

METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom, kardiyovasküler risk belirleyicileri olan obezite, insulin resistansı, hipertansiyon ve lipid bozukluklarının (hipertrigliseridemi, serbest yağ asitleri ile LDL-HDL-kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein yükseklikleri) bir bileşimidir. İlk defa Reaven, insulin direncinin glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon ile bir arada bulunabileceğini ve kardiyovasküler riski artırabileceğini ortaya atmıştır (1). Bu bozukluklar ile insulin direnci arasında bir neden-sonuç ilişkisi söz konusudur. Tek başına insulin direncinin glukoz toleransı üzerine etkisi yeterli değildir. Diğer yandan insulin direnci ve hiperinsulinemi; lipid metabolizması, kan basıncı veya vasküler fonksiyon değişiklikleri üzerine tam olarak

etkili değildir. Bu sistemlerin her biri çok sayıda faktörün kontrolü altındadır ve etki yollarındaki bir veya birkaç basamakta meydana gelen bozukluklar hastalıklara yol açmaktadır (2). 1990'lı yıllarda kullanılmaya başlanan insulin direnci sendromu terimi, klinik metabolik sendrom olarak değişmiştir. Vücut ağırlığındaki aşırı artış, insulin direnci, glukoz intoleransı veya tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, homosisteinemi, vasküler inflamasyon ve protomboz ile birlikte değerlendirilen metabolik sendrom, günümüzde ABD'de epidemik düzeylere ulaşmıştır.

Metabolik sendrom aterosklerotik

kardiyovasküler hastalık bakımından iki kat risk taşımaktadır (3). Lorenzo ve ark.'nın (4) 2005 yılında yapmış oldukları bir çalışmada santral obesite artışı ile metabolik sendrom arasında koroner kalp hastalığı gelişme riski açısından anlamlı bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Patolojik bir metabolik duruma yatkınlık oluşturacak bir faktör bulunmadığı sürece obesite ile metabolik sendrom arasında mutlak bir ilişki olmayabilir. Ancak yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğunluğunda artmış kardiyovasküler morbidite riskini önceden tahmin etmede metabolik sendrom prevalansı ile visseral obesite arasında bir uyumluluk olduğu rapor edilmiştir (5). Mancia ve ark. (6) tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada kardiyovasküler ve belirli nedenlerin tümüne bağlı ölüm riski incelendiğinde metabolik sendrom olgularında bu oranın anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve sol ventrikül hipertrofisi veya kan basıncı yüksek olanlarda bu oranın daha da arttığı görülmüştür. Bu olgulardaki risk artışı metabolik sendromun artmış kan basıncı ile kan glukoz yüksekliği bileşenlerine bağlıdır. Diğer bileşenler risk artışına katkıda bulunmamaktadır. Kardiyak anormallikler ile yüksek kan basınçları metabolik sendromda sıklıkla görülmekte olup, bunların varlığı riski daha da artırmaktadır. Metabolik sendrom erken ölüm riskini önceden tahmin etmede anlamlıdır. Metabolik sendrom ile mortalite arasındaki ilişkiyi açıklayan başlıca iki bileşen hiperglisemi ile yüksek kan basıncıdır.

Metabolik Sendrom Gelişiminde Yağ Dokusu ve İnsulin Direncinin Anahtar Rollerini

Yağ dokusunun rolü

Yağ dokusu farklı uyaranlara cevap olarak aktif endokrin, parakrin ve otokrin kimyasal maddeler salgılar. Leptin, adiponektin gibi bazı maddeler başlıca adipoz dokudan salgılanır; TNF α , v.b. moleküller ise farklı dokulardan da açığa çıkabilir. Enerji dengesindeki kronik bozukluk var olan sistemi strese sokabilir. Bu durumda yağ dokusunun fonksiyonel yetersizliği, adipokinlerin salgılanması ile vasküler etkilerdeki değişiklikleri de içerecek şekilde sistemik enerji dağıtımındaki değişiklikler ve bozulmuş glukoz tüketimiyle sonuçlanabilir (7). Adiponektinin antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde koruyucu etkisi olabileceği düşünülmektedir (8). Adiponektin; leptin ve resistinin zararlı ve proinflamatuvar etkilerini dengeleyici, koruyucu bir adipositokin gibi davranmaktadır. Obez olgularda obez olmayanlara göre plazma adiponektin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ve adiponektin düzeyleri erkek ve kadınlarda BMI ile negatif korelasyon göstermektedir (9). Hipoadiponektinemi insülin direnci gelişiminde ve diyabete doğru ilerlemede tek başına bir risk faktörü olarak gözükmektedir. Düşük plazma adiponektin düzeyleri hem esansiyel hipertansiyon hem

