

## بررسی شیوع کبد چرب غیر الکلی و فاکتور های مرتبط در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک شهر های سنندج، دیوان دره و کامیاران در سال ۱۳۸۶

دکتر افسانه شریفیان<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا دلوری<sup>۱</sup>، میلاد مسائلی<sup>۲</sup>، طیبه فرجی<sup>۲</sup>، فردین غربی<sup>۳</sup>  
۱. فوق تخصص بیماری های کبد و گوارش - استادیار  
۲. دانشجویان عضو کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی کردستان  
۳. کارشناس ارشد آمار - مشاور آماری

### مقدمه

(NAFLD) یک تشخیص کلینیکو هیستوپاتولوژیک با مشخصاتی مانند آسیب کبدی ناشی از الکل است و بنا به تعریف در بیمارانی ایجاد می شود که یا سابقه ای از مصرف الکل ندارند یا میزان مصرف آنها کمتر از ۲۰ mg/day بوده است. این اختلال شامل طیفی بافت شناختی از تجمع چربی در هپاتوسیت ها بدون التهاب فعال یا فیروز (استئاتوز ساده کبدی) تا استئاتوز کبدی با نشانه های التهاب نکروز دهنده (استئاتو هپاتیت غیر الکلی - NASH) است که می تواند با فیروز همراه باشد یا نباشد. [۱، ۲]

NAFLD اولین بار در دهه ۱۹۵۰ در گروهی از بیماران چاق غیر الکلی توصیف شد. که در بیوبسی کبدی شواهدی مشابه با افراد الکلیک داشتند. NAFLD شایع ترین اختلال کبدی در کشورهای صنعتی غربی است که ۲۰ تا ۴۰ درصد از جمعیت راتحت تاثیر قرار داده است. [۲] میزان شیوع در این جوامع با اپیدمی چاقی ارتباط نزدیکی را نشان می دهد [۳] شیوع تخمینی در حال حاضر در کشورهای آسیا و اقیانوس آرام با توجه به مطالعات جمعیت شناختی بین ۵ تا ۳۰ درصد است [۴]. ریسک فاکتور های اصلی NAFLD، چاقی مرکزی، دیابت ملیتوس تیپ ۲، دیس لیپیدمی و سندروم متابولیک هستند که همگی در جوامع غربی شایعند. [۳]

NAFLD شایع ترین علت اختلالات کبدی در کودکان به شمار می رود. NASH در صورت عدم درمان میتواند به منجر به فیروز کبدی، سیروز و نهایتاً نارسایی کبدی شود. به طوری که احتمالاً در ۲۰٪ بیماران به سیروز منجر خواهد شد [۵]. در حال حاضر مشخص شده است که NASH می تواند به سیروز کریپتوز تیک بیانجامد. [۶] بین شیوع HCC در بیماران سیروتیک ناشی از NASH با سیروز هپاتیت مزمن ویرال تفاوتی وجود ندارد. [۷-۱۱] در عوض چاقی و دیابت [۱۰-۱۲] با افزایش ریسک HCC همراهی داشته و روند پیشرفت به سمت HCC را در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویرال تسریع می کند. [۱۳]

چاقی خصوصاً نوع مرکزی آن اغلب با مقاومت به انسولین و افزایش آزاد سازی اسید های چرب به دیابت منتهی می شود [۱۴-۱۷] هایپر تنشن و مقاومت به انسولین زمینه ساز سندرم متابولیک هستند [۱۸]. برای سندرم متابولیک کرایتریاهای مختلفی وجود دارد. از آن جمله WHO، ATP III و IDF میباشد. ما در تشخیص ابتلا به سندرم متابولیک از معیار ATP III استفاده کردیم.

سندرم متابولیک با طیفی از عوارض از جمله کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، استئاتو هپاتیت غیر الکلی (NASH)، فیروز و سیروز نمایان می شوند. [۱، ۱۹، ۲۰]

با توجه به مطالب بیان شده و عدم مطالعه مشابه در استان کردستان و کشور بر آن شدیم تا به تعیین شیوع بیماری کبد چرب غیر الکلی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک بپردازیم.

