

## Intercettare precocemente i pazienti a rischio cardiovascolare Il ruolo della Sindrome Metabolica

Giuliano Tocci, Massimo Volpe\*

Cardiologia, II Facoltà di Medicina, Università di Roma "La Sapienza" - Roma

### Introduzione

La Sindrome Metabolica (SM) può essere definita come una costellazione di fattori di rischio tra loro correlati, che conferisce un aumentato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, come infarto del miocardio, ictus cerebrale e diabete mellito di tipo 2<sup>1, 2</sup>.

vera e propria "epidemia del nuovo millennio".

In considerazione della sua crescente prevalenza e del notevole impatto che questa condizione ha in termini di complicazioni metaboliche e cardiovascolari, diversi gruppi di esperti hanno tentato di fornire criteri semplici per la diagnosi della SM, da applicare nella pratica clinica quotidiana, allo scopo di identificare in modo preciso la presenza di tale condizio-

	WHO (1998)	EGIR (1999)	NCEP (2001)	IDF (2005)
<b>Definizione</b>	IGT, IFG, Diabete tipo 2, o bassa sensibilità insulinica e > 2 dei seguenti fattori di rischio	Insulinemia a digiuno > 75° percentile e > 2 dei seguenti fattori di rischio	≥ 3 dei seguenti fattori di rischio	Circonferenza addome: > 94 cm uomini; > 80 cm donne e > 2 dei seguenti fattori di rischio
<b>Obesità</b>	BMI > 30 e/o rapporto vita/fianchi > 0.9 (uomini), > 0.85 (donne)	Circonferenza addome > 0.94 cm (uomini); > 0.80 cm (donne)	Circonferenza addome > 102 cm (uomini); > 88 cm (donne)	
<b>Lipidi</b>	Trigliceridi > 150 mg/dl e/o HDL < 35 mg/dl (uomini); < 39 mg/dl (donne)	Trigliceridi > 180 mg/dl e/o HDL < 39 mg/l	Trigliceridi > 150 mg/dl HDL < 40 mg/dl (uomini); < 50 mg/dl (donne)	Trigliceridi > 150 mg/dl o Rx HDL < 40 mg/dl (uomini); < 50 mg/dl (donne) o trattamento anti-dislipidemico
<b>Glucosio</b>	IGT, IFG, o Diabete di tipo 2	IGT o IFG ma non Diabete di tipo 2	> 100 mg/dl	> 100 mg/dl
<b>Pressione arteriosa</b>	> 140/90 mmHg	> 140/90 mmHg o trattamento antipertensivo	> 130/85 mmHg	> 130 SBP o > 85 DBP mmHg o trattamento antipertensivo
<b>Altro</b>	Microalbuminuria			

Legenda:  
**IGT** = Impaired Glucose Tolerance; **IFG** = Impaired Fasting Glucose.

Tab. 1 - Principali criteri diagnostici per la SM. Da Volpe M, et al. High Blood Press Cardiovasc Prev 2006;13(4):185-198 (referenza num. 2).

Nel corso delle ultime due decadi, la prevalenza di tale condizione clinica è andata progressivamente e costantemente crescendo nei paesi industrializzati, in relazione soprattutto all'aumento della prevalenza dell'obesità e delle alterazioni metaboliche ad essa correlate, tra cui insulino-resistenza e diabete mellito, al punto che attualmente l'Organizzazione Mondiale di Sanità considera tali condizioni cliniche come una

ne clinica. La parziale comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo della SM rende, tuttavia, difficile una caratterizzazione clinica uniforme e spiega, inoltre, le differenze qualitative e quantitative nei criteri diagnostici proposti e nei metodi utilizzati per valutarli, presentati nelle diverse classificazioni stilate da alcune Società Scientifiche Internazionali. A tale riguardo, nella Tab. 1 so-

\* Presidente Società Italiana Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC).



no riportati i criteri diagnostici proposti dalla World Health Organization (WHO)<sup>3</sup>, dall'European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)<sup>4</sup>, dall'Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII)<sup>5</sup> e dall'International Diabetes Federation (IDF)<sup>6</sup>. È importante sottolineare come i criteri diagnostici adottati dai diversi gruppi di esperti differiscano in alcuni elementi, ma in generale includano tra i fattori di rischio un'elevata glicemia, una dislipidemia aterogena (caratterizzata da elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di HDL colesterolo), livelli normali-alti di pressione arteriosa sistolica e diastolica ed obesità addominale. Diversi studi clinici hanno, peraltro, dimostrato come soggetti con SM presentino frequentemente anche altre alterazioni cliniche e biochimiche, tra cui uno stato pro-trombotico e pro-infiammatorio, che sono oggetto di attiva ricerca, ma che attualmente non rientrano nei criteri per la diagnosi di SM, come mostrato in Tab. 2.