de dislipidemi (10) ve koroner arter hastalığı olan olgularda inme ve perifer arter hastalığı ile ilişkilidir (8). Adiponektinin antiinflamatuvar özellikleri olan bir molekül gibi davranarak vasküler sistemi koruduğu ve endotel disfonksiyonun gelişmesini önlemeye çalıştığı öne sürülmektedir (11).

İnsulin direnci

İnsulin direnci metabolik sendrom gelişiminde en önemli etkenlerden biri olarak kabul edilmektedir. İnsulin direncinde hedef organların insuline karşı biyolojik cevabı bozulmuştur (12). Olası mekanizmalar; reseptör öncesi, reseptör ve reseptör sonrası bozukluklar şeklinde öne sürülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. İnsulin direncinin mekanizmaları

Reseptör öncesi bozukluklar	Reseptör sonrası bozukluklar
<p><i>İskelet kasma insülin ve glukoz girişinin azalması</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Reaktif oksijen türevlerinin artması• Nitrik asit üretiminin azalması• Vasküler basıncın azalması(rarefaction)• Vasküler hipertrofi• Artmış vazokonstriksiyon	<p><i>Sinyal Bozukluğu</i></p> <ul style="list-style-type: none">• PI3K-Akt yolu boyunca sinyal azalması• GLUT-4 içeriğinin ve plazma membranına lokasyonunun azalması• Glikojen sentaz aktivitesinin azalması• Oksidatif stresin artması• İntramiyoselüler lipit içeriğinin artması• İskelet kas lifi tipinde değişiklik• İnsulin duyarlı iskelet kas liflerinde azalma• Mitokondrial içeriğin azalması

Reseptör düzeyindeki sinyal mekanizmasının bozulması hedef dokuda bir dizi olaya yol açarak glukoz transportunun bozulmasına ve direncin üstesinden gelebilmek amacıyla insülin artışına yol açmaktadır. İnsulin direncinde çeşitli sinyal yollarında bozukluklar tespit edilmiştir. İnsulin ve insülin büyüme faktörü (IGF) aynı reseptör üzerine etki eder, fakat farklı hücre içi sinyal yolları kullanırlar. İnsulin ve insülin büyüme faktörü-1 (IGF1) stimülasyonu IRS-I (İnsulin Reseptör Substrat-I) ile ilişkili PI3-kinaz miktarını artırır. Bu enzimin

aktivasyonu insülin ve IGF1'in kardiyovasküler doku ile diğer insuline duyarlı dokularda etkilerinin düzenlenmesi açısından önemlidir. Bu sinyal kaskadındaki bozukluk insülinin etkilerine karşı dirençle birlikte hiperinsülinemi şeklinde sonuçlanır (13). Sinyal bozukluğunda anahtar rolü adiposit üstlenmektedir. Adiposit metabolik olarak aktif faktörleri salgılayan bir endokrin doku olarak kabul edilir. Serbest yağ asitleri nonadipoz dokularda birikerek glukoz tolerans bozukluğuna katkıda bulunurlar (14). Serbest yağ asitlerinin hücre içi aşırı birikimi toksik metabolitlerin aşırı

üretimine, bu da insulin sinyal bozukluğuna yol açar (15). Adiponektin, resistin, leptin, TNF α ve IL6 gibi adipositokinlerin insulin direnci gelişimine katkıda bulunduğu ve sonuç olarak metabolik sendromun geliştiği öne sürölmekle birlikte altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

