

SINDROME METABOLICA: VA GUARDATA COME SOMMATORIA DI FATTORI DI RISCHIO O COME CONDIZIONE DI ALTO SINERGISMO TRA SINGOLI FATTORI?

G. F. Mureddu

**Dipartimento per le Malattie dell'Apparato Cardiovascolare
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma.**

Introduzione e definizioni

La sindrome metabolica (SMet) rappresenta un'entità clinica che raggruppa un insieme di fattori di rischio (cluster) per malattie cardiovascolari ¹⁻⁵.

Le definizioni che si sono succedute nel corso degli anni spiegano l'importanza del cluster proprio attraverso i numerosi ma non soddisfacenti tentativi di ricondurre ad uno solo dei componenti un ruolo dominante. L'importanza della definizione, infine, non è secondaria, in quanto ne condiziona l'approccio clinico. Infatti le definizioni dell'OMS ⁶ e dell'European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR) ⁷, individuando nell'insulino-resistenza la causa pressoché esclusiva della sindrome, la rendevano di fatto poco accessibile alla diagnostica comune; ed è probabilmente soltanto grazie alla definizione semplificata del National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III), che la SMet è stata riconosciuta come un problema di salute pubblica rilevante per la larga diffusione nella popolazione generale. Secondo la revisione che il National Heart, Lung and Blood Institute ha redatto in collaborazione con l'American Heart Association e l'American Diabetes Association ⁸, i componenti maggiori della SMet sono sei: l'obesità addominale, la dislipidemia aterogena, l'aumento della pressione arteriosa, l'insulino resistenza e/o l'intolleranza glucidica (IGT), uno stato pro-infiammatorio ed uno stato pro-trombotico ⁹.

Nella pratica clinica i segni di riconoscimento della sindrome sono rappresentati, oltre che dall'obesità addominale e dall'aumento della pressione arteriosa e del glucosio plasmatico, dagli elevati livelli di trigliceridi sierici e dalla riduzione del colesterolo HDL. Nessun fattore di rischio è essenziale per la diagnosi, ma si stabiliscono dei cut-offs precisi in particolare per la circonferenza vita, enfatizzando l'importanza dell'obesità addominale e quindi dell'insulino-resistenza.

Proprio il riconoscimento dell'insulino-resistenza rimane uno dei punti controversi nella definizione della sindrome. Diversamente dai criteri dell'ATP-III che ne escludono la necessità, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ed altre associazioni scientifiche la considerano invece necessaria per porre diagnosi di SMet. Sia l'OMS che l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) raccomandano a tale scopo la somministrazione di un carico orale di glucosio (OGTT) in pazienti senza iperglicemia a digiuno (IFG): l'intolleranza glucidica (IGT) riconosciuta mediante OGTT viene dunque considerata come un fattore di rischio metabolico in grado di definire con maggiore precisione la sindrome ¹⁰. Infine, l'International Diabetes Federation (IDF) ha proposto l'obesità addominale come criterio vincolante e a tale scopo ha definito cut-offs distinti di circonferenza della vita per etnia e per sesso ¹¹. Al momento attuale i criteri di riferimento più usati per la diagnosi di SMet sono quelli dell'ATP III e IDF. Nell'ATP III si dà enfasi alla "aggregazione" di più fattori di rischio mentre l'IDF pone l'obesità addominale come prerequisito e come aspetto clinico più caratteristico dell'insulino-resistenza.

Indipendentemente dalla definizione adottata, in termini generali la SMet può essere suddivisa in due grandi categorie eziologiche ¹²: a) l'obesità ed i disordini del tessuto adiposo; b) l'insulino-resistenza; a questi si aggiungono fattori indipendenti che mediano specifici aspetti della sindrome.

Questo concetto è rafforzato dalle recenti linee guida europee sul diabete e le malattie cardiovascolari le quali ribadiscono che, sebbene la patogenesi della SMet e quella di ogni suo singolo elemento sia complessa e non completamente chiarita, è riconosciuto che i due principali fattori causali sono l'obesità centrale e l'insulino-resistenza ¹³, ma è il riconoscimento della prima di fatto a semplificare l'approccio clinico alla SMet.

