

**Modül 24.1**

**Metabolik Sendrom için tanı kriterleri**

María Cristina Cuerda Compés, MD, PhD, Endocrinologist Nutrition Unit,

Hospital General Universitario Gregorio Marañón,

Madrid, Spain

**Öğrenme Hedefleri**

- . Metabolik Sendrom tanı kriterlerini çalışmak
- . Metabolik Sendrom bileşenlerini tanımlamak
- . Metabolik Sendrom sıklığını bilmek
- . Metabolik Sendrom ilişkili kardiyovasküler ve diyabet riskini tanımlamak
- . Metabolik Sendromu kardiyovasküler riskin diğer belirteçleri ile kıyaslamak

**İçindekiler**

1. Metabolik Sendrom tanımı
2. Metabolik Sendrom tanı kriterleri
3. Metabolik Sendrom etiyolojisi
4. Metabolik Sendrom bileşenleri
  - 4.1 Santral veya abdominal obezite
  - 4.2 Dislipidemi
  - 4.3 Hipertansiyon
  - 4.4 Glikoz intoleransı
  - 4.5 Proinflamatuvar durum
  - 4.6 Protrombotik durum
  - 4.7 Diğer manifestasyonlar
5. Metabolik Sendrom prevalansı
6. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler ve Diyabet riski
7. Metabolik Sendromun diğer risk predikte eden algoritmalarla kıyaslanması
8. Özet
9. Referanslar

**Anahtar Mesajlar**

- . Metabolik Sendrom santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemiye içeren metabolik değişkenlerin biraraya gelmesidir;
- . Ana etiyolojik faktörler insülin direnci ve santral obezitedir. Bunlar genetik alt yapı ve çevresel faktörler (diyet ve yaşam tarzı) tarafından düzenlenir;
- . Metabolik Sendrom artmış diyabet ve uzun dönem kardiyovasküler hastalık riski taşıyıcı;
- . Kısa dönem kardiyovasküler risk diğer yollarla daha iyi predikte edilir;
- . Metabolik Sendromu tanımanın esas önemi, DM ve KVH riski altında olan kişileri belirlemek ve yaşam tarzı değişikliklerini uygulamaktır.

### 1. Metabolik Sendrom tanımı

Metabolik Sendrom (MS) santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemiye içeren metabolik değişkenlerin biraraya gelmesi olup artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) ve diyabet riski taşıyıcı (1).

MS konsepti en az 80 yıldır vardır (2). 1920 lerde iki Avusturyalı doktor (Karl Hitzenberger ve Martin Richter-Quittner) ve Spaniard Gregorio Maranon bazı hastalarında kan basıncı ve diabetes mellitus arasındaki ilişkiyi gözlemlediler. Aynı zamanda, Kylin hipertansiyon-hiperglisemi-hiperürisemi sendromunu tanımladı. 1947 de Vague tip 2 diyabet ve KVH olan hastalarda sıklıkla metabolik anormalliklerle ilişkili olan üst vücut adipositesine bir obezite fenomeni olarak dikkat çekti. 1988 de Reaven "Sendrom X" i tanımladı. Bozulmuş glikoz toleransı, hiperinsülinemi, dislipidemi ve hipertansiyonu içeren bir grup bozuklukta insülin direncinin ortak etiyolojik faktör olduğu hipotezini oluşturdu. MS ayrıca insülin rezistansı sendromu olarakta refere edildi.

### 2. Metabolik Sendrom için tanı kriterleri

Geçtiğimiz yıllarda farklı gruplar tarafından çeşitli tanı kriterleri önerildi. MS nin ilk resmi tanımı WHO nun çalışma grubu tarafından 1988 de belirlendi (3). MS insülin rezistansının (IR) varlığı artı takip eden kriterlerden ikisinin varlığı (obezite, hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve artmış üriner albümin ekskresyonu) olarak tanımlandı (Tablo 1).

**Tablo 1 Metabolik Sendrom için WHO kriterleri**

<p>Aşağıdakilerden biri olarak tanımlanan insülin direnci:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tip 2 diyabet</li><li>• Bozulmuş açlık glikozu</li><li>• Bozulmuş glikoz toleransı</li><li>• Öglisemik klemplemede, en düşük %25'te, AKŞ &lt; 110 mg/dl (6,1 mmol/l), hiperinsülinemik olduğunda,</li></ul> <p>Ayrıca aşağıdakilerden 2'si:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• VKİ &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> veya bel-kalça oranı (BKO) &gt; 0,9 (erkek) veya 0,85 (kadın)</li><li>• Trigliserid &gt; 150 mg/dl (1,7 mmol/l)</li><li>• HDL-kolesterol &lt; 35 mg/dl (0,9 mmol/l) (erkek) veya &lt; 39 mg/dl (1 mmol/l) (kadın)</li><li>• Kan basıncı &gt; 140/90 mmHg veya ilaç tedavisi</li><li>• İdrar albümin atılımı &gt; 20 µg/dakika veya albümin/kreatinin oranı &gt; 30 mg/g (3,5 mg/mmol)</li></ul>
---

1999 da Avrupa İnsülin Rezistansı Çalışma Grubu (EGIR), *insülin rezistansı sendromunu* daha uygun bir terim olarak önerdi ve kriterleri açlık hiperinsülinemisi artı kestirim noktaları WHO da kullanılanlardan farklı

olan diğler 2 faktör varlığını gerektirecek şekilde modifiye etti (Tablo 2) (4). Amerikan Klinik Endokrinolojistler Birliği (AACE), bu terimi, pozisyon bildiri olarak önerdi ve bunun sadece tip 2 DM ve KVH riski artmış bireylerin değil diğler IR ilişkili hastalık durumlarının da (polikistik over sendromu, non alkolik yağlı karaciğler hastalığı, uyku apnesi ve belli kanser türleri ) yerini aldığını vurguladı (Tablo 3) (5).

**Tablo 2 İnsülin Resistansı Sendromu için EGIR kriterleri**

İnsülin direnci-hiperinsülinemi: diyabetik olmayan popülasyonda açlık insülin değerlerinin en üst %25'I

Ayrıca aşağıdakilerden 2 veya daha fazlası:

- Bel çevresi > 94 cm (erkek) veya > 80 cm (kadın) veya VKİ > 30 kg/m<sup>2</sup>
- Açlık plazma glikozu > 110 mg/dl (6,1 mmol/l) ve < 126 mg/dl (6,9 mmol/l)
- Trigliseridler > 180 mg/dl (2 mmol/l) veya HDL-kolesterol < 40 mg/dl (1 mmol/l)
- Kan basıncı > 140/90 mmHg veya ilaç tedavisi

**Tablo 3 İnsülin Resistansı Sendromu için AACE kriterleri**

- Trigliserid > 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
- HDL-kolesterol < 40 mg/dl (1 mmol/l) (erkek) veya < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) (kadın)
- Kan basıncı > 130/85 mmHg veya ilaç tedavisi
- OGTT-glisemiden 2 saat sonra > 140 mg/dl (7,7 mmol/l) ve < 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

2001 de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), ATP III tanımını uygulayıcılar için daha kullanıcı dostu yapmak için sadeleştirdi (6). ATP III 5 risk faktöründen herhangi 3 ünü gerektirmektedir: anormal bel çevresi, yüksek trigliserid seviyesi, düşük HDL kolesterol seviyesi, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık plazma glikoz konsantrasyonu (Tablo 4). Bu kriterler yeni Amerikan Diyabet Birliği (ADA) standartı olan 100 mg/dl (<5.6 mmol/L) nin altındaki normal açlık glikoz seviyesine karşılık olarak 2005 te güncellendi (7).

