

A zsírszövet patofiziológiai jelentősége

Intraabdominalis elhízás

Paragh György, Köbbling Tamás

THE PATHOPHYSIOLOGICAL IMPORTANCE OF FAT TISSUE – INTRAABDOMINAL OBESITY

Az elhízás napjainkban a fejlett nyugati országokban a lakosság jelentős részét érinti. Az elhízáshoz társuló metabolikus változások eredményeként alakul ki a metabolikus szindróma tünetcsoportja, amely jelentős mértékben fokozza a cardiovascularis halálozás kockázatát.

Az elhízás mértékének jellemzésére használt testtömegindex önmagában nem alkalmas a cardiovascularis rizikó és a metabolikus elváltozások jellemzésére, mert nem ad információt a testben felszaporodott zsír eloszlásáról. Számos tanulmány igazolta, hogy az abdominalis, visceralis vagy centrális típusú elhízás az, amely jelentős mértékben fokozza a cardiovascularis morbiditást és mortalitást. A visceralis zsírszövet funkciójában és az általa termelt adipocytokinek biológiai hatásában eltér a subcutan zsírszövet hatásaitól. A szabad zsírsavaknak az inzulinrezisztenciára és ezen keresztül más metabolikus paraméterekre gyakorolt hatásán kívül ismert az adipocyták által termelt adipokinek kedvező, atherosclerosis gátló hatása.

A mindennapi gyakorlatban a cardiovascularis rizikó becslésére a testtömegindexen kívül a visceralis obesitást jellemző háskörfogat mérésére is szükség van.

Obesity affects a significant proportion of the population in Western countries. Metabolic changes that are associated with obesity lead to metabolic syndrome, a significant risk factor of cardiovascular mortality.

Body mass index, which is used to describe the extent of obesity, is not suitable on its own to predict cardiovascular risk or assess metabolic changes, because it doesn't provide information on the distribution of accumulated fat within the body. Several studies have shown that it is the central/abdominal/visceral type of obesity that significantly increases cardiovascular morbidity and mortality. Visceral and subcutaneous fat tissue differ both in their function and the biological effects of adipocytokines secreted by them. Apart from the known effects of free fatty acids on insulin resistance and consequently to other metabolic parameters, adipocyte-derived adipokines have been shown to have a beneficial, antiatherosclerotic effect.

In order to precisely estimate the obesity-related cardiovascular risk in everyday practice, not only body mass index, but waist circumference, a marker of visceral obesity, should also be measured.

szabad zsírsavak, visceralis elhízás, adiponektin, tumornekrozis-faktor- α

free fatty acid, visceral obesity, adiponectin, tumour necrosis factor- α

dr. Paragh György (levelező szerző/correspondent), dr. Köbbling Tamás: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/University of Debrecen, Medical and Health Science Center, 1st Department of Medicine; H-4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: paragh@internal.med.unideb.hu

Érkezett: 2006. július 3.

Elfogadva: 2006. október 17.

A fejlett nyugati országokban az elhízás a lakosság egyre nagyobb hányadát érinti, és jelentős mértékben hozzájárul a lakosság egészségi állapotának romlásához. Magyarországon végzett korábbi vizsgálatok alapján a lakosság mintegy 60%-ának van súlyproblémája, 20%-uk elhízott, 40%-uk túlsúlyos (1). Az elhízás jelentőségét az adja, hogy gyakran olyan metabolikus elváltozások társulnak hozzá, amelyek jelentős mértékben fokozzák a cardiovascularis halálozást. Ennek fontosságára 1988-ban *Reaven* is felhívta a figyelmet, és a különböző rizikófaktorok társulását metabolikus szindrómának nevezte el. Mivel *Reaven* vizsgálataiba hipertóniás és sovány betegeket vont be, az obesitást nem tartotta a metabolikus szindróma tünetegyüttesébe tartozónak.

A WHO 1998-ban alkotta meg a metabolikus szind-

róma fogalmát. Ebben a definícióban prioritást élvezett az inzulinrezisztencia és a glükózabnormalitás. Amennyiben ehhez a hipertónia, az elhízás, a dyslipidaemia és a microalbuminuria közül még kettő társult, akkor beszélünk metabolikus szindrómáról (2).

