

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ В ИССЛЕДОВАНИЯХ СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

В течение последних лет число исследований, посвященных так называемому «метаболическому синдрому» (синдрому инсулинорезистентности, СИР), быстро увеличивается. Они тесно связаны с исследованиями ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, нарушений метаболизма, а потому представляют большой интерес. Точно так же, как это происходит сейчас с ожирением, новейшие исследования обнаруживают все более высокую распространенность СИР. Недавнее исследование в Китае выявило СИР по критериям NCEP у 10% мужчин и 18% женщин [1], в Голландии – среди людей среднего возраста у 18% мужчин и 3% женщин (те же критерии) [2]. У лиц с СИР в этом поперечном исследовании, по данным ультразвукового исследования, выявили худшее, чем в контрольной группе, состояние артериальной стенки. После коррекции на различия в количестве подкожного жира и в физической работоспособности СИР остался статистически значимым коррелятом степени изменений сосудистой стенки. Этот результат, казалось бы, в очередной раз подтверждает, что СИР существует и является независимым, самостоятельным фактором риска. В статье, реферат которой мы публикуем, авторы высказывают сомнение в реальности СИР [3]. Один из критериев для решения о том, обосновано ли выделение СИР, предлагаемый ими: прогностическая сила синдрома должна быть больше по сравнению с отдельными входящими в него признаками (факторами риска). К сожалению, исследований, использующих этот критерий, крайне мало. В недавнем продольном исследовании [4] такое сравнение было выполнено, и оказалось, что взятые по отдельности компоненты СИР оказываются более эффективными в статистической коррекции дополнительного риска, связанного с низким образованием, чем те же признаки в составе СИР. Предлагаемый нашим читателям реферат дает хороший обзор эпидемиологических проблем, связанных с исследованием СИР, но заострен на использовании относительно сложного статистического метода — факторного анализа — для исследования СИР. Этот метод используется в медицинских исследованиях все шире, и проблемы правильности применения факторного анализа, изложенные в статье, не ограничиваются только исследованиями СИР. Поэтому мы публикуем также популярное описание метода, подготовленное В.П. Леоновым.

В. Власов

Литература

1. Gu D., Reynolds K., Wu X., Chen J., Duan X., Reynolds R.F. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005; 365(9468):1398–405.
2. Ferreira I., Henry R.M.A., Twisk J.W.R., van Mechelen W., Kemper H.C.G., Stehouwer C.D.A. The Metabolic Syndrome, Cardiopulmonary Fitness, and Subcutaneous Trunk Fat as Independent Determinants of Arterial Stiffness: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005; 165(8):875–82.
3. Lawlor D.A., Ebrahim S., May M., Davey S.G. (Mis)use of factor analysis in the study of insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2004; 159(11):1013–8.
4. Silventoinen K., Pankow J., Jousilahti P., Hu G., Tuomilehto J. Educational inequalities in the metabolic syndrome and coronary heart disease among middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 2005; 34(2):327–34.

ПРАВИЛЬНОЕ И НЕПРАВИЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА В ИССЛЕДОВАНИИ СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Источник: Lawlor D.A., Ebrahim S., May M., and Smith G.D. (Mis)use of Factor Analysis in the Study of Insulin Resistance Syndrome. *Am J Epidemiol* 2004;159(11):1013–8.

Термином «синдром инсулинорезистентности» (СИР) определяют сочетание факторов риска ишемической болезни сердца: гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, ожирения, дислипидемии и артериальной гипертонии (АГ). Представляется вероятным, что эти нарушения имеют общую пато-

физиологическую основу, которой, вероятно, является инсулинорезистентность [1–4]. Природа СИР недостаточно изучена; спорными остаются факторы риска и патологические процессы, приводящие к развитию этого синдрома [3]. Авторы статьи критически относятся к выделению СИР и полагают,

что для подтверждения его существования и оценки его клинического значения необходимо ответить на ряд вопросов:

* Как часто несколько компонентов СИР встречаются у одного и того же человека? Может ли это объясняться простым совпадением?

* Какие патофизиологические процессы лежат в основе СИР?

* Имеет ли этот синдром клиническое значение?

а) Оказывает ли СИР более выраженное влияние на прогноз пациентов, чем компоненты синдрома по отдельности?

б) Влияет ли постановка диагноза СИР на лечение пациента?

