

# Postgraduaat onderwijs in de interne geneeskunde K.U.Leuven <sup>1</sup>

## INSULINERESISTENTIE: EEN PROBLEEM VAN DE 21STE EEUW

A. MERTENS <sup>2, 3</sup>

### Inleiding

Het metabool syndroom of insulineresistentiesyndroom (ook nog syndroom X) werd eerst gedefinieerd door Reaven (1). Het omvatte een geheel van afwijkingen ten gevolge van insulineresistentie en de daaruit voortvloeiende hyperinsulinemie als compensatiemechanisme tegenover de cellulaire resistentie tegen de werking van insuline: overgewicht, gestoorde glucosetolerantie, hypertriglyceridemie, daling van de HDL-cholesterol en arteriële hypertensie. Nadien werden nog andere afwijkingen met het syndroom geassocieerd: toename van de kleine dense LDL-partikels (die zeer atherogeen zijn), postprandiale hyperlipidemie (chylomicronen en VLDL) en stoornissen in de fibrinolyse en hemostase (stijging van PAI-I).

Obesitas wordt beschouwd als de voornaamste risicofactor voor diabetes mellitus type 2 (2). Het verband tussen het risico van het ontwikkelen van type-2-diabetes en hoge „body-mass index” (BMI) is reeds langer gekend en werd aangetoond bij zowel mannen als vrouwen (3). Naast de graad van obesitas zijn ook de abdominale vetverdeling en de duur van het bestaan van het overgewicht bijdragende factoren in de ontwikkeling van diabetes (4, 5). Anderzijds zijn studies gepubliceerd waarbij vermagering van zwaarlijvige personen – op welke

### Samenvatting

Obesitas, en vooral abdominale obesitas, wordt beschouwd als de belangrijkste risicofactor voor diabetes mellitus type 2. De insulineresistentie vervult een sleutelrol tussen obesitas en diabetes, maar niet alle zwaarlijvige patiënten zullen diabetici worden: er dient een gebrek aan insulinesecretie te zijn vooraleer de diabetes tot uiting zal komen. Omgevings- en genetische factoren leiden samen tot een verminderde gevoeligheid voor insuline en/of een gewijzigde insulinesecretiecapaciteit.

Insulineresistentie maakt deel uit van het zogenaamde metabool syndroom, dat bestaat uit diverse afwijkingen die afzonderlijk beschouwd onschuldig lijken. Een combinatie van deze afwijkingen bij eenzelfde patiënt is een belangrijke cardiovasculaire risicofactor en zeker één van de belangrijkste oorzaken van coronair lijden en dus myocardinfarct en mortaliteit in ons land. Het metabool syndroom kan dus beschouwd worden als een „vaak voorkomende en stille doder”. De artsen, het grote publiek en de politieke instanties moeten gesensibiliseerd worden voor het metabool syndroom, een zeer belangrijk probleem voor de volksgezondheid.

<sup>1</sup> Centrum voor Postgraduaat Onderwijs in de Interne Geneeskunde, K.U.Leuven.

<sup>2</sup> Dienst Endocrinologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven.

<sup>3</sup> Correspondentieadres: dr. A. Mertens, Dienst Endocrinologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven.

manier dan ook bereikt (door laag calorisch dieet, medicamenteuze therapie of na bariatrische heelkunde) – gepaard gaat met een daling van zowel de incidentie als de ernst van de diabetes (6, 7).

## Definitie

Obesitas kan gedefinieerd worden als een toestand van overtollige vetopstapeling. Voor het bepalen van de hoeveelheid lichaamsvet bestaan zeer nauwkeurige methoden, bv. onderwatermeting. Deze methoden zijn echter duur, moeilijk uitvoerbaar, tijdrovend en meestal niet beschikbaar in de dagelijkse praktijk (8). De BMI wordt aanbevolen voor het inschatten van de totale hoeveelheid lichaamsvet in de klinische praktijk. De BMI wordt berekend door het lichaamsgewicht (uitgedrukt in kilogram) te delen door de lengte (uitgedrukt in meter) in het kwadraat. Overgewicht wordt gedefinieerd als een BMI tussen 25 en 29,9 kg/m<sup>2</sup>; obesitas is een BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>; bij morbide obesitas bedraagt de BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>.