A National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) 2001-ben már nem hangsúlyozta ki az inzulinrezisztencia jelentőségét, hanem javaslata szerint akkor állítható fel a metabolikus szindróma diagnózisa, ha a magas vérnyomás, az emelkedett szérumtriglicerid-, -HDL-koleszterin- és vércukorszint, valamint a terjedelmes háskörfogat tünetegyütteséből bármelyik három egyidejűleg jelen van. A metabolikus szindróma fontosságát húzza alá az a tény, hogy gyakorisága az elhízás gyakoriságával és a kor előrehaladtával nő – 20–30 év között 5%, 30–40 év kö-

zött 15%, 40–50 év között 25%, 50–60 év között 35%, 60–70 év között 45%, 70 felett 45% –, amelyre egy 2002-ben végzett vizsgálat is felhívta a figyelmet (3).

Centrális elhízás és metabolikus szindróma

A testzsírt elhelyezkedése alapján három fő részre oszthatjuk: subcutan, visceralis és intramuscularis zsírra. A visceralis és intramuscularis zsírszövet felszaporodása jellemző a visceralis (centrális vagy abdominalis) típusú obesitasra. A metabolikus szindróma kialakulásában az ATP III kritériumai alapján a centrális elhízásnak van igen jelentős szerepe. Ezt bizonyítja az is, hogy az ischaemiás szívbetegségben (ISZB) szenvedők 90%-ában kimutatható a visceralis obesitas (4). *Nakamura* és munkatársai vizsgálatai szerint visceralis obesitas fennállása esetén 2,5%-kal nagyobb a coronariabetegség előfordulásának rizikója az egészséges, korban, nemben és testtömegindexben (BMI) egyező kontrollhoz képest (5).

Zamboni és munkatársai szerint a visceralis és subcutan zsírszövet aránya jó körjelzője a koszorúér-szűkület fennálltának. Más vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy a visceralis zsír tömege jobb előrejelzője a coronariabetegségeknek, mint egyéb rizikótényezők (szérum-LDL-, -HDL-koleszterin-, -trigliceridszint, szisztolés vérnyomás, vércukor-, inzulin-szint) (6). *Manninen* és munkatársai vizsgálatai szerint visceralis obesitasban nem valószínű, hogy a hypercholesterinaemia növelné az ischaemiás szívbetegség rizikóját, hiszen nem találtak direkt összefüggést a visceralis zsír tömege és a koleszterinszint között.

A magas szérumtriglicerid-, az alacsony -HDL-koleszterin-szint és az inzulinrezisztencia reprezentálja a visceralis obesitas nagy atherogenitású triászát (7). A Quebec cardiovascularis prospektív tanulmány alapján is visceralis obesitasban egyéb metabolikus tényezők (apolipoprotein-B, hyperinsulinaemia, LDL) is befolyásolják az ischaemiás szívbetegség kockázatát (8). *Haffner* véleménye szerint a visceralis obesitas következtében nő az inzulinrezisztencia, amely hyperinsulinaemiát eredményez. A megnövekedett inzulin-szint fokozza a májban a trigliceridben gazdag VLDL (very low density lipoprotein) képződését és az apoB-termelést. Ennek eredményeként hypertriglyceridaemia alakul ki, csökkent HDL- és magas LDL-koleszterin-szint mellett (9). *Depress* és munkatársai munkájukban alátámasztották, hogy a 90 cm feletti háskörfogat és a 2 mmol/l feletti trigliceridszint sokkal egyszerűbb módon ugyanolyan becslést jelent az atherosclerosis felmérésében, mint az imént említett atherogen triász. A visceralis obesitas jelentőségét bi-

Az elhízás jelentősége abban áll, hogy gyakran olyan metabolikus elváltozásokkal társul, amelyek számottevően fokozzák a cardiovascularis halálozást.

munkájukban alátámasztották, hogy a 90 cm feletti háskörfogat és a 2 mmol/l feletti trigliceridszint sokkal egyszerűbb módon ugyanolyan becslést jelent az atherosclerosis felmérésében, mint az imént említett atherogen triász. A visceralis obesitas jelentőségét bi-

RÖVIDÍTÉSEK

AMP-kináz: adenosil-monofoszfát-kináz.
ApoB: apolipoprotein-B.
ATP III: Adult Treatment Panel III.
BMI: testtömegindex (body mass index).
CRP: C-reaktív protein.
FFA: szabad zsírsav (free fatty acid).
GLUT-4: glükóztanszporter-4.
IL-6: interleukin-6.
ISZB: ischaemiás szívbetegség.
NCEP: National Cholesterol Education Program.
NF- κ B: nukleáris faktor kappa B.
PAI-I: plazminogénaktivátor-inhibitor-I.
PPAR: peroxiszóma proliferátor aktiválta receptor.
TNF- α : tumornekrózis-faktor- α .
WHO: World Health Organization.

zónítja *Barzilai* és munkatársai experimentális vizsgálata, amelyben obes Spaque-Dawley patkányoknál sebészileg eltávolították a visceralis zsírszövetet, és azt tapasztalták, hogy megszűnt a korábban obesitas miatt kialakult inzulinrezisztencia (10).