Sindrome metabolica e rischio cardiovascolare: cenni di epidemiologia e patogenesi

Numerosi studi condotti sia nel Nord America che in Europa, hanno dimostrato che individui con SMet presentano un rischio di eventi cardiovascolari pressoché doppio rispetto a coloro che non presentano la sindrome ^{2,3,14,15}. In particolare è stato sottolineato il ruolo dell'adiposità addominale come marker d'insulino-resistenza e predittore indipendente di futuri eventi cardiovascolari. L'aumento della circonferenza della vita, infatti, è risultato associato con altri fattori di rischio ed è stato osservato che l'obesità centrale, stimata con questa semplice misura, gioca un ruolo determinante nello sviluppo di diversi disordini metabolici tra cui la dislipidemia ¹⁶, l'insulino-resistenza ⁷, il diabete tipo 2 ¹⁸ e la sindrome metabolica stessa ¹⁹, tutte condizioni che predispongono allo sviluppo di eventi cardiovascolari ²⁰⁻²³. Nel Paris Prospective study infine, è stato dimostrato come l'obesità addominale sia un predittore anche di morte cardiaca improvvisa. Il rischio di morte improvvisa infatti, aumentava parallelamente all'incremento dell'obesità addominale. Al contrario, la relazione tra BMI e rischio di morte improvvisa non era significativo se non per livelli molto elevati di peso corporeo (5° quintile della distribuzione) ²⁴. Dunque l'aumento della circonferenza della vita è un potente marker clinico di obesità viscerale o centrale, ma questa a sua volta è strettamente correlata ad altre condizioni patogenetiche che sottendono la sindrome.

La composizione corporea e la distribuzione del tessuto adiposo sono di primaria importanza nella comprensione dei meccanismi patogenetici della SMet. Il termine “adiposopathy”²⁵, indica l’alterazione della funzione del tessuto adiposo, promossa dall’accumulo di grasso e dalla sedentarietà, che in soggetti predisposti può rappresentare il trigger delle alterazioni che conducono alla SMet e all’aterosclerosi. Sia il grasso viscerale che quello intramuscolare sembrano essere più importanti di quello sottocutaneo nel quadro clinico dell’obesità viscerale. Il tessuto adiposo è infatti attualmente considerato un vero e proprio organo endocrino in grado di secernere numerose molecole potenzialmente patogene come acidi grassi non esterificati (FFA), citochine (TNF- α), adiponectina, leptina e PAI-1. L’eccesso di FFA e citochine determinerebbero insulino-resistenza²⁶. Tra le adipochine, il TNF- α , la IL-6, la leptina e l’adiponectina sembrano essere in grado di influenzare l’insulino-resistenza e il metabolismo glucidico²⁷. In particolare l’adiponectina sembra rivestire un ruolo fondamentale nella patogenesi della lesione aterosclerotica che si esplicherebbe attraverso l’inibizione della proliferazione dei monociti e delle cellule muscolari lisce, antagonizzando l’azione del TNF- α a livello vascolare²⁷. In conclusione, si può dire che le adipochine possono essere coinvolte sia nella patogenesi della insulino-resistenza e SMet che della disfunzione endoteliale e dell’aterosclerosi. Il ruolo dell’accumulo di grasso in sede intramuscolare (o in altri distretti non adipocitari) come potenziale mediatore dell’insorgenza di insulino-resistenza nell’organismo in toto è considerato un aspetto patogenetico rilevante²⁸. Inoltre, altri fattori possono modificare l’espressività della SMet: ad esempio l’inattività fisica, promuovendo lo sviluppo d’obesità e modificando l’insulino-sensibilità del muscolo e l’età, spesso associata a difetti nei processi di beta-ossidazione degli FFA a livello muscolare, possono entrambe determinare resistenza all’insulina.