Polikistik Over Sendromu

Genç kadınları etkileyen, obezite ile ilişkili, endokrin kökenli ciddi bir kardiyometabolik komplikasyon örneği olan polikistik over sendromu (PCOS), over disfonksiyonu ile karakterize olup, doğurgan dönemdeki kadınların %6-10'nunu etkilemektedir. Klinik semptomlar olarak menstrual siklus bozuklukları, androjen fazlalığı ve polikistik overler görülür. PCOS'lu kadınların çoğunluğu obez olup, hiperglisemi, insulin direnci ve dislipidemi gibi metabolik sendrom semptomlarını gösterirler. PCOS aynı zamanda kan basıncı artışıyla da ilişkili olup, bu durum androjen düzeylerindeki artışa bağlanabilir. Androjenlerin kan basıncında artışa yol açma mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte renin-anjiyotensin sistemi üzerindeki olası etkileri nedeniyle kan basıncı artışına aracılık ettikleri öne sürölmektedir. PCOS'lu kadınlarda plazma renin aktivitesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (16). Serum androjen düzeyleriyle pozitif olarak korelasyon gösteren proreninin plazma düzeylerinin de PCOS'lu kadınlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (17). PCOS kaynaklı hipertansiyonun bir diğer nedeninin güçlü

bir vazokonstriktör olan endotelin olabileceğine dair kanıtlar vardır (18). Anjiyotensin II endotelin üretimini stimule ettiğinden, androjenler renin-anjiyotensin sistemi aracılığıyla veya doğrudan endotelini stimule edebilirler (19).

Obesite ve İnsulin Direnci ile Bir Arada Bulunan Hastalıklar: Hipertansiyon, Hiperlipidemi ve Ateroskleroz

Hipertansiyon

Hipertansiyon ve insulin resistansı arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır (20). Hipertansif hastalarda açlık ve postprandiyal insulin düzeyleri vücut kitle indeksi veya vücut yağ dağılımından bağımsız olarak yüksektir (21). İnsulin direncinin hangi mekanizmayla hipertansiyona yol açtığı hala tam olarak bilinmemektedir. İnsulin vasküler sistem üzerine doğrudan etki gösterir ve çeşitli vasküler dokularda iyi bilinen in vivo bir dilatördür. İnsulin direncinde insulinin vazodilatör etkisinin bozulduğu öne sürölmektedir (22). Bunun dışında dislipideminin vasküler tonusta kronik artışa katkıda bulunacağı ve hipertansiyona yol açabileceği deneysel olarak gösterilmiştir (23). Yağ asitlerinin vazokonstriktif etkisi hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir (24). Bunların dışında renin-anjiyotensin sisteminin de hipertansiyonun eşlik ettiği metabolik sendrom olgularında rol oynayabileceği öne sürölmektedir (25). Renin-anjiyotensin sistemi ile metabolik

kardiyovasküler risk faktörleri arasında net bir ilişki olduğu gösterilmiştir (26). Yüksek plazma renin aktivitesi ile hiperinsulinemi arasındaki ilişki gösterilmekle birlikte, altta yatan mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir. İnsulin direnci ve kompensatuvar hiperinsulinemi ile kan basıncı artışı arasındaki ilişki insulin aracılı sodyum retansiyonu, sempatik sinir sistemi stimülasyonu, vasküler hücre büyümesinde artış veya endotelial nitrik oksit üretiminde azalma gibi mekanizmalara bağlıdır (27). Hiperinsulineminin indüklediği hipertansiyon gelişiminde endotelinin etkisi vardır (28). İnsulinin endotel hücrelerinden hem endotelin-1 üretimini artırdığı hem de vasküler düz kas hücrelerindeki etkilerini upregüle ettiği öne sürülmektedir (29).

Hiperlipidemi

Aterojenik dislipidemi; trigliserid yüksekliği, düşük HDL-kolesterol, küçük yoğunlukta LDL partiküllerinde artış ve LDL-kolesterol düzeylerinde hafif yükselme ile karakterizedir (30). Aterojenik dislipidemi, total ve LDL-kolesterol artışı ile HDL-kolesterol azalmasının yanı sıra kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (31). Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin karaciğer üzerine etkisi ile trigliserid sentezinin stimülasyonu ve VLDL-kolesterolün salgılanması sonucu aterojenik dislipidemi gelişmektedir. VLDL-kolesterol düzeylerindeki artış; kolesterol ester transfer proteinin (CETP) kolesterolü HDL'den LDL'ye transfer etmesi sonucu HDL-

kolesterol düzeyinde azalış ile sonuçlanır (32). İnsulin VLDL-kolesterolü yıkan lipoprotein lipaz aktivitesini down regüle ettiğinden, hiperinsulinemi VLDL-kolesterol üretimini artırırken VLDL-kolesterol metabolizmasını azaltır.