## متدولوژی:

این مطالعه در قالب توصیفی-تحلیلی، در سطح استان کردستان در سال ۱۳۸۶ انجام شد. در سال ۱۳۸۳ برای مطالعه سلامت در کل استان کردستان ۲۵۰۰ نفر انتخاب شدند، از این میان ۶۴۰ نفر که مبتلا به سندرم متابولیک بودند مشخص شدند. از ۱۳۷ نفر بیماران شهرستان های سنندج، دیوان دره و کامیاران که ۵۷ نفر به عنوان نمونه در بررسی شرکت کردند. مطالعه در ۵ مرحله طرح ریزی و انجام شد.

در ابتدا از کلیه بیماران دعوت به همکاری شده و ابتلای آنان مجدداً مورد بررسی قرار گرفت. مادر تشخیص ابتلا به سندرم متابولیک از معیار ATP III استفاده کردیم. بر این اساس بیمارانی که دارای سه کرایتری یا بیشتر بودند مبتلا در نظر گرفته شدند. کرایتریای ATP III شامل: گلوکز ناشتای سرم بیش از  $100 \text{ mg/dl}$  یا دیابت ملیتوس تشخیص داده شده، هایپرنتشن: افزایش فشار شریانی بیش از  $150 \text{ mmHg}$  یا مصرف داروی آنتی هایپرنتسیو، تریگلسیرید پلاسما  $501 \text{ mg/dl}$  یا مصرف داروی اختصاصی،  $\text{HDL Cholesterol} < 40$ ،  $\text{mg/dl}$  یا مصرف داروی اختصاصی، چاقی مرکزی (دور کمر بیش از ۸۸ سانتی متر در زنان و بیش از ۱۰۲ سانتی متر مردان).

در این مرحله معیارهای خروج از مطالعه: مصرف الکل توسط بیمار، مصرف داروهای آمیودارون، آنالوگ های نکلوزیدی، والپرویک اسید، تاموکسیفن، ویتامین A، افرادی که HCV Ab یا HbsAg مثبت داشته و مبتلا به هیپاتیت B و C بود.

در مرحله دوم بعد از خروج افراد فوق از مطالعه از شرکت کنندگان جهت انجام سونوگرافی به منظور تشخیص وجود یا عدم وجود کبد چرب دعوت بعمل آمد همچنین جهت تعیین دور شکم، قد، وزن، هایپرگلوکوزوری،

هایپرتری گلسیریدمی، فشار خون مزمن مورد آزمایش و معاینه قرار گرفتند. به این منظور چارتی تهیه شد که دور کمر (خط میانه فاصله بین حاشیه دنده ای و کمرست ایلیاک)، در آن درج گردید. فشار خون افراد بعد از ۱۵ دقیقه استراحت در وضعیت نشسته و از بازوی راست توسط فشارسنج جیوه ای اندازه گیری شد. قبل از وزن گیری بیماران پوشاک سنگین خارجی و کفشها خارج شدند. این اطلاعات را افرادی که پیش تر جهت این اندازه گیری ها آموزش دیده بودند بررسی و ثبت کردند.

در مرحله سوم طرح برای کلیه افراد تست های آزمایشگاهی درخواست شد. بدین منظور ۲۰ سی سی خون ناشتا از هر شرکت کننده گرفته شده و بعد از سانتریفوژ به مرکز درمانی توحید شهر سنندج منتقل شد. از ۸ سی سی سرم بدست آمده از سانتریفوژ ۱ سی سی برای آزمایش AST و ALT مورد استفاده قرار گرفت. مابقی سرم به ۳ قسمت تقسیم شده و برای سایر تست های آزمایشگاهی بکار رفت. سپس از تمامی بیماران التراسونوگرافی شکم به عمل آمد.

از میان شرکت کنندگان در مطالعه بسته به نتایج آزمایشگاهی کسانی که ALT, AST, (LFT) غیر طبیعی داشتند وارد مرحله بعدی طرح شدند.

