

Метаболический синдром: время критической оценки

R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini, M. Stern. Объединенный доклад Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета.

Резюме

Термин «метаболический синдром» отражает набор факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которого, предположительно, лежит инсулинорезистентность. Поскольку термин широко используется в исследованиях и клинической практике, мы провели широкий поиск литературы касающейся его критериев, патогенеза и ассоциации с уровнем риска ССЗ, а также целей и значения лечения. В то время как не существует сомнений в отношении объединения факторов риска в определенную группу, мы обнаружили, что термин метаболического синдрома точно не определен, нет убедительного представления о его патогенезе и существуют значимые сомнения в отношении его роли как фактора риска ССЗ. Наш анализ показывает, что слишком много критически важной информации отсутствует для того, чтобы присвоить этому состоянию понятие «синдрома». До тех пор пока не будет выполнено большое количество необходимых исследований, клиницистам следует выявлять и лечить известные факторы риска ССЗ вне зависимости от того, отвечает ли пациент критериям метаболического синдрома или нет.

The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal

R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini, M. Stern.

Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes
ABSTRACT.

Resume

The term «metabolic syndrome» refers to a clustering of specific cardiovascular disease (CVD) risk factors whose underlying pathophysiology is thought to be related to insulin resistance. Since the term is widely used in research and clinical practice, we undertook an extensive review of the literature in relation to the syndrome's definition, underlying pathogenesis, and association with CVD and to the goals and impact of treatment. While there is no question that certain CVD risk factors are prone to cluster, we found that the metabolic syndrome has been imprecisely defined, there is a lack of certainty regarding its pathogenesis, and there is considerable doubt regarding its value as a CVD risk marker. Our analysis indicates that too much critically important information is missing to warrant its designation as a «syndrome.» Until much needed research is completed, clinicians should evaluate and treat all CVD risk factors without regard to whether a patient meets the criteria for diagnosis of the «metabolic syndrome.»

Введение

В течение большей части 20-го века в развитых странах мира ведущей причиной заболеваемости и смертности являлись болезни сердечно-сосудистой системы. Весь этот период времени прилагались усилия по поиску биологических основ данных заболеваний и факторов, участвующих в их патогенезе. После того как были выявлены основные факторы риска, стало очевидным, что у одного и того же индивидуума нередко наблюдается более чем один такой фактор. К концу 20-го столетия был описан конгломерат факторов риска в виде сочетания ожирения, сахарного диабета типа 2, гиперлипидемии и артериальной гипертензии [1-3]. Несмотря на то, что инсулинорезистентность (резистентность к стимулированному инсулином захвату глюкозы клетками) была описана впервые за много лет до этого [4], было выявлено, что гиперинсулинемия является ключевой чертой сахарного диабета типа 2 [5-6], также как и гиперлипидемии [7-9], ожирения [10-13] и гипертензии [12-14]. Кроме этого конгломерат сердечно-сосудистых факторов риска оказался тесно связан с сахарным диабетом типа 2 [15].

Сочетание факторов риска и их ассоциация с инсулинорезистентностью позволили исследователям предположить наличие единого патофизиологического состояния, получившего название метаболического синдрома [1-3], или синдрома инсулинорезистентности [11]. Эта концепция была унифицирована и расширена в общеизвестной публикации Reaven – его лекции по случаю присуждения медали Бантинга [16]. Reaven постулировал, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия предрасполагают к развитию артериальной гипертензии, гиперлипидемии и сахарного диабета, и таким образом, являются причиной, лежащей в основе большинства ССЗ. Несмотря на то, что ожирение не было им включено в первоначальный список состояний, связанных с инсулинорезистентностью, он упоминал, что и ожирение также коррелирует с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, и что очевидным методом «лечения» того, что мы называем «синдромом X» является поддержание (или снижение) массы тела и физическая активность.

За публикацией Reaven последовало множество исследований, доказывающих сочетание различных факторов риска и их связь с инсулинорезистентностью [17-25]. В целом при недавно проведенном поиске (выполненном 28.01.2005), после публикации Reaven 1988 года в системе Medline насчитывается 4646 ссылок по ключевым словам «синдром X», «метаболический синдром» или «синдром инсулинорезистентности», 3948 из которых посвящено исследованиям, выполненным на человеке.

Термин «метаболический синдром» в настоящее время упрочил свои позиции в медицинской литературе. Он стал в принципе официальным, благодаря признанию Всемирной Организации Здравоохранения [26] и Третьему докладу Национальной Образовательной Программы США по холестерину (АТР III) [27, 28], хотя и с несколько различными определениями. Помимо этого, другие организации предложили похожие определения данного синдрома, но опять же не идентичные [29, 30]. Тот факт, что метаболический синдром имеет свой собственный код в МКБ-9 (277.7) также свидетельствует о том, что это уже узаконенный термин [31, 32].

В данном обзоре оцениваются доказательства ассоциации данного синдрома с ССЗ, также анализируются определения синдрома и его патогенез. Кроме этого обсуждаются цели и значение терапии. В основном анализируются работы, использующие определение АТР III, как наиболее часто цитируемое. Поскольку определения ВОЗ и АТР III часто рассматриваются как взаимозаменяемые и сравниваются друг с другом, мы также проанализировали работы, использующие критерии ВОЗ.

Мы не останавливались на исследованиях, анализирующих роль метаболического синдрома в развитии сахарного диабета по двум причинам. Во-первых, прогностическое значение наличия метаболического синдрома для последующего развития диабета слишком очевидно. Однако данная ассоциация, возможно, связана с тем, что уже в определение синдрома входит НТГ или гипергликемия натощак, которые сами по себе являются предикторами диабета. Во-вторых, практическое значение диагностики данного синдрома концентрируется не как на предикторе сахарного диабета, а как на факторе риска ССЗ.

Данный обзор показывает, что метаболический синдром не столь хорошо определен и описан, как принято считать, и, что представление о том, что он является важным маркером сердечно-сосудистого риска в большей степени, чем риск, связанный с отдельными факторами риска, не бесспорно. Кроме этого, несмотря на то, что факторы риска действительно сочетаются у одного и того же пациента чаще, чем может быть объяснено случайностью, лежащий в основе этого синдрома патофизиологический процесс остается невыясненным. Более того, список факторов риска, составляющих данный конгломерат, не определен четкими критериями. Таким образом, данный документ создан в качестве предостережения для практических врачей и как призыв к срочному проведению дальнейших исследований.

Наш анализ посвящен трем ключевым вопросам, касающимся метаболического синдрома:

1. Насколько ясным представляется существующее определение метаболического синдрома для его диагностики?

а). Насколько полезно определение синдрома для оценки риска ССЗ?. Отличается ли оценка риска на основании отдельных компонентов от той, что может быть сделана при диагностике всего синдрома в целом?

б). Имеет ли комплекс симптомов, объединенных в синдром, общую патофизиологическую основу?

2. Отличается ли лечение метаболического синдрома от лечения его отдельных компонентов?

3. Что необходимо сделать дополнительно, чтобы улучшить наше понимание метаболического синдрома?

Внесение ясности в существующие определения

Блок 1 (Определения метаболического синдрома) приводит определения ВОЗ и АТР III. Эти определения вызывают целый ряд серьезных вопросов. Во-первых, ряд критериев, используемых для диагностики синдрома, противоречивы и неполны [26-28]. Например, остается неясным, определение повышенного АД: имеется в виду повышение как систолического АД >130 мм рт.ст. или диастолического >85 мм рт.ст. или только систолического (диастолического). Не указано также, отвечает ли критериям постановки диагноза пациент с АГ в анамнезе, у которого в настоящее время АД в пределах нормальных значений, и не указывается, как следует измерять АД (лежа, сидя, среднее из двух измерений и т.д.). Принимая во внимание то, что нет общепризнанного мнения, как должна измеряться окружность талии, оценка этого фактора также представляется неясной. Отвечает ли критериям АТР III пациент, у которого ранее отмечалась гипергликемия натощак, но в настоящее время уровень глюкозы нормальный за счет небольшого снижения массы тела?

Блок 1

ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

АТР III определение (27, 28)

Любые три или более из следующих критериев:

- 1) окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин
- 2) триглицериды ≥ 1.7 ммоль/л
- 3) артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст.
- 4) холестерин ЛПВП <1.0 ммоль/л у мужчин и <1.3 ммоль/л у женщин
- 5) глюкоза сыворотки ≥ 6.1 ммоль/л (возможно использовать ≥ 5.6 ммоль/л)

Критерии ВОЗ (26)

Сахарный диабет, НТГ или гипергликемия натощак, или инсулинорезистентность (определенная методом клемпа) и, по крайней мере, два из следующих критериев:

- 1) соотношение окружности талии к окружности бедер >0.90 у мужчин и >>0.85 у женщин
- 2) триглицериды ≥ 1.7 ммоль/л или холестерин ЛПВП <0.9 ммоль/л у мужчин и <1.0 ммоль/л у женщин
- 3) артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.
- 4) экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин или отношение альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г

Такая неточность критериев оказывает влияние на чувствительность и специфичность постановки диагноза и, несомненно, ведет к такой ситуации, когда одни врачи будут устанавливать диагноз синдрома пациентам, которым он не был бы выставлен другими. При этом данные о ложноположительных и ложноотрицательных диагнозах не известны.

Во-вторых, очевидно, что имеются различия в перечне критериев метаболического синдрома. Например, микроальбуминурия перечислена в критериях ВОЗ, тогда как в АТР III отсутствует, инсулинорезистентность (оцененная по данным гиперинсулинемического эугликемического клемпа) также присутствует только в критериях ВОЗ. И, тогда как в критериях АТР III считается важным лишь повышение уровня глюкозы плазмы натощак, критерии ВОЗ признают любые проявления инсулинорезистентности. При этом до сих пор не опубликованы данные о клиническом значении включения или не включения различных критериев в оба определения, тогда как это могло бы способствовать лучшему пониманию выбора тех или иных критериев.

И, наконец, в-третьих, первоначальным теоретическим основанием для выбора критериев было то, что компоненты синдрома ассоциированы с инсулинорезистентностью [26, 27]. Но, как будет показано далее, существуют большие сомнения, что все больные с метаболическим синдромом действительно инсулинорезистентны. Недавно в версии АТР III [28] было расширено этиологическое представление о синдроме за рамки только инсулинорезистентности и включено «ожирение и расстройство жировой ткани» также как «сочетание независимых факторов, являющиеся компонентами метаболического синдрома». Однако остается неясным, почему ряд факторов, связанных с двумя последними состояниями, не вошли в определение.