В последние 10 лет при изучении сочетаний различных компонентов СИР все чаще использовался факторный анализ (ФА). Он применялся в 22 публикациях, обнаруженных в базе данных MEDLINE (стратегия поиска включала поиск в заголовках и текстах MEDLINE (1966—2002 гг.) ключевых слов «insulin resistance syndrome», или «metabolic syndrome», или «multiple metabolic syndrome», или «deadly quartet» в сочетании с: «factor analysis», или «co-occurrence», или «cluster», а также поиск по спискам литературы обнаруженных статей) [5–26]. Ни в одном из этих исследований не было указано, для чего применялся ФА. Его можно применять для анализа данных в надежде, что этим вычислительным методом удастся выделить во взаимных связях отдельных признаков существование стоящих за ними факторов. Эти факторы можно далее рассмотреть, обозначить, соотнести со знаниями, полученными из других источников. Это называется поисковый (exploratory) анализ. ФА можно применить для проверки гипотезы, например, о существовании трех основных факторов, отражающих соответственно: форму тела и распределение жира, уровень липидов, инсулина и глюкозы в крови, признаки, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы. Анализ данных в таком случае может подтвердить наличие таких факторов, но может и не обнаружить их. Лишь в немногих публикациях можно было найти сформулированное до начала исследования предположение о том, как использование ФА позволит улучшить имеющееся представление о существовании или о значимости СИР. В статье приведен обзор этих исследований вместе с обсуждением возможностей более полного понимания природы СИР, которые дает ФА.

Существо ФА изложено в статье В. Леонова. Авторы настоящего обзора подчеркивают, что ФА обычно включает три процедуры: 1) выделение факторов; 2) вращение факторов для облегчения интерпретации; и 3) обозначение и интерпретация каждого фактора на основе рассчитанных величин факторных нагрузок. С каждой из них связаны специфические проблемы. Для выделения факторов можно использовать различные методы. В психологии обычно применяют метод максимального правдоподобия. Однако во всех исследованиях СИР для выделения факторов используется анализ главных компонент. Основное преимущество метода максимального прав-

доподобия в том, что он позволяет сравнить гипотезу о том, что m общих факторов будет достаточно для описания данных, с альтернативными гипотезами о том, что $m + k$ общих факторов обеспечат лучшее соответствие данных.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФА ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ СУЩЕСТВОВАНИЯ СИР И ПОЛУЧЕНИЯ ДАННЫХ О ЛЕЖАЩИХ В ОСНОВЕ СИНДРОМА ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Синдромом называют комбинацию симптомов, свидетельствующих о наличии у пациента заболевания или патофизиологического состояния. Для того чтобы ответить на вопрос, существует ли СИР, следует определить, встречается ли сочетание основных составляющих этого синдрома у одного пациента чаще, чем это было бы вследствие простого совпадения. Это можно сделать путем сравнения наблюдаемой и ожидаемой распространенности комбинаций компонентов синдрома, исходя из предположения о биномиальном распределении. Если сочетание нескольких компонентов синдрома действительно встречается чаще, чем следует ожидать при случайном совпадении (т. е. эти компоненты не являются независимыми), тогда отношение наблюдаемой и ожидаемой частот сочетания нескольких компонентов синдрома будет высоким, а число лиц, имеющих только один компонент синдрома, будет значительно ниже ожидаемого. Если комбинация нескольких компонентов синдрома встречается чаще, чем можно ожидать в случае простого совпадения, то вероятность обнаружения у одного пациента нескольких компонентов синдрома или отсутствия всех компонентов будет достаточно высокой, а только одного компонента синдрома — низкой. Этот метод использовался в большом числе исследований СИР; такой подход позволил убедиться в том, что комбинация компонентов этого синдрома встречается существенно чаще, чем следовало бы ожидать при случайном совпадении [3].

Недостатками этого метода является необходимость в дихотомическом разделении непрерывных величин с помощью произвольно выбранных точек разделения. В большинстве исследований, в которых применялся этот метод, использовались стандартные клинические критерии для определения АГ, ожирения, дислипидемии и прочих компонентов синдрома. Кроме того, несмотря на то, что при выборе разных точек разделения можно получить разные наблюдаемые и ожидаемые частоты, структура отношений частот останется постоянной. Например, в одном из исследований доля лиц с двумя и более компонентами синдрома была выше ожидаемой, а доля лиц с единственным компонентом синдрома — ниже ожидаемой при использовании в качестве точки разделения для каждого признака 70-го или 90-го перцентилей [31].