در مرحله چهارم به عنوان قدم اول برای همگی افراد سطوح سرمی گاما گلوبولین ترانسفرانز، TG (با روش فتومتریک)، بیلی روبین مستقیم، غیر مستقیم (با روش DCA)، آلبومین (با روش بروموکروزل گرین)، زمان پروترومبین و اوریک اسید چک شد. قدم دوم حذف افرادی بود که از نظر HCV Ab (با استفاده از روش HBS Ag، microwell plate BIOELISA، MEGA) و HBS Ag (با روش یکسان سازی HBS Ag هپاتو کیناز مثبت) بودند. قدم سوم آزمایش سطوح پلاسما بی Fe (روش فرنات)، Cu، TIBC، (روش رسوب کربنات منیزیم) ASMA, ANA, AMA, Anti endomysial IGA،

بود. تمامی شرکت کنندگان این مرحله جهت احتمال وجود حلقه کایزر فلچر معاینه چشم شدند. در قدم چهارم نتایج مثبت ۱.۴۰ mg/dl (AMA, ASMA, ANA) ،الکتروفورز سرم بیش از ۲۰ (نشانه اختلال کبدی خود ایمنی) ، منفی یا مثبت بودن IGA آنتی اندومیزال سرم (نشانه وجود بیماری سلیاک) ، Cu بیش از ۲۰ mg/dl (نشانه وجود ویلسون) ،  $Fe/TIBC > 45\%$  (نشانه وجود هموکروماتوز) به عنوان کرایتر یا های خروجی منظور شد. بارد علل فوق در اختلال عملکرد کبدی و با توجه به نتایج سونوگرافی تشخیص NAFLD برای بخشی از شرکت کنندگان گذاشته شد.

به سندرم متابولیک ۹۱.۲ درصد مرد و ۸۸ درصد زن بودند. ۳۶ نفر (۶۳.۲ درصد) شرکت کنندگان از سندج، ۱۱ نفر (۱۹.۳ درصد) از کامیاران و ۱۰ نفر (۱۷.۵ درصد) از بیماران مبتلا به سندرم متابولیک ساکن شهرستان دیواندره بودند. بیشترین گروه سنی را افراد ۵۰ سال و کمتر با ۵۰.۹ درصد و کمترین گروه سنی ۶۵ سال به بالا با ۱۷.۵ درصد تشکیل می دادند. اکثر شش شرکت کنندگان ۲۵-۱۹.۵ BMI داشته (۶۸.۶ درصد) داشتند و دور شکم ۸۰.۷ درصد آن ها غیر طبیعی بود. فشار خون غیر طبیعی در ۵۰ درصد افراد دیده شد. ۷۰ نفر سابقه مصرف الکل داشتند. میزان مصرف الکل در این افراد از ۲۰ میلی لیتر در روز کمتر بود یا کمتر از ۳ بار مصرف کرده بودند. نتایج سونوگرافی نشان داد ۶۵.۳ درصد افراد اکوزینسیته کبد نرمال و در ۲۰.۴ درصد، تغییرات درجه دو مشاهده شد. (جدول شماره ۱). نتایج سایر آزمایشات در جدول ۲ آمده است.

در آخر نتایج بدست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS ۱۱.۵ و تست فیشر مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

#### نتایج:

بر اساس یافته های این مطالعه از مجموع ۵۷ نفر بیمار مبتلا

**جدول ۱** توزیع فراوانی گروه های سنی، BMI، دور شکم، فشار خون، نتایج سونوگرافی و سابقه مصرف الکل

مصرف الکل	نتایج سونوگرافی			فشار خون		دور شکم		BMI		گروه سنی (سال)			
	غیر طبیعی	طبیعی	درجه ۱	درجه ۲	غیر طبیعی	طبیعی	غیر طبیعی	طبیعی	>۲۵	۲۵_۱۹.۵	≥۲۵	۵۱_۶۴	≤۵۰
۵۰	۷	۱۰	۷	۳۳	۲۹	۲۸	۲۶	۱۱	۱۸	۳۹	۱۰	۱۸	۲۹
۸۷.۷	۱۲.۳	۲۰.۲	۱۲.۳	۶۵.۳	۵۰.۹	۲۹.۱	۸۰.۷	۱۹.۳	۳۱.۶	۶۸.۶	۱۷.۵	۳۱.۶	۵۰.۹
۵۷			۵۲۹		۵۷		۵۷		۵۷		۵۷		

