

سندرم متابولیک و چاقی

ساسان شرقی^{*۱}

چکیده

از ابتدای شرح سندرم متابولیک به شکل امروزی آن توسط Reaven در سال ۱۹۸۸ اجزای این سندرم که چاقی شکمی، پرفشاری خون، هیپرتری گلیسیریدمی، کاهش HDL و مقاومت به انسولین هستند با ترکیب‌های مختلف توسط مجامع جهانی مانند WHO، IDF، EGIR و AACE برای تشخیص آن برشمارده شده‌اند. روی هم رفته کارآیی این نظام‌های تشخیصی از بابت قدرت پیش‌آگهی‌دهنده دو پی‌آمد مهم سندرم متابولیک یعنی دیابت و بیماری قلبی-عروقی تقریباً مانند هم بوده‌اند از بابت توان بیماریابی نیز کمابیش مثل هم هستند.

براساس هریک از این معیارها شیوع سندرم متابولیک در همه جای دنیا به خصوص در زنان و در گروه‌های سنی بالاتر به شدت رو به افزایش است و عوامل مختلفی که مهم‌ترین آن‌ها چاقی و افزایش سن جوامع هستند در این افزایش شیوع دخالت دارند. در پاتوژنز این سندرم عوامل و مسیرهای گوناگونی برشمارده شده‌اند که مهم‌ترین آن‌ها مقاومت به انسولین و نقش واسطه‌های آماسی است.

مطالعات مختلف رابطه‌ی هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین و نیز افزایش واسطه‌های آماسی همچون CRP را با بروز و پیشرفت سندرم متابولیک به خوبی نشان داده‌اند.

سندرم متابولیک غیر از دو پی‌آمد اصلیش یعنی دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی، با عوارض بسیار دیگری همچون کبد چرب، استئاتوز کبدی، سیروز کبدی، نارسایی مزمن کلیه، آلبومینوری، هیپریوریسمی و نقرس، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و سندرم آپنه هنگام خواب نیز مطرح است.

درمان سندرم متابولیک در واقع درمان اجزای آن یعنی پرفشاری خون، دیس‌لیپیدمی و چاقی است. در این راستا مطالعات بزرگ متعددی بر روی نقش گروه‌های مختلفی از داروها از جمله بی‌گوانیدها، تiazولیدین‌دیون‌ها، آکاریوز، داروهای گروه ACE.1 و ARB و استاتین‌ها در پیش‌گیری از بروز دیابت و بیماری‌های قلبی انجام شده و در حال انجام است.

در هر حال هنوز خط مقدم درمان سندرم متابولیک اصلاح شیوه زندگی یعنی داشتن برنامه غذایی سالم و فعالیت بدنی منظم در جهت کاهش وزن است و در صورت بروز نیاز به مصرف دارو کارآمدترین دارو متفورمین بوده‌است. در موارد چاقی شدید که به روش‌های فوق پاسخ ندهد درمان جراحی کمک‌کننده خواهد بود.

در سال‌های اخیر شبیهاتی در مورد اهمیت تشخیص سندرم متابولیک مطرح شده اما هنوز اهمیت مجموعه این عوامل خطر و لزوم رفع آن‌ها مورد تأیید همگانی است.

واژگان کلیدی: سندرم متابولیک، چاقی شکمی، پرفشاری خون، هیپرتری گلیسیریدمی، کاهش HDL، مقاومت به انسولین

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

*نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، طبقه پنجم، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷، ایمیل: sshargi@tums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۲/۲۱

تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۲/۰۲/۰۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۱/۲۲

مقدمه

سندرم متابولیک به شکل امروزی آن نخستین بار در سال ۱۹۸۸ توسط Reaven و همکاران در مجله دیابت مطرح شد [۱]. او این فرضیه را ارائه داد که مقاومت به انسولین عامل اتیولوژیک مشترک گروهی از بیماری‌ها است که مشتمل بر IGT، هیپرانسولینمی، افزایش سطح VLDL تری‌گلیسرید، کاهش سطح HDL و پرفشاری خون است و برای تاکید بر جنبه‌های ناشناخته آن نامش را سندرم X نهاد.

حدود یک سال بعد Kaplan شاید مهم‌ترین جزء این مجموعه یعنی چاقی شکمی به معنی نشست چربی در بافت‌های اسپلانکتیک و زیرجلدی شکم را به آن افزود و از این مجموعه به عنوان چهارپاره مرگ نام برد (هیپرتری‌گلیسریدمی - اختلال تحمل گلوکز چاقی مرکزی و فشار خون بالا) [۲]. محققین دیگری نیز با توجه به نقش مرکزی هیپرانسولینمی در ایجاد این مجموعه، از آن به نام «سندرم مقاومت به انسولین» نام بردند [۳، ۴].

اولین تعریف بین‌المللی از این سندرم در سال ۱۹۹۸ توسط سازمان بهداشت جهانی ارائه شد [۵، ۴] متعاقب آن گروه‌ها و سازمان‌های بین‌المللی دیگر به مرور ویژگی‌های دیگری را برای تعریف آن ارائه نمودند. در معیارهای گروه اروپایی مطالعه مقاومت به انسولین EGIR که یک سال بعد ارائه شد، وجود مقاومت به انسولین به عنوان شرط لازم برای تشخیص همراه با دو معیار دیگر در نظر گرفته شد. در سال ۲۰۰۲ پانل ۳ درمان بالغین برنامه آموزش کلسترول ملی در آمریکا (NCEP/ATPIII)، وجود هر کدام از سه مورد را از بین پنج مورد برشمرده شده برای تشخیص کافی دانست [۸، ۷]. شاید منظور آن بود که در صورت حصول این سه معیار، مقاومت به انسولین نیز طبعاً وجود خواهد داشت. در تعاریف ارائه شده توسط AACE و IDF نیز ترکیب‌های متفاوتی از همان چند معیار اصلی برای تعریف بیماری در نظر گرفته شد [۹، ۱۰]. در نهایت همچنان که در جدول ۱ دیده می‌شود از چند عامل اصلی چاقی شکمی، مقاومت به انسولین و عدم تحمل به

گلوکز، هیپرتری‌گلیسریدمی، کمبود HDL و پرفشاری خون، در هر یک از مجامع مربوطه سه یا چند عامل به عنوان لازمه‌های تبیین سندرم متابولیک در نظر گرفته شده‌اند.