Allo scopo dunque, di sottolineare la crescente prevalenza della SM nella popolazione generale e le conseguenze ad essa correlate sia dal punto di vista clinico che economico-sanitario in diversi paesi occidentali, tra cui l'Italia, la Società Italiana per la

Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) ha recentemente proposto un Documento di Consenso, aggiornato e multidisciplinare, sulla gestione clinica della SM<sup>2</sup>. I principali aspetti fisiopatologici, le opzioni diagnostiche, le strategie terapeutiche e le potenziali implicazioni della gestione clinica integrata della SM sul rischio cardiovascolare globale, illustrati nel suddetto Documento<sup>2</sup>, verranno discussi nel presente articolo.

## Diagnosi di Sindrome Metabolica

L'utilità della diagnosi clinica di SM trova la sua ra-

gione d'essere nella necessità condivisa di aumentare la sensibilità della classe medica in generale, e del Medico di Medicina Generale in particolare, nei confronti della valutazione del rischio cardiovascolare globale nella popolazione generale così da favorire l'individuazione precoce di un numero maggiore di soggetti asintomatici con un aumentato rischio di sviluppare complicanze metaboliche e cardiovascolari, al fine di pianificare ed applicare tempestivamente quegli interventi terapeutici volti alla correzione dello stile di vita e dei fattori di rischio modificabili<sup>1,2</sup>. Pertanto, nella scelta dei criteri diagnostici della SM da adottare nella pratica clinica, occorre tenere conto della loro reale applicabilità

mediante l'esecuzione di pochi e mirati esami di laboratorio di base e di semplici misure antropometriche praticabili in qualsiasi ambulatorio medico.

Per tali ragioni, i criteri diagnostici maggiormente impiegati, sia negli studi clinici che nella pratica clinica, sono certamente quelli dell'Adult Treatment Panel III (ATP III) redatto dal National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>5</sup>, e quelli della World Health Organization (WHO)<sup>3</sup>.

Come indicato in Tab. 1, in base ai criteri dell'ATP III<sup>5</sup> è possibile porre diagnosi di SM quando pre-

senti almeno tre dei cinque criteri diagnostici prefissati. Tra questi, il primo criterio è rappresentato dall'aumento della circonferenza addominale, che identifica un'aumentata obesità centrale. Gli altri criteri sono l'aumento della trigliceridemia, la riduzione della concentrazione ematica di HDL colesterolo, l'aumento della pressione arteriosa nell'ambito dei valori normali-alti ed, infine, l'aumento della glicemia a digiuno. È importante ricordare come i valori limite di alcuni di questi elementi sono più bassi di quelli normalmente utilizzati per definire il singolo fattore di rischio, dal momento che la coesistenza di fattori di rischio marginali multipli può comportare un aumento del rischio

- Alterata distribuzione corporea del grasso
- Adipochine: elevati livelli di leptina e bassi livelli di adiponectina
- Steatosi epatica
- Infiltrazione di grasso nel tessuto muscolare scheletrico
- Dislipidemia aterogena: elevati livelli di Apolipoproteina B e di particelle di LDL piccole e dense
- Elevati livelli di acidi grassi liberi
- Disfunzione endoteliale
- Microalbuminuria
- Iperuricemia
- Stato pro-infiammatorio: elevati livelli di proteina C Reattiva, interleuchina-6 e della conta leucocitaria, riduzione della albuminemia
- Stato pro-trombotico: elevati livelli dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) e del fibrinogeno; indici aumentati di stress ossidativo ed attivazione piastrinica
- Sindrome dell'ovaio policistico
- Acanthosis nigricans

Tab. 2 - Altri parametri clinici e biochimici che sono associati con la SM ma non utilizzati per la sua definizione. Da Volpe M, et al. High Blood Press Cardiovasc Prev 2006; 13(4): 185-198 (referenza num. 2).

di incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, tra cui infarto del miocardio ed ictus cerebrale.

