

Trattare la sindrome metabolica per ridurre il rischio cardiovascolare

La sindrome metabolica è caratterizzata da un insieme di alterazioni metaboliche e cliniche: dislipidemia, ridotta tolleranza glucidica, ipertensione ed obesità viscerale. L'individuazione ed il trattamento precoce delle varie componenti la sindrome è essenziale per prevenire la progressione verso il diabete e per ridurre gli eventi cardio- e cerebrovascolari. Il trattamento ottimale è multifattoriale ed include la terapia dietetica, la riduzione del peso corporeo, l'esercizio fisico ed il trattamento farmacologico. Quest'ultimo si basa sull'impiego di statine, fibrati, acidi grassi omega-3, insulinosensibilizzatori ed antipertensivi.

Treatment of the metabolic syndrome to reduce the cardiovascular risk

Summary

The metabolic syndrome is characterized by a set of both clinical and metabolic modifications: dyslipidemia, reduced glucose tolerance, hypertension and visceral obesity. Early diagnosis and treatment of the single traits of this syndrome is pivotal to prevent the progression towards diabetes and to reduce cardio- and cerebrovascular events. Optimal treatment has to be targeted to different syndromes' components, including dietary changes, body weight reduction, physical activity and pharmacological treatment. The last one includes the administration of statins, fibrates, fatty acids of omega-3 series, insulin sensibilizers and anti-hypertensive drugs.

Manzato E. Treatment of the metabolic syndrome to reduce the cardiovascular risk. *Trends Med* 2005; 5(1):35-46.
© 2004 Pharma Project Group srl

Key words:
metabolic syndrome
hyperinsulinemia
atherosclerosis
insulin resistance
dyslipidemia
hypertension

Nelle società ad elevato benessere economico è di crescente riscontro la presenza di soggetti giovani sovrappeso, con dislipidemia lieve caratterizzata da ipertrigliceridemia e bassi valori di HDL, ridotta tolleranza glucidica e valori pressori border-line^{1,2}. Complessivamente, nessuna di queste singole alterazioni, essendo di grado moderato, configura una patologia conclamata. Trattandosi spesso di soggetti di età compresa fra i 35 ed i 50 anni, l'atteggiamento terapeutico è quasi sempre di "vigile attesa": si ritiene cioè opportuno intervenire solo quando uno dei parametri diviene obiettivamente patologico e, in questo caso, trattare solo quella singola condizione. Affinché si verifichi tuttavia la transizione dalla fase "inapparente" ad una

o più condizioni conclamate (diabete, ipertensione stabile, ecc.), sono necessari molti anni dalla prima diagnosi e ciò ha giustificato l'atteggiamento terapeutico prima citato. Tuttavia, oggi disponiamo di una importante mole di dati che indicano in modo inequivocabile che in questo arco di tempo vi è progressione accelerata sia verso la malattia aterosclerotica sia verso il diabete mellito franco³.

L'associazione concomitante di più fattori di rischio in individui apparentemente sani è stata descritta per la prima volta in Italia già negli anni '60⁴ ed è stata successivamente designata come "sindrome metabolica", "sindrome X" e recentemente, con il termine suggestivo di "quartetto mortale"²⁸. In questa rassegna esamineremo le ragioni

 **Enzo Manzato**
 Dipartimento di Scienze Medico
 Chirurgiche
 Via Giustiniani, 2
 35128 Padova -PD-
 tel. 049/8212160
 e-mail: enzo.manzato@unipd.it

per le quali l'identificazione ed il trattamento precoce della sindrome metabolica (SM) sono di importanza cruciale per prevenire non solo quell'epidemia diabetica da molti paventata, ma anche un'importante quota di eventi cardio- e cerebrovascolari.

Definizione e criteri diagnostici

La prima definizione organica di sindrome metabolica è stata formulata nel 1998 dall'OMS^{5,6}. Questa definizione poneva come cardine diagnostico le alterazioni dell'omeostasi glucidica (criteri maggiori), seguendo in questo l'approccio metodologico adottato 10 anni prima da Reaven nell'individuazione e nell'inquadramento nosografico della sindrome da insulinoresistenza⁷. Per porre diagnosi di sindrome metabolica secondo la corrente definizione OMS, oltre alla presenza di almeno 1 dei 3 criteri maggiori relativi al metabolismo glucidico, devono essere individuati almeno altri 2 tratti minori non pertinenti al metabolismo del glucosio (tabella 1).

Nel 2001 il **National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III** ha ridefinito l'approccio al

paziente con sindrome metabolica, stabilendo criteri diagnostici (non sovrapponibili a quelli OMS) di più facile individuazione ed applicazione (tabella 2). La differenza fra le due classificazioni è sostanziale: mentre nella classificazione OMS la sindrome metabolica è essenzialmente vista come una condizione squisitamente prediabetica, o anche francamente diabetica, nella definizione NCEP essa è essenzialmente vista come una costellazione di fattori di rischio paritari, complessivamente condizionanti l'accelerazione dei processi aterogenetici⁸. Inoltre, come si vede dalla tabella 2, la misurazione dei parametri è estremamente semplificata, senza la necessità di ricorrere a dosaggi complessi, quali l'insulinemia e le curve da carico, misurazioni indispensabili invece nella definizione OMS. E' inoltre da rilevare che nella definizione NCEP la sola presenza di diabete mellito configura di per sé un elevato rischio cardiovascolare ($\geq 20\%$ a 10 anni) senza che debba intervenire alcun altro fattore di rischio aterotrombotico.

Complessivamente, la classificazione NCEP è meno restrittiva di quella OMS⁹. In questa rassegna sarà adottata la classificazione NCEP perchè più agevo-

le sotto il profilo diagnostico.