Szabad zsírsavak és visceralis obesitas

A szabad zsírsavak (FFA) és a hypertonia között szoros kapcsolat mutatható ki. Mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás kortól, nemtől függetlenül magasabb az emelkedett FFA-szinttel rendelkező egyéneknél. Az FFA abszolút változása nagyobb mértékű hypertóniásokban, mint normotenzív egyéneknél, a diuretikumot szedőkben, a béta-blokkolót szedőkhöz képest (11, 12). Inzulin hatására a zsírszövetekben fokozódik a glükózfelvétel, a zsírsavszintézis, és a lipolízis gátlása miatt csökken az FFA-kiáramlás. *Arner* és munkatársai vizsgálatai alapján a visceralis zsírszövet zsírszövetjeinek inzulinérzékenysége kisebb, mint a periférián elhelyezkedő zsírszöveteké (13). Ezzel magyarázható, hogy a vérben jelen lévő szabad zsírsavak nagyobb része a visceralis adipocytákból származik, így a visceralis obesitas elősegíti az FFA képződését. A szérumban megnövekedett szabad zsírsavat az intramuscularis zsírfelhalmozódás miatt az izmok nem tudják felvenni, mert csökken az izomban az FFA oxidációja. Ennek eredményeként tartósan magas marad a szabadzsírsav-szint, amely gátolja az inzulin hatását (1. ábra). Ezek a megfigyelések is arra utaltak, hogy a zsírszövet regionális eloszlása fontosabb, mint az összzsírtartalom. Természetesen az obesitason és az FFA-n kívül számos faktor játszik szerepet az inzulinrezisztencia és a metabolikus rizikófaktorok kialakulásában. Így például genetikai tényezők, a fizikai aktivitás, hormonok, diéta, életkor, de jelen ismereteink szerint ezek közül az egyik legjelentősebb tényező a visceralis obesitas.

Haskőrfogat, testtömegindex és visceralis obesitas

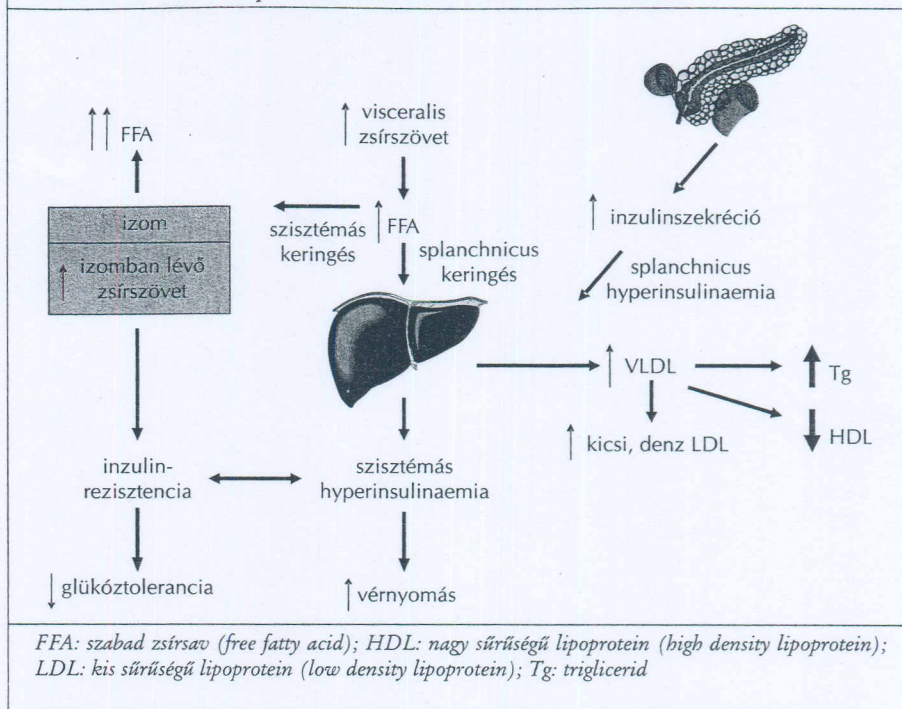
Az intraabdominalis zsírfelhalmozódás szoros összefüggést mutat a cardiovascularis rizikóval, míg a gluteofemorális zsírfelhalmozódás esetén ez az összefüggés gyenge (14). A BMI nem reprezentálja a regionális zsíreloszlást (14, 15). A metabolikus szindrómára jellemző tünetegyüttes is szoros kapcsolatban áll a visceralis obesitással, míg a BMI-vel nem. CT-vizsgálattal kimutatták, hogy a visceralisan obes betegekben nőtt az izom zsírtartalma (16, 17). Az izomban a glükózfelvétel és -raktározás mértéke negatívan korrelált az izom zsírtartalmával (17). Ez arra utal, hogy az izom zsírtartalma, amely pozitív korrelációt mutat a centrális zsírfelhalmozódással, egy másik markere az inzulinrezisztenciának, és alkalmas lehet annak jellemzésére is. Normális BMI-vel rendelkező egyéneknél a visceralis zsírfelhalmozódás növeli a cardiovascularis rizikót (6).