**Tablo 4 Metabolik Sendrom için ATP-III kriterleri**

Aşağıdakilerden üç veya daha fazlası:

- Abdominal obezite: bel çevresi > 102 cm (erkek) veya 88 cm (kadın)
- Trigliseridler > 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
- HDL-kolesterol < 40 mg/dl (1 mmol/l) (erkek) veya < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) (kadın)
- Kan basıncı > 130/85 mmHg veya ilaç tedavisi
- Açlık plazma glikozu > 110 mg/dl (6,1 mmol/l)

Her ne kadar bu klasifikasyonlar sendromun esansiyel bileşenleri (hiperglisemi, obezite, hipertansiyon, dislipidemi) üzerinde uzlaşsa da, bazı kriter ve kestirim noktalarında farklılık göstermektedirler. WHO ve EGIR tanımları IR ve/veya glikoz intoleransının sendrom için esansiyel olduğunu düşünürken, aksine, ATP III bunu sadece bir kriter olarak düşünmektedir. Ayrıca, EGIR ve AACE klasifikasyonlarında DM li insanlar dışlanırken, diğlerinde dahil edilmiş olabilir.

Bu farklı klasifikasyonları birleştirmek için Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), santral obeziteyi gerekli kriter olarak içeren yeni bir tanımlama yaptı ve farklı etnik gruplar için santral obeziteyi tanımlamak için ilk kez kestirim noktaları oluşturdu (Tablo 5) (8).

**Tablo 5 Metabolik Sendrom için IDF kriterleri**

Santral obezite (Avrupalı erkekler için bel çevresi > 94 cm ve Avrupalı kadınlar için > 80 cm)

Ayrıca aşağıdakilerden herhangi 2'si:

- Trigliserid > 150 mg/dl (1,7 mmol/l) veya ilaç tedavisi
- HDL-kolesterol < 40 mg/dl (1 mmol/l) (erkek) veya < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) (kadın)
- Sistolik KB > 130 veya diyastolik KB > 85 mmHg veya ilaç tedavisi
- Açlık plazma glikozu > 100 mg/dl (5,6 mmol/l) veya önceden teşhis edilmiş tip 2 diyabet

2009 da IDF, Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) ve Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü, etnik gruplara göre bel çevresi için farklı kestirim noktaları kullanan MS kriterleri (Tablo 6) üzerinde bir görüş birliğine ulaştı (Tablo 7) ve sendromu tanımlamak için tüm kriterlerin yükünü eşit olarak kabul etti (9).

**Tablo 6 Metabolik Sendrom için konsensus kriterleri: IDF-AHA/NHLBI**

Aşağıdakilerden herhangi 3'ü:

- Yüksek bel çevresi: nüfusa ve ülkeye özgü tanımlar
- Kan basıncı: Sistolik > 130 ve/veya diyastolik > 85 mmHg veya ilaç tedavisi
- Açlık glikozu: > 100 mg/dl (5,6 mmol/l) veya ilaç tedavisi
- Trigliserid: > 150 mg/dl (1,7 mmol/l) veya ilaç tedavisi
- HDL-kolesterol: < 40 mg/dl (1 mmol/l) (erkek) veya < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) (kadın) veya ilaç tedavisi

**Tablo 7 Abdominal obezite için önerilen bel çevresi eşik değerleri**

Popülasyon	Organizasyon	BÇ(erkek)	BÇ (kadın)
Europid	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Caucasian	WHO	≥94 cm*	≥80 cm*
		≥102 cm**	≥88 cm**
United States	AHA/NHLBI (ATP III) <sup>+</sup>	≥102 cm	≥88 cm
Canada	Health Canada	≥102 cm	≥88 cm
European	European CV Societies	≥102 cm	≥88 cm
Asian (including Japanese)	IDF	≥90 cm	≥80 cm
Asian	WHO	≥90 cm	≥80 cm
Japanese	Japanese Obesity Society	≥85 cm	≥90 cm
China	Cooperative Task Force	≥85 cm	≥80 cm
Middle East, Mediterranean	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Sub-Saharan African	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Ethnic Central and South American	IDF	≥90 cm	≥80 cm

\* artmış risk, \*\* hala yüksek risk

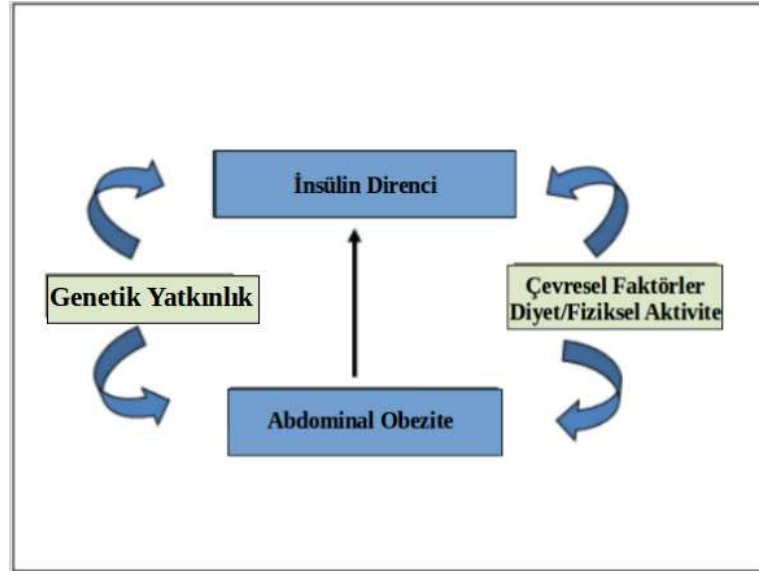
+ MS için güncel AHA/NHLBI kılavuzları, erkeklerde >94 cm ve kadınlarda >80 cm lik bel çevresi eşik değerlerinde KVH ve DM riskinin arttığını kabul etmekte ve bunları artmış IR li bireyler veya popülasyonlar için opsiyonel kestirim noktaları olarak tanımlamaktadır

Çocuklarda ve adolesanlardaki MS, alanda yoğun araştırma yapılmasına karşın hala tartışmalı bir konu olmaya devam ediyor. Bu yaş grubunda tanı için hangi tanımlamaların kullanılacağı, böyle bir tanının klinik öneminin ne olduğu ve gelecekteki KVH ve tip 2 DM riskini ne kadar güvenilir olarak predikte edebileceği hala net değil.