E' interessante notare che la classificazione NCEP è stata aggiornata nel 2001 nell'ambito del Terzo Rapporto NCEP, nel quale è stato per la prima volta formulato il concetto di equivalenza del rischio: esso assume che alcune condizioni cliniche, come il diabete e la vasculopatia periferica siano equiparate, in termini di rischio cardiovascolare assoluto, alla presenza di malattia coronarica (CHD). Questo documento non afferma chiaramente che la SM debba essere equiparata alla CHD, ma trattandosi di una costellazione di fattori di rischio contemporaneamente presenti, lascia intendere che la probabilità di un rischio assoluto coronarico $>20\%$ a 10 anni è molto elevato in questa popolazione¹⁰. I pazienti con sindrome metabolica devono quindi esser visti come pazienti gravati da rischio cardiovascolare elevato o quantomeno moderato ($>10\%$ a 10 anni).

Dimensioni del problema

La sindrome metabolica è una condizione frequente e sottovalutata nella popolazione. Nell'ambito del terzo **National Health And Nutrition Exami-**

Tabella 1. Parametri per la definizione di sindrome metabolica secondo la classificazione OMS. Viene posta diagnosi in presenza di almeno un parametro maggiore più almeno due parametri minori.

Criteri maggiori	Criteri minori
Diabete di tipo 2	Iperensione ($\geq 140/90$ mmHg)
Insulinoresistenza (metodo HOMA)	Obesità (BMI ≥ 30 kg/m ²) o rapporto vita/fianchi >90 per uomini e >85 per donne
Ridotta tolleranza glucidica (110-126 mg/dL)	HDL <35 mg/dL (uomini) o <40 mg/dL (donne)
	Trigliceridi ≥ 150 mg/dL
	Microalbuminuria (≥ 20 mg/min)

Tabella 2. Definizione di sindrome metabolica secondo i criteri stabiliti dal National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Per la diagnosi è richiesta la positività ad almeno tre criteri su cinque (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001¹⁰).

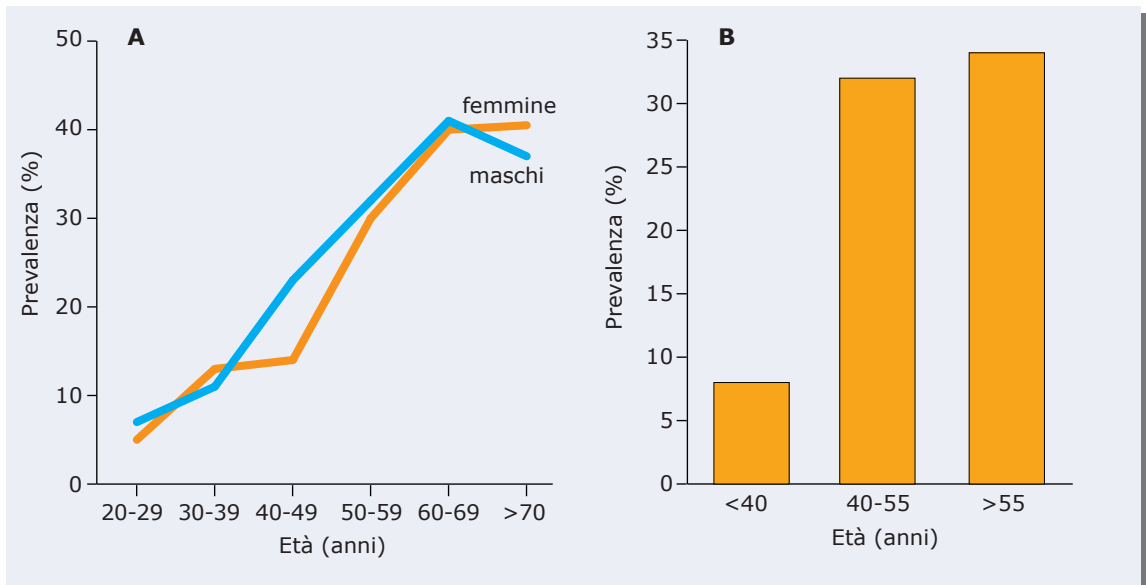
Criteri	Valori	Commento
Obesità addominale Uomini Donne	Circonferenza addominale >102 cm >88 cm	Misurata a livello dell'ombelico
Trigliceridi	≥150 mg/dL	Dopo digiuno notturno di almeno 12 ore
HDL Uomini Donne	<40 mg/dL <50 mg/dL	Dopo digiuno notturno di almeno 12 ore
Pressione arteriosa	≥130/85 mmHg	Media di due misurazioni dopo 5 minuti di riposo
Tolleranza glucidica	Glicemia ≥110 mg/dL	Dopo digiuno notturno di almeno 8 ore

nation Survey (NHANES-III), uno dei programmi periodici di sorveglianza epidemiologica sullo stato di salute della popolazione americana, su un campione di 8.814 individui di età >20 anni, Ford e collaboratori applicando i criteri di definizione NCEP hanno rilevato una prevalenza globale pari al 24%; tale prevalenza aumenta progressivamente

con l'età, passando dal 7% nei soggetti ventenni al 40% negli ultrasessantenni (figura 1A). La prevalenza della sindrome, così come rilevata negli USA, sembra influenzata anche da fattori etnici, con gli ispanici maggiormente colpiti rispetto ai neri ed ai bianchi. Il rilevamento NAHNES-III potrebbe apparire

non applicabile alla situazione italiana e più in generale a quella dell'Europa Meridionale, in quanto i dati provengono da coorti etnicamente non affini e gravate da elevati tassi di obesità. In realtà anche fra le popolazioni europee sono presenti elevati tassi della SM. Nello studio dell'European Group for the Study of Insulin Resistance

Figura 1. Prevalenza della sindrome metabolica nei diversi gruppi di età registrata nella popolazione americana (A): l'esame delle curve rileva che gli uomini sono interessati con una decade di anticipo rispetto alle donne, in (B) risultati ottenuti nella coorte italiana dell'EGIR (Barilla study e follow-up) (Dati da Ford ES 2002² e Balkau 2002¹¹).