از ابتدای توجه به ارتباط بین این عوامل با خطرات سلامتی تا دوران حاضر آنچه پیوند دهنده عوامل مذکور با یکدیگر بوده هم‌پیدایی و تشریک تاثیر آنها در بروز بیماری‌های خطرناکی همچون دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی و مرگ‌ومیر ناشی از آنها بوده است.

در سومین مطالعه بهداشت ملی و ارزیابی تغذیه‌ای (IINHANES) همانند مطالعات دیگر دیده شده که شیوع بیماری کرونری قلبی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک در مقایسه با سایرین ۳-۲ برابر بوده است [۱۱]. همچنین دیده شده که خطر بروز دیابت در این بیماران، در افراد چاق ۱۰ برابر و در افراد با وزن طبیعی چهار برابر همگنانشان در جامعه بدون معیارهای سندرم متابولیک است [۱۲، ۱۳].

ارزیابی و اعتباربخشی به هریک از ساختارهای معیاردهی یادشده می‌تواند از این منظر صورت پذیرد که توانایی آنها در پیش‌بینی وقوع هر یک از این دو عاقبه نهایی (دیابت و وقایع قلبی-عروقی) با یکدیگر مقایسه شوند. مطالعات انجام شده در این راستا نشان داده‌اند که از این دیدگاه کارایی نظام‌های یادشده در پیش‌بینی بروز دیابت و وقوع وقایع قلبی-عروقی تقریباً مانند هم بوده‌اند [۱۵، ۱۴].

در مطالعه‌ای در انگلستان HR بروز وقایع قلبی-عروقی با استفاده از سه نظام WHO، IDF، و NCEP به ترتیب ۱/۸، ۱/۴، ۲/۳ بوده است [۱۶].

همچنین در مطالعه فرامینگهام HR بروز دیابت با استفاده از معیارهای ۳/۵ATPIII، معیارهای IDF ۴/۶ و معیارهای EGIR ۳/۳ بوده و HR بروز بیماری‌های قلبی-عروقی به ترتیب ۱/۸، ۱/۷ و ۲/۱ بوده است [۱۵].

از منظر دیگر مقایسه تعدادی از افراد جامعه که با کاربرد این نظام‌های معیاری به عنوان مبتلایان به سندرم متابولیک شناخته می‌شوند نشان داده‌است که برای مثال با معیارهای IDF ۳۹ درصد و با معیارهای ATPIII ۳۴/۵

درصد بالغین آمریکایی مبتلا به سندرم متابولیک بوده‌اند و این دو در ۹۳ درصد موارد در مورد وجود یا غیاب نشانگان متابولیک با یکدیگر هم‌خوانی داشته‌اند [۱۷].

شیوع

داده‌های بانک اطلاعاتی مطالعه NHANES نشان می‌دهند که با معیارهای ATPIII شیوع سندرم متابولیک در آمریکا از ۲۲٪ در سال‌های ۱۹۹۴-۱۹۸۸ به ۳۴٪ در سال‌های ۲۰۰۲-۱۹۹۹ افزایش یافته و همچنان، به ویژه در زنان رو به افزایش است.

این افزایش شیوع در دهک‌های سنی متفاوت یکسان نبوده و در دهک‌های بالاتر افزایش بیشتری در شیوع سندرم متابولیک در سال‌های اخیر دیده شده‌است. همچنین این افزایش شیوع در نژادهای مختلف یکسان نبوده است [۱۸].

مطالعات انجام شده در جوامع اروپایی بر حسب نظام معیاری به‌کار رفته گروه سنی مورد مطالعه و منطقه جغرافیایی مطالعه نتایجی به دست داده‌اند که روی‌هم‌رفته و به طور متوسط شیوعی حدود ۲۴٪ را در کل جوامع اروپایی برآورد می‌کنند [۱۹-۳۶].

شیوع سندرم متابولیک در آسیا در مطالعات موجود بسیار متفاوت بوده و از حدود ۸٪ در مناطقی از ژاپن تا ۵۵٪ در برخی مناطق چین گزارش شده است [۳۷-۵۳]. دست آخر در کشورهای آمریکای لاتین براساس گزارش‌های موجود دست کم یک چهارم مردم مبتلا به این سندرم هستند [۶۵-۵۴].

عوامل گوناگونی بر بروز سندرم متابولیک تاثیرگذارند که مهم‌ترین آنها سن و وزن افراد هستند. عواملی همچون یائسگی، مصرف دخانیات، درآمد کم، غذای پر کربوهیدرات، مصرف زیاد نوشابه‌های گازدار، نداشتن فعالیت بدنی، مصرف داروهای ضد سایکوز آتیپیک، وجود سابقه سندرم متابولیک در پدر و عوامل ژنتیک همه دراستعداد بروز به سندرم متابولیک دخیل هستند [۷۲-۶۶].

در مطالعه فرامینگهام دیده شده است که هر ۲/۲۵ کیلوگرم افزایش وزن منجر به افزایش خطر بروز سندرم

متابولیک به میزان ۲۱ تا ۴۵٪ می‌شود و دور کمر بالا به تنهایی حدود ۴۶٪ افرادی را که دچار این سندرم می‌شوند مشخص می‌کند [۷۲]. اما در همین مطالعه دیده شده که افراد چاق از نظر وجود عوامل خطرزای قلبی-عروقی با یکدیگر متفاوت هستند و وجود این عوامل و مقاومت به انسولین مهم‌تر از صرف وجود چاقی است به طوری که در افراد چاق بدون معیارهای سندرم متابولیک خطر بروز CVD افزایش محسوسی ندارد [۷۳].