Het gebruik van de BMI heeft een aantal beperkingen: eenzelfde BMI zal niet bij elk individu overeenkomen met eenzelfde vetpercentage. Zo zal bijvoorbeeld de BMI het vetpercentage overschatten bij personen met een hoge spiermassa (zoals bodybuilders) en anderszits het vetpercentage onderschatten bij personen met een verminderde spiermassa (zoals oudere personen). Bovendien houdt de BMI geen rekening met het geslacht, de leeftijd of de etnische origine.

Naast de hoeveelheid is ook de verdeling van het lichaamsvet over het lichaam een belangrijke factor voor het bepalen van het morbiditeits- en mortaliteitsrisico van de patiënt. Een abdominale (androïde, viscerale of appelvormige obesitas) is geassocieerd met een hoger gezondheidsrisico dan een meer perifere vetverdeling (gynoïde of peervormige obesitas) (9). Een eenvoudige en praktische methode om de hoeveelheid abdominaal vet van de patiënt in te schatten, is het meten van de middelomtrek. Ook hier bestaan meer nauwkeurige methoden, zoals de computertomografie (CT-scan) en de kernspintomografie (MRI), maar deze worden bijna uitsluitend gebruikt voor wetenschappelijke doeleinden (10). Hoewel de middelomtrek en de BMI met elkaar gecorreleerd zijn, is de middelomtrek een onafhankelijke voorspellende factor. Een hoge middelomtrek is geassocieerd met een toegenomen risico van diabetes mellitus type 2 en met verschillende cardiovasculaire risicofactoren zoals dyslipidemie en hypertensie (11).

De definitie van het metabool syndroom werd in 2001 door het Amerikaanse National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP III aangepast (12). Minstens 3 van de 5 volgende risicofactoren dienen aanwezig te zijn om te kunnen spreken van het metabool syndroom: 1) abdominale obesitas (buikomtrek > 102 cm bij mannen, > 88 cm bij vrouwen); 2) verhoogde nuchtere triglyceridemie (> 150 mg/dl); 3) lage HDL-cholesterol (< 40 mg/dl bij mannen, < 50 mg/dl bij vrouwen); 4) arteriële hypertensie (bloeddruk  $\geq 130/ \geq 85$  mmHg); 5) verhoogde nuchtere glykemie (> 110 mg/dl).

## Prevalentie

De prevalentie van obesitas stijgt wereldwijd, ook in België. In de „Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health” (BIRNH)-studie blijkt dat 12,1% van de Belgische mannen en 18,4% van de Belgische vrouwen zwaarlijvig is (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) (13). Vergelijkbare cijfers zijn terug te vinden in de BEL-STRESS-studie, de laatste grootschalige enquête die in ons land werd uitgevoerd bij 16 307 tewerkgestelde mannen en 5 049 vrouwen van 35 tot 49 jaar: de prevalentie van overgewicht (BMI van 25 tot 29,9 kg/m<sup>2</sup>) bedroeg 49% bij mannen en 13% bij vrouwen, terwijl de prevalentie van obesitas 14% bedroeg bij mannen en 13% bij vrouwen (14). Eén op vijf tot één op vier had een middelomtrek die sterk suggestief was voor intra-abdominale vetopstapeling.