Hem metabolik sendrom hem de tip 2 diyabetteki hipertrigliseridemi; şilomikronemi ile birlikte veya tek başına plazma VLDL konsantrasyonlarında artış, lipoprotein lipaz aktivitesinde yetersizlik, kolesterol ester transfer protein aktivitesi ile karaciğere serbest yağ asitlerinin girişindeki artış sonucu gelişir (33). Obesite ve insulin direnci olan olgularda yüksek trigliserid düzeyleri alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili olup, diyabet olmayan hiperkolesterolemi olgularında endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar (35), bu da trigliseridlerin ateroskleroz gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir. Şilomikronlar doğrudan aterojenik değildirler, fakat şilomikron kalıntıları olan VLDL ve IDL aterojeniktirler.

Ateroskleroz

Aşık bir metabolik sendrom tablosu (Tablo 2) ile artmış kardiyovasküler risk arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu öne sürülmektedir (36). Diğer taraftan metabolik sendrom ile ilişkili risk gelişiminin, sendrom bileşenlerinin her birinin yol açacağı risk toplamından daha fazla olmadığı öne sürülmektedir (37). Bu farklı görüşler, aterosklerozun başlangıcında, ilerlemesinde ve komplikasyonlarının gelişmesinde temel rol oynayan inflamasyon prosesinin varlığı

veya yokluğu ile açıklanabilir. Endotel hücrelerden salgılanan vasküler hücre adhezyon molekülü-1 gibi lökosit adhezyon molekülleri ile büyüme faktörlerinin ekspresyonu ve ateromların içinden kemoatraktanların salınımıyla inflamatuvar sitokinlerin etkilerinin artması inflamasyon prosesindeki anahtar noktalardır (38). İnflamasyon metabolik sendroma eşlik eder veya daha önce gelişebilir. Ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun önemli bir rol oynadığına ait bazı ipuçları vardır(39). Epidemiyolojik çalışmalarda CRP gibi

inflamatuvar belirteçlerin metabolik sendromun farklı bileşenleri ile birlikte arttığı doğrulanmıştır. Diyabetin ciddi bir şekilde kontrolü aşırı kilo alımı olmayan olgularda CRP düzeylerinde olumlu değişikliklere yol açmıştır (40).

Sonuç olarak inflamasyon prosesi metabolik sendrom ve ateroskleroza öncüllük ve eşlik etmektedir. Metabolik sendroma endokrin bir hastalık gözüyle baktığımızda genel bir proinflamatuvar durumun gelişimini hangi faktörün tetiklediği hala açıklanamamaktadır.

Tablo 2. Metabolik sendrom tanı kriterleri

WHO	NCEP
Hipertansiyon: Mevcut antihipertansif tedavi veya kan basıncının $\geq 140/90$ mm/Hg olması Mevcut antihipertansif tedavi veya kan basıncının $\geq 130/85$ mm/Hg olması	Mevcut antihipertansif tedavi veya kan basıncının $\geq 130/85$ mm/Hg olması
Dislipidemi: Plazma trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dL Erkeklerde HDL kolesterol < 35 mg/dL Kadınlarda HDL kolesterol < 40 mg/dL	Plazma trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dL Erkeklerde HDL kolesterol < 40 mg/dL Kadınlarda HDL kolesterol < 50 mg/dL
Obezite: Beden kitle indeksi > 30 kg/m ² Erkeklerde bel/kalça oranı > 0.90 Kadınlarda bel/kalça oranı > 0.85	Erkeklerde bel çevresi > 102 cm Kadınlarda bel çevresi > 88 cm
Glukoz: Tip 2 DM veya bozulmuş glukoz tolerans testi	Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dL
Tanı: Tip 2 DM veya bozulmuş glukoz tolerans testi var ise yukarıdaki kriterlerden 2 veya fazlası; glukoz tolerans testi normal ise en az 3 kriterin bulunması	Yukarıdaki kriterlerden 3'ünün bulunması