همچنین در این مطالعه گروه سنی ۲۹-۲۰ سال کم‌ترین (۸-۶٪) و گروه سنی ۶۹-۶۰ سال بیشترین (۴۴٪) شیوع سندرم متابولیک را داشته‌اند.

اجزا کلیدی پاتوژنز سندرم متابولیک مقاومت به انسولین و چاقی شکمی، پرفشاری خون و آماس تحت بالینی مزمن هستند [۷۴].

در مورد مقاومت به انسولین دیده شده‌است که خطر نسبی (RR) بروز وقایع قلبی-عروقی در افراد پر دیابتیک ۲/۸ در ابتدای تشخیص دیابت ۳/۷ و در سال‌های اولیه دیابت ۵/۰۲ بوده است [۷۵]. و از بابت تبدیل شدن به دیابت نوع ۲ هم کسانی که ترشح انسولین کم داشته‌اند ۵٪، کسانی که مقاومت به انسولین داشته‌اند ۱۱٪ و کسانی که هر دو این موارد را داشته‌اند ۳۲٪ در ۷ سال مبتلا به دیابت نوع ۲ شده‌اند [۷۶]. بر این سیاق همچنین دیده شده است که وجود سندرم متابولیک بیش از وجود دیابت با خطر بروز بیماری قلبی-عروقی همراه است چنان که شیوع بیماری قلبی-عروقی در افراد بدون دیابت و سندرم متابولیک ۸/۷٪ و در افراد دچار سندرم متابولیک اما بدون دیابت ۱۳/۹٪، در افراد دیابتیک بدون سندرم متابولیک ۷/۵٪ و در افراد مبتلا به هر دو عارضه ۱۹/۲٪ است [۷۷].

همچنین سطح تری‌گلیسیرید خون در کسانی که بعدها مبتلا به دیابت شده‌اند در گروه دارای مقاومت به انسولین ۵۰٪ بیش از کسانی بوده که فقط کاهش ترشح انسولین داشته‌اند و در گروه اخیر فقط حدود ۱۰٪ بیش از کسانی بوده که مبتلا به دیابت نشده‌اند [۷۶].

در افراد غیر دیابتی هم میزان مقاومت به انسولین با میزان بروز بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط است چنان که در

لذا جایگاه سنجش این واسطه‌ها در تشخیص یا درمان سندرم متابولیک هنوز معلوم نشده و در توصیه‌های AHA و نظر به معلوم نبودن قدرت پیش‌بینی‌کننده آن در مقوله «بررسی‌های اختیاری» قرار می‌گیرد [۹۲].

ارتباطات دیگر سندرم متابولیک

سندرم متابولیک غیر از آن که با بروز دیابت و بیماری کرونری به عنوان دو پیامد اصلی ارتباط دارد، مانند چاقی صرف می‌تواند با عوارض دیگری همراه باشد که از آن میان می‌توان به موارد ذیل اشاره نمود:

کبد چرب، استئاتوز و سیروز کبدی، کارسینوم هپاتوسلولار و کلانژیوکارسینوم داخل کبدی بیماری مزمن کلیوی (CKD) و میکروآلبومینوری، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، سندرم آپنه هنگام خواب، هیپرپوریسمی و نقرس و اختلال شناختی و دمانس [۱۰۳-۹۳].

درمان

از آنجا که سندرم متابولیک متناسب با نامش با اجزا آن تعریف و شناخته می‌شود برای درمان آن نیز باید این اجزا را شناخت و نسبت به رفع آنها اقدام نمود و بیماران را به طور منظم تحت پایش قرار داد.

در این راستا اولین گام تصحیح شیوه زندگی در جهت تغذیه سالم فعالیت بدنی منظم و کاهش وزن است. راهکارهای این توصیه در راهنماهای بالینی ارایه شده توسط گروه‌های طبی مختلف وجود دارند [۱۰۴].

مطالعات متعددی که شاید مهم‌ترین آنها مطالعه پیش‌گیری از دیابت فنلاند^۱ و برنامه پیشگیری^۲ از دیابت در آمریکا بوده‌اند کارآیی اصلاح شیوه زندگی را در کاهش احتمال بروز دیابت (۵۸٪) در افراد مبتلا به سندرم متابولیک نشان داده‌اند [۱۰۷-۱۰۶-۱۰۵].

هدف اصلی از این گونه اقدامات و درمان‌های دارویی در ادامه مورد اشاره قرار خواهند گرفت:

۱- کاهش وزن و افزایش فعالیت بدنی

مطالعه‌ای دیده شده که اگر افراد را از نظر مقاومت به انسولین به پنج گروه طبقه‌بندی کنیم طی ۲۵ سال میزان بروز وقایع قلبی-عروقی در گروه دارای کم‌ترین میزان مقاومت به انسولین ۲۵٪ کمتر از افراد گروه بیش‌ترین میزان مقاومت به انسولین است [۷۸].

روی هم‌رفته سازوکارهایی که برای ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی توسط سندرم متابولیک برشمرده شده‌اند هیپرتری‌گلیسیریدمی، کمبود HDL، هیپرگلیسمی، وجود LDLهای متراکم کوچک، دیس‌فیبرینولیزاختلال عملکرد اندوتلیال، پرفشاری خون و آماس مزمن هستند.

نقش آماس مزمن

سندرم متابولیک به عنوان یک حالت پیش‌آماسی پیش‌انعقادی شناخته شده‌است که با افزایش سطوح CRP، IL-6 و PAI-1 همراه است [۸۷-۷۹].

در این میان روی نقش CRP بیش از سایر واسطه‌های آماسی مطالعه شده که از جمله آنها می‌توان به مطالعات سلامت زنان در سال ۲۰۰۳ اشاره نمود [۸۸]. که در آن دیده شد خطر بروز بیماری‌های قلبی-عروقی طی ۸ سال در کسانی که CRP کمتر از ۳ داشته فاقد معیارهای سندرم متابولیک هستند نسبت به کسانی که ۳ >CRP داشته و به سندرم متابولیک هم مبتلا هستند ۰/۹۹ در مقابل ۰/۹۵ است.

