

综述

皮肤功能降低增加代谢综合征风险

刘星星¹, 李达¹, 李春艳¹, 周士胜^{1,2,*}

¹大连大学医学院生理学教研室; ²辽宁省高校生物物理学重点实验室, 大连 116622

摘要: 代谢综合征是多种心血管疾病危险因子聚集的症候群, 其发病与环境因素和生活方式有密切关系。环境因素主要是指那些增加体内异型生物物质水平的因素(例如环境污染、药物、高肉类饮食和食物添加剂等), 而生活方式主要是可以影响机体的毒物代谢和排泄能力的因素。皮肤是人体的最大器官, 在转化和排泄异型生物物质及维持体内脂质稳态方面, 都起着重要的作用, 但这些功能受生活方式和环境温度的影响。低环境温度和久坐生活方式引起的皮肤生物转化和排泄能力降低, 可能是代谢综合征的一个重要的危险因素。本文将简要讨论皮肤功能特点与代谢综合征发病的关系。

关键词: 皮肤; 代谢综合征; 异型生物物质; 氧化应激; 胰岛素抵抗

中图分类号: R363.1; R363.2

Decreased skin function may be a risk factor for metabolic syndrome

LIU Xing-Xing¹, LI Da¹, LI Chun-Yan¹, ZHOU Shi-Sheng^{1,2,*}

¹Department of Physiology, Medical College; ²Key Laboratories of Biophysics of Liaoning Province, Dalian University, Dalian 116622, China

Abstract: The metabolic syndrome, a cluster of risk factors for cardiovascular disease, is closely related to environmental and life-style risk factors. Increasing evidence suggests that environmental risk factors may involve an increase in xenobiotic exposure, for example due to environmental toxins, medications, high meat intake, food additives and supplements; while lifestyle risk factors, such as sedentary lifestyles, may involve a decrease in the detoxification and elimination of xenobiotics. The skin, the body's largest organ, plays a distinct role in the detoxification and elimination of xenobiotics and the body lipid homeostasis, which is affected by sedentary lifestyle and physical activity, as well as by ambient temperature. Thus, it seems that decreased skin biotransformation and excretion, for example due to low ambient temperature and sedentary lifestyle, may be an important risk factor for metabolic syndrome. This review aims to provide insight into the role of the skin in the development of metabolic syndrome.

Key words: skin; metabolic syndrome; xenobiotic; oxidative stress; insulin resistance

1 引言

代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS), 也称胰岛素抵抗综合征, 是指一系列心血管疾病危险因子聚集, 包括高血糖 / 糖耐量降低、胰岛素抵抗、肥胖、血脂异常和高血压。在过去的 20~30 年间, MetS 出现了全球性快速流行趋势^[1]。

上世纪 70~80 年代, 作为 MetS 关键表现之一的肥胖突然在多数发达国家爆发流行。最近, 人们开始怀疑问题可能出在食物系统内, 而一些生活方式如久坐在 MetS 发病中起辅助作用^[2]。生态学研究结果显示, 发达国家的肥胖和糖尿病流行可能与其在上世纪 60~70 年代起实施的高维生素强化

Received 2011-07-27 Accepted 2012-03-05

This review was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31140036) and the Key Laboratory Foundation of Education Department of Liaoning Province, China (No. 2009S005).

*Corresponding author. Tel: +86-411-87402740; E-mail: zhous@ymail.com

标准(即向食物中添加高剂量合成B族维生素)有关^[1]。关于MetS发病机制,我们提出了耗甲基物质(methyl-consuming compounds)中毒的观点,认为引起MetS的主要原因可能是进入体内异型生物质(xenobiotics)增多,尤其是耗甲基物质;次要因素则可能是生活方式所致的毒物代谢和排泄障碍。过多的异型生物质导致体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量生成和甲基大量消耗,最终引起氧化应激性损伤和甲基化反应紊乱,包括DNA甲基化异常^[3]。

皮肤是人体的最大器官,起着机械屏障、化学屏障和排泄作用^[4-9]。由于皮肤位于体表,它的功能受环境因素影响尤为明显,使皮肤的功能表现出不稳定性,从而导致机体总的代谢、毒物解毒和排泄能力的波动。生活方式(如久坐和运动)与MetS的关系在很大程度上可能与皮肤功能波动有关。本文将就异型生物质的毒性作用、主要生活方式、季节交替、皮肤功能与MetS之间的关系进行简要讨论。

