη

Επιμελήτρια Β', Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΕΑΝΠ "Μεταξά"

## ΟΡΙΣΜΟΙ

Με τον όρο Μεταβολικό σύνδρομο, Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη ή Σύνδρομο X περιγράφεται η παρουσία μεταβολικών και μη διαταραχών που εμφανίζονται από κοινού, με συχνότητα μεγαλύτερη από την αναμενόμενη τυχαία συνύπαρξη.<sup>1</sup>

Οι διαταραχές που περιλαμβάνονται στο σύνδρομο είναι:

- Κεντρική παχυσαρκία
- Διαταραχή της ανοχής γλυκόζης
- Υπέρταση
- Δυσλιπιδαιμία
- Ινσουλινοαντίσταση
- Υπερουριχαιμία
- Αύξηση παραγόντων της πήξης
- Αύξηση δεικτών φλεγμονής

## *Ιστορική αναδρομή*

Από το 1923 ήδη, ο E. Kylin είχε περιγράψει την από κοινού παρουσία υπεργλυκαιμίας, υπέρτασης και υπερουριχαιμίας.<sup>1</sup> Το 1936 ο H. Himsworth έκανε για πρώτη φορά την παρατήρηση ότι η χορήγηση ινσουλίνης, στο μεγαλύτερο ποσοστό των διαβητικών, δεν οδηγεί σε πτώση των επιπτέδων γλυκόζης στο αίμα, και κατά συνέπεια ο σακχαρώδης διαβήτης πρέπει να διαχωριστεί σε δύο τύπους, τον ινσουλινοευαίσθητο και τον μη ινσουλινοευαίσθητο, εισάγοντας για πρώτη φορά την έννοια και τον όρο «ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη». Στον μη ινσουλινοευαίσθητο τύπο διαβήτη, σύμφωνα με τον Himsworth, θα έπρεπε να υπάρχει «είτε πολύ μεγάλη έγχυση γλυκόζης στο αίμα από το ήπαρ, είτε αδυναμία της ινσουλίνης να αποθηκεύσει τη γλυκόζη του αίματος στους περιφερικούς ιστούς»<sup>2</sup>. Το 1947 ο J. Vague διαχωρίζει την παχυσαρκία σε «ανδροειδή» και «γυναικειδή» και συσχετίζει τις μεταβολικές επιπλοκές της παχυσαρκίας με την πρώτη,<sup>3</sup> αλλά η αιτιολογική συσχέτιση κεντρικής παχυσαρκίας και μεταβολικών διαταραχών, έγινε γενικά παραδεκτή, μόνο στη δεκαετία του '80.<sup>4</sup> Το 1951 οι J. Bornstein και R. Lawrence χορηγώντας ορό διαβητικών ασθενών σε υποφυσεκτομηθέντες και επινεφριδεκτομηθέντες διαβητικούς αρουραίους παρατήρησαν ότι τα ζώα παρουσίαζαν

βαριά υπογλυκαιμία και συμπέραναν ότι οι διαβητικοί πρέπει να έχουν πολύ αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα.<sup>5</sup> Το 1960 οι R. Yalow και S. Berson ανέπτυξαν μια ανοσοδοκιμασία για τη μέτρηση της ινσουλίνης και διαπίστωσαν άμεσα, ότι στους ασθενείς «με διαβήτη των ενηλίκων τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας ήταν ελαφρά αυξημένα σε σχέση με των μαρτύρων, χαμηλά στο χρόνο 30' της καμπύλης ανοχής γλυκόζης, αλλά στις 2 ώρες ήταν κατά 26% ψηλότερα από των μαρτύρων».<sup>6</sup> Το 1962 οι D. Rabinowitz και K. Zierler διαπίστωσαν ότι τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία,<sup>7</sup> που βελτιώνεται με την απώλεια βάρους.<sup>8</sup> Το 1963 ο P. Randle και συν. έδειξαν *in vitro*, ότι η αυξημένη παροχή λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό, όπως συμβαίνει στους διαβητικούς, εμποδίζει τη δράση της ινσουλίνης για πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς,<sup>9</sup> ενώ το 1968 ο J. R. Williamson και συν. απέδειξαν σε πειραματόζωα, ότι τα αυξημένα ποσά ελεύθερων λιπαρών οξέων που οδηγούν σε περίσσεια προϊόντων της οξείδωσή τους, προκαλούν, αύξηση της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ και αυξημένη ηπατική παροχή γλυκόζης.<sup>10</sup> Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβιάθηκαν αργότερα και στους ανθρώπους.<sup>11</sup> Το 1967 ο G. Reaven και συν. διαπίστωσαν ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση υπερινσουλιναιμίας και υπερτριγλυκαιριδαιμίας και απέδειξαν ότι η υπερινσουλιναιμία, που είναι αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη, αυξάνει την ηπατική παραγωγή τριγλυκεριδίων και τη συγκέντρωση τους στο πλάσμα.<sup>12,13</sup> Το 1975 οι Stamler και συν. διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα γλυκόζης και αρτηριακής πίεσης,<sup>14</sup> και στη δεκαετία του '80 διαπιστώθηκε ότι οι υπερτασικοί ασθενείς παρουσιάζουν, ως ομάδα, υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>15,16</sup> Ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί της υπέρτασης θεωρήθηκαν η αύξηση της συγκέντρωσης κατεχολαμινών στο πλάσμα και η αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση νερού και νατρίου, φαινόμενα που αποδίδονται στην υπερινσουλιναιμία.<sup>17,3</sup> Τέλος, από τα μέσα της 10ετίας του '70 είχε εντοπιστεί η υπερινσουλιναιμία ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.<sup>18,19</sup>