همچنین بین سطح CRP و تعداد اجزای موجود سندرم متابولیک در هر فرد ارتباط مستقیم وجود دارد [۸۹].

سطح PAI.1 هم با میزان مقاومت به انسولین در افراد پردیابتیک مرتبط است [۹۰]. چنین ارتباطی بین سطح CRP با میزان مقاومت به انسولین هم دیده شده‌است [۸۹].

هرچند که بر مبنای این مطالعات سطوح واسطه‌های آماسی با افزایش خطر بروز بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت همراه بوده‌اند اما تنها بخش کوچکی از ارتباط بین سندرم متابولیک و مرتالیت قلبی-عروقی براین مبنای قابل توجیه است. ضمن آنکه ارتباط عملی بین سندرم متابولیک و CRP هنوز نشان داده نشده است [۹۱-۹۰].

1 -Finnish Diabetes Prevention Study

2 -Diabetes Prevention Program

مشمتمل بر مشاوره، آموزش، رژیم غذایی و ورزش بوده‌اند [۱۲۱].

• دوم آن که اثرات رژیم غذایی و ورزش صرفاً از طریق کاهش وزن اعمال نمی‌شوند چرا که کاهش وزن بدن به طرق دیگر از جمله لیپوساکشن، لیپو رداکشن و غیره منجر به کاهش مقاومت به انسولین یا سایر عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی نمی‌گردند [۱۲۲].

در کسانی که $BMI < 30$ داشته و هیچ عامل خطرزای دیگری ندارند یا BMI آنها بیش از ۲۷ بوده و یک عامل خطرزای دیگر دارند درمان دارویی می‌تواند کمک‌کننده باشد و اگر علی‌رغم سه اقدام فوق (ورزش- رژیم غذایی و درمان دارویی) BMI در افراد بدون عوامل خطر همچنان بالای ۳۵ و در افراد دارای عوامل خطر دیگر همچنان بالای ۴۰ بود درمان جراحی لازم است [۱۲۳].

درمان دارویی

از آنجا که اهمیت سندرم متابولیک در آن است که خطر بروز دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی را در فرد مبتلا افزایش می‌دهد، هرگونه اقدام درمانی نیز باید در راستای کاهش این دو پی‌آمد باشد. مطالعات انجام شده بین‌المللی نیز برای این مهم تاکید داشته اثر روش‌های درمانی بر مهار بروز دیابت و بیماری‌های قلبی را مورد بررسی قرار داده‌اند.

پیش‌گیری از دیابت

از جمله مهم‌ترین مطالعاتی که در زمینه پیش‌گیری از بروز دیابت صورت گرفته مطالعه DPP¹ بوده که با هدف پیش‌گیری از بروز دیابت یا تاخیر آن در افراد مبتلا به اختلال گلوکز ناشتا² انجام شده است [۱۲۴]. اهداف فرعی این مطالعه کاهش وقایع قلبی-عروقی و عوامل خطر آن و اتروسکلروز بوده‌اند.

در این مطالعه ۳۲۳۴ نفر از افراد مبتلا به اختلال گلوکز ناشتا در سه گروه مساوی تحت درمان با پلاسبو-متفورمین و تغییر شیوه زندگی قرار گرفتند- نتایج حاصل

۲- درمان عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در صورت رفع نشدن آنها با اصلاح شیوه زندگی است.

این دو هدف مورد اتفاق نظر مجامع بین‌المللی معتبری همچون ATP III¹، AHA²، NIH³ و جامعه اندوکراین⁴ هستند [۱۱۱-۱۰۸].

در این راستا رژیم غذایی و ورزش دو ابزار مهم هستند. در افراد دارای BMI ۲۷ تا ۳۵ کاهش ۵۰۰-۳۰۰ کالری از انرژی دریافتی روزانه موجب کاهش ۱۰٪ از وزن بدن در شش ماه می‌شود. در افراد دارای BMI بیش از ۳۵ کاهش کالری دریافتی به مقدار ۱۰۰۰-۵۰۰ کالری در روز وزن بدن را به مقدار ۲۵۰ تا ۵۰۰ گرم در هفته کاهش می‌دهد. به طور کلی توصیه می‌شود که محتوای چربی اشباع‌شده، اسیدهای چرب ترانس، کلسترول و قندهای غذا کاسته‌شده و بر میزان غلات کامل و سبزی‌ها افزوده شود. رژیم DASH⁵ که سرشار از میوه، سبزی، لبنیات کم‌چرب یا بدون چربی، مرغ، ماهی، غلات، حبوبات و آجیل است موجب کاهش فشار خون می‌شود و همچنین قندخون و تری‌گلیسیرید خون را کاهش می‌دهد [۱۱۲]. نتایج مشابهی با رژیم غذایی مدیترانه‌ای هم به دست آمده‌اند [۱۱۶-۱۱۳].

به افراد مبتلا توصیه می‌شود که علاوه بر رژیم غذایی فعالیت فیزیکی خود را نیز افزایش دهند. اغلب مجامع جهانی توصیه می‌کنند که ۳۰ دقیقه ورزش هوازی با شدت متوسط مانند پیاده‌روی سریع در اغلب روزهای هفته انجام گیرد [۱۱۷-۱۱۸-۱۱۹]. فعالیت‌هایی مانند یوگا، تمرینات تنفسی، و مدیریت استرس نیز از طریق کاهش فعالیت سمپاتیک بر برخی از اجزا سندرم متابولیک به ویژه فشارخون، سطح گلوکز و سطح کلسترول خون اثر مطلوب می‌گذارند [۱۲۰].

در این زمینه دو نکته قابل ذکر است:

• نخست آن‌که تغییر شیوه زندگی مستلزم برخوردی همه جانبه است. چنان که بسیاری از مداخلات موفق

3 -Adult Treatment Panel III

4 -American Heart Association

5 -National Institute of Health

6 -Endocrine Society

1-Dietary Approaches to Stop Hypertension

1-Diabetes Prevention Program

2-Impaired fasting glucose

بروز دیابت در صورت لزوم یافتن درمان دارویی، داروی انتخابی است. متفورمین از طریق مهار تبدیل گلیکوژن به گلوکز در کبد عمل می‌کند و پاسخ‌دهی گیرنده‌های انسولین را بهبود می‌بخشد، همچنین این دارو می‌تواند سطوح تری‌گلیسیریدها را حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد کاهش دهد و سطح HDL را نیز اندکی بالا ببرد.