De prevalentie van het metabool syndroom werd recent geëvalueerd in een groep van meer dan 17 500 personen in 8 Europese landen (helaas niet in België) (15). De prevalentie van het metabool syndroom stijgt bij zowel mannen als vrouwen met de leeftijd: bij mannen bedraagt de prevalentie 14% onder de leeftijd van 40 jaar, 23% tussen 40 en 45 jaar en 41% boven de leeftijd van 55 jaar; bij vrouwen bedraagt de prevalentie respectievelijk 4, 13 en 26%. Over het algemeen komt het metabool syndroom dus tweemaal vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Bijzonder verontrustend is wel dat het metabool syndroom, dat vroeger slechts uitzonderlijk werd gezien bij kinderen en adolescenten, nu almaar vaker wordt waargenomen in die leeftijdsgroep.

Volgens de laatste berekeningen zullen er in het jaar 2030 wereldwijd ongeveer 366 miljoen mensen diabetes mellitus type 2 vertonen (16). Het is duidelijk dat insulineresistentie een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van diabetes.

### Pathogenese

In normale omstandigheden bindt insuline op insulinereceptoren, die zich op bepaalde doelwitorganen bevinden. Het activeren van deze insulinereceptoren brengt het intracellulaire glucosetransport en het verdere glucosemetabolisme op gang. In geval van insulineresistentie kan het doelwitorgaan niet doeltreffend reageren op de normale insulineconcentratie. Om toch euglykemie te kunnen handhaven, zal de pancreas hierop reageren door grotere hoeveelheden insuline af te scheiden. Na een periode van gecompenseerde insulineresistentie geraakt de bèta-cel vaak uitgeput, resulterend in een verminderde insulinesecretie. Het simultaan optreden van insulineresistentie en verlies aan bèta-celfunctie (insulinopenie) leidt uiteindelijk tot diabetes mellitus type 2 (17). Omgevings- en genetische factoren leiden samen tot een verminderde gevoeligheid voor insuline en/of tot een gewijzigde insulinesecretiecapaciteit (18).

In epidemiologische studies werd aangetoond dat er bij niet-diabetici een grote heterogeniteit bestaat voor wat de insulinegevoeligheid en de insulinesecretie betreft. Personen met een hoge insulinegevoeligheid kenmerken zich door een lage insulinesecretie, terwijl personen met een lage insulinegevoeligheid (zoals zwaarlijvige personen) een eerder hoge insulinesecretie vertonen om een normale glykemie te kunnen handhaven.

Viscerale obesitas is geassocieerd met hoge plasmaspiegels van vrije vetzuren die de gevoeligheid voor insuline verminderen, zowel in de spieren als in de lever. Bij de lever resulteert dit in een verhoogde vrijzetting van glucose uit de lever (stimulatie van gluconeogenese), een verminderde extractie van insuline en een toegenomen productie van VLDL (triglyceridenrijke lipoproteïnen). Op het niveau van de skeletspier is er een vermindering van de opname, oxidatie en opstapeling van glucose onder vorm van glycogeen. Dit probleem van insulineresistentie in

de skeletspier wordt verklaard door de aanwezigheid van intracellulaire metaboliëten van vrije vetzuren, die verantwoordelijk zijn voor de activering van een bepaald serinekinase, resulterend in een verminderde insulineactiviteit ter hoogte van het „insulin receptor substrate-1” (IRS-1) en uiteindelijk resulterend in een verminderd glucosetransport (19).

### Hoe insulineresistentie meten?

De gevoeligheid voor insuline kan bestudeerd worden via de glucosetolerantietest – zowel oraal (OGTT) als intraveneus (IVGTT) – en via de zogenaamde euglykemische clamp, waarbij de turnover van glucose kan berekend worden (enerzijds de opname van glucose door de skeletspier, anderzijds de hepatische productie van glucose). Deze tests (vooral dan de clamptechniek) zijn echter zeer omslachtig en weinig toepasbaar in de klinische praktijk (20). Vaak maakt men gebruik van het gepaard gaan van insulineresistentie met hyperinsulinisme. Deze compensatoire hyperinsulinemie wordt op diverse manieren gebruikt om de insulineresistentie te kwantificeren.

