

## بررسی شیوع کبد چرب غیر الکلی و فاکتورهای مرتبط در بیماران مبتلا به سندروم متابولیک

شهرهای سنندج، دبوان دره و کامیاران در سال ۱۳۸۶

دکتر افسانه شریفیان<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا دلاروی<sup>۲</sup>، میلاد مسائلی<sup>۳</sup>، طبیبه فرجی<sup>۴</sup>، فردین غربی<sup>۵</sup>

۱. فوق تخصص بیماری‌های 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 بنابر تعريف در بیمارانی ایجاد می‌شود که یا سابقه‌ای 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 هپاتوسيت‌ها بدون التهاب فعلی یا فیروز (استاتووز ساده کبدی) تا استاتووز کبدی با نهاده نکروز دهنده (استاتوھپاتیت غیر الکلی-NASH) است که می‌تواند با فیروز همراه باشد یا نباشد.<sup>[۱]</sup>

NAFLD اولین بار در دهه ۱۹۵۰ در گروهی از بیماران چاق غیر الکلی توصیف شد. که در بیوسی کبدی شواهدی مشابه با افراد الکلیک داشتند. NAFLD شایع ترین اختلال کبدی در کشورهای صنعتی غربی است که ۲۰ تا ۴۰ درصد از جمعیت را تحت تأثیر قرار داده است.<sup>[۲]</sup> میزان شیوع در این جوامع با ایده‌می چاقی ارتباط نزدیکی را نشان می‌دهد.<sup>[۳]</sup> شیوع تخمینی در حال حاضر در کشورهای آسیا و اقیانوس آرام با توجه به مطالعات جمعیت شناختی بین ۵ تا ۳۰ درصد است.<sup>[۴]</sup> رسیک فاکتورهای اصلی NAFLD، چاقی مرکزی، دیابت ملیتوس تیپ ۲، دیس لیپیدمی و سندروم متابولیک هستند که همگی در جوامع غربی شایعند.<sup>[۳]</sup>

NAFLD شایع ترین علت اختلالات کبدی در کودکان به شمار می‌رود. 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.<sup>[۵]</sup> در حال حاضر مشخص شده است که NASH می‌تواند به سیروز کربیتوزیک یا ناجامد.<sup>[۶]</sup> بین شیوع HCC در بیماران سیروزیک ناشی از NASH با سیروز هپاتیت مزمن ویرال تفاوتی وجود ندارد.<sup>[۷-۱۱]</sup> در عوض چاقی و دیابت [۱۰-۱۲] با افزایش رسیک HCC همراهی داشته و روند پیشرفت به سمت HCC را در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ویرال تسریع می‌کند.<sup>[۱۲]</sup>

چاقی خصوصاً نوع مرکزی آن اغلب با مقاومت به انسولین و افزایش آزادسازی اسیدهای چرب به دیابت منتهی می‌شود.<sup>[۱۳-۱۷]</sup> هایپرتنشن و مقاومت به انسولین زمینه ساز سندروم متابولیک هستند.<sup>[۱۸]</sup> برای سندروم متابولیک کراپتیهای مختلفی وجود دارد. آن جمله ATPIII, WHO, IDF و ATPIII می‌باشد. مادر تشخیص ابتلا به سندروم متابولیک از معیار ATPIII استفاده کردیم.

سندروم متابولیک با طیفی از عوارض از جمله کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، استاتوھپاتیت غیر الکلی (NASH)، فیروز و سیروز نمایان می‌شوند.<sup>[۱۹, ۲۰]</sup>

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 سندروم متابولیک پردازیم.

## متداول‌بودی:

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 ۶۴ نفر که مبتلا به سندروم متابولیک بودند مشخص شدند. از ۱۲۷ نفر بیماران شهرستان‌های ستندج، 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 ابتلاء به سندروم متابولیک از معیار ATP III استفاده کردیم. بر این اساس بیمارانی که دارای سه کرایتریا یا بیشتر بودند مبتلا در نظر گرفته شدند. کرایتریا شامل: گلوکز ناشتاپی سرم بیش از  $100 \text{ mg/dl}$  یا دیابت ملیتوس تشخیص داده شده، هایپرتشن: افزایش فشار شریانی بیش از  $150 \text{ mmHg}$  یا مصرف داروی آنتی هایپرتنسیو، تریگلیزیرید پلاسما  $> ۱۵0 \text{ mg/dl}$  یا مصرف داروی اختصاصی،  $\text{LDL Cholestrol} > ۱۶0 \text{ mg/dl}$  یا مصرف داروی اختصاصی، چاقی مركزی (دور کمر بیش از  $۸۸ \text{ سانتی متر در زنان و بیش از } ۱۰۲ \text{ سانتی متر مردان}.$ )

در این مرحله معیارهای خروج از مطالعه: مصرف الكل توسط بیمار، مصرف داروهای آمودارون، آنالوگ های نکلتوژیدی، والپورویک اسید، تاموکسیفن، و بتامین A، افرادی که HbS Ag یا HCV Ab مثبت داشته و مبتلا به هپاتیت B و C بود.