توصیه‌های ATP III صورت‌گیرد [۱۳۵-۱۳۶]. هدف از این گونه درمان‌ها نوعاً کاهش سطوح LDL و تری‌گلیسیرید و افزایش سطح HDL است. اهدافی که با استفاده از استاتین‌ها همگی قابل دستیابی هستند و لذا این داروها خط مقدم درمان دیس‌لیپیدمی محسوب می‌شوند [۱۳۹-۱۳۸].

در مطالعه 4S دیده شد که افراد مبتلا به سندرم متابولیک بیشترین خطر بروز وقایع قلبی-عروقی را دارند و از همه بیشتر هم از درمان با استاتین‌ها سود می‌برند. نتایج مشابهی در مطالعات دیگر هم به دست آمده است [۱۴۰].

درمان فشارخون بالا

در مورد اثرات درمان هیپرتانسیون بر پیش‌گیری از وقایع قلبی-عروقی و اهداف درمانی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک و دیابت مطالعات بسیاری صورت پذیرفته و در حال انجام است [۱۴۱-۱۴۶].

برخی پیشنهاد کرده‌اند که مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-I) خط اول درمان هیپرتانسیون در زمینه سندرم متابولیک باشند [۱۴۷].

اما نتایج مطالعات در مورد اثر این داروها بر مقاومت به انسولین و نیز ارزش آنها برای کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک بدون عوامل خطر دیگر یا دیابت هنوز معلوم نیست.

خلاصه

سندرم متابولیک مجموعه‌ای از یافته‌های مخل سلامتی است که خطر بروز دیابت و وقایع قلبی-عروقی را افزایش می‌دهد. در مورد اهمیت این سندرم و تشخیص و درمان آن بحث‌هایی وجود دارد. این‌گونه بحث‌ها جنبه‌های مختلفی را در مورد پاتوژنز، گوشه‌های تاریک

نشان داد که کاهش خطر بروز دیابت با تغییر شیوه زندگی تقریباً دو برابر متفورمین و با متفورمین دو برابر پلاسبو بود (۵۸٪- تا ۳۱٪ و ۱۷٪). در این مطالعه همچنین کاهش سطوح فیبرینوژن TPA.1 و CRP به مقادیری مشابه کاهش خطر بروز دیابت در سه گروه دیده شد. بر مبنای چنان مطالعاتی در حال حاضر متفورمین برای پیش‌گیری از این گروه داروهای خوراکی ضد دیابت داروهای دیگری نیز تحت بررسی قرار گرفته‌اند. در مطالعه STOPP NIDDM اثر آکاربوز در پیش‌گیری از بروز دیابت در پایان یک سال ۲۵٪ بیش از پلاسبو بوده است [۱۲۵]. در مطالعه TRIPOD هم دیده شد که سه سال بعد از مصرف تروگلیتازون کاهش بروز دیابت در مقایسه با گروه پلاسبو ۵۰٪ بیشتر بوده است [۱۲۶]. در ادامه این مطالعه با پیوگلیتازون به نام مطالعه (PIPOD) نتایج مشابهی به دست آمد [۱۲۷]. در مطالعه XENODS دیده شده که اورلیستات در مقایسه با پلاسبو ۳۷٪ بیشتر احتمال بروز دیابت را کاهش می‌دهد [۱۲۸].

مطالعاتی هم درباره استفاده از داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-I) برای پیش‌گیری از بروز دیابت صورت گرفته چرا که این داروها ممکن است باعث بهبود حساسیت به انسولین و کنترل گلیسمیک می‌شوند. همچنین نشان داده شده که داروهای مسدودکننده گیرنده‌های آنژیوتانسین (ARB) خطر بروز دیابت را از ۱۴ تا ۳۴٪ کم می‌کنند [۱۲۸-۱۳۲].

اثر استاتین‌ها در مهار بروز دیابت در سندرم متابولیک در مطالعه WOSCOPS به عنوان هدف فرعی مطالعه بررسی اثر پرواستاتین بر کاهش وقایع قلبی-عروقی دیده شد و بروز دیابت را ۳۰٪ کاهش داد. مطالعات مشابه دیگری با استاتین‌ها نیز در این زمینه انجام شده است [۱۳۳-۱۳۴]. در حال حاضر استفاده روتین از هیچ‌یک از داروهای فوق غیر از متفورمین (برای موارد خاصی از IFG و IGT) توصیه نمی‌شود.

درمان دیس‌لیپیدمی

درمان دارویی دیس‌لیپیدمی باید برای رسیدن به اهداف تعیین شده برای اجزای چربی‌های خون بر اساس

برای مثال ممکن است اهمیت چاقی شکمی بیش از هیپرتری گلیسیریدمی باشد.

به هر تقدیر آنچه مورد پذیرش همگانی قرار دارد آن است که در صورت وجود هر یک از اجزا سندرم متابولیک بررسی حضور یا غیاب سایر اجزا نیز ضروری است و هر عامل خطر نیازمند درمان بوده، در مورد بیماران چاق با

بیماری و عوامل لحاظ نشده در آن، ارزش پیش‌آگهی‌دهنده، شواهد کافی در مورد اجزا سندرم و ترکیب‌های مختلف آنها در افراد گوناگون را مورد سوال قرار داده‌اند و بیان داشته‌اند که درمان مجزایی برای این نشانگان جز آنچه در مورد درمان اجزا آن به تفکیک لازم است وجود ندارد. همچنین بیان شده که در تعریف سندرم متابولیک به همه اجزا وزن یکسان داده شده در حالی که تعداد بیشتری از عوامل خطر درمان تهاجمی‌تر با تغییرات موکد نحوه زندگی در جهت کاهش وزن و احیاناً درمان دارویی لازم خواهد بود [۱۵۰-۱۴۸].