De meest eenvoudige en bovendien de goedkoopste parameter om insulineresistentie te meten, is de nuchtere insulineconcentratie (21). Uit meerdere studies is trouwens gebleken dat de nuchtere insulinemie een voorspellende factor is voor cardiovasculaire incidenten en mortaliteit, alsook voor de totale mortaliteit. Een mooi voorbeeld hiervan is de „Québec Cardiovascular Study”, waarbij de nuchtere insulinespiegel 18% hoger was bij personen die een eerste ischemisch incident deden vergeleken met controlepersonen (na correctie voor leeftijd, BMI, roken en alcoholgebruik) (22). Een beperkende factor is echter het gebrek aan gestandaardiseerde onderzoeksmethoden voor het meten van de insulineconcentratie.

Een alternatieve meetmethode is de index „homeostasis model assessment” (HOMA) voor het bepalen van de insulinegevoeligheid en de bèta-celfunctie (23). Deze HOMA-index wordt berekend door gebruik te maken van de nuchtere glykemie (in mmol/l) en de nuchtere insulinespiegel (mU/l).  $HOMA-IR = (\text{nuchtere glykemie} \times \text{nuchtere insuline})/22,5$ .  $HOMA-B = (20 \times \text{nuchtere insuline})/(\text{nuchtere glucose} - 3,5)$ . Er bestaat een goede correlatie tussen de HOMA-

bepalingen en het bepalen van insulineresistentie door middel van de clamptechniek.

Nog een andere meetmethode is de „insulin sensitivity index” (ISI), waarbij gebruikgemaakt wordt van de glucose- en insulinebepalingen tijdens OGTT (orale glucosebelastingstest) (24).  $ISI = 10,000 / (glu_0 \times ins_0) \times (glu_{mean} \text{ OGTT} \times ins_{mean} \text{ OGTT})$ .

Uit een recente studie blijkt nogmaals dat het gebruik van glucose- en insulinemetingen door middel van OGTT (of andere glucosebelastingstests) geen extra voordelen of informatie biedt ten opzichte van de nuchtere waarden (25).

### **Van obesitas tot diabetes: therapeutische mogelijkheden**

De behandelingsstrategie van obesitas en het metabool syndroom moet een combinatie van verschillende, complementaire benaderingen omvatten: dieet, fysieke activiteit, eventueel farmacotherapie en/of bariatrische heelkunde.

#### **Dieet**

Er wordt aanbevolen om de energie-inname te verminderen met 500 tot 1000 kcal per dag ten opzichte van het uitgangspunt. Indien men dit energiedeficit lange tijd aanhoudt, leidt dit tot een gewichtsverlies van 0,5 tot 1 kg per week. In bepaalde gevallen kan men, vooral om het vermageren bij de aanvang van het dieet te vergemakkelijken, strengere hypocalorische diëten voorschrijven. Deze mogen echter nooit lager zijn dan 800 kcal per dag. Een wijziging van de voedingsgewoonten op lange termijn zal des te gemakkelijker zijn, naarmate men rekening houdt met de voorkeur van de patiënt en naarmate deze duidelijke voorlichting krijgt over de samenstelling van de voedingsmiddelen, bereidingswijze, aanbevolen porties, ... Om de therapietrouw enigszins te verbeteren zijn daarom meerdere contacten met de diëtiste noodzakelijk. Ofschoon vetrijke voedingsmiddelen een belangrijke bron van calorieën vormen, zal enkel een vermindering van de vetten, zonder het totaal aantal calorieën te verminderen, niet toelaten een significant gewichtsverlies te bereiken. Bij de roker is rookstop prioritair. Bij rokers zijn het gewichtsverlies of het vermijden van opnieuw bijkomen in gewicht slechts secundaire doelstellingen.

