De siMS score in de huisartspraktijk: Biedt de siMS score een betere risico inschatting op en/of identificatie van het metabool syndroom

Vandermeulen Stijn, KU Leuven

Promotor: Devroey Dirk, Vrije Universiteit Brussel

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2022 – 2023

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Introductie: Het metabool syndroom is een cluster van risicofactoren die een verhoogd risico geven op cardiovasculaire ziekten en diabetes type 2. De huidige methode om het metabool syndroom te diagnosticeren is via de internationaal aanvaarde IDF-criteria. Deze definitie van het metabool syndroom is duidelijk in het omschrijven wanneer het metabool syndroom aanwezig is, maar laat niet toe om het metabool risico te stratificeren. De siMS score is een eenvoudig te berekenen, continue metabole score met een hoge correlatie met andere meer complexe metabole scores. Doelstelling: In dit onderzoek vergelijken we de inschatting van de huisarts tegenover de siMS score voor de diagnosestelling en risicostratificatie van het metabool syndroom. Dit om te bepalen of de score kan leiden tot een betere screening van patiënten met een verhoogd cardiovasculair en metabool risicoprofiel in de huisartspraktijk. Methode: Aan de behandelend huisarts werd gevraagd een scoreformulier in te vullen over de patiënt met betrekking tot aan- of afwezigheid van het metabool syndroom en een inschatting van het metabool risico. De inschatting van de huisarts werd vergeleken met de siMS score door middel van de chi-kwadraat test en de Pearson analyse. Resultaten: Voor de diagnosestelling van het metabool syndroom heeft de siMS score een significant hogere sensitiviteit van 93,1%, tegenover de inschatting van de huisarts met een sensitiviteit van 80,5% ($p = 0,025$). De specificiteit ($p = 0,279$), positief predictieve waarde ($p = 0,941$) en negatief predictieve waarde ($p = 0,164$) waren allen niet significant verschillend van elkaar. Op basis van de Pearson correlatie, was de siMS score significant beter gecorreleerd ($r=0,88$, hoge correlatie) dan de inschatting van de huisarts ($r=0,45$, matige correlatie). Conclusie: Dit onderzoek toont aan dat de siMS score gelijkaardige diagnostische kwaliteiten heeft als de inschatting van de huisarts voor de diagnose van het metabool syndroom. Daarnaast is de siMS score een duidelijke meerwaarde voor het inschatten van het metabool risico van de patiënt tegenover de inschatting van de huisarts. De siMS score kan daarom een nuttige aanvulling zijn in het elektronisch medisch dossier om het metabool syndroom correcter in te schatten en op te volgen.

Introductie

Het metabool syndroom is een cluster van risicofactoren, met name verhoogde glucosespiegels, hoge bloeddruk, verhoogde triglyceriden, verlaagde 'high density' lipoproteïnen en abdominale obesitas. (1) Deze metabole afwijkingen kunnen samen voorkomen in een patiënt en dragen bij tot een belangrijke verhoging van het cardiovasculair risico en het ontwikkelen van diabetes type 2, ook bij jonge individuen. (2) Dit weerspiegelt zich in een cardiovasculaire mortaliteit die stijgt met het toenemend aantal componenten van het metabool syndroom. (3)

Definitie

Het metabool syndroom wordt op verschillende manieren gedefinieerd door verschillende gezondheidsorganisaties. De drie meest gebruikte definities zijn van: World Health Organisation (WHO) (4), National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATPIII) (5) en International Diabetes Federation (IDF). (6) De criteria voor het metabool syndroom volgens deze drie definities zijn weergegeven in Tabel 1.

Andere organisaties zoals de American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) en de European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) gebruiken gelijkaardige definities, maar die worden minder vaak gebruikt.

De definities verschillen in criteria en afkapwaarden, maar over het algemeen zijn ze het eens over de essentiële componenten van het syndroom. Een belangrijke en terugkerende factor is abdominale obesitas dewelke als hoofdcriterium gebruikt wordt door het IDF omwille van de hoge correlatie met het metabool syndroom en insulineresistentie. (6)

Tabel 1 Definities van het metabool syndroom

	WHO (World Health Organisation) 1999	**NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP3 2005**	**IDF (International Diabetes Federation) 2006**
Vereisten	Diabetes of verhoogde nuchtere glycemie	/	Buikomtrek > 94 cm (M) of > 80 cm (V)
Aantal afwijkingen	> 2 van:	> 3 van:	> 2 van:
HDL	< 35 mg/dl (M) of < 40 mg/dl (V)	< 40mg/dl (M) of < 50mg/dl (V)	< 40mg/dl (M) of < 50mg/dl (V) (of behandeling)
Obesitas	Verhouding taille/heup > 0,9 (M) of > 0,85 (V) of BMI > 30 kg/m²	Buikomtrek > 102 cm (M) of > 88 cm (V)	Cfr. supra
Triglyceride	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl (of behandeling)
Hypertensie	> 140/90 mmHg	> 130/85 mmHg (of behandeling)	> 130/85 mmHg (of behandeling)
Nuchtere glycemie	Cfr. supra	> 100 mg/dl	> 100 mg/dl of diagnose diabetes
Microalbuminurie	Albumine excretie >20 mcg/min	/	/

Epidemiologie

De prevalentie varieert afhankelijk van de criteria die worden gebruikt voor de definitie van het metabool syndroom. Uit een nationaal onderzoek in Iran in 2007 bleek bijvoorbeeld dat de prevalentie van metabool syndroom ongeveer 34,7% was op basis van ATP III criteria en 37,4% op basis van IDF-definitie. (7) De incidentie van het metabool syndroom loopt vaak parallel met de incidentie van overgewicht en diabetes type 2, twee van de componenten van het metabool syndroom. Volgens CDC-gegevens (Centers for Disease Control and Prevention) van de Verenigde Staten die in 2017 werden gepubliceerd, hadden ongeveer 30,2 miljoen volwassenen van 18 jaar en ouder, dit is 12,2% van de volwassenen diabetes type 2. Bijna een kwart van deze personen (23,8%) was zich er niet van bewust dat ze diabetes hadden. De prevalentie van prediabetes was ongeveer drie keer zo hoog (33,9%). (8) In de afgelopen decennia is overgewicht en obesitas onrustwekkend toegenomen in de meeste regio's in de wereld. Volgens gegevens van Eurostat had in 2017 52% van de Europese burgers overgewicht, waaronder 15% obesitas. (9)

De huidige prevalentie van het metabool syndroom in België is niet gekend. Epidemiologische cijfers over gerelateerde cardiovasculaire en metabole risicofactoren zoals obesitas, verhoogde buikomtrek en diabetes zijn echter wel gekend via bevolkingsonderzoeken.

Volgens het BELHES-onderzoek uit 2018 bedroeg in België de prevalentie van type 2-diabetes 10,1% van de bevolking van 18 jaar en ouder. In vergelijking met 2016 is dit een stijging met 3,9%. Van deze groep is bij meer dan één op de drie patiënten (37%) de diagnose nog niet gesteld. Van de personen die geen diabetes hebben, heeft 5% een hoog risico om diabetes te ontwikkelen. (10) Deze laatste hoog risicogroep biedt een uitgelezen kans om aan preventie te doen.

Het Belgisch gezondheidsonderzoek toont ook aan dat overgewicht en obesitas belangrijke problemen zijn in België. Op basis van objectieve metingen werd vastgesteld dat meer dan de helft van de bevolking (55,4%) overgewicht heeft en een vijfde (21,2%) obees is. Deze cijfers zijn hoger voor lager opgeleiden en ouderen. Daarnaast heeft bijna de helft (47,3%) van de vrouwen en iets minder dan een derde (29,5%) van de mannen een te grote buikomtrek, d.w.z. een buikomtrek die respectievelijk groter dan 88 cm en 102 cm is. (10)

Ondanks de toename van obesitas en diabetes zien we de laatste jaren een dalende trend van overlijdens in België door hart- en vaatziekten. In 2018 waren ze verantwoordelijk voor 25,9% van alle overlijdens in België, twee jaar later daalde het percentage naar 20,7% en is overlijden ten gevolge van tumoren en niet langer hart-en-vaatziekten de voornaamste doodsoorzaak in België. (11)

Pathofysiologie

Er zijn verschillende mechanismen voor de onderliggende pathofysiologie van het metabool syndroom beschreven. Daarin spelen abdominale obesitas en insulineresistentie een grote rol. Andere mogelijke mechanismen zijn laaggradige chronische ontsteking en oxidatieve stress. (12)

Insuline resistentie

Het polypeptide hormoon insuline wordt afgescheiden door de bètacellen van de pancreaseilandjes van Langerhans, en werkt via glycoproteïne-receptoren in de weefsels van de lever, skeletspieren en vetweefsel. (12)

Samen met het stimuleren van opslag van glucose, remt insuline gluconeogenese en glycogenolyse en stimuleert het tevens de genetische transcriptie van enzymen die betrokken zijn bij de glycolyse en vetzuursynthese.