ماخذ

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Banting Lecture. *Diabetes* 1988; 37: 12, 1595-1607.
2. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, Hypertriglyceridemia and Hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149:1514-1520.
3. De Fronzo RA, Ferransini E; Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, Hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardio-vascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194.
4. World Health organization, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva; World Health organization; 1999.
5. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications; Part one diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 1998; 14: 539-553.
6. Balkau B, Chrles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diab Med* 1999; 16: 442-443
7. Hafner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X) *Diabetes* 1992; 41: 715-722.
8. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JL, Smith SC Jr, Lenfant C. 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: 433-438
9. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of metabolic syndrome using two proposed definitions *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.
10. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.
11. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANESIII participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-1214.
12. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2005; 7: D3- D5.
13. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887.
14. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2006; 49:41.
15. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, et al. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30:1219.
16. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:8.

17. Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, Gill T, Ruffin R. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care* 2005;28(11):2777.
18. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2444.
19. Bataille V, Perret B, Dallongeville J, Arveiler D, Yarnell J, Ducimetiere P, Ferrieres J. Metabolic syndrome and coronary heart disease risk in a population-based study of middle-aged men from France and Northern Ireland. A nested case-control study from the PRIME cohort. *Diabetes Metab* 2006;32(5 Pt 1):475–479.
20. Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, Grundy SM. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol* 2007;99:541–548.
21. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112:666–673.
22. Bo S, Gentile L, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F, Lucia C, Forastiere G, Nuti C, Cassader M, Franco Pagano G. The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005; 21:515–524.
23. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M. Bruneck Study. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27:1283–1289.
24. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, Pucci L, Del Prato S. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005; 15:250–254.
25. Maggi S, Noale M, Gallina P, Bianchi D, Marzari C, Limongi F, Crepaldi G; ILSA Working Group. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61:505–510.
26. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, Seclen S, Villena A, Gonzalez-Villalpando C, Williams K, Haffner SM. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2006; 29:685–691.
27. Santos AC, Barros H. Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults. *Public Health* 2003; 117:430–437.
28. Athyros VG, Ganotakis ES, Bathianaki M, Monedias I, Goudevenos IA, Papageorgiou AA, Papathanasiou A, Kakafika AI, Mikhailidis DP, Elisaf M. MetS-Greece Collaborative Group. Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J Cardiol* 2005; 46:380–386.
29. Kolcic I, Vorko-Jovic A, Salzer B, Smoljanovic M, Kern J, Vuletic S. Metabolic syndrome in a metapopulation of Croatian island isolates. *Croat Med J* 2006;47:585–592.
30. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2006; 49:41–48.
31. Tillin T, Forouhi N, Johnston DG, McKeigue PM, Chaturvedi N, Godsland IF. Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African-Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross-sectional study. *Diabetologia* 2005; 48:649–656.
32. Boronat M, Chirino R, Varillas VF, Saavedra P, Marrero D, Fabregas M, Novoa FJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the island of Gran Canaria: comparison of three major diagnostic proposals. *Diabet Med* 2005; 22:1751–1756.
33. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL. SMART Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004; 173:363–369.
34. Jerico C, Knobel H, Montero M, Sorli ML, Guelar A, Gimeno JL, Saballs P, Lopez-Colomes JL, Pedro-Botet J. Hypertens in HIV-infected patients: prevalence and related factors. *Am J Hypertens* 2005; 18:1396–1401.
35. Skoumas J, Papadimitriou L, Pitsavos C, Masoura C, Giotsas N, Chrysohoou C, Toutouza M, Panagiotakos D, Stefanadis C. Metabolic syndrome prevalence and characteristics in Greek adults with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* 2007; 56:135–141.
36. Herva A, Rasanen P, Miettunen J, Timonen M, Lakso K, Veijola J, Laitinen J, Ruokonen A, Joukamaa M. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966

