

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”

TEZA DE DOCTORAT

SINDROMUL METABOLIC ȘI STROKE (AVC)

-rezumat-

Coordonator științific:

Acad. Prof. Dr. CONSTANTIN POPA

Doctorand:

Dr. BOTEZAT MIHAI

BUCUREȘTI

2011

INTRODUCERE

În ultimii ani am asistat la o creștere exponențială a interesului pentru ceea ce astăzi este denumit *Sindromul Metabolic*- o constelație de factori de risc strâns înrudiți pentru boala cardiovasculară în general și cerebrovasculară în particular.

Prima publicație, în care medicul suedez Kylin a corelat diabetul, hipertensiunea și guta a apărut în anii 1920, urmată de studiile de pionierat ale lui Vague în anii 1940, studii ce au atras atenția asupra relației dintre distribuția centrală a grăsimii și câțiva dintre factorii de risc cardiovasculari.

Era modernă a început cu teza “The Role of Insulin Resistance in Human Disease” a lui Reaven în 1988, care a demonstrat, în cadrul American Diabetes Association, o asociere puternică între rezistența la insulină, hipertensiune, intoleranță la glucoză, HDL-colesterol scăzut și creșterea VLDL-trigliceridelor. El a numit această asociere *Sindromul X*. Reaven nu a inclus obezitatea, totală sau centrală, în descrierea inițială.

În România, conform ultimelor estimări, prevalența sindromului metabolic este de circa 44%, 43% în rândul bărbaților și 45 % la femei.

Sindromul metabolic este asociat cu creșterea riscului unei patologii variate, care include diabetul, boala arterială periferică, ficatul gras și steatoza non-alcoolică, sindromul ovarului polichistic, litiaza biliară, astmul, boala degenerativă articulară, depresia și boala Alzheimer, sindromul de apnee în somn și unele forme de cancer (prostată, sân, endometru, colorectal).

Asocierea dintre sindromul metabolic și stroke este mai mică decât în cazul bolii coronariene cardiace. În ghidurile pentru prevenția primară în stroke, realizate de American Heart Association și American Stroke Association, sindromul metabolic este încadrat ca un factor de risc mai puțin documentat. Dar, dată fiind prevalența ridicată a sindromului metabolic, evaluarea asocierii sale cu stroke este cu siguranță relevantă, din două motive: în primul rând, pentru a avea o mai bună înțelegere etiologică a cauzelor stroke; în al doilea rând, pentru identificarea indivizilor cu risc crescut pentru stroke.

DEFINIREA SINDROMULUI METABOLIC

Asocierea dintre rezistența la insulină, disglicemie, dislipidemie și hipertensiune arterială, a fost inițial definită *Sindromul X* de către Reaven în 1988 [2]. Definiții ale sindromului metabolic care să includă și o măsurare a obezității centrale au fost dezvoltate între 1999 și 2005 de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS Consultation, 1999), European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR, Balkau și Charles, 1999), National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment Panel (ATP-III) în 2001, revizuită în 2004 și International Diabetes Federation în 2005.

Criteriile ATP-III au recunoscut de asemenea și asocierea dintre factorii ce compun sindromul metabolic și statusul pro-inflamator și pro-trombotic reflectate de nivelurile crescute ale proteinei C reactive și, respectiv, ale inhibitorului plasmatic al activării plasminogenului, dar aceștia din urmă nu sunt necesari pentru definirea sindromului metabolic.

	WHO, 1999 Alterarea toleranței la glucoză sau diabet și/sau rezistență la insulină și doi din ceilalți factori.	EGIR, 1999 Prezența hiperinsuline-miei à jeun (quartila superioară) și doi din ceilalți factori.	NCEP- ATP III, 2001 Trei sau mai mulți din factorii următori (cu excepția trigliceride și HDL- colesterol)	NCEP- ATP III, revizuită, 2004	IDF, 2005 Circumferința taliei ≥ 94 cm (b) respectiv 80 cm (f) și minim doi din ceilalți factori:
<i>Obezitate centrală</i>	$WHR \geq 0.9$ (b), ≥ 0.85 (f) și/sau $BMI > 30$ kg/m ²	talie ≥ 94 cm (b) și ≥ 80 cm (f)	talie ≥ 102 cm (b) și ≥ 88 cm (f)	talie ≥ 102 cm (b) și ≥ 88 cm (f)	
<i>Tensiune arterială (mmHg)</i>	$\geq 140/90$	$\geq 140/90$ sau tratament antihipertensiv	$\geq 130/85$ sau tratament antihipertensiv	$\geq 130/85$ sau tratament antihipertensiv	$\geq 130/85$ sau tratament antihipertensiv
<i>Dislipidemie (mg/dl)</i>	$TGL \geq 150$, $HDL-C < 35$ (b), < 39 (f)	$TGL > 150$ sau $HDL-C < 39$ sau tratament pentru dislipidemie	$TGL > 150$, $HDL-C < 40$ (b) și < 50 (f)	$TGL > 150$, $HDL-colesterol < 40$ (b) și < 50 (f)	$TGL > 150$, $HDL-colesterol < 40$ (b) și < 50 (f)
<i>Disglucemia (mg/dl)</i>	glucoza à jeun ≥ 110 și/sau glucoza postprandial ≥ 7.8 la diabetici	glucoza plasmatică à jeun > 110 la non-diabetici	glucoza plasmatică à jeun > 110	glucoza plasmatică à jeun > 100	glucoza plasmatică à jeun > 100
<i>Rezistența la insulină</i>	necesarul de glucoză în timpul clampării hiperinsulinemică/euglicemică în quartila inferioară a populației	prezența hiperinsulinemiei à jeun (în cadrul quartilei superioare din populația non-diabetică)	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică
<i>Alți factori</i>	Microalbuminuria $> 20\mu g/min$ sau albumină: creatinină $> 30mg/g$	Nu	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică

Tabel 1. Sindromul metabolic- definiții.

IMPORTANȚA RELAȚIEI DINTRE STROKE ȘI COMPONENTELE SINDROMULUI METABOLIC

Hipertensiunea arterială și riscul de stroke

Toate ghidurile de criterii clinice pentru sindromul metabolic includ creșterea presiunii arteriale ca un component al acestuia. Organizația Mondială a Sănătății a definit creșterea presiunii arteriale ca un component al sindromului metabolic ca fiind $> 140/90$ mmHg. NCEP ATP III și American Association of Clinical Endocrinologists au definit presiunea arterială ridicată asociată sindromului metabolic ca fiind $> 130/85$ mmHg. Mai mult, un pacient tratat de hipertensiune se consideră ca având un factor de risc metabolic.

Definiția ATP III a hipertensiunii arteriale diferă ușor de aceea a ghidului National Heart, Lung and Blood Institute, lansat sub denumirea de Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). JNC7 definește două categorii de hipertensiune și o adaugă pe a treia, recunoscând relația liniară între tensiunea arterială și riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică. Cea de a treia categorie este numită prehipertensiune, definită ca presiunea arterială sistolică de 120-139 mmHg sau o presiune arterială diastolică de 80-89 mmHg.

Hipertensiunea arterială este cel mai puternic și potențial modificabil factor de risc pentru stroke. Are prevalența ridicată atât în rândul bărbaților cât și al femeilor. Importanța sa este chiar mai ridicată în anumite grupuri etnice, cum ar fi afro-americanii.

Relația epidemiologică dintre hipertensiune și accidentul vascular cerebral ischemic poate fi sintetizată astfel:

1. Toate formele de hipertensiune (sistolică, diastolică sau sistolo-diastolică) cresc riscul de stroke.
2. Indivizii hipertensivi au o probabilitate de 3-4 ori mai mare de a dezvolta stroke decât nonhipertensivi.
3. Indivizii cu hipertensiune de graniță au o probabilitate de 1.5 ori mai mare de a dezvolta stroke decât nonhipertensivi.
4. Hipertensiunea este un factor de risc pentru stroke în toate regiunile geografice și printre toate grupurile etnice studiate.
5. Creșterea presiunii sistolice poate fi un predictor mai bun pentru riscul de stroke decât creșterea presiunii diastolice.
6. Majoritatea stroke se produc la cei cu hipertensiune moderată, prehipertensiune, sau chiar la cei normotensivi.
7. Există o relație continuă între riscul de stroke și presiunea sanguină, care poate fi demonstrată începând cu valori de 115/75 mmHg.
8. Datorită acestei relații continue între presiunea sanguină și stroke, se impune mutarea interesului asupra nivelului absolut al presiunii sanguine, mai degrabă decât un prag al riscului asociat cu un nivel specific al hipertensiunii arteriale (e.g. $\geq 140/90$ mmHg).
9. Trialurile clinice au arătat o reducere substanțială a riscului de stroke ca rezultat al scăderii presiunii arteriale. Unii agenți hipotensori (e.g. inhibitorii enzimei de conversie a

angiotensinei, blocații receptorilor angiotensinei) pot avea efecte benefice independente de scăderea tensiunii arteriale.

10. Pentru prevenția stroke, este importantă aducerea presiunii arteriale la valorile țintă. Pentru cei cu riscul de stroke foarte ridicat, sunt recomandate modificarea stilului de viață și tratament farmacologic, pentru cei cu risc scăzut, modificarea stilului de viață este prima opțiune terapeutică. Indivizii nonhipertensivi pot beneficia de scăderea presiunii sanguine pentru reducerea riscului de stroke.

11. Sunt necesare mai multe studii epidemiologice pentru clarificarea acestei relații.

Rezistența la insulină și riscul de stroke

Rezistența la insulină este un factor cheie și o marcă a sindromului metabolic.

Termenul de *rezistență la insulină* se definește ca o incapacitate a unei cantități cunoscute de insulină exogenă sau endogenă de a crește absorbția și utilizarea glucozei ce se manifestă prin:

- un nivel staționar al glucozei plasmaticice în exces
- un nivel plasmatic al insulinei în exces față de normal à jeun sau la două ore după încărcarea cu glucoză

Rezistența la insulină determină o constelație de perturbări metabolice care în cele din urmă vor produce sindromul metabolic.