2 胰岛素抵抗、氧化应激与MetS

胰岛素抵抗指外周组织对胰岛素的敏感性降低,正常水平的胰岛素已不足以使肝细胞、骨骼肌和脂肪组织产生正常生理效应。胰岛素抵抗常与MetS的其它表现合并出现,因而通常认为胰岛素抵抗是MetS发病的关键。然而,越来越多的证据显示,胰岛素抵抗可能是氧化应激的结果^[3]。氧化应激是由于体内氧化和抗氧化失衡的结果,表现为体内ROS水平升高。氧化应激不仅会降低胰岛素敏感性,而且可导致氧化性损伤^[3]。

环境因素与氧化应激发生有密切关系。环境中的异型生物质,如毒物、药物、杀虫剂以及食品添加剂等,都能引起氧化应激和代谢紊乱^[3,10]。维生素属于特殊类型的异型生物质,维生素过量同样可以起氧化应激。在此方面,了解较多的是尼亞新(烟酸和烟酰胺)可诱导胰岛素抵抗作用^[1,11,12]。研究已初步显示,过去数十年间突发的全球性肥胖及其相关性疾病的流行的主要原因可能与强制性向食物中添加合成维生素(即所谓的维生素强化)有关^[1,3,12]。

3 皮肤的生物转化作用

异型生物质能否引起MetS,除了暴露时间和剂量外,还取决于机体的清除异型生物质和ROS的能力。该能力主要依赖于体内的生物转化酶和机体

的排泄能力。前者主要是体内药物代谢酶,它们的活性与遗传(基因)因素有关;后者则主要取决于肾脏、皮肤汗腺和皮脂腺的排泄能力。

进入体内的异型生物质首先经过生物转化,最后被清除。生物转化过程主要包括两相反应,一是氧化、还原、水解反应,二是结合反应。参与这些反应的酶类即称为两相反应酶系,包括各种氧化酶类、还原酶类、水解酶类和结合酶类。这些酶类除了在肝脏、肺、肠和肾脏等内脏器官分布外,还在皮肤中表达。例如,皮肤表达细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase)、黄素单氧化酶(flavin-dependent monooxygenase)、单胺氧化酶(monoamine oxidase)、环氧化物水解酶(epoxide hydrolase)、酯酶(esterases)、醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase)和醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDP-glucuronosyltransferase)、谷胱甘肽转移酶(glutathione S-transferase)、磺基转移酶(sulfo-transferase)、尼克酰胺N-甲基转移酶(nicotinamide N-methyltransferase, NNMT)、儿茶酚O-甲基转移酶(catechol O-methyl transferase, COMT)、乙酰基转移酶(N-acetyltransferase)等^[5-7]。此外,人体皮肤还具有发达的ROS清除系统,可以清除异型生物质代谢过程中产生的ROS,具有防止氧化性损伤作用^[4]。

值得注意的是,许多内源性生物活性物质也是皮肤药物代谢酶的底物,因此,皮肤也参与这些物质的失活过程。皮肤功能降低或丧失,会引起机体总的解毒和抗氧化能力降低,而增加氧化应激风险,例如,烧伤后引起的持久性胰岛素抵抗。大面积烧伤后很快出现糖代谢紊乱和胰岛素抵抗,数天内达到高峰。由于烧伤后伴有应激激素(如儿茶酚胺和肾上腺皮质激素)水平增高,因此,通常认为烧伤后胰岛素抵抗与应激反应有关。然而,最近的研究却显示,即使烧伤愈合数年后,胰岛素抵抗还持续存在^[13]。显然,应激假说虽然可以解释急性期胰岛素抵抗,但却无法解释这种长期胰岛素抵抗现象。我们认为,烧伤后胰岛素抵抗与烧伤部位皮肤的生物转化和排泄功能永久丧失有关。支持这一观点的证据是,烧伤愈合后,血中儿茶酚胺和皮质醇还一直维持在高水平状态^[14]。

皮肤功能永久性降低或丧失,导致众多物质的代谢紊乱,而形成烧伤后胰岛素抵抗。例如,除了上述的应激激素的代谢紊乱外,烟酰胺代谢也发生

紊乱^[11]。机体通过表达 NNMT 和醛氧化酶来清除过多的烟酰胺。NNMT 在体内分布很广^[15]，它可以使体内多余的烟酰胺很快甲基化而失去生物活性，但烟酰胺的甲基化产物 N- 甲基烟酰胺有毒性，还需要进一步在醛氧化酶的作用下，降解成无毒性的终产物^[16]。然而，醛氧化酶在体内分布却非常局限，主要在肝脏和皮肤中表达^[17,18]，所以大面积皮肤功能丧失，就会导致烟酰胺降解障碍，增加其毒性。这一推测已经得到实验证实^[11]。