### 3. Metabolik Sendrom Etiyolojisi

MS için ana etiyolojik faktörler IR ve santral/abdominal obezitedir. Bunlar genetik alt yapı ve çevre tarafından düzenlenir (Şekil 1). Sadece %10 MS varyansı genetik yatkınlık ile açıklanmış görünürken geri kalan %90 ı çevredeki değişiklikler ve/veya herediter imprinting potansiyeli olan epigenetik etkileşimlere bağlanmaktadır (11).

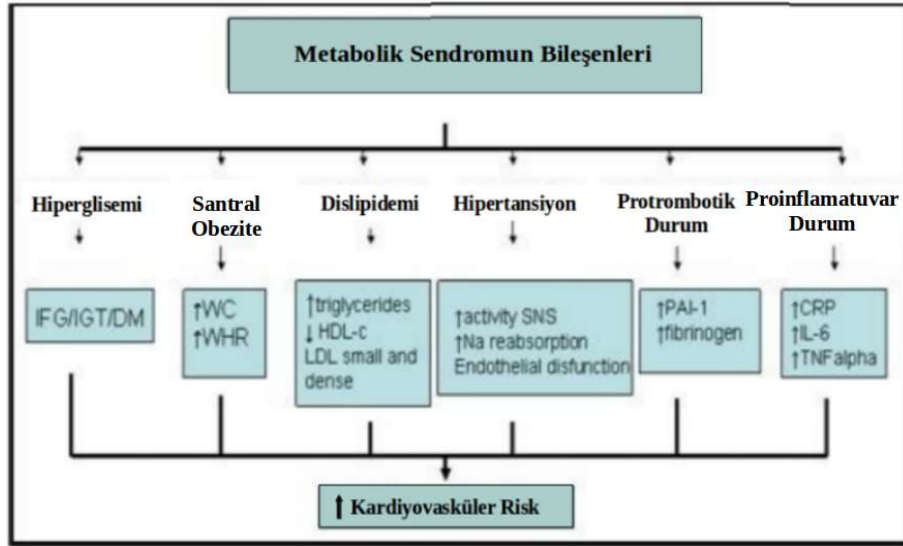
Enerjinin, diyet karbonhidrat, yağ ve protein yakıtlarıyla sürekli provizyonu, fiziksel aktivite ile eşleşmediğinde, tartışılır biçimde, progresif mitokondriyal disfonksiyon ve IR ile ilişkili olan bir mitokondriyal oksidasyon rezervi yaratmaktadır. Ayrıca diyet kompozisyonu ve kalori alımı, enerji tüketimi ve depolanmasını kontrol etmek için konak epitelyal hücreleriyle indirek olarak etkileşen barsak mikrobiyotasını hızla regüle ediyor görünmektedir (12).



Şekil 1 Metabolik Sendrom etiyojisi

#### 4. Metabolik Sendrom bileşenleri

ATP-III sınıflaması MS için 6 bileşen düşünmektedir (Şekil 2). Bunların her biri artmış KVH riski ile ilişkilidir (13). Her ne kadar böyle olsa da, ATP-III kriterleri insülin dirençli bireylerin tespitinde sensitif bir yaklaşım sağlamamaktadır (sensitivite %46, spesifite %93, pozitif prediktif değer %76). Bireysel olarak bileşenler, hem metabolik sendrom tanısındaki kullanılabilirlikleri hem de IR ile ilişkileri açısından değişkenlik göstermektedir (14).



Şekil 2 Metabolik Sendrom bileşenleri

##### 4.1 Santral veya Abdominal obezite

Artmış adipozite, diğer KVH risk faktörlerinin istenmeyen dereceleriyle ilişkilidir. 25 kg/m<sup>2</sup> den daha büyük bir VKİ değeri KVH olaylarının riskini artırır. Aşırı kiloluluk ve obezite IR ile ilişkilidir. Ancak, abdominal obezite (bel çevresi veya bel kalça oranı (BKO) ile ölçülmüş) metabolik risk faktörleriyle vücut kitle indeksinden (VKİ) daha kuvvetli şekilde ilişkilidir. Mendelyan randomizasyon analizlerini kullanan yakın

zamanlı bir çalışmada, yüksek VKI uyarlanmış BKO, artmış tip 2 diyabet ve KVH riski ile ilişkili bulunmuştur (15). Bu sonuçlar, abdominal obezite ve bu bulgular arasında nedensel bir ilişki olduğuna dair destekleyici kanıt sağlar. Intraabdominal veya viseral yağ dokusunda artışla birlikte yağ dokusu derive serbest yağ asitlerinin (FFA) splankik sirkülasyon aracılığıyla karaciğere yüksek oranda akışı beklenebilir, oysa, abdominal subkütan yağ dokuda artış lipoliz ürünlerini sistemik sirkülasyona salar ve hepatik metabolizma üzerine direkt etkilerinden kaçınır (örn: glikoz üretimi, lipid sentezi ve fibrinojen ve plasminojen aktivatör inhibitör-1 gibi protrombotik proteinlerin sekresyonu) (Şekil 3) (16).

Her ne kadar bel çevresi viseral adipositenin en geçerli belirteci olsa da, bunu ölçmek için uluslararası bir uzlaşma yoktur. Şimdilerde WHO protokolü, ölçümün, iliak krestin en tepe noktası ve göğüs kafesinin ortasının yarısından ölçülmesi gerektiğini önerirken, NIH iliak krestin en üst noktasını önermektedir.

Her ne kadar antropometrik ölçümler (bel çevresi, bel kalça oranı, sagittal abdominal çap) avantaj sağlamak üzerine dizayn edilmiş olsa da, ham vücut kompozisyonu ölçümleri sadece BT ve MR görüntülemesi ile kesitsel alanların direkt ölçümlerini veya viseral adipoz dokunun volümetrik ölçümlerini sağlayabilir (17).