Számos korábbi tanulmány alátámasztotta, hogy a régebben használt derék-cső arány és a haskőrfogat azonos mértékben korrelál a cardiovascularis rizikóval, és a fentiek értelmében sokkal szorosabb köztük az összefüggés, mint a cardiovascularis rizikó és a BMI között. Mivel sokkal egyszerűbb és a klinikai gyakorlatban használhatóbb a haskőrfogat mérése, ezért ezt ajánljuk a centrális obesitas mérésére. Fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy egységes állásfoglalás alapján Magyarországon nem az angolból fordított „derékkőrfogat”, hanem a „haskőrfogat” kifejezést használjuk.

Túlsúlyos, obes betegekkel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy jelentősen megnőtt a cardiovascularis rizikó férfiaknál 102 cm-nél, nőknél 88 cm-nél nagyobb haskőrfogat esetén (18, 19). Más vizsgálat arra hívta fel a figyelmet, hogy ennél alacsonyabb értékek mellett is nőhet a cardiovascularis rizikó (20). Han és munkatársai férfiaknál már 94–102 cm, nőknél 80–88 cm közötti haskőrfogat esetén megfigyelték a rizikófaktorok növekedését (21). Ezért a cardiovascularis rizikó megítéléséhez a BMI-n kívül a haskőrfogat mérése is szükséges. Ez lehetővé teszi azt, hogy a súlygyarapodáson kívül a zsíreloszlás lokalizációját is megbecsüljük, hiszen, mint azt a korábbiakban láttuk, az omentalis, abdominalis és subcutan zsírszövet metabolikusan különbözik egymástól. Ezt felismerve az International Diabetes Federation alkotta metabolikus szindróma kritériumrendszerének sine qua nonja a visceralis obesitas, ami azt jelenti, hogy csak akkor beszélhetünk metabolikus szindrómáról, ha visceralis obesitas van jelen, és emellett még másik két metabolikus rizikófaktor is kimu-

1. ÁBRA

A szabad zsírsav szerepe a metabolikus szindróma kialakulásában



tatható az alábbiak közül: szérumtriglicerid-szint >1,7 mmol/l, szérum-HDL-koleszterin-szint férfiaknál <1 mmol/l, nőknél <1,3 mmol/l, vércukorszint >6,5 mmol/l, RR >130/80 Hgmm. A centrális obesitást férfiaknál 94 cm-nél, nőknél 80 cm-nél nagyobb haskőrfogat jellemzi (22).