Rezistența la insulină și confluența de factori de risc convenționali sau moderni ce compun sindromul metabolic au un impact negativ sinergic asupra prognosticului cardiovascular. Ghidul NCEP ATP III stabilește importanța sindromului metabolic ca un factor de risc cardiovascular major. Rezistența la insulină este elementul fiziopatologic comun al asocierii factorilor de risc lipidici și non-lipidici, convenționali și non-convenționali în cadrul sindromului metabolic. Aceeași factori de risc cardiovasculari prevalează nu doar la indivizi diabetici și pre-diabetici dar și la indivizii insulino-rezistenți fără intoleranță clinic la glucoză.

Prezența rezistenței la insulină constituie un factor de predicție al aterosclerozei, evenimentelor cardiovasculare și a mortalității independente de alți factori de risc, inclusive glicemia à jeun și nivelurile lipidelor. Totuși, nu este clar dacă rezistența la insulină stă la baza tuturor factorilor de risc cardiovasculari.

Un număr de 10.357 de subiecți din studiul NHANES III au fost evaluați pentru un istoric de infarct miocardic, stroke, precum și asocierea infarct miocardic/stroke. După aplicarea criteriilor NCEP ATP III, în analize multivariate, sindromul metabolic s-a corelat semnificativ cu infarctul de miocard (OR 2.01), stroke (OR 2.16) și infarct miocardic/stroke (OR 2.05) atât la femei cât și la bărbați.

Obezitatea abdominală și riscul de stroke

Mai mult de 65 milioane de adulți în Statele Unite sunt supraponderali sau obezi și se apreciază că un miliard de indivizi sunt supraponderali la nivel mondial. Prevalența este în creștere și în rândul copiilor și adolescenților. În fiecare an, se estimează că 300.000 adulți americani mor dintr-o cauză legată de obezitate. Există o relație bine documentată între creșterea gradului de obezitate, factorii de risc cardiovasculari majori și o sănătate precară.

Concepția actuală despre țesutul adipos este aceea că acesta este un organ cu diferite tipuri de țesut care mediază funcții specifice cum ar fi conservarea rezervelor energetice, secreție hormonală, precum și un rol imunitar. În cadrul obezității are loc o creștere a masei corporale de grăsime, în principal prin creșterea mărimii celulelor adipoase, deși poate fi crescut și numărul acestor celule, în special la indivizii cu debut al obezității în copilărie.

Spre deosebire de dislipidemie, hiperglicemie și hipertensiune, adipozitatea nu crește în mod direct riscul de boală cardiovasculară și de aceea are o relație diferită cu sindromul metabolic. Componentele sindromului metabolic sunt întâlnite cel mai frecvent la indivizii supraponderali sau obezi, dar această relație nu se datorează obezității în sine, ci mai degrabă faptului că adipozitatea în exces crește probabilitatea ca un individ să prezinte rezistență la insulină.

Mai multe studii au examinat relația între distribuția și severitatea obezității și stroke. În studiul finlandez Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, efectuat pe 774 de subiecți, obezitatea abdominală a fost asociată cu ateroscleroza carotidiană prin creșterea grosimii intimă-medie și a grosimii plăcii [72]. În studiul italian Progetto ATENA ce a inclus 5062 de femei, a existat o asociere independentă și graduală între obezitatea abdominală și generală, măsurată prin BMI și WHR, și grosimea intimă-medie a carotidei comune.

Deși scăderea semnificativă în greutate are beneficii sistemice și cardiovasculare semnificative, nu există date care să arate că scăderea ponderală reduce independent riscul de stroke.

Dislipidemia și riscul de stroke

Studiile epidemiologice nu sunt foarte consistente cu privire la relația dintre lipide, lipoproteine și riscul de stroke. Rata mortalității pentru stroke ischemic a fost crescută la bărbații cu niveluri crescute ale colesterolului în studiul Multiple Risk Factor Intervention Trial. Honolulu Heart Program a demonstra o creștere continuă a ratei de stroke tromboembolic paralelă cu creșterea nivelurilor de colesterol.

Când fracțiile colesterolului au fost cuantificate separat, s-a constatat o asociere protectivă între HDL colesterol și stroke ischemic. Oxfordshire Community Study a demonstrat o relație inversă între HDL și riscul de atacuri ischemice tranzitorii sau de stroke minor. În Northern Manhattan Study a fost găsită aceeași relație protectivă semnificativă între HDL și riscul de stroke. Această relație a fost observată la vârstnici și în diferite grupuri etnice și rasiale, inclusiv albi, negri și hispanici.

Gradul și progresia aterosclerozei carotidiene sunt de asemenea în legătură directă cu cu nivelurile colesterolului total și LDL și invers legate de nivelul HDL. Alți markeri lipidici, cum ar fi niveluri serice crescute ale lipoproteinelor, au fost identificați ca factori de risc pentru pacienții cu debut precoce al infarctului cerebral.

Relația epidemiologică dintre modificările metabolismului lipidic și riscul de stroke poate fi sintetizată astfel:

1. Creșterea nivelului seric al colesterolului total pare să fie asociată cu creșterea riscului pentru stroke ischemic.
2. Scăderea HDL-colesterolului poate fi un factor de risc pentru stroke ischemic, dar relația dintre creșterea LDL-colesterolului și stroke rămâne incertă.
3. Apolipoproteina B poate fi un factor de risc pentru stroke ischemic.
4. Nivelurile crescute ale trigliceridelor pot fi un factor de risc pentru stroke ischemic.

5. Statinele scad riscul de stroke în special la pacienții cu boală coronariană cardiacă.
6. Este posibil să existe o relație continuă între colesterolul total și stroke la pacienții cu boală coronariană cardiacă, cu o reducere a riscului de stroke indiferent de nivelul colesterolului.
7. Statinele scad nivelul proteinei C-reactive care este un marker de înaltă sensibilitate al inflamației sistemice. De asemenea, scad și lipoproteina asociată fosfolipazei A2 – marker al inflamației vasculare. Rămâne de clarificat dacă scăderea acestor markeri inflamatori este de fapt un element protector pentru evenimentele cardiovasculare.

FACTORII DE RISC ÎNTÂLNITI ÎN STROKE-UL ISCHEMIC ȘI ÎN SINDROMUL METABOLIC

Vârsta

Vârsta reprezintă factorul de risc cel mai puternic pentru stroke. La vârsta de 40-45 rata mortalității prin stroke este de 7.6/100.000, rată ce crește progresiv până la 1500/100.000 pentru grupul de vârstă peste 85 ani. Astfel, pentru persoanele cu vârsta sub 69 ani, riscul de deces prin stroke crește cu aproximativ 11% pe an, ceea ce înseamnă că riscul de deces prin stroke se dublează la fiecare 6.6 ani. Peste vârsta de 69 ani, acest risc crește gradual, astfel încât peste 85 ani riscul de deces prin stroke ajunge la aproximativ 18% pe an, ceea ce reprezintă o dublare a riscului de deces prin stroke odată la 4.2 ani.

Și prevalența sindromului metabolic crește odată cu vârsta. În SUA, de la 6.7% printre persoanele cu vârsta între 20 și 29 ani, la 43.5 % pentru intervalul 60-69, pentru ca peste 70 de ani, să scadă ușor la 42%. Și în Europa, un studiu francez a constatat o prevalență de 5.6% pentru intervalul de vârstă 30-39 ani, pentru ca în intervalul 60-64 aceasta să ajungă la 17.5%.

Sexul

Atât pentru populația albă, cât și pentru afro-americieni, mortalitatea prin stroke a fost mai mare pentru bărbați decât pentru femei, în perioada 1979-1997. După această perioadă, deși s-a remarcat o scădere substanțială a mortalității prin stroke pentru toate grupurile rasiale, riscul de stroke a rămas mai mare cu 1.20 la bărbații albi și 1.34 la bărbații afro-americieni față de femei.

Această diferență pare să fie mai mare la vârste tinere și să dispară la vârste înaintate. Începând cu intervalul de vârstă 60-64, excesul de mortalitate în favoarea bărbaților începe să scadă progresiv, astfel că la vârsta peste 85 ani femeile au un risc mai mare de deces prin stroke comparativ cu bărbații.

Sindromul metabolic prezintă mari variații în ceea ce privește prevalența la bărbați și la femei. S-a constatat o prevalență crescută la bărbații europeni, deoarece aceștia au tendința de a fi mai obezi. Totuși, în populațiile unde femeile sunt mai obeze, prevalența crește corespunzător. Asocierea dintre tulburările metabolice și sindromul metabolic este diferită la bărbați față de femei. French Study a sugerat că greutatea corporală și circumferința taliei crescute și scăderea HDL colesterolului contribuie mai pronunțat la sindromul metabolic la femei față de bărbați. Presiunea arterială sistolică și diastolică contribuie semnificativ mai puțin la femei față de bărbați, iar insulina, glicoză și trigliceridele au avut contribuții similare pentru ambele sexe.

Rasa și etnia

Există diferențe semnificative între albi și afro-americieni în ceea ce privește mortalitatea prin stroke. În perioada 1979-1997, aceasta a variat între 1.8 și 2.0 în defavoarea bărbaților afro-americieni, respectiv 1.7-1.9 pentru femei. Așa cum s-a observat și în ceea ce privește diferențele legate de sex, există diferențe marcante și în ceea ce privește rasa, raportat la diverse intervale de vârstă. De exemplu, în intervalul de

vârstă 35-44 ani, rata mortalității prin stroke a fost de 18.2 /100.000 pentru afro-americieni, 8.4 pentru populația nativă amerindiană, 5.8 pentru hispanici, 5.7 pentru locuitorii din insulele Asia-Pacific și 4.5 % pentru populația albă.