Wanneer insulineresistentie optreedt worden cellen in de lever, skeletspieren en vetweefsel minder gevoelig en uiteindelijk resistent aan insuline. Glucose kan niet langer opgenomen worden door de cellen, wat een stijging geeft in glycemie. Om de euglycemische toestand zo lang mogelijk vol te houden, ontstaat er hyperplasie van de bètacellen met compensatoir verhoogde afscheiding van insuline. Deze gestegen productie van steeds grotere hoeveelheden insuline verzwakt en put uiteindelijk de bètacellen uit. Zodra de bètacellen niet langer in staat zijn om genoeg insuline te produceren, wordt een persoon hyperglycemisch en krijgt deze de diagnose (pre)diabetes. Dit proces van insulineresistentie is een langzaam progressief en continu proces. (13)

De oorzaak van insulineresistentie ligt in de combinatie van centrale obesitas, gebrek aan lichaamsbeweging en de consumptie van een atherogeen dieet (verzadigde vetzuren en koolhydraten). (14) Bij obesitas is er een toename van zowel subcutaan als visceraal vet. Voornamelijk het visceraal vet is gecorreleerd met een verhoogd risico op diabetes type 2 en cardiovasculaire aandoeningen.

Vrije vetzuren

In normale omstandigheden remt insuline de lipolyse van het visceraal vetweefsel. Bij insulineresistentie is insuline niet in staat de lipolyse voldoende te onderdrukken, waardoor er een toename is van vrije vetzuren in het plasma. (13) Voornamelijk het visceraal vetweefsel is gevoelig voor deze lipolyse, in tegenstelling tot subcutaan vetweefsel. (15)

De toename van vrije vetzuren ter hoogte van de vena porta leidt tot een verhoogde opname van vrije vetzuren in de lever met dysfunctie van de hepatocyten tot gevolg. Deze hepatische insulineresistentie geeft aanleiding tot verhoogde gluconeogenese en een teveel aan geproduceerde triglyceriden, dewelke worden gesecreteerd als VLDL waardoor HDL daalt. (16)

Leversteatose wordt niet alleen geassocieerd met insulineresistentie maar ook met het metabool syndroom. Het kan zich manifesteren als een eenvoudige ophoping van triglyceriden in de lever of als een meer gevorderde inflammatoire aandoening (niet-alcoholische steatohepatitis (NASH)). Recente studies benadrukken de rol van insulineresistentie, oxidatieve stress, lipidenperoxidatie en cytokinen bij de ontwikkeling van NASH. (17)

Inflammatie

Het metabool syndroom wordt gekenmerkt door een verhoogde graad van inflammatie en stollingsneiging met centrale obesitas als belangrijke drijfveer in de pathofysiologie. Dit komt door de verhoogde vrijzetting van pro-inflammatoire moleculen zoals CRP, IL-6 en TNF-α vanuit het viscerale vet. Omgekeerd wordt er een afname gezien van anti-inflammatoire moleculen zoals adiponectine. (12)

Macrofagen in het vetweefsel secreteren tumor necrosis factor alpha (TNF-α). De productie ervan is gecorreleerd met een toename van vetweefsel. TNF-α veroorzaakt de fosforylatie en inactivatie van insuline receptoren ook in de gladde spiercellen, het induceert lipolyse, verhoogt de vrijzetting van

vetzuren en remt de afgifte van adiponectine. (18) Verhoogde TNF-α-niveaus in het plasma worden geassocieerd met obesitas en insulineresistentie, beide belangrijke componenten van het metabool syndroom. (19)

Interleukine 6 (IL-6) is een cytokine geproduceerd door adipocyten en immuuncellen en heeft complexe reguleringsmechanismen. (20) De productie van IL-6 neemt toe bij toename van abdominale adipositas en insulineresistentie. Het werkt in op de lever, het beenmerg en het endotheel, wat leidt tot een verhoogde productie van acute fase eiwitten in de lever waaronder C-reactief proteïne (CRP). Uit verschillende onderzoeken blijkt dat CRP een onafhankelijke risicofactor is van cardiovasculaire aandoeningen, gezien de correlatie tussen verhoogde CRP-niveaus en de ontwikkeling van het metabool syndroom. (21) IL-6 verhoogt ook de niveaus van fibrinogeen, wat resulteert in een pro-thrombotische toestand.

In tegenstelling tot de pro-inflammatoire moleculen is adiponectin, een anti-inflammatoir en anti-atherogeen adipokine, verlaagd in personen met hoog visceraal vetgehalte. (22) Adiponectine vermindert zowel vasculaire reactiviteit als gladde spierproliferatie, en verbetert plaque stabiliteit. (23) Het wordt beschouwd als een beschermende factor tegen de ontwikkeling van diabetes, hypertensie en acuut myocardinfarct. Gezien een toename van het vetweefsel gepaard gaat met een verlaagd adiponectine gehalte, wat uiteindelijk het risico op cardiovasculaire aandoeningen verhoogt. (24)(25)

(Epi)genetica

Terwijl er enkele genen bekend zijn die geassocieerd worden met obesitas en het metabool syndroom, maakt de epidemische groei van de ziekte de laatste decennia een genetische aanleg minder waarschijnlijk. Een genoomwijde associatiestudie uitgevoerd bij 339 224 personen identificeerde 97 BMI-geassocieerde loci. De 97 loci kwamen overeen met slechts 2,7% van de BMI-variatie. (26)

Epigenetica lijkt een grotere rol te spelen bij het bevorderen van het metabool syndroom. Ouderlijke obesitas kan obesitas veroorzaken bij nakomelingen door epigenetische veranderingen in de spermatozoa, oocyten en in de in-utero omgeving. Kinderen van een obese moeder of vader die een bariatrische ingreep onderging voorafgaand aan de conceptie van de kinderen, zijn minder vatbaar voor obesitas dan kinderen die geboren zijn vóór de bariatrische ingreep. (27)

Epidemiologische studies hebben een sterke associatie aangetoond tussen intra-uteriene voeding, postnatale voeding en het metabool syndroom bij volwassenen. Moeders die tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap werden blootgesteld aan de hongersnood in Nederland van in 1944-1945 kregen baby's met een laag geboortegewicht, maar deze baby's hadden een hogere incidentie van obesitas op latere leeftijd. (28)

Risico's gebonden aan het metabool syndroom

Cardiovasculaire ziekten

De aanwezigheid van het metabool syndroom wordt geassocieerd met een verhoogd risico op zowel atherosclerotische als niet-atherosclerotische cardiovasculaire ziekten. Dit cardiovasculaire risico neemt sterk toe met de cumulatie van meerdere componenten van het metabool syndroom. (29)

Er is echter nog onduidelijkheid in de literatuur of het cardiovasculaire risico van het clusteren van de componenten van het metabool syndroom groter is dan de som van de individuele risicofactoren. (30)

Een recente meta-analyse toont aan dat het metabool syndroom het risico op cardiovasculaire ziekten verdubbelt en de algemene mortaliteit anderhalf keer verhoogt. (31)(32) Het metabool syndroom was ook geassocieerd met een verdubbeling van het risico op een myocardinfarct. . Dit verhoogd risico geldt ook voor personen met het metabool syndroom in afwezigheid van diabetes type 2. (31) Afhankelijk van de gehanteerde definitie van het metabool syndroom varieert de voorspellende waarde voor het cardiovasculaire risico, waarbij de definities van de WHO en NCEP over het algemeen de sterkste correlaties vertonen met het risico op cardiovasculaire aandoeningen. (33)

Diabetes type 2

Diabetes type 2 is een complexe ziekte die wordt veroorzaakt door zowel omgevings- als genetische factoren. Ze wordt gekenmerkt door chronisch verhoogde bloedglucoseconcentraties die het gevolg kunnen zijn van te weinig insulineproductie, een slechte werking van insuline of een combinatie van beide.

De hoofdoorzaak van hyperglycemie bij patiënten met het metabool syndroom is insulineresistentie. Desalniettemin kunnen personen die insulineresistent zijn normoglycemie behouden door compenserende hyperinsulinemie. Pas wanneer de functie van de pancreatische bètacellen begint af te nemen, zullen de glucosewaarden te stijgen. In 75-85% van de patiënten gaan insulineresistentie, hyperinsulinemie, dyslipidemie en obesitas vooraf aan de progressie naar diabetes type 2. (34) Het risico op het ontwikkelen van diabetes type 2 is tot vijf keer hoger bij personen met het metabool syndroom vergeleken met degenen zonder het syndroom. (35)(36)

Prospectieve studies tonen aan dat de aanwezigheid van het metabool syndroom dan ook een sterke voorspeller is voor het ontstaan van nieuwe diagnose van diabetes type 2. (37)(38)(39)(40)(41)

Therapie

Levensstijl

De meeste personen met het metabool syndroom zijn obees en hebben een sedentair leven. Een verhoogde calorie-intake, disproportioneel tot de metabole nood, is daar een oorzaak van. Daarom zou de primaire interventie een verandering in levensstijl moeten zijn, met als doel calorierestrictie, streven naar gezonde voeding en een verhoogde lichamelijke activiteit.