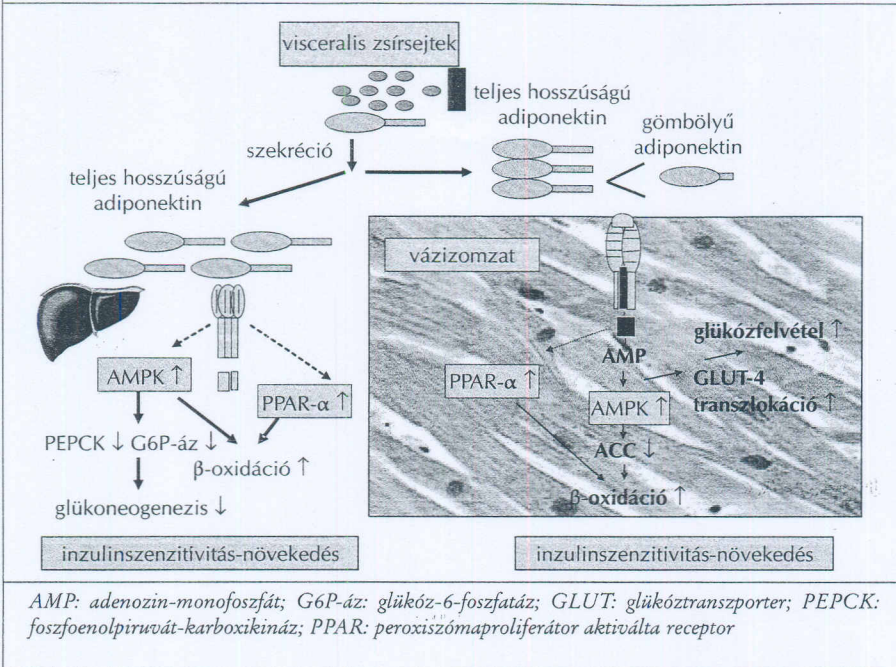
Adiponektin

A visceralis zsírszövet sejtjei számos citokint, úgynevezett adipokineket termelnek. Ezek metabolikus és biológiai hatása jelentős mértékben hozzájárul azokhoz a kóros folyamatokhoz, amelyek elősegítik a cardiovascularis betegségek kialakulását. Így például a zsírsejtek leptint, adiposint, tumornekrózis-faktor- α -t (TNF- α), plazmogénaktivátor-inhibítort (PAI-1), angiotenzinogént, lipoproteinlipázt, adiponektint termelnek. Az utóbbi évek vizsgálatait hívták fel a figyelmet az adiponektin jelentőségére, amely egy 30 kDa molekulatömegű fehérje, és termelése a zsírsejtek differenciálódása során fokozatosan növekszik. Az adiponektin C terminálisa globularis domént tartalmaz. A globularis domén kristályos szerkezete megegyezik a TNF- α kristályos szerkezetével, annak ellenére, hogy a primer szekvenciákban nem találtak homológiát (23). Az adiponektin-mRNS jelentős mértékben termelődik a humán zsírszövetben (24–27). Az adiponektin plazmaszintje 3–30 μ g/ml, az

A centrális vagy visceralis obesitást férfiaknál a 94 cm-nél, nőknél 80 cm-nél nagyobb haskőrfogat jellemzi.