(EGIR) e nella specifica popolazione italiana ivi inclusa, una coorte di soggetti residente nella provincia di Parma monitorata nell'ambito del Barilla Study, Zavaroni e collaboratori hanno individuato una prevalenza secondo i criteri OMS pari all'8% nei soggetti di età <40 anni e progressivamente crescente con l'età (figura 1B)^{11,12}. Nel 1990 Bonora e collaboratori hanno registrato la prevalenza della sindrome e le sue conseguenze aterosclerotiche sui vasi carotidei in una coorte di 888 soggetti di età compresa fra 40 e 79 anni residenti nella comunità montana di Brunico (BZ)¹³. In questa popolazione è stata registrata una prevalenza media del 34,1% secondo i criteri OMS. È interessante notare inoltre la stratificazione dei vari tratti caratterizzanti la sindrome: il 28% presentava almeno 2 tratti ed il 20% almeno tre tratti (figura 2).

Conseguenze cliniche della sindrome metabolica

La sindrome metabolica è costituita da un insieme di fattori di

rischio, ciascuno dei quali aumenta solo moderatamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori; tuttavia, quando tali fattori di rischio sono presenti contemporaneamente, il rischio globale aumenta in modo moltiplicativo¹⁴⁻¹⁷. Rispetto al diabete quindi, la sindrome metabolica è una condizione più subdola, perché inapparente, pur essendo altrettanto aterogena. Quale ruolo giochi l'insulinorresistenza nel determinare un aumentato rischio cardiovascolare non è del tutto chiaro, ma è certo che sia lievi incrementi della glicemia a digiuno, sia elevati livelli di insulinemia, sono associati ad aumentato rischio cardiovascolare^{18,19}. I fattori coinvolti nell'incremento moltiplicativo del rischio cardiovascolare sono numerosi e prescindono dalla sola insulinorresistenza: ruoli altrettanto importanti sono svolti dall'obesità viscerale, dalla dislipidemia e dall'ipertensione, che agiscono in un contesto generale caratterizzato da esaltata infiammazione sistemica, come indicato da aumentati valori plasmatici di numerosi marcatori infiammatori e da un pro-

filo emostatico caratterizzato da viraggio in senso pro-aggregante (aumento del fibrinogeno, riduzione dell'attivatore tissutale del plasminogeno e aumento del rispettivo inibitore-PAI-1, IL-6, TNF- α e PCR)²⁰.

Attualmente nessuna di tali alterazioni, presa isolatamente, sembra avere un'influenza maggiore rispetto all'altra nell'aumentare il rischio di eventi.

Sindrome metabolica e coronaropatia

Isomaa e collaboratori hanno valutato la morbilità e la mortalità cardiovascolare in 3.606 pazienti con sindrome metabolica, seguiti prospetticamente per 6,9 anni²¹. In questa coorte, la presenza di coronaropatia, IMA ed ictus è stata valutata in relazione sia alla sindrome come tale, sia alle singole componenti. Il rischio aggiuntivo di sviluppare malattia coronarica è risultato pari a 2,96, con una mortalità cardiovascolare del 12% rispetto al 2,2% registrato nella popolazione senza sindrome metabolica. Inoltre, la sindrome metabolica era presente nel 21,4% dei soggetti con coronaropatia (CHD) ma solo nel 5% dei controlli; in figura 3A sono riportati i risultati di questa analisi. Ciò significa che la presenza di SM incrementa il rischio di CHD del 29% e di IMA fatali del 26%.

Se si pone il diabete come riferimento, quanto pesa la SM in termini di aumentato rischio cardiovascolare? Nella subanalisi dello studio HPS la presenza di diabete mellito ha incrementato il rischio di malattia coronarica del 27% rispetto alla controparte non diabetica, a parità di altre variabili²², un valore quindi sostanzialmente sovrapponibile a quello rilevato da Isomaa e collaboratori nei pa-

Figura 2. Prevalenza media della sindrome metabolica e dei singoli tratti componenti in una popolazione italiana adulta (40-79 anni) della comunità montana di Brunico. (Dati da Bonora et al 2003¹³).

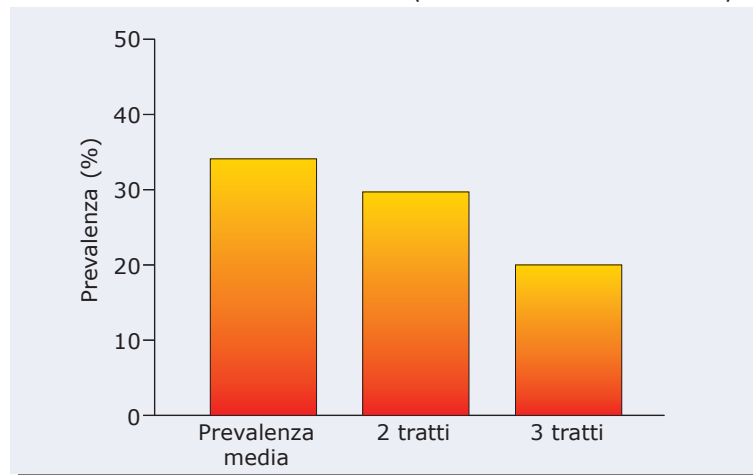
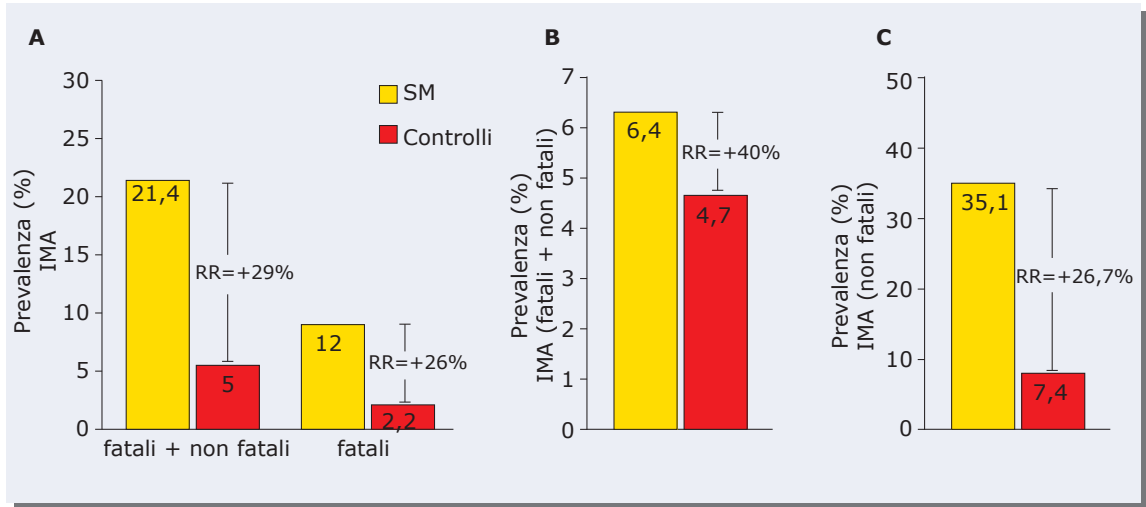