Een effectieve manier van gewichtsreductie is calorierestrictie. (42) Dit kan op verschillende manieren worden bereikt. Uit eerder onderzoek blijkt dat zeer caloriearme diëten (bijv. ongeveer 1000 calorieën per dag) niet succesvol zijn, omdat dit snelle gewichtsverlies meestal gevolgd wordt door een gewichtstoename. De reden hiervoor is een gebrek aan gedragsverandering. Een betere manier is gedragsverandering in combinatie met een caloriearm dieet. (5) Voor veel patiënten is dit een grote uitdaging. Daarom zijn veel sociale en omgevingsveranderingen nodig voor succesvol gewichtsverlies.

Ook de samenstelling van de voeding moet worden aangepast. Een vetarm/hoog-koolhydraatdieet wordt vaak aanbevolen, maar een iets hogere inname van onverzadigd vet ten koste van koolhydraten kan meer voordelig zijn (43)(44). Te veel koolhydraten in het dieet kunnen metabole risicofactoren verergeren (45)(46). Het belangrijkste is dat verzadigde vetten grotendeels vermeden moeten worden; ze verhogen het cholesterolgehalte in het bloed en verhogen daardoor het risico op hart- en vaatziekten.

Belangrijk is dat een gewichtsverlies van slechts 5-10% van het lichaamsgewicht aanzienlijk positieve gezondheidseffecten heeft, zoals het verbeteren van het lipidenprofiel (verlaging van triglyceriden en verhoging van HDL) en het verlagen van de bloeddruk en nuchtere glycemie. Een verdere geleidelijke daling van het gewicht versterkt deze effecten. (47)

Als er meer calorierestrictie nodig is, kan bariatrische chirurgie overwogen worden. Volgens de huidige Europese richtlijnen komen personen met een BMI >40kg/m² of een BMI ≥30kg/m² en <40 kg/m² met obesitas gerelateerde co-morbiditeiten hiervoor in aanmerking. (48) Een gewichtsverlies van 20% of meer kan op deze manier worden bereikt. Deze gewichtsdaling geeft een gunstig effect op alle metabole risicofactoren. (49)(50)

Fysieke activiteit

Fysieke activiteit heeft verschillende gunstige effecten op het metabool syndroom. (51) Het heeft een positief effect op de calorische balans en het verhoogt de fysieke fitheid, wat onafhankelijk het risico op hart- en vaatziekten verlaagt. (52)(53) Deze bescherming tegen het metabool syndroom komt door de effecten van lichamelijke activiteit op elk van de individuele componenten. Beweging is bijzonder effectief in het verminderen van insulineresistentie en heeft ook aangetoond dat het dyslipidemie en hypertensie verbetert, zij het in verschillende mate. (37) Daarom zou de invoering van regelmatige lichamelijke activiteit als een integraal onderdeel van de klinische behandeling van het metabool syndroom moeten worden overwogen. De WHO raadt aan wekelijks minimaal 150 minuten, verspreid over diverse dagen, matig intensief te bewegen om een gezonde levensstijl te onderhouden.

Farmacologisch

Dyslipidemie

De eerstelijnsbehandeling voor een verhoogd LDL-cholesterol bij patiënten met het metabool syndroom is statinetherapie. Deze personen hebben een levenslang verhoogde risico op hart- en vaatziekten. Bij patiënten met een sterk verhoogd risico, zowel in primaire als in secundaire preventie, is een LDL-C reductie van minstens 50% met een streefwaarde van < 55 mg/dL aangewezen. Dit wordt het best bereikt met hoog gedoseerde statines (bijvoorbeeld atorvastatine of rosuvastatine). Sommige patiënten kunnen echter geen hoog gedoseerde statines verdragen. In dat geval is het redelijk om ezetimibe toe te voegen aan een lager gedoseerd statine. Deze combinatie geeft eenzelfde daling van LDL-cholesterol als maximaal gedoseerde statines. (54)(55)

Hypertensie

Bij aanwezigheid van hypertensie zonder diabetes of chronische nierziekte is het doel voor anti-hypertensieve therapie een bloeddruk van <140/90 mm Hg. Bij aanwezigheid van diabetes of

chronische nierziekte is het bloeddrukdoel <130/80 mm Hg. (56) Indien levensstijlaanpassingen zoals gewichtscontrole, toename van lichamelijke activiteit, matiging van alcoholgebruik, vermindering van zoutinname en nadruk op verhoogde consumptie van verse groenten en fruit onvoldoende bloeddrukdaling geeft, kan overwogen worden een bijkomend antihypertensivum op te starten. Gezien de cardioprotectieve eigenschappen en het verminderen van het risico op diabetes wordt vaak gestart met een RAAS-remmer (ACE-inhibitor of ARB indien ACE-i niet verdragen wordt). Als 2elijnstherapie kunnen bètablokkers of thiaziden overwogen worden gezien ze beiden het cardiovasculair risico verlagen. Tot slot lijken calciumkanaalblokkers metabool neutraal te zijn of zelf een lichte verbetering van insulineresistentie te veroorzaken, en zijn ze dus ook te overwegen geneesmiddelen voor patiënten met het metabool syndroom. (57)(58)

Glycemie

De diagnostische criteria van het metabool syndroom omvatten zowel verhoogde nuchtere glucosewaarden (≥100 mg/dL) als diagnose diabetes type 2. Een behandeling met metformine is effectief in het verbeteren van insulinegevoeligheid en kan de conversie van prediabetes naar diabetes vertragen. Dit is echter minder doeltreffend dan levensstijlaanpassing zoals vermagering en meer fysieke activiteit dewelke ook een positieve invloed hebben op andere cardiale risico factoren zoals dyslipidemie, hypertensie en buikomtrek. (59) Bij patiënten met diabetes type 2 wordt er gestreefd naar een goede glycemische controle met een hemoglobine A1c van <7%. Dit vermindert microvasculaire complicaties en kan ook het risico op macrovasculaire aandoeningen verminderen. (60)

Objectieve metabole scores

Alhoewel er een internationaal erkende definitie is van het metabool syndroom, blijven enkele tekortkomingen voor de evaluatie ervan bestaan. Ten eerste is er het dichotome karakter van de huidige diagnosestelling. Het diagnostisch kader laat alleen differentiatie toe tussen het wel of niet hebben van het metabool syndroom. Kleine verschillen in criteriumwaarden zouden er namelijk toe kunnen leiden dat patiënten al dan niet als MS-patiënten worden geclassificeerd. Dit zou vooral van belang kunnen zijn bij patiënten met randwaarden van de criteria en patiënten met twee tot drie positieve componenten van het syndroom. Ook laat deze definitie niet toe om preventief aan screening te doen van patiënten die at risk zijn, nog voor het metabool syndroom zich manifesteert. (1)

Ten tweede is de dichotome aard van de definitie niet geschikt voor het kwantificeren van de effecten van de behandeling over verloop van tijd. Het effect van de behandeling kan bijvoorbeeld alleen worden gekwantificeerd door te bepalen of de patiënt na de behandeling al dan niet het metabool syndroom heeft. Anderzijds worden significante verbeteringen van cardiometabole risicoparameters bij een patiënt met het metabool syndroom niet opgemerkt door de dichotome definitie. (61)

Om tegemoet te komen aan de beperkingen van een dichotome score, zijn de laatste jaren continue scores ontwikkeld voor de beoordeling van het metabool syndroom. De meest gebruikte scores zijn som van Z-scores (via lineaire regressie) en scorebepaling via hoofdcomponenten analyse. Hoewel deze twee scoringmethoden systemen heel nauwkeurig zijn, zijn er ook praktische nadelen aan verbonden.

Het belangrijkste probleem bij het gebruik van deze methoden is dat de berekende scores steekproef specifiek zijn en niet kunnen worden gebruikt in een andere populatie. Bij elke verandering in de referentie databank (toevoeging of verwijdering van patiënten) moet de individuele score opnieuw worden berekend omdat deze is afgeleid van de regressie- of hoofdcomponenten van de steekproef. Hierdoor is vergelijking tussen bevolkingsgroepen niet mogelijk. Bovendien zijn de berekeningen van deze methoden zeer ingewikkeld en vereisen zij het gebruik van gespecialiseerde statistische software, wat maakt dat ze onpraktisch zijn voor gebruik in de klinische praktijk. (1)(2)(61)(62)

siMS score

De siMS score, een relatief nieuwe score, werd ontwikkeld als een precieze, eenvoudig te berekenen score om het metabool risico te berekenen, door Soldatovic et al. Het betreft een continue score die kan worden toegepast op individuele patiënten (dit in tegenstelling tot populatie specifieke scores) en die kan gebruikt worden in follow-up van de patiënt. Correlatieanalyse door Soldatovic et al. en Khan et al. toonde eveneens een sterke overeenstemming tussen de siMS score en de andere (meer complexe) continue scores zoals de Log Transformed Framingham Score en Som van Z-scores, met een correlatiecoëfficiënt hoger dan 0,8. (1)(63) Om deze redenen kan het gebruik van de siMS score meer geschikt zijn voor de dagelijkse praktijk.