Numerosi dati inoltre suggeriscono che la SMet sia accompagnata da un incremento dell’attività del sistema nervoso simpatico (SNS). Sebbene alcuni componenti della sindrome come l’obesità e l’ipertensione arteriosa siano associati di per sé ad aumento del tono simpatico, i meccanismi responsabili dell’iperattività simpatica nella SMet non sono stati ancora completamente chiariti: la spiccata attività simpatico-stimolante dell’iperinsulinemia rappresenterebbe una possibile spiegazione, ma secondo altre ipotesi l’attivazione del SNS precederebbe e non seguirebbe lo sviluppo d’insulino-resistenza. Quale che sia il meccanismo, l’attivazione simpatica presente nella SMet contribuisce verosimilmente a danneggiare l’apparato cardiovascolare determinando incremento dei valori pressori, vasocostrizione, sviluppo d’ipertrofia miocardica e svolgendo un’attività pro-aritmica che può favorire la morte improvvisa.

In definitiva, i markers clinici della SMet sono spesso espressione di profonde e complesse interrelazioni patogenetiche tra diversi componenti della sindrome, per cui è spesso difficile riconoscerne i singoli effetti.

Valore predittivo della sindrome metabolica rispetto ai singoli fattori di rischio cardiovascolari: effetto additivo o sinergico?

Nonostante l’evidenza dell’incremento di rischio CV legato alla SMet, vi è ancora incertezza se l’identificazione della sindrome migliori la predizione degli eventi cardiovascolari rispetto al riconoscimento dei singoli fattori di ri-

schio ^{12,2930,31} o se il livello di rischio da essa conferito sia paragonabile o meno rispetto a quello derivante dalla somma dei singoli fattori di rischio.

In uno studio che esaminava 6255 soggetti tra 30 e 74 anni selezionati tra i partecipanti del secondo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II), seguiti con un follow-up medio di 13 ± 4 anni, l'impatto della SMet sugli eventi coronarici e cardiovascolari e sulla mortalità totale è stato confrontato a quello di soggetti ad alto rischio con diabete o pregresso evento cardiovascolare noto ¹⁴. Dopo correzione statistica per età, fumo, attività fisica e livelli di colesterolo totale, la SMet era associata con un rischio doppio di sviluppare una malattia coronarica fatale (HR= 2.02 ; IC 95%: 1.42-2.89) e un simile incremento di rischio si riscontrava anche per la mortalità cardiovascolare. I soggetti con SMet ma senza diabete mostravano un rischio per mortalità coronarica minore seppure evidente (HR=1.65; IC 95%: 1.10-2.47), mentre un rischio progressivamente crescente si evidenziava in quelli con diabete clinicamente manifesto (HR=2.87; IC 95%: 1.84-4.47), in coloro con pregressa cardiopatia, anche in assenza di diabete (HR=3.89; IC 95%: 2.79- 5.43) e in quelli con associazione tra diabete e malattia cardiovascolare (HR= 6.45; IC 95%: 4.24-9.79). Il rischio assoluto di malattia coronarica fatale saliva da 4.3/1000 persone/anno nella SMet a 6.3/1000 persone/anno nei diabetici e a 10.9/1000 persone/anno nei soggetti con pregresso evento cardiovascolare o per tutte le cause, mentre il rischio assoluto di malattia CV fatale era rispettivamente del 7.8/1000 persone/anno (SMet), 11.5/1000 persone/anno (diabete) e 16.7/1000 persone/anno (pregressa MCV). Quindi, al di là della dimostrazione dell'associazione con un aumentato rischio cardiovascolare, la SMet sembra comportare un rischio minore rispetto a soggetti con diabete o pregresso evento cardiovascolare; tuttavia, rispetto al diabete, considerato per definizione come un equivalente di evento cardiovascolare, la SMet conserva un incremento di rischio consistente, con uno spettro ampio, parzialmente sovrapponibile a quello degli stessi diabetici e pertanto spesso indistinguibile da questi. In un altro studio ³², circa il 40% dei soggetti con SMet mostrava un rischio cardiovascolare assoluto di grado intermedio (tra il 10% ed il 20% a 10 anni) e in circa il 20% degli individui di sesso maschile anche più elevato.