#### **4.2. Dislipidemi**

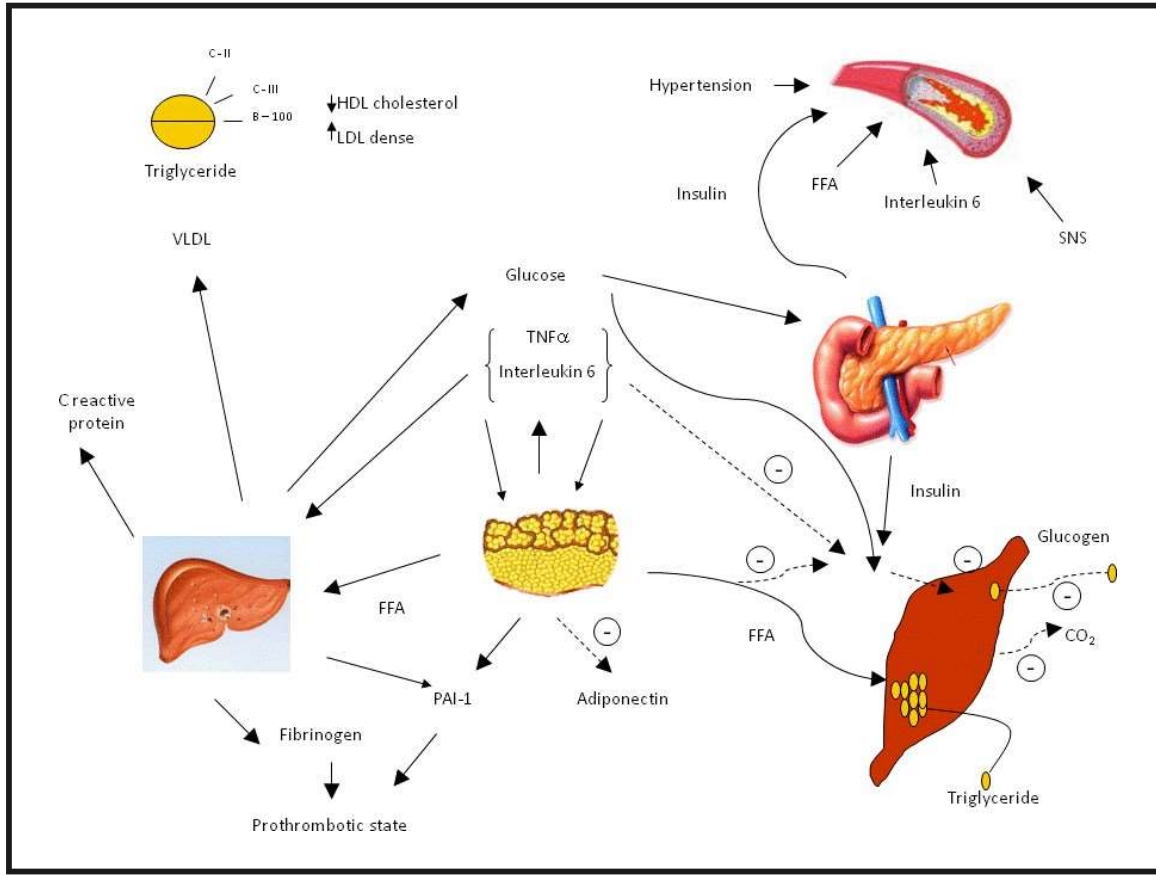
MS nin aterojenik dislipidemisi, hipertrigliseridemi ve düşük HDL seviyesi ile karakterizedir (16). Ayrıca lipoproteinlerde de değişiklikler vardır: remnant partiküllerde, apo B lipoproteinlerinde ve düşük yoğunluklu LDL partiküllerinin varlığında artış.

Anlaşılamayan nedenlerden dolayı, insülin rezistan bireyler tipik olarak selektif veya ayrışmış hepatik IR ye sahiptir; bu bireyler bozulmuş glikoz homeostazına (ki bu durum hepatik glikoz çıkışında artışa neden olur) ama artmış insülin aracılı hepatik de novo lipogeneze sahiptir (11). Karaciğere artmış FFA akışı, trigliseridden zengin Apo B içeren çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) artışına yol açar (Şekil 3). Ek olarak IR ayrıca perifer dokulardaki lipoprotein lipaz seviyelerini azaltır (örn: kastan çok yağ dokuda). Buna karşın LPL deki değişkenlik, hipertrigliseridemiye VLDL deki aşırı üretimin yaptığından daha az katkı sağlıyor gibi görünmektedir.

HDL kolesteroldeki azalma, HDL kompozisyonu ve metabolizmasındaki değişikliklerin bir sonucudur. Hipertrigliseridemi varlığında, HDL partikülleri, partikülleri daha küçük ve yoğun yapan, kolesterol kaybeder ve TG kazanır. Lipoprotein kompozisyonundaki bu değişiklik, HDL nin dolaşımdan artmış klirensi ile sonuçlanır.

LDL kompozisyonunda, daha aterojenik olabilecek küçük yoğun LDL partikülleri olarak bulunacak şekilde benzer yolla modifiye edilir.

Düşük HDL kolesterol ve yüksek TG seviyeleri ergenlik boyunca daha fazla adipozite ile gider, ancak trigliserid determinantlarının değişkenliği bunun KVH prediktörü veya prekürsörü olarak önemini sınırlandırır. Trigliserid etkileri erkeklerden çok kadınlarda kardiyovasküler sonuçlanımlarla daha yüksek ilişkilidir (14).



**Şekil 3** Metabolik Sendrom Fizyopatolojisi

### 4.3. Hipertansiyon

HT, IR sendromunun en tartışmalı elementidir, diğer fizyopatolojik süreçlerin etiopatogenezin de rolü vardır. Şunu not etmek önemlidir, insülin normal kiloda insanlara intravenöz verildiği zaman böbrekte sodyum reabsorpsiyonu üzerinden sekonder etkilerle vazodilatördür. IR varlığında insülinin vazodilatör etkisi kaybolabilir. Ama böbrekte sodyum reabsorpsiyonu üzerindeki etkisi korunur. Yağ asitleri, kendileri, rölatif olarak vazokonstriksiyonu uyarabilir. İnsülin ayrıca sempatik sinir sisteminin aktivitesini artırır. Buda IR durumunda korunabilecek bir etkidir (16).

Diğer taraftan obezite muhtemelen farklı mekanizmalar üzerinden muhtemelen hipertansiyona yol açar: artmış oksidatif stres yüzünden NO nun azalmış biyoyararlanımı üzerinden yaratılan artmış vasküler tonus, artmış asimetrik dimetilarginin konsantrasyonları, artmış sempatik tonus ve renin anjiyotensin sistemini aktive eden, adipoz dokudan artmış anjiyotensinojen ekspresyonu (18).

### 4.4. Glikoz İntoleransı

Glikoz seviyeleri toplumda KVH gelişimi ile ilişkilidir. Çalışmaların çoğu açlık kan glikoz seviyesi ile ilgili bilgi içerir ama oral glikoz tolerans testi ile ilgili verilere göre yükleme sonrası glikoz seviyeleri, KVH tahmininde faydalı olabilecek ek bilgi sağlar. Tip 2 DM olan 35-64 yaş arası erkeklerde çoğu KVH olayı için risk, diyabetik olmayan erkeklere göre en az iki katdır ve diyabetik kadınlar da artmış risk altındadır (diyabetik olmayanlara göre 3 kat risk) (14). Sonuç olarak diyabetin kendi taşıdığı diyabet riskine göre, bazı yazarlar,



tip 2 DM hastaları için tüm MS kriterlerini karşılayıp karşılamadıklarını bilmenin muhtemelen anlamsız olabileceğini ve bu hastaların MS tanımından dışlanabileceğini düşünmektedir.