In base ai criteri WHO<sup>3</sup>, la componente principale richiesta per la diagnosi di SM è la condizione di **insulino-resistenza**, a sua volta definita come una delle seguenti condizioni: presenza di diabete mellito tipo II, iperglicemia a digiuno, iperinsulinemia a digiuno ed intolleranza glicidica. La diagnosi viene perfezionata dalla presenza di un numero maggiore di due dei seguenti fattori di rischio: **aumento dei valori di pressione arteriosa** (con valori limite maggiori di quelli proposti dall'ATP III<sup>5</sup>) oppure presenza di trattamento antiipertensivo, **ipertrigliceridemia**, **basso valore di HDL colesterolo** (con valori limite inferiori a quelli proposti dall'ATPIII<sup>5</sup>), aumento dell'indice di massa corporea ed aumento della escrezione urinaria di albumina oppure aumento del rapporto albumina-creatinina.

Sono state, inoltre, proposte altre due definizioni della SM, meno impiegate nella pratica clinica. Nella definizione proposta dall'American Association of Clinical Endocrinologist (AACE)<sup>4</sup>, i pazienti diabetici vengono esclusi dalla definizione di SM, mentre i criteri diagnostici proposti per l'insulino-resistenza sono in una posizione quasi "intermedia" tra quella proposta dall'ATP III<sup>5</sup> e quella dalla WHO<sup>3</sup>. In questa definizione, peraltro, non viene specificato nessun numero minimo di fattori di rischio per poter porre diagnosi, che viene, invece, fatta in base al giudizio clinico del medico. La seconda definizione, quella proposta dall'European Group for study of Insulin Resistance (EGIR)<sup>6</sup>, presta particolare attenzione alla popolazione non diabetica, identificando come principale caratteristica la presenza di iperinsulinemia, un marcatore di insulino-resistenza. Del tutto recentemente, è stato proposto un aggiornamento dei criteri diagnostici della SM da parte della IDF, che ha ulteriormente ridotto i valori limiti di circonferenza addominale<sup>7</sup>, enfatizzando ulteriormente il **ruolo chiave dell'obesità addominale** nella fisiopatologia di tale condizione clinica.

Le evidenti e sostanziali differenze nei criteri utilizzati nelle principali definizioni di SM si ripercuotono naturalmente sulla stima della prevalenza, dell'impatto clinico e quindi del valore prognostico di questa condizione clinica. La prevalenza della SM può, infatti, variare anche sostanzialmente a seconda dei criteri diagnostici utilizzati, come anche per le caratteristiche demografiche delle popolazioni studiate (etnia, età, sesso, stile di vita, etc).

## Fisiopatologia della Sindrome Metabolica

Da un punto di fisiopatologico, nella genesi della SM sembrano essere coinvolti diversi agenti etiologici, tra loro in stretta correlazione, tra cui obesità centrale (ed in particolare, aumento del grasso viscerale), insulino-resistenza, fattori proinfiammatori ed endocrini<sup>8,9</sup>. In tutti i casi, si ritiene plausibile come l'**interazione tra una componente genetica e diversi fattori ambientali** abbia un ruolo centrale nei processi patogenetici che determinano lo sviluppo della SM. In particolare, nei paesi occidentali, come l'Italia, una delle principale cause scatenanti sembra esser legata soprattutto alla progressiva diffusione della condizione di sovrappeso e della obesità nella popolazione generale.

Alla luce delle più recenti evidenze, i due aspetti principali sarebbero rappresentati dall'eccesso di tessuto adiposo centrale e dall'insulino-resistenza. L'eccesso di tessuto adiposo centrale contribuirebbe alla patogenesi della SM attraverso un'aumentata sintesi di acidi grassi non esterificati, i quali determinano un sovraccarico a livello muscolare ed epatico di lipidi (a sua volta responsabile dei meccanismi alla base della dislipidemia), un'aumentata sintesi di citochine proinfiammatorie e di leptina<sup>10</sup>, una diminuzione della concentrazione ematica di adiponectina<sup>11</sup>, un'aumentata secrezione di proteine infiammatorie da parte del fegato<sup>12</sup> ed, in ultimo, un'alterazione del sistema nervoso centrale<sup>13</sup>. Tali alterazioni metaboliche contribuiscono alla comparsa ed alla progressione di una condizione di disfunzione endoteliale e di insulino-resistenza<sup>14</sup>. Quest'ultima condizione, come mostrato in Tab. 1, rappresenterebbe l'elemento fisiopatologico principale della SM, in quanto ad essa è correlato lo sviluppo di tutte le diverse alterazioni caratterizzanti tale sindrome, nonché l'aumentato rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari<sup>15-17</sup> e metaboliche<sup>18</sup>.