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

هایپرتری گلکسیریدمی، 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 کرست ایلیاک)، در آن درج گردید. فشار خون افراد بعد از ۱۵ دقیقه استراحت در وضعیت نشسته و از بازوی راست توسط فشار سنج جیوه‌ای اندازه گیری شد. قبل از وزن گیری بیماران پوشاسک سنگین خارجی و کفشهای 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 تست‌های آزمایش‌های درخواست شد. بین میان ۲۰ میانی سی سی خون ناشتا از هر شرکت کننده گرفته شده و بعد از سانتریوفوژ به مرکز درمانی توحید شهر سندج منتقل شد. از ۸ میانی سرم بدست امده از سانتریوفوژ ۸ میانی سی برای آزمایش ALT و AST مورد استفاده قرار گرفت. مابقی سرم به ۳ قسمت تقسیم شده و برای سایر تست‌های آزمایشگاهی بکار رفت. سپس از تمامی بیماران التراسونوگرافی شکم به عمل آمد.

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

در مرحله چهارم به عنوان قدم اول برای همگی افراد سطوح سرمی گاما گلوبولین ترانسفراز، TG (باروش فوتometریک)، بیلی رویین مستقیم، غیر مستقیم (باروش DCA)، آلبومین (باروش برومکروزول گرین)، زمان پروترومبین و اوریک اسید چک شد. قدم دوم حذف افرادی بود که از نظر HCV Ab (با استفاده از روش HBS (MEGA, micowell plate BIOELISA و HBS Ag (باروش یکسان سازی HBS Ag هپاتوکیناز) مثبت بودند. قدم سوم آزمایش سطوح پلاسمایی (روش Fc، TIBC، Cu، فرنات، (روش رسوب کربنات منیزیم) ASMA، ANA، AMA، Anti endomysial IGA،

بود. تمامی شرکت کنندگان این مرحله جهت احتمال وجود حلقه کاپیز رفلجر معاينه چشم شدند. در قدم چهارم نتایج مثبت  $140 \text{ mg/dl}$  (AMA، ASMA، ANA) از سنترج، الکتروفورز سرم بیش از  $20 \text{ mg/dl}$  (نشانه اختلال کبدی خود (ایمنی)، منفی یا مثبت بودن IGA آنثی اندو میزیال سرم (نشانه وجود بیماری سلیاک)،  $\text{Cu}$  بیش از  $20 \text{ mg/dl}$  ( $\text{Fe}/\text{TIBC} > 45\%$ )، (نشانه وجود ویلسون) هموکروماتوز به عنوان کراپترباکتری خروجی منظور شد.

بار دعیل فوق در اختلال عملکرد کبدی و با توجه به نتایج سونوگرافی تشخیص NAFLD برای بخشی از شرکت کنندگان گذاشته شد.

در آخر نتایج بدست امده توسط نرم افزار آماری SPSS ۱۱.۰ و تست فیشر مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

#### نتایج:

براساس یافته‌های این مطالعه از مجموع ۵۷ نفر بیمار مبتلا آمده است.

**(جدول ۱)** توزیع فراوانی گروه‌های سنی، BMI، دور شکم، فشار خون، نتایج سونوگرافی و سابقه مصرف الکل

نوع آزمایش	گروه سنی (سال)			آمار
	$\geq ۶۵$	$۵۱-۶۴$	$\leq ۵۰$	
نفر سونوگرافی	۲۹	۱۶	۲۹	۷۴
دور شکم	۲۹	۳۰	۲۹	۸۰
BMI	۶۸.۶	۷۲.۵	۷۱.۶	۷۲
فشار خون	۲۸	۲۹	۲۹	۵۷
نتایج سونوگرافی	۲۲	۲۷	۲۷	۵۷
طیبی	۲۶	۲۷	۲۷	۵۷
غیر طیبی	۷	۱۰	۷	۵۷
درجه	۲	۲	۲	۵۷
تعداد	۷	۱۰	۷	۵۷
نرمال	۵۰	۵۰	۵۰	۵۷
درصد افراد دیده شد	۵۰.۳	۵۰.۳	۵۰.۳	۵۷
نفر سابقه مصرف الکل	۵۰	۵۰	۵۰	۵۷
داشتند	۵۰	۵۰	۵۰	۵۷
میزان مصرف الکل در این این افراد از ۲۰ میلی لیتر	۵۰	۵۰	۵۰	۵۷
در روز کمتر بود یا کمتر از ۳ بار مصرف کرده بودند.	۵۰	۵۰	۵۰	۵۷
نتایج	۵۷	۵۷	۵۷	۵۷
آمده است.	۵۷	۵۷	۵۷	۵۷