Samenvatting

Het metabool syndroom is een cluster van afwijkingen die, indien ze samen voorkomen, het risico op het ontwikkelen van chronische aandoeningen zoals diabetes type 2 en cardiovasculaire ziekten verhogen. Gezien de stijgende prevalentie is er nood aan adequate en vroege opsporing van risicopatiënten voor het ontwikkelen van het metabool syndroom.

De huidige gebruikte diagnostiek in de praktijk laat niet toe om aan preventie te doen of het metabool risico genuanceerd op te volgen in de tijd. Het objectiveren en stratificeren van het metabool risico via eenvoudig te bereken scores zoals de siMS score, zou de opsporing en de opvolging ervan kunnen verbeteren.
Om na te gaan of de siMS score een nuttig instrument kan zijn in de huisartspraktijk gaan we de performantie ervan vergelijken met de klinische inschatting van de huisarts aan de hand van een retrospectief database onderzoek. *Concreet zijn er twee onderzoeksvragen. Enerzijds gaan we nagaan of het aantal patiënten met een correct gediagnostiseerd metabool syndroom (volgens de IDF-criteria) significant verschillend is, gebruik makend van de siMS score in vergelijking met de klinische inschatting van de huisarts. Daarnaast gaan we na of er een verschil is tussen de correlatie van de siMS score en de som van Z-scores enerzijds en de inschatting van de huisarts (score 1 tem 5) en de som van Z-scores anderzijds bij het bepalen van het risico op het metabool syndroom.*

Methoden

Patiëntinclusie

Deze studie verliep via een retrospectief database onderzoek in een patiëntenbestand van een huisartsengroepspraktijk te Leuven, waar patiëntengegevens werden verzameld in april 2021. Alle patiënten ouder dan 18 jaar, waarbij alle studienoodzakelijke gegevens om de siMS score te berekenen en om het metabool syndroom te bepalen via de IDF-criteria in het globaal medisch dossier stonden, werden geïncludeerd in de studie. Bijlage A bevat alle gegevens die werden verzameld per patiënt waaronder klinische parameters zoals lengte, gewicht, buikomtrek en bloeddruk en biochemische gegevens zoals nuchtere glycemie, triglyceriden en HDL. Patiënten met waarbij niet alle verschillende criteria werden gemeten de laatste twee jaar werden eveneens geëxcludeerd om recente en representatieve data te bekomen. Ethische goedkeuring (EC-2021-420) werd bekomen op 24/03/2021, door de commissie medische ethiek UZ Brussel/VUB (bijlage C).

Nadien werd er aan de behandelend huisarts gevraagd een scoreformulier (zie bijlage B) in te vullen over elk van de geïncludeerde patiënten. Dit scoreformulier bevat de subjectieve inschatting van de huisarts over de patiënt met betrekking tot aan- of afwezigheid van het metabool syndroom en een inschatting van het metabool risico op een schaal van 1 tem 5, waarbij 5 het hoogste risico aangeeft.

Definities

Het metabool syndroom werd gedefinieerd volgens de IDF-criteria (6): Patiënt met centrale obesitas plus twee of meer van de volgende vier factoren

1) Verhoogde concentratie triglyceriden: ≥150 mg/dl
   of specifieke behandeling voor deze lipidenafwijking;
2) Verlaagde concentratie HDL-cholesterol: <40 mg/dl bij mannen en <50 mg/dl bij vrouwen
   of specifieke behandeling voor deze lipidenafwijking;
3) Verhoogde bloeddruk: systolische bloeddruk ≥130 mmHg of diastolische bloeddruk ≥85 mmHg
   of behandeling van eerder gediagnosticeerde hypertensie;
4) Verhoogde nuchtere plasma glucoseconcentratie ≥100 mg/dl
   of eerder gediagnosticeerde diabetes type 2.

Centrale obesitas wordt gedefinieerd voor mannen met een buikomtrek > 94cm, voor vrouwen met een buikomtrek > 80cm.

De siMS score volgens Soldatovic et al. werd berekend met volgende formule:
Man**:** siMS score = (2 × Buikomtrek/Lengte) + (Glycemie/100) + (Triglyceriden/150) + (syst. bloeddruk/130) − (HDL/40)
Vrouw**:** siMS score = (2 × Buikomtrek/Lengte) + (Glycemie/100) + (Triglyceriden/150) + (syst. bloeddruk/130) − (HDL/50)

Voor de diagnosestelling van het metabool syndroom volgens de siMS score werd een afkapwaarde gehanteerd van 2,369 en 2,431 voor mannen en vrouwen respectievelijk. (62)
Geslacht specifieke som van Z-scores werden berekend van de afzonderlijke metabole componenten: buikomtrek/lengte, glycemie, triglyceriden, systolische bloeddruk, HDL obv volgende formule:

Z-score = buikomtrek + glycemie + triglyceriden + 1/HDL+ (SBD + DBD)/2

De Z-score werd berekend als de som van de gestandaardiseerde waarden van de verschillende variabelen in de definitie van het metabool syndroom, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. Er moet worden opgemerkt dat HDL werd vermenigvuldigd met -1, omdat het omgekeerd gerelateerd is aan het risico van het metabool syndroom. De referentiewaarden voor de som van Z-scores refereren naar het bevolkingsonderzoek in Vlaanderen van 2018. (10) Alleen voor de referentiewaarde van triglyceriden werden gegevens gebruikt vanuit het Verenigd Koninkrijk. (64)

Statistische analyse

De chi-kwadraat test werd gebruikt om het verschil te bepalen in percentage tussen correct voorspelde aanwezigheid van het metabool syndroom met de IDF-criteria als referentie. Hierbij wordt de siMS score vergeleken met de inschatting van de huisarts.

Daarnaast werd de Pearson correlation coëfficiënt bepaald van 1) de siMS score en 2) de inschatting van de huisarts in vergelijking met de som van Z-scores.
Alle bekomen gegevens zijn weergegeven als het gemiddelde ± standaarddeviatie (SD), gemiddelde en 95% betrouwbaarheidsinterval (BI), of als percentages. Alle p-waarden < 0,05 werden als significant beschouwd.

Resultaten

De studiegroep bestond uit 171 personen waarvan 98 mannen (57,3%) en 73 vrouwen (42,7%). Een overzicht van de patiënt karakteristieken wordt getoond in Tabel 2. In vergelijking met de algemene Belgische bevolking bedroeg de gemiddelde BMI in België 26,6 kg/m^2 in tegenstelling tot de 28,6 kg/m^2 gemeten in onze populatie. Uitgezonderd HDL, zien we ook voor andere karakteristieken zoals buikomtrek, gewicht, nuchtere glycemie, systolische en diastolische bloeddruk zien we eenzelfde trend waarbij de gemiddelde hoger liggen dan in de algemene Belgische bevolking. De berekende siMS score in de populatie was minimaal 0,59 en maximaal 7,12 met een gemiddelde van 3,02±0,88. In deze populatie presenteerde het metabool syndroom, volgens de IDF-criteria, zich in 87 personen (50,8%), gestratificeerd volgens gender geeft dit 38 vrouwen (52,1%) en 49 mannen (28,6%).

Tabel 2 Algemene populatie karakteristieken

	Mannen	**Vrouwen**	**Algemene bevolking man**	**Algemene bevolking vrouw**
Aantal	98	73		
Leeftijd (jaar)	56,5 (±12,3)	59,6 (±13,7)		
Lengte (cm)	171,3 (±9,82)	163,1 (±6,5)	176,8 (±7,2)	163,1 (±7,0)
Gewicht (kg)	89,9 (±14,4)	76,2 (±14,9)	83,3 (±14,8)	70,4 (±16,2)
BMI	28,6 (±4,5)	28,6 (±5,1)	26,6 (±4,6)	26,5 (±5,3)
Buikomtrek (cm)	103,0 (±12,6)	96,9 (±12,1)	95,8 (±13,3)	88,6 (±13,6)
Nuchtere glycemie (mg/dl)	100,1 (±32,2)	96,8 (±19,3)	95,0 (±21,7)	90,7 (±18,8)
Triglyceriden (mg/dl)	149,5 (±101,2)	177,7 (±51,8)		
HDL (mg/dl)	48,2 (±13,4)	61,6 (±17,6)	51,9 (±15,0)	64,5 (±16,6)
Systolische bloeddruk (mmHg)	133,5 (±15,7)	133,5 (±16,2)	125 (±16,4)	115 (±19,5)
Diastolische bloeddruk (mmHg)	82,6 (±9,8)	81,9 (±9,7)	79 (±10,2)	76 (±10,9)

Data is voorgesteld als gemiddelde met standaarddeviatie
BMI: body mass index, *HDL:* high-density lipoprotein.