Glikoz metabolizmasındaki insülin aksiyonundaki defektler hormonun karaciğer ve böbrekte glikoz üretimini baskılama ve insülin duyarlı dokularda (örn: kısmen kas ve yağ doku) glikoz alımı ve metabolizmasına aracılık etme yeteneğindeki defektleri içerir. İnsülin aksiyonundaki defektleri kompanse etmek için hiperinsülinemi gelişimiyle birlikte insülin sekresyonu artar. Diğer taraftan pankreatik beta hücrelerinde insülin direnci de vardır, ki bu şu anlama gelir, glikoz bağımlı insülin sekresyonunu düzenleyen sinyaller ters olarak modifiye edilmiştir ve yağ asitleri bunun için birincil adaylardır (lipotoksisite). Klinik olarak bu anormallikler farklı evrelerde meydana gelir: bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 DM (16).

#### **4.5. Proinflamatuvar Durum**

MS nin inflamasyonla ilişkisi iyi dökümente edilmiştir ve klinik olarak yüksek C reaktif protein (CRP) seviyesiyle karakterizedir. CRP seviyesi yeni KVH olayın bağımsız bir prediktörüdür (16). Yakın zamanlı bir çalışmada genome wide association analizinde CRP seviyesiyle ilişkili olan 18 lokus belirlenmiştir (19).

Adiposit karaciğerde CRP sentezini stimüle eden inflamatuvar sitokinler üretir (örn: TNF alfa, IL-6). Adipoz dokuda bulunan makrofajların, bu sitokinlerin hem lokal hem de sistemik sirkülasyona sekresyonundan sorumlu olabileceğine dair kanıtlar vardır. Ayrıca adiponektin seviyeleri (adipositlerden salınan ve insülin sensitivitesini iyileştiren ve anti inflamatuvar etkileri olan bir hormon) MS olan hastalarda azalır.

#### **4.6 Protrombotik Durum**

MS olan hastalar yüksek plazminojen aktivatör inhibitör -1 (PAI-1) ve fibrinojen seviyeleri ile karakterize bir protrombotik duruma sahiptir. Bunların sonuncusu, hepatik sentezi proinflamatuvar sitokinler tarafından stimüle edilen bir akut faz proteindir (16).

#### **4.7 Diğer Bulgular**

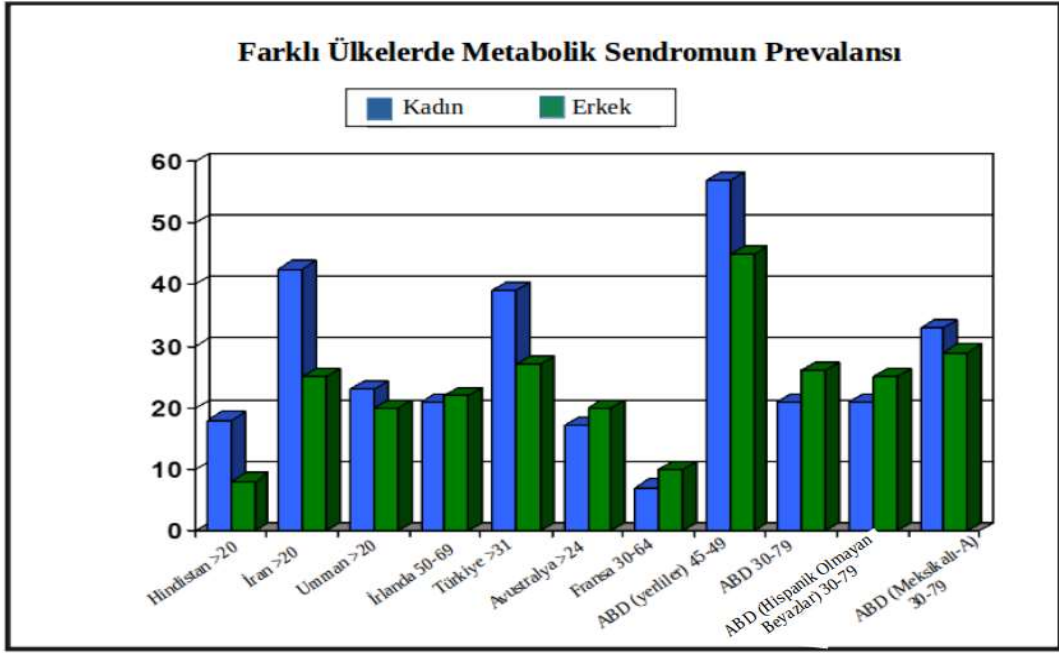
MS olan hastalar bazı hastalıklara diğerlerine göre daha yatkındır, polikistik over hastalığı, hiperürisemi, obstrüktif uyku apnesi ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi (NAYKH) (16).

NAYKH spektrumu, asemptomatik yağlanmadan non alkolik steatohepatit (NASH) ve siroza kadar giden aralıkta değişir (20). Kesitsel veriler baz alınarak yapılan değerlendirmede, dünyanın varlıklı bölgelerinde yaşayan, batı tarzı diyet tüketen erişkinlerin % 20-30 u karaciğerde çok fazla yağa sahiptir (örn: NAYKH), %2-5 i önemli karaciğer hasarının olduğu NAYKH nin alt tipine sahiptir (NASH) ve tüm erişkinlerin %1-2 si NASH sirozuna ilerleme riskinde olabilir. NAYKH ayrıca hepatoselüler kanser ile ilişkilidir ve on yılda karaciğer nakli için en başta gelen endikasyon olması öngörülmektedir. Hepatik steatoz, IR ve MS durumunda salınan serbest yağ asitleri karaciğer tarafından alındığında ortaya çıkar. Oksidatif stres, inflamatuvar mediatörlerin artması ve disregüle apoptozis gibi ek biyokimyasal hasarlar, kombine olup inflamasyon (NASH üreten) ve siroz ile sonuçlanır (21). NAYKH prevalansı yüksek oranda ırk/etnik grup tarafından etkilenir; örneğin Birleşik Devletler de, genetik yatkınlık ve nutrisyonel regülasyon arasındaki etkileşimi işaret edecek şekilde, Hispanik bireylerde kısmen sıktr (11).