Nonostante i numerosi studi sperimentali e clinici presenti in letteratura, occorre, tuttavia, precisare come ancora oggi non sia del tutto chiaro quale sia il principale fattore promuovente lo sviluppo della SM.

## Rischio cardiovascolare e Sindrome Metabolica

La SM è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza concomitante di molteplici fattori di

rischio, che contribuiscono direttamente ad aumentare il rischio di sviluppare aterosclerosi e diabete mellito<sup>1,2</sup>. Diversi studi osservazionali hanno, infatti, dimostrato come la presenza di SM determini un aumento pari a circa due volte il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori<sup>15-17</sup> e pari a circa cinque volte quello di nuova insorgenza di diabete mellito<sup>18</sup>. Tale rischio aumenta in modo progressivo e lineare in relazione al numero di elementi caratterizzanti la SM presenti nel singolo paziente<sup>15-18</sup>. A tale riguardo, è importante sottolineare come l'aumento del rischio metabolico e cardiovascolare non sia correlato esclusivamente alla presenza della SM come entità a se stante, ma come esso sia piuttosto correlato alla presenza dei singoli elementi caratterizzanti la SM, particolarmente quando coesistenti nello stesso soggetto. Pertanto, un soggetto che presenti uno o due criteri, ha già un rischio aumentato di sviluppare complicanze metaboliche e cardiovascolari, pur non rientrando nella definizione diagnostica di SM secondo i criteri ATP III<sup>5</sup>. L'entità dei singoli elementi ed i loro livelli assoluti contribuiranno a caratterizzare ulteriormente il profilo di rischio cardiovascolare globale del singolo individuo con SM, ed a condizionare, quindi, la scelta della tipologia e dell'intensità dell'intervento terapeutico.

Sebbene sia generalmente accettato che la presenza di SM di per sé conferisca un aumentato rischio cardiovascolare, in passato la gestione clinica di questa condizione è stata diretta al controllo dei singoli elementi che contribuiscono a definire la SM, piuttosto che ad un approccio globale volto alla riduzione del rischio cardiovascolare. Occorre, peraltro, sottolineare come i valori soglia dei differenti parametri (in particolare, i valori di pressione arteriosa e di glicemia) che costituiscono i criteri per la diagnosi di SM, siano inferiori a quelli esplicitamente definiti nelle linee guida internazionali e normalmente utilizzati nella pratica clinica per definire la diagnosi di malattia associata a quel determinato fattore<sup>19-21</sup>. Ad esempio, per la diagnosi di ipertensione arteriosa il livello soglia di pressione arteriosa viene universalmente identificato con valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica pari o superiori a 140/90 mmHg<sup>19</sup>, mentre in tutte le definizioni disponibili per la diagnosi di SM la presenza di valori di pressione arteriosa maggiori di 130/85 mmHg (pressione arteriosa normale-alta) costituisce un criterio della SM<sup>3-6</sup>.

## Gestione clinica della Sindrome Metabolica

Alla luce delle conoscenze attualmente disponibili, una volta posta la diagnosi di SM, è opportuno sottoporre tutti i pazienti con SM a periodici controlli clinici nell'ambito di un periodo di osservazione a lungo termine, al fine di ridurre il rischio di sviluppare aterosclerosi o diabete mellito. In questa ottica, l'identificazione della SM può costituire un elemento fondamentale per "intercettare" quei pazienti a rischio cardiovascolare prima che abbiano sviluppato un livello elevato di rischio oppure prima della comparsa delle manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi o delle complicanze correlate al diabete mellito<sup>2</sup>.

I pazienti con SM dovrebbero, quindi, essere stratificati secondo la stima del rischio cardiovascolare globale a 10 anni, come schematicamente rappresentato in Fig. 1<sup>2</sup>. In assenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa o aterosclerosi clinicamente evidenti, che di per sé collocano il paziente in una categoria di rischio che esige un trattamento farmacologico immediato, è opportuno effettuare una stima del rischio cardiovascolare totale secondo le carte del rischio impiegate nella pratica clinica<sup>22-24</sup>.