In de eerste analyse wordt de diagnosestelling van het metabool syndroom volgens de IDF-criteria vergeleken met de inschatting van de huisarts en de siMS score afzonderlijk. Gegevens van de chi-kwadraat testen worden getoond in Tabellen 2 (huisarts) en 3 (siMS). De huisarts bepaalde bij 70 patiënten van de 87 patiënten met het metabool syndroom correct de aanwezigheid en bij 49 van de 84 patiënten de afwezigheid ervan. Dat zorgt voor een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk

80,5% en 58,3%, alsook een positief predictieve waarde van 66,7% en een negatief predictieve waarde van 74,2%. (Tabel 2)

Tabel 3 toont het aantal juiste diagnoses volgens de siMS score met de aanwezigheid van het metabool syndroom in 81 van de 87 patiënten. Het aantal juiste diagnoses bij afwezigheid van het metabool syndroom komt neer komt voor in 41 van de 84 patiënten. Dat geeft een sensitiviteit van 93,1%, en een specificiteit van 48,8%. De positief en negatief predictieve waarden zijn respectievelijk 62.3% en 85.4%. (Tabel 3)

Tabel 3 Metabool syndroom IDF - inschatting huisarts

	MS IDF +	**MS IDF -**	**Totaal**
MS Huisarts +	70	35	105
MS Huisarts -	17	49	66
Totaal	87	84	171

IDF: International Diabetes Federation, MS: Metabool syndroom

Tabel 4 Metabool syndroom IDF - siMS score

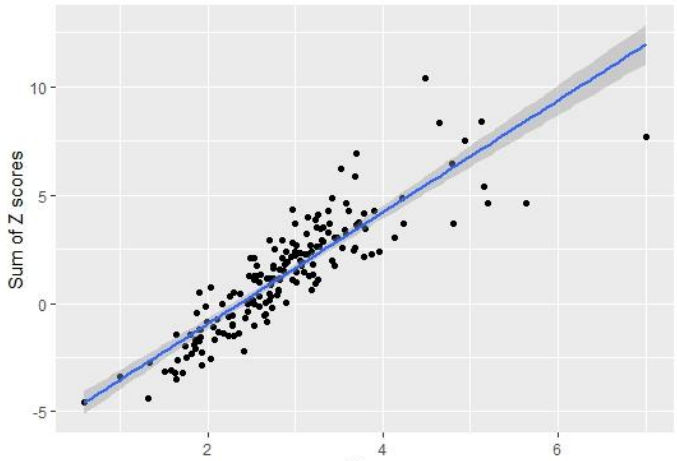
	MS IDF +	**MS IDF -**	**Totaal**
MS siMS +	81	43	124
MS siMS -	6	41	47
Totaal	87	84	171

IDF: International Diabetes Federation, MS: Metabool syndroom

Bij deze berekeningen is uitsluitend de sensitiviteit significant verschillend tussen de siMS score en de inschatting van de huisarts voor de diagnose van het metabool syndroom (p = 0,025). De specificiteit (p = 0,279), PPV (p = 0,941) en NPV (p = 0,164) waren allen niet significant verschillend van elkaar.

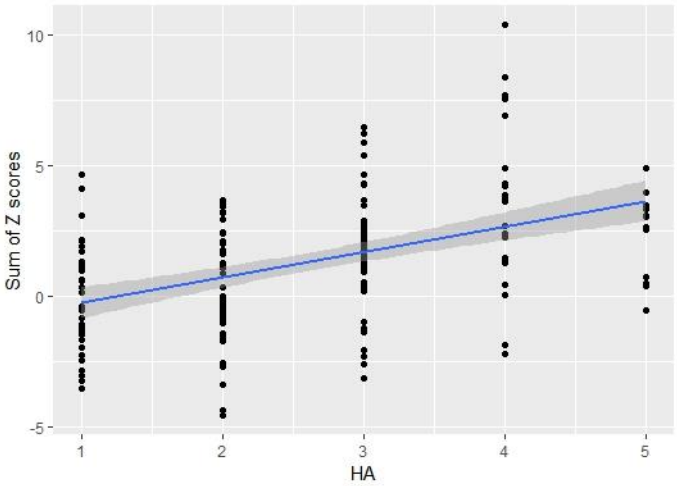
De tweede primaire statistische analyse werd uitgevoerd door middel van de Pearson correlatie. De inschatting van het metabool risico volgens de huisarts en berekend via de siMS score tonen beide een significante correlatie met de som van Z-scores, berekend door de correlatiecoëfficiënt.
De correlatie tussen de inschatting van de huisarts en de som van Z-scores is 0,447 ($p = 8{,}929 \times 10^{-10}$) met een 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van [0.318- 0.559], dit betreft een matige correlatie. Daarentegen toont de Pearson-analyse tussen de siMS score en de som van Z-scores een significant hogere correlatie, namelijk 0.878 ($p = 2{,}2 \times 10^{-16}$), met een 95%-BI van [0.839-0.909]. (Figuur 1 en 2)

Figuur 1



Figuur 1: Pearson correlatie tussen siMS score en de som van Z-scores.

Figuur 2



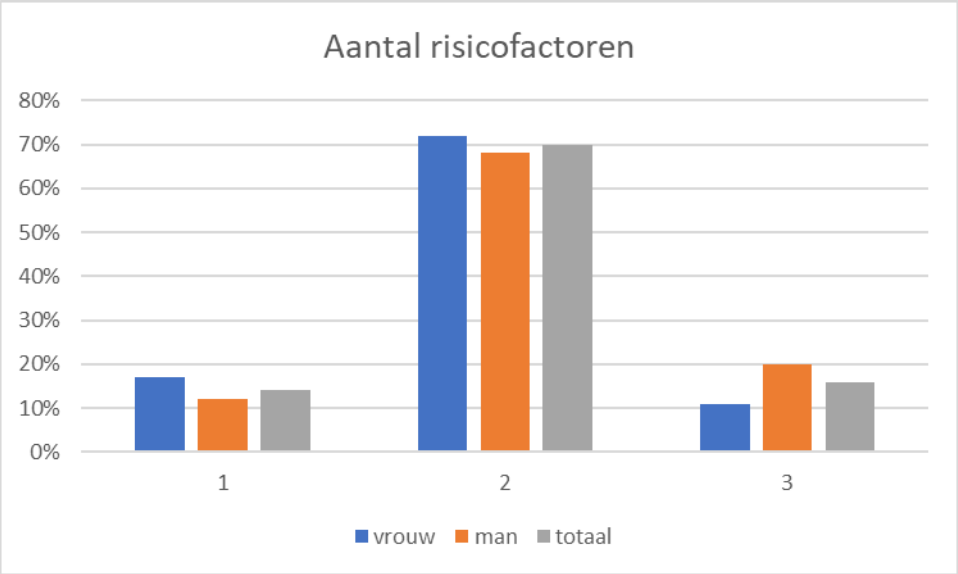
Figuur 2: Correlatie tussen inschatting van de huisarts (in kwintielen) en de som van Z-scores.

In de groep zonder het metabool syndroom (n = 84), zoals gedefinieerd volgens het IDF, zijn er 43 patiënten (51,2%) met een siMS score boven de afkapwaarde voor het metabool syndroom. Deze groep wordt verder opgedeeld in 25 mannen (58,1%) en 18 vrouwen (41,9%). In deze groep met een verhoogd metabool risico volgens de siMS score, maar zonder diagnose van het metabool syndroom hebben het grootste deel van de patiënten 2 risicofactoren, dit betreft een prevalentie van 70%. Patiënten met 1 en 3 verschillende risicofactoren volgens de definitie van het IDF, komen respectievelijk 14% en 16% voor in deze populatie. (Tabel 5, Figuur 3)

Tabel 5 Aantal risicofactoren

Aantal risicofactoren	Mannen	Vrouwen	Totaal
1	3 (12%)	3 (17%)	6 (14%)
2	17 (68%)	13 (72%)	30 (70%)
3	5 (20%)	2 (11%)	7 (16%)

Figuur 3



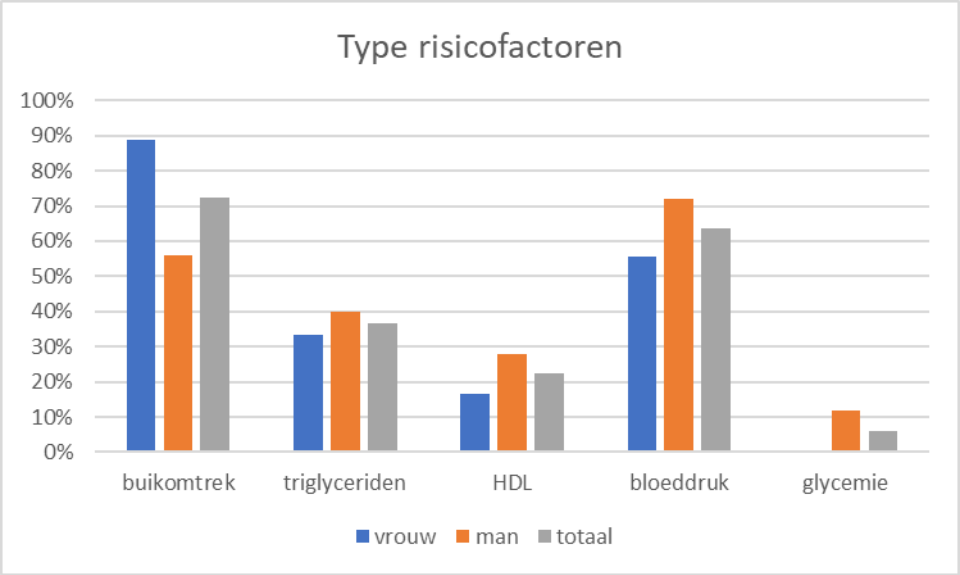
Figuur 3: Verdeling patiënten op basis van het aantal aanwezige risicofactoren in de groep zonder het metabool syndroom.