#### **5. MS prevalansı**

MS prevalansı, diyabet obezite prevalansındaki artışa paralel olarak, dünyada hızlıca artmaktadır, sonuçta majör halk sağlığı problemi gibi düşünülmelidir. MS prevalansı, tanımlamak için kullanılan kriterlere bağlı olarak, aynı zamanda yaş, cinsiyet, çalışma popülasyonu ve etnik farklılıklar gibi diğer parametrelere de bağlı olarak % 4-84 arasında değişir (22).

Cameron ve diğeri, farklı ülkelerdeki sendrom prevalansı ile ilgili detaylı bir derleme yayınlamıştır (23) (Şekil 4).



Şekil 4 Metabolik Sendrom Prevalansı

ABD de MS prevalansı, 17048 katılımcılı 2011-2016, NHANES verilerine göre %34.7 tir (%95 CI, %33.1- %36.3) (24). MS prevalansı erkekler ve kadınlar arasında farklı olmayıp (%35.1 e karşın %34.3; p=0.47), diğeri ırk/ etnik grupta en yüksek (%39.0), takip eden Hispanik (% 36.3) ve Hispanik olmayan beyaz katılımcılarda (%36.0) saptanmıştır. MS prevalansı, 20-39 yaş aralığında %19.5, en az 60 yaş olan grupta %48.6 prevalansıyla tüm alt gruplarda, artan yaşla birlikte artar. Bu yıllar boyunca MS prevalansı 20-39 yaş aralığında, kadınlarda, Asyalı katılımcılarda, Hispanik katılımcılarda belirgin olarak artmıştır (24).

Avrupada, farklı ülkelerde erişkinlerde MS prevalansı yaklaşık % 30-36 civarındadır (25-27).

## 6. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler ve Diyabet riski

MS tanısının esas amacı, yaşam tarzlarını modifiye etmek için, artmış kardiyovasküler ve diyabet riski olan kişileri tespit etmektir. 951083 hastayı içeren 87 çalışmalık bir metaanaliz ve sistematik derlemede, ATP III 2001 (63 çalışma) ve ATP III 2005 (33 çalışma) e göre, MS artmış KVVH riski (RR 2.35; %95 CI 2.02-2.73), KVVH mortalitesi ( RR 2.40; CI %95 1.87-3.08), tüm nedenlere bağlı ölüm (RR 1.58; %95 CI 1.39-1.78), miyokard enfarktüsü (RR 1.99; %95 CI 1.61-2.46) ve inme (RR 2.27; %95 CI 1.80-2.85) ile ilişkilidir (28). Bu şu anlama gelir, MS 2 kat artmış kötü kardiyovasküler sonlanım ve tüm nedenlere bağlı ölümden 1.5 kat artış ile ilişkilidir. MS kadınlarda erkeklere göre daha yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Tip 2 DM olmayan hastalardaki çalışmaların sonuçları sentezlendikten sonra, MS, MI için RR 1.62 (%95 CI 1.31-2.01) inme için RR 1.86 (%95 CI 1.10-3.17) olacak şekilde hala yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili kalmaktadır. Her ne kadar böyle olsa da, Tip 2 DM olmayan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteye, sadece 2 çalışmada rapor edilen oldukça geniş ve sonuçlanmayan güven aralığı ile eşlik etmektedir (RR 1.32 %95 CI 0.65-2.67).

MS tanımı için ATP III 2001 tanımlamasının kullanıldığı başka bir sistemik derlemede diyabet geliştirme riski RR 2.99 (%95 CI 1.96-4.57) saptanmıştır. Bazı yazarlara göre, diyabet riskini 5 kat arttırdığı için, MS pre diyabetik bir durumu olarak düşünülmelidir (30). Bu dataya göre, MS, diyabet için kardiyovasküler hastalıklardan daha iyi bir prediktördür.

Yakın zamanlı çalışmalar, sendromun yeni tanımlamalarına istinaden, MS riski ve yaşlıda MS hakkında kanıtlar eklediler.

Fransada büyük nüfuslu bir çalışmada, önceki KVH öyküsü olmayan orta yaşlı grupta, IDF ve ATP III 2005 tanımlamalarının kullanılması, MS prevalansını ATP-III 2001 tanımlamasına göre, sırasıyla ATP III 2005 ve IDF e göre, %10 dan, %16 ve %21 üstüne dramatik olarak arttırdığı görülmüştür. Her ne kadar da böyle olsa bu sonraki tanımlamaları kullanan MS tanısı olan bireyler tüm nedenlere bağlı ve KVH ilişkili ölümler açısından yüksek riskli değillerdir(31).

İki prospektif çalışmada, Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) and the British Regional Heart Study (BRHS), MS ve onun bileşenleri, Tip 2 DM riski ile ilişkili ama yaşlı popülasyonda vasküler risk ile zayıf veya hiç ilişkisi olmadığı (32) ancak Three-City çalışmasında MS yaşlıda tüm nedenlere bağlı mortalitede % 50 risk artışı ile ilişkili olduğu görülmüştü (33). Yine bu çalışmada MS ve bazı bileşenleri, yaşlı bireylerde global kognitif bozulma ile ilişkili ve spesifik kognitif fonksiyonlarda negatif etkili olarak bulunmuştu (34).

MS nin prognostik öneminin, bireysel bileşenlerinin toplamı ile ilişkili riski aşp aşmadığını araştırmak için çalışmalara ihtiyacımız vardır. INTERHEART çalışmasında (n= 26.903 kişi), MS nin yol açtığı miyokard enfarktüsü riski, tek başına değerlendirilen düşük HDL kolesterol veya abdominal obezite riskinden önemli ölçüde daha yüksekti, ancak tek başına diyabet veya hipertansiyonun sağladığı riskle hemen hemen aynıydı (35).

Sonuç olarak, MS, KVH sonuçlarını 2 kat, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi 1,5 kat ve diyabet riskini en az üç katına çıkarır. Sendromun daha önceki tanımlarıyla (çoğunlukla ATP-III 2001) ilişkili risk, daha yeni olanlardan daha yüksekti. Yaşlılarda, MS, kardiyovasküler hastalık riskinden orantılı olarak daha yüksek bir diyabet riski taşır. MS ile ilişkili riskin, bileşenlerinin toplam riskinden daha büyük olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyacımız vardır.

## **7. MS Risk Tahmin Algoritmalarının Karşılaştırılması**

MS, hem KVH hem de diyabet için uzun vadeli artmış risk taşır. Daha da önemlisi, MS kısa vadede (yani 10 yıllık risk) KVH için küresel risk değerlendirmesi için güvenilir bir araç değildir (36). Bununla birlikte MS, orta düzeyde risk taşıyan kişilerde kısa vadeli kardiyovasküler riski artırabilir (37). Bu bariz paradoksun açıklaması, standart risk tahmin algoritmalarında yer alan tüm risk faktörlerini (örn: yaş, cinsiyet, total kolesterol, sigara içimi) içermemesi olabilir. Böylece Framingham Risk Skoru, SCORE, PROCAM skalaları gibi algoritmalar ile 10 yıllık risk değerlendirmesi daha iyi yapılmaktadır. Framingham Risk Skoru (FRS), koroner kalp hastalığı riskini tahmin eder (38). Boston'un batısındaki bir banliyöden alınan beyaz deneklerden oluşan bir topluluk örneğinde geliştirilmiştir. Cinsiyet, yaş, LDL-kolesterol veya toplam kolesterol, HDL-kolesterol, kan basıncı, diyabet ve sigara içme durumunu içerir. Genel olarak, kişiler 10 yıllık KKH riskleri sırasıyla < %10, %10-20 ve > %20 ise düşük, orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırılır.