Unele grupuri etnice au un risc mai mare de dezvoltare a obezității centrale față de altele. Prevalența adipozității centrale este mai mare în Asia de sud față de Europa și față de populația africană. În mod paradoxal, prevalența sindromului metabolic șa populația asiatică este mai mică față de cea europeană. Totuși, atunci când se folosește o limită inferioară mai coborâtă, pentru circumferința taliei, prevalența devine similară. Există o prevalență mai scăzută a sindromului metabolic la albi non-hispanici prin comparație cu populația mexco-americană și la bărbații afro-americieni comparativ cu albi non-hispanici și cu bărbații mexicani.

Zona geografică

În SUA, a fost descrisă așa numita “stroke belt” (centură de stroke), o zonă geografică în care mortalitatea prin stroke este mai ridicată, încă din 1965 atunci când a fost descrisă pentru prima dată. Aceasta este situată în sud-estul SUA și cuprinde nu mai puțin de 8 state. Datorită progresului medical din ultimele decade, s-a considerat că această diferență va dispărea, însă ultimele date publicate confirmă încă o incidență crescută a mortalității prin stroke în această regiune, fără o explicație științifică solidă. S-au lansat câteva ipoteze, inclusive diferențe geografice în factorii de risc majori pentru stroke (hipertensiune, diabet etc), stilul de viață (alimentație, exercițiu fizic, fumat), micronutrienții din sol și apă, prevalența genetică a factorilor de risc pentru stroke, prevalența infecțiilor și inflamațiilor cronice, calitatea sănătății și statutul socioeconomic. Sunt necesare cercetări suplimentare.

Fumatul

Asocierea dintre fumat și riscul de stroke a fost consistentă în studiile de cohortă, cum este și studiul Framingham. În plus, fumatul se asociază semnificativ cu dezvoltarea ateromatozei carotidiene. Posibilele efecte biologice ale fumatului ce pot determina stroke include creșterea vâscozității sanguine, hipercoagulabilitatea, creșterea concentrației fibrinogenului, creșterea agregării trombocitare și creșterea presiunii arteriale. Pentru diferitele tipuri de stroke, riscul atribuit fumatului a fost cel mai mare pentru hemoragia subarahnoidiană, intermediar pentru infarct și cel mai mic pentru hemoragia cerebrală.

Weitzman a demonstrat o relație continuă, dependentă de doză, între fumat și sindromul metabolic la adolescenții din SUA. Expunerea activă, dar și cea pasivă este asociată cu o creștere de cel puțin patru ori a riscului de apariție a sindromului metabolic la adolescenți care sunt supraponderali sau au riscul să devină supraponderali. La adulți, fumatul a fost asociat cu creșterea rezistenței la insulină și poate determina apariția disfuncției endoteliale, anomalii ale metabolismului lipidic și accelerarea afecțiunilor cardiovasculare.

Consumul de alcool

Consumul de alcool în exces și dependența reprezintă o problemă de sănătate publică în întreaga lume. În 1995 se estima un număr de 107.800 de decese legate de alcool, cu un cost economic de 100 miliarde de USD. Accidentul vascular ischemic și cel hemoragic au fost legate de consumul excesiv de alcool. În ceea ce privește stroke-ul ischemic, mecanismele prin care alcoolul determină ischemia sunt următoarele: efecte cardiovasculare (hipertensiune, cardiomiopatie dilatativă, insuficiență cardiacă congestivă, fibrilație atrială), efecte hematologice (creșterea reactivității plachetare, trombocitoza reactivă “de sevraj”, diminuarea timpului de sângerare, scăderea activității fibrinolitice etc) și vasospasm cerebral cu reducerea consecutivă a fluxului cerebral.

Riscul de apariție a sindromului metabolic crește cu cât o persoană consumă mai mult alcool. Indivizii care încep să consume alcool în cantitate mare la vârstă tânără (20-30 ani), au riscul cel mai mare de dezvoltare a sindromului metabolic, comparative cu cei care încep mai târziu și mențin un nivel mic spre moderat de-alungul vieții. Printre femei, consumul precoce a fost asociat cu un risc mai mare cu 52% comparative cu debutul tardiv.

Inactivitatea fizică

Efectul protector al activității fizice ar putea fi explicat parțial prin rolul său asupra factorilor de risc pentru stroke- hipertensiune, boală cardiovasculară, diabet și greutate corporală. Mecanismele biologice asociate activității fizice includ scăderea activității plachetare și a fibrinogenului, creșterea activității activatorului plasmatic al plasminogenului și a concentrației HDL colesterolului, scăderea nivelului homocisteinei. Inactivitatea fizică este un factor de risc major pentru afecțiunile cardiovasculare. Este asociată cu rezistența la insulină și diabetul zaharat.

Activitatea fizică reduce VLDL colesterolul, crește HDL colesterolul, iar la anumiți indivizi scade și LDL colesterolul. De asemenea, reduce tensiunea arterială și scade rezistența la insulină. Un nivel ridicat de activitate fizică constituie un factor consistent de protecție contra diabetului și afecțiunilor cardiovasculare, condiții care sunt în mod obișnuit asociate sindromului metabolic. Bărbații care practică exercițiu fizic constant au un risc mai mic cu 2/3 de a face sindrom metabolic. Chiar și un nivel scăzut al activității fizice din timpul liber tinde să scadă probabilitatea de apariție a sindromului metabolic.

Inflamația

Rolul inflamației în fiziopatologia aterosclerozei a constituit în ultimii ani un subiect de cercetare intensă, după ce s-a observat că teoria depunerii colesterolului la nivel subintimal în marile artere nu este suficientă pentru un management corect al stroke și infarctului de miocard. Datele acumulate subliniază faptul că ateroscleroza este mai mult decât o boală a colesterolului, fiind, de fapt, o afecțiune inflamatorie cronică. Atenția este acum concentrată asupra factorilor inflamatori ce determină formarea de plăci instabile sau vulnerabile, care se asociază cu sindroame coronariene acute și accidente vasculare tromboembolice.

Statusul proinflamator este recunoscut clinic prin creșterea CRP, element prezent în mod obișnuit la pacienții cu sindrom metabolic. Obezitatea, prin excesul de țesut adipos, determină eliberarea citokinelor inflamatorii ca determină creșterea CRP. S-a sugerat că sindromul metabolic se asociază cu un grad scăzut de inflamație cronică. Citokinele inflamatorii induc rezistența la insulină atât a țesutului adipos cât și a celui muscular. Indivizii cu rezistență la insulină prezintă un grad de inflamație chiar și în absența grăsimii corporale. Majoritatea componentelor sindromului metabolic sunt asociate cu prezența markerilor inflamatori, independent de vârstă, sex, activitate fizică, fumat și indice de masă corporală.

Considerații cu privire la mecanismul de producere al stroke-ului la bolnavii cu sindrom metabolic

Embolia arterio-arterială

Acest mecanism este responsabil de 20 până la 25% din accidentele vasculare ischemice. Sursa frecventă a emboliei este o regiune stenotică situată la nivelul originii arterei carotide interne. Dezvoltarea plăcii de aterom carotidiene este similară cu alte localizări la nivelul corpului. Ruptura plăcii va determina embolizarea materialului din placă și/sau a trombului atașat în una din ramurile arterei cerebrale mijlocii sau anterioare, producând deficite permanente sau tranzitorii. Uneori, poate să aibă loc ocluzia completă a arterei carotide comune sau interne, cu consecințe clinice de cele mai multe ori mult mai severe. Este important de subliniat faptul că vascularizația colaterală cerebrală unică, în mod special la nivelul poligonului Willis, oferă o protecție importantă în caz de embolie sau ocluzie, uneori consecințele clinice fiind absente.

Infarctul lacunar

Între 20 și 25 % din accidentele vasculare ischemice sunt determinate de infarcte lacunare, prin afectarea arterelor penetrante terminale (40-200 μ diametru), lucru demonstrat de Fisher printr-o serie remarcabilă de studii anatomo-patologice, neegalate până acum. Aceste ramuri, fără circulație colaterală, perfuzează structurile subcorticele (capsula internă, ganglionii bazali, talamus și punte). Lacunele au dimensiuni cuprinse între 4 și 7 mm în diametru și determină cel mai frecvent sindroame clinice distincte, cel mai obișnuit fiind hemipareza motorie pură. Hipertensiunea și diabetul, elemente cheie ale sindromului metabolic, sunt factori de risc dovediți cu certitudine pentru infarctul lacunar. Mecanismul patologic subsidiar este reprezentat de microateroame, microembolism sau lipohialinoză.

Considerații cu privire la prevenția stroke la pacienții cu sindrom metabolic

Activitatea fizică

Studiile epidemiologice sugerează că sunt necesare 45-60 de minute de activitate fizică moderat-intensă zilnic pentru prevenirea creșterii în greutate și a obezității. Mersul vioi este eficient în prevenirea obezității, dar și activitățile zilnice de mică intensitate par să fie benefice. Exercițiul fizic viguros ar putea să ofere un beneficiu suplimentar față de activitatea fizică ușoară sau moderată în prevenirea creșterii în greutate.

Exercițiul fizic regulat se asociază cu o reducere a rezistenței la insulină, a intoleranței la glucoză, a hiperglicemiei postprandiale și a eliberării glucozei hepatice. La pacienții cu diabet tip II, nouă trialuri au găsit o scădere medie de 0,5-1% a hemoglobinei glicozilate.

Efectele activității fizice regulate asupra factorilor de risc cardiovasculari, cum ar fi rezistența la insulină, toleranța la glucoză, diabetul tip II, dislipidemia, HTA, sunt mai importante dacă se asociază cu scăderea în greutate.

Obezitatea

ATP-III recomandă obezitatea ca fiind prima țintă din cadrul sindromului metabolic.

Obezitatea poate fi apreciată prin determinarea IMC, a circumferinței abdominale și a raportului talie-șold. Studii recente au arătat că o creștere doar a circumferinței abdominale a fost asociată cu o creștere a evenimentelor cardiovasculare, o creștere a insulinei à jeun și a rezistenței la insulină și o creștere a masei de grăsime din organism.