Verder nazicht van de verschillende risicofactoren, in de groep zonder het metabool syndroom, geeft de volgende verdeling volgens type. De twee meest voorkomende risicofactoren zijn een verhoogde buikomtrek en bloeddruk met respectievelijk 72% en 64%. Daarna volgen de risicofactoren verhoogde triglyceriden, verlaagde HDL en verhoogde nuchtere glycemie met respectievelijk 37%, 22% en 6%. (Tabel 6, Figuur 4)

Tabel 6 Verdeling volgens risicofactor

Risicofactor	Mannen	Vrouwen	Totaal
Verhoogde buikomtrek	14 (56%)	16 (89%)	30 (72%)
Verhoogde triglyceriden	10 (40%)	6 (33%)	16 (37%)
Verlaagde HDL	7 (28%)	3 (17%)	10 (22%)
Verhoogde bloeddruk	18 (72%)	10 (56%)	28 (64%)
Verhoogde nuchtere glycemie	3 (12%)	0 (0%)	3 (6%)

Figuur 4



Figuur 4: Verdeling patiënten op basis van het type risicofactor in de groep zonder het metabool syndroom

Discussie

De resultaten van deze retrospectieve studie tonen aan dat in de praktijk zowel de inschatting van de huisarts als de siMS score een matige, doch significante correlatie hebben met de aan- of afwezigheid van het metabool syndroom volgens de IDF-criteria. We zien bij beide inschattingen een goede sensitiviteit voor het opsporen van het metabool syndroom, doch een zwakkere specificiteit. De inschatting van de huisarts, alsook de siMS score zijn goed in het screenen naar het metabool syndroom. Dit maakt hen goede uitsluiters van de diagnose, met een relatief hoge negatief predictieve waarde. Belangrijk is, dat de sensitiviteit van de siMS score significant hoger was dan deze van de inschatting van de huisarts, zonder significant verschil in PPV of NPV.

Ten tweede hebben we de performantie van de siMS score en de inschatting van de huisarts bekeken om het metabool risico in te schatten (als continu gegeven). Hiervoor hebben we de som van Z-scores gebruikt als gouden standaard voor het inschatten van het metabool risico. Op basis van de Pearson correlatie, was de siMS score significant beter gecorreleerd (r=0,88, hoge correlatie) dan de inschatting van de huisarts (r=0,45, matige correlatie). Dit betekent dat de siMS score een duidelijke meerwaarde is voor het inschatten van het metabool risico van de patiënt ten overstaan van de inschatting van de huisarts. Deze hoge correlatie tussen de siMS score en het metabool risico kan gebruikt worden om het effect van een behandeling te evalueren.

Tot op heden waren er nog geen gegevens over de performantie van de siMS score in de Vlaamse patiëntenpopulatie. Dit onderzoek toont aan dat de correlatie tussen de siMS score en het metabool risico in onze studie is vergelijkbaar met deze in anders studies. (1)(63)(65) De hoge correlatie tussen de siMS score en de som van Z scores betekent dat de siMS score ook in onze patiëntenpopulatie een goed instrument is om het metabool risico in te schatten.

Een interessante populatie voor de huisarts is de groep patiënten zonder het metabool syndroom, doch met een verhoogd risico op het ontwikkelen ervan met een siMS score boven de afkapwaarde. Deze patiënten zijn meer at risk voor het ontwikkelen van het metabool syndroom en zijn daarom goede kandidaten om therapeutisch te handelen en verdere evolutie naar het metabool syndroom te voorkomen. Dit is voornamelijk een belangrijke populatie omdat hierin de meeste gezondheidswinst op lange termijn kan gehaald worden.
In onze populatie zijn dit 43 patiënten, waarvan ongeveer 60% mannen. 70% van deze populatie heeft 2 actieve risicofactoren en 16% ervan heeft 3 risicofactoren. De risicofactor die het meest prevalent is, is een verhoogde buikomtrek met 72%. Een verhoogde bloeddruk is de tweede meest voorkomende risicofactor, met een prevalentie van 64%.
Voor beide risicofactoren zijn er verschillende conservatieve maatregelen dewelke de huisarts met de patiënt kan bespreken tijdens één of meerdere consultaties. In het algemeen zal het gebruik van de siMS score de huisarts de mogelijkheid geven deze at risk patiëntengroep te identificeren en stappen te kunnen zetten om de verdere evolutie naar het metabool syndroom om te keren.

Selectiebias

De verzamelde data van deze studie komt van een huisartsengroepspraktijk in regio Leuven. Enkel patiënten waarvan alle gegevens in het medisch dossier waren opgenomen om de IDF-criteria en de siMS score te kunnen berekenen, werden geïncludeerd. Door deze inclusiecriteria toe te passen ontstaat er onvermijdelijk een selectiebias. Van de onderzochte patiënten hadden bijvoorbeeld 50,8% het metabool syndroom en 18,7% was gekend met diabetes type 2, deze aantallen zijn hoger dan de prevalentie in de algemene Belgische bevolking.

Dit type bias wordt weerspiegeld in de karakteristieken van de onderzochte patiëntengroep. Wanneer we de gegevens van algemene populatie karakteristieken nakijken zien we dat verschillende klinische factoren een hoger gemiddelde hebben dan de rest van de Belgische bevolking. Alleen voor HDL zien we in de onderzochte populatie een lichte daling, wat ook weer een minder gunstig cardiovasculair profiel aantoont. (Tabel 2)

We kunnen dus concluderen dat ondanks de steekproef van patiënten in het patiëntenbestand van een huisartsenpraktijk in de eerste lijn gebeurde, deze niet helemaal representatief is voor de algemene bevolking. De bias in selectie heeft vermoedelijk te maken met het feit dat alle variabelen, klinisch en biochemisch, om de siMS score te kunnen berekenen en de IDF-criteria te kunnen toepassen, gekend moesten zijn in het medisch dossier om de patiënten te includeren. Klinische gegevens zoals bloeddruk en gewicht/lengte worden over het algemeen moeiteloos verzameld bij de volledige populatie, ook bij jongere mensen en personen zonder co-morbiditeiten, dan gegevens uit bloedonderzoeken. Dit is de reden waarom er voornamelijk patiënten geïncludeerd zijn uit een populatie waar er regelmatig bloedonderzoeken worden gedaan in kader van preventie als gezondheidscheck-up of in kader van follow-up van chronische ziekten zoals hypercholesterolemie, hypertensie, diabetes type 2. Het verschil in populatiekarakteristieken met de algemene bevolking is daar waarschijnlijk het resultaat van. Anderzijds lijkt de invloed van de selectiebias op de validiteit van de resultaten eerder beperkt gezien onze resultaten vooral belangrijk zijn voor de patiëntenpopulatie met een matig tot hoog metabool risico.

Data uit de eerstelijnszorg

Deze studie presenteert gegevens en analyses over patiënten die afkomstig zijn uit de eerstelijnszorg, een populatie die relevant is voor huisartsen. Het is dan ook de behandelde arts, de zorgverlener die het dichtst bij de patiënt staat, die werd betrokken bij het invullen van het scoreformulier over de patiënt. Een bijkomend voordeel van deze studie is dat er geen patiënten werden geëxcludeerd op basis van voorgaande ziekten, waardoor de geïncludeerde patiënten zo representatief mogelijk zijn. Dit verhoogt de generaliseerbaarheid van de resultaten en benadrukt de relevantie van deze studie voor de eerstelijnszorg. Het gebruik van de vijfpuntenschaal in plaats van een continue score voor de inschatting van het metabool risico zou echter de correlatie mogelijks negatief hebben beïnvloed in vergelijking met de siMS score. Deze puntenschaal werd gebruikt in andere studies om het metabool risico duidelijker in groepen te verdelen, maar deze aanpak heeft als nadeel een verlies aan nuance in de risicobepaling. (2)

siMS score resultaten

De siMS score is een score die het metabool risico van een patiënt kan kwantificeren op basis van klinische en biochemische factoren. Uit dit onderzoek blijkt dat de siMS score het metabool risico van een patiënt beter in kaart kan brengen dan de inschatting van de huisarts en werd de siMS score gevalideerd in onze patiëntenpopulatie. Daarnaast heeft de siMS score ook een hogere sensitiviteit dan de inschatting van de huisarts voor de diagnose van het metabool syndroom. Gezien de vergelijkbare positieve en negatieve predictieve waarde lijkt de diagnosestelling van het metabool syndroom echter niet duidelijk accurater met de siMS score dan met het metabool syndroom. Een positieve eigenschap dat de siMS score heeft, in tegenstelling tot andere continue metabole scores, is het universele karakter en de eenvoud. De siMS score hoeft niet steeds herberekend te worden op basis van de populatie maar kan gebruikt worden in alle populaties gezien elke variabele genormaliseerd wordt (niet-populatie specifiek). Dit maakt het bruikbaar in de praktijk, in tegenstelling tot andere complexere en moeilijker te bereken continue metabole scores zoals hoofdcomponenten analyse, waar geavanceerde statistische software voor nodig is.