ФА может с равным успехом использоваться как для создания гипотезы, так и для ее проверки. При

поисковом ФА число латентных факторов неизвестно и будет определяться по результатам анализа имеющихся данных. Подтверждающий ФА может использоваться для оценки надежности результатов объясняющего (explanatory) ФА независимых совокупностей данных или прямой проверки предварительной гипотезы других исследователей.

При изучении СИР можно использовать данные биологических исследований для предварительной оценки числа неизмеряемых (латентных) переменных, характеризующих синдром, тем самым определяя число факторов, которые необходимо выделить. Так, если по данным патофизиологических исследований можно предположить, что существует один механизм, связывающий все компоненты синдрома, то следует ожидать, что для описания взаимосвязей наблюдаемых переменных будет достаточно одного фактора. Для проверки гипотезы о том, что один латентный фактор соответствует полученным данным, можно использовать подтверждающий ФА максимального правдоподобия.

Ни в одном из исследований СИР с помощью ФА не указано, какой подход — поисковый или подтверждающий — использован авторами. Поскольку никто из исследователей не проводил формальной проверки соответствия выбранной модели предварительной гипотезе, мы предположили, что везде использован поисковый ФА. В недавнем обзоре этих исследований было сделано заключение о том, что они позволили получить новые данные о патофизиологии синдрома [32]. По мнению автора обзора, во всех исследованиях были получены сходные результаты, свидетельствующие о: 1) наличии от двух до четырех факторов; 2) нагрузке какого-либо показателя инсулинорезистентности или гиперинсулинемии более чем на один фактор (нагрузка — это сила участия фактора в вариабельности признака, иными словами, инсулинорезистентность участвует в формуле, по которой вычисляется более, чем один фактор); 3) наличии отдельного фактора для артериального давления (АД), т.е. вычислительная процедура приводит к выделению фактора, который рассчитывается по величинам АД и отделен от других факторов. Интерпретация этих данных позволила сделать вывод о том, что инсулинорезистентность, вероятно, объединяет различные компоненты синдрома посредством разных патофизиологических процессов; кроме того, АГ может не являться составной частью этого синдрома [5, 32]. Предположение о том, что инсулинорезистентность объединяет различные компоненты синдрома посредством различных патофизиологических процессов, свидетельствует о необходимости построения теоретической модели с несколькими (число не уточнено) латентными факторами; при этом исследователи должны использовать данные биологических исследований для предварительного определения ожидаемого числа факторов с последующей проверкой этой теории с помощью подтверждающего ФА. Напротив, при отсутствии таких данных биологических исследований результаты поискового ФА необходимо формально проверять в подтверждающих исследованиях с использованием независимых данных; при этом следу-

ет использовать аналогичные переменные и аналогичные методы ФА. В итоге необходимо показать, что факторная структура соответствует биологическим представлениям о синдроме.

В подавляющем большинстве исследований СИР средствами ФА был использован вариант анализа методом главных компонент. Он трансформирует исходные переменные в новые, корреляция между которыми отсутствует, и способствует уменьшению дисперсии данных [29]. Новые переменные — главные компоненты — определяются как линейные функции исходных переменных [29]. Каждая главная компонента имеет собственное число (eigenvalue), которое вычисляют и используют при расчете дисперсии для исходных переменных, определяемой этой компонентой. В ФА выделяют только те факторы, которые вносят большой вклад в дисперсию данных. При решении вопроса о том, какая главная компонента будет включена в ФА, критерием является величина собственного числа более 1,0. Такое собственное число обеспечивает вклад в дисперсию данных не менее чем у любой исходной переменной [29]. Изменяя собственное число, можно получить разное количество факторов. Примером этого стали два исследования [20, 21], проведенные на одной и той же группе обследованных. В первой публикации [20] при выделении факторов критерием служила величина 1,0. Было получено пять факторов СИР. Во второй публикации [21] критерием была величина 2,0, что позволило выделить только два фактора. В одном исследовании СИР собственное число у мужчин снизили с 1,0 до 0,9 только для того, чтобы выделить факторы, аналогичные выделенным у женщин [18]. В одном исследовании [16] было принято предварительное решение о выделении четырех факторов. Однако обоснований такому числу факторов не было приведено. Это пример того, что ФА не является «объективным» методом анализа данных. Его субъективность начинается с исходного отбора признаков для анализа и существует на всех этапах анализа.