由此可见，皮肤生物转化功能降低，易导致体内毒物蓄积，而诱发氧化应激、胰岛素抵抗乃至 MetS。

4 皮肤排泄异型生物质作用

皮肤还是一个重要的排泄器官，这一功能由汗腺和皮脂腺执行。

据估计，汗腺的总量与一个肾脏相当(约 100 g)，汗腺的最大出汗量可以达到 10 L/d^[8]。在室温下，只有少数小汗腺处于分泌活动状态，无出汗的感觉(又称不显性出汗)。当气温高于 30 °C 时，分泌性小汗腺增多，排汗明显，称为显性出汗^[19]。

通过分泌汗液，可以排出体内的小分子物质及离子，包括毒性代谢产物以及进入体内的毒物如重金属及药物^[8,20]。氨基酸及神经递质也可以通过汗液排泄^[8]。因此，排汗可能是降低体内毒物及神经递质水平的有效措施。有些物质，例如，烟酰胺不能以原形由尿排泄，却可以直接经汗排泄^[11]。这种排泄方式因不需进行任何生物转化，所以对于有药物代谢酶功能缺陷的人来说，可能尤为重要。

汗液排泄是条件性的，只有在机体活动水平和环境温度较高的情况下才会发生。当环境温度较低时，汗液分泌明显减少甚至停止，在这种情况下，经汗排泄毒物的过程将严重受阻。因此，室温下久坐的人，因汗腺活动明显减弱，容易发生体内毒物蓄积。大量研究结果显示，久坐的人易发生 MetS 及相关疾病。通常认为这一现象与能量消耗有关，然而，一个荟萃分析(Meta analysis)结果显示，久坐与代谢性疾病的关联与运动无关^[21]；另一研究则提示，一般活动并不能降低 MetS 的风险，只有达到一定量的体力活动，才能降低 MetS 风险^[22]。因为大运动量常伴有皮肤血流增加和出汗反应，所以，久坐及运动与 MetS 相关的现象可能涉及皮肤功能，特别是汗液排毒功能。

5 皮肤的排脂作用与脂质代谢稳态

除了手掌和脚掌以外，全身皮肤均有皮脂腺分布。皮脂腺在体表分布的密度为 400~900 个 /cm²。皮脂的主要成分是甘油三酯、甘油二酯、游离脂肪酸、胆固醇、蜡酯和角鲨烯等，其中甘油三酯、甘油二酯和游离脂肪酸占皮脂总量的 57%^[9]。皮脂分泌具有如下特点：(1) 合成皮脂的原料来自血脂^[9]，因此，皮脂分泌越多，循环中脂类清除也会越多。(2) 皮脂分泌与饮食有关，完全剥夺能量摄入(caloric deprivation)，皮脂分泌明显减少；而增加能量摄入，皮脂分泌增加，其中受影响最显著的是甘油三酯和胆固醇分泌量，角鲨烯分泌量却基本保持不变^[23,24]。(3) 高脂肪饮食时，皮脂分泌增加^[25]。(4) 皮脂分泌量与季节有关，冬季皮脂分泌减少，夏季分泌增多^[26,27]。这种作用可能与皮肤血液供应、皮肤温度和酶活动水平有关。

由此可见，皮脂分泌可能是调节脂肪代谢和能量平衡的重要机制，而皮脂分泌过多可能是能量过剩的表现。在能量摄入过剩的情况下，如果皮脂排泄脂类减少，就有可能引起和恶化 MetS。支持这一观点的证据是，长期用维甲酸抑制皮脂分泌(治疗痤疮)会导致血脂和胆固醇水平升高^[28,29]，从而增加 MetS 风险^[30]。

6 皮肤功能与MetS的季节性波动

MetS 及相关疾病具有明显的季节性变化规律：冬季时症状和体征加重，而夏季时缓解^[31,32]。综合各方证据，不难发现 MetS 的季节性波动可能与皮肤解毒和排泄功能的季节性变化有关。