Το 1988 ο Reaven, μετά από έρευνες δεκαετιών στο πεδίο της ινσουλινοαντίστασης, όρισε το σύνδρομο X με τις παρακάτω εκδηλώσεις που τις θεώρησε ως αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη:<sup>20</sup>

- Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης για πρόσληψη γλυκόζης
- Δυσανεξία στη γλυκόζη
- Υπερινσουλιναιμία
- Αύξηση των τριγλυκεριδίων των VLDL
- Ελάττωση της HDL χοληστερόλης
- Υπέρταση

Ο Reaven δεν περιέλαβε την παχυσαρκία στις εκδηλώσεις του συνδρόμου X γιατί θεωρούσε ότι η παχυσαρκία είναι αίτιο και όχι αποτέλεσμα της ινσουλινο-αντίστασης, όπως οι άλλες εκδηλώσεις του συνδρόμου, αλλά τόνισε ιδιαίτερα τη σημασία της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας για την πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>20</sup>

### *Οι ορισμοί*

Το 1998 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) εξέδωσε έναν «λειτουργικό» ορισμό (working definition) για το Μεταβολικό σύνδρομο που περιλαμβάνει (με μετέπειτα τροποποιήσεις):<sup>21</sup>

- Οπωσδήποτε την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη ή παθολογικής ανοχής γλυκόζης (γλυκόζη αίματος στις 2 ώρες της καμπύλης ανοχής γλυκόζης  $\geq 140$  mg/dl) ή διαταραχής γλυκόζης νηστείας ( $\geq 110$  mg/dl) ή ινσουλινοαντίστασης (πρόσληψη γλυκόζης στο κατώτερο τεταρτημόριο του γενικού πληθυσμού, διαπιστωμένη με υπερινσουλιναιμική, ευγλυκαιμική καμπύλη (clamp)), και δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:
- Περίμετρος μέσης/ισχίων  $>0.90$  για τους άνδρες και  $>0.85$  για τις γυναίκες, ή ΔΜΣ  $>30$  Kg/m<sup>2</sup>
- Τριγλυκερίδια πλάσματος  $\geq 150$  mg/dl ή/και HDL χοληστερόλη  $<35$  mg/dl για τους άνδρες και HDL χοληστερόλη  $<39$  mg/dl για τις γυναίκες
- Αρτηριακή πίεση  $\geq 140/90$  mm Hg
- Μικροαλβουμινορία αλβουμίνη ούρων  $\geq 20$  μg/min ή αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων  $\geq 30$  mg/g.

Η WHO χρησιμοποίησε τον όρο Μεταβολικό σύνδρομο και όχι Σύνδρομο X, γιατί στον ορισμό του Reaven δεν περιλαμβάνεται η παχυσαρκία. Σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό, Μεταβολικό σύνδρομο μπορούν να έχουν ασθενείς με οποιαδήποτε διαταραχή της ομοιοστασίας της γλυκόζης, από σακχαρώδη διαβήτη έως μόνη αντίσταση στην ινσουλίνη.

Το σκεπτικό της WHO για την ανάγκη ενός ορισμού ήταν ότι «άτομα με υπέρταση, κεντρική παχυσαρκία και δυολιπιδαιμία, με ή χωρίς υπεργλυκαιμία είναι σε αυξημένο κίνδυνο για μακροαγγειακή νόσο και εμφάνιση διαβήτη» και ότι «ξεχωριστά η κάθε συνισταμένη του συνδρόμου αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά ο συνδυασμός τους γίνεται πολύ περισσότερο ισχυρός» (στην αύξηση του κινδύνου).