Managementul obezității presupune scăderea în greutate prin modificare stilului de viață în ceea ce privește aportul caloric și activitatea fizică. Dieta, activitatea fizică și terapia comportamentală trebuie inițiate atunci când IMC este egal sau mai mare de 25, iar atunci când IMC este egal sau mai mare de 27 farmacoterapia trebuie luată în considerare.

Dieta aterogenică

Recomandările ATP-III pentru dietă la pacienții cu sindrom metabolic sunt în limitele recomandărilor dietetice generale. Există însă puține date care să coreleze dieta cu sindromul metabolic. Efectele dietei asupra afecțiunilor cardiovasculare sunt mediate prin diverse căi, în prezent cea mai importantă cale fiind considerată procesul inflamator. Sunt recomandate patru strategii dietetice pentru prevenirea bolilor cardiovasculare:

1. Creșterea consumului de acizi grași omega 3 din plante și pește
2. Înlocuirea grăsimilor saturate *trans* cu grăsimi nonhidrogenate, nesaturate
3. O dietă bogată în fructe, legume, nuci și cereale integrale și săracă în cereale rafinate
4. Consum scăzut de sare (< 3 g/zi) și aport caloric scăzut

Considerații terapeutice la pacienții cu stroke și sindrom metabolic

Managementul obezității

În prezent, două substanțe au fost testate în studii clinice: orlistat și sibutramina.

Orlistat, un inhibitor al lipazei intestinale a determinat atât scăderea în greutate cât și efecte asupra dislipidemiei, ca și în controlul diabetului.

Sibutramina este un agonist al dopaminei care inhibă și recaptarea catecolaminelor, reduce nivelul HbA1c la pacienții diabetici și îmbunătățește profilul lipidic aterogenic.

Managementul disglicemiei și a diabetului zaharat

Efectele benefice ale metformin asupra parametrilor sindromului metabolic la pacienții diabetici au fost confirmate de către UK Prospective Diabetes Study Group în 1998. Metformin a fost singura substanță care a redus semnificativ evenimentele cardiovasculare, inclusiv stroke.

Într-o metaanaliză a studiilor în diabetul zaharat tip II, acarboza (inhibitor de alfa-glucozidază) a îmbunătățit câteva componente ale sindromului metabolic: greutatea în exces, hipertensiunea și hipertrigliceridemia. Acest fapt a fost asociat cu o reducere a incidenței infarctului de miocard cu 65%.

Glitazonele (pioglitazona, rosiglitazona) sunt medicamente care scad rezistența la insulină și influențează pozitiv dislipidemia și hipertensiunea.

Managementul dislipidemiei

Statinele sunt cele mai eficiente substanțe în scăderea LDL-colesterolului (25-60%). În plus, cresc HDL colesterolul cu 5-10% și scad trigliceridele cu 10-30%. Efectul asupra trigliceridelor este direct proporțional cu scăderea LDL-colesterolului. Statinele au astăzi cele mai puternice evidențe în prevenția bolilor cardiovasculare și a stroke.

Studiul CARD a arătat că atorvastatina reduce incidența infarctului de miocard la pacienții cu diabet tip II cu 37% și rata stroke cu 48% într-un follow-up de 3.9 ani.

Studiul 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) a arătat într-o analiză post hoc o scădere cu 30 de procente a riscului de stroke la pacienții care au utilizat simvastatină.

Și studiile CARE sau LIPID au arătat beneficii ale tratamentului cu statine la pacienții cu stroke care au utilizat pravastatină (23%).

În studiul MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), efectuat pe 3086 de pacienți, utilizarea atorvastatinei a fost asociată cu o scădere de 50% a riscului de stroke comparative cu placebo (12 evenimente comparative cu 24).

Managementul hipertensiunii arteriale

Cele patru clase majore de medicamente antihipertensive pot avea efecte diferite asupra prevenției stroke și a sindromului metabolic.

Inhibitorii ACE/blocanții receptorilor angiotensinei 1 îmbunătățesc rezistența la insulină, conform majorității, dar nu tuturor studiilor. Au un efect nesemnificativ asupra nivelului lipidelor.

Beta-blocanții chiar și cei selective, cresc trigliceridele, scad HDL colesterolul și cresc rezistența la insulină. Datele existente arată că această clasă precipită debutul diabetului.

Blocanții de canale de calciu nu influențează sindromul metabolic.

Diureticele cresc trigliceridele și scad HDL colesterolul. Unele studii le asociază cu creșterea riscului de diabet.

PARTEA SPECIALĂ

OBIECTIVE

Cercetarea de față își propune realizarea unui studiu corelativ între prezența factorilor de risc ce compun sindromul metabolic și riscul de stroke la un lot de pacienți internați în Institutul Național de Neurologie și Boli Neurovasculare București, în perioada 2009-2011.

Motivația acestui demers constă în faptul că există puține studii corelative între prezența sindromului metabolic și riscul de stroke, atât în întreaga lume cât și în țara noastră.

Pentru acest studiu au fost cercetați timp de 3 ani aproximativ 10000 de pacienți, din care a fost selecționat un lot de 75 de subiecți care se încadrează în protocolul de cercetare.

Pentru selectarea pacienților am aplicat ultimele definiții existente la nivel mondial pentru sindromul metabolic și anume, definiția propusă de NCEP-ATP III în 2001 și revizuită în 2004 și definiția Federației Internaționale de Diabet din 2005.

Cercetarea a cuprins examinarea neurologică clasică, tomografia computerizată cerebrală, imagistica prin rezonanță magnetică, examenul Doppler extracranian și transcranian, respectiv ecotomografia vaselor cervico-cerebrale, precum și explorări de laborator ce au inclus în mod obligatoriu profilul lipidic și nivelul glucozei serice, alături de alte determinări.

Datele de statistică au ținut cont de criteriile obligatorii de semnificație, deși importanța semnificației statistice nu a constituit un obiectiv major de cercetare.

Într-un număr de cazuri s-a putut efectua o corelație clinică, imagistică, neurosonologică și biologică, cazuri ce vor fi prezentate detaliat.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul clinic, imagistic, neurosonologic și biologic a fost realizat retrospectiv prin analiza foilor de observație a 75 de pacienți internați în Institutul Național de Neurologie și Boli Neurovasculare.

