- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.66.151 Mon, 29 Apr 2024, 15:20:32

# Sindrome metabolica o solo un "cluster" di fattori di rischio?

Carlo Schweiger[1], Vincenzo Cirrincione[2], Gianfranco Ignone[3]

*[1]U.O.C. di Cardiologia Riabilitativa, A.O. G. Salvini di Garbagnate, Presidio Ospedaliero di Passirana di Rho (MI), [2]Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura dello Scompenso Cardiaco, U.O. di Cardiologia, A.O. Villa Sofia, Palermo, [3]U.O.C. di Cardiologia, Ospedale Perrino, ASL BR, Brindisi*

*Key words:*
**Cardiometabolic risk; Cardiovascular risk factors; Metabolic syndrome; Prevention.**

**Although the classical cardiovascular risk factors (such as smoking, hypertension and hypercholesterolemia) are becoming gradually more effectively controlled, a continuous increase of the so-called "cardiometabolic risk" linked to obesity and impaired glycemic control is observed.**

**Starting from the beginning of this century, the definition of the "metabolic syndrome" has become very popular to identify a combination of different factors concurring to increase cardiovascular risk. In the medical literature a controversy does exist concerning this question: is the metabolic syndrome a real syndrome or should it be considered a simple cluster of risk factors?**

**In this synthetic review the analysis of the most recent studies suggests that a) the metabolic syndrome causes an increased cardiovascular risk; b) this risk varies in accordance with the number and characteristics of the diagnostic criteria used; and c) the adjustment for the traditional risk factors lowers but does not eliminate entirely the incremental relative risk attributable to the metabolic syndrome.**

**Whether the risk of metabolic syndrome is greater than the risk attributable to the sum of each component remains to be elucidated. However, the most reliable evidence supports the opinion that the risk prediction associated with this syndrome is not greater than the sum of its parts.**

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-4): 67S-73S)

© 2008 AIM Publishing Srl

*Per la corrispondenza:*
Dr. Carlo Schweiger
*Via F. Albani, 31*
*20148 Milano*
*E-mail:*
*carloschweiger@tiscali.it*

## Introduzione

In tutti i paesi industrializzati dell'occidente si assiste ad una riduzione della mortalità cardiovascolare normalizzata per l'età; tale riduzione è solo in parte attribuibile ai migliori trattamenti farmacologici, il peso maggiore è attribuibile al miglioramento degli stili di vita.

A questa conclusione giunge uno studio condotto nel Regno Unito[1] che documenta una marcata riduzione di mortalità cardiovascolare tra il 1981 e il 2000: meno 62% negli uomini e meno 45% nelle donne. È tuttavia interessante rilevare che tale riduzione di mortalità è attribuibile ai diversi trattamenti farmacologici individuali per il 42% e alla riduzione dei fattori di rischio nella popolazione per il 58%.

Ultimo rilievo di un certo interesse: il 58% di riduzione attribuibile alla variazione dei fattori di rischio nella popolazione dipende dalla somma algebrica di diversi fattori: alcuni (come il fumo, l'ipertensione, la dislipidemia) sono nettamente migliorati e giustificherebbero una riduzione di mortalità del 71%, ma purtroppo ad essi si contrappongono alcuni fattori di rischio che sono peggiorati (come l'inattività fisica, il sovrappeso, l'obesità e il diabete) giustificando un teorico peggioramento del 17%.

Questo dato epidemiologico sottolinea come negli ultimi anni, a fronte di sicuri successi, vi siano anche importanti sconfitte nelle strategie preventive di popolazione; le sconfitte maggiori si rilevano in ordine all'incremento del cosiddetto rischio "cardiometabolico". Molto recentemente questa tendenza è stata confermata dai risultati dello studio EUROASPIRE III presentato nel settembre 2007 al Congresso della Società Europea di Cardiologia. In questo studio osservazionale su soggetti in prevenzione secondaria il sovrappeso (indice di massa corporea [BMI] >25%) era presente nell'82.7%; l'obesità (BMI >30%) nel 38% e il diabete nel 28%. Nello studio EUROASPIRE I, condotto circa 10 anni prima, queste percentuali erano rispettivamente 76.8, 25 e 17.4%.

Alcuni esempi sottolineano l'emergenza sanitaria legata all'obesità. Nel 2005 il *New England Journal of Medicine* pubblicava un articolo dal titolo allarmante "A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century"[2], e questa allarmistica previsione era per gli autori prevalentemen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.66.151 Mon, 29 Apr 2024, 15:20:32



te legata all'incremento dell'obesità. Nell'agosto 2006 si confermava che non solo l'obesità, ma anche il semplice sovrappeso (BMI tra 25 e 29.9 kg/m$^2$) incrementa significativamente il rischio di mortalità da tutte le cause, purché corretto per tutti i fattori confondenti[3]. Questo si dimostrava vero non solo per la popolazione degli Stati Uniti, ma anche per una popolazione coreana[4].

L'incremento del rischio cardiovascolare è collegato all'obesità (specie all'obesità viscerale) e all'insulino-resistenza, strettamente tra loro interconnesse. Ad esse si associa un "cluster" di fattori di rischio quali la dislipidemia aterogena, l'ipertensione, un certo grado di infiammazione cronica, un aumentato rischio trombotico. Diverse possibili associazioni di questi fattori di rischio hanno fornito gli elementi base per definire la cosiddetta "sindrome metabolica".