Alla luce di queste considerazioni, la determinazione della presenza di SM rappresenta solo un punto di partenza facilmente identificabile sul piano clinico, che deve spingere il clinico ad effettuare una **valutazione complessiva del rischio cardiovascolare globale** di quel determinato paziente. Quindi, la sola valutazione della presenza della SM non è adeguata per la stima del rischio cardiovascolare a 10 anni. La stima del rischio cardiovascolare secondo l'algoritmo di Framingham presuppone, infatti, la valutazione di fattori di rischio cardiovascolare (età, sesso, fumo di sigaretta, colesterolo totale ed LDL)<sup>22</sup>, che non vengono presi in considerazione nelle diverse classificazioni diagnostiche della SM<sup>3-6</sup>. Inoltre, per quanto riguarda le diverse componenti della SM, non esiste una graduazione della loro severità, come avviene nell'algoritmo di Framingham<sup>22</sup>. Ad eccezione, infatti, dei valori normali-alti di pressione arteriosa<sup>25</sup>, l'aggiunta degli elementi caratterizzanti la SM (obesità addominale, ipertrigliceridemia, bassi valori di HDL colesterolo o intolleranza glicidica) e dei segni clinici di danno d'organo, non sembra modificare in maniera significativa la stima del rischio cardiovascolare a 10 anni derivato dall'algoritmo di Framingham<sup>22</sup>; tali fattori potrebbero, per-