Факт существования пограничных значений для ряда факторов риска предполагает то, что превышение указанных для них пороговых уровней сопровождается увеличением риска, тогда как для ряда пороговых значений зависимость уровня риска от более высоких или низких значений точно не установлена. В работе Laaka с соавторами [33], выполненной на мужчинах с метаболическим синдромом, было показано, что сердечно-сосудистая и общая смертность более существенно увеличивается при использовании порогового значения для окружности талии в 102 см, чем 94 см. В другом исследовании [34] было выявлено, что снижение порогового значения для глюкозы с 6,1 ммоль/л до 5,6 ммоль/л не сопровождается изменением относительного риска ИБС. Но при этом существенно увеличивает число лиц с диагностированным заболеванием. Другие компоненты метаболического синдрома имеют континуальную связь с сердечно-сосудистым риском [35]. Несмотря на то, что пороговые значения для факторов риска заимствованы из других рекомендаций, имеющих серьезную доказательную базу, мы не нашли ни одного исследования, которое бы систематически оценивало вклад различных компонентов метаболического синдрома в увеличение риска ССЗ, равно как и исследования, которое бы ставило задачу оптимизировать положительную предсказательную ценность критериев пу-

тем изменения пороговых значений различных факторов риска.

Некоторые критерии, такие как окружность талии и уровень ЛПВП имеют половые различия в нормативах, что предполагает наличие половых различий во взаимоотношениях между уровнем риска и значением данного фактора. Однако нам не удалось обнаружить данных, говорящих о том, что установление специфических для пола пороговых значений основывалось на их связи с уровнем риска ССЗ. Например, неизвестно, имеются ли различия между мужчинами и женщинами в уровне риска при одинаковом объеме абдоминального жира. Аналогичные аргументы могут быть приведены в пользу необходимости различных пороговых значений для лиц различной расы и этнических групп.

Существует изобилие доказательств того, что сердечно-сосудистый риск находится в прямой зависимости от критериев, используемых в определении метаболического синдрома; при этом нет оснований полагать, что оптимальная предсказательная ценность может быть получена при произвольном дихотомировании признаков. Риск является непрерывной функцией таких показателей как гипергликемия или артериальная гипертензия и не может рассматриваться как присутствующий или отсутствующий в зависимости от превышения ими порогового значения.

Несмотря на то, что критерии ВОЗ и АТР III в целом выявляют одних и тех же пациентов, между ними существуют немаловажные различия [36-37]. Ford и Giles [36] продемонстрировали в программе NHANES, что в репрезентативной выборке взрослой популяции США примерно одинаковая доля больных имела метаболический синдром согласно критериям ВОЗ и АТР III (25,1% в сравнении с 23,9% соответственно). Однако 15-20% больных имели синдром по одним критериями, не имели, согласно другим, и наоборот. Meigs с соавторами [37] обследовал, согласно критериям ВОЗ и АТР III, популяции белых и мексиканцев в Сан-Антонио и участников Фрамингемского исследования потомков. При том, что метаболический синдром был довольно широко распространен в этих популяциях (20-30%), существенно больше мужчин мексиканцев имели синдром по критериям ВОЗ, тогда как по критериям АТР III он чаще выявляется у женщин. В зависимости от пола и этнической принадлежности распространенность метаболического синдрома варьировала в этих популяциях в пределах 24%.

Вопрос о том, как определить синдром (т.е. какие факторы следует включать в определение) в большей степени зависит от цели выделения синдрома в отдельную нозологию. Синдром может быть определен на основании способности быть предиктором последующих нежелательных событий. Такое определение предполагает, что риск, связанный с наличием синдрома выше, чем риск от суммы его составляющих и, что включенный набор факторов обладает большей предсказательной ценностью, чем другие комбинации. Напротив, если целью выделения синдрома является общность лежащих в основе патофизиологических процессов (например, инсулинорезистентность/гиперинсулинемия), то

определение должно включать все факторы, напрямую ассоциированные с данным процессом так, чтобы не было сомнений в отношении этиологической основы объединения признаков. Если же этиология не ясна, то становится непонятным, какие факторы следует включать в определение, так как понятие «кластера» само по себе может быть двусмысленным.

В случае метаболического синдрома существующее определение пытается объединить обе задачи и, как будет показано далее, не решает успешно ни одну из них.

Связь между сердечно-сосудистым риском и метаболическим синдромом

В многочисленных исследованиях показано, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и риск их возникновения выше у лиц с метаболическим синдромом, диагностированным как по критериям ВОЗ, так и АТРИИ (или их модификациям) [33, 38-50]. В этих исследованиях степень увеличения риска при метаболическом синдроме колебалась от 30 до 400%; столь широкие колебания определяются различиями между обследованными популяциями, выбранными критериями диагностики и продолжительность наблюдения.

Среди доказательств негативных последствий метаболического синдрома имеется три существенных исключения. Впервые с соавторами, наблюдали 1565 пожилых пациентов с сахарным диабетом, проживающий в итальянском городе Казале Монферрато в среднем в течение 8 лет. Исходно распространенность метаболического синдрома среди обследованных была 76%, и соотношение риска осложнений у них не отличалось по сравнению с теми больными, у которых не было синдрома. При длительно существующем диабете, увеличение риска, связанное с таким показателями как повышение уровня триглицеридов и снижение ЛПВП, по-видимому «поглощается» собственно наличием сахарного диабета [48]. То, что средний возраст обследованных был существенно выше (69 лет) и распространенность артериальной гипертензии чрезвычайно велика в сравнении с другими исследованиями могло маскировать эффект наличия синдрома. Другое исследование было выполнено среди американских индейцев, не имеющих сахарного диабета, и продемонстрировало отсутствие увеличения риска, связанного с метаболическим синдромом [52]. Относительно небольшое количество событий, имевших место в течение периода наблюдения, а также ряд других факторов, указанных авторами, могли повлиять на столь пограничные результаты. Наконец, наличие метаболического синдрома у женщин с подозрением на ИБС и отсутствием изменений коронарных артерий при ангиографии не привело к нарастанию риска ИБС за последующие 4 года [53], тогда как существенно повышало риск среди тех, у кого данные ангиографии были положительными.

В трех исследованиях изучалось, влияют ли различия в критериях постановки диагноза метаболического синдрома на прогностическое значение в плане сердечно-сосудистых осложнений [33, 37, 49]. Два из них показали, что критерии АТРИИ несколько лучше могут предсказывать общую смертность, смертность от сердеч-

но-сосудистых причин [49] и развитие ИБС [37], тогда как критерии ВОЗ оказались более чувствительными для прогнозирования общей и сердечно-сосудистой смертности лишь в одном исследовании [33]. То обстоятельство, что все три исследования допускали отклонения в одном или обоих критериях, а также существенные различия в изучаемых популяциях, не дает оснований делать каких-либо определенных выводов о преимуществах того или иного критерия.

Тем не менее, лица с метаболическим синдромом, независимо от критериев диагностики, имеют значительно более высокий риск ССЗ в сравнении со здоровыми. Этот вывод не является удивительным, поскольку все компоненты метаболического синдрома давно известны как ведущие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений [54-59]. В связи с этим логично, что в случае, когда они имеются одновременно у одного и того же индивидуума, негативный прогноз более вероятен [60-62].

В АТРИИ термин метаболический синдром используется для того, чтобы показать, что целый ряд факторов риска ассоциированы друг другом и что инсулинорезистентность является их первопричиной [27, 28]. В этих рекомендациях определены шесть компонентов синдрома, как «предрасполагающие», «ведущие» и «выявляемые» факторы риска [28]. Однако, некоторые факторы риска, ассоциированные с инсулинорезистентностью в каждой из данных категорий, не включены в определение метаболического синдрома. Например, низкая физическая активность не попала в число предрасполагающих факторов, тогда как ожирение там присутствует. Семейный анамнез, пол и возраст как ведущие факторы риска не включены в определение, но оно включает артериальную гипертензию. Некоторые выявляемые факторы риска, связанные с инсулинорезистентностью, например провоспалительные и протромботические маркеры, не включены в критерии, в которых присутствует гипертриглицеридемия и нарушение толерантности к глюкозе. Интересно, что в то время как последние четыре маркера провозглашаются как «метаболические факторы риска» и «составляющие метаболического синдрома», лишь два из них вошли в официальное определение [28]. Отсутствие какой-либо стандартизированной методологии того, на каком основании был создан список факторов риска, вошедших в определение, и каким образом он может быть изменен, ослабляет его оптимизацию и практическое значение.

Не известно, приведет ли замена или добавление каких-либо других известных традиционных факторов риска к повышению прогностической значимости синдрома. В исследованиях, которые демонстрировали риск, связанный с наличием метаболического синдрома, повышенный риск сохранялся после поправки на традиционные факторы риска [33, 38-50]. Это предполагает, что, если бы другие факторы риска были включены в определение, то негативное прогностическое значение синдрома могло бы увеличиться. Однако не проводилось ни одного исследования в отношении эффектов замены какого-либо фактора риска в определении на другой. Вопрос о синергизме эффектов факторов риска также не исследовался.

Множество исследований показывает, что ряд относительно новых факторов риска, связанных как с инсулинорезистентностью, так и с ССЗ, могут быть полезными маркерами прогноза (или существенными дополнениями к критериям синдрома). Поскольку в настоящее время воспаление рассматривается как важнейший участник атерогенеза [63], неудивительно, что маркеры воспаления могут использоваться как прогностические факторы. Детально изучен один из таких маркеров – С-реактивный белок, чье независимое прогностическое значение для сердечно-сосудистых осложнений доказано [64-68], также как и связь с инсулинорезистентностью [69-72]. Три крупных популяционных исследования оценивали связь между СРБ, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми событиями [68, 73, 84]. Во всех из них СРБ оказался важным предиктором осложнений, и его значимость была сопоставима с самим наличием синдрома. В двух исследованиях, где проводилось разделение уровня СРБ выше и менее 3,0 мг/дл, повышение уровня СРБ у больных без метаболического синдрома сопровождалось увеличением риска, сравнимым с пациентами с метаболическим синдромом и низким уровнем СРБ [68, 73]. Однако при наличии метаболического синдрома и повышении СРБ риск удваивался в сравнении с уровнем риска при изолированном присутствии одного из параметров, что может говорить о том, что уровень СРБ может стать полезным компонентом в определении метаболического синдрома.