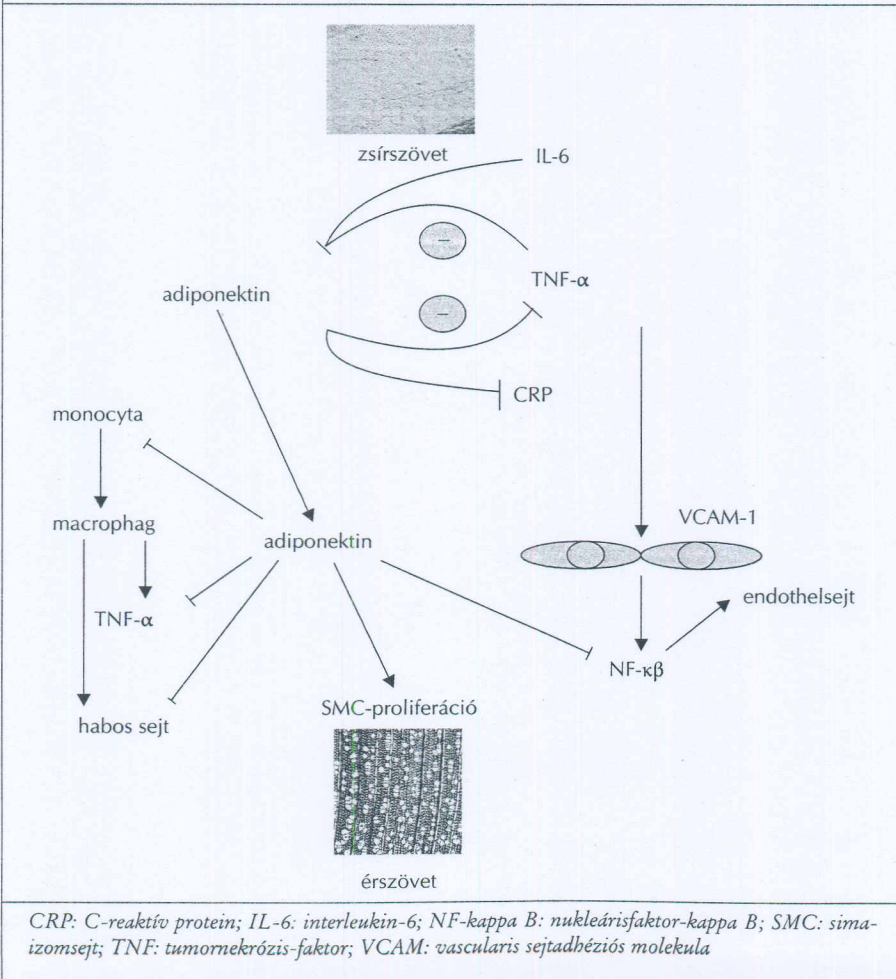
2. ÁBRA

Az adiponektin inzulinérzékenységet növelő hatásai a vázizomban és a májban



3. ÁBRA

Az adiponektin és TNF-α szerepe a gyulladásban



összes plazmaproteinek 0,01%-a (28). Három formában létezik: trimer, hexamer és nagy molekulatömegű forma (29). A teljes hosszúságú adiponektinfehérje proteolitikus hasítás révén kisebb egységekre válik, így képződik a jelentős biológiai hatással rendelkező globularis domén, amely aktiválja a vázizomban és a májban az AMP-kinázt, valamint PPAR- α -t. Ezek a folyamatok keresztül az izomsejtben fokozza a béta-oxidációt, a glükóztranszporter-4 (GLUT) aktiválódását és így a vércukor felvételét; a májban növeli az inzulinszenzitívítást a béta-oxidáció fokozása és a glükogenezis gátlása révén (2. ábra).

Az adiponektin vérszintje korrelál az inzulinrezisztenciával és az obesitas mértékével.

A spontán obesitasra hajlamos *Rhesus macacusbán* gyakran fejlődik ki 2-es típusú diabetes mellitus, és ezekben a majmokban alacsony adiponektinszintet mértek (30). Ezekben az állatokban a plazmaadiponektin-koncentráció szignifikánsan pozitívan korrelál az inzulinszenzitívítással. Longitudinális vizsgálat is bizonyította, hogy a plazmaadiponektin-koncentráció csökkentésével párhuzamosan nő az inzulinrezisztencia (25). A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő cardiovascularis betegekben, illetve obes betegekben szignifikánsan kisebb az adiponektin szérumkoncentrációja, mint egészségesekben (28, 31). Humán klinikai tanulmány igazolta, hogy a plazmaadiponektin-koncentráció szignifikánsan alacsonyabb obes betegekben a nem obes egyénekhez képest (28). Más tanulmányok azt mutatták, hogy nőkben és férfiakban az adiponektin szignifikáns negatív korrelációt mutat a BMI-vel, a testzsírtartalmával, a derék-csípő térfogat arányával és az intraabdominalis zsírszövet mennyiségével (30, 32). Lindsay és munkatársai arra hívták fel a figyelmet, hogy a magas adiponektinkoncentrációval rendelkező pima indiánokban kisebb volt a 2-es típusú diabetes kifejlődésének rizikója az alacsony adiponektinkoncentrációval rendelkezőkhöz képest (33).