Το 1999 η Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη Μελέτη της Ινσουλινοαντίστασης (EGIR) πρότεινε έναν παρεμφερή με της WHO ορισμό για το Μεταβολικό σύνδρομο, χρησιμοποιώντας τον όρο Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη επειδή

στις εκδηλώσεις του συνδρόμου περιλαμβάνονται και μη μεταβολικές διαταραχές.<sup>22</sup> Ο ορισμός αυτός περιλαμβάνει:

- Οπωσδήποτε την παρουσία ινσουλινοαντίστασης ή υπερινσουλιναιμίας (ινσουλίνη νηστείας στο ανώτερο τεταρτημόριο του μη διαβητικού πληθυσμού), και δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:
- Περίμετρος μέσης >94 εκ. για τους άνδρες και >80 εκ. για τις γυναίκες
- Τριγλυκερίδια  $\geq 180 \text{ mg/dl}$  ή HDL χοληστερόλη  $<40 \text{ mg/dl}$  ή υπολιπιδαιμική αγωγή
- Αρτηριακή πίεση  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  ή αντιυπερτασική αγωγή
- Γλυκόζη νηστείας  $\geq 110 \text{ mg/dl}$ .

Από τον ορισμό της EGIR αποκλείονται οι διαβητικοί γιατί «δεν υπάρχει εύκολος τρόπος για τη μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη στους διαβητικούς».

Το 2001 η 3η αναφορά της Ομάδας των Ειδικών για τη Διάγνωση, Εκτίμηση και Θεραπεία της Υπερχοληστερολαιμίας στους Ενήλικες, στις ΗΠΑ (ATP III), εξέδωσε έναν άλλο ορισμό για το μεταβολικό σύνδρομο που για τη διάγνωσή του απαιτούνται τρία ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:<sup>23</sup>

- Περίμετρος μέσης >102 εκ. για τους άνδρες >88 εκ. για τις γυναίκες
- Τριγλυκερίδια  $\geq 150 \text{ mg/dl}$
- HDL χοληστερόλη  $<40 \text{ mg/dl}$  για τους άνδρες και  $<50 \text{ mg/dl}$  για τις γυναίκες
- Αρτηριακή πίεση  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$
- Γλυκόζη νηστείας  $\geq 110 \text{ mg/dl}$  (ή  $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ).

Στον παραπάνω ορισμό δεν περιλαμβάνεται καμία εκτίμηση για την αντίσταση στην ινσουλίνη, και μπορούν να συμπεριληφθούν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έως ασθενείς με καμία διαταραχή της ανοχής γλυκόζης.

Το σκεπτικό του ATP III είναι ότι «οι παράγοντες κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου συνυπάρχουν συχνά, αθροιστικά, αυξάνουν τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο σε οποιοδήποτε επίπεδο της LDL χοληστερόλης» και θεωρεί «το Μεταβολικό σύνδρομο ως ένα δευτερεύοντα στόχο στη θεραπεία μείωσης του κινδύνου, μετά τον πρωταρχικό στόχο, τη μείωση της LDL χοληστερόλης».

Το 2003 το Αμερικανικό Κολέγιο της Ενδοκρινολογίας εισήγαγε έναν άλλο ορισμό με την ονομασία «Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη» που περιλαμβάνει τέσσερα «διαγνωστικά» κριτήρια:<sup>24</sup>

- Τριγλυκερίδια  $>150 \text{ mg/dl}$
- HDL χοληστερόλη  $<40 \text{ mg/dl}$  για τους άνδρες και  $<50 \text{ mg/dl}$  για τις γυναίκες

- Αρτηριακή πίεση >130/85 mmHg
- Διαταραχή ανοχής γλυκόζης γλυκόζη νηστείας 110-125 mg/dl ή γλυκόζη 2ώρου στην καμπύλη ανοχής γλυκόζης, 140-200 mg/dl, και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως:
- Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης ή καρδιαγγειακής νόσου
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Καθιστικός τρόπος ζωής
- Προχωρημένη ηλικία
- Εθνικές ομάδες με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 ή για καρδιαγγειακή νόσο.

Το σκεπτικό για την εισαγωγή του παραπάνω ορισμού είναι ότι όλες οι καταστάσεις που περιλαμβάνει, είναι πολύ πιθανόν να εντοπίζουν άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη. Από τον παραπάνω ορισμό αποκλείονται οι ασθενείς με διαβήτη.

Το 2005 η Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη εξέδωσε έναν ακόμη ορισμό του Μεταβολικού συνδρόμου ([www.idf.org](http://www.idf.org)) που περιλαμβάνει:

- Οπωσδήποτε την κεντρική παχυσαρκία που ορίζεται ως η περίμετρος μέσης  $\geq 94$  εκ. για τους άνδρες και  $\geq 80$  εκ. για τις γυναίκες, και δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:
- Τριγλυκερίδια  $\geq 150$  mg/dl ή ειδική αγωγή για υπερτριγλυκεριδαιμία
- HDL χοληστερόλη  $<40$  mg/dl για τους άνδρες και  $<50$  mg/dl για τις γυναίκες ή ειδική αγωγή για χαμηλή HDL χοληστερόλη
- Αρτηριακή πίεση  $\geq 130/85$  mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή
- Γλυκόζη νηστείας  $\geq 100$  mg/dl ή προηγούμενη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Το σκεπτικό του IDF είναι ότι το Μεταβολικό σύνδρομο ευθύνεται για την «παγκόσμια επιδημία» σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου και υπάρχει μία πρωταρχική, ηθική, ιατρική και οικονομική ανάγκη να εντοπιστούν έγκαιρα τα άτομα με Μεταβολικό σύνδρομο ώστε παρεμβάσεις στο τρόπο ζωής και θεραπείες να αποτρέψουν την εμφάνιση διαβήτη ή/και καρδιαγγειακής νόσου.