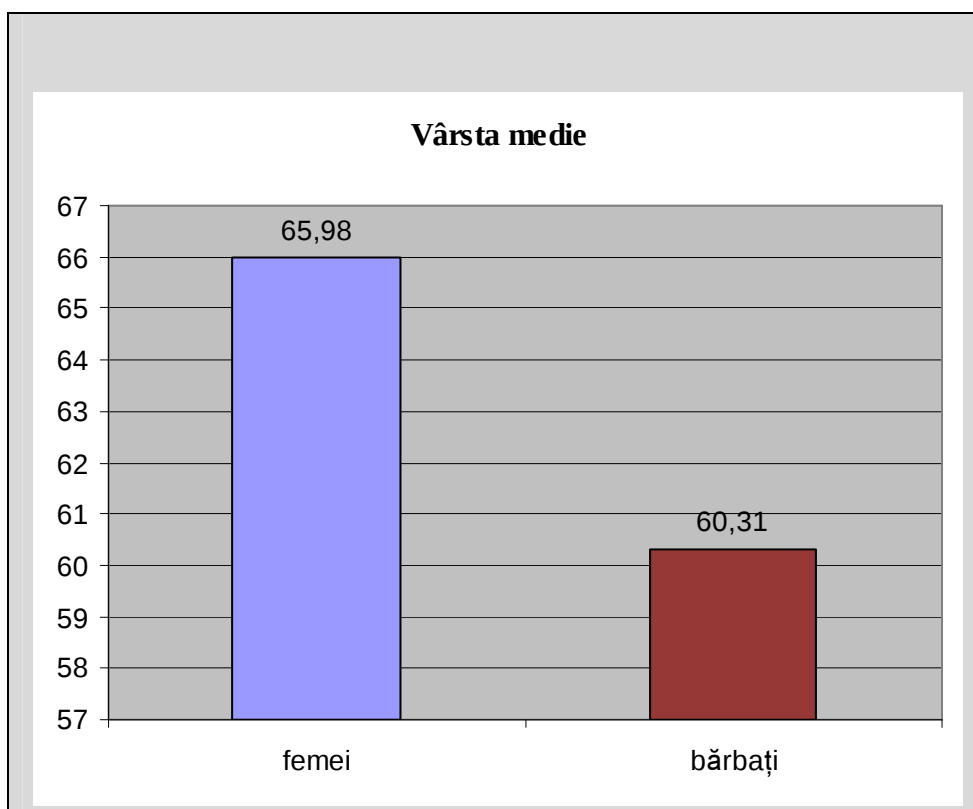
Selecția pacienților

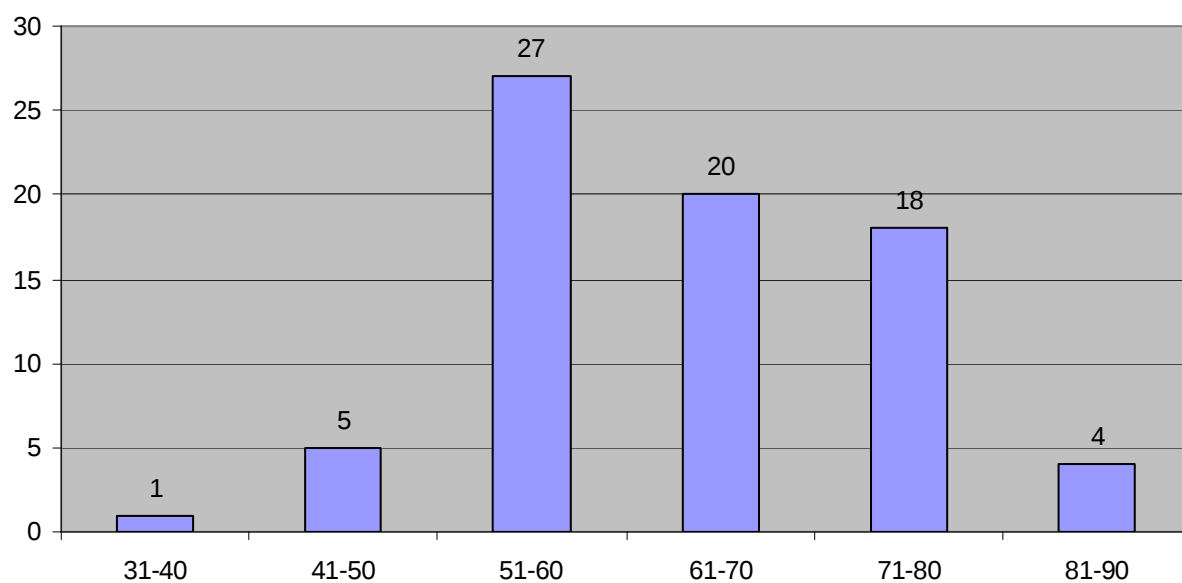
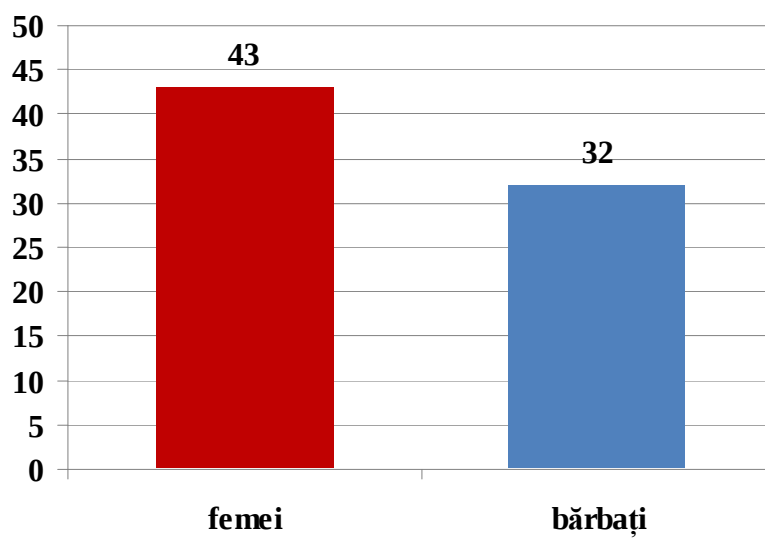
Pacienții selectați au fost internați în Clinica de Neurologie în perioada 1 ianuarie 2009- 31 aprilie 2011, prezentând semne clinice și simptome specifice unui accident vascular cerebral.

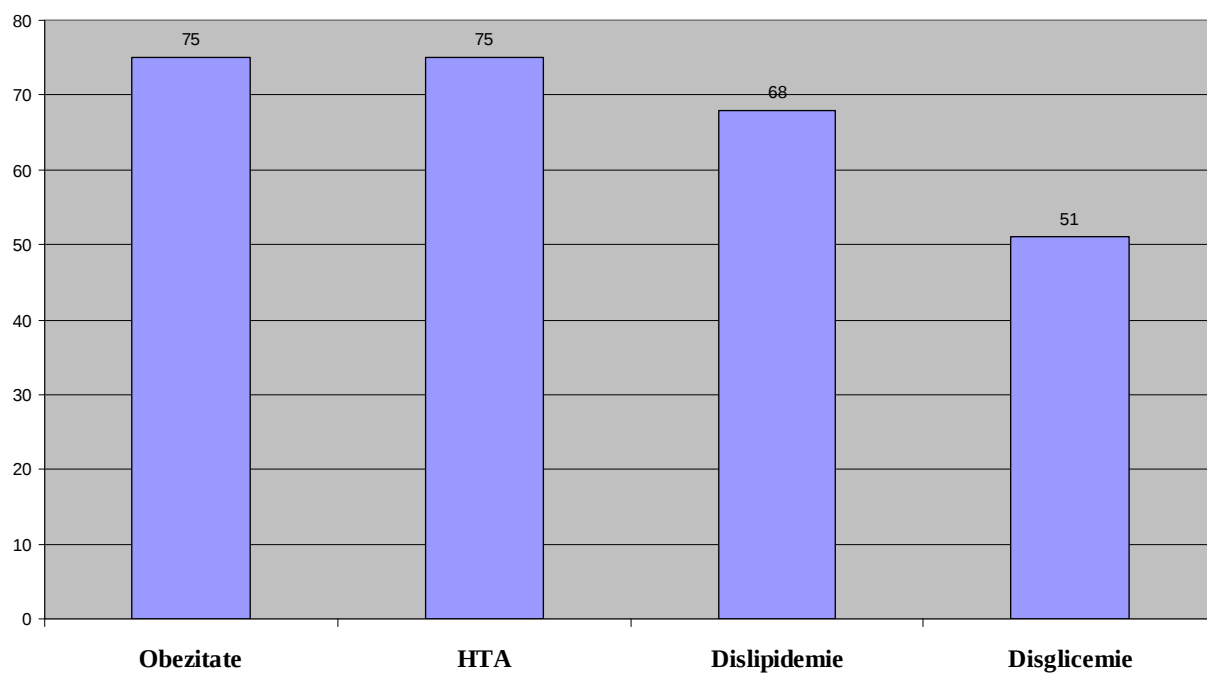
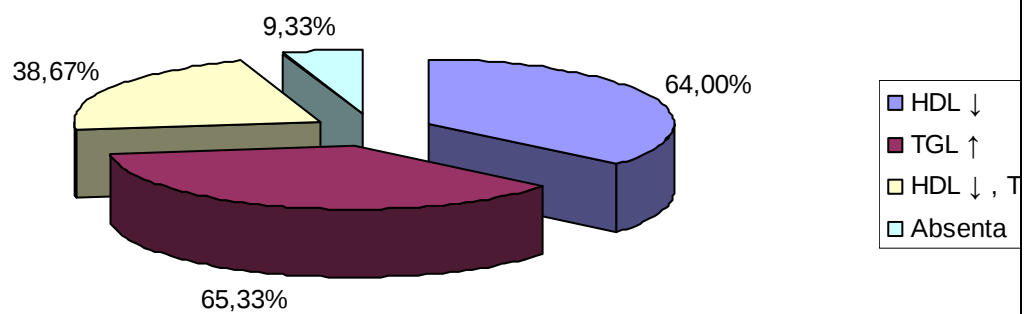
Am ales ca și criteriu de selecție, definiția din 2005 a sindromului metabolic, propusă de Federația Internațională de Diabet, coroborată cu definiția NCEP-ATP III revizuită, din 2004.

Astfel, criteriul principal a fost **obezitatea centrală**, definită prin circumferința taliei ≥ 94 cm la bărbați, respectiv ≥ 80 cm la femei și minim două din următoarele componente:

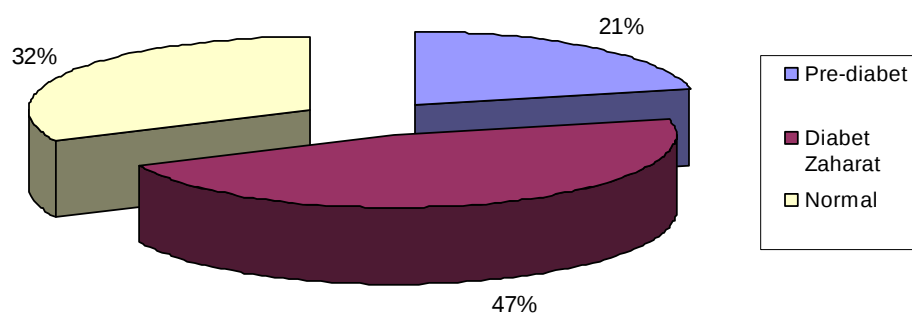
1. **Tensiunea Arterială** (mmHg) $\geq 130/85$ sau tratament antihipertensiv
2. **Dislipidemia**
 - a. Trigliceride > 150 mg/dl
 - b. HDL- colesterol < 40 mg/dl (bărbați), < 50 mg/dl (femei)
3. **Disglucemia** - glucoza plasmatică à jeun > 100 mg/dl sau diabet zaharat diagnosticat anterior



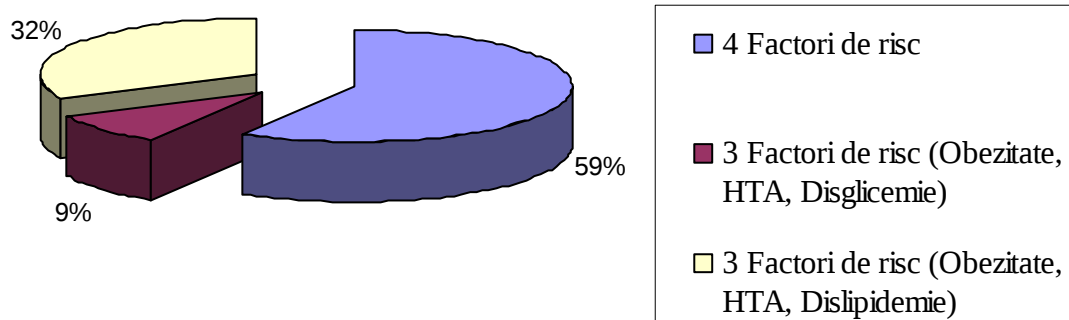
Distribuția pe grupe de vârstă**Distribuția pe sexe**