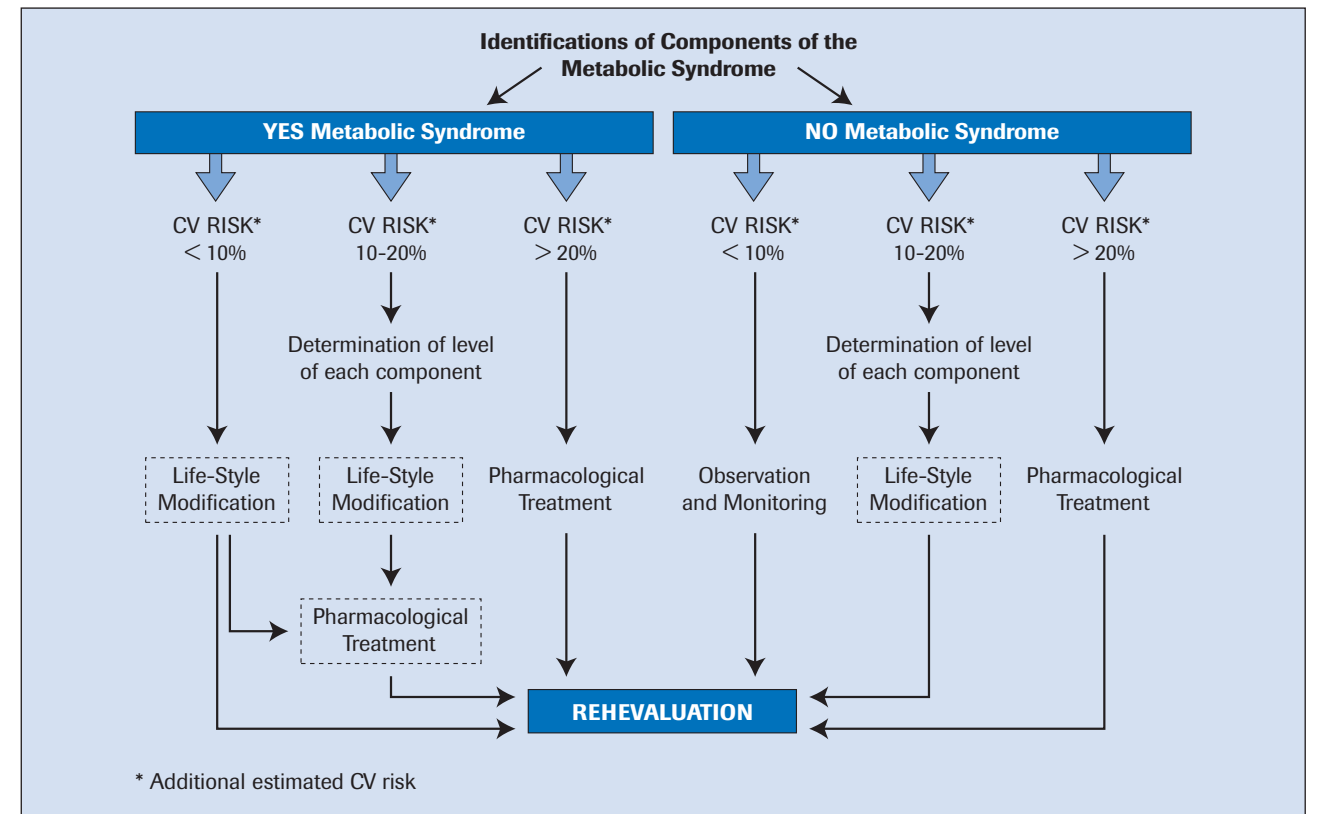


Fig. 1 - Gestione clinica della Sindrome Metabolica in base al profilo di rischio cardiovascolare del singolo individuo. Da Volpe M, et al. High Blood Press Cardiovasc Prev 2006; 13(4): 185-198 (referenza num. 2).

tanto, avere un ruolo non marginale nella stima del rischio a lungo termine<sup>26, 27</sup>.

Un ultimo aspetto da tenere in considerazione riguarda la ricerca della presenza dei cosiddetti fattori di rischio emergenti (proteina C reattiva, apolipoproteine, etc), che insieme alla determinazione della presenza dei segni di danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra, aterosclerosi carotidea e microalbuminuria), consente di ottenere una stima del rischio cardiovascolare globale ancora più accurata<sup>28-30</sup>. L'effettivo valore prognostico e l'applicabilità nella pratica clinica quotidiana della ricerca di questi nuovi fattori di rischio è ancora oggi oggetto di discussione, pertanto, attualmente essi non sono inclusi nelle carte e negli algoritmi per la determinazione del rischio cardiovascolare.

## Valore prognostico della Sindrome Metabolica

È noto come le malattie cardiovascolari rappresentino ancora oggi la principale causa di morbidità e

mortalità nei paesi occidentali, e come diversi fattori di rischio predispongano all'aumento del rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori, tra cui infarto del miocardio ed ictus cerebrale. Come precedentemente discusso, una questione ancora molto dibattuta riguarda proprio il valore prognostico della SM nei confronti del rischio cardiovascolare globale, ed in particolare se essa conferisca un aumentato rischio "di per sé" ed, infine, se a quale delle alterazioni primarie o a quale combinazione di alterazioni sia dovuto tale aumento del rischio di eventi. Anche in questo caso, la difformità nell'identificazione dei parametri dei singoli elementi che caratterizzano la SM e l'incertezza su quale sia l'elemento chiave nella patogenesi della SM rendono di conseguenza difficile determinare il reale peso prognostico della SM di per sé<sup>26-30</sup>.

Nell'ultima edizione delle linee guida europee per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione arteriosa<sup>19</sup>, sono stati incorporati i criteri ATP III per la diagnosi di SM nell'ambito della stima del rischio cardiovascolare. A tale riguardo, risulta particolarmente interessante la collocazione di tale sindrome nell'ambi-

to dello schema proposto per la stima del rischio cardiovascolare, che la pone alla stesso livello di condizioni come l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'aterosclerosi carotidea, la microalbuminuria ed il diabete mellito, conferendo al paziente un rischio elevato o molto elevato in relazione ai livelli di pressione arteriosa.

Sebbene l'inserimento di tale sindrome nell'ambito dell'algoritmo diagnostico nel paziente con ipertensione arteriosa possa essere considerato uno strumento utile al fine di implementare l'impiego di strategie per una corretta stima del rischio cardiovascolare globale nella pratica clinica quotidiana, tuttavia la sua collocazione ad un livello di rischio comparabile a quello del diabete mellito o del danno d'organo, senza distinzione tra i singoli elementi caratterizzanti la sindrome in relazione al profilo di rischio cardiovascolare, potrebbe sollevare alcune perplessità. È noto, infatti, come il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa stabile, diabete mellito ed eventi cardiovascolari maggiori nel medio-lungo termine aumenti al crescere del numero di elementi caratterizzanti la sindrome, tuttavia vi è ampio dibattito in letteratura su quale di essi rivesta un ruolo maggiore da un punto di vista fisiopatologico e quale di essi abbia un valore prognostico predominante rispetto agli altri.