Nello Strong Heart Study veniva studiata l'associazione ipertensione arteriosa (IA)-diabete (DM) in 1,025 Indiani Americani che, per l'elevata prevalenza di obesità, rappresentano di fatto un cluster del tutto simile a quello della SMet ³³. Dopo correzione per età, sesso, BMI e frequenza cardiaca, sia il diabete che l'ipertensione arteriosa erano associate con un'alterata geometria VS ed una maggiore correlazione si osservava tra soggetti con associazione ipertensione-diabete e livelli crescenti di massa VS ($p < 0.001$). La prevalenza di ipertrofia VS aumentava progressivamente dal gruppo di controllo (senza DM o IA, 12%) al gruppo solo con DM (19%), solo IA (29%) ed associazione DM-IA (38%), come pure aumentava la prevalenza di disfunzione contrattile miocardica asintomatica (dal 7% al 10%, 11% e 18%, rispettivamente) ($p < 0.001$). Il rapporto pulse pressure/stroke index, una misura indiretta di stiffness arteriosa, era anche più elevato nei soggetti con associazione DM-IA rispetto a quelli solo ipertesi o diabetici.

In un'altra analisi, sempre dallo Strong Heart study, la combinazione di DM ed IA mostrava anche una maggiore alterazione della funzione diastolica rispetto alle singole condizioni e in particolare nei soggetti diabetici le anoma-

lie della diastole erano inversamente correlate al controllo glicemico ³⁴. Nel loro insieme queste evidenze supportano l'ipotesi che, la combinazione tra DM ed IA, risulti in un potenziamento dei singoli effetti negativi in termini di rimodellamento e disfunzione VS, pur senza raggiungere un matematico effetto additivo.

Nella survey del NHANES III ³⁵, in individui di età maggiore di 50 anni, i soggetti con diabete senza SMet non mostravano una maggiore prevalenza di cardiopatia ischemica rispetto a quelli senza né SMet né DM (7.5% vs 8.7%). La prevalenza di cardiopatia ischemica era invece elevata (13.9%) nei soggetti che presentavano la SMet anche in assenza di diabete e in quelli con entrambe le condizioni, SMet e diabete (19.2%) rispetto ai controlli senza FR (tutte le $p < 0.001$).

All'analisi univariata, la sindrome metabolica emergeva come un significativo predittore di prevalente cardiopatia ischemica (OR=2.07; IC 95%: 1.66–2.59), tuttavia, quando più fattori di rischio venivano considerati nell'analisi multivariata soltanto, la pressione arteriosa, il colesterolo HDL ed il diabete, risultavano essere predittori indipendenti di prevalente cardiopatia ischemica, mentre l'effetto della SMet scompariva. L'eccesso di prevalenza di cardiopatia ischemica attribuibile alla sindrome metabolica era del 37.4% nel gruppo con SMet senza diabete e del 50.3% nel gruppo con diabete e SMet. L'intero eccesso di prevalenza di malattia coronarica tra i pazienti con diabete era compreso nel gruppo con diabete associato alla sindrome metabolica.

Ma le informazioni più interessanti riguardo all'interazione cumulativa di più fattori di rischio per infarto, dopo quello di Framingham, provengono probabilmente dallo studio INTERHEART ²⁴. In questo studio l'associazione tra abitudine al fumo, ipertensione arteriosa e diabete aumentavano in maniera considerevole il rischio per IMA (Odds Ratio=13.01; IC 99%:10.69–15.83) rispetto a coloro che non erano esposti e spiegavano insieme il 53% del rischio attribuibile di popolazione (PAR) per IMA. L'aggiunta dell'obesità addominale (i due terzi superiori vs. il terzo inferiore) incrementava ulteriormente il PAR a 80.2% (IC 99%: 77.5–82.7). Se s'incorporavano tutti i nove FR indipendenti (fumo, storia di diabete o ipertensione, obesità addominale, fattori psicosociali, consumo saltuario di frutta e verdura, assenza di consumo di alcol, mancanza di esercizio fisico regolare ed iperlipidemia) si raggiungeva un Odds Ratio di 129.20 (IC 99%:L 90.24–184.99) che spiegava pressoché completamente il rischio d'infarto miocardico nella popolazione osservata. In questo studio sembrerebbe dunque che il rischio raddoppia per ogni nuovo fattore di rischio aggiuntivo a partire dai primi tre (fumo, ipertensione, diabete); tuttavia i 5 FR principali (fumo, iperlipidemia, ipertensione, diabete e obesità, o meglio adiposità addominale), presenti nella maggior parte degli individui, spiegavano oltre l'80% del rischio di popolazione.