SCORE (Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi) risk tahmin sistemi, toplam ölümcül kardiyovasküler riskin doğrudan tahminini sağlar (39). Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology and the Second Joint Task Force) ne göre, bölgesel risk varyasyonunu yakalayacak olan Avrupa'yı temsil eden geniş bir veri seti havuzuna dayanan bir risk tahmin sistemi olarak geliştirilmiştir. Bu ölçek cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, total kolesterol veya total kolesterol: HDL-kolesterol oranı ve sistolik kan basıncını içerir. Bu skor, insanları yaşam tarzı tavsiyesi verilmesi gereken düşük ila orta riskli kişiler (hesaplanan SCORE < % 5),

yoğun yaşam tarzı tavsiyesi almaya hak kazanan ve belki de ilaç tedavisi için aday olabilecek yüksek riskli kişiler (hesaplanan SCORE  $\geq 5$  ve  $< 10$ ) ve ilaç tedavisinin daha sık gerekli olduğu çok yüksek riskli kişiler (hesaplanan SCORE  $\geq 10$ ) olarak sınıflandırılır. Avrupa KVH önleme yönergeleri, sistematik KV risk değerlendirmesinin,  $>40$  yaşındaki erkeklerde ve  $>50$  yaşındaki veya bilinen hiçbir KV risk faktörü olmayan postmenopozal kadınlarda düşünülebileceğini önermektedir. Ayrıca, KV riski yüksek olan bireylerde, yani ailede erken KVH öyküsü, ailesel hiperlipidemi, majör KV risk faktörleri (sigara içme, yüksek kan basıncı, DM veya yüksek lipid seviyeleri gibi) veya KV riski artıran komorbiditeler bulunan kişilerde sistematik KV risk değerlendirmesi önerilir. KV risk değerlendirmesinin her 5 yılda bir ve tedaviyi zorunlu kılan eşiklere yakın riskleri olan bireyler için daha sık tekrarlanması önerilir (40).

PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) skorlama şeması, erkeklerde akut koroner olay riskini tahmin etmektedir (41). Münster'de geliştirilmiştir ve yaş, LDL-kolesterol seviyeleri, HDL-kolesterol, trigliseridler, sigara içme durumu, diyabet, ailede miyokard enfarktüsü öyküsü ve sistolik kan basıncını içerir.

NCEP (ATP-III) risk değerlendirme aracı, kalp krizi geçirmemiş 20 yaş ve üstü kalp hastalığı veya diyabeti olmayan yetişkinlerde 10 yıllık "zor" koroner kalp hastalığı sonuçları (miyokard enfarktüsü ve koroner ölüm) riskini tahmin etmek için Framingham Kalp Çalışmasından elde edilen en son verileri kullanır. Bu araç yaş, cinsiyet, total kolesterol, HDL kolesterol, sigara içme durumu ve sistolik kan basıncı/hipertansiyon tedavisini içerir.

2013 yılında ACC/AHA, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riskinin değerlendirilmesine ilişkin uygulama kılavuzları yayınladı (42). 40 ila 79 yaş arasındaki Hispanik olmayan Afrikalı-Amerikalı ve Hispanik olmayan beyaz erkek ve kadınlarda 10 yıllık ASKVH geliştirme riskinin tahmini için kapsamlı çok değişkenli risk denklemleri oluşturdu. Denklemler, NHLBI tarafından finanse edilen ve geleneksel ASKVH risk faktörlerine dayanarak (yaş, cinsiyet, toplam kolesterol, HDL-c, sistolik KB, antihipertansif tedavi kullanımı, diyabet ve halen sigara kullanımı) uzun soluklu kohort çalışmalarından (ARIC study, CARDIA study, Cardiovascular Health Study and Framingham) elde edildi.

On yıllık risk, hastalığın başlangıcında ASKVH olmayan kişiler arasında, 10 yıllık bir süre boyunca ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya koroner kalp hastalığı ölümü veya ölümcül veya ölümcül olmayan inme olarak tanımlanan ilk ASKVH olayını geliştirme riski olarak tanımlandı. 10 yıllık riski  $<$  veya  $> 7,5$  ise düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Tip 2 diyabetli bireyler, diyabeti olmayan kişilere göre 2 ila 4 kat daha fazla KVH geliştirme riskine sahiptir ve riskleri, daha önce kardiyovasküler olay yaşayan kişilerle karşılaştırılabilir. Yine de ADA, mutlak KVH riskinin diyabetli bireyler arasında değiştiğini kabul etmiş ve özellikle genç hastalarda ( $<40$  yaş) riski tahmin etmek için tasarlanmış modellerin ve algoritmaların kullanılmasını önermiştir. Tip 2 DM li kişiler için FRS hatalıdır ve DECODE denklemi, UKPDS risk motoru ve DPHD (43) dahil olmak üzere bu popülasyondaki kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi için özel olarak çeşitli algoritmalar ve modeller tasarlanmıştır.

DECODE (Avrupa'da Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria) denklemi, ölümcül kardiyovasküler riski öngören bir skor sağlar. Açlık plazma glikozunu ve/veya glikoz tolerans durumunu hesaba katar. Ancak HDL kolesterol, trigliserid düzeyleri veya abdominal adipozite indeksi gibi önemli kardiyovasküler risk faktörlerini içermez (44).

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması grubu, yeni teşhis edilmiş tip 2 diyabetli (45,46) erkek ve kadınlarda 10 yıllık ölümcül olmayan ve ölümcül KKH (UKPDS 56) ve inme (UKPDS 60) riskinin tahmini için matematiksel modeller geliştirmiştir. Yaş, cinsiyet, etnik köken, total kolesterol, HDL kolesterol, sistolik kan basıncı, sigara içme durumu, DM süresi ve glikolize hemogloblin düzeylerini içerir.

DPHD (Diabetes Personal Health Decisions), ADA tarafından Arşimet modeline dayalı bir kardiyometabolik risk hesaplayıcısı olarak geliştirilmiştir (47). Açlık kan şekeri (DM ise glikolize hemoglobin), serum lipidleri ve kan basıncına ek olarak yaş, ırk, cinsiyet, kilo, aile öyküsü, sigara içme durumu, fiziksel aktivite ve ilaçları içerir. DM, KVH geliştirme riskini ve ayak ve göz komplikasyonlarını veya DM veya KVH geliştirdikten sonra tedavinin etkilerini tahmin eder.