۸۰ نفر سونوگرافی ندادند

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

نوع آزمایش	HCVAB	FBS	HDL	LDL	ALT	AST	نری گلیسرید	LDL/HDL	نوع آزمایش	
CRP	۱ (۱/۱)	۱ (۱/۱)	۱ (۱/۱)	۱ (۱/۱)	۲۹ (۵۰-۹۰)	۲۹ (۱۷-۷۷)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۱۷-۷۷)	CRP
HBS AB	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	HBS AB
HCVAB	۵۴ (۹۴/۹۷)	۵۴ (۹۴/۹۷)	۵۴ (۹۴/۹۷)	۵۴ (۹۴/۹۷)	۵۴ (۹۴/۹۷)	۵۴ (۹۴/۹۷)	۵۴ (۹۴/۹۷)	۵۴ (۹۴/۹۷)	۵۴ (۹۴/۹۷)	HCVAB
FBS	۴۴ (۷۷/۷۷)	۴۴ (۷۷/۷۷)	۴۴ (۷۷/۷۷)	۴۴ (۷۷/۷۷)	۴۴ (۷۷/۷۷)	۴۴ (۷۷/۷۷)	۴۴ (۷۷/۷۷)	۴۴ (۷۷/۷۷)	۴۴ (۷۷/۷۷)	FBS
LDL	۱ (۱/۱)	۱ (۱/۱)	۱ (۱/۱)	۱ (۱/۱)	۱ (۱/۱)	۱ (۱/۱)	۱ (۱/۱)	۱ (۱/۱)	۱ (۱/۱)	LDL
HDL	۲۹ (۴۵/۴۵)	۲۹ (۴۵/۴۵)	۲۹ (۴۵/۴۵)	۲۹ (۴۵/۴۵)	۲۹ (۴۵/۴۵)	۲۹ (۴۵/۴۵)	۲۹ (۴۵/۴۵)	۲۹ (۴۵/۴۵)	۲۹ (۴۵/۴۵)	HDL
ALT	۵۰ (۴۴/۵۰)	۵۰ (۴۴/۵۰)	۵۰ (۴۴/۵۰)	۵۰ (۴۴/۵۰)	۵۰ (۴۴/۵۰)	۵۰ (۴۴/۵۰)	۵۰ (۴۴/۵۰)	۵۰ (۴۴/۵۰)	۵۰ (۴۴/۵۰)	ALT
AST	۵۰ (۴۷/۵۰)	۵۰ (۴۷/۵۰)	۵۰ (۴۷/۵۰)	۵۰ (۴۷/۵۰)	۵۰ (۴۷/۵۰)	۵۰ (۴۷/۵۰)	۵۰ (۴۷/۵۰)	۵۰ (۴۷/۵۰)	۵۰ (۴۷/۵۰)	AST
نری گلیسرید	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	نری گلیسرید
LDL/HDL	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	۲۹ (۴۰-۹۰)	LDL/HDL

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

#### تقویت‌دار ۱۷: ابتلا به NAFLD و دور شکم، فشار خون، HDL، LDL، سرم

سرم LDL		HDL سوم		فشار خون		دور شکم		
غیر نرمال (%)	نرمال (%)							
(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	
۱۰(۱۰۰)	۰(۰)	۵(۵۰)	۵(۵۰)	۷(۷۰)	۲(۲۰)	۶(۶۰)	۴(۴۰)	NAFLD دارد
۴۶(۹۷/۹)	۱(۲/۱)	۲۶(۵۵/۳)	۲۱(۴۴/۷)	۲۱(۴۴/۷)	۲۶(۵۵/۳)	۵(۱۰/۶)	۴۲(۸۹/۴)	NAFLD ندارد

بر اساس تست دقیق فیشر رابطه معنی دار آماری بین ابتلا به سندروم کبد چرب با سطح تری گلیسیرید وجود دارد. تنها یک نفر از مبتلایان به NAFLD تری گلیسیرید سرمی نرمال داشت. نفر برابر ۹۰ درصد مبتلایان به هایپر تری گلیسیریدمی بودند. ( $P=0.000$ )

جدول ۱۸: رابطه بین ابتلا به کبد چرب (NAFLD) یا سطح تری گلیسیرید در افراد مورد مطالعه