#### **Fysieke activiteit**

Een toename van de fysieke activiteit is belangrijk om een gewichtsverlies te bereiken, omdat de spierarbeid het energieverbruik opdrijft en een onmiskenbare rol speelt in het behoud van het lichaamsgewicht. Regelmatige lichaamsbeweging vermindert eveneens het risico van coronaire hartziekten, onafhankelijk van het bekomen gewichtsverlies. Het opdrijven van de fysieke activiteit bij zwaarlijvige personen dient progressief te gebeuren, waarbij letsels moeten voorkomen worden. Verschillende activiteiten kunnen voorgesteld worden: zwemmen, fietsen, wandelen, dansen of tuinieren. Elke volwassene moet een langetermijnprogramma volgen, met ten minste 30 minuten fysieke activiteit van matige intensiteit per dag en, indien mogelijk, elke dag van de week.

#### **Farmacotherapie**

##### *Antidiabetische behandeling bij de opvang van de zwaarlijvige diabetespatiënt*

Vier farmacologische klassen van orale middelen worden gebruikt voor de behandeling van diabetes mellitus type 2: de insulinesecratogoga (sulfonylurea en sinds kort de gliniden), metformine (Metformax<sup>®</sup>, Glucophage<sup>®</sup>), de remmers van de intestinale  $\alpha$ -glucosidasen (acarbose) en de thiazolidinedionen Avandia<sup>®</sup> (rosiglitazon), Actos<sup>®</sup> (pioglitazon). De keuze van de orale antidiabetische behandeling hangt af van vele factoren, zoals de ernst van de hyperglykemie en ook van de obesitas.

1. Insulinesecratogoga stimuleren de productie van insuline. Toch is dit niet steeds wenselijk bij zwaarlijvige diabetespatiënten, aangezien dit kan leiden tot een verdere gewichtstoename en een forser hyperinsulinisme. De gliniden hebben als voordeel dat ze een kortere en meer fysiologische stimulatie van de insulinesecretie veroorzaken en op die manier langdurig hyperinsulinisme en een significante gewichtstoename vermijden.

2. Metformine oefent zijn effect uit op de lever en heeft bovendien een anorexigeeffect. De „UK Prospective Diabetes Study” (UKPDS) wees erop dat bij zwaarlijvige patiënten met een pas gediagnosticeerde diabetes mellitus type 2 de behandeling met metformine leidt tot een significante daling van de diabetesverwikkelingen en de cardiovasculaire morbiditeit ten opzichte

van patiënten behandeld met dieet alleen of met intensieve opvang met een sulfamide of insuline (26). Het „Diabetes Prevention Program” (DPP) heeft aangetoond dat metformine het risico van de ontwikkeling van diabetes mellitus type 2 bij patiënten met overgewicht en een verminderde glucosetolerantie met 31% verlaagt (27). Metformine is daarom ook een therapeutische eerstelijnskeuze bij zwaarlijvige patiënten met een verminderde glucosetolerantie of een bewezen diabetes mellitus type 2.

3. Acarbose (Glucobay®), de enige gecommercialiseerde  $\alpha$ -glucosidaseremmer in België, is een competitieve en dosisafhankelijke remmer van de  $\alpha$ -glucosidasen in de dunne darm, wat de hydrolyse en bijgevolg de absorptie van gluciden vertraagt. Deze werking gaat gepaard met een beperkte en vertraagde postprandiale glykemiek en een vermindering van de insuline-mie. Het grote nadeel van acarbose zijn de gastro-intestinale ongemakken (diarree, flatulentie).