Figura 3. In (A) influenza della sindrome metabolica (SM) sul rischio di coronaropatia (CHD) ed infarto acuto del miocardio (IMA). (Dati da Isomaa B et al 2001²¹). In (B) rischio relativo di IMA (tutti) registrato nei pazienti del braccio di controllo portatori di SM inclusi nello studio AFCAPS rispetto alla controparte senza sindrome metabolica. (Dati da Girman CJ et al. 2004²³). In (C) impatto della sindrome metabolica sul rischio di infarti fatali in donne giovani (Dati da Amowitz LL et al 2004²⁴).



zienti con SM. Risultati ancora più interessanti sono stati ottenuti da una subanalisi dell'AFCAPS/TexCAPS (prevenzione primaria): recentemente il gruppo di studio dell'AFCAPS ha valutato l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori osservati in 1.467 pazienti con SM inclusi nel braccio di controllo (placebo). Gli eventi occorsi in questo sottogruppo sono stati comparati con quelli occorsi in 1.721 pazienti senza SM; come precedentemente detto entrambe le coorti erano incluse nel braccio placebo e quindi i dati ottenuti possono essere considerati come la storia naturale della malattia. Nei pazienti con sindrome metabolica è stato registrato un tasso di eventi pari al 6,4%/anno, contro il 4,7%/anno nella controparte senza SM: gli Autori hanno calcolato un rischio aggiuntivo pari al 40% (figura 3B).

La sindrome metabolica incide anche sul rischio cardiovascolare in soggetti "tradizionalmente protetti" quali le donne in età fertile, a prescindere da altre

patologie correlate (ovaio policistico)?

Molto recentemente la prevalenza della SM è stata associata al tasso di IMA non fatali in una coorte di donne giovani (18-45 anni)²⁴. In questo studio le donne con diagnosi di SM hanno evidenziato un rischio aggiuntivo di infarti acuti non fatali 4,7 volte maggiore rispetto ai controlli (figura 3C). Ciò significa che la sindrome metabolica "pesa" in termini di rischio coronarico in questa particolare popolazione esattamente quanto il diabete mellito franco.

Sindrome metabolica ed ictus

Nello studio Brunico precedentemente citato, si è osservato che ciascun tratto della sindrome metabolica, preso per sé, non influenza il rischio di aterosclerosi nè coronarica nè carotidea se di lieve entità, ad eccezione del diabete mellito. Tuttavia, quando presenti contemporaneamente, essi si associano sia alla comparsa di nuove placche carotidee sia ad una più ra-

pida evoluzione delle stesse verso la stenosi: stenosi carotidee sono state diagnosticate nel 34% dei pazienti con sindrome metabolica ma solo nel 19% dei controlli. Dopo aggiustamento per vari fattori confondenti, quali età, sesso ecc, il rischio relativo di sviluppare nuove placche o stenosi carotidee è risultato pari a 2,0, un valore simile a quello registrato da altri Autori (tabella 3).

Sindrome metabolica e rivascolarizzazione coronarica

E' noto che il paziente diabetico è gravato da un elevato rischio coronarico, con coinvolgimento più frequente di più rami vascolari (malattia dei 3 vasi) e da una maggiore mortalità acuta e tardiva dopo infarto acuto del miocardio; in ragione di queste considerazioni molti Autori ritengono che la gestione in acuto (procedure di rivascolarizzazione) e in cronico (prevenzione di nuovi eventi) debba essere effettuata con modalità diverse e con maggio-

Tabella 3. Influenza di ciascun tratto della sindrome metabolica sul rischio di ictus (Dati da Isomaa et al²¹) o di placche carotidee (Dati da Bonora et al¹³).

Componente	Rischio Aggiuntivo (OR)	
	Ictus	Placche
Insulinoresistenza	1,39	1,4
Obesità centrale	1,26	1,0
Iperensione	1,34	1,2
Dislipidemia	1,30	0,9
Microalbuminuria	0,85	1,3
Sindrome metabolica	2,27	2,0*

*Dopo esclusione dei pazienti con diagnosi di diabete mellito ed ipertensione.

re prudenza nel diabetico: il diabetico infartuato è un “paziente diverso” dagli altri infartuati²⁵. Nei diabetici esiste inoltre una peggiore risposta sia alla rivascolarizzazione percutanea (PTCA) che a quella chirurgica (CABG), con tassi di restenosi e di trombosi maggiore rispetto alla controparte non diabetica^{26,27}.

La sindrome metabolica peggiora la prognosi in questa classe di pazienti e, in caso affermativo, in che misura? Recentemente Sprecher e Pearce hanno esaminato la sopravvivenza ad 8 anni in un gruppo di 6.428 pazienti sottoposti a CABG dopo stratificazione per 4 dei fattori di rischio metabolico (obesità, diabete mellito, ipertensione ed ipertrigliceridemia); in figura 4 sono riportati i risultati di questo studio: il passaggio da nessun fattore di rischio a tre fattori di rischio (sindrome metabolica) sposta la mortalità dall'8% al 20%.