De siMS score in de praktijk

Om het opvolgen van deze score te implementeren in de praktijk, is het belangrijk dat de nodige IT-infrastructuur aanwezig is. Hiervoor is de samenwerking van medische softwarepakketten noodzakelijk. In theorie zou het mogelijk zijn de siMS score te integreren op een relatief eenvoudige manier in de bestaande elektronische medische dossiers. De siMS score is een objectieve score op basis van enkele klinische en biochemische waarden, dewelke met een eenvoudige formule kan berekend worden in het medisch dossier van de patiënt wanneer alle waarden gecodeerd zijn. Een voorwaarde hiervoor is natuurlijk dat alle gegevens aanwezig en codeerbaar zijn in het systeem. Dit laat toe om de score automatisch te berekenen zonder dat de huisarts hier kostbare tijd en energie in hoeft te steken. Tevens kan de evolutie van de score mee opgevolgd worden in de tijd. Wanneer de patiënt een bepaalde therapie volgt of een aanpassing doet aan zijn/haar levensstijl, zal het effect op de score op te volgen zijn in de tijd. Dit kan voor extra motivatie zorgen voor de patiënt via positieve feedback. Bovendien is er de opportuniteit om bij laag risico individuen, bij patiënten zonder aanwezigheid van componenten van het metabool syndroom, aan preventie te doen en proactief te werken. Deze groep valt meestal buiten de radar van de artsen. Toch kunnen er middels sensibilisering levensstijlaanpassingen gebeuren om het stijgende cardio-metabool risico af te remmen of te verlagen.

Toekomst

In tegenstelling tot bijvoorbeeld de Framingham-risk equation (66) of de AUSDRISK-score (67) zijn populatie gebaseerde, continue metabool syndroom scores, oorspronkelijk niet bedoeld als risicovoorspellers. Recente studies tonen echter aan dat zij een significant verband vertonen met het lange termijn risico van de ontwikkeling van coronaire hartziekten, myocardinfarcten, diabetes type 2, alsook van cardiovasculaire en algemene mortaliteit (68)(69)(70)(71). Tot op heden zijn er alleen cross-sectionele studies van de siMS score gebeurd, met oog op validatie met andere metabole risico scores en waarbij beschrijvende associaties kunnen gemaakt worden. Om de siMS score meer bruikbaar te maken in de praktijk is verder onderzoek nodig via prospectieve en longitudinale studies. Hierbij kunnen patiënten en hun score over meerdere jaren opgevolgd worden en kan er gekeken worden naar harde eindpunten zoals ontstaan van diabetes type 2, cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Een andere studie zou zich kunnen focussen op het verlagen van de siMS score. Het zou interessant zijn om de evolutie van de parameters van het metabool syndroom en de siMS score op te volgen wanneer een patiënt bezig is met zijn levensstijl aan te passen. Zoals eerder beschreven bevat deze behandeling meerdere modaliteiten, waarvan het effect dan in kaart kan worden gebracht.

Conclusie

Dit retrospectief onderzoek toont aan dat de siMS score een significant hogere sensitiviteit heeft om het metabool syndroom te diagnosticeren tegenover de inschatting van de huisarts. De specificiteit is onderling niet significant verschillend. Ook bij de stratificatie van het metabool risico, correleert de siMS score significant hoger dan de inschatting van de huisarts met de som van Z-scores, de gouden standaard hiervoor. Verder werd de siMS score gevalideerd in onze patiëntenpopulatie als instrument om het metabool risico te kwantificeren.

In de patiëntengroep zonder het metabool syndroom maar met een verhoogd metabool risico volgens de siMS score, komen hypertensie en verhoogde buikomtrek het meest frequent voor in de onderzochte populatie. Momenteel is er in de huisartspraktijk nog geen score die het metabool risico van de patiënt opvolgt, nog voor het metabool syndroom zich presenteert. Gezien de stijgende prevalentie van het metabool syndroom en het geassocieerde cardiovasculair risico is vroege opsporing belangrijk om aan preventie te doen. Uit dit onderzoek blijkt dat de siMS score een nuttige aanvulling kan zijn in het elektronisch medisch dossier om het metabool risico vroeger op te sporen en het effect van behandelingen in de tijd op te volgen, zodoende het metabole risico te doen dalen en de gezondheid van de patiënt te verbeteren.

Bijlage A

Verzamelde gegevens uit het elektronisch medisch dossier

- Naam, voornaam
- Leeftijd
- Geslacht
- Lengte (cm)
- Gewicht (kg)
- Buikomtrek (cm)
- Bloeddruk (systolisch en diastolisch) (mmHg)

- Nuchtere glycemie (mg/dl)
- Triglyceriden(mg/dl)
- HDL (mg/dl)

- Antihypertensivum: ja/nee
- Cholesterolverlagende therapie: ja/nee
- Diabetes mellitus type 2: ja/nee

Bijlage B

Checklist huisarts

Studie: Biedt de siMS score in de huisartsenpraktijk een betere risico inschatting op en/of identificatie van het metabool syndroom ten opzichte van de klinische inschatting van de huisarts.

Naam patiënt:

Datum:

1. Heeft deze patiënt volgens u het metabool syndroom[1]. Kruis volgens u het juiste vakje aan.

   Ja ☐ Neen ☐

2. Hoe schat u het metabool risico van deze patiënt in. Omcirkel een waarde tussen 1 en 5, waarvan 1 het laagste risico weerspiegelt en 5 het hoogste.

   1 2 3 4 5

Bijlage C

Universitair Ziekenhuis Brussel

VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK (O.G. 016)
Reflectiegroep Biomedische Ethiek
Laarbeeklaan 101
1090 BRUSSEL

DIRK DEVROEY
DEPARTMENT FAMILY MEDICINE AND CHRONIC CARE

Tel + 32 2 477 55 84
Fax + 32 2 477 55 94
commissie.ethiek@uzbrussel.be

Brussels, 2022-03-24

EC number: EC-2021-420

LEADING ETHICS COMMITTEE – SINGLE OPINION

Concerning :
Does the siMS score in general practice provide better risk estimation for and/or identification of the metabolic syndrome
BUN: 1432021000695

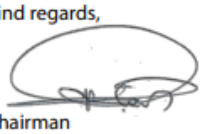
During the meeting of 2022-03-02, the Medical Ethics Committee of UZ Brussel/VUB reviewed and approved the above mentioned project from the ethical, legal and medical science points of view and in accordance with the Belgian Law of 7 May 2004 concerning experiments on the human person, Chapter VIII – Article 11 – § 4 : items 1 till 11

Upon receipt of the adapted documents (see annex EC document list), the Ethics Committee decides that there are no objections to the study in its present form.

Please remark that the Green Light Procedure has to be completed before the study can be performed at UZ Brussel.

This approval is valid for the duration of the trial. The Committee wishes to obtain an annual trial status. Results of the trial should be transmitted to the Committee at the end of the trial (publication or summary if there is no publication planned). The Committee reminds the investigator of his/her personal responsibility for this project. The Committee does not take any responsibility for its favourable advice of the project. The Ethics Committee is organised and operates according to ICH-GCP and its applicable laws and regulations. The list of members is enclosed.

Kind regards,



Chairman
Vice-Chairman

Cc: FAGG, Departement R&D

EC Document List

STUDY REGISTRATION

Dirk Devroey private CV

GCP attest Dirk Devroey

Informatiebrief voor de deelnemers aan wetenschappelijk onderzoek_versie3_24.03.2022

Informatiebrief voor de huisartsen aan wetenschappelijk onderzoek_versie2_22.02.2022

Bijlage_1_versie2_22.02.2022

Bijlage_2_versie2_22.02.2022

Bijlage_3_versie2_22.02.2022

GDPR checklist klinisch onderzoek_Versie2_22.02.2022

Study Protocol_versie2_22.02.2022

Checklist Huisarts_versie2_22.02.2022

Antwoordbrief_1

Referenties

1. Soldatovic I, Vukovic R, Culafic D, Gajic M, Dimitrijevic-Sreckovic V. SiMS score: Simple method for quantifying metabolic syndrome. PLoS One. 2016;11(1):1–10.

2. Sebekova K, Sebek J. Continuous metabolic syndrome score (siMS) enables quantification of severity of cardiometabolic affliction in individuals not presenting with metabolic syndrome. Bratisl Lek Listy [Internet]. 2018;119(11):675–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30672711

3. Zimmet P, Alberti KGMM, Ríos MS. A new International Diabetes Federation worldwide definition of the metabolic syndrome: The rationale and the results. Rev Esp Cardiol. 2005;58(12):1371–6.