Un problema non secondario, allorché si voglia tentare di scomporre gli effetti cumulativi o sinergici che i diversi predittori esercitano sul rischio cardiovascolare, è legato alla progressione dell'aterosclerosi che essi determinano. In altri termini, il rischio cardiovascolare è correlato non solo al numero di fattori di rischio cui si è esposti, ma anche alla durata ed agli effetti strutturali e funzionali che tale esposizione determina, ovvero allo sviluppo di aterosclerosi subclinica in diversi distretti cardiovascolari.

L'associazione tra SMet e markers di aterosclerosi e/o danno d'organo sub-

clinico è stata frequentemente osservata. La SMet è risultata essere infatti associata con l'incremento del calcio coronarico ¹⁴, l'aumento dello spessore medio-intimale carotideo ³⁶, la presenza di microalbuminuria e l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS). In particolare la prevalenza di IVS o di rimodellamento ventricolare sinistro determinati mediante ecocardiografia è risultata maggiore in individui con SMet rispetto a controlli anche indipendentemente dalla presenza d'ipertensione arteriosa ³⁷, ipotizzando che la malattia pre-clinica o danno d'organo genericamente attribuita alla progressione dell'ipertensione arteriosa sia più verosimilmente una via intermedia comune a molti se non a tutti i fattori di rischio cardiovascolare, che comprende, con espressione variabile, i processi di disfunzione endoteliale, di aterogenesi e di atero-trombosi.

L'evidenza emergente che la SMet sia associata con la malattia cardiovascolare cosiddetta "pre-clinica" ^{34,35,38,39,40}, rafforza l'ipotesi, tuttora controversa, che essa possa avere un valore predittivo superiore rispetto ai singoli fattori che la compongono ⁴¹. A supportare questa ipotesi altre evidenze suggeriscono che la SMet influenzi la prognosi in pazienti con ipertensione arteriosa ^{42,43} ed anche in presenza di malattia cardiovascolare manifesta ^{12,44}.

Recentemente, de Simone e coll ⁴¹ hanno analizzato il valore predittivo del cluster SMet in una coorte di ipertesi dello studio LIFE, ad elevato rischio cardiovascolare per la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra all'elettrocardiogramma. Gli end-points erano la morte per cause cardiovascolari e l'end-point composito di morte cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. Dopo correzione al basale per le potenziali covariate, il rischio di sviluppare gli end-points in individui con SMet =1.47 (IC 95%: 1.27-1.71) per l'end point composito e 1.73 (IC 95%: 1.38-2.17) rispetto ai controlli senza SMet (entrambe le $p < 0.0001$), era ridotto in maniera solo marginale dopo ulteriore correzione per diabete, obesità, bassi livelli di HDL-colesterolo, colesterolo non-HDL, polso pressorio e livelli di pressione sistolica e frequenza cardiaca in corso di terapia. La SMet quindi sembra essere associata, in questo studio, a un incremento di eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi con ipertrofia VS all'ECG, indipendentemente dai singoli fattori di rischio cardiovascolare.

Conclusioni

Per l'elevata prevalenza, la sindrome metabolica ha un impatto rivelante sulla popolazione generale dei paesi industrializzati, superiore a quello derivante dall'esposizione a singoli fattori di rischio anche estremamente diffusi come l'ipertensione arteriosa ed il diabete. Pur non rappresentando in termini strettamente matematici la somma dei singoli fattori di rischio che la compongono, la SMet è il risultato dell'interazione tra questi, ma soprattutto è l'espressione dell'effetto sinergico che condizioni di rischio anche solo potenziali (condizioni di pre-diabete, valori di pressione normale-alta) spesso inapparenti (danno d'organo subclinico) o sottostimate (adiposità addominale) esercitano sul livello di rischio cardiovascolare totale.

Nella pratica clinica la diagnosi dei fattori di rischio che costituiscono i criteri diagnostici della SMet permette di riconoscere individui a rischio elevato di malattia cardiovascolare e diabete tipo 2, altrimenti non identificabili con gli strumenti tradizionali, e quindi di pianificare un intervento di prevenzione e cura più efficace ¹⁴.