Предположение о том, что АГ может быть не связана с СИР в той же степени, как другие компоненты (поскольку во многих исследованиях систолическое и диастолическое АД вместе создавали нагрузку на один фактор, не включавший прочие компоненты синдрома) [5], свидетельствует о неправильном представлении исследователей о ФА. Эти данные отражают существование между систолическим и диастолическим АД более тесной связи, чем между другими признаками, как и следовало ожидать. Такой ФА позволяет выявить латентную переменную «тенденция к АГ», характеризующую вариации систолического и диастолического АД. В исследовании [13] авторы утверждали, что одновременное включение диастолического и систолического АД неадекватно методу анализа; они повторили основной анализ после исключения диастолического АД. Полученные данные свидетельствовали о том, что только у женщин систолическое АД было взаимосвязано с инсулинорезистентностью, ожирением и дислипидемией. Сходные результаты были получены еще в одном исследовании, в котором в анализ не включали диа-

столическое АД; отмечено влияние систолического АД на фактор инсулин/глюкоза. Однако при повторном анализе с включением диастолического АД этот компонент вместе с систолическим АД создавал отдельный фактор [26]. Таким образом, принадлежность АГ к синдрому инсулинорезистентности обсуждалась только на основе того, сколько показателей АД (один или два) включались в статистическую модель.

■ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФА ДЛЯ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ СИР

Оценка клинической значимости СИР затруднена в связи с необходимостью дать точное определение синдрома. С целью разрешить проблему различий в определениях синдрома Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [33] и группа экспертов [34] предложили рабочее определение синдрома. В исследованиях, изучавших взаимосвязь синдрома с исходами заболевания, например сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, использовали различные иные определения. В 4 исследованиях авторы проводили ФА с последующей оценкой взаимосвязей между рассчитанными величинами факторных значений у обследованных и наличием ишемической болезни сердца [10, 11, 16, 18]. Во всех исследованиях (2 поперечных и 2 проспективных) была выявлена взаимосвязь факторов, соответствовавших какому-либо аспекту СИР, с ишемической болезнью сердца. Ни в одном из этих исследований не сравнивали силу взаимосвязи между значениями факторов и исходами заболевания с силой связи между отдельными компонентами; такое сравнение могло быть проведено и позволило бы ответить на вопрос о клиническом значении диагностики СИР.

Учитывая интерес к предсказательной возможности различных комбинаций независимых переменных [35], можно было бы сравнить прогностические возможности диагностики СИР по значениям факторов с прогностическими возможностями отдельных признаков или диагностикой синдрома на основе его стандартного определения; однако в настоящее время таких исследований не проведено. Для того чтобы оценить, оказывает ли наличие у пациента СИР более выраженное влияние на исходы заболевания, чем наличие отдельных компонентов этого синдрома, можно использовать более простой метод оценки суммации или амплификации эффектов с помощью стандартных моделей регрессии (линейной, логистической, метод Пуассона или Кокса). Результаты одномоментного исследования ARIC позволяют предположить, что отдельные компоненты СИР обладают выраженным синергизмом (эффектом амплификации) в отношении влияния на развитие атеросклероза [36]. Однако в проспективном исследовании было обнаружено, что отношения рисков развития ишемической болезни сердца для отдельных компонентов синдрома соответствовали отношению рисков для СИР, диагностированного в соответствии с определением ВОЗ [37]. Мы получили сходные результаты при проведении поперечного анализа: для инсулинорезистентности, ожирения и

дислипидемии были характерны такие же шансы развития ишемической болезни сердца, как и для СИР, диагностированного в соответствии с критериями ВОЗ или NCEP [38]. Применение ФА для оценки взаимосвязи между СИР и исходами заболеваний осложняется тем, что получение факторных значений в клинических условиях не всегда доступно. У больных, имеющих по меньшей мере один компонент СИР, скрининг для выявления других компонентов синдрома и лечение, направленное на коррекцию имеющихся патофизиологических нарушений, может улучшить клинические исходы. Для подтверждения этого предположения необходимо проведение РКИ. При этом ФА будет играть весьма ограниченную роль в оценке этого аспекта клинической значимости синдрома.

■ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Если число факторов более одного, то нет единственного решения для модели ФА. Для получения решения вводятся дополнительные ограничения данных с помощью процесса, называемого вращением. Возможно применение различных методов вращения (что приблизительно соответствует вращению многоугольника данных в трехмерном пространстве). Во всех исследованиях инсулинорезистентности с помощью ФА применяли ортогональное вращение, т.е. факторы сохраняли взаимную перпендикулярность. Математически любая ортогональная трансформация факторных нагрузок позволит получить корректное решение; поэтому обычно исследователи используют трансформации для получения решений, которые лучше поддаются интерпретации. Это является еще одним элементом субъективности в анализе. Как правило, стремятся к тому, чтобы переменные группировались понятным образом с высокой нагрузкой на один фактор, умеренной или низкой на второй фактор и пренебрежимо малой на остальные факторы. В стандартных ортогональных вращениях, включенных в статистические программы, например во вращениях varimax, quartimax или rготах, используют индексы простоты в соответствии с этой общей идеей.