В исследовании Rutter с соавторами [74] также было выявлено независимое повышение риска, связанное с СРБ и метаболическим синдромом. Но в отличие от вышеперечисленных исследований, одновременное сочетание этих факторов не сопровождалось суммацией риска. Аналогично, в работе Reilly с соавторами [75] не было выявлено добавочного увеличения риска связанной с СРБ при метаболическом синдроме, однако в данной работе не учитывались сердечно-сосудистые осложнения. Остается непонятным, почему в одних исследованиях предсказательная ценность растет при включении уровня СРБ, тогда как в других этого не происходит. Различия в полученных результатах, однако, не смущают сторонников того, что уровень СРБ должен быть включен в определение синдрома [76].

Между другими маркерами воспаления и инсулинорезистентностью/гиперинсулинемией также существует связь [80, 72], также как между воспалением и ожирением [77-79], что привело некоторых исследователей к выводу об интегральной роли воспаления при метаболическом синдроме [76, 77, 80]. Уровень СРБ тесно связан с другими цитокинами, высвобождаемыми из жировой ткани, включая интерлейкин-6 и фактор некроза опухолей альфа [81] и, как правило, повышен у тучных больных с инсулинорезистентностью, но не у инсулинчувствительных [71]. Поскольку ожирение (особенно висцеральное) связано с инсулинорезистентностью, а эти, высвобождаемые из жировой ткани, маркеры воспаления связаны с дислипидемией, гипертензией и действием инсулина [70, 72], существует повышенный интерес к оценке маркеров, продуцируемых жировой тканью имеющих прогностического значения в плане ССЗ.

Одним из таких маркеров является адипонектин. В настоящее время убедительно показано, что существу-

ет обратная связь между уровнем адипонектина и инсулинорезистентностью и воспалением [70, 82, 83]. Кроме этого, адипонектин связан с другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, такими как артериальное давление, холестерин ЛПНП и уровень триглицеридов [84, 85]. Более того, целый ряд исследований показал, что адипонектин является важным (обратным) независимым фактором риска ССЗ [86-89].

Тесная связь с инсулинорезистентностью, риском метаболического синдрома и сердечно-сосудистым риском была показана для целого ряда других молекул. Их список включает ингибитор активатора плазминогена [90-92] и фибриноген [91-94].

Таким образом, как уже было сказано выше, в метаболический синдром может быть включено немало кандидатных маркеров. В сочетании с другими маркерами, связанными с инсулинорезистентностью, необходимо проведение более детальных исследований, для того чтобы прояснить понимание этиологии синдрома и оптимизировать его определение, которое будет иметь значимое (или более значимое) прогностическое значение.

Ряд исследователей провели сравнение предсказательной ценности метаболического синдрома с Фрамингемской моделью расчета риска. К примеру, недавно был проведен анализ групп пациентов, получавших плацебо в исследованиях 4S и AFCAPS/TexCAPS [47], который показал, что повышение риска, связанное с метаболическим синдромом, оставалось существенным после поправки на 10-летнюю Фрамингемскую шкалу риска (которая включает как континуальные, так и дихотомированные переменные), что предполагает увеличение риска, связанное с метаболическим синдромом, выходящее за рамки Фрамингемского алгоритма подсчета риска. Необходимо отметить, что этот анализ исключил сахарный диабет и какие-либо проявления НТГ из критериев диагностики синдрома, тем самым, требуя наличия трех из четырех критериев, исключая то, что может быть основополагающим критерием синдрома. Такая модификация критериев могла существенно исказить результаты анализа. Кроме этого, риск согласно Фрамингемскому алгоритму был разделен на более 20% и менее 20%, что делает невозможным непосредственное сравнение Фрамингемской шкалы и наличия метаболического синдрома.

Напротив, Wilson с соавторами [95], используя данные Фрамингемского исследования, обнаружили, что риск, определенный при помощи Фрамингемского алгоритма (возраст, пол, курение, артериальное давление, общий холестерин, диабет, холестерин ЛПВП), не изменяется при добавлении или замене некоторых компонентов метаболического синдрома (ожирение, триглицериды). Более того, если из метаболического синдрома исключить повышение уровня глюкозы, то 10-летний риск ИБС не достигает порогового, эквивалентного оценке риска согласно АТР III [27], что свидетельствует о том, что НТГ является критическим компонентом синдрома. Дополнительные данные о большей предсказательной ценности Фрамингемской шкалы были получены Stern с соавторами [96] в исследовании белых испанской и неиспанской этнической группы в San Antonio Heart Study (n=2,570), в котором в течение 7-8 лет наблюдались больных без сахарного диабета и

сердечно-сосудистой патологии на момент включения. Это исследование показало, что Фрамингемская шкала более чувствительна в оценке риска, чем наличие метаболического синдрома, и их сочетание не повышает прогностической значимости. При проведении многофакторного анализа предсказания ССЗ, используя модель, включившую как Фрамингемскую шкалу, так и метаболический синдром, для Фрамингемской шкалы соотношение рисков составило 7,9 (95% доверительный интервал, 5,3-11,7) в сравнении с 1,5 (95% доверительный интервал, 1,0-2,2) для метаболического синдрома, что подтверждает превосходство Фрамингемских критериев. Иначе говоря, авторы показали, что чувствительность прогнозирования ССЗ на основании метаболического синдрома составляет 55% при 22% ложноположительных результатах, тогда как Фрамингемская шкала обеспечивает более высокую чувствительность (69%) при аналогичной доле ложноположительных результатов в 22%. В другом исследовании, сравнивающим характеристические кривые (которые отражают эффективность метода или теста), было показано, что прогностическая значимость метаболического синдрома идентична таковой, получаемой при использовании Фрамингемской шкалы риска [34].

В приведенных выше исследованиях метаболический синдром диагностировался в том случае, если пациент или пациентка имели три или более из пяти критериев (смотри Определение метаболического синдрома). (Для того, чтобы отвечать критериям ВОЗ необходимо иметь три из пяти критериев, присутствие одного из которых обязательно). В таком случае существует 16 возможных комбинаций, которые отвечают критериям АТРИИ и 11 – критериям ВОЗ. Все ли эти комбинации отражают одну и ту же степень риска?

На этот вопрос пока нет ответа, а, возможно, никогда не будет, так как для этого необходимо в течение длительного времени наблюдать за очень большой популяцией лиц с различными комбинациями компонентов синдрома. Тем не менее, существуют исследования, которые в некоторой степени проливают свет на эту проблему. Так, Malik с соавторами показали, что в сравнении с лицами без факторов риска, те, кто имеет один или два компонента синдрома, имеют повышение относительного риска смерти от ИБС в 2,1 раза, а те, кто имеет полный синдром (то есть 3-5 компонентов), – в 3,5 раза [48]. Другие исследователи [34, 73, 97] также показали, что риск зависит от числа имеющихся факторов.

В других исследованиях при применении многофакторного анализа было показано, что каждый из компонентов, составляющих метаболический синдром, имеет различное соотношение шансов в плане прогнозирования наличия ИБС, риска развития ИБС и сердечно-сосудистой смерти. В дополнение к гипергликемии, низкий уровень ЛПВП и артериальная гипертензия, как правило, являются более значимыми факторами риска, чем ожирение и повышение триглицеридов [44, 49]. Однако McNeill с соавторами [34] показали, что только повышение артериального давления и низкий уровень ЛПВП были ассоциированы с риском ИБС. В исследовании Golden с коллегами оценивалась связь утолщения комплекса интима-медия (КИМ) сонных артерий с 57 комбинациями 6 факторов, ассоциированных с ин-

сулинорезистентностью. 29 из 57 таких комбинаций были связаны с утолщением КИМ. Различия в утолщении КИМ среди лиц, имеющих два, три или четыре фактора были минимальны, при этом утолщение КИМ было существенным у пациентов, имеющих 5 или 6 факторов. Таким образом, все вышеперечисленное свидетельствует о том, что не все комбинации факторов, составляющих метаболический синдром дают одинаковую степень риска, тогда как реальная иерархия компонентов для каждой комбинации остается неизвестной.

Существующий подход к диагностике синдрома имеет и другие ограничения, о чем также свидетельствуют некоторые исследования. Как определение ВОЗ, так и АТРИИ придают одинаковый вес различным компонентам синдрома, тогда как очевидно, что некоторые факторы риска, составляющие синдром, более существенны для прогноза, чем другие. На этот факт обращается внимание в алгоритме прогнозирования риска ССЗ, использующем регрессионные коэффициенты для придания различным факторам различных весов [95, 99], и, вытекающим из исследований, оценивающих риск ССЗ у больных с двумя-тремя компонентами синдрома в сравнении с большим числом компонентов [97]. Например, Malik с соавторами [47] показали диспропорциональный вклад нарушения толерантности к глюкозе (НТГ/ гипергликемия натощак / сахарный диабет) в исследовании популяции NHANES II. Одни выявили, что изолированный сахарный диабет определяет существенно больший риск ИБС (соотношение шансов 5), сердечно-сосудистую заболеваемость (соотношение шансов 3,6) и общую смертность (соотношение шансов 2,1) чем наличие метаболического синдрома (соотношение шансов 3,5, 2,7, 1,5, соответственно). Согласно определениям, которые включали или не включали больных с НТГ/ гипергликемией и/или натощак сахарным диабетом. За 13 лет наблюдения добавление предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний стало даже еще более сильным предиктором смертности (соотношение шансов 11, 3, 7, 9, 2,9, соответственно). Аналогично, в работе Stern [100] было показано, что существующий риск смерти, ассоциированный с метаболическим синдромом, среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями существенно зависит от включения или не включения в определение сахарного диабета, и, если сахарный диабет хорошо контролируется, то наличие метаболического синдрома не увеличивает риска. Наконец, в работе Hunt [49] с соавторами также было доказано, что наличие только гипергликемии натощак (глюкоза более 6,1 ммоль/л) является более сильным предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности в общей популяции, чем метаболический синдром (как в целом, так и отдельные его компоненты). Эти работы поднимают важный вопрос – почему вообще нарушение толерантности к глюкозе (а особенно сахарный диабет) входят в определение метаболического синдрома, если они определяют большую часть (если не все) его прогностическое значение.