Prevalența elementelor sindromului metabolic**Pacientii cu dislipidemie**

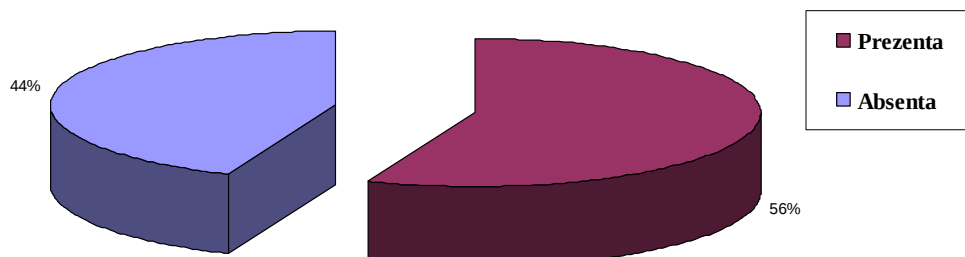
Pacientii cu disglicemie



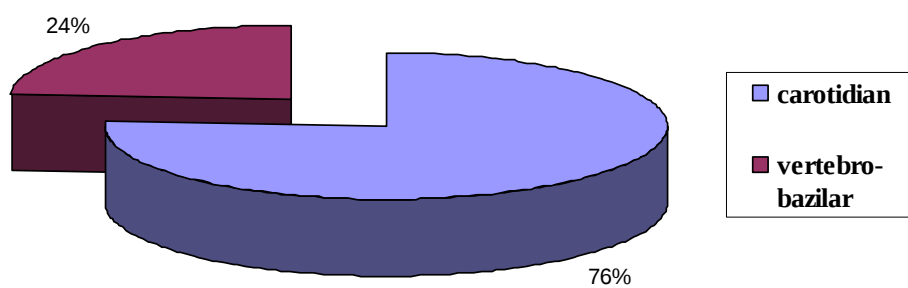
Factori de risc

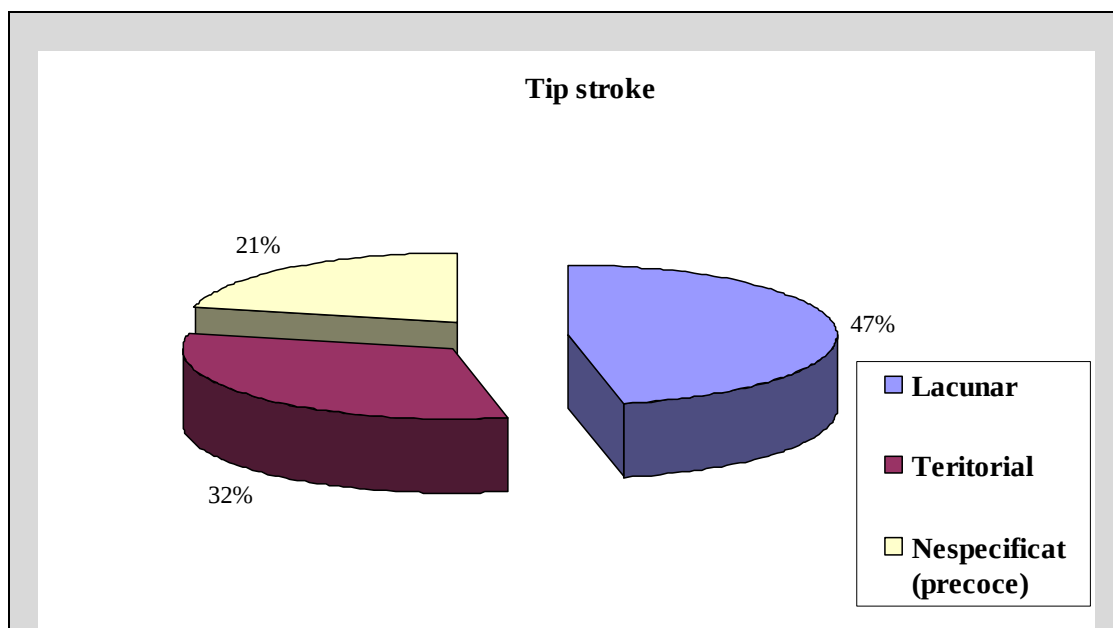


Ateromatoza carotidiană



Localizare stroke





CONCLUZII

1. Studiul de față, efectuat pe un lot de 75 de pacienți internați în Institutul de Neurologie și Boli Neurovasculare în perioada 2009-2011, cu diagnosticul de internare de accident vascular cerebral ischemic, conturază sindromul metabolic cu parametrii descriși de Reaven. Factorii de risc ce au fost incluși în diagnosticul de sindrom metabolic au întrunit criteriile definite de NCEP ATP-III în 2001 și revizuite în 2004 coroborate cu criteriile Federației Internaționale de Diabet (IDF) din 2005 și anume: obezitatea abdominală, hipertensiunea arterială, disglucemia și dislipidemia (scăderea HDL și/sau creșterea TGL).
2. Relația dintre stroke și sindromul metabolic nu este la ora actuală foarte bine precizată de cât din prisma abordării factorilor de risc, iar datele noastre arată o preponderență a obezității și a hipertensiunii arteriale. Putem presupune că sindromul metabolic poate deveni o entitate coerentă atunci când tehnologia de explorarea stroke la nivel metabolic ne va putea demonstra relațiile biochimice dintre diferiți factori de risc, așa cu sugerează Grundy alături de alți autori.
3. Sindromul metabolic în stroke, în opinia noastră, ar trebui studiat atât prin prisma factorilor cauzali, dar mai ales prin prisma consecințelor lezionale care apar în stroke. Se cunoaște de multă vreme efectul pe care îl produce suferința cerebrală la nivelul întregului organism și am putea exemplifica doar prin cardiopatia ischemică neurogenă produsă de suferința cerebrală din lobul insulei. Această opinie are consecințe metodologice în legătură cu cercetarea și cu terapia care nu trebuie să negligeze suferința cerebrală propriu-zisă.
4. Și în studiul nostru obezitatea, care a fost prezentă în toate cazurile, poate fi considerată o modificare patologică întâlnită în sindromul metabolic care insumează toate mecanismele posibile de suferință organică. Pe de altă parte, obezitatea abdominală este un element ușor de controlat și de observat. Când se abordează din punct de vedere terapeutic, fiind vorba de stroke, se impune un management cu totul special care va trebui mai bine definit, în legătură cu modalitatea de reducere a țesutului adipos. Indiferent de vârstă, dar mai ales la vârstnic, scăderea treptată a masei adipoase este obligatorie în majoritatea cazurilor, cu puține excepții.
5. Hipertensiunea arterială în relația cu accidentul vascular cerebral va trebui tratată ținând seama de legitatea autoreglării circulației cerebrale și menținerea posibilităților de compensare prin modificarea fluxului sanguin cerebral, fără a conduce la augmentarea riscului cardiac.

6. Diabetul zaharat în raport cu accidentul vascular cerebral va trebui să se adapteze modificărilor metabolice din infarctul cerebral ținând seama de consumul de oxigen și de glucoză. Monitorizarea variabilității valorilor glicemiei ni se pare o modalitate de evitare a celor doua complicații ale tratamentului: hipoglicemia iatrogenă mult mai gravă și, respectiv, hiperglicemia.
7. Tratamentul bolnavilor cu stroke în raport de cauzalitate cu sindromul metabolic nu trebuie să implice în mod obligatoriu îndeplinirea tuturor criteriilor de încadrare în sindromul metabolic.
8. Datele noastre nu pot contura un tablou categoric din punct de vedere terapeutic și va trebui să ne orientăm după principiile generale bine cunoscute în terapia accidentului vascular cerebral acut. Se cunoaște faptul că bolnavii care au prezentat un accident vascular ischemic, după ce au parcurs etapa acută, cu sau fără sechele importante, prezintă o scădere ponderală spontană. Se cunoaște din neurofiziologia experimentală rolul hipotalamusului în acest proces.
9. Studiindu-se cazurile de stroke în relație cu sindromul metabolic este obligatoriu să ținem seama de observațiile din ultimii ani care au arătat o albuminurie crescută și modificări electrolitice severe ce pot conduce la deces.
10. Investigarea bolnavilor cu stroke și sindrom metabolic trebuie să aibă în vedere componenta metabolică în stabilirea mecanismelor bolii. Numai în acest fel putem interveni în mod corect terapeutic. Pentru acest obiectiv, IRM-ul clasic este util, studiindu-se atât difuzia cât și perfuzia, dar SPECT și mai ales PET sunt investigații moderne și necesare pentru studiul componentei metabolice funcționale.

BIBLIOGRAFIE

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:9468-9415.
2. Reaven GM. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clinical Chemistry* 2005; 51: 931-938.
3. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1237-1247.
4. Cowie C, Rust K, Byrd-Holt D et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the US population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33:562.
5. 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 (ATP III). *JAMA* 2001; 285:2486-2492.
6. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28:364-376.
7. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28:2745-2749.
8. Grundy SM, Hansen B 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; 109:551-556.
9. Ford ES, Giles WH, Deiltz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: study of NHANES. *JAMA* 2002; 287:356-359.
10. Matei C, Pop I, Jurcut R et al. Romanian multicentric study of the prevalence of metabolic syndrome-ROMES. *Hellenic J Cardiol* 2008 Sep-Oct; 49(5):303-9.
11. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004 Jun; 33(2):351-75.
12. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L et al. The incidence and persistence of the NCEP metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R study. *Diabetes Metab* 2003; 29:526-32.