Gestione del paziente con SM

Sulla scorta dei dati sin qui citati non vi sono dubbi che la sindrome metabolica incrementi sensibilmente il rischio cardiovascolare anche quando gli ele-

menti che la caratterizzano si presentino in modo non particolarmente grave. È pertanto fondamentale individuare tali pazienti ed iniziare un trattamento aggressivo e precoce. Questo deve essere finalizzato alla riduzione del peso corporeo, alla correzione della dislipidemia, dell'alterata tolleranza glucidica e dell'insulinoresistenza ed alla normalizzazione dei valori pressori. L'utilizzo dei presidi farmacologici non può prescindere dalle modificazioni dello stile di vita.

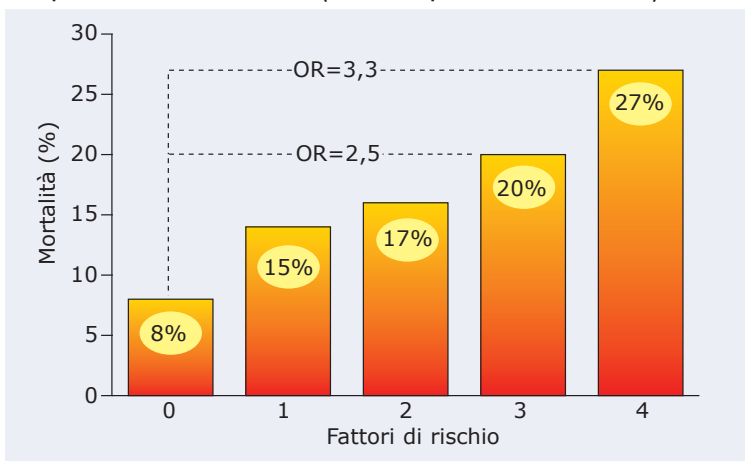
Modificazioni dello stile di vita

Intervenire sullo stile di vita e sulle abitudini alimentari è cruciale per migliorare tutte le componenti della sindrome metabolica. La riduzione ponderale entro valori ottimali, ottenuta e mantenuta con un regolare esercizio fisico di tipo aerobico ed una dieta adeguata, può riportare nella normalità i valori pressori e metabolici nella maggior parte dei soggetti. In prima istanza è indispensabile ridurre l'introito calorico totale, nonché di acidi grassi saturi (7-10% delle calorie totali) e di colesterolo (<200 mg/die). Complessivamente gli acidi grassi assunti devono ammontare al 25-35% delle calorie totali e devono essere equamente distribuiti tra saturi, monoinsaturi e polinsaturi. L'alcool ed il fumo di sigaretta vanno aboliti.

Trattamento dell'obesità

La perdita di peso, ove indicata, è uno dei cardini del trattamento della sindrome metabolica. L'insulinoresistenza, il control-

Figura 4. Mortalità totale ad 8 anni in pazienti sottoposti a CABG dopo stratificazione per singolo fattore di rischio. La mortalità passa dall'8% nei pazienti senza alcun tratto di sindrome metabolica al 20% in quelli con tre tratti ed al 27% nei pazienti con almeno 4 componenti della sindrome. (Dati da Sprecher et al 2000²⁸).



La sindrome metabolica si configura come una condizione clinica più subdola rispetto al diabete conclamato pur essendo gravata da effetti aterogeni sovrapposti.

lo glicemico, la dislipidemia e l'ipertensione sono positivamente influenzati da riduzioni del peso corporeo di almeno il 5-10%. La terapia farmacologica è indicata nei pazienti a partire da un BMI di 27 kg/m², in particolare se vi sono altre patologie associate all'obesità; l'utilizzo di presidi farmacologici è da intendersi come aggiunta alla dieta qualora essa non permetta di ottenere la riduzione desiderata della massa ponderale nell'arco di 6 mesi²⁹. Una riduzione adeguata e protratta del peso corporeo è inoltre in grado di prevenire la progressione dalla condizione pre-diabetica (ridotta tolleranza glucidica) al diabete mellito conclamato.

Nel trial **XENical** in the prevention of **D**iabetes in **O**beso **S**ubjects (**XENDOS**) è stato valutato se il trattamento per 4 anni con orlistat (120 mg tid) di pazienti obesi (BMI ≥30 kg/m²) con normale (79%) o con ridotta tolleranza glucidica (21%), potesse prevenire l'evoluzione verso il diabete conclamato³⁰. Tutti i soggetti oltre al trattamento farmacologico sono stati sottoposti a restrizione dietetica e a variazione dello stile di vita. I risultati di questo studio hanno dimostrato non solo una significativa riduzione del peso corporeo nei pazienti trattati rispetto ai non trattati, ma anche un miglioramento di tutti i parametri metabolici ed infiammatori (fibrinogeno e PAI-1). Il trattamento con orlistat ha ridotto significativamente l'inci-

denza di diabete di tipo 2 dopo 4 anni di follow-up, dal 4,2% nel gruppo placebo al 2,9% nel gruppo in trattamento attivo, con una riduzione del rischio relativo pari al 41%. Nei pazienti con ridotta tolleranza glucidica gli effetti sono stati ancora maggiori, con una riduzione del rischio relativo di sviluppare un nuovo diabete pari al 52% (tabella 4).