Поскольку в метаболический синдром входят не все известные факторы риска, он должен отражать риск независимо от традиционных факторов риска (таких как ЛПНП, возраст, курение, семейный анамнез), однако доля риска, которая в структуре этих факторов принад-

лежит именно метаболическому синдрому, не известна. Важно определить, какова иерархия комбинаций всех факторов риска их общего перечня, отражающая риск в максимальной степени. Тогда истинное сравнение метаболического синдрома, других моделей оценки риска [72, 73] или возможно каких-то новых комбинаций, позволит нам определить лучшую прогностическую модель.

Другой важный вопрос состоит в том, в какой степени наличие синдрома само по себе вносит вклад в оценку риска сверх суммирования составляющих факторов риска. Другими словами – превосходит ли целое составляющие его части? Если синдром не представляет собой больший риск в сравнении с суммой компонентов, то клиницистам нет необходимости лечить этот синдром иначе, чем лечить отдельные факторы риска соответственно имеющимся подходам. По крайней мере, пять исследований было посвящено этой проблеме. Одно из них, выполненной Golden с соавторами [98], упоминавшаяся выше, изучало возможные комбинации 6 факторов риска связанных с инсулинорезистентностью. Больные с 4, 5, или 6 факторами риска не превосходили по степени утолщения КИМ эффекты суммы факторов, взятых раздельно. Исследования поперечного среза, выполненные Alexander с соавторами [44] и Yarnell с коллегами [101] показали, что вклад синдрома в сердечно-сосудистую заболеваемость сильно зависит от степени контроля отдельных его факторов, что предполагает отсутствие превосходства у целого перед суммированием его частей. Кроме этого, при наблюдении в течение 11 лет за больными с диабетом и без диабета, не имеющими сердечно-сосудистой патологии, было выявлено, что риск ИБС, ассоциированный с синдромом, не превышал уровень риска, объяснимый наличием отдельных компонентов синдрома [34]. Наконец, при проведении вторичного анализа данных Шотландского исследования по профилактике ИБС Satter с соавторами показали, что в многофакторной модели метаболический синдром сам по себе не являлся предиктором ИБС, независимым от роли отдельных компонентов. Таким образом, вышеперечисленные исследования указывают на то, что сам метаболический синдром несет в себе не больше информации о степени риска, чем сумма отдельных факторов риска, входящих в его состав.

В заключение следует сказать, что, если метаболический синдром представляет собой многокомпонентный фактор риска, компоненты которого более или менее связаны с инсулинорезистентностью, ни рекомендации ВОЗ, ни АТРИИ не принимают во внимание многие другие аналогично связанные факторы риска, такие как возраст, физическая активность и анамнез ССЗ. Часть из этих и других факторов риска включены во Фрамингемскую шкалу [95], которая в целом оказалась более реальным инструментом в прогнозировании ССЗ. Однако даже Фрамингемский алгоритм не включает целый ряд важных факторов риска (таких как предшествовавшие ССЗ, семейный анамнез), и он оказался менее информативным у больных с сахарным диабетом, чем другие шкалы [102-104]. На сегодняшний день определены другие новые факторы риска ССЗ, которые тесно связаны с инсулинорезистентностью, но не ясно, должны ли они быть добавлены к синдрому и стать более или менее весомыми, чем существующие его компоненты.

Поскольку критерии синдрома включают больных с явной патологией (такой как диабет, гипертензия, протеинурия, клинически значимые ССЗ), наряду с существенно более мягкими формами тех же самых патологических состояний, вероятно, что внутри самого синдрома имеется возможность прогрессивного нарастания степени риска. Так, определение подразумевает целый ряд случаев различной тяжести, и, крайне вероятно, что критериям синдрома будут отвечать лица с уровнем факторов риска лишь слегка превосходящим пороговые значения, равно как и те, чей индивидуальный риск при аналогичной комбинации намного выше. Эта противоречит таким моделям риска как Фрамингемская [95] и UKPDS [99], в которых спектр тяжести патологий имеет веса, так что становится понятным, кто имеет более высокий риск, а кто – менее высокий.

Наконец, больные с диабетом и ССЗ должны быть исключены из определения метаболического синдрома, так как их включение не дает никакой дополнительной информации, которая могла бы изменить лечение в сравнении с уже существующими рекомендациями.

Отражает ли синдром единый патологический процесс?

В то время, когда впервые была предложена концепция метаболического синдрома, предполагалось, что первичным этиологическим процессом являлась инсулинорезистентность и/или гиперинсулинемия, поскольку у большинства больных с данным синдромом имелось либо одно, либо другое. В соответствии с первично негативными последствиями метаболического синдрома множество исследований [11, 105-116] показали, что инсулинорезистентность или гиперинсулинемия являются сердечно-сосудистыми факторами риска, но это наблюдалось не во всех исследованиях [117-119]. Несмотря на то, что причины несоответствия результатов уже обсуждались [123, 124], важно отметить, что определение уровня инсулина само по себе, будь то для оценки инсулинорезистентности или для гиперинсулиемии, полно ошибок и несоответствий [123, 124], а используемые методы варьируют от лаборатории к лаборатории. В результате многие лица, которые в одной лаборатории признаны инсулинорезистентными и имеющими гиперинсулинемию в другой лаборатории могут не попасть в эту категорию, поскольку определение уровня инсулина не стандартизовано. Более того, потребление глюкозы, стимулированное инсулином, различается в шесть-восемь раз среди здоровых мужчин, не имеющих сахарного диабета [125], абсолютные уровни инсулина также существенно варьируют [16, 126], и не существует абсолютных критериев для диагностики инсулинорезистентности или инсулинчувствительности.

Однако совсем недавно Stern с соавторами [35] анализировали результаты инсулинового клемпа среди большого числа больных без диабета и с сахарными диабетом. Анализ распределения потребления глюкозы, стимулированного инсулином, по данным клемпа продемонстрировал бимодальность и определил оптимальный диагностический порог, который выявил, что 33% лиц без диабета и 93% лиц с сахарным диабетом инсулинорезистентны. Некоторые исследователи пытались определить диагностический порог на основании взаи-

моотношений между инсулинорезистентностью и частотой осложнений, однако объем выборки в них был очень мал [114, 127].

Хотя многие взрослые лица без сахарного диабета в большом диапазоне возраста и массы тела имеют инсулинорезистентность и гиперинсулинемию (примерно 50%), около 25% имеют инсулинорезистентность без гиперинсулинемии и такая же доля гиперинсулинемии без инсулинорезистентности [126]. Проанализированная в деталях Ferenini и Balkau [126] связь между инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией очень сложна, и, несмотря на то, что оба параметра включают больных с метаболическим синдромом, каждый из них вносит независимый вклад в его клинические проявления [128, 129]. Так, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность частично отождествляют различные группы пациентов, они объединены с различными факторами риска ССЗ, и лица с метаболическим синдромом могут иметь одно, оба, равно как и ни одного из этих «инсулин-связанных» нарушений.

То, что большинство больных с метаболическим синдромом имеет инсулинорезистентность, как обсуждалось ранее, может быть связано с тем, что почти все лица с повышением уровня глюкозы (наиболее частый симптом у пациентов с данным синдромом) инсулинорезистентны. Напротив, многочисленные исследования показали, что целый ряд лиц без сахарного диабета с инсулинорезистентностью (у которых может быть НТГ или гипергликемия натощак) не имеют метаболического синдрома. Так, McLaughlin с соавторами [130] выявили при обследовании 260 больных с ожирением/избыточной массой тела без диабета, что 78% среди имевших метаболический синдром были инсулинорезистентны, но лишь 48% лиц с инсулинорезистентностью имели метаболический синдром. Liao с соавторами [131] показали, что 39% из 74 больных с ожирением/избыточной массой тела без диабета имели инсулинорезистентность, тогда как лишь 31% инсулинорезистентных пациентов отвечали критериям МС по АТР III. Более того, АТР III-негативные лица с инсулинорезистентностью имели значительно более негативный профиль сердечно-сосудистого риска в сравнении с АТР III-негативными, но инсулин-чувствительными, что свидетельствует о том, что многие пациенты, имеющие высокий риск, не будут выявлены лишь при скринировании на предмет наличия метаболического синдрома. Кроме этого, авторы обнаружили что чувствительность, специфичность и прогностическая значимость для прогнозирования инсулинорезистентности у больных без диабета составила 20, 92 и 50% соответственно по данным трех и более исследований по метаболическому синдрому, что говорит о его низкой клинической значимости. Cheal с соавторами [132] выявили, что 16% из 443 здоровых лиц без диабета имели инсулинорезистентность и/или метаболический синдром с чувствительностью, специфичностью и прогностической значимостью метаболического синдрома как предиктора инсулинорезистентности 46, 93 и 76% соответственно. Это исследование также показало, что среди больных без диабета сочетание трех, четырех или пяти факторов, включаемых в синдром, встречается очень редко.

Как отмечалось выше, большинство исследователей использует термин инсулинорезистентность при описании метаболического синдрома, несмотря на то, что у больных с синдромом может отсутствовать инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Более того, остается до сих пор неясным, в какой степени повышение сердечно-сосудистого риска связано с собственно инсулинорезистентностью в сравнении с гиперинсулинемией или какими-либо другими факторами. Ряд исследователей обратилось к данным о связи инсулинорезистентности с этиологией атеросклероза [133-136], как лежащей в основе аномалии при сахарном диабете типа 2 [137], подчеркивая то, что инсулинорезистентность является наиболее важным нарушением [138]. К сожалению, мы не обнаружили ни одного исследования, которое бы сравнивало инсулинорезистентность, измеренную чувствительным и специфичным методом (таким как эугликемический инсулиновый клемп), с уровнем инсулина натощак для оценки, что является лучшим параметром в качестве предиктора ССЗ у лиц без диабета.