Для интерпретации результатов различных исследований с использованием ФА важно знать, что применяемый тип вращения может повлиять на то, какие переменные создают нагрузку на отдельные факторы. Подтверждающий ФА должен позволить повторить результаты поискового исследования при использовании того же метода вращения. Величины факторных нагрузок для каждой переменной используются при итоговой интерпретации данных ФА. Традиционно переменные с величинами факторных нагрузок на отдельный фактор 0,4 и более (или -0,4 и менее) считают главными компонентами этих факторов, которые обычно получают названия по названиям главных компонентов [29]. В исследованиях СИР использовали различные пороги нагрузки от 0,25 до 0,40 и более. Чем ниже порог нагрузки, тем выше вероятность того, что переменная будет включена в отдельный фактор. Выбор величины 0,4 в качестве

порогового значения для оценки нагрузки, создаваемой переменной на определенный фактор, является произвольным, так же как, например, выбор значения 0,05 в качестве порогового значения при определении статистической значимости [39]. Это еще раз подтверждает то, что при интерпретации факторов важно ориентироваться не просто на полученные данные, но на клиническую информацию.

ВЫВОДЫ

Научный подход к любому клиническому синдрому требует ясного понимания вопросов, стоящих перед исследователем, а также четкого представления о том, какие структура исследования и статистические методы позволят получить ответы на эти вопросы. В данном обзоре исследований синдрома инсулинорезистентности (СИР), в которых использовался факторный анализ (ФА), можно выделить четыре основных недостатка таких работ: 1) большинство исследований носит поисковый характер, а не основано на биологической теории; 2) исследователи не смогли четко установить или проверить, можно ли с помощью линейной факторной модели представить теорию синдрома; 3) исследователи обращали недостаточное внимание на возможность формирования отдельных факторов за счет присут-

ствия в анализе сильно коррелирующих между собой переменных (например, диастолического и систолического артериального давления); 4) процесс вращения факторов и выбор пороговых значений для факторных нагрузок является произвольным; однако именно от него во многом зависят результаты и их интерпретация. Цели большинства исследований СИР с использованием ФА были нечеткими и чаще всего включали описание встречаемости различных комбинаций компонентов синдрома. Значение исследований для клинической медицины или здравоохранения в целом остается неясным. В отдельных публикациях авторы предположили, что использование ФА позволило получить новые данные о патофизиологии синдрома [5, 32]. Подтверждающий ФА, основанный на ясных теоретических предпосылках и знании возможностей статистических методов, может обеспечить получение дополнительной информации по этому вопросу, однако на сегодняшний день такой подход не был использован ни в одном исследовании. Эпидемиологические исследования не являются оптимальным методом изучения патофизиологии заболеваний. Авторы настоящего обзора предполагают, что будущие исследования СИР с применением ФА будут отличаться ясно поставленными целями и содержать оценку того, как данный статистический метод позволит расширить знания об этом синдроме.