(1) 环境温度影响汗腺的排毒功能：冬季时，外界环境温度明显减低，皮肤血管收缩，供血减少，发汗机会减少^[19]，经汗腺排出有害物质的量自然减少。

(2) 环境温度影响皮脂分泌。已经证明冬季时皮脂分泌减少^[26,27]。由于皮脂是排泄血液中脂类的重要途径(见前述)，皮脂分泌减少，血脂就会增加。因此，冬季时血脂增高^[32]很可能与皮脂分泌量减少有关。如前所述的药物抑制皮脂腺分泌导致血脂和胆固醇水平升高和 MetS 风险增加^[28-30]，也支持这一观点。

(3) 环境温度影响皮肤酶活性及效率。在寒冷环境下，皮肤血管收缩，供给皮肤的血液减少，一方面，皮肤中的酶与血液中底物接触的机会就会减少；另一方面，皮肤温度降低影响皮肤酶活性，其结果将

降低毒物的生物转化。相反，环境温度升高，皮肤的解毒及排毒能力增强。最近，Kimura 及同事连续对血压和环境温度的关系观察了 3 年，发现环境温度每降低 1 °C，收缩压和舒张压就会分别升高 0.43 mmHg 和 0.29 mmHg^[33]。另一实验室也得到几乎完全一致的结果^[34]。与之相反，升高皮肤温度，例如桑拿，有助于改善心血管疾病和毒物引起的慢性疾病^[35]。桑拿可以明显缓解甲基安非他明 (methamphetamine) 及相关化学毒物接触引起的毒性反应^[36]。这些现象提示桑拿改善慢性疾病的机制可能与促进净化和清除毒物有关^[35]。

血液中儿茶酚胺水平的季节性波动就可能与此有关。儿茶酚胺水平直接决定血管张力，与高血压形成有密切关系。研究显示，冬季血液中儿茶酚胺的水平高于夏季^[37]，另有研究显示，冬季尿排泄儿茶酚胺的终代谢产物却少于夏季^[38]。这两个研究结果提示，冬季时儿茶酚胺的降解过程减弱。由于内脏器官，尤其是肝脏，基本处在恒温下^[19]，因而这些器官中儿茶酚胺降解酶的活性发生改变的可能性较小；而寒冷引起皮肤温度降低，皮肤中儿茶酚胺降解酶活性会因之降低。因此，关于血液中儿茶酚胺水平季节性波动的原因，比较合理的解释，可能是皮肤降解和排泄儿茶酚胺能力的季节性波动的缘故。这也可以在一定程度上解释我国北方高血压病发病率高于南方的现象^[39]。

此外，COMT 催化的甲基化反应是儿茶酚胺失活的关键步骤，缺乏甲基将抑制儿茶酚胺的降解^[40]。由于体内所有需要甲基化降解的底物共享一个甲基库，都是由 S- 腺苷蛋氨酸提供活泼甲基。当外源性物质消耗甲基增多时，就会影响内源性物质（如儿茶酚胺）的降解。例如，我们已经证明，过量烟酰胺可以抑制儿茶酚胺降解，而导致血液中去甲肾上腺素水平升高^[40]。如前所述，烟酰胺可以经汗排泄，因此，其它耗甲基毒物经汗排泄的增多，也可以促进儿茶酚胺的降解。

关于代谢性疾病的季节性波动，有人推测其与光照和维生素 D 合成有关。尽管很多流行病学调查显示，MetS 时有维生素 D 关联，但一些研究使用补充维生素 D 来治疗肥胖时，获得的是阴性结果^[41]。来自加拿大一项研究结果显示，如果把肥胖因素考虑进去，维生素 D 和胰岛素抵抗之间即不再存在相关关系^[42]。

另一个有趣的现象是，冬季项目运动员易出现

高同型半胱氨酸血症^[43]。就冬季项目和其它运动项目而言，最大的差别就是运动场地的环境温度，除了训练场地，运动员所处的其它生活环境并无特殊之处。

上述分析提示，季节因素与 MetS 的关联，最主要因素可能是环境温度，而受环境温度影响最突出的解毒和排毒器官是皮肤。MetS 在夏季缓解的主要原因，可能是由于皮肤介导的解毒、排毒、排脂肪和排胆固醇的能力增强所致。当然，也不排除其它因素在 MetS 的季节性波动中起协同作用。

7 结论

MetS 的发生可能与进入体内异型生物质 / 毒物超过机体解毒 / 排毒能力降低有关。皮肤是机体解毒、排毒和抗氧化系统的重要组成部分，其功能降低将导致机体的总抗氧化能力降低。在过去数十年中，MetS 出现全球性快速流行的主要因素可能是食品中的异型生物质 / 毒物增加，而生活方式（如久坐）所致的皮肤解毒功能降低，特别是出汗排毒的机会减少，则对 MetS 发病可能起促进作用。增强皮肤循环和出汗功能可能有助于预防和治疗 MetS。