13. Poulsen P, Vaag A, Kyvik K. genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. *Diabetologia* 2001; 44:537-543.
14. Panagiotakos D.B, Pitsavos C et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among greek adults from ATTICA study. *Am. Heart J* 2004, 147(1), 106-112.
15. Kato M, Currier M, Gomez C. Prevalence of metabolic syndrome in Hispanic and non-Hispanic patients with schizophrenia. *Prim. Care Compan. J. Clin. Psychiatry* 2004, 6(2), 74-77.
16. Engelgau M. Diabetes Diagnostic Criteria and Impaired Glycemic States: Evolving Evidence Base. *Clinical Diabetes* 2004, vol.22 no. 2 69-70.
17. Malik S, Wong N, Franklin S et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and all causes in United State adults. *Circulation* 2004, 110 (10), 1240-1245.
18. Grundy S, Brewer H 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 (3), 433-438.
19. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics- 2005 update. Dallas, TX: American Heart Association, 2005.
20. Ninomiya JK, L'italien G, Crighi MH et al. association of metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the 3rd NHANES survey. *Circulation* 2004;21:52.
21. Wang J, Routsalainen S, Moilanen L et al. The metabolic syndrome predicts incident stroke. A 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke* 2008; 39: 1078-1083.
22. Wilson P. Estimating CVD risk and the metabolic syndrome: Framingham view. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:467-481.
23. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling CV and diabetes world. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1093-1100.
24. The Decode Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hr diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404.
25. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome- a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469-480.
26. Alberti K, Zimmet P. Metabolic Syndrome: Nomenclature, Definition and Diagnosis. In Krentz A, Wong N (eds). *Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease*. New York: Informa, 2007:1-15.
27. Chobanian A, Bakris G, Black H et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6): 1206-52.
28. Elliot WJ, Garg J, Izahar M. Hypertension treatment. In P Gorelick, M Alter (eds), *The prevention of stroke*. New York: Parthenon, 2002:163-8.
29. Furie K, Kasner S, Adams R et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2011; 42:227-276.
30. Pedelty L, Gorelick P. Chronic management of blood pressure after stroke. *Hypertension* 2004;44:1-5.
31. Sloan M. Primary prevention of stroke by modification of selected risk factors. In S Kasner, P Gorelick (eds), *Prevention and Treatment of ischemic stroke*. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2004: 5-54.
32. Walker M, Whincup P, Shaper A. The British Regional Heart Study 1975-2004. *International Journal of Epidemiology* 2004;33:1185-1192.
33. Goldstein L, Adams R, Laberts M et al. Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2006 37: 1583-633.
34. Pedelty L, Gorelick P. Stroke risk factors: impact and management. In Torbey M, Selim M (eds), *The stroke book*. New York: Cambridge University Press, 2007: 304-318.
35. Gorelick P. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol* 2002a;1:149-56.

36. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9(3):237-252.
37. Stern S, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern M. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005; 54(2):333-339.
38. McFarlane S, Banerji M, Sowers J. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2):713-718.
39. Resnick H, Jones K, Ruotolo G et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26(3):861-867.
40. Salmenniemi U, Routsalainen E, Pihlajamaki J et al. Multiple Abnormalities in Glucose an Energy Metabolism and Coordinated Changes in Levels of Adiponectin, Cytokines and Adhesion Molecules in Subjects with Metabolic Syndrome. *Circulation* 2004, 110:3842-3848.
41. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *ANN Inetern Med* 2003; 139 (10):802-809.
42. Petersen K, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 664-671.
43. Strowski M, Wiedenmann B. Probiotic carbohydrates reduce intestinal permeability and inflammation in metabolic diseases. *Gut* 2009;58:1044-1045.
44. Mizrahi M, Lalazar G, Adar T et al. Assessment of insulin resistance by a 13C glucose breath test: a new tool for early diagnosis and follow-up of high risk patients. *Nutrition Journal* 2010, 9:25.
45. Kashyap S, Defronzo R. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diab vasc Dis Res* 2007, 4:13-9.
46. Yudkin J. Insulin resistance and the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2007, 50:1576-86.
47. Fonseca V. Early identification and treatment of insulin resistance: impact on subsequent prediabetes and type 2 diabetes. *Clin Cornerstone* 2007, 8(Suppl 7):S7-18.
48. Saely C, Aczel S, Marte T et al. The metabolic Syndrome, Insulin Resistance and Cardiovascular Risk in Diabetic and Nondiabetic Patients. *Endocrine Care* 2005 90 (10): 5698.
49. Rujiter W, Westendorp R, Assendelft W et al. Use of Framingham Risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ* 2009;338:a3083.
50. Rodriguez A, muller D, Metter E et al. Aging, Androgens and the Metabolic Syndrome in a Longitudinal Study of Aging. *Endocrine Care* 2007, 92(9): 3568.
51. Mouquet F, Cuilleret F, Susen S et al. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. *Eu Heart J* 2009, 30 (7): 840-849.
52. Chen Y, Lin F et al. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms. *Diabetes* 2007;56:1559-1568.
53. He Z, Opland D et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression and vascularization in the myocardium by insulin receptor and PI3K/Akt pathways in insulin resistance and ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006.
54. Kip K, Marroquin O, Kelley D et al. Clinical Importance of Obesity Versus the Metabolic Syndrome in Cardiovascular Risk in Women- A report From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (Wise) Study. *Circulation* 2004;109:706-713.
55. Ninomiya J, L'Italien G et al. Association of the Metabolic Syndrome with History of Myocardial Infarction and Stroke in the Third national health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004, 109:42-46.
56. McNeill A, Rosamond W, Girman C et al. The Metabolic syndrome and 11-year Risk of Incident Cardiovasculr Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28 (2):385-390.

57. Nilsson P, Berglund G. Population attributable risk (PAR) of coronary heart disease risk factors during long-term follow-up: the Malmo Preventive Project. *Journal of Internal Medicine* 2006; 260:134-141.
58. Gang Hu, Qiao Q, Tuomilehto J et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1066-1076.
59. Ford E. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study.
60. Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Obesity* 2004, 89 (6): 2595.
61. Sattar N, Wannamethee, Sarwar N et al. Adiponectin and CHD. *Circulation* 2006;114:623-629.
62. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A et al. Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-1454.
63. Boden G, Laakso M. Lipid and glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2253-2259.
64. Barnet AH, Sudhesh K. Obesity and Diabetes. New York: John Wiley, 2004:49-78, 167-199.
65. Goldstein B, Sclia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2563-2568.
66. Satish M. The Metabolic Syndrome in Clinical Practice. Springer –Verlag London 2008: 21-82.
67. Byrne C, Wild S. The metabolic syndrome. New York: John Wiley, 2005:198-394.
68. Savage D, Petersen K, Shulman G. Mechanism of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 2005;45:828-837.
69. Laaksonen D, Niskanen L, Nyyssonen et al. CRP and the development of the MS and diabetes in the middle aged men. *Diabetologia* 2004;47:1403-1410.
70. Fumeron F, Aubert R, Siddiq A et al. Adiponectin gene polymorphism and adiponectin levels are independently associated with development of hyperglycemia during a 3-year period. *Diabetes* 2004;53:1150-1157.
71. Grundy SM, Cleeman J, Daniels S et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
72. Rissanen T, Voutilainen S et al. Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:133-8.
73. Iannuzzi A, DeMichele M, Bond M, Sacchetti L et al. Carotid artery remodeling in middle-aged women with the metabolic syndrome (from the „Progetto ATENA” study).
74. Adiels M, Olofsson S et al. Overproduction of Very Low-Density Lipoproteins Is the Hallmark of the Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2008; 28:1225-1236.
75. Rulter M, Meigs J, et al. CRP, The metabolic and prediction of CV events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110:380-385.
76. Assmann G, Cullen P et al. Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: Results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2006; 16:13-21.
77. Gump B, Matthews K et al. Depressive symptoms and mortality in men. Results from Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Stroke* 2005;36:98-102.
78. Rogriguez B, D’Agostino R et al. Risk of Hospitalized Stroke in Men Enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study. *Stroke* 2002; 33: 230-236.
79. Rothwell P, Coul A, Giles M et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *The Lancet* 2004; 363: 1925-1933.

80. Suzuki T, Hirata K, Elkind M et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction and risk of cardiovascular events: The Northern Manhattan Study. *American Heart Journal* 2008; 156: 405-410.
81. Gorelick P, Sacco R. Stroke risk and Prevention. *Stroke* 2010;41: S2.
82. Amarenco P, Julien L, Lavallee P, Touboul P. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis. Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902-2909.
83. Smith S, Allen J, Blair S et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. *Circulation* 2006; 113: 2363-2372.
84. Grundy SM, Cleeman J, Merz N et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44:720-732.
85. Asplund K, Karvanen J et al. Relative Risks for Stroke by Age, Sex and Population Based on Follow-Up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke* 2009; 40: 2319-2326.
86. Gorelick PB, Alter M. The prevention of stroke. New York: Parthenon Publishing, 2002.
87. Arnold A, Kronmal R. Multiple Imputation of Baseline Data In the Cardiovascular Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 2003; 157: 74-84.
88. Lloyd-Jones D, Adams R, Brown T et al. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics- 2010 Update. *Circulation* 2010; 121: e46-e215.
89. Ford E, Giles W, Mokhad A. increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetic Care* 2004; 27:2444-2449.
90. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al. Heart disease and stroke statistics- 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-e171.
91. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1583-634.
92. Llanie P, Eriksson J, Lindstrom J et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components. *Diabetic Care* 2004; 27:2135-2140.
93. Goff D, Brass L, Braun L et al. Essential features of a surveillance system to support the prevention and management of heart disease and stroke: a scientific statement from American Heart Association Councils on Epidemiology and prevention, Stroke and Cardiovascular Nursing and the Interdisciplinary Working Groups on Quality of Care and outcomes Research and Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease. *Circulation* 2007; 115:127-55.
94. Pangiotakos D, Pitsauus C, Chrysoshoou C et al. Impact of life-style habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA Study. *Am Heart J* 2004; 147 (11): 106-112.
95. Stansbury J, Jia H, Williams L et al. Ethnic disparities in stroke: epidemiology, acute care and postacute outcomes. *Stroke* 2005; 36: 374-87.
96. Touboul P, Labreuche J, Amarenco P et al. Carotid Intima-Media Thickness, plaques and Framingham Risk Score as Independent Determinant of Stroke Risk. *Stroke* 2005; 36: 1741-1745.
97. Brindle P, Emberson J et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327:1-6.
98. Weitzman M, Cook S et al. Tobacco Smoke Exposure Is Associated with the Metabolic Syndrome in Adolescents. *Circulation* 2005; 112:862-869.
99. Reynolds K, Lewis B et al. Alcohol Consumption and Risk of Stroke. *JAMA* 2003; 289 (5): 579-588.
100. Jacobs B, Sacco L et al. Stroke in the Young In the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2002; 33:2789-2793.
101. Park Y, Zhu S, Palaniappan L et al. 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: 427-436.