۸۵ نفر سونوگراف ندادند

**جدول ۲** توزیع فراوانی نتیجه آزمایشهای مختلف در افراد مورد مطالعه

نوع آزمایش	نتیجه	
	غیر طبیعی	طبیعی
ALT	۵۴ (۹۴.۷)	۳ (۵.۳)
AST	۵۰ (۸۷.۷)	۷ (۱۲.۳)
تری گلیسرید	۲۹ (۵۰.۸)	۲۸ (۴۹.۱)
LDL	۱ (۱.۸)	۵۶ (۹۸.۲)
HDL	۲۶ (۴۵.۶)	۳۱ (۵۴.۴)
FBS	۴۴ (۷۷.۲)	۱۳ (۲۲.۸)
HCVAB	۵۴ (۹۴.۷)	۳ (۵.۳)
HBS AB	۵۳ (۹۳)	۴ (۷)
CRP	۱ (۱.۸)	۵۶ (۹۸.۲)

بر اساس تست دقیق فیشر بین ابتلا به کبد چرب غیر الکلی و دور کم‌رهن، HDL و LDL ارتباط معناداری یافت نشد.

**جدول ۳:** ابتلا به NAFLD و دور شکم، فشار خون، HDL، LDL سرم

دور شکم		فشار خون		HDL سرم		LDL سرم	
نرمال (%)	غیر نرمال (%)	نرمال (%)	غیر نرمال (%)	نرمال (%)	غیر نرمال (%)	نرمال (%)	غیر نرمال (%)
۴(۴۰)	۶(۶۰)	۳(۳۰)	۷(۷۰)	۵(۵۰)	۵(۵۰)	۰(۰)	۱۰(۱۰۰)
۴۲(۸۹/۴)	۵(۱۰/۶)	۲۶(۵۵/۳)	۲۱(۴۴/۷)	۲۱(۴۴/۷)	۲۶(۵۵/۳)	۱(۲/۱)	۴۶(۹۷/۹)

بر اساس تست دقیق فیشر رابطه معنی دار آماری بین ابتلا به سندرم کبد چرب با سطح تری گلیسرید وجود دارد. تنها یک نفر از مبتلایان به NAFLD تری گلیسرید سرمی نرمال داشت. ۹ نفر برابر ۹۰ درصد مبتلا به هایپر تریگلیسرید می بودند. (P=۰.۰۰۰)

**جدول ۴:** رابطه بین ابتلا به کبد چرب (NAFLD) یا سطح تری گلیسرید در افراد مورد مطالعه

تری گلیسرید کبد چرب	غیر طبیعی (%)	طبیعی (%)	جمع (%)
دارد	۰(۰)	۱۰(۱۰۰)	۱۰(۱۰۰)
ندارد	۲۹(۶۱/۷)	۱۸(۳۸/۳)	۴۷(۱۰۰)
جمع	۲۹(۵۰/۹)	۲۸(۴۹/۱)	۵۷(۱۰۰)

$$X^2 = 12.5 \quad P = \dots$$

**بحث:**

ما در این مطالعه نشان دادیم سطح تری گلیسرید پلاسما در مبتلایان به سندرم متابولیک که دارای NAFLD هستند بالاتر از میزان نرمال است در حالیکه لزوما دور کم‌رهن غیر نرمال یا فشار خون غیر نرمال ندارند. سندرم متابولیک اولین بار در دهه ۱۹۴۰ و اوایل ۱۹۵۰ در افراد چاق دارای ریسک فاکتور هایی برای دیابت و آترواسکلروز توصیف و سندرم متابولیک X نامیده شد. [۱۵] به نظر می رسد اطلاق واژه سندرم برای مجموع علائم و عوامل مستعد کننده مناسب باشد، خصوصا زمانی که چنین تعبیری ما را قادر می سازد از جنبه های مختلف به این دسته همراه ویژگی های متابولیک نگاه کنیم اما این سوال مطرح می شود که آیا میتوان برای چنین اختلالی ویژگی باتولوژیک منحصر به فردی را در نظر گرفت یا نه. [۲۱-۲۳]