## **Προβλήματα των ορισμάτων**

### **1. Ο αριθμός των ορισμάν και των κριτηρίων**

Οι διάφοροι ορισμοί περιλαμβάνουν πολύ ετερογενείς ομάδες ατόμων, ιδιαίτερα όσον αφορά στην ανοχή στη γλυκόζη και στην παχυσαρκία. Ασθενείς που με τον έναν ορισμό έχουν Μεταβολικό σύνδρομο, με κάποιο άλλο ορισμό δεν έχουν Μεταβολικό σύνδρομο. Αυτό καθιστά δύσκολή τη σύγκριση μελετών όταν χρησιμοποιούνται διαφορετικοί ορισμοί. Άλλα και με τη χρησιμοποίηση του ίδιου ορισμού, στο ίδιο σύνδρομο εντάσσονται ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ασθενείς χωρίς καμία διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης, ασθενείς που πληρούν τρία κριτήρια και ασθενείς που πληρούν πέντε κριτήρια. Δεν είναι όμως σαφές αν όλα τα κριτήρια έχουν την ίδια αιτιολογική/παθογενετική βάση ή την ίδια αξία στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, π.χ. η παχυσαρκία με την διαταραχή ανοχής γλυκόζης ή με τη δυσλιπιδαιμία ή αν ο κίνδυνος στους ασθενείς με τα πέντε κριτήρια είναι μεγαλύτερος από των ασθενών με τα τρία ή τέσσερα κριτήρια. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι τη μεγαλύτερη αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου την επιφέρει η παρουσία διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης, ή και σακχαρώδη διαβήτη<sup>25</sup> και άλλες όπου ο μεγαλύτερος κίνδυνος οφείλεται στην υπέρταση, τα αυξημένα τριγλυκερίδια ή τη χαμηλή HDL χοληστερόλη.<sup>26</sup> Είναι ακόμη, αμφίβολο αν ο αριθμός των κριτηρίων του Μεταβολικού συνδρόμου αρκεί για την εκτίμηση του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Ασθενείς με πέντε ή έξι εκδηλώσεις του Μεταβολικού συνδρόμου παρουσιάζουν μεγαλύτερους βαθμού αθηρωμάτωση, σε σχέση με τους ασθενείς με τρία ή τέσσερα κριτήρια.<sup>27</sup>

### **2. Η αιτιολογία των συνδρόμων**

Σε όλους τους ορισμούς σημαντικός παθογενετικός παράγοντας θεωρείται η αντίσταση στην ινσουλίνη αν και περιλαμβάνονται χαρακτηριστικά που δεν οφείλονται σε αυτήν, όπως η παχυσαρκία, ή που αιτιολογική σχέση τους με την ινσουλίνη δεν είναι σαφώς τεκμηριωμένη, όπως η υπέρταση. Πρόσφατα όμως υπάρχει στη βιβλιογραφία έντονος σκεπτικισμός και κριτική για το αν οι διάφοροι ορισμοί πληρούν, στην ουσία, τον ορισμό ενός «υπαρκτού» συνδρόμου. Ο Reaven θεωρεί ότι είναι διαφορετικό το Μεταβολικό σύνδρομο όπως ορίζεται με τους παραπάνω ορισμούς και διαφορετικό το Σύνδρομο X που περιέγραψε ο ίδιος, και στο οποίο, ξεκινώντας από την παρουσία μιας παθοφυσιολογικής κατάστασης, της ινσουλινοαντίστασης, προσπάθησε να συμπεριλάβει όλες τις κλινικές συνέπειες της τελευταίας. Άλλες καταστάσεις, εκτός από αυτές που