参考文献

- Zhou SS, Li D, Zhou YM, Sun WP, Liu QG. B-vitamin consumption and the prevalence of diabetes and obesity among the US adults: population based ecological study. *BMC Public Health* 2010; 10: 746.
- Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378: 804–814.
- Zhou SS, Zhou YM, Li D, Lun YZ. Dietary methyl-consuming compounds and metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2011; 34: 1239–1245.
- Korkina L, Pastore S. The role of redox regulation in the normal physiology and inflammatory diseases of skin. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1: 123–141.
- Pavek P, Dvorak Z. Xenobiotic-induced transcriptional regulation of xenobiotic metabolizing enzymes of the cytochrome P450 superfamily in human extrahepatic tissues. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 129–143.
- Sevensson CK. Biotransformation of drugs in human skin. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 247–253.
- Oesch F, Fabian E, Oesch-Bartlomowicz B, Werner C, Land-

- siedel R. Drug-metabolizing enzymes in the skin of man, rat, and pig. *Drug Metab Rev* 2007; 39: 659–698.
- 8 Sato K. The physiology, pharmacology, and biochemistry of the eccrine sweat gland. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1977; 79: 51–131.
 - 9 Smith KR, Thiboutot DM. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J Lipid Res* 2008; 49: 271–281.
 - 10 Neel BA, Sargis RM. The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes* 2011; 60: 1838–1848.
 - 11 Zhou SS, Li D, Sun WP, Guo M, Lun YZ, Zhou YM, Xiao FC, Jing LX, Sun SX, Zhang LB, Luo N, Bian FN, Zou W, Dong LB, Zhao ZG, Li SF, Gong XJ, Yu ZG, Sun CB, Zheng CL, Jiang DJ, Li ZN. Nicotinamide overload may play a role in the development of type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5674–5684.
 - 12 Li D, Sun WP, Zhou YM, Liu QG, Zhou SS, Luo N, Bian FN, Zhao ZG, Guo M. Chronic niacin overload may be involved in the increased prevalence of obesity in US children. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2378–2387.
 - 13 Gauglitz GG, Herndon DN, Kulp GA, Meyer WJ 3rd, Jeschke MG. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1656–1664.
 - 14 Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, Finnerty CC, Williams FN, Kraft R, Suman OE, Mcleak RP, Herndon DN. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PLoS One* 2011; 6: e21245.
 - 15 Seifert R, Hoshino J, Kröger H. Nicotinamide methylation. Tissue distribution, developmental and neoplastic changes. *Biochim Biophys Acta* 1984; 801: 259–264.
 - 16 Zhou SS (周士胜), Li D, Zhou YM, Sun WP, Liu XX, Lun YZ. Chronic nicotinamide overload and type 2 diabetes. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2010; 62: 86–92 (Chinese, English abstract).
 - 17 Terao M, Kurosaki M, Demontis S, Zanotta S, Garattini E. Isolation and characterization of the human aldehyde oxidase gene: conservation of intron/exon boundaries with the xanthine oxidoreductase gene indicates a common origin. *Biochem J* 1988; 332: 383–393.
 - 18 Moriwaki Y, Yamamoto T, Yamaguchi K, Takahashi S, Higashino K. Immunohistochemical localization of aldehyde and xanthine oxidase in rat tissues using polyclonal antibodies. *Histochem Cell Biol* 1996; 105: 71–79.
 - 19 Zheng Y (郑煜). Body Temperature and Its Regulation. In: Yao T (ed.), *Physiology*. 1st edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005, 327–334 (Chinese).
 - 20 Johnson HL, Maibach HI. Drug excretion in human eccrine sweat. *J Invest Dermatol* 1971; 56: 182–188.
 - 21 Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW. Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults a systematic review of longitudinal studies, 1996–2011. *Am J Prev Med* 2011; 41: 207–215.
 - 22 Churilla JR, Fitzhugh EC. Total physical activity volume, physical activity intensity, and metabolic syndrome: 1999–2004 national health and nutrition examination survey. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10: 70–76.
 - 23 Pochi PE, Downing DT, Strauss JS. Sebaceous gland response in man to prolonged total caloric deprivation. *J Invest Dermatol* 1970; 55: 303–309.
 - 24 Downing DT, Strauss JS, Pochi PE. Changes in skin surface lipid composition induced by severe caloric restriction in man. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 365–267.
 - 25 Wilkinson DJ. Psoriasis and dietary fat: the fatty acid composition of surface and scale (ether-soluble) lipids. *J Invest Dermatol* 1966; 47: 185–192.
 - 26 Qiu H, Long X, Ye JC, Hou J, Senee J, Laurent A, Bazin R, Flament F, Adam A, Coutet J, Piot B. Influence of season on some skin properties: winter vs. summer, as experienced by 354 Shanghai women of various ages. *Int J Cosmet Sci* 2011; 33: 377–383.
 - 27 Youn SW, Na JI, Choi SY, Huh CH, Park KC. Regional and seasonal variations in facial sebum secretions: a proposal for the definition of combination skin type. *Skin Res Technol* 2005; 11: 189–195.
 - 28 Zech LA, Gross EG, Peck GL, Brewer HB. Changes in plasma cholesterol and triglyceride levels after treatment with oral isotretinoin. A prospective study. *Arch Dermatol* 1983; 119: 987–993.
 - 29 Bershad S, Rubinstein A, Paterniti JR, Le NA, Poliak SC, Heller B, Ginsberg HN, Fleischmajer R, Brown WV. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med* 1985; 313: 981–985.
 - 30 Rodondi N, Darioli R, Ramelet AA, Hohl D, Lenain V, Perdrix J, Wielisbach V, Riesen WF, Walther T, Medinger L, Nicod P, Desvergne B, Mooser V. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. *Ann Intern Med* 2002; 136: 582–589.
 - 31 Doró P, Benko R, Matuz M, Soós G. Seasonality in the incidence of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29: 173.
 - 32 Kamezaki F, Sonoda S, Tomotsune Y, Yunaka H, Otsuji Y. Seasonal variation in metabolic syndrome prevalence. *Hypertens Res* 2010; 33: 568–572.
 - 33 Kimura T, Senda S, Masugata H, Yamagami A, Okuyama H, Kohno T, Hirao T, Fukunaga M, Okada H, Goda F. Seasonal