MS nin kardiyovasküler hastalığı öngörme yeteneğini FRS ile karşılaştırmak için en az üç girişimde bulunulmuştur (29). Bunlardan ikisinde, MS nin risk tahminini FRS tarafından elde edilenin ötesinde iyileştirmediği gösterilmiş, ayrıca Diyabet Tahmin Modelinin diyabet riskini öngörmede MS ye göre daha üstün olduğu saptanmıştır (29).

Bu nedenle, kısa vadeli (<10 yıllık) riski tahmin etmek için MS varlığını bir risk değerlendirme aracı olarak kullanma girişimleri, tanının açıkça kötüye kullanılmasıdır. Bunun yerine, MS varlığı, nispeten yüksek uzun vadeli riske sahip bir kişiyi tanımlar ve bu nedenle yoğunlaştırılmış yaşam tarzı değişikliği tedavisi gerektirir. Aynı zamanda, MS li hastanın KVH veya diyabet gibi yüksek riskli bir durumu varsa, riski azaltmak amacıyla yaşam tarzı değişikliği tedavisini desteklemek için ilaç tedavileri gerekli olacaktır. Kısa vadeli risk denklemleri ile bu koşullara sahip olmayan kişilerin yüksek risk altında olduğu tespit edilirse ilaç tedavileri de gerekli olabilir.

## 8.Özet

Metabolik sendrom, KVH ve diyabet riskini artıran santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi gibi metabolik anormalliklerin bir kümesidir. IR ve santral adipozite, sendromun etiolojisinde, genetik yatkınlık ve çevre arasındaki etkileşim tarafından düzenlenen önemli faktörlerdir. Sendromun prevalansı, dünya çapında obezite ve DM insidansındaki artışla birlikte artmaktadır. Son on yıl içinde, farklı tıp kuruluşları arasında, bazıları sendromun varlığı ve prognostik değeri konusunda hala şüphelerini sürdürmekle birlikte, sendromun kriterlerini tanımlamada önemli ilerlemeler olmuştur (48-51).

MS, DM nin KVH den daha iyi bir göstergesidir. Artan uzun vadeli kardiyovasküler risk ile ilişkilidir, ancak kısa vadeli risk, FRS, SCORE, PROCAM veya yeni havuzlanmış kohort denklemleri gibi ölçeklerle daha iyi tahmin edilir. Diyabetli kişilerde KVH riski belirli ölçeklerle (DECODE denklemi, UKPDS risk motoru, DPHD) daha iyi tahmin edilir.

MS nin önemi, DM ve KVH riski taşıyan kişileri belirlemek ve yaşam tarzı müdahalelerinin uygulanmasına öncülük etmektir.

## 1. References

1. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, et al. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
2. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 2006; 24: 621-6.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
4. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-3.
5. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2002; 9: 236-52.
6. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*

- 2001; 285: 2486-97.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation* 2005; 112: e285-90.
  8. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation consensus. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
  9. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
  10. Serbis A, Giapros V, Galli-Tsinopoulou A, Siomou E. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Is There a Universally Accepted Definition? Does it Matter? *Metab Syndr Relat Disord* 2020; 18:462-470.
  11. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics* 2012; 129: 557-70.
  12. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2011; 121: 2126-32.
  13. Wilson PWF. Estimating cardiovascular disease risk and the metabolic syndrome: a Framingham view. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 467-81.
  14. 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* 2004; 53: 1195-1200.
  15. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet* 2005; 365: 1415-28.
  16. Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, Klarin D, Zekavat SM, Hsiao AJ, Kathiresan S. Genetic association of waist-to-hip ratio with cardiometabolic traits, type 2 diabetes, and coronary heart disease. *JAMA*. 2017;317(6):626-634.

17. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral tissue analysis. *Br J Radiol* 2012; 85: 1-10.
18. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic Syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-54.
19. Dehghan A, Dupuis J, Barbalic M, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in > 80000 subjects identifies multiple loci for C-reactive protein levels. *Circulation* 2011; 123: 731-8.
20. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine* 2017 ; 15: 45. DOI 10.1186/s12916-017-0806-8.
21. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 560-78.
22. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci* 2007; 333: 362-71.
23. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351-75.
24. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA* 2020 ; 323 : 2526-28.
25. Ostrihoňová T, Rimárová K, Bérešová J, Kontrošová S, Dorko E, Diabelková J. Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in Slovakia during the Period of 2003- 2012. *Cent Eur J Public Health* 2017; 25: 313-320.
26. Michalsen VL, Kvaløy K, Svartberg J, Siri SRA, Melhus M, Broderstad AR. Change in prevalence and severity of metabolic syndrome in the Sami and non-Sami population in rural Northern Norway using a repeated cross-sectional population-based study design: the SAMINOR Study. *BMJ Open* 2019; 9: e027791.
27. Raposo L, Severo M, Barros H, Santos AC. The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS study. *BMC Public Health* 2017; 17: 555.
28. Mottillo S, Fillion KB, Genest J, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-32.
29. Ford ES. Risk for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the Metabolic Syndrome. A summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-78.
30. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 635-43.
31. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jégo B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 188-91.
32. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008; 371: 1927-35.
33. Akbaraly TN, Kivimaki M, Ancelin ML, et al. Metabolic Syndrome, its components, and mortality in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E327-32.
34. Raffaitin C, Féart C, Le Goff M, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders. The Three-City Study. *Neurology* 2011; 76: 518-25.
35. Mente A, Yusuf S, Islam S, et al. Metabolic Syndrome and risk of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2390-8.
36. Grundy SMG. Metabolic Syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1093-100.
37. Blaha MJ, Bausal S, Rouf R, Golden SH, Blumenthal RS, Defilippis AP. A practical "ABCDE" approach of the metabolic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 932-41.
38. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
39. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
40. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European

Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* (2016) 37, 2315–2381.

41. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-5.
42. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S49-73.
43. Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Mehta R, Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA. UKPDS risk engine, DECODE and Diabetes PHD models for the estimation of cardiovascular risk in patients with diabetes. *Curr Diabet Rev* 2010; 6: 1-8.
44. Balkau B, Hu G, Qiao Q, et al. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia* 2004; 47: 2118-28.
45. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(6): 671-9.
46. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* 2002; 33: 1776-81.
47. Eddy DM, Schlessinger L. Archimedes: a trial-validated model of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3093-101.
48. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304.
49. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51: 931- 8.
50. Grundy SM. The metabolic syndrome still lives. *Clin Chem* 2005; 51: 1352-4.
51. Reaven G. Just being alive is not good enough. *Clin Chem* 2005; 51: 1354-7.