Возможно, наиболее важным является факт, что большинство сообщений о связи инсулинорезистентности с риском ССЗ является ассоциативными. Вероятно, что существует еще более основополагающий дефект, который ведет к инсулинорезистентности и/или повышению риска ССЗ. Неопределенность, окружающая причинные факторы, ведущие к синдрому, заставила многих исследователей прибегать к «факторному» анализу как к попытке найти подход к пониманию основной причины объединения симптомов. Факторный анализ представляет собой корреляционный метод из многих параметров, который осуществляет поиск объяснения взаимосвязи между набором наблюдаемых параметров (в данном случае клинических симптомов метаболического синдрома) и меньшим количеством неизвестных причинных переменных (т.е. этиологии), называемых «факторами». Факторы в идеале отражают независимые характеристики, которые не были измерены напрямую, но дают начало наблюдаемым параметрам. Так, набор факторов риска ССЗ, встречающийся чаще, чем может быть объяснено случайным совпадением [25], может быть связан с основополагающим фактором, тем самым, поддерживая представление о единой этиологии, или может быть связан с двумя и более факторами, предполагая взаимодействие между основополагающими факторами. Напротив, более чем один причинный фактор предполагает более сложную этиологию, и нередко анализ не может рассчитать вариабельность, что дополнительно свидетельствует пользу представления о более чем одном патофизиологическом процессе, лежащем в основе наблюдаемых корреляций.

Несмотря на то, что факторный анализ был предложен достаточно давно [139-141], для него не существует стандартизированной методологии и его использование и интерпретация достаточно проблематичны [142]. Тем не менее, факторный анализ является интригующим занятием, несколько субъективным и качественным подходом для понимания причины (причин) метаболического синдрома. Результаты многочисленных подобных исследований приведены в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

Исследование	Характеристика популяции	Число факторов	Описание факторов	Вариабельность
Meigs et al (24)	Потомки Фрамингемской популяции, без диабета N=2 458	3	1. ГИ/ИР, повышение глюкозы, ожирение, повышение ТГ, снижение ЛПВП 2. ГИ/ИР, повышение глюкозы 3. АД	37%
Gray et al (143)	Американские индейцы без диабета и с диабетом, n=4 228	3	1. ГИ/ИР, повышение глюкозы 2. АД 3. Дислипидемия	30%
Lempianinen et al (38)	финны без диабета n- 1069	4	1. ГИ/ИР, повышение глюкозы, ожирение, повышение ТГ 2. Снижение ЛПВП 3. АД 4. Повышение о.холестерина	47%
Lehto et al (144)	Финны с диабетом n=902	4	1. Ожирение, пол 2. ГИ/ИР, ожирение, повышение ТГ 3. Повышение о.холестерина 4. АД, возраст	Не известно
Sakkinen et al (145)	Американцы без диабета, n=32	4	1. АД 2. Ожирение, ГИ/ИР 3. ГИ/ИР 4. Повышение о.холестерина, повышение ТГ	30%
Maison et al (146)	Жители Великобритании с диабетом и без диабета N=937	3	1. АД, ожирение 2. ГИ/ИР повышение глюкозы 3. Липиды	30%
Lakka et al (33)	Финны без диабета, мужчины N=1209	4	1. Метаболический синдром (ожирение, ГИ/ИР, повышение ТГ) 2. Воспаление/проагуляция, курение 3. Снижение ЛПВП 4. ЛПНП, семейный анамнез	46%
Hanley et al (147)	Участники исследования IPAS без диабета, n=1087	2	1. Ожирение, ГИ/ИР повышение глюкозы 2. АД	46%
Wang et al (148)	Китайцы с диабетом и без диабета, n=1239	4	1. АД, 2. ожирение, ГИ/ИР 3. ГИ/ИР 4. Повышение о.холестерина, повышение ТГ	40%
Ford (149)	Мужчины США с диабетом и без диабета n=3410	3	1. Повышение о.холестерина, повышение ТГ 2. повышение ТГ, снижение ЛПВП, ГИ/ИР, ожирение 3. АД 4. Глюкоза, альбуминурия	40%

Как показано, все исследования [24, 33, 38, 143-149] выявили, что, по крайней мере, два, а, как правило, три, фактора объясняют все корреляции между параметрами, характеризующими риск, несмотря на то, что использовались различные методики факторного анализа. Shen с коллегами [150], используя «подтверждающий факторный анализ», который обеспечивает ряд преимуществ и является комплементарным исследовательскому фак-

торному анализу, предложили четырехфакторную корреляционную модель, которая прекрасно вырисовывает все факторы, имеющие отношение к метаболическому синдрому (рисунок 1). Таким образом, очевидно, что более чем один патофизиологический процесс лежит в основе клинических проявлений синдрома, но складывается впечатление, что инсулинорезистентность/гиперинсулинемия связаны в какой-то степени с большин-

Факторная структуры метаболического синдрома

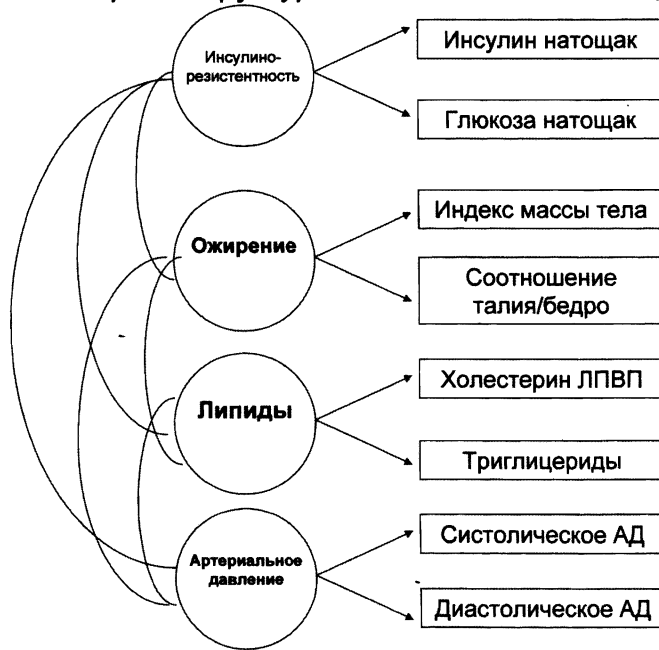


Рисунок 1.

ством из них. Кроме этого, что не менее важно, каждый фактор может объяснить не более чем две трети общей вариальности, наблюдаемой в объединении переменных, что указывает на то, что синдром может быть более сложным взаимодействием, чем отражено в факторном анализе. Эти исследования, следовательно, еще раз обращают нас к вопросу о справедливости представления о том, что набор факторов сердечно-сосудистого риска имеет общую патофизиологию.

Согласно представлениям о том, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия сами являются факторами риска ССЗ, многие исследователи разрабатывали способы лучше и максимально просто выявлять больных с инсулинорезистентностью вне зависимости от диагноза метаболического синдрома. Действительно, существуют более простые, и, по крайней мере, в равной степени эффективные способы выявления инсулинорезистентности. Laws и Raeven [151] показали, что высокий уровень триглицеридов и низкая концентрация ЛПВП являются значимыми индикаторами инсулинорезистентности, а в случае выражения в виде их соотношения [130], у больных с избыточной массой тела или ожирением обеспечивают чувствительность, специфичность и положительную прогностическую значимость в 64, 68 и 67% соответственно. Добавление других параметров (таких как глюкоза, артериальное давление, индекс массы тела) были менее чувствительны (52%), но более специфичны (85%) в прогнозировании инсулинорезистентности. Таким образом, как метаболический синдром, так и этот сокращенный показатель имеют лишь умеренные возможности в оценке инсулинорезистентности. Недавно, Stern с коллегами [35] собрали данные по эугликемическому клемпу (золотому стандарту определения инсулинорезистентности) у 2000 худых пациентов и больных с избыточной массой тела или ожирением и использовали схему древовидной класси-

фикации для разработки правил отнесения больных к инсулинорезистентным на основании обычных клинических параметров. В этом исследовании решение на основании метода НОМА и индекса массы тела, или индекса массы тела и семейного анамнеза диабета имело чувствительность и специфичность в районе 80%. Таким образом, как у лиц с нормальной массой тела, так и с избыточной, существуют более простые способы определения инсулинорезистентности, чем выявление метаболического синдрома.

В заключении отметим, что попытка определить метаболический синдром как результат одного (или даже одного ведущего) патофизиологического процесса, т.е. инсулинорезистентности весьма проблематична. Несмотря на то, что инсулинорезистентность или гиперинсулинемия являются важными особенностями синдрома, другие, еще неизученные факторы, не менее важны. Инсулинорезистентность может быть просто одной из многих аномалий, связанных с более фундаментальными расстройствами, действительно лежа-

щими в основе патофизиологии. Более того, определенные метаболического синдрома включает факторы, которые очень слабо связаны с инсулинорезистентностью или гиперинсулинемией (например, артериальное давление) и исключает другие, связанные с этими состояниями более существенно (такие как СРБ, адипонектин). Наконец, хотя многие клинические показатели действительно связаны с инсулинорезистентностью/гиперинсулинемией, сила этой связи (которая не превышает коэффициент корреляции 0,7, а, как правило, составляет 0,3 -0,6) не слишком впечатляет.

Несмотря на то, что вышеперечисленные исследования были посвящены вопросу о том, является ли инсулинорезистентность/гиперинсулинемия ведущим патологическим процессом, следует помнить о том, что неслучайное объединение сердечно-сосудистых факторов риска хорошо доказано и вероятно (но не гарантированно), что общая этиология существует. Возможно, что инсулин является лишь одним из факторов риска, аналогичным другим компонентам метаболического синдрома, и что лежащая в основе этиологии ряда факторов синдрома, находится в области аномалий функционирования висцеральной жировой ткани [152] или воспалении. Другие факторы могут иметь отношение к синдрому, поскольку они косвенно связаны с его компонентами.

Лечение больных с метаболическим синдромом

При обнаружении у больного метаболического синдрома не всегда очевидно, что является оптимальным лечением и каковы цели терапии. В отдаленном анализе результатов исследования 4S Ruorala с соавторами [153] обнаружили, что симвастатин уменьшал число сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом в той же степени, что и у пациентов без диабе-

та и у больных с метаболическим синдромом. Мы не обнаружили более ни одного исследования, оценивающего результаты специфической терапии у больных метаболическим синдромом. Опять же, следует помнить, что современное определение синдрома включает больных с явной патологией (сахарный диабет, артериальная гипертензия, клинически значимые ССЗ), равно как и тех, кто имеет более легкие формы отклонений или «нормальные» значения, которые позволяют выставить диагноз метаболического синдрома, но недостаточно конкретны для специфической терапии. Следует различать подходы и степень лечения различных комбинаций метаболического синдрома. Однако значение алгоритма лечения различных комбинаций критериев, составляющих синдром, ни одно исследование не оценивало.