αναφέρονται στον ορισμό του Συνδρόμου X, που φαίνεται να συσχετίζονται στενά με την ινσουλινοαντίσταση είναι βιοχημικές διαταραχές, όπως η αύξηση προθρομβωτικών παραγόντων, δεικτών φλεγμονής και μορίων που προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αλλά και κλινικά σύνδρομα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιαγγειακή νόσος, το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, μερικές μορφές καρκίνου και η άπνοια στον ύπνο.<sup>28</sup> Τίποτα όμως από τα παραπάνω δεν περιλαμβάνεται στους διάφορους ορισμούς του Μεταβολικού συνδρόμου. Σύμφωνα με τον Reaven «η ινσουλινοαντίσταση δεν είναι μια νόσος, αλλά η περιγραφή μιας φυσιολογικής κατάστασης που αυξάνει την πιθανότητα σε ένα άτομο να εμφανίσει στενά συσχετίζόμενες διαταραχές και κλινικά σύνδρομα. Η πρωταρχική σημασία της έννοιας της ινσουλινοαντίστασης είναι ότι παρέχει ένα εννοιολογικό πλαίσιο με το οποίο ένας σημαντικός αριθμός, φαινομενικά ασύνδετων βιολογικών φαινομένων, περιλαμβάνεται σε ένα παθοφυσιολογικό οικοδόμημα. Ο πρωταρχικός σκοπός της έννοιας της ινσουλινοαντίστασης δεν είναι μία διάγνωση αλλά να καταλάβουμε π.χ. γιατί μια γυναίκα με σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών είναι σε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη, και η κλινική χρησιμότητα είναι να ελέγχεται στενά η γυναίκα αυτή για εμφάνιση δυσανεξίας στη γλυκόζη. Οι ορισμοί του Μεταβολικού συνδρόμου στοχεύουν στην κατανόηση και πρόληψη ενός, μόνο, κλινικού συνδρόμου που συσχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση, την καρδιαγγειακή νόσο». <sup>29</sup> Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει ότι (χρησιμοποιώντας τον ορισμό του ATP III), οι μισοί ή και περισσότεροι ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση δεν πληρούν τα κριτήρια του Μεταβολικού συνδρόμου, ενώ το 20% περίπου των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου δεν έχουν ινσουλινοαντίσταση.<sup>30,31</sup> Τελευταία, εκτός από την ινσουλινοαντίσταση, ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες του Μεταβολικού συνδρόμου αναφέρονται και η παχυσαρκία και οι διαταραχές του λιπώδους ιστού, όπως και διάφοροι παράγοντες (παράγοντες τηξης, κυτταροκίνες, ορμόνες) που συμβάλλουν σε ειδικές εκδηλώσεις του συνδρόμου.<sup>32,33</sup> Πρόσφατες στατιστικές μελέτες διαπιστώνουν ότι οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για τις κλινικές εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου περιλαμβάνουν οπωσδήποτε την ινσουλινοαντίσταση ή/και την υπερινσουλιναιμία, αλλά η ερμηνεία όλων των εκδηλώσεων του Μεταβολικού συνδρόμου, απαιτεί την παρουσία περισσότερων από ένα αιτιολογικών παραγόντων.<sup>34,35</sup>

### 3. Η αποτελεσματικότητα των ορισμών στην εκτίμηση των καρδιαγγειακού κινδύνου

Κοινός παρονομαστής στο σκεπτικό των παραπάνω οργανισμών και ειδικών για την ανάγκη ενός ορισμού του συνδρόμου με τις παραπάνω εκδηλώσεις είναι ο εντοπισμός ασθενών που είναι σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων ή/και σακχαρώδη διαβήτη.<sup>36</sup> Παρ' όλα αυτά, στους περισσότερους ορισμούς του μεταβολικού συνδρόμου, εκτός της AACE, δεν περιλαμβάνονται γνωστοί από παλιά παράγοντες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η ηλικία ή το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Οι παραπάνω παράγοντες δεν συμπεριλήφθηκαν, πιθανόν, επειδή δεν συσχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά εξίσου δεν συμπεριλαμβάνονται και παράγοντες που φαίνεται να συσχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως η αύξηση προθρομβωτικών παραγόντων (ινωδογόνο, PAI),<sup>37</sup> ή δεικτών φλεγμονής (CRP).<sup>38,39</sup>

Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών στην αποτελεσματικότητα των ορισμών για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι αντιφατικά. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η παρουσία του Μεταβολικού συνδρόμου (όπως ορίζεται από το ATP III), αυξάνει τον κίνδυνο,<sup>40-43</sup> άλλες όμως, διαπιστώνουν, είτε ότι το Μεταβολικό σύνδρομο δεν επιβαρύνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο,<sup>44,45</sup> είτε ότι τον αυξάνουν μόνο σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.<sup>46</sup> Πάντως, η διάγνωση του Μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται να εντοπίζει τους ασθενείς που στη βαθμολόγηση του Framingham έχουν 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο 10-20%, δηλαδή η πρόβλεψη, είναι χαμηλότερη από της βαθμολόγησης του Framingham.<sup>47,48</sup> Εξακολούθει όμως, να είναι αβέβαιο αν η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με την παρουσία του Μεταβολικού συνδρόμου είναι μεγαλύτερη απ' ότι την άθροιση του αυξημένου κινδύνου που επιφέρουν οι ξεχωριστές κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου.<sup>27</sup> Το ίδιο αμφίβολο είναι αν η παρουσία του Μεταβολικού συνδρόμου συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>44,47</sup>