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

$$X^2 = 12.5 \quad P = .000$$

#### بحث:

اطلاق واژه سندروم برای مجموع علائم و عوامل مستعد کننده مناسب باشد، خصوصاً زمانی که چنین تعبیری مارا قادر می‌سازد از جنبه‌های مختلف به این دسته همراه ویزگی‌های متابولیک نگاه کنیم اما این سوال مطرح می‌شود که آیا میتوان برای چنین اختلالی ویزگی پاتولوژیک منحصر به فردی را در نظر گرفت یا نه. [۲۱-۲۲] اولین بار در دهه ۱۹۴۰ و اوایل ۱۹۵۰ در افراد چاق دارای برای بررسی این اختلال تعاریف متعددی وجود دارد که و سندروم متابولیک X نامیده شد. [۱۵] به نظر می‌رسد

NASH با کراپتیا های این سندروم اهمیت توجه به این اختلال مشخص می شود.<sup>[۲۸، ۲۹]</sup> در مطالعه نبی پور و همکاران در مورد سندروم متاپولیک و بیماری های ایسکمیک، قلی غیر مرگبار در شمال خلیج فارس و با استفاده از کراپتیا های ATPIII نشان دادند که شیوع مواجه با تامی کراپتیا های ATPIII در این جوامع ۴۹.۸ درصد بوده که ابتلای مردان بیشتر از زنان بوده است. نتایج این مطالعه نشان می دهد که ابتلای سندروم متاپولیک با شواهد EKG ICH مرتبط است.

$OR = 1.25$   $CI = 1.09 - 1.46$   $P = 0.005$ .

دیگری نشان دادند ابتلای سندروم متاپولیک با عفونت CMV ( $P = 0.03$ ), Chlamydia pneumonia ( $p < 0.0003$ ) در مردان و ( $p = 0.005$ ) و HSV ( $p = 0.0001$ ) مرتبط است.

طی مطالعه<sup>[۱۸]</sup> دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به سندروم متاپولیک تغذیه، فعالیت بدنسی و هیستولوژی کبد مقایسه شد. نتایج نشان دادند که مبتلایان به سندروم متاپولیک کربوهیدراتات کمتر و جریبی کمتری مصرف می کنند در حالیکه میزان مصرف پروتئین، کالری توatal و فعالیت بدنسی آنها بین دو گروه مطالعه مساوی بود. همچنین در مقایسه شدت NAFLD مبتلایان سندروم متاپولیک در درجات بالاتری از استاتنوز، NASH فعال و شدت NASH داشتند.

IFD (قدراسیون جهانی دیابت) هستند. هر چند به نظر می رسد کراپتیا ATPIII معیار ساده تر و کاربردی تری باشد، تعداد این تعاریف مقایسه گزارشات در این زمینه را با مشکل مواجه می کند.<sup>[۱۲، ۲۰، ۲۴، ۲۷]</sup>

در مطالعه ما مشخص شد در صد قابل توجهی از بیماران مبتلا به سندروم متاپولیک دچار عوارض کبدی می شوند و این مبتلایان به NAFLD دچار هایپرتری گلکسیریدمی اند.

سندروم متاپولیک که در جوامع به صورت شایعی وجود دارد با ابتلای کبد چرب غیر الکلی در ارتباط است.<sup>[۱۲]</sup> مطالعه لی و همکاران با عنوان سندروم متاپولیک در افراد مسن در تایوان و با استفاده از کراپتیا های ATPIII نشان دادند سندروم متاپولیک در بیماران مسن شایع بوده و این شیوع ۴۴ درصدی در زنان به نسبت مردان بیشتر است.<sup>[۲۶، ۲۲]</sup>

بررسی هسی و همکاران در مورد خطرات سلامت در مردان ژاپنی با BMI بیش از ۲۹.۹ تا ۲۵ نشان داد فعالیت فیزیکی کم خطر ابتلای NAFLD را افزایش می دهد. جیان گاؤ و همکاران در بررسی ۱۲۱۸ نفر ۷۷۶ مورد NAFLD سندروم متاپولیک و از این میان ۶۶۱ نفر مبتلا به NAFLD تشخیص دادند. آنها مشخص کردند در مبتلایان شیوع چاقی مرکزی، هایپرتشن و سندروم متاپولیک در افرادی که BMI نرمال دارند از ۴۷.۷، ۴۵ و ۳۶.۱ با BMI غیر نرمال به ۸۰.۰، ۷۳.۸ و ۵۵.۴ درصد می رسد. با شیوع ۲۴ درصدی سندروم متاپولیک در بزرگسالان و در نظر گرفتن مواجه ۹۸ درصدی مبتلایان

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, IA, et al, Amarapurkar, DN, Hashimoto, E, Lesmana, IA, 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. Ratziu 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, Perillo 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., Tsilakos 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, JL, 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 apprasal: 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 amd the Metabolic Syndrom" and highlight