4. De thiazolidinedionen zijn agonisten van de „peroxisome proliferator-activated receptor”(PPAR)-gamma-receptoren. Deze PPAR's zijn nucleaire receptoren die na activering de transcriptie en expressie verhogen van bepaalde genen die coderen voor proteïnen tussenkomend in het glucose- en lipidenmetabolisme. Glitazonen stimuleren de adipogenese (differentiatie van preadipocyten), verminderen de hepatische insulineresistentie en verbeteren de insulinegevoeligheid op het niveau van de skeletspier, voornamelijk als gevolg van een verhoogde expressie van het GLUT-4-transporteiwit. Momenteel zijn er prospectieve studies in uitvoering om aan te tonen dat een behandeling van de insulineresistentie met een glitazon de cardiovasculaire prognose verbetert bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en een metabool syndroom: de PROACTIVE-studie met pioglitazon en de DREAM-studie met rosiglitazon.

#### *Antiobesitasbehandeling bij diabetes mellitus type 2*

Deze therapie wordt uitsluitend gebruikt als ondersteunende behandeling bij patiënten met een BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> of met een BMI 27,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> in aanwezigheid van andere risicofactoren en comorbiditeiten.

1. Sibutramine (Reductil®) is een centrale eetlustremmer die werkt via selectieve vermindering van de heropname van noradrenaline en serotonine. De gebruikelijke begindosis bedraagt 10 mg

per dag, eventueel te verhogen tot een dagdosis van 15 mg. Het kan aanleiding geven tot een beperkte verhoging van de arteriële bloeddruk en van de hartfrequentie en is dus tegenaangewezen bij patiënten met een onvoldoende gecontroleerde arteriële hypertensie (> 145/90 mmHg), coronaire insufficiëntie, hartfalen, aritmieën of antecedenten van cerebrovasculair accident. In tegenstelling tot de amfetaminederivaten geeft sibutramine geen aanleiding tot afhankelijkheid of gewenning. Aangezien de vrijzetting van serotonine niet wordt verhoogd, is er geen toenomen risico van pulmonale hypertensie of cardiale valvulopathieën.

2. Orlistat (Xenical®) is een specifieke remmer van de gastro-intestinale lipasen. Hierdoor worden de vertering en de resorptie van ongeveer 30% van de voedingsvetten geblokkeerd. Het product heeft geen centrale anorexigene werking. De gebruikelijke dosis bedraagt 120 mg per maaltijd, gewoonlijk 3 maal per dag. Het geneesmiddel moet voorgeschreven worden met een vetbeperkend dieet (30% van de dagelijkse energietoever). De ongewenste effecten van orlistat kunnen toegeschreven worden aan een slecht gevolgd dieet wat betreft vetrestrictie: vette stoelgang, olieachtig anaal verlies, ... Orlistat kan eveneens een verminderde absorptie van vetoplosbare vitamines meebrengen, wat de toediening van vitaminecomplexen bij bepaalde langdurig behandelde patiënten kan noodzakelijk maken.

#### **Bariatrische heelkunde**

Heelkunde bij obesitas moet beschouwd worden als een uitzonderlijke maatregel en moet voorbehouden worden voor welbepaalde en geselecteerde patiënten met klinisch ernstige, refractaire obesitas (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> of BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> mét ernstige comorbiditeiten). De heelkundige behandeling van obesitas (gastroplastiek, maagderivatie) kan een belangrijk gewichtsverlies teweegbrengen, dat bij de meerderheid van de patiënten minstens 5 jaar behouden blijft. Ze is geassocieerd met een zekere morbiditeit en mortaliteit, maar deze zijn niet hoger dan deze die verbonden zijn aan een medisch behandelde obesitas. Zwaarlijvige patiënten moeten hun levensstijl aanpassen en gedurende hun verdere leven opgevolgd worden om eventuele verwikkelingen tijdig vast te stellen.

Gezien de sterk toenemende prevalentie van obesitas en diabetes is de opvang van de zwaarlijvige patiënt een dagelijkse uitdaging voor de clinicus. De strategie dient gericht te zijn op het bevorderen van gewichtsverlies, het wijzigen van de levensstijl, een hypocalorisch dieet en sport, medicatie voor insulineresistentie en diabetes, en in geselecteerde gevallen bariatrische heelkunde.