Многие свойства синдрома принято считать тесно связанными с инсулинорезистентностью или гиперинсулинемией и их соотношением. В то же время до сих пор не известно, имеет ли смысл для профилактики сердечно-сосудистых осложнений лечение самой инсулинорезистентности у всех или части больных с метаболическим синдромом. Несмотря на то, что некоторые исследования показывают, что новые препараты, такие как инсулиновые сенситизаторы (т.е. тиаглитазоны) улучшают контроль гликемии, уменьшают выраженность факторов риска ССЗ и в целом улучшают профиль ССЗ [154-161], на момент написания данного обзора нет ни единого исследования, показавшего, что тиаглитазоны снижают число сердечно-сосудистых осложнений даже у лиц с диабетом, хотя вскоре будет доложено одно крупное исследование, которое прояснит этот вопрос (PROactive study). Исследования с применением метформина сомнительны. Учитывая то, что тиаглитазоны оказывают влияние на множество параметров, даже положительные результаты не будут однозначно свидетельствовать, что основным фактором является изменение инсулинорезистентности. Более того, даже если вскоре будут обнаружены положительные результаты этого исследования, встает целый ряд других важных вопросов, а именно [162], как измерять инсулинорезистентность, что считать пороговым значением для начала терапии и следует ли считать лечение необходимым только среди лиц, аналогичных включенным в исследование? Таким образом, наши знания таковы, что мы еще не можем назначать лекарственную терапию по поводу инсулинорезистентности, не вмешиваясь в метаболический синдром.

К другим возможностям воздействия на инсулинорезистентность относятся физические нагрузки и снижение массы тела, которые являются ключевыми элементами лечения метаболического синдрома [27, 31, 32]. Но они же являются ключевыми в лечении всех компонентов синдрома в отдельности [27, 163, 164]. В результате, клиницистам не требуется постановки диагноза метаболического синдрома для того, чтобы назначить и добиваться соблюдения того, что сегодня является основополагающей догмой медицины – поддержание нормальной массы тела (или ее снижение), физические нагрузки и здоровый образ питания.

Загадка лечения метаболического синдрома проиллюстрирована примерами, приведенными в таблице 2. Больной А имеет ожирение и тяжелую гипертензию, его

лечение составляет изменение образа жизни (нагрузки и снижение массы тела), включая отказ от курения, антигипертензивную терапию и аспирин. Больной В имеет ожирение, предгипертензию и преддиабет, его лечение – агрессивное изменение образа жизни и аспирин. Больной С также имеет ожирение, диабет и инфаркт миокарда в анамнезе, его лечение также составит агрессивное изменение образа жизни, возможно сахароснижающий препарат и аспирин.

Таблица 2

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Параметр	Больной А	Больной В	Больной С
Окружность талии (см)	110	103	114
Триглицериды (ммоль/л)	1.62	0.34	1.34
Систолическое АД (мм рт.ст.)	170/95	135/90	125/80
ЛПВП (ммоль/л)	1.06	1.68	1.29
Глюкоза плазмы натощак (моль/л)	5.28	6.1	7.22
ЛПНП (ммоль/л)	4.65	1.81	1.94
прочее	Больной курит, не принимает лекарств	Больной не принимает лекарств	Больной перенес ИМ 4 года назад, принимает бета-блокатор и аспирин

Все три пациента 50 лет, белой расы, не имеют симптомов сердечно-сосудистой патологии, семейного анамнеза диабета, ИБС или инсульта. Они пришли для рутинного медицинского осмотра. Основываясь на вышеперечисленных клинических данных, какие факторы следует лечить и каковы цели терапии?

Имеет ли значение, что согласно критериям АТР III, лишь пациент В имеет метаболический синдром? Изменилось ли бы лечение, будь это очевидно сразу? У кого раньше всего разовьется следующее ССЗ – у больного А, В или С? Мы полагаем, что в данном случае диагноз метаболического синдрома, или его отсутствие, ничего не меняет в коррекции одного или более факторов риска у данных пациентов. Однако, если бы мы знали, что инсулинорезистентность вызывает сердечно-сосудистые заболевания и существует чувствительный метод ее измерить и лечить, или, если бы знали относительный риск среди различных комбинаций факторов риска, или, если бы мы знали что комбинация факторов риска, обнаруживаемая на уровне пограничных патологических значений, существенно повышает уровень риска – тогда бы значение того, что у больного имеется метаболический синдром также было полезным. Но, в настоящее время, ни один из этих пунктов не разрешен.

Эти клинические примеры также поднимают дополнительные вопросы. Для больных сахарным диабетом должен быть обеспечен ряд сложных мероприятий по профилактике с доказанным эффектом (таких как регулярный осмотр глазного дна). У больных, которым поставлен диагноз метаболического синдрома, и при этом у них есть сахарный диабет, важность наличия сахарно-

го диабета и его лечения могут, вопреки ожиданиям, уйти на задний план относительно синдрома, при возможном пренебрежении и недосмотре, как пациентами, так и врачами в отношении основных моментов лечения диабета. Кроме этого, для больных, у которых отсутствуют необходимые критерии синдрома (при наличии двух факторов), отсутствие синдрома может отвлечь внимание от лечения тех факторов риска, которые имеются.

Необходимые исследования в будущем

Выше мы определили целый ряд вопросов, касающихся метаболического синдрома, на которые нет ответа. Многие из них носят фундаментальный характер и ставят под сомнение само понятие.

Все это должно способствовать активным исследовательским планам, основанным на поиске тех данных, которые, согласно данному обзору, отсутствуют, и сделать паузу в отношении тех моментов, которые связаны с медицинской практикой и промышленностью. Важно, что в настоящее время не проводилось ни одного контролируемого рандомизированного исследования или систематических проспективных исследований, которые бы тщательно регистрировали клиническое значение лечения того «ярлыка», который в настоящее время «наклеивается» огромному числу лиц среди нашего населения.

В самом заключении мы полагаем, что в ближайшем будущем необходимо следующее:

1. Критический анализ определения синдрома. Все ли факторы риска одинаково важны? Отражают ли ряд комбинаций (два, три, четыре фактора) больший риск ССЗ, чем другие?
2. Определение синдрома, при котором используются верхние и нижние границы параметров или используемые континуальные параметры в качестве многофакторной модели (аналогично Фрамингемской+UKPDS шкалам).
3. Анализ, основанный на доказательствах, необходимости дополнения или замены других факторов риска ССЗ (таких как возраст, СРБ, семейный анамнез или прямое определение инсулинорезистентности) в составе синдрома.
4. Анализ сердечно-сосудистого риска у больных с комбинацией лишь промежуточных фенотипов (например, НТГ/гипергликемия натощак, слегка повышенный уровень триглицеридов, артериальное давление 120-140 мм рт.ст.), и у тех, кто имеет и не имеет инсулинорезистентности или гиперинсулинемии
5. Активные поисковые исследования в области истинных основ объединения факторов риска ССЗ.

Заключение

В качестве конструкции, которая обозначает объединение факторов риска в группу, метаболический синдром являлся полезной парадигмой. Тем самым он обращал внимание на то, что ряд факторов риска ССЗ имеют тенденцию группироваться у предрасположенных к этому пациентов. Методический аспект, заключенный в данном термине и определенность, заявляемая в АТРИИ, состоят в том, что обнаружение у больного одного из факторов риска должно стимулировать поиск других.

В то время, когда были обнаружены эти взаимоотношения, появление термина, описывающего группировку факторов риска, было, по-видимому, полезным напоминанием клиницистам и, безусловно, служило началом для открытия широкой улицы исследованиям в области этиологии и клинической значимости. Однако сейчас этот термин стал означать и вмещать в себя больше, чем позволяет наше современное знание проблемы. Действительно, лишь недавно Международная федерация сахарного диабета разработала новое определение, которое предполагает ключевую роль центрального ожирения [165]. Однако в этой публикации не содержится данных о клиническом значении и преимуществах нового определения.

Как показано в данном обзоре (см. блок 2 сомнений, связанных с метаболическим синдромом), крайне недостаточного объема фундаментальной и клинически значимой информации о метаболическом синдроме, что требует более серьезной проверки, приносит ли медицинская наука какую-либо пользу, обращая внимание [166] и выявляя миллионы людей [36] с неким предполагаемым заболеванием, которое не имеет твердой основы. В особенности больные с сахарным диабетом и клинически значимыми ССЗ должны быть исключены из синдрома, поскольку это не дает для них ни дополнительной информации о степени риска, ни обеспечивает новых рекомендаций по лечению.

Блок 2

СОМНЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

1. Критерии двусмысленные и незаконченные. Обоснование выбранных пороговых значений не определено
2. Смысл включения в определение сахарного диабета сомнителен
3. Роль инсулинорезистентности как лежащего в основе этиологического процесса не убедительна
4. Нет четкого обоснования включения/исключения других факторов риска ССЗ
5. Сердечно-сосудистый риск вариателен и зависит от наличия тех или иных факторов риска
6. Степень риска, связанного с синдромом, по-видимому, не отличается от суммы рисков, обусловленных его частями
7. Лечение синдрома не отличается от лечения его отдельных компонентов
8. Медицинский смысл диагностики синдрома не ясен.

Медицинская наука, как правило, понимает под синдромом «совокупность симптомов и признаков, ассоциированных с каким-либо патологическим процессом, и составляющих вместе картину заболевания» [167]. Специфические признаки и симптомы обычно вызваны одной общей патологией, и их комбинация отражает риск более высокий, чем сумма всех частей. Практически во всех отношениях – от самого термина до лежащей в основе патофизиологии, до включенных или исключенных признаков, до методики постановки диагноза и, наконец, до лечения – метаболический синдром требует значительно большего числа исследований, прежде чем его обозначение как «синдрома» будет действительно правильным, и прежде чем его клиническое значение будет адекватно определено. Мы надеемся, что эта переоценка приведет к тому, что будет сделана пауза во все возрастающем употреб-

лении термина, а также стимулирует неотложно требуемые исследования.

Далее, в дополнение к предлагаемым исследованиям, мы даем следующие рекомендации для клиницистов:

1. Взрослые лица с наличием какого-либо фактора риска ССЗ должны быть обследованы на предмет наличия других факторов риска.