برای بررسی این اختلال تعاریف متعددی وجود دارد که پر استفاده ترین آن ها کرایتریای WHO، ATP III و

IFD) (فدراسیون جهانی دیابت) هستند. هر چند به نظر می‌رسد کرایتریای ATP III معیار ساده تر و کاربردی تری باشد، تعدد این تعاریف مقایسه گزارشات در این زمینه را با مشکل مواجه می‌کند. [۱۲، ۱۳، ۲۰، ۲۴-۲۷]

در مطالعه ما مشخص شد درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به سندرم متابولیک دچار عوارض کبدی می‌شوند و این مبتلایان به NAFLD دچار هایپرتری گلسیریدی می‌اند.

سندرم متابولیک که در جوامع به صورت شایعی وجود دارد با ابتلا به کبد چرب غیر الکلی در ارتباط است [۱۲] مطالعه لی و همکاران با عنوان سندرم متابولیک در افراد مسن در تایوان و با استفاده از کرایتریاهای ATP III نشان دادند سندرم متابولیک در بیماران مسن شایع بوده و این شیوع ۴۴ درصدی در زنان به نسبت مردان بیشتر است.  $(P < 0.001)$ ، ۲۲.۶٪

بررسی هسی و همکاران در مورد خطرات سلامت در مردان ژاپنی با BMI بیش از ۲۵ تا ۲۹.۹ نشان داد فعالیت فیزیکی کم خطر ابتلا به NAFLD را افزایش می‌دهد. جیان گاو و همکاران در بررسی ۱۲۱۸ نفر ۷۲۶ مورد سندرم متابولیک و از این میان ۶۶۱ نفر مبتلا به NAFLD تشخیص دادند. آنها مشخص کردند در مبتلایان NAFLD شیوع چاقی مرکزی، هایپر تنشن و سندرم متابولیک در افرادی که BMI نرمال دارند از ۲۵، ۴۷.۲ و ۳۶.۱ با BMI غیر نرمال به ۷۳.۸، ۸۰.۰ و ۵۵.۴ درصد می‌رسد. با شیوع ۲۴ درصدی سندرم متابولیک در بزرگسالان و در نظر گرفتن مواجهه ۹۸ درصدی مبتلایان

NASH با کرایتریاهای این سندرم اهمیت توجه به این اختلال مشخص می‌شود. [۲۸، ۲۹]

در مطالعه نبی پور و همکاران در مورد سندرم متابولیک و بیماری‌های ایسکمیک قلبی غیر مرگیار در شمال خلیج فارس و با استفاده از کرایتریاهای ATP III نشان دادند که شیوع مواجهه با تمامی کرایتریاهای ATP III در این جوامع ۴۹.۸ درصد بوده که ابتدای مردان بیشتر از زنان بوده است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ابتدای سندرم متابولیک با شواهد ICH در EKG مرتبط است [OR=۱.۳۵ CI=۱.۰۹-۱.۶۶ P=۰.۰۰۵].

دیگری نشان دادند ابتلا به سندرم متابولیک با عفونت *Chlamydia pneumonia* ( $P=۰.۰۰۳$ )، CMV ( $P=۰.۰۰۳$ ) در مردان و ( $p=۰.۰۰۵$ ) (HSV) و ( $p=۰.۰۰۱$ ) (*Chlamydia pneumonia*) مرتبط است.