- Birth Cohort Study. *Psychosom Med* 2006; 68:213-216.
37. Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATP III and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:127-134.
 38. Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int J Cardiol* 2004; 97:257-261.
 39. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Metabolic syndrome in urban Asian Indian adults—a population study using modified ATP III criteria. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 60:199-204.
 40. Boonyavarakul A, Choosaeng C, Supasindh O, Panichkul S. Prevalence of the metabolic syndrome, and its association factors between percentage Grundy Metabolic Syndrome Pandemic 635 body fat and body mass index in rural Thai population aged 35 years and older. *J Med Assoc Thai* 2005; 88 Suppl 3:S121-S130.
 41. Lohsoonthorn V, Dhanamun B, Williams MA. Prevalence of metabolic syndrome and its relationship to white blood cell count in a population of Thai men and women receiving routine health examinations. *Am J Hypertens* 2006; 19:339-345.
 42. Heng D, Ma S, Lee JJ, Tai BC, Mak KH, Hughes K, Chew SK, Chia KS, Tan CE, Tai ES. Modification of the NCEP ATP III definitions of the metabolic syndrome for use in Asians identifies individuals at risk of ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 2006; 186:367-373.
 43. Li ZY, Xu GB, Xia TA. Prevalence rate of metabolic syndrome and dyslipidemia in a large professional population in Beijing. *Atherosclerosis* 2006; 184:188-192.
 44. Ko GT, Cockram CS, Chow CC, Yeung V, Chan WB, So WY, Chan NN, Chan JC. High prevalence of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese—comparison of three diagnostic criteria. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69:160-168.
 45. Feng Y, Hong X, Li Z, Zhang W, Jin D, Liu X, Zhang Y, Hu FB, Wei LJ, Zang T, Xu X, Xu X. Prevalence of metabolic syndrome and its relation to body composition in a Chinese rural population. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14:2089-2098.
 46. Lao XQ, Thomas GN, Jiang CQ, Zhang WS, Yin P, Adab P, Lam TH, Cheng KK. Association of the metabolic syndrome with vascular disease in an older Chinese population: Guangzhou Biobank Cohort Study. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:989-996.
 47. Lu B, Yang Y, Song X, Dong X, Zhang Z, Zhou L, Li Y, Zhao N, Zhu X, Hu R. An evaluation of the International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome in Chinese patients older than 30 years and diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006; 55:1088-1096.
 48. Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Lu YS, Li L, Dai F, Li F, Chen SY. Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1825-1832.
 49. Pei WD, Sun YH, Lu B, Liu Q, Zhang CY, Zhang J, Jia YH, Lu ZL, Hui RT, Liu LS, Yang YJ. Apolipoprotein B is associated with metabolic syndrome in Chinese families with familial combined hyperlipidemia, familial hypertriglyceridemia and familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2007; 116:194-200.
 50. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Hypertension is the most common component of metabolic syndrome and the greatest contributor to carotid arteriosclerosis in apparently healthy Japanese individuals. *Hypertens Res* 2005; 28:27-34.
 51. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Shirahashi N, Kita T. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13:202-208.
 52. Tanaka H, Shimabukuro T, Shimabukuro M. High prevalence of metabolic syndrome among men in Okinawa. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12:284-288.
 53. Aizawa Y, Kamimura N, Watanabe H, Aizawa Y, Makiyama Y, Usuda Y, Watanabe T, Kurashina Y. Cardiovascular risk factors are really linked in the metabolic syndrome: this phenomenon suggests clustering rather than coincidence. *Int J Cardiol* 2006; 109: 213-218.
 54. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Mehta R, Franco A, Olai G, Rull JA. The metabolic syndrome: a concept hard to define. *Arch Med Res* 2005; 36:223-231.
 55. Alvarez MM, Vieira AC, Moura AS, da Veiga GV. Insulin resistance in Brazilian adolescent girls: association with overweight and metabolic disorders. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74: 183-188.
 56. Florez H, Silva E, Fernandez V, Ryder E, Sulbaran T, Campos G, Calmon G, Clavel E, Castillo-Florez S, Goldberg R. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69:63-77.
 57. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Alvarado M, Chavez D, Huc A. The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22:447-454.

58. Sherry N, Hassoun A, Oberfield SE, Manibo AM, Chin D, Balachandar S, Pierorazio P, Levine LS, Fennoy I. Clinical and metabolic characteristics of an obese, Dominican, pediatric population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:1063–1071.
59. Tull ES, Thurland A, LaPorte RE. Metabolic syndrome among Caribbean-born persons living in the U.S. Virgin Islands. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 18:418–426.
60. Hashimoto SM, Gimeno SG, Matsumura L, Franco LJ, Miranda WL, Ferreira SR. Japanese Brazilian Diabetes Study Group. Autoimmunity does not contribute to the highly prevalent glucose metabolism disturbances in a Japanese Brazilian population. *Ethn Dis* 2007; 17(1).
61. Damiao R, Castro TG, Cardoso MA, Gimeno SG, Ferreira SR. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Dietary intakes associated with metabolic syndrome in a cohort of Japanese ancestry. *Br J Nutr* 2006; 96:532–538.
62. Lanz JR, Pereira AC, Martinez E, Krieger JE. Metabolic syndrome and coronary artery disease: is there a gender specific effect? *Int J Cardiol* 2006; 107:317–321.
63. Freire RD, Cardoso MA, Gimeno SG, Ferreira SR. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Dietary fat is associated with metabolic syndrome in Japanese Brazilians. *Diabetes Care* 2005; 28:1779–1785.
64. Pousada JM, Britto MM, Cruz T, Lima Mde L, Lessa I, Lemaire DC, Carvalho RH, Martinez-Larrad MT, Torres EC, Serrano-Rios M. The metabolic syndrome in Spanish migrants to Brazil: unexpected results. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72:75–80.
65. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007; 116:480.
66. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1273.
67. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, et al. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation* 2005; 112:505.
68. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27:775.
69. Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:732.
70. Meigs JB, Panhuysen CI, Myers RH, et al. A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA(1c) in a community-based sample of Caucasian pedigrees: The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2002; 51:833.
71. Panhuysen CI, Cupples LA, Wilson PW, et al. A genome scan for loci linked to quantitative insulin traits in persons without diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetologia* 2003; 46:579.
72. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163:427.
73. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
74. B. Singh, S. Arora, B. Goswami, V. Mallika. Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management. *Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2009; 3, 4, 240-254.
75. Hu, Frank B.; Stampfer, Meir J. MD; Haffner, Steven M. MD ; Solomon, Caren G. MD ; Willett, Walter C. MD; Manson, JoAnn E. MD .Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(7):1129-1134.
76. Haffner, Steven M. MD; Mykkanen, Leena MD; Festa, Andreas MD; Burke, James P. PhD; Stern, Michael P. MD .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(9):975-980, March 7, 2000.
77. Alexander, Charles M; Landsman, Pamela B; Teutsch, Steven M ; Haffner, Steven M. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes* 52(5):1210-1214, May 2003.
78. Pyorala, Marja; Miettinen, Heikki; Laakso, Markku; Pyorala, Kalevi. Hyperinsulinemia Predicts Coronary Heart Disease Risk in Healthy Middle-aged Men: The 22-Year Follow-up Results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998; 98(5):398-404.
79. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1978.

80. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006. www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf (Accessed on September 30, 2011).
81. 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* 2003; 107:391-82.
82. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-83.
83. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363.
84. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51:1131.
85. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327.
86. Hu FB, Meigs JB, Li TY, et al. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004; 53:693.
87. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110:380.
88. Ridker, Paul M; Buring, Julie E.; Cook, Nancy R; Rifai, Nader 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(3):391-397, January 28, 2003.
89. Festa, Andreas; D'Agostino, Ralph Jr; Howard, George; Mykkanen, Leena.; Tracy, Russell P.; Haffner, Steven M. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102(1):42-47, July 4, 2000.
90. Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, et al. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2006; 29:1363.
91. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *Lancet* 2005; 366:1954.
92. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805.
93. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1513.
94. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:722.
95. Hanley AJ, Williams K, Festa A, et al. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005; 54:3140.
96. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167.
97. Zhang L, Zuo L, Wang F, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:822.
98. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2134.
99. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:517.
100. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1151.
101. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:670.
102. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120:442.
103. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57:109.
104. G. De Backer, E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsen, C. Brotons, R. Cifkova, J. Dallongeville, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice, *Eur. Heart J.* 24 (2003) 1601 -1610.
105. J. Tuomilehto, J. Lindstrom, J.G. Eriksson, T.T. Valle, H. Hamalainen, P. Ilanne-Parikka, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group, Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with

- impaired glucose tolerance, *N. Engl. J. Med.* 344 (2001) 1343–1350.
106. P. Ilanne-Parikka, J.G. Eriksson, J. Lindstrom, H. Hamalainen, S. Keinanen-Kiukaanniemi, M. Laakso, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group, Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the diabetes prevention study cohort, *Diabetes Care* 27 (2004) 2135 - 2140.
 107. W.C. Knowler, E. Barrett-Connor, S.E. Fowler, R.F. Hamman, J.M. Lachin, E.A. Walker, et al. Diabetes Prevention Program Research Group, Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin, *N. Engl. J. Med* 346 (2002) 393.
 108. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
 109. 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. *Circulation* 2005; 112:2735.
 110. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109:551.
 111. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab* 2008; 93:3671.
 112. National Heart, Lung, and Blood Institute. The DASH eating plan [Internet]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash/>
 113. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292:1440.
 114. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, et al. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *DiabetesCare* 2007; 30:2957.
 115. Salas-Salvado J, Fernández-Ballart J, Ros E, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *ArchInternMed* 2008; 168:2449.
 116. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *JAmCollCardiol* 2011; 57:1299.
 117. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, et al. Relationship of physical activity vs. body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA* 2004;292:1188–94.
 118. Després JP, Pouliot MC, Moorjani S, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am J Physiol* 1991; 261:E159.
 119. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107:3109.
 120. Biijlani RL, Vempati RP, Yadav RK, Ray RB, Gupta V, Mehtal SR, et al. A brief but comprehensive lifestyle education program based on yoga reduces risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. *J Altern Complement Med* 2005; 11: 267–74.
 121. Pritchett, AM, Forest JP, Mann DL. Treatment of the metabolic syndrome: The impact of lifestyle modification. *CurrArtheroscler Rep* 2005; 7:95–102.
 122. Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2549.
 123. National Heart, Lung, and Blood Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Washington (DC): National Institutes of Health, 1998.
 124. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S, Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142(8):611.
 125. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072–2077.
 126. Wolford JK, Yeatts KA, Dhanjal SK, et al. Sequence variation in PPARG may underlie differential response to troglitazone. *Diabetes* 2005; 54:3319-25.
 127. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of Pioglitazone on pancreatic cell function and diabetes risk in Hispanic women with

- prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006;55:517-22.
128. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
 129. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286:1882-5. , February/March 2006.
 130. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
 131. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004-10.
 132. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022-31.
 133. The WOSCOPS Study Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: implications for clinical practice. The WOSCOPS Study Group. *EurHeartJ* 1996; 17:163-4.
 134. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter-randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
 135. NCEP Expert Panel on the Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). 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) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
 136. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.
 137. Elissa Lane Miller, CNM, PhD, Angela Mitchell, FNP, ND. Metabolic Syndrome: Screening, Diagnosis, and Management. *J. Midwifery & Women's Health* 2006; 51(3) 141-151.
 138. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001; 104:3046.
 139. Pyörälä K, Ballantyne CM, Gumbiner B, et al. 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). *DiabetesCare* 2004; 27:1735.
 140. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter-randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
 141. Hansson, Lennart; Morlin, Claes; Hedner, Thomas. CAPPP trial. *Lancet* 353(9166):1795-1796, May 22, 1999.
 142. Festa A, Anthony J.G.H, Russell P.T, D'Agostino R.J, Steven M.H. Inflammation in the Prediabetic State Is Related to Increased Insulin Resistance Rather Than Decreased Insulin Secretion. *Circulation* 2003;108(15):1822-1830.
 143. P Sleight, J Bosch, J Pogue, S Yusuf (for the HOPE Investigators) Morbidity and mortality reduction with ramipril: the latest results of the HOPE trial. *American Journal of Hypertension*, 13, 4, Supplement 1, 2000, S330.
 144. Barry R. Davis, Jeffrey A. Cutler, David J. Gordon, Curt D. Furberg, Jackson T. Wright Jr., William C. Cushman, Richard H. Grimm, John LaRosa, Paul K. Whelton, H. Mitchell Perry, Michael H. Alderman, Charles E. Ford, Suzanne Oparil, Charles Francis, Michael Proschan, Sara Pressel, Henry R. Black, C. Morton Hawkins, For the ALLHAT Research Group Rationale and Design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertension* 1996, 342-360.
 145. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iiamathi E, Kostis JB, Leenen FHH, Louis GT, Margolis KL, Mathis DE, Molloo J, Nwachuku C, Panebianco D, Parish DC, Pressel S, Simmons DL, Thadani U, for the ACRG Clinical Outcomes in Antihypertensive Treatment of Type 2 Diabetes, Impaired Fasting Glucose Concentration, and Normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *Arch Intern Med* 2005; 165:1401-1409.
 146. Gerstein HC, Yusuf S, Holman R, Bosch J, Pogue J. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1519-1527.

147. Effects of Ramipril and Rosiglitazone on Cardiovascular and Renal Outcomes in People With Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose: Results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. The DREAM Trial Investigators *Diabetes Care* 2008; 31(5):1007-1014.
148. Besterman W, Houston M, Basile J, Egan B, Ferrario C, Lackland D, et al. Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome in the southeastern United States. Part II. Treatment recommendations for management of the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 329:292–305.
149. Sundström J, Vallhagen E, Risérus U, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care* 2006; 29:1673.
150. Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 170:478.
151. 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. *Circulation* 2005; 112:2735.