A zsírsejtekből származó TNF- α és az adiponektin

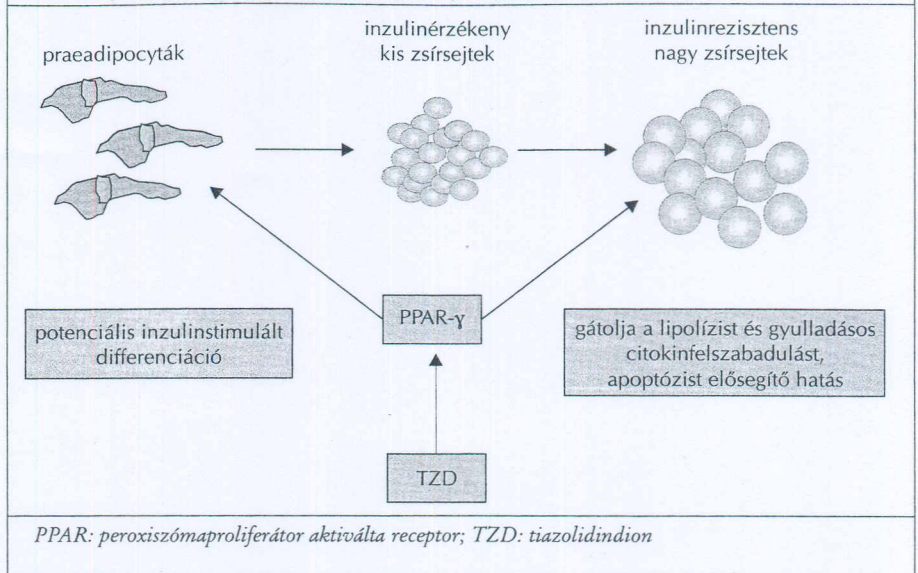
A zsírsejtek által termelt TNF- α jelentős szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában, valamint a CRP (C-reaktív protein) szintézisének a szabályozásában és az IL-6 (interleukin-6-) expresszió fokozódásában (34, 35). *Hotamisligil* és munkatársai által végzett kísérletek bizonyították először a TNF- α szerepét az elhízás és az inzulinrezisztencia hátterében. Mind a TNF- α -mutáns, mind a TNF- α vad típusú egerek elhízással válaszoltak a magas kalóriatartalmú diétára. Az elhízott, TNF- α -mutáns egerekben azonban sokkal alacsonyabb volt az inzulin szérumszintje, nagyobb volt az inzulinérzékenység, és az állatoknál a perifériás típusú elhízás dominált. Az adiponektin és a TNF- α kölcsönösen gátolja egymás termelését a zsírszövetben. Ezenkívül az adiponektin gátolja a TNF- α proinflammatorikus hatását az érsejtekben (36–38). A TNF- α -ra gyakorolt hatáson keresztül az adiponektin indirekt módon gátolja az IL-6 és a CRP expresszióját (3. ábra). Ezzel magyarázható az is, hogy azoknál az egyéneknél, akiknél magasabb adiponektinkoncentrációt mértek, kisebb volt az akut myocardialis infarctus rizikója, mint az átlagos adiponektinszintű egyének esetében (39).

A centrális zsírsejtek metabolizmusának gyógyszeres befolyásolása

A centrális adipocyták egy érdekes tulajdonságára hívták fel a figyelmet a tiazolindionokkal végzett kísérletek, amelyek a PPAR- γ -receptorra hatva befolyásolják a zsírsejtek differenciálódását. *Motoshima* és munkatársai megfigyelései szerint a centrális zsírsejtek rosiglitazon adására sokkal kifejezettebb adiponektinszekrécióval válaszoltak, mint a perifériás zsírsejtek (40), míg *Hug* és munkatársai vizsgálatai szerint a perifériás zsírsejtek normális körülmények között nagyjából ugyanannyi adiponektint termelnek, mint a centrálisak (41). Állati modelleken végzett kutatások alapján kiderült, hogy a PPAR- γ -receptorok a prae adipocytákon, illetve a jól differenciált zsírsejteken expresszálódnak, és döntően befolyásolják az adipocytadifferenciációt, a zsírsejtek számát és méretét, sőt, a zsírsejtek inzulinérzékenységét is. A PPAR- γ -receptorok aktivációja eredményeképpen gyorsul az inzulinra kevésbé érzékeny prae adipocyták differenciációja, kis méretű, inzulinra érzékenyebb zsírsejtek alakulnak. Ezenkívül az érettebb és inzulinra már kevésbé érzékeny nagy zsírsejtek a PPAR- γ -receptor-ingerlésre apoptózissal válaszolnak. A PPAR- γ -receptorok in-

4. ÁBRA

PPAR- γ -receptor által szabályozott zsírsejt-differenciáció



gerlése tehát egyfajta fenotípusshiftet eredményez a zsírsejt-populációban, amelynek eredményeképpen csökken az inzulinra kevésbé érzékeny zsírsejtalakok, és növekszik az inzulinra érzékenyebb zsírsejtek száma (4. ábra). Hasonló hatásról a CB-1-receptor-antagonista rimonabant esetében is beszámoltak már (42).

Egyéb, centrális elhízásban létrejövő metabolikus változások

A centrális obesitas következtében kialakult anyagcsere-eltérések, az inzulinrezisztencia, a szimpatikus aktiváció az intracelluláris nátriumion- és kalciumion-koncentráció növelésével az ily módon megváltozott sejtek angiotenzin-II és noradrenalin iránti fokozott érzékenységével járulnak hozzá a hipertónia kialakulásához (43). A magas vérnyomás következtében fokozottan jelentkező nyíróerők a nukleárisfaktor- κ B (NF- κ B) aktiválásán keresztül olyan fehérjék szintézisét fokozzák, amelyek a szív- és érrendszeri betegségek, valamint az atherosclerosis kialakulását segítik elő (44). Az endothel aktivációja elősegíti a fokozott trombin- és fibrinogénképződést, valamint fokozza a thrombocytaaggregációt, és a szervezetben képződő thrombus feloldásáért felelős fibrinolitikus aktivitás csökkenését eredményezi azáltal, hogy emeli a plazminogénaktivátor-inhibitor-I (PAI-I) szintjét. Ezzel is magyarázható, hogy egy centrálisan obes egyén esetében jelentős mértékben fokozott a cardiovascularis kockázat.