Daarnaast dient de preventie van obesitas beschouwd te worden als een belangrijke doelstelling voor de publieke-gezondheidsautoriteiten.

### Insulin resistance in the 21st century

Obesity, and especially visceral obesity, is an important risk factor for type 2 diabetes. Insulin resistance is the link between obesity and diabetes; however, not all obese subjects will develop diabetes: only due to beta-cell failure and decreased insulin secretion diabetes will develop. Environmental and genetic factors both may have an impact on insulin sensitivity and insulin secretion.

Insulin resistance is part of the metabolic syndrome. Each factor in this syndrome seems innocent, but a combination of 3 or more risk factors predisposes to cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke, peripheral arterial disease). Therefore, the metabolic syndrome is often called „a silent killer”. Health care professionals, the entire population and also politicians should be aware of the impact of the metabolic syndrome, which is a major problem for health care.

### LITERATUUR

1. REAVEN GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; *37*: 1595-1607.
2. SCHEEN AJ, LEFÈVRE PJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. In: Kuhlmann J, Puls W, eds. *Handbook of experimental pharmacology: oral antidiabetics*. Berlin: Springer-Verlag, 1996: 7-42.
3. WILLETT WC, DIETZ WH, COLDITZ GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; *341*: 427-434.
4. BRÖRNTORP P. Abdominal obesity and the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1988; *4*: 615-622.
5. WANNAMETHEE SG, SHAPER AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; *22*: 1266-1272.
6. SCHEEN AJ. Aggressive weight reduction treatment in the management of type 2 diabetes. *Diab Metab* 1998; *23*: 116-123.
7. SCHEEN AJ, LEFÈVRE PJ. Management of the obese diabetic patient. *Diabetes Rev* 1999; *7*: 77-93.
8. HEYMSFIELD SB, ALLISON DB, WANG ZM, BAUMGARTNER RN, ROSS R. Evaluation of total and regional body composition. In: Bray GA, Bouchard C, James WP, ed. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker Inc 1997: 41-47.
9. KISSEBAH AH, VYDELINGUM N, MURRAY R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; *54*: 254-260.
10. VAN DER KOYK K, SEIDELL JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; *17*: 187-196.
11. 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*: 1401-1405.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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*: 2486-2497.
13. STAM-MORAGA MC, KOLANOWSKI J, DRAMAIX M, DE BACKER G, KORNTIZER MD. Sociodemographic and nutritional determinants of obesity in Belgium. *Int J Obes Relat Metab Disorders* 1999; *23 Suppl 1*: 1-9.
14. Belgian Association for the Study of Obesity (BASO). *Obesitas, de consensus van de BASO. Een praktische gids voor de evaluatie en behandeling van overgewicht en obesitas*. Leuven: UZ Gasthuisberg, 2002.
15. BALKAN B, CHARLES MA, DRIVSHOLM T, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes Metab* 2002; *28*: 364-376.
16. WILD S, ROGLIC G, GREEN A, SICREE R, KING H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; *27*: 1047-1053.
17. SCHEEN AJ. From obesity to type 2 diabetes. *Acta Clin Belg Suppl* 1992; *47*: 30-36.

18. DEFRONZO RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 177-270.
19. SHULMAN GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-176.
20. FERRANNINI E, MARI A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998; 16: 895-906.
21. McLAUGHLIN TL, REAVEN GM. Beyond type 2 diabetes: the need for a clinically useful way to identify insulin resistance. *Am J Med* 2003; 114: 501-502.
22. DESPRES JP, LAMARCHE B, MAURIEGE P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.
23. MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF, TURNER RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
24. MATSUDA M, DEFRONZO RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470.
25. MANNUCCI E, BARDINI G, ROTELLA F, ROTELLA CM. Comparison among different insulin sensitivity indices in obese patients. *Diabet Med* 2003; 20: 462-466.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
27. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.