Sulla base di tali considerazioni, l'identificazione della presenza della SM rappresenta, quindi, un momento clinico utile per implementare la determinazione del rischio cardiovascolare globale a lungo termine a livello del singolo individuo. Sarebbe utile poter disporre di algoritmi e carte del rischio comprendenti la SM, e quindi maggiormente integrati rispetto a quelli attualmente disponibili, come schematicamente rappresentato nella Fig. 1, per consentire di "intercettare" il paziente quando i livelli del rischio sono ancora inferiori al 10%. L'obiettivo di questo algoritmo è quello di proporre strategie diagnostiche e terapeutiche differenziate e rapportate al livello del rischio stimato in relazione alla presenza o assenza di SM, al fine di ricondurre il rischio cardiovascolare ai livelli più bassi possibili. Il riconoscimento della SM nella pratica clinica risulta, quindi, di fondamentale importanza per identificare i soggetti con diversi fattori di rischio concomitanti e per promuovere l'implementazione di una modificazione radicale dello stile di vita, avendo come obiettivo la riduzione del rischio cardiovascolare globale, piuttosto che la riduzione dei livelli delle singole componenti della sindrome.

### Gestione della pressione arteriosa nella Sindrome Metabolica

Una pressione arteriosa superiore alla normalità, cioè posizionata nella fascia normale alta (131-139/89-89 mmHg) è una componente assai comune della SM<sup>3-6</sup>. Come noto, ciò contribuisce a determinare un elevato rischio cardiovascolare globale correlato alla SM, dal momento che in individui con pressione normale-alta il rischio di patologia cardiovascolare è significativamente aumentato rispetto a quello di individui con pressione normale (< 130/85 mmHg) od ottimale (< 120/80 mmHg)<sup>25</sup>. Pertanto, interventi terapeutici volti alla riduzione dei valori pressori sono opportuni nei pazienti con SM, come raccomandato anche dalle recenti linee guida Europee per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione arteriosa<sup>19</sup>.

Tali interventi devono essere inizialmente di natura non farmacologica, ossia basati sulla riduzione dell'apporto calorico nella dieta con una prevalenza di componenti "vegetali", sull'incremento dell'attività fisica al fine di ottenere una riduzione del peso corporeo, ed, infine, alla riduzione sotto i 100 mEq/l del sodio dietetico con un contemporaneo incremento della assunzione di potassio. Ciò può indurre una riduzione della pressione arteriosa di alcuni mmHg per effetto di una riduzione del peso corporeo, le due variabili essendo caratterizzate da uno stretto rapporto. A ciò si può aggiungere, pur con una elevata variabilità interindividuale, un effetto diretto di riduzione dei valori pressori.

In un secondo momento, ed in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici o in soggetti con SM ad elevato rischio cardiovascolare, come ad esempio in presenza di valori pressori al di sopra di 140/90 mmHg, di diabete mellito o di segni clinici di danno d'organo (indipendentemente dai valori pressori), alla terapia non farmacologica andranno associati farmaci antiipertensivi.

Considerato l'elevato rischio di nuova insorgenza di diabete mellito dei pazienti con SM<sup>18</sup>, sembra opportuno evitare l'impiego di diuretici tiazidici e/o beta-bloccanti, dal momento che la loro assunzione, sia in monoterapia che in terapia di combinazione, è stata associata ad un incremento di incidenza di nuovo diabete, nonché ad effetti sfavorevoli sulle componenti lipidiche della SM<sup>31,32</sup>. Ciò a meno che l'impiego di questi farmaci non sia richiesto dalla specificità della condizione clinica associata alla

SM o dalla necessità di impiego di terapia di combinazione tra più farmaci allo scopo prioritario di ridurre la pressione arteriosa<sup>19</sup>. Anche in questo caso sarà comunque opportuno, se possibile, l'uso del diuretico a dosi ridotte perché gli effetti dei tiazidici sul metabolismo lipidico e glucidico sono dose-dipendenti.

Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, i farmaci da impiegare nella gestione clinica dell'ipertensione arteriosa nel paziente con SM dovranno preferenzialmente essere della classe dei Calcio-Antagonisti, degli ACE Inibitori e degli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II, con preferenza alle ultime due classi per il loro documentato superiore effetto di protezione nei confronti dell'insorgenza di nuovo diabete<sup>31,32</sup>.