2. Больные со значением параметров факторов риска ССЗ, превышающими нормальные, должны получать рекомендации по изменению образа жизни, а превышающими пороговое значения диагностики явных заболеваний (например, АД более 140/0- мм рт.ст., глюкоза натощак более 7,0 ммоль/л), – лечение в соответствии с существующими рекомендациями [27, 163, 168].

3. Практическим врачам следует избегать постановки диагноза «метаболический синдром», поскольку это может создавать впечатление, что синдром несет в себе большую степень риска, чем его отдельные компоненты, или что он более серьезен, чем другие факторы риска, или, что лежащие в основе патофизиологические процессы понятны.

4. Необходимо агрессивно и индивидуально лечить все факторы риска ССЗ.

5. До завершения рандомизированных контролируемых исследований не существует соответствующего лечения для метаболического синдрома и не может считаться, что уменьшение инсулинорезистентности истинно полезно для больных с метаболическим синдромом.

Литература

- Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A: Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado. *Acto Diabetol Lat* 4:36-41, 1967.
- Haller H: Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med* 32:124-128, 1977.
- Singer P: Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias. *Z Gesamte Inn Med* 32:129-133, 1977.
- Himswoth H: Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1:127-130, 1936.
- Shen S-W, Reaven GM, Farquhar JW: Comparison of impedance to insulin mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 49:2151-2160, 1970.
- Ginsburg H, Kimmerling G, Olefsky JM, Reaven GM: Demonstration of insulin resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia. *J Clin Invest* 55: 454-461, 1975.
- Reaven GM, Lerner R, Stern M, Farquhar JW: Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 46:1756-1767, 1967.
- Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM: Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 57:551-560, 1974.
- Orchard TJ, Becker DJ, Bates M, Kuller LH, Drash AL: Plasma insulin and lipoprotein concentrations: an atherogenic association? *Am J Epidemiol* 118:326-337, 1983.
- Olefsky JM, Kolterman OG, Scarlett JA: Insulin action and resistance in obesity and non-insulin-dependent type II diabetes mellitus. *Am J Physiol* 243:E15-E30, 1982.
- Stern MP, Haffner SM: Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 6:123-130, 1986.
- Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z: Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 75:809-817, 1985.
- Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK: Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 37:338-345, 1988.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317:350-357, 1987.
- Wingard DL, Barrett-Connor E, Criqui MH, Suarez L: Clustering of heart disease risk factors in diabetic compared to non-diabetic adults. *Am J Epidemiol* 117:19-26, 1983.
- Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
- Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Gnudi L, Passeri M, et al.: Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 320:502-506, 1989.
- Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 34:416-422, 1991.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP: Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 41:715-722, 1992.
- Mykkanen L, Kuusisto J, Pyorala K, Laakso M: Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* 36:553-559, 1993.
- Schmidt MI, Duncan BB, Watson RL, Sharrett AR, Brancati FL, Heiss G: A metabolic syndrome in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities baseline study. *Diabetes Care* 19:414-418, 1996. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=19/5/414>
- Laakso M, Sarlund H, Mykkanen L: Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 10:223-231, 1990. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=atvaha&resid=10/2/223>
- Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, Davis CE, Heiss G: Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population: Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Metabolism* 45:699-706, 1996.
- Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PWF, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE: Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 46:1594-1600, 1997. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diabetes&resid=46/10/1594>
- Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM: Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 20:157-172, 1998.
- World Health Organization: Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org., 1999.
- Expert Panel on the 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* 285:2486-2497, 2001. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=jama&resid=285/19/2486>
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association: Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109:433-438, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=circulationaha&resid=109/3/433>
- Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B, European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR): Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 28:364-376, 2002.

30. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW: American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 9:237-252, 2003.

31. Wilson PWF, Grundy SM: The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: part I. *Circulation* 108:1422-1425, 2003. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=circulationaha&resid=108/12/1422>

32. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA: Clinical management of metabolic syndrome. *Circulation* 109:551-556, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=circulationaha&resid=109/4/551>

33. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288:2709-2716, 2002.

34. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G: The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 28:385-390, 2005.

35. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP: Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 54:333-339, 2005.

36. Ford ES, Giles WH: A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 26:575-581, 2003.

37. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Haffner SM: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 52:2160-2167, 2003.

38. Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M, Kuusisto J: Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly non-diabetic men. *Circulation* 100:123-128, 1999.

39. Kekalainen P, Sarlund H, Pyorala K, Laakso M: Hyperinsulinemia cluster predicts the development of type 2 diabetes independent of a family history of diabetes. *Diabetes Care* 22:86-92, 1999. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=22/1/86>.

40. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K: Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:538-544, 2000. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=atobaha&resid=20/2/538>.

41. Kuusisto J, Lempiainen P, Mykkanen L, Laakso M: Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 24:1629-1633, 2001. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=24/9/1629>.

42. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683-689, 2001. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=24/4/683>.

43. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Tobrak S, Sansoy V: Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels: a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 165:285-292, 2002. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=12417279&link_type=MED

44. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Education Program (NCEP): NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 52:1210-1214, 2003. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diabetes&resid=52/5/1210>

45. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN: Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and

cardiovascular disease mortality in men. *Arch Intern Med* 164:1092-1097, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=archinte&resid=164/10/1092>

46. Ford ES: The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 173:309-314, 2004. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=15064107&link_type=MED

47. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M, the 4S Group, the AFCAPS/TexCAPS Research Group: The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 93:136-141, 2004. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=14715336&link_type=MED

48. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien CJ, Pio JR, Williams GR: Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and on all causes in United States adults. *Circulation* 110:1245-1250, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=circulationaha&resid=110/10/1245>

49. Hunt KJ, Resendez, Williams K, Haffner SM, Stern MP: National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 110:1251-1257, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=circulationaha&resid=110/10/1251>

50. Scuteri A, Najjar S, Morrell C, Lakatta E: The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events. *Diabetes Care* 28:882-887, 2005. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=28/4/882>

51. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P; Casale Monferrato Study: Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 27:2689-2694, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=27/11/2689>

52. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV, Strong Heart Study: Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in non-diabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 26:861-867, 2003. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=26/3/861>

53. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, Bairey Merz CN, Sharaf BL, Pepine CJ, Sopko G, Reis SE, Women's Ischemia Syndrome Evaluation Investigators: Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 109:714-721, 2004.

54. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H: Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: the Whitehall Study. *Lancet* 1:1373-1376, 1980.

55. Lippel K, Tyroler H, Eder H, Gotto A, Vahouny G: Relationship of hypertriglyceridemia to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1:406-417, 1981.

56. Miller GJ, Miller NE: Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet* 1:16-19, 1975.

57. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Van Buchem FS, Buzina R, Djordjevic BS, Fidanza F, Karvonen MJ, Menotti A, Puddu V, Taylor HL: Coronary heart disease: overweight and obesity as risk factors. *Ann Intern Med* 77:15-27, 1972. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=5052445&link_type=MED.

58. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A: Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno

- hypothesis. *Diabetologia* 32:219-226, 1989. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=2668076&link_type=MED.
59. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies: Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 360:1903-1913, 2002. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=12493255&link_type=MED.
60. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular risk factors in the Framingham study. *Circulation* 59:8-13, 1979. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=circulationaha&resid=59/1/8>.
61. Rosengren A, Welin L, Tsipigianni A, Wilhelmsen L: Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle-aged diabetic men: a general population study. *BMJ* 299:1127-1131, 1989. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=2513018&link_type=MED.
62. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434-444, 1993. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=16/2/434>.
63. Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126, 1999.
64. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R: Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279:1477-1482, 1998.
65. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342:836-843, 2000.
66. Ridker PM: Clinical applications of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:363-369, 2003.
67. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22). *N Engl J Med* 352:20-28, 2005.
68. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 107:391-397, 2003.
69. Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Ridker PM: C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:650-655, 2003.
70. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW: C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:972-978, 1999.
71. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P: Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 106:2908-2912, 2002.
72. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102:42-47, 2000.
73. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108:414-419, 2003.
74. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 110:380-385, 2004.
75. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Mehta N, Rader DJ: Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation* 110:803-809, 2004.
76. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM: Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 109:2818-2825, 2004.
77. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V: Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148:209-214, 2000. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=10657556&link_type=MED.
78. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 112:1821-1830, 2003.
79. Wellen KE, Hotamisligil GS: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1785-1788, 2003. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=14679172&link_type=MED.
80. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F, Centers for Disease Control and Prevention, American Heart Association: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107:499-511, 2003. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=circulationaha&resid=107/3/499>.
81. Kershaw EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2548-2556, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=jcem&resid=89/6/2548>.
82. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1930-1935, 2001.
83. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR: Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 26:2442-2450, 2003. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=diacare&resid=26/8/2442>.
84. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S: Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2764-2769, 2002.
85. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G: Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 25:971-976, 2002.
86. Kumada M, Kihara S, Sumitani S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y, Osaka CAD Study Group: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:85-89, 2003. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=atobaha&resid=23/1/85>.
87. Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, Kajiwara I, Sugiyama S, Yoshimura M, Fujimoto K, Miyao Y, Suefuji H, Kitagawa A, Ouchi N, Kihara S, Matsuzawa Y, Ogawa H: The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 89:667-672, 2003. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=heartjnl&resid=89/6/667>.
88. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13:134-141, 2002. <http://care.diabetesjournals.org>.

[org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=jnephrol&resid=13/1/134](http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=jnephrol&resid=13/1/134).

89. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 291:1730-1737, 2004 <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=jama&resid=291/14/1730>.

90. Potter van Loon BJ, Kluft C, Radder JK, Blankenstein MA, Meinders AE: The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism* 42:945-949, 1993. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=8345817&link_type=MED

91. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad MF: Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 22:562-568, 1999. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=22/4/562>.

92. Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, Haffner SM: Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:562-568, 1999. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=atobaha&resid=19/3/562>.

93. Ernst E, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 18:956-963, 1993.

94. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaro O: Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 21:649-654, 1998. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=21/4/649>

95. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-1847, 1998. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=circulationaha&resid=97/18/1837>

96. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 27:2676-2681, 2004 [erratum in *Diabetes Care* 28:238, 2005] <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=diacare&resid=28/1/238>

97. Klein BE, Klein R, Lee KE: Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in beaver dam. *Diabetes Care* 25:1790-1794, 2002. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=25/10/1790>

98. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F: Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes* 51:3069-3076, 2002. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diabetes&resid=51/10/3069>.

99. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 101:671-679, 2001 [erratum in *Clin Sci (Lond)* 102:679, 2002].