Литература

- Hunter S.J., Garvey W.T. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med* 1998;105:331–45.
- Cefalu W.T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med* 2001;226:13–26.
- Liese A.D., Mayer-Davis E.J., Haffner S.M. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998;20:157–72.
- Stern M.P. The insulin resistance syndrome. In: Alberti K.G.M.M., Zimmet P., DeFronzo R.A., et al, eds. *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons, Ltd 1997.
- Hanley A.J., Karter A.J., Festa A., et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:2642–7.
- Hanson R.L., Imperatore G., Bennett P.H., et al. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120–7.
- Arya R., Blangero J., Williams K., et al. Factors of insulin resistance syndrome-related phenotypes are linked to genetic locations on chromosomes 6 and 7 in nondiabetic Mexican-Americans. *Diabetes* 2002;51:841–7.
- Chen W., Srinivasan S.R., Berenson G.S. Plasma renin activity and insulin resistance in African American and white children: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 2001;14:212–17.
- Shmulewitz D., Auerbach S.B., Lehner T., et al. Epidemiology and factor analysis of obesity, type II diabetes, hypertension, and dyslipidemia (syndrome X) on the Island of Kosrae, Federated States of Micronesia. *Hum Hered* 2001;51:8–19.
- Lindblad U., Langer R.D., Wingard D.L., et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 2001;153:481–9.
- Pyorala M., Miettinen H., Halonen P., et al. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:538–44.
- Sakkinen P.A., Wahl P., Cushman M., et al. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897–907.
- Chen C.H., Lin K.C., Tsai S.T., et al. Different association of hypertension and insulin-related metabolic syndrome between men and women in 8437 nondiabetic Chinese. *Am J Hypertens* 2000;13:846–53.
- Snehalatha C., Sivasankari S., Satyavani K., et al. Insulin resistance alone does not explain the clustering of cardiovascular risk factors in southern India. *Diabet Med* 2000;17:152–7.
- Chen W., Srinivasan S.R., Elkasabany A., et al. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:667–74.
- Lempiainen P., Mykkanen L., Pyorala K., et al. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation* 1999;100:123–8.
- Kekalainen P., Sarlund H., Pyorala K., et al. Hyperinsulinemia cluster predicts the development of type 2 diabetes independently of family history of diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:86–92.
- Gray R.S., Fabsitz R.R., Cowan L.D., et al. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome. The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 1998;148:869–78.
- Edwards K.L., Burchfiel C.M., Sharp D.S., et al. Factors of the insulin resistance syndrome in nondiabetic and diabetic elderly Japanese-American men. *Am J Epidemiol* 1998;147:441–7.

20. *Leyva F., Godsland I.F., Worthington M., et al.* Factors of the metabolic syndrome: baseline interrelationships in the first follow-up cohort of the HDDRISC Study (HDDRISC-1). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:208–14.
21. *Godsland I.F., Leyva F., Walton C., et al.* Associations of smoking, alcohol and physical activity with risk factors for coronary heart disease and diabetes in the first follow-up cohort of the Heart Disease and Diabetes Risk Indicators in a Screened Cohort study (HDDRISC-1). *J Intern Med* 1998;244:33–41.
22. *Leyva F., Godsland I.F., Ghatei M., et al.* Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:928–33.
23. *Donahue R.P., Bean J.A., Donahue R.D., et al.* Does insulin resistance unite the separate components of the insulin resistance syndrome? Evidence from the Miami Community Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2413–17.
24. *Meigs J.B., D'Agostino R.B.S., Wilson P.W., et al.* Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997;46:1594–600.
25. *Wingard D., Von Muhlen D., Barrett-Connor E., et al.* Factor analysis of proposed components of the insulin resistance syndrome. (Abstract). *Diabetes* 1996;45(suppl 2):137A.
26. *Edwards K.L., Austin M.A., Newman B., et al.* Multivariate analysis of the insulin resistance syndrome in women. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1940–5.
27. *Mardia K.V., Kent J.T., Bibby J.M.* Factor analysis. In: Mardia K.V., Kent J.T., Bibby J.M., eds. *Multivariate analysis*. London, United Kingdom: Academic Press 1979;255–80.
28. *Krzanowski W.J.* Explaining observed associations: latent-variable models. In: Krzanowski W.J., ed. *Principles of multivariate analysis. A user's perspective*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press 1990;474–515.
29. *Manly B.F.J.* Factor analysis. In: Manly B.F.J., ed. *Multivariate statistical methods. A primer*. London, United Kingdom: Chapman & Hall 1994;93–106.
30. *Chatfield C., Collins A.J.* Introduction to multivariate analysis. In: Chatfield C., Collins A.J., eds. *Introduction to multivariate analysis*. London, United Kingdom: Chapman & Hall 1980; 82–9.
31. *Wingard D.L., Barrett-Connor E., Criqui M.H., et al.* Clustering of heart disease risk factors in diabetic compared to nondiabetic adults. *Am J Epidemiol* 1983;117:19–26.
32. *Meigs J.B.* Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000;152:908–11.
33. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance 1999.
34. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
35. *Schemper M.* Predictive accuracy and explained variation. *Stat Med* 2003;22:2299–308.
36. *Golden S.H., Folsom A.R., Coresh J., et al.* Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2002;51:3069–76.
37. *Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–9.
38. *Lawlor D.A., Ebrahim S., Davey Smith G.* The metabolic syndrome and coronary heart disease in older women: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabet Med* (in press).
39. *Sterne J.A., Davey Smith G.* Sifting the evidence—what's wrong with significance tests? *BMJ* 2001;322:226–31.