102. Nordestgaard B, Benn M et al. Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic heart Disease and Death in Men and Women. *JAMA* 2007; 298(3): 299-308.
103. Colditz G, Hankinson S. The Nurses' Health Study: lifestyle and health among women. *Nature Reviews Cancer* 2005; 5:388-396.
104. Boden B, Sacco L et al. Metabolic Syndrome and Ischemic Stroke Risk. Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008;39:30-35.
105. Thompson P, Buchner D, Pina I et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic CVD (AHA Scientific Statement). *Circulation* 2003;107:3109-3116.
106. Laaksonen D, Lakka H et al. LTPA and cardiovascular and respiratory fitness predict the development of metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002;25:1612-1618.
107. Saleh A, Schroeter M, Jonkmanns et al. In vivo MRI of brain inflammation in human ischaemic stroke.
108. Benakis C, Hirt L, Pasquier R. Inflammation and stroke. *Kardiovasculare Medizin* 2009;12(5):143-150. *Brain* 2004; 127 (7):1670-1677.
109. Huang J, Upadhyay U, Tamarqo R. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surg Neurol* 2006;66 (3): 232-45.
110. Coull B. Inflammation and Stroke. *Stroke* 2007; 38:631.
111. Emsley H, Hopkins S. acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurology* 2008;7(4)341-53.
112. Njamnshi A, Blackett K et al. Chronic Chlamydia pneumonia Infection and Stroke in Cameroon. *Stroke* 2006;37:796-799.
113. Chiang et al. Association between Mycoplasma Pneumoniae and Increased Risk of Ischemic Stroke: A Nationwide Study. *Stroke* 2011; 42:2940-2943.
114. Corrado E, Rizzo M. Markers of Inflammation and infection Influence the outcome of Patients with Baseline Asymptomatic Carotid Lesions. *Stroke* 2006;37:482-486.
115. Elkind M, Cole J. Do Common Infections Cause Stroke? *Semin Neurol* 2006; 26(1): 088-099.
116. Elkind M, Ramakrishnan P et al. Infectious Burden and Risk of Stroke. *Arch Neurol* 2010;67(1).
117. Grau A, Tobias B. Do Multiple Chronic Infections Increase the Risk of Stroke? The Infectious Burden Concept. *ARCH Neurol.* 2010;67(1):16-17.
118. Elkind M. Inflammatory Mechanism of Stroke. *Stroke* 2010; 41:S3-S8.
119. Gorelick P, Sacco R. Stroke Risk and Prevention: Introduction. *Stroke* 2010; 41:S2-S2.
120. Grau A, Becher H, et al. Periodontal Disease as a Risk Factor for Ischemic Stroke. *Stroke* 2004; 35:496-501.
121. Azevedo A, Santos A et al. "The metabolic syndrome" in *Oxidative stress, inflammation and Angiogenesis in Metabolic Syndrome*. Soares R and Costa C (eds). Springer Science, New York 2009: 1-19.
122. Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14 (5):228-32.
123. Kaplan R, Tirschwell D, Longstreth W et al. Vascular events , mortality and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 2005, 65(6):835-842.
124. Donnan G, Fisher M et al. Stroke. *Lancet* 2008;371 (9624): 1612-23.
125. Furie K, Kasner S, Adams R et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011;42(1):227-76.
126. Jovin T, liebeskind D, Gupta R et al. Imaging-Based Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke due to Proximal Intracranial Anterior Circulation Occlusion Treated Beyond 8 Hours from Time last Seen Well: Retrospective Multicenter Analysis of 237 Consecutive Patients. *Stroke* 2011;42(8):2206-11.
127. Johnston S, Rothwell P et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *The Lancet* 2007; 369 (9558):283-292.

128. Saba L, Mallarini G. A comparison between NASCET and ECST methods in the study of carotids: Evaluation using Multi-Detector-Row CT angiography. *European Journal of Radiology* 2010; 76 (1): 42-47.
129. Markus H, MacKinnon A. Asymptomatic Embolization Detected by Doppler Ultrasound Predicts Stroke Risk in Symptomatic carotid Artery Stenosis. *Stroke* 2005; 36:971-975.
130. Wardlaw J, Sandercock P. Is Breakdown of the Blood-Brain Barrier Responsible for Lacunar Stroke, Leukoaraiosis and Dementia? *Stroke* 2003; 34:806-812.
131. Jackson C, Sudlow C. Are Lacunar Strokes Really Different? A Systematic Review of Differences in Risk Factor Profiles Between Lacunar and nonlacunar Infarcts. *Stroke* 2005; 36:891-901.
132. Wardlaw J, Lewis S et al. Cerebral Microbleeds Are Associated With Lacunar Stroke Defined Clinically and Radiologically, Independently of White Matter Lesions. *Stroke* 2006; 37:2633-2636.
133. Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. The metabolic syndrome: time for a clinical appraisal. *Diabet Care* 2005;28:2289-2304.
134. Klien S, Burke L, Bray G et al. Clinical implications of obesity with specific focus on CVD. *Circulation* 2004;110:2952-2967.
135. McAuley K, Hopkins C, Smith K et al. Composition of high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women. *Diabetologia* 2005;48:8-16.
136. Esposito K, Marfella R, Ciotoal M et al. Effects of Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-1446.
137. Watkins L, Sherwood A, Feinglos M et al. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. *Arch Intern Med* 2003;163:1889-1895.
138. Ebbeling C, Leidig M, Sinclair K et al. A reduced-glycemic load diet in the treatment of adolescent obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:773-779.
139. James P, Neville R et al. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2004;11(1):3-8.
140. Tjonna A, Lee S et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome. *Circulation* 2008;118:346-354.
141. Lee W, Jung C et al. Effects of smoking, alcohol, exercise, education and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005;67(1):70-77.
142. LaMonte, Barlow C et al. Cardiorespiratory Fitness Is Inversely Associated With Incidence of Metabolic Syndrome. *Circulation* 2005;112:505-512.
143. Kelley G, Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Obesity* 2005;29:881-893.
144. Sigal R, Kenny G et al. Physical Activity/Exercise and type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(6):1433-1438.
145. Lefevre M, Redman L et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis* 2009;1:206-213.
146. Despres J, Lemieux I, Almeras N. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome. *Endocrine Updates* 2006;26:137-152.
147. Miccoli R, Bianchi C. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2005;15(4):250-254.
148. Hamilton M, Zderic T. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007;56 (11):2655-2667.
149. Despres J. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of Medicine* 2006;38 (1):52-63.
150. Tamami I. Diet of metabolic syndrome. *Associate Journal of Japanese Society for medical use of Functional Foods* 2007;4(2):87-92.

151. Djousse L, Padilla H et al. Diet and Metabolic Syndrome. *Endocrine, metabolic & immune disorders- Drug targets* 2010;10(2):124-137.
152. Tortasa A, Rastrollo M et al. Mediterranean Diet Inversely Associated With the Incidence of Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2007;30(11):2957-2959.
153. Azadbacht L, Mirmiran P et al. Beneficial effects and DASH: eating plan on features of metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2823-2831.
154. Leon A, Henriquez P Serra L. Mediterranean diet and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the Canary Island. *Public Health Nutrition* 2006;9 (8A):1089-1098.
155. Galisteo M, Duarte J, Zarzuelo A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2008;19(2):71-84.
156. Laaksonen D, Toppinen L et al. Dietary carbohydrate modification enhances insulin secretion in persons with the metabolic syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005;82(6):1218-1227.
157. Kang H, Greenson J et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Greater Histologic Severity, Higher Carbohydrate and Lower Fat Diet in Patients with NAFLD. *The American Journal of Gastroenterology* 2006;101(10):2247-2253.
158. Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J et al. Effect of a Mediterranean Diet Supplemented With Nuts on Metabolic Syndrome Status. *Arch intern Med.* 2008;168(22):2449-2458.
159. Pan Y, Pratt C. Metabolic Syndrome and Its Association with Diet and Physical Activity in US Adolescents. *Journal of the American Dietetic Association* 2008;108(2):276-286.
160. Daskalopoulou S, Mikhailidis D et al. Prevention and Treatment of the Metabolic Syndrome. *Angiology* 2004;55(6):589-612.
161. Grundy SM. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92(2):399-404.
162. Orchard T, Tempresa M et al. The Effect of Metformin and Intensive lifestyle Intervention on the metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* 2005;142(8):611-619.
163. Keatin G, Croom K. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67(1):121-53.
164. Athyros V, Mikhailidis D et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. A subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007;22(1):118-127.
165. Jones P. Expert Perspective: Reducing Cardiovascular Risk in Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering. *The American Journal of Cardiology* 2008; 102(12):411-47L.
166. Ridker P, Wilson P et al. Should C-reactive Protein Be Added to Metabolic Syndrome and to Assessment of Global Cardiovascular Risk? *Circulation* 2004; 109: 2818-2825.
167. Mule G, Nardi E et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257 (6): 503-513.
168. Reddy K. The Preventive Polypill- Much Promise, Insufficient Evidence. *New England Journal of Medicine* 2007; 356:212.
169. Zafar I, Hernandez R et al. Metabolic Syndrome: Treatment of Hypertensive Patients. *American Journal of Therapeutics* 2007; 14(4): 386-402.
170. Banos G, Perez-Torres et al. Medicinal Agents in the Metabolic Syndrome. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry* 2008; 6(4): 237-252.