Στις παραπάνω αιτιάσεις οι θιασώτες της άποψης για την ανάγκη ορισμού του Μεταβολικού συνδρόμου υποστηρίζουν ότι υπάρχει ανάγκη να εντοπιστούν και να αντιμετωπιστούν οι υπέρβαροι/παχύσαρκοι ασθενείς που έχουν συνοδές παθολογικές καταστάσεις (υπέρταση, υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία), και κατά συνέπεια, είναι σε αυξημένο, αν όχι βραχυπρόθεσμο, τουλάχιστον μακροπρόθεσμο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η διάγνωση του Μεταβολικού συνδρόμου θα πρέπει να γίνεται με απλά, κλινικά μέσα. Σύμφωνα με τους παραπάνω ειδικούς, η παρουσία του Μεταβολικού συνδρόμου συσχετίζεται με αύξηση του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου και έτσι μπορεί να εκτιμηθεί προοπτικά, ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος. Επιπλέον, η δημοσίευση των ορισμών έδωσε ώθηση σε πολ-

λούς ερευνητές σε όλο τον κόσμο, για επιδημιολογικές μελέτες, αλλά και μελέτες διερεύνησης των υποκείμενων του Μεταβολικού συνδρόμου, παθοφυσιολογικών μηχανισμών.<sup>36</sup>

### **Συμπεράσματα για κλινική χρήση**

- 1) Ασθενείς με κάποιο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου γιατί η συνύπαρξή τους είναι πολύ συχνή.
- 2) Ασθενείς που πληρούν κάποιον από τους ορισμούς του Μεταβολικού συνδρόμου χρειάζεται να θεραπευτούν για κάθε μία από τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου με βάση τις ήδη γνωστές οδηγίες. Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η μείωση του σωματικού βάρους στους υπέρβαρους/παχύσαρκους ασθενείς και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Δεν έχει αποδειχτεί ότι οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις στους ασθενείς με Μεταβολικό σύνδρομο, για μείωση της ινσουλινοαντίστασης, μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- 3) Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου θα πρέπει να συνεχίσει να γίνεται με βάση τις καθιερωμένες οδηγίες (ATP III, βαθμολόγηση Framingham<sup>23</sup>), να λαμβάνονται υπόψη και να δίνονται οδηγίες και για παράγοντες κινδύνου που δεν περιλαμβάνονται στους ορισμούς του Μεταβολικού συνδρόμου (ηλικία, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, διακοπή καπνίσματος).
- 4) Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή γνωστή καρδιαγγειακή νόσο δεν χρειάζονται μία επιπλέον διάγνωση, αυτή του Μεταβολικού συνδρόμου, γιατί δεν προσθέτει τίποτα περισσότερο στις ήδη καθιερωμένες οδηγίες αντιμετώπισης τους.
- 5) Ασθενείς με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, πού όμως, δεν πληρούν τους ορισμούς του Μεταβολικού συνδρόμου, χρειάζονται επίσης αντιμετώπιση για μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.
- 6) Ασθενείς με καταστάσεις που συσχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση (παχυσαρκία, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, άπνοια στον ύπνο) πρέπει να ελέγχονται για παρουσία Μεταβολικού συνδρόμου.
- 7) Η κλινική χρησιμότητα των διαφόρων ορισμών του Μεταβολικού συνδρόμου μένει ακόμη να τεκμηριωθεί.<sup>27</sup>

## ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Μετά τη δημοσίευση των ορισμών για το Μεταβολικό σύνδρομο, εμφανίστηκε στη βιβλιογραφία μία πληθώρα μελετών από όλο τον κόσμο που εκτιμούν τον επιπολασμό του συνδρόμου.

Σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, με βάση τον ορισμό της EGIR, ο επιπολασμός στις ηλικίες 40-55 χρόνων αναφέρεται 1-22% στους άνδρες και 1-14% στις γυναίκες. Με βάση τον ορισμό της WHO ήταν 7-36% για τους άνδρες και 5-22% για τις γυναίκες.<sup>49</sup> Οι διαφορές προκύπτουν από τους δύο ορισμούς οφείλονται στο ότι ο ορισμός της WHO περιλαμβάνει και διαβητικούς, ενώ της EGIR όχι και στο διαφορετικό τρόπο εκτίμησης της παχυσαρκίας ανάμεσα στους δύο ορισμούς. Οι άνδρες φαίνεται να έχουν κατά 50% συχνότερα το σύνδρομο από τις γυναίκες και οι ηλικιωμένοι κατά πολύ συχνότερα από τους νεώτερους.