- blood pressure variation and its relationship to environmental temperature in healthy elderly Japanese studied by home measurements. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32: 8–12.
- 34 Hozawa A, Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori-Matsuda K, Tsuji I. Seasonal variation in home blood pressure measurements and relation to outside temperature in Japan. *Clin Exp Hypertens* 2011; 33: 153–158.
- 35 Crinnion WJ. Sauna as a valuable clinical tool for cardiovascular, autoimmune, toxicant-induced and other chronic health problems. *Altern Med Rev* 2011; 16: 215–225.
- 36 Ross GH, Sternquist MC. Methamphetamine exposure and chronic illness in police officers: significant improvement with sauna-based detoxification therapy. *Toxicol Ind Health* 2011 Nov 16. [Epub ahead of print], doi: 10.1177/074823-3711425070.
- 37 Radke KJ, Izzo JL. Seasonal variation in haemodynamics and blood pressure-regulating hormones. *J Hum Hypertens* 2009; 24: 410–416.
- 38 Kanikowska D, Sugenoja J, Sato M, Shimizu Y, Inukai Y, Nishimura N, Iwase S. Seasonal variation in blood concentrations of interleukin-6, adrenocorticotropic hormone, metabolites of catecholamine and cortisol in healthy volunteers. *Int J Biometeorol* 2009; 53: 479–485.
- 39 Wu X, Duan X, Gu D, Hao J, Tao S, Fan D. Prevalence of hypertension and its trends in Chinese populations. *Int J Cardiol* 1995; 52: 39–44.
- 40 Sun WP, Li D, Lun YZ, Gong XJ, Sun SX, Guo M, Jing LX, Zhang LB, Xiao FC, Zhou SS. Excess nicotinamide inhibits methylation-mediated degradation of catecholamines in normotensives and hypertensives. *Hypertens Res* 2012; 35(2): 180–185.
- 41 Soares MJ, Chan She Ping-Delfos W, Ghanbari MH. Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 994–1004.
- 42 Del Gobbo LC, Song Y, Dannenbaum DA, Dewailly E, Egeland GM. Serum 25-hydroxyvitamin D is not associated with insulin resistance or beta cell function in Canadian Cree. *J Nutr* 2011; 141: 290–295.
- 43 Borrione P, Pigazzi F, Massazza G, Schonhuber H, Viberti G, Paccotti P, Angeli A. Hyperhomocysteinemia in winter elite athletes: a longitudinal study. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 367–375.