BIBLIOGRAFIA

- 1) 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; 106:3143-3421
- 2) *Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24, 683
- 3) *Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men *JAMA* 2002; 288:2709-16
- 4) *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
- 5) *Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al.* Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41, 715
- 6) *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
- 7) *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
- 8) *Grundy SM, Brewer HB, 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;109:433-438.
- 9) *Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S and Anand S.* Global burden of cardiovascular diseases: part i: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104:2746-53
- 10) *Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, et al.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9,237
- 11) *Alberti KG, Zimmet P, Shaw J.* The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-62
- 12) *Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI et al.* Clinical management of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109:551-556
- 13) The Task Force on Diabetes and Cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines for Diabetes, pre diabetes and cardiovascular diseases: full text. *Eur Heart J* 2007;1-72
- 14) *Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR.* Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in united states adults. *Circulation* 2004; 110:1245-50
- 15) *Hu G, Qiao Q, Tuomiletho J et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Int Med* 2004; 164:1066-76
- 16) *Després JP et al.* Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10:497-511
- 17) *Pouliot MC et al.* Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41:826-34
- 18) *Kissebah AH et al.* Health risks of obesity. *Med Clin North Am* 1989; 73:111-38
- 19) *Turkoglu C et al.* Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome: evidence supporting obesity as the central feature. *Obes Surg* 2003; 13:699-705

- 20) NHANES 1999–2000. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes>
- 21) *Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JAE.* Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280:1843-48
- 22) *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52
- 23) *Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, Bosch J, Pogue J, Yusuf S.* Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 149:54-60
- 24) *Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X.* Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: The Paris Prospective Study. *Circulation* 2004; 110:2781-85
- 25) *Bays H, Abate N, Chandalia M.* Adiposopathy: sick fat causes high blood sugar, high blood pressure and dyslipidemia. *Future Cardiology* 2005; 1(1): 39-59
- 26) *Berg AH, Scherer PE.* Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005 May 13; 96(9):939-49
- 27) *Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA.* Adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144:2195-2200
- 28) *McGarry JD.* What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 1992; 258:766-770
- 29) *Gotto Jr AM, Blackburn GL, Dailey III GE, Garber AJ, Grundy SM, Sobel BE et al.* The metabolic syndrome: a call to action. *Corn Artery Dis* 2006; 17:77-80
- 30) *Reilly MP, Rader DJ.* The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003; 108:1546-51
- 31) *Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes.* 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
- 32) *Wong ND, Pio JR, Franklin SS, et al.* Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91:1421–26
- 33) *Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, Palmieri V, Liu JE, Paranicas M, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, for the Strong Heart Study Investigators.* Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function in American Indians (The Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2001; 87:1260-65
- 34) *Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB.* The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the strong heart study *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1943-49
- 35) *Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM and Haffner SM.* NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease Among NHANES III participants age 50 Years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-14
- 36) *Tzou WS Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, Berenson GS, Stein JH.* Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: The Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:457-463
- 37) *Cuspidi C, Meani S, Fusi V et al.* Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertension. *J Hypertens* 2004; 22:1991-98
- 38) *Chinali M, Devereux RB, Howard BV, Roman MJ, Bella JN, Liu JE et al.* Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 93:40-44
- 39) *Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G et al.* Me-

- tabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45:1078-82
- 40) *Iannuzzi A, De Michele M, Bond MG, Sacchetti L, Fortunato G, Salvatore F et al.* Carotid artery remodeling in middle-aged women with the metabolic syndrome (from the 'Progetto ATENA' study). *Am J Cardiol* 2005; 96: 1162-65
 - 41) *de Simone G, Olsen MH, Wachtell K, Hille DA, Dahlof B, Ibsen H Kjeldsen SE, Lyle PA, Devereux RB.* Clusters of metabolic risk factors predict cardiovascular events in hypertension with target-organ damage: the LIFE study. *Journal of Human Hypertension* (2007) 21, 625-632
 - 42) *Onat A, Hergenc G, Sari I, Turkmen S, Can G, Sansoy V.* Dyslipidemic hypertension: distinctive features and cardiovascular risk in a prospective population-based study. *Am J Hypertens* 2005; 18(3): 409-416
 - 43) *Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C et al.* Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1817-22
 - 44) *Levantese G, Macchia A, Marfisi R, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL et al.* Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:277-283