طی مطالعه [۱۸] دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به سندرم متابولیک تغذیه، فعالیت بدنی و هیستولوژی کبد مقایسه شد. نتایج نشان دادند که مبتلایان به سندرم متابولیک کربوهیدرات کمتر و چربی کمتری مصرف می‌کنند در حالی که میزان مصرف پروتئین، کالری توتال و فعالیت بدنی آنها بین دو گروه مطالعه مساوی بود. همچنین در مقایسه شدت NAFLD مبتلایان سندرم متابولیک درجات بالاتری از استئاتوز، NASH فعال و شدت NASH داشتند.

1. Zhang, L., Zuo, L, Wang, F, et al, Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a chinese population aged 40 years and older. *Mayo Clin Proc* 2997. 82: p. 822.
2. Chitturi, S., Farrell, GC, Hashimoto, E, et al. Chitturi, S, Farrell, GC, Hashimoto, E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Definitions and overview of proposed guidelines. *Gastroenterol Hepatol*, 2007. 22: p. 778.
3. Matteoni, C., Younossi, ZM, Gramlich, T, et al, Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical pathological severity. *Gastroenterology*, 1999. 116: p. 1413.
4. Amarapurkar, D., Hashimoto, E, Lesmana, LA, et al, Amarapurkar, DN, Hashimoto, E, Lesmana, LA, et al. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *Gastroenterol Hepatol*, 2007. 22: p. 778.
5. Eckel RH, G.S., Zimmet PZ, The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005. 365: p. 1415-1428.
6. Marchesini, G., Bugianesi, E, Forlani, G, et al, Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 2003. 37: p. 917.
7. Marrero JA, F.R., Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS, NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*, 2002. 36: p. 1349-1354.
8. Ratzl V, B.L., Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, et al, Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*, 2002. 35: p. 1485-1493.
9. Nair S, M.A., Eason J, Loss G, Perrillo RP, Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology*, 2002. 36: p. 150-155.
10. El-Serag HB, T.T., Everhart JE, Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol*, 2004. 126: p. 460-468.
11. Anagnostopoulos GK, A.D., Tsiakos S, Margantinis G, Grigoriadis K, Kostopoulos P, Is hepatocellular carcinoma part of the natural history of non-alcoholic steatohepatitis? . *Clinical Gastroenterol Hepatol*, 2003. 37: p. 88.
12. Genuth, S., Alberti, KG, Bennett, P, et al, Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003. 26: p. 3160.
13. Grundy, S., Cleeman, JI, Daniels, SR, et al, Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005. 112: p. 2137.
14. Lindsay, R., Howard, Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*, 2004. 4:63.
15. Reaven, G., Role of insulin resistance in human disease. *Banting lecture*, 1988. 37.
16. Koh, K., Han, SH, Quon, MJ, Inflammatory markers and the metabolic syndrome Insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005. 46.
17. DeFronzo, R., Ferrannini, E, Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991. 14(173).
18. Barbara, C.H., Syndrome X.

19. Chen, J., Muntner, P, Hamm, LL, et al, The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004. 140: p. 167.
20. Alberti, K., Zimmet, P, Shaw, J, The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005. 366: p. 1059.
21. Ferrannini, E., *J Clin, Metabolic syndrome: a solution In search of a problem. Endocrinol Metab*, 2007. 92: p. 396.
22. Lai S.W , I.K.F., Li.T.C ,Lin H.F ,Lin.W.Y ,and Lin C,H, Metabolic Syndrome in older people in Taiwan:a hospital \_based study. Departments ofFamily Medicine andInternal Medicine, China Medical University Hospital andInstitute of Chinese Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan
23. Kahn, R., Buse, J, Ferrannini, 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: p. 2289.
24. HANSENa, B.C., The Metabolic Syndrome X.
25. Balkau, B., Charles, MA, Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999. 16: p. 422.
26. Matthews, D., Hosker, JP, Rudenski, AS, et al, Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985. 28: p. 412.
27. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001. 285: p. 2486.
28. AH, M., Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*, 2004. 27: p. 2444-9.
29. Chris, D., The liver in Obesity arnd the Metabolic Syndrom" and highlight