Trattamento dell'ipertensione

Nei pazienti con sindrome metabolica i valori pressori devono essere mantenuti entro i limiti previsti per il diabete: nelle Linee Guida 2003 emanate congiuntamente dalla European Society of Hypertension e dalla European Society of Cardiology, si pone come valore massimo nel diabetico una pressione arteriosa <130/80 mmHg³¹. Contemporaneamente il Seventh Report della **Joint National Committee (JNC-7)** on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure pubblicato nel Maggio 2003, fa espresso riferimento ai pazienti obesi e con sindrome metabolica, suggerendo un approccio intensivo su tutti i tratti della sindrome, senza indicare alcun goal pressorio specifico³². I farmaci di prima scelta sono, in entrambi i documenti, gli ACE-inibitori che, oltre all'azione ipotensivante, migliorano la perfusione renale e rallentano la progressione della nefropatia. Risultati analoghi sono stati ottenuti con gli antagonisti del re-

ettore dell'angiotensina II ma, allo stato attuale, il livello di evidenza è minore. Nello studio **Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL)**, la somministrazione di losartan a pazienti con diabete mellito di tipo 2 ha ridotto il rischio relativo di progressione verso l'insufficienza renale, calcolato come tempo di raddoppio dei livelli di creatinina (RR-25%) e di nefropatia terminale (RR-28%)³³.

Trattamento della dislipidemia

La dislipidemia tipica della SM è simile a quella osservata nel diabete mellito di tipo 2, ed è caratterizzata da livelli normali o poco aumentati di LDL (soprattutto la frazione piccola e densa) aumento dei trigliceridi e riduzione delle HDL.

Colesterolo-LDL

Il paziente con sindrome metabolica presenta un rischio coronarico quantomeno moderato (10-20% a 10 anni); in una certa quota il rischio può essere più elevato (≥20% a 10 anni), configurandosi una condizione di prevenzione secondaria sulla base del concetto di equivalenza del rischio. Devono essere quindi distinti due scenari:

- pazienti con SM a rischio moderato (10-20% a 10 anni);
- pazienti con SM a rischio elevato (≥20% a 10 anni).

E' possibile che tale distinzione venga meno a partire dalle pros-

Tabella 4. Effetti del trattamento con orlistat in pazienti obesi in relazione all'insulino-resistenza.

Variabile clinica	↓ Rischio Relativo
Pazienti insulinoresistenti	-45% (p=0,0024)
Totale pazienti	-37% (p=0,0032)

sime Linee Guida NCEP ma, allo stato dei fatti, essa deve essere conservata, non essendo stata la sindrome metabolica ancora equiparata *tout-court* alla malattia coronarica. Ne consegue che, nel primo caso (rischio moderato), i livelli di LDL devono essere mantenuti <130 mg/dL, mentre devono essere mantenuti a valori <100 mg/dL nei pazienti ad alto rischio.

Il primo approccio consiste nella terapia dietetica e nella promozione dell'esercizio fisico. L'assenza di risultati dopo sei settimane giustifica il ricorso alla terapia farmacologica. Poiché la riduzione delle LDL attesa dopo restrizione dietetica ed esercizio fisico non supera mai il 10-15% del basale, se i livelli di LDL non hanno raggiunto il target per quella determinata fascia di rischio, deve essere iniziato il trattamento con statine.

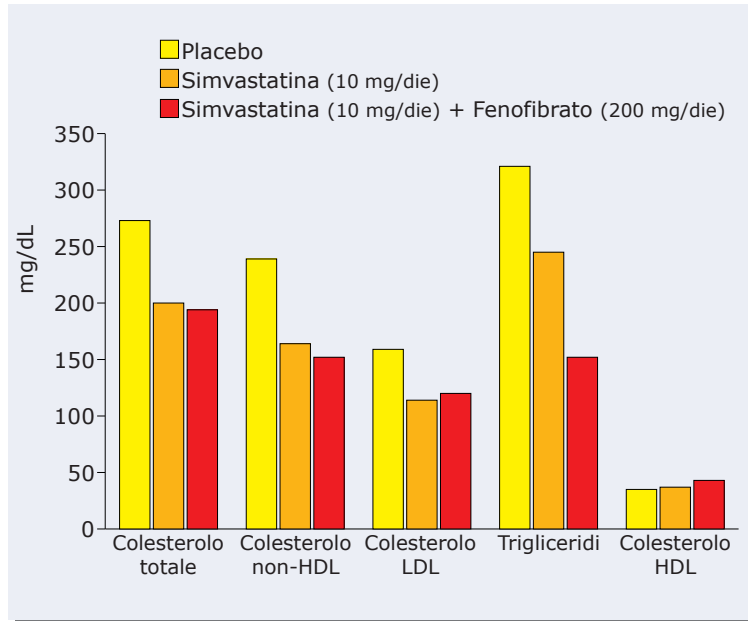
I pazienti con SM e rischio cardiovascolare $\geq 20\%$ a 10 anni "entrano" direttamente in trattamento ipolipemizzante aggressivo e devono essere quindi monitorati come portatori di malattia coronarica.

Trigliceridi

Diversi studi hanno evidenziato che elevati livelli di trigliceridi costituiscono un fattore indipendente di rischio cardiovascolare^{34,35}. Il rischio cardiovascolare è probabilmente aumentato dai remnant secondari alla de-

Il paziente con sindrome metabolica costituisce l'obiettivo ideale della prevenzione primaria, con una riduzione del rischio che potrebbe essere maggiore di quella attesa sulla base delle carte del rischio convenzionali.

Figura 5. Efficacia dell'associazione statine/fibrati nella correzione della dislipidemia in pazienti con sindrome metabolica. (Dati da Vega GL et al. 2003³⁶).



gradazione delle VLDL. Nell'ipertrigliceridemia il trattamento deve essere volto a ridurre il peso corporeo ed aumentare l'attività fisica; in assenza di risultati, deve essere iniziata una terapia con fibrati, eventualmente associata a statine e/o omega-3 in relazione al quadro lipidico totale. La somministrazione di fenofibrato (200 mg/die) in associazione a simvastatina a basso dosaggio (10 mg/die) è risultata molto più efficace dei singoli farmaci nel correggere la dislipidemia in pazienti con sindrome metabolica, permettendo l'abbassamento dei livelli di trigliceridi e LDL (con diminuzione della frazione piccola e densa) e l'innalzamento delle HDL (figura 5). In presenza di ipertrigliceridemia di grado moderato-severo (>350 mg/dL) e senza significativa alterazione delle LDL, deve essere presa in considerazione la sola somministrazione di fibrati e/o PUFA n-3, a dosi adeguate.