100. Stern MP, Williams K, Hunt KJ: Impact on diabetes/metabolic syndrome in patients with established cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl* 6:3-6, 2005.

101. Yarnell JWG, Patterson CC, Bainton D, Sweetnam PM: Is metabolic syndrome a discrete entity in the general population? Evidence from the Caerphilly and Speedwell population studies. *Heart* 79:248-252, 1998. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=heartjnl&resid=79/3/248>.

102. Yeo WW, Yeo KR: Predicting CHD risk in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med* 18:341-344, 2001. <http://>

care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=11472442&link_type=MED.

103. Song SH, Brown PM: Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus: comparison of UKPDS risk engine with Framingham risk assessment function and its clinical implications. *Diabet Med* 21:238-245, 2004. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=15008833&link_type=MED.

104. McEwan P, Williams JE, Griffiths JD, Bagust A, Peters JR, Hopkinson P, Currie CJ: Evaluating the performance of the Framingham risk equations in a population with diabetes. *Diabet Med* 21:318-323, 2004. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=15049932&link_type=MED.

105. Pyorala K: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 2:131-141, 1979. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=2/2/131>.

106. Welborn TA, Wearne K: Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 2:154-160, 1979. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=2/2/154>

107. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E: Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 34:356-361, 1991. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=1864491&link_type=MED

108. Moller LF, Jespersen J: Fasting serum insulin levels and coronary heart disease in a Danish cohort: 17-year follow-up. *J Cardiovasc Risk* 2:235-240, 1995. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=7584799&link_type=MED

109. Perry IJ, Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper AG, Walker MK, Alberti KG: Serum insulin and incident coronary heart disease in middle-aged British men. *Am J Epidemiol* 144:224-234, 1996. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=amjepid&resid=144/3/224>

110. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 334:952-957, 1996. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=nejm&resid=334/15/952>

111. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K: Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 98:398-404, 1998. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=circulationaha&resid=98/5/398>

112. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G: Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 19:205-210, 1980. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=6997122&link_type=MED.

113. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH: A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 20:935-942, 1997. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=20/6/935>

114. Yip J, Facchini FS, Reaven GM: Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2773-2776, 1998. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=jcem&resid=83/8/2773>.

115. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyorala K: 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subjects. *Circulation* 82:27-36, 1990. <http://>

care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=circulationaha&resid=82/1/27.

116. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Eliasson M, Feskens EJ, Pyorala K, DECODE Insulin Study Group: Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia* 47:1245-1256, 2004. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=15241592&link_type=MED.

117. Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlsson LO, Svardsudd K, Tibblin G: Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men: the study of men born in 1913. *Diabetologia* 35:766-770, 1992. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=1511804&link_type=MED.

118. Orchard TJ, Eichner J, Kuller LH, Becker DJ, McCallum LM, Grandits GA: Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype: a report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Epidemiol* 4:40-45, 1994. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=8205270&link_type=MED.

119. Ferrara A, Barrett-Connor EL, Edelstein SL: Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study, 1984-1991. *Am J Epidemiol* 140:857-869, 1994. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=amjepid&resid=140/10/857>.

120. Stern MP: The insulin resistance syndrome: the controversy is dead, long live the controversy! *Diabetologia* 37:956-958, 1994. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=7806029&link_type=MED.

121. Wingard DL, Barrett-Connor EL, Ferrara A: Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 18:1299-1304, 1995. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=8612451&link_type=MED.

122. McKeigue P, Davey G: Associations between insulin levels and cardiovascular disease are confounded by comorbidity. *Diabetes Care* 18:1294-1298, 1995. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=8612450&link_type=MED.

123. Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, Chance R, Dinesen B, Frank B, Gingerich R, Goldstein D, Widemeyer HM, Haffner S, Hales CN, Jarett L, Polonsky K, Porte D, Skyler J, Webb G, Gallagher K: Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay. *Diabetes* 45:242-256, 1996. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diabetes&resid=45/2/242>.

124. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR: Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27:1487-1495, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=27/6/1487>.

125. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM: Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy non-diabetic volunteers. *Diabetes Care* 23:171-175, 2000. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=23/2/171>.

126. Ferrannini E, Balkau B: Insulin: in search of a syndrome. *Diabet Med* 19:724-729, 2002. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=12207807&link_type=MED.

127. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM: Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3574-3578, 2001. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=jcem&resid=86/8/3574>.

128. Mykkanen L, Haffner SM, Ronnema T, Bergman RN, Laakso M: Low insulin sensitivity is associated with clustering of cardiovascular disease risk factors. *Am J Epidemiol* 146:315-321, 1997. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=amjepid&resid=146/4/315>.

129. Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE: A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes* 49:2094-2101, 2000.

<http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diabetes&resid=49/12/2094>.

130. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G: Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin-resistant. *Ann Intern Med* 139:802-809, 2003. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=annintmed&resid=139/10/802>.

131. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins AJ, Klein RL, Garvey WT: Critical evaluation of adult treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 27:978-983, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=27/4/978>.

132. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES: Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 53:1195-1200, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diabetes&resid=53/5/1195>.

133. Laakso M, Sarlund H, Salonen R, Suhonen M, Pyorala K, Salonen JT, Karhapaa P: Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscler Thromb* 11:1068-1076, 1991. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=atobaha&resid=11/4/1068>.

134. Agewall S, Fagerberg B, Attvall S, Wendelhag I, Urbanavicius V, Wikstrand J: Carotid artery wall intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in men at high and low coronary risk. *Stroke* 26:956-960, 1995. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=strokeaha&resid=26/6/956>.

135. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R: Insulin sensitivity and atherosclerosis: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 93:1809-1817, 1996. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=circulationaha&resid=93/10/1809>.

136. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP: Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 101:975-980, 2000. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=circulationaha&resid=101/9/975>.

137. DeFronzo RA: Lilly Lecture 1987: The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37:667-687, 1988. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=3289989&link_type=MED.

138. Reaven GM: Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 75:473-486, 1995. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=physrev&resid=75/3/473>.

139. Mardia KV, Kent JT, Bibby JM: Factor analysis. In *Multivariate Analysis*. Mardia KV, Kent JT, Bibby JM, Eds. London, Academic Press, 1979, p. 255-280.

140. Cureton EE, D'Agostino RB: Factor Analysis: An Applied Approach. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum Associates, 1986.

141. Krzanowski WJ: Explaining observed associations: latent-variable models. In *Principles of Multivariate Statistical Methods: A Primer*. Krzanowski WJ, Ed. London, Chapman and Hall, 1994, p. 93-106.

142. Lawlor DA, Ebrahim S, May M, Davey Smith G: (Mis)use of factor analysis in the study of insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 159:1013-1018, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=amjepid&resid=159/11/1013>.

143. Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, Lee ET, Howard BV, Savage PJ: Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome: the Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 148:869-878, 1998. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=amjepid&resid=148/9/869>.

144. Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M: Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 43:148-155, 2000. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=10753035&link_type=MED.
145. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP: Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 152:897-907, 2000. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=amjepid&resid=152/10/897>.
146. Maison P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ: Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? Evidence supporting obesity as the central feature. *Diabetes Care* 24:1758-1763, 2001. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=24/10/1758>.
147. Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Savage P, Tracy RP, Saad MF, Haffner S: Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 51:2642-2647, 2002. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diabetes&resid=51/8/2642>.
148. Wang JJ, Qiao Q, Miettinen ME, Lappalainen J, Hu G, Tuomilehto J: The metabolic syndrome defined by factor analysis and incident type 2 diabetes in a Chinese population with high postprandial glucose. *Diabetes Care* 27:2429-2437, 2004.
149. Ford ES: Factor analysis and defining the metabolic syndrome. *Ethn Dis* 13:429-437, 2003.
150. Shen BJ, Todaro JF, Niaura R, McCaffery JM, Zhang J, Spiro A 3rd, Ward KD: Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. *Am J Epidemiol* 157:701-711, 2003.
151. Laws A, Reaven GM: Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med* 231:25-30, 1992. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=1732395&link_type=MED.
152. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE: Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 53:2087-2094, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diabetes&resid=53/8/2087>.
153. Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ, Mitchel YB, Pedersen TR, Kjekshus J, Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 27:1735-1740, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=27/7/1735>.
154. 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* 352:854-865, 1998. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=9742977&link_type=MED.
155. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403, 2002. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=nejm&resid=346/6/393>.
156. Shadid S, Jensen MD: Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity. *Diabetes Care* 26:3148-3152, 2003. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=26/11/3148>.
157. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI, Rosiglitazone Clinical Trials Study Group: Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86:280-288, 2001 [erratum in *J Clin Endocrinol Metab* 86:1659, 2001 and *J Clin Endocrinol Metab* 2:iv, 2002]. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=jcem&resid=86/4/1659>.
158. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL: Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study: the Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* 23:1605-1611, 2000. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=23/11/1605>.
159. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, Kreider MM, Biswas N, Cohen BR, Brunzell JD, Rosiglitazone Study 108 Investigators: Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90:947-952, 2002. http://care.diabetesjournals.org/cgi/external_ref?access_num=12398960&link_type=MED.
160. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI: Effect of rosiglitazone treatment on non-traditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 106:679-684, 2002. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=circulationaha&resid=106/6/679>.
161. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, Tagami T, Kono S, Uesugi H, Sugiyama H, Sugawara A, Yamada K, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K: Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 26:2493-2499, 2003. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=diacare&resid=26/9/2493>.
162. Davidson MB: Is treatment of insulin resistance beneficial independent of glycemia? *Diabetes Care* 26:3184-3186, 2003. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=diacare&resid=26/11/3184>.
163. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42:1206-1252, 2003. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=hypertensionaha&resid=42/6/1206>.
164. Smith SC Jr, Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O, Wood DA, Alderman M, Horgan J, Home P, Hum M, Grundy SM: Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation* 109:3112-3121, 2004. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=circulationaha&resid=109/25/3112>.
165. International Diabetes Federation: The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online]. Available from <http://www.idf.org/>. Accessed 2 June 2005.
166. Stein R: New diagnosis for overweight: major risk factors add up to «metabolic syndrome.» *Washington Post*, 8 February 2005: Sect. A, p. 1.
167. Stedman's Medical Dictionary. 27th ed. Baltimore, MD, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000, p. 1746.
168. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 28 (Suppl. 1):S4-S36, 2005.

Опубликовано с разрешения согласно тексту *Diabetes Care* 28:2289-2304, 2005.

Перевод: А.О.Копради