### Conclusioni

In conclusione, appare chiaro come sia oggi necessario disporre di linee guida comuni e condivise, che comprendano criteri e metodiche di facile applicabi-

lità, così come è evidente l'importanza di dare una definizione fisiopatologica e diagnostica condivisa e completa della SM, adeguando i criteri diagnostici clinici alle caratteristiche antropometriche e metaboliche dei diversi gruppi etnici, al fine di poter identificare soggetti con un rischio metabolico e cardiovascolare aumentato, ma che abbiano in comune uno stesso substrato fisiopatologico. In seguito, si renderà probabilmente necessario suddividere ulteriormente tali individui in gruppi a rischio maggiore o minore, per standardizzare e scegliere in base al profilo di rischio del singolo paziente l'approccio diagnostico e terapeutico migliore. Sarà, dunque, importante definire, come appare probabile, le combinazioni dei componenti della SM che implicano un maggior rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori o di diabete mellito. Un'opportuna gestione della SM offre, infatti, un'opportunità unica per ridurre in modo significativo l'incidenza dell'aterotrombosi e della nuova insorgenza di diabete mellito, fin dalle fasce di età più giovani, al fine di ottenere una efficace prevenzione primaria e secondaria delle complicanze correlate alla SM.

### Bibliografia

1. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
2. Sesti G, Volpe M, Cosentino F, et al. Metabolic Syndrome: diagnosis and clinical management, an official document of the Working Group of the Italian Society of Cardiovascular Prevention (SIPREC). *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2006; 13(4): 185-198.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
4. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-252.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
6. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-376.
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
8. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome. More than the sum of its parts? *Circulation* 2003; 108: 1546-1551.
9. Yarnell JW, Patterson CC, Bainton D, Sweetnam PM. Is metabolic syndrome a discrete entity in the general population? Evidence from the Caerphilly and Speedwell population studies. *Heart* 1998; 79(3): 248-52.
10. Sakkinen PA, 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.
11. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev* 2005; 6(1): 13-21.
12. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
13. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5(3): 247-54.
14. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414(6865): 799-806.
15. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, et al. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 937-943.
16. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112: 666-673.
17. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288(21): 2709-16.
18. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler W. Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3120-7.
19. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of

- the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105-87.
20. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2: S1-113.
  21. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007 Jan; 28(1): 88-136.
  22. Sheridan S, Pignone M, Mulrow C. Framingham-based tools to calculate the global risk of coronary heart disease: a systematic review of tools for clinicians. *J Gen Intern Med* 2003; 18(2): 1039-52.
  23. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2001; 345(18): 1291-7.
  24. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. for the European Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987-1003.
  25. Volpe M, Rosei EA, Ambrosioni E, et al. Reduction in estimated stroke risk associated with practice-based stroke-risk assessment and awareness in a large, representative population of hypertensive patients: results from the ForLife study in Italy. *J Hypertens* 2007; 25(12): 2390-7.
  26. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110(10): 1245-50.
  27. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description: cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obesity* 2003; 27: 1283-1289.
  28. Bo S, Gentile L, Ciccone G, et al. The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern European population-based cohort. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 515-524.
  29. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22(10): 1991-8.
  30. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(10): 1817-22.
  31. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9557): 201-7.
  32. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24(1): 3-10.



### INVITO ALLA COLLABORAZIONE DEI SOCI

Tutti i Soci possono inviare per la pubblicazione articoli scientifici originali, descrizione di casi clinici redatti secondo le regole indicate nelle "Norme redazionali per gli Autori". I lavori verranno preliminarmente vagliati dal Comitato di Redazione ed inviati agli specifici referee per la valutazione di pubblicabilità.



### SITO INTERNET

Si avvisano i Soci SICOA che l'indirizzo del sito web è il seguente:

***[www.sicoa.net](http://www.sicoa.net)***

Ogni socio vi potrà trovare: nella pagina iniziale al centro l'annuncio dell'evento scientifico più rappresentativo dell'associazione e tutti gli ulteriori eventi che saranno presentati nei mesi successivi.

Nella home page sono presenti inoltre i Link per l'informazione sull'Associazione e nella colonna di destra sono reperibili le notizie dalla letteratura più importanti oltre alle ultime linee guida cardiologiche e le normative sulla sanità.