Colesterolo-HDL

Bassi livelli di HDL ed un aumentato rapporto LDL/HDL sono predittori indipendenti e forti di rischio cardiovascolare³⁷. Attualmente non vi sono farmaci che inducano aumenti selettivi delle HDL, ma è noto che la riduzione dei trigliceridi si accompagna a parallelo aumento della frazione HDL; pertanto lo scopo principale del trattamento consiste sia nel ridurre i trigliceridi (aumentando le HDL) sia nel ridurre le LDL, in modo da migliorare il rapporto HDL/LDL. La riduzione del peso corporeo e l'aumento dell'attività fisica sono entrambe misure efficaci nell'aumentare i valori di HDL e nel ridurre la trigliceridemia. I farmaci più attivi in questo contesto sono i fibrati e gli acidi grassi polinsaturi omega-3 (PUFA-3).

Il ricorso alle preparazioni commerciali permette con facilità l'assunzione terapeutica di 3 g/die di omega-3, dosaggio in gra-

Tabella 5. Effetti degli acidi grassi ω -3: in neretto sono evidenziati quelli particolarmente favorevoli nei pazienti con sindrome metabolica.

Azione sui lipidi	Azione antinfiammatoria	Azione vascolare	Azione antitrombotica
<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Trigliceridi • ↑ HDL 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Leucotrieni B₄ • Inibizione IL-1 e TNF-α 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Pressione arteriosa • ↓ Prostanoidi ad azione vasocostrittrice • ↑ Ossido nitrico • ↑ Fluidità plasmalemma 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ TxA₂, fibrinogeno, PAF, PDGF • ↓ aggregazione ed adesività piastrinica • ↑ Prostaciclina I₃ • ↑ Fibrinolisi

do di ottenere una riduzione della trigliceridemia del 30% già dopo le prime due settimane di trattamento. Gli omega-3 inibiscono la sintesi delle VLDL, causando una ridotta secrezione epatica delle stesse^{38,39}. Oltre che per la positiva azione sui trigliceridi, la supplementazione con acidi grassi omega-3 risulta vantaggiosa in corso di sindrome metabolica per l'azione antitrombotica ed antinfiammatoria, il contesto generale nel quale la sindrome metabolica si realizza (tabella 5).

Inoltre diversamente dall'impiego di niacina, scarsamente tollerata e per la quale vi è un certo rischio di accelerare la progressione dalla condizione di ridotta tolleranza glucidica al diabete mellito franco, gli omega-3 si sono dimostrati sicuri ed efficaci in almeno due diverse metaanalisi^{40,41}.

Trattamento dell'insulinoresistenza

La riduzione dell'insulinoresistenza è un momento cardine nel trattamento del paziente con SM, poichè al miglioramento del quadro glicemico si associa anche il miglioramento della dislipidemia. I farmaci più interessanti in questo contesto sono i tiazolidinedioni (glitazoni), che hanno dimostrato di ridurre sensibilmente l'insulinoresisten-

za e la glicemia^{42,43}. Questa classe riduce l'insulinoresistenza prevalentemente a livello della muscolatura striata, facendo aumentare la captazione del glucosio e riducendone in parte la produzione epatica. Gli effetti vanno però al di là di quelli puramente glicemici ed il loro impiego sembra ridurre il rischio cardiovascolare attraverso meccanismi accessori, quali la riduzione dei livelli di fibrinogeno e PAI-1⁴⁴. La metformina rimane comunque il farmaco più sperimentato e, nel Diabetes Prevention Program, ha dimostrato di ridurre di oltre il 30% l'insorgenza di nuovi casi di diabete di tipo 2⁴⁵.

Trattamento antiaggregante

Il trattamento antiaggregante costituisce un aspetto controverso nella gestione della sindrome metabolica: pur essendo questa caratterizzata da aumento significativo di molti marcatori infiammatori e da un viraggio dell'emostasi in senso proaggregante, risulta oggettivamente difficile prescrivere antiaggreganti ad un soggetto relativamente giovane e senza precedente diagnosi di malattia cardio- o cerebrovascolare. E' quindi opportuno distinguere due diversi scenari: 1) paziente con sindrome metabolica e dia-

gnosi di vasculopatia aterosclerotica, nel quale deve essere prevista la somministrazione aggiuntiva di antiaggreganti (acido acetilsalicilico \pm clopidogrel) oltre al trattamento ottimale; 2) pazienti con sindrome metabolica senza diagnosi di malattia aterosclerotica e a rischio moderato, nei quali la terapia dietetica e l'aumento dell'attività fisica (eventualmente associata a trattamento ipolipemizzante) determinano per sè un sensibile miglioramento del profilo emostatico.

Nei pazienti giovani che non abbiano risposto adeguatamente alle prescrizioni dietetiche ed all'incremento dell'attività fisica in termini di trigliceridemia (<150 mg/dL) e HDL (>40 mg/dL nei maschi e >50 mg/dL nelle donne) possono essere presi in considerazione i PUFA omega-3 (in associazione o in alternativa ai fibrati), sia per l'attività antiaggregante, sia per quel-

L'aggiunta di PUFA omega-3 si è dimostrata efficace sia nel ridurre l'incidenza di morte improvvisa nei pazienti con progressiva IMA (GISSI-P) sia nel migliorare la trigliceridemia e la condizione di ipercoagulabilità.

la antinfiammatoria (che potrebbe essere utile in caso di aumento degli indici di infiammazione, come la proteina C-reattiva).