Σε μία μελέτη μεταξύ ατόμων 20-70 χρόνων στις ΗΠΑ ο επιπολασμός του Μεταβολικού συνδρόμου, με βάση τον ορισμό του ATP III, ήταν 21.8%, με σαφή αύξηση στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις πληθυσμιακές ομάδες των ΗΠΑ, με τους Μεξικανούς Αμερικανούς να έχουν τα μεγαλύτερα ποσοστά. Μεταξύ των λευκών, άνδρες και γυναίκες είχαν τα ίδια ποσοστά, όμως μεταξύ των Αφρικανών Αμερικανών οι γυναίκες είχαν κατά 57% συχνότερα το σύνδρομο από τους άνδρες, και μεταξύ των Μεξικανών Αμερικανών οι γυναίκες είχαν κατά 26% συχνότερα το σύνδρομο από τους άνδρες.<sup>50</sup>

Μελέτες σε διάφορες χώρες του κόσμου δείχνουν, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο ορισμό, ο επιπολασμός του Μεταβολικού συνδρόμου να είναι στην Κίνα 10.2-13.3%, στην Ινδία 12.8-41.1%, στη Νιγηρία 25.2%, στην Αυστραλία 18.3-20.9%. Γενικά, μπορούμε να εκτιμήσουμε αδρά τον επιπολασμό του Μεταβολικού συνδρόμου παγκόσμια, σε 15-30%.<sup>51</sup>

Σε μία ελληνική μελέτη που εξετάστηκαν 2282 ενήλικες, 1128 άνδρες και 1154 γυναίκες, χωρίς ενδείξεις για παρουσία σακχαρώδη διαβήτη ή καρδιαγγειακής νόσου, από αιστικές και αγροτικές περιοχές της Αττικής, για την παρουσία Μεταβολικού συνδρόμου, ο επιπολασμός του Μεταβολικού συνδρόμου, με βάση τον ορισμό του ATP III, ήταν συνολικά 19.8%, 25.2% στους άνδρες και 14.6% στις γυναίκες. Και στη μελέτη αυτή φάνηκε να αυξάνεται ο επιπολασμός με την ηλικία, ξεκινώντας από 9.4% στους άνδρες ηλικίας μικρότερης των 35 χρόνων, στις ηλικίες 35-44 ήταν 22.5%, στις ηλικίες 45-54 ήταν 27.2%, στις ηλικίες 55-65 ήταν 37.5 και φτάνοντας στο 38% στους άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 65 χρόνων. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τις γυναίκες ήταν 5.5%, 8%, 14.6%,

23.9% και 37%. Οι παράγοντες που συσχετίζονταν με την παρουσία Μεταβολικού συνδρόμου ήταν η μεγαλύτερη ηλικία, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, η χαμηλότερη μόρφωση και η αποφυγή της Μεσογειακής διατροφής.<sup>52</sup> Από τις παραπάνω μελέτες φαίνεται ότι ο επιπολασμός του Μεταβολικού συνδρόμου επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και γενετικοί παράγοντες. Σε πληθυσμούς, όπως οι Καυκάσιοι, όπου η κεντρική παχυσαρκία είναι συχνότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, το Μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες. Αντίθετα, σε πληθυσμούς όπου η παχυσαρκία είναι συχνότερη στις γυναίκες, το ποσοστό των γυναικών με Μεταβολικό σύνδρομο είναι μεγαλύτερο από των ανδρών. Το τελευταίο υποδεικνύει ότι και η γενικευμένη παχυσαρκία παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου. Ακόμη, πληθυσμοί που έχουν συχνότερα κεντρική παχυσαρκία, όπως στη νότια Ασία, σε σχέση με την Ευρώπη, εμφανίζουν και συχνότερα το Μεταβολικό σύνδρομο. Οι διατροφικές συνήθειες και ο βαθμός της φυσικής δραστηριότητας, επίσης, επηρεάζουν τον επιπολασμό του συνδρόμου, όπως έδειξε η ελληνική μελέτη. Τέλος, γενετικοί παράγοντες πιθανόν να ευθύνονται για τις εθνικές διαφορές στην εμφάνιση του Μεταβολικού συνδρόμου.<sup>51</sup>

Ο επιπολασμός του Μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά δεν είναι ιδιαίτερα μελετημένος. Σε μέτρια παχύσαρκα παιδιά (z score του δείκτη μάζας σώματος 2-2.5) το ποσοστό ήταν 38.7% και στα παιδιά με βαριά παχυσαρκία (z score >2.5) 49.7.<sup>53</sup> Σε μία μελέτη υπέρβαρων/παχύσαρκων παιδιών το 77% είχε ινσουλινοαντίσταση και το 50% είχε τουλάχιστον δύο από τρεις παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή υπερινσουλιναιμία.<sup>54</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ford ES, 2004 Prevalence of the metabolic syndrome in US populations. Endocrinol Metab Clin N Am 33:333-350.
2. Himsworth HP, 1936 Diabetes Mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. Lancet 1:27-30.
3. Kaplan NM, 1989 The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 149:1514-1520.
4. Kisseebah AH, Vyndelingum N, Murray R, et al. 1982 Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab 54:254-260.
5. Bornstein J, Lawrence RD, 1951 Plasma insulin in human diabetes mellitus. Brit Med J 2:1541-1548.
6. Yalow RS, Berson SA, 1960 Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest

39:1157-1175.