4. 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 [Internet]. 1998 Jul;15(7):539–53. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30672711

5. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA [Internet]. 2001 May 16;285(19):2486–97. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368702

6. Federation ID. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF Communications. 2006.

7. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep [Internet]. 2018 Feb 26;20(2):12. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11906-018-0812-z

8. Prevention C for DC and. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and its Burden in the United States. US Dep Heal Hum Serv [Internet]. 2017;(Cdc). Available from: https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/2014-report-estimates-of-diabetes-and-its-burden-in-the-united-states.pdf%0Afile:///C:/Users/Admin/AppData/Local/Mendeley Ltd./Mendeley Desktop/Downloaded/Centers for Disease Control and Prevention - 2014 - National

9. WHO. Obesity and overweight [Internet]. p. 1. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

10. V.D. Heyden J, Nguyen D, Renard F, Scohy A, Demarest S, Drieskens S, et al. Belgisch gezondheidsonderzoek 2018. Sciensano [Internet]. 2018; Available from: https://his.wiv-isp.be/nl/Gedeelde documenten/summ_HES_NL_2018.pdf

11. Statbel. COVID-19 derde grootste doodsoorzaak in 2020. 2023. p. 1.

12. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. Clin Dermatol [Internet]. 2018;36(1):14–20. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004

13. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. Lancet. 2005;366(9491):1059–62.

14. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation. 2005;112(17):2735–52.

15. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. J Thromb Haemost [Internet]. 2003;1(7):1575–9. Available from: https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00279.x

16. Gonzalez-Baró MR, Lewin TM, Coleman RA. Regulation of Triglyceride Metabolism II. Function of mitochondrial GPAT1 in the regulation of triacylglycerol biosynthesis and insulin action. Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol. 2007;292(5):1195–9.

17. Jiang J, Torok N. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. Metab Syndr Relat Disord. 2008;6(1):1–7.

18. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(11):4854–8.

19. Tsigos C, Kyrou I, Chala E, Tsapogas P, Stavridis JC, Raptis SA, et al. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. Metabolism. 1999;48(10):1332–5.

20. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(3):847–50.

21. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(9):3338–42.

22. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, O'Brian Smith E, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: The impact of rapid weight lose through caloric restriction. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2697–703.

23. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet. 2002;360(9326):57–8.

24. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. Hypertension. 2003;42(3):231–4.

25. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma Adiponectin Levels and Risk of Myocardial Infarction in Men. J Am Med Assoc. 2004;291(14):1730–7.

26. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015;518(7538):197–206.

27. Ferguson-Smith AC, Patti ME. You are what your dad ate. Cell Metab [Internet]. 2011;13(2):115–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2011.01.011

28. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(44):17046–9.

29. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. Diabetes Care. 2002;25(10):1790–4.

30. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA. 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(4):551–6.

31. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;56(14):1113–32.

32. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):2906–12.

33. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. Am J Med. 2006;119(10):812–9.

34. Lebovitz HE. Type 2 diabetes: An overview. Clin Chem. 1999;45(8 II):1339–45.

35. Grundy SM. Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2006;47(6):1093–100. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.046

36. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. Diabetes Care [Internet]. 2008 Sep;31(9):1898–904. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591398

37. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. Endocr Rev. 2008;29(7):777–822.

38. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation. 2004;109(3):433–8.

39. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. Lancet. 2008;371(9628):1927–35.

40. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. Am J Epidemiol. 2002;156(11):1070–7.

41. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51(10):3120–7.

42. Grundy SM. Adipose tissue and metabolic syndrome: Too much, too little or neither. Eur J Clin Invest. 2015;45(11):1209–17.

43. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: What is the optimal fat intake? Am J Med. 2002;113(9 SUPPL. 2):25–9.

44. Jones JL, Comperatore M, Barona J, Calle MC, Andersen C, McIntosh M, et al. A Mediterranean-style, low-glycemic-load diet decreases atherogenic lipoproteins and reduces lipoprotein (a) and oxidized low-density lipoprotein in women with metabolic syndrome. Metabolism [Internet]. 2012;61(3):366–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2011.07.013

45. Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. Am J Med. 2002;113(9 SUPPL. 2):13–24.

46. Gadgil MD, Appel LJ, Yeung E, Anderson CAM, Sacks FM, Miller ER. The effects of carbohydrate, unsaturated fat, and protein intake on measures of insulin sensitivity: Results from the omniheart trial. Diabetes Care. 2013;36(5):1132–7.

47. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. Int J Obes. 1997;21(SUPPL. 1):1997.

48. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. Ann Intern Med [Internet]. 1991 Dec 15;115(12):956–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1952493

49. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. Surg Endosc. 2020;34(6):2332–58.

50. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric Surgery. JAMA [Internet]. 2004 Oct 13;292(14):1724. Available from: http://journals.lww.com/00006250-200501000-00041

51. Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. Appl Physiol Nutr Metab. 2007;32(1):76–88.

52. Grundy SM, Barlow CE, Farrell SW, Vega GL, Haskell WL. Cardiorespiratory fitness and metabolic risk. Am J Cardiol [Internet]. 2012;109(7):988–93. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.11.031

53. Farrell SW, Finley CE, Grundy SM. Cardiorespiratory fitness, LDL cholesterol, and CHD mortality in men. Med Sci Sports Exerc. 2012;44(11):2132–7.

54. Jarcho JA, Keaney JF. Proof That Lower Is Better — LDL Cholesterol and IMPROVE-IT. N Engl J Med. 2015;372(25):2448–50.

55. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387–97.

56. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. National heart, lung, and blood institute joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure; national high blood pressure education program coordinating committee. seventh Rep Jt Natl Comm Prev Detect Eval Treat high blood Press JNC. 2003;7:2560–72.

57. Lithell HO. Hyperinsulinemia, Insulin Resistance, and the Treatment of Hypertension. 1996;7061(96):150–3.

58. Farah R, Khamisy-Farah R, Shurtz-Swirski R. Calcium channel blocker effect on insulin resistance and inflammatory markers in essential hypertension patients. Int Angiol. 2013;32(1):85–93.

59. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet [Internet]. 2009;374(9702):1677–86. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4

60. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2005 Jan 1;28(suppl_1):s4–36. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/28/suppl_1/s4/22560/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes

61. Vukovic R, Milenkovic T, Stojan G, Vukovic A, Mitrovic K, Todorovic S, et al. Pediatric siMS score: A new, simple and accurate continuous metabolic syndrome score for everyday use in pediatrics. PLoS One. 2017;12(12):1–10.

62. Šebeková K, Gurecká R, Csongová M, Koborová I, Šebek J. Estimation of the proportion of metabolic syndrome-free subjects on high cardiometabolic risk using two continuous cardiometabolic risk scores: a cross-sectional study in 16- to 20-year-old individuals. Eur J Pediatr. 2019;178(8):1243–53.

63. Khan SH, Khan AR, Hashmat A, Anwar R, Shahid R, Chaudhry T. Mathematical Translation of Metabolic Syndrome: Assessment of siMS Score for Metabolic Syndrome and Biochemical Risks. Open J Endocr Metab Dis. 2020;10(07):95–106.

64. Day N, Oakes S, Luben R, Khaw KT, Bingham SA, Welch A WN. EPIC-Norfolk: study design and characteristics of the cohort. European Prospective Investigation of Cancer. Br J Cancer [Internet]. 1999;80. Available from: https://www.repository.cam.ac.uk/handle/1810/341968

65. Khoshhali M, Heshmat R, Esmaeil Motlagh M, Ziaodini H, Hadian M, Aminaei T, et al. Comparing the validity of continuous metabolic syndrome risk scores for predicting pediatric metabolic syndrome: The CASPIAN-V study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2019;32(4):383–9.

66. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. Circulation. 2008;117(6):743–53.

67. Chen L, Magliano DJ, Balkau B, Colagiuri S, Zimmet PZ, Tonkin AM, et al. AUSDRISK: An Australian Type 2 Diabetes Risk Assessment Tool based on demographic, lifestyle and simple anthropometric measures. Med J Aust. 2010;192(4):197–202.

68. DeBoer MD, Gurka MJ, Golden SH, Musani SK, Sims M, Vishnu A, et al. Independent Associations Between Metabolic Syndrome Severity and Future Coronary Heart Disease by Sex and Race. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2017;69(9):1204–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.088

69. Viitasalo A, Lakka TA, Laaksonen DE, Savonen K, Lakka HM, Hassinen M, et al. Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. Diabetologia. 2014;57(5):940–9.

70. Gurka MJ, Golden SH, Musani SK, Sims M, Vishnu A, Guo Y, et al. Independent associations between a metabolic syndrome severity score and future diabetes by sex and race: the Atherosclerosis Risk In Communities Study and Jackson Heart Study. Diabetologia. 2017;60(7):1261–70.

71. Jung KJ, Jee YH, Jee SH. Metabolic risk score and vascular mortality among Korean adults: The Korean metabolic syndrome mortality study. Asia-Pacific J Public Heal. 2017;29(2):122–31.