Conclusioni

La sindrome metabolica deve essere considerata una condizione clinica di facile individuazione ma particolarmente insidiosa sotto il profilo del rischio vascolare. Si tratta infatti di una condizione asintomatica, presente in soggetti relativamente giovani ed apparentemente sani, nei quali le complicazioni aterosclerotiche si manifesteranno molti anni dopo la prima dia-

gnosi. In termini generali il paziente con sindrome metabolica deve essere considerato l'obiettivo ideale della prevenzione cardiovascolare primaria. Sono necessari studi prospettici con follow-up adeguati per valutare il rapporto costo efficacia della prevenzione primaria in questa particolare popolazione. Risultati interessanti potranno venire nei prossimi anni dall'osservazione a lungo termine di popolazioni senza malattia coronarica ma con costellazioni di numerosi fattori di rischio (subanalisi HPS), nonché dalla valutazione dei dati dell'Anglo-Scandinavian Cardiac

Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)⁴⁶ e l'Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)⁴⁷. I risultati recentemente pubblicati di questi studi, pur non riferendosi espressamente a pazienti con diagnosi di SM, suggeriscono che il rischio di eventi coronarici maggiori in pazienti con costellazioni di rischio potrebbe non essere completamente predetto dal Framingham Score e che il loro trattamento potrebbe essere molto più vantaggioso di quanto prevedibile sulla base delle carte del rischio attualmente disponibili. **TiM**

Bibliografia

1. **Ascaso JF, Romero P, Real JT, et al.** Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003; 14:101-106.
2. **Ford ES, Giles W, Dietz WH.** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002; 287:356-359.
3. **Sathyapakash R, Henry RR.** Preventing diabetes by treating aspects of the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2002; 2:416-422.
4. **Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, et al.** Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967; 4:36-41.
5. **Alberti KG, Zimmet PZ.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.
6. **de Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, et al.** The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organisation criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care* 1998; 21:1686-1690.
7. **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
8. **Denke MA.** Metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4:444-447.
9. **Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al.** NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-1214.
10. **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; 285:2486-2497.
11. **Balkau B.** Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes Metab* 2002; 28:364-376.
12. **Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al.** Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease, the Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999; 48:989-994.
13. **Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al.** Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26:1251-1257.
14. **Stamler J, Vaccaio O, Necton JD, et al.** Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality form en screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.
15. **Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, et al.** Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in non diabetic american indians: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003; 26:861-867.
16. **Parker L, Lamont DW, Unwin N, et al.** A lifecourse study of risk for hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and obesity (the central metabolic syndrome) at age 49-51 years. *Diabet Med* 2003; 20:406-415.
17. **Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al.** The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National He-

- alth and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163:427-436.
18. **Gerstein HC.** Is glucose a continuous risk factor for cardiovascular mortality? *Diabetes Care* 1999; 22:659-660.
 19. **DECODE Study Group.** Glucose tolerance and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161:397-404.
 20. **Das UN.** Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* (Maywood) 2002; 227:989-997.
 21. **Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
 22. **Heart Protection Study Collaborative Group.** Effetti del trattamento ipocolesterolemizzante con simvastatina su ictus cerebrale e altri eventi vascolari maggiori in 20.536 pazienti con malattia cerebrovascolare o altre condizioni ad alto rischio. *Lancet* 2004; 363:757-767.
 23. **Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al; 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group.** The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93:136-141.
 24. **Amowitz LL, Ridker PM, Rifai N, et al.** High prevalence of metabolic syndrome among young women with nonfatal myocardial infarction. *J Womens Health* 2004; 13:165-175.
 25. **Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, et al.** Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Under utilization of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24:838-844.
 26. **Hsu LF, Mak KH, Lau KW, et al.** Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with primary angioplasty or fibrinolysis. *Heart* 2002; 88:260-265.
 27. **Ishihara M, Sato H, Kawagoe T, et al.** Impact of diabetes mellitus on long term survival after acute myocardial infarction in patients with single vessel disease. *Heart* 2001; 86:133-138.
 28. **Sprecher DL, Pearce GL.** How deadly is the "deadly quartet"? A Post-CABG evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1159-1165.
 29. **Mun EC, Blackburn GL, Matthews JB.** Current status of medical and surgical therapy for obesity. *Gastroenterology* 2001; 120:669-681.
 30. **Torgerson JS, Hauptman JH, Boldrin MN, et al.** XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care* 2004; 27:155-161.
 31. **2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension.** Guidelines Committee. *J Hypertension* 2003; 21:1011-1053.
 32. **The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.** NIH Publication 2003; 3:5233.
 33. **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; for the RENAAAL Study Investigators.** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
 34. **Miller M, Cosgrove B, Havas S.** Update on the role of triglycerides as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4:414-418.
 35. **Malloy MJ, Kane JP.** A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins. *Adv Intern Med* 2001; 47:111-136.
 36. **Vega GL, Ma PT, Cater NB, et al.** Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91:956-960.
 37. **Grover SA, Dorais M, Coupal L.** Improving the prediction of cardiovascular risk: interaction between LDL and HDL cholesterol. *Epidemiology* 2003; 14:315-320.
 38. **Griffin BA.** The effect of n-3 fatty acids on low density lipoprotein subfractions. *Lipids* 2001; 36(Suppl):S91-S97.
 39. **Harris WS.** Omega-3 fatty acids and human chylomicron metabolism. *World Rev Nutr Diet* 2001; 88:163-167.
 40. **Montori VN, Farmer A, Wolan PC, et al.** Fish oil supplementation type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1407-1415.
 41. **Friedberg CE, Janssen MJFM, Heine RJ, et al.** Fish oil and glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:494-500.
 42. **Nolan JJ, Ludvik KB, Beerdson P, et al.** Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994; 331:1188-1193.
 43. **Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, et al.** Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004; 26:744-754.
 44. **Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, et al.** Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001; 134:61-71.
 45. **Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
 46. **Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, for the ASCOT investigators.** Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*

2003; 361:1149-1158.

47. Papademetriou V, Piller LB, Ford CE et al for the ALLHAT Collaborative Research Group.

Characteristics and lipid distribution of a large, high-risk, hypertensive population: the lipid-lowering component of the Antihyperten-

sive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2003; 5:377-384.