7. Rabinowitz D, Zierler KI, 1962 Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. *J Clin Invest* 41:2173-2181.
8. Olefsky JM, Reaven GM, Farquhar JW, 1974 Effects of weight reduction in obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects. *J Clin Invest* 53:64-75.
9. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA, 1963 The glucose fatty-acid cycle. Its role in insuline sensitivity and the metabolic disturbances of Diabetes Mellitus. *Lancet* 1:785-789.
10. Williamson JR, Browning ET, Olson MS, 1968 Interrelations between fatty acid oxidation and the control of gluconeogenesis in perfused rat liver. *Adv Enzyme Regul* 6:67-100
11. Ferranini E, Barret EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA, 1983 Effect of fatty acids on glucose production and utilisation in man. *J Clin Invest* 72:1737-1747.
12. Reaven GM, Lerner RL, Stern MP, et al. 1967 Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 17:1756-1767.
13. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM, 1974 Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 57:551-560.
14. Stamler J, Rhomberg P, Schoenbeger JA, et al. 1975 Multivariate analysis of the relationship of seven variables to blood pressure: findings in the Chicago Heart Association detection project in industry, 1967-1972. *J Chronic Dis* 28:527-548.
15. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. 1985 Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 75:809-817.
16. Shen DC, Shieh SM, Fuh MM, et al. 1988 Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 66:580-583.
17. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. 1975 The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 55:845-855.
18. Stout RW, 1977 The relationship of abnormal circulating insulin levels to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 27:1-13.
19. Pyorala K, 1979 Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: Results from two population studies in Finland. *Diabetes* 2:131-141.
20. Reaven GM, Banting Lecture 1988 Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607.
21. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation 1998 Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diab Med* 15:539-553.
22. Balkau B, Charles MA, 1999 Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diab Med* 16:442-443.
23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001 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 III). *JAMA* 285:2486-2497.
24. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. 2003 American College of Endocrinology position

- statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 9:237-252.
25. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, 2003 NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 52:1210-1214.
26. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. 2003 Use of metabolic markers to identify individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 139:802-809.
27. Kahn R, Buse J, Ferranini E, Stern M, 2005 The metabolic syndrome: Time for a critical reappraisal. *Diabetes Care* 28:2289-2304.
28. Reaven GM, 2004 The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am* 33:283-303.
29. Reaven GM, 2005 The Metabolic syndrome: Requiescat in pace. *Clin Chem* 51:931-938.
30. Cheal K, Abbasi F, Lamendola C, et al. 2004 Relationship to insulin resistance of the Adult treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 53:1195-1200.
31. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, et al. 2004 Critical evaluation of Adult Treatment Panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 27:978-983.
32. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al. 2004 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* 109:551-556.
33. Grundy SM, 2004 What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin N Am* 33:267-282.
34. Meigs JB, D' Agostino RB, Wilson WF, et al. 1997 Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 46:1594-1600.
35. Hanley AJG, Karter AJ, Festa A, et al. 2002 Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity. *Diabetes* 51:2642-2647.
36. Grundy SM, 2005 The metabolic Syndrome still lives. *Clin Chem* 51:1352-1357.
37. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, et al. 1998 Plasma fibrinogen: A new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care* 21:649-654.
38. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. 2002 Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-Reactive Protein. *Circulation* 106:2908-2912.
39. Festa A, D' Agostino R, Howard G, et al. 2000 Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102:42-47.
40. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. 2004 Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 110:1245-1250.
41. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. 2004 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* 110:1251-1257.
42. Scuteri A, Najjar SS, Morrell SH, Lakatta EG, 2005 The metabolic syndrome in older

- individuals: Prevalence and prediction of cardiovascular events. The Cardiovascular Health Study. Diabetes Care 28:882-887.
43. Kuusisto J, Lempainen P, Mykkanen L, Laasko M, 2001 Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. Diabetes Care 24:1629-1633.
44. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, et al. 2004 Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at increased risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care 27:2676-2681.
45. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. 2004 Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care 27:2689-2694.
46. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, et al. 2004 Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women. A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Circulation 109:714-721.
47. Grundy SM, 2004 Definition of the 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 109:433-438.
48. McNiell AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. 2005 The metabolic syndrome and 11-year risk of incidental cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Community Study. Diabetes Care 28:385-390.
49. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) 2002 Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab (Paris) 28:364-376.
50. Ford ES, Giles WH, Dietz WH, 2002 Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. JAMA 287:356-359.
51. Wild SH, Byrne CD. The global burden of the metabolic syndrome and its consequences for diabetes and cardiovascular disease. In The metabolic syndrome. Ed. SH Wild and CD Byrne 2005. John Wiley & sons, Ltd England
52. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. 2004 Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. Am Heart J 147:106-112.
53. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. 2004 Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 350:2362-2374.
54. Sung RY, Tong PC, Lau PW, et al. 2003 High prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome in overweight/obese preadolescent Hong Kong Chinese children aged 9-12 years. Diabetes Care 26:250-251.