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

NCEP: Ulusal Çevresel Öngörü Merkezleri (ABD)

Referans Kaynaklar

1. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* , 1988; 37: 1595–1607.
2. Ferrannini E. Metabolic syndrome: a solution in search of a problem. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 396–398.
3. Grundy, S.M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005; 112: 2735–2752.
4. Lorenzo, C. et al. The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1990–1992 and 1997–1999 despite more central obesity. *Diabetes* , 2005; Care 28: 2480–2485.
5. Urbina, E.M. et al. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am Heart J*, 1999; 138: 122–127.
6. Mancia, G. et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension*, 2007; 49: 40–47.
7. Laclaustra, M. et al. 17 Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007; 125–139.
8. Szmitko, P.E. et al. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007; 292: H1655–1663.
9. Arita, Y. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999; 257: 79–83.
10. Adamczak, M. et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2003; 16: 72–75.
11. Motoshima, H. et al. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* , 2004; 315: 264–271.
12. Sowers, J.R. et al. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis. *J Lab Clin Med*, 1994; 123: 647–652.
13. Gill, H. et al. The key role of insulin resistance in the cardiometabolic syndrome. *Am J Med Sci* , 2005; 330: 290–294.
14. Schrauwen, P. and Hesselink, M.K. Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2004; 53: 1412–1417.
15. Boden, G. and Shulman, G.I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*, 2002; 32 (Suppl 3): 14–23.
16. Uncu, G. et al. The role of plasma renin activity in distinguishing patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) from oligomenorrheic patients without PCOS. *Gynecol Endocrinol* , 2002; 16: 447–452.
17. Morris, R.S. et al. Prorenin is elevated in polycystic ovary syndrome and may reflect hyperandrogenism. *Fertil Steril*, 1995; 64: 1099–1103.
18. Gentili, M. et al. Distinct expression of endothelin receptor subtypes A and B in luteinized human granulosa cells. *Horm Metab Res*, 2001; 33: 573–576.
19. Reckelhoff, J.F. Polycystic ovary syndrome: androgens and hypertension. *Hypertension*, 2007; 49: 1220–1221.
20. Ferrannini, E. et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*, 1987; 317: 350–357.
21. Shen, D.C. et al. Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 66: 580–583.
22. Tooke, J.E. and Hannemann, M.M. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med*, 2000; 247: 425–431.
23. Banos, G. et al. Vascular reactivity and effect of serum in a rat model of hypertriglyceridemia and hypertension. *Am J Hypertens*, 1997; 10: 379–388.
24. Tripathy, D. et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*, 2003; 52: 2882–2887.
25. McFarlane, S.I. et al. Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2003; 30H–37H.
26. Allikmets, K. et al. Association between plasma renin activity and metabolic cardiovascular risk factors in essential hypertension. *J Intern Med*, 1996; 239: 49–55.
27. Sartori, C. and Scherrer, U. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation. *J Hypertens*, 1999; 17: 1517–1525.
28. Sarafidis, P.A. and Bakris, G.L. Review: Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 379–385.

29. Piatti, P.M. et al. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes*, 1996; 45: 316–321.
30. Ginsberg, H.N. Treatment for patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 2003; 91: 29E–39E.
31. Fonseca, V.A. The metabolic syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Clin Cornerstone*, 2005; 7: 61–72.
32. Brousseau, M.E. et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1505–1515.
33. Yuan, G. et al. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *Cmaj*, 2007; 176: 1113–1120.
34. Clark, J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol*, 2006; 40: S5–10.
35. Schneider, M.P. et al. Effect of elevated triglyceride levels on endothelium-dependent vasodilation in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2003; 91: 482–484.
36. McNeill, A.M. et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*, 2005; 28: 385–390.
37. Bruno, G. et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*, 2004; 27: 2689–2694.
38. Libby, P. and Plutzky, J. Inflammation in diabetes mellitus: role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 27B–40B.
39. Lau, D.C. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005; 288: 2031–2041.
40. Schaumberg, D.A. et al. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the diabetes control and complications trial. *Circulation*, 2005; 111: 2446–2453.