Összegzés

Az intraabdominalis zsírszövet megnövekedése, amint az az előbbiekből is látható, megváltoztatja a zsírsejtek működését, az általuk termelt citokinek, amelyek

autokrin, parakrin és hormonális hatást fejtenek ki olyan anyagcsere-módosulások láncolatát hozzák létre, amelyek eredményeként dyslipidaemia, hypertonia, hyperinsulinaemia, hypercoagulobilitas és a fibrinolitikus aktivitás csökkenése jön létre. Ezért az abdominális zsírszövet-felszaporodás mértékének becslésére használt háskörfogatmérés a BMI-vel együtt jelentős

információt adhat a cardiovascularis rizikó szempontjából. Ezen egyszerű, könnyen reprodukálható, mindenki által könnyen elvégezhető, kis eszközigénnyel járó módszerek rendszeres használata komoly segítséget nyújthat az illető egyén egészségi állapotáról, és nagyban segítheti az orvost a megfelelő terápia kiválasztásában.

IRODALOM

- Halmy L. Az elhízás kezelési irányelvei az ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegségek prevenciója keretében. *Metabolizmus* 2004;1:13-6.
- 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(7):539-53.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-9.
- Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res* 1995;3:187S-194S.
- Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994;107(2):239-46.
- Zamboni M, Armellini F, Sheiban I, De Marchi M, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, et al. Relation of body fat distribution in men and degree of coronary narrowings in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;70(13):1135-8.
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85(1):37-45.
- Dagenais GR, Robitaille NM, Lupien PJ, Christen A, Gingras S, Moorjani S, et al. First coronary heart disease event rates in relation to major risk factors: Quebec cardiovascular study. *Can J Cardiol* 1990;6(7):274-80.
- Haffner SM. The insulin resistance syndrome revisited. *Diabetes Care* 1996;19(3):275-7.
- Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P, Wang J, et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999;48(1):94-8.
- Osei K. Insulin resistance and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999;84(1A):33J-36J.
- Maison P, Byrne CD, Hales CN, Wareham NJ. Hypertension and its treatment influence changes in fasting nonesterified fatty acid concentrations: a link between the sympathetic nervous system and the metabolic syndrome? *Metabolism* 2000;49(1):81-7.
- Amer P. Free fatty acids – do they play a central role in type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab* 2001;3(Suppl1):11-9.
- Bjorntorp P. Obesity. *Lancet* 1997;350:423-6.
- Bosello O, Zamboni M, Armellini F, Todesco T. Biological and clinical aspects of regional body fat distribution. *Diab Nutr Metab* 1993;6:163-71.
- Kelley DE, Slasky BS, Janosky J. Skeletal muscle density: effects of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1991;54(3):509-15.
- Simoneau JA, Colberg SR, Thaete FL, Kelley DE. Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women. *FASEB J* 1995;9(2):273-8.
- World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. World Health Organisation: Geneva 1997. Ref Type: Abstract.
- NIH-NHLBI. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda: MD. NIH-NHLBI 1998. Ref Type: Abstract
- Willet WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *New Engl J Med* 1999;341:427-34.
- Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995;311(7017):1401-5.
- International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (article online). <http://www.idf.org>. 2005. június 15.
- Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998;8(6):335-8.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221(2):286-9.
- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50(5):1126-33.
- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996;20:803-12.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270(45):26746-9.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257(1):79-83.
- Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278(11):9073-85.
- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46(4):459-69.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1595-9.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1930-5.
- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360(9326):57-8.
- Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89(9):763-71.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259(5091):87-91.
- Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003;26(6):1745-51.
- Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8(7):731-7.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100(25):2473-6.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291(14):1730-7.
- Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5662-7.
- Hug C, Lodish HF. The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(2):129-34.
- Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, Buisson I, Bribes E, Péleraux A, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J* 2005;19(11):1567-9.
- Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991;14(3):220-32.
- Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature* 1988;331(6152):168-70.