## Le diverse definizioni della sindrome metabolica

La prima definizione è stata formulata nel 1998[5] dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS); essa enfatizzava l'insulino-resistenza come fattore di rischio basale e richiedeva la dimostrazione di insulino-resistenza per poter fare diagnosi. Poiché la dimostrazione di insulino-resistenza è difficile in ambito clinico, come criteri surrogati sono stati accettati il diabete mellito di tipo 2, la ridotta tolleranza al glucosio e l'iperglicemia a digiuno. Gli altri fattori di rischio usati per la diagnosi erano l'obesità, l'ipertensione, l'ipetrigliceridemia, i ridotti livelli di colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL) e la microalbuminuria.

La seconda definizione in ordine di tempo è stata quella dello European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) nel 1999[6]. Anch'essa assumeva l'insulino-resistenza come causa più rilevante e ne esigeva la presenza, documentata da elevati livelli di insulina plasmatica (quartile più elevato). Ad essa si dovevano associare altri due fattori di rischio: obesità addominale, ipertensione, elevati trigliceridi o ridotto colesterolo HDL, iperglicemia a digiuno o ridotta tolleranza al glucosio, ma non diabete. Diversamente dall'OMS, l'EGIR focalizzava l'attenzione sull'obesità addominale e non includeva i soggetti diabetici.

Ma certamente la definizione che ha reso "popolare" la sindrome metabolica anche ai non specialisti di metabolismo è stata quella del National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III del 2001[7,8]. Essa non considerava alcun elemento diagnostico diretto o indiretto di insulino-resistenza, ma contemplava la presenza di tre variabili contemporaneamente presenti tra le seguenti: obesità addominale, ipertensione, ipetrigliceridemia, basso colesterolo HDL e glicemia >110 mg/dl (includendo anche il diabete). Per la sua semplicità applicativa essa è rapidamente divenuta la modalità diagnostica più largamente usata.

Scarsissimo rilievo ha avuto la definizione proposta nel 2003 dall'American College of Endocrinology[9] che rifocalizzava l'attenzione sull'insulino-resistenza ma poi lasciava al giudizio clinico la valutazione su quante altre variabili associare per giungere alla diagnosi.

Infine nel 2005 è intervenuta l'International Diabetes Federation (IDF) con una propria definizione[10]. Essa si caratterizza per porre l'obesità viscerale come elemento essenziale per la diagnosi a cui si debbono aggiungere altri due criteri tra quelli abituali (ipetrigliceridemia, basso colesterolo HDL, ipertensione, iperglicemia, compreso il diabete). Altro elemento specifico è l'individuazione di diversi livelli di circonferenza addominale in rapporto al gruppo etnico. Ad esempio per gli "europidi" i cut-off sono stati identificati in 94 cm per i maschi e 80 cm per le femmine. Inoltre sono stati abbassati anche i cut-off per glicemia e pressione arteriosa.

Da ultimo, circa 1 mese dopo la pubblicazione dei criteri dell'IDF, l'American Heart Association (AHA) in associazione al National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ha pubblicato uno statement, che riprendendo i criteri proposti dall'ATP III, li ha ulteriormente allargati portando il livello diagnostico della glicemia da 110 a 100 mg/dl e introducendo il concetto che è sufficiente la presenza di terapia per correggere l'ipertensione, l'ipetrigliceridemia, il basso colesterolo HDL e l'iperglicemia, prescindendo dai valori attuali dei vari parametri[11].

Una sintesi delle definizioni e dei cut-off delle tre più rilevanti definizioni (OMS, ATP III e IDF) è riportata nella Tabella 1, mentre il definitivo aggiornamento elaborato dall'AHA e dal NHLBI nel 2005 è riportato nella Tabella 2.

## Sindrome o "cluster"?

Questo "cluster" di fattori di rischio costituisce una vera sindrome? Ovvero dà luogo alla sindrome metabolica oppure costituisce una mera aggregazione di diversi fattori di rischio cardiometabolico? Il dilemma ha innescato un vivacissimo dibattito iniziato nel 2005[12,13] e ancora molto attivo[14,15].

Un possibile approccio per affrontare il problema, senza naturalmente la presunzione di volerlo risolvere, consiste nel domandarsi se vi siano evidenze a sostegno dell'ipotesi che la sindrome metabolica costituisca di per sé un fattore di rischio e che pertanto comporti un rischio superiore a quello della somma dei suoi componenti. In altre parole, è scontato che un soggetto etichettato come portatore di sindrome metabolica abbia un rischio cardiovascolare aumentato, infatti le variabili che compongono le diverse definizioni sono tutte riconosciute come fattori di rischio coronarico; ciò che appare non scontato è se questa aggregazione di fattori comporti un rischio aggiuntivo.

Lo sviluppo di questa riflessione potrà apparire deludente, perché i dati disponibili sono spesso divergen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.66.151 Mon, 29 Apr 2024, 15:20:32



**Tabella 1.** Diversi criteri e cut-off diagnostici delle tre più rilevanti definizioni di sindrome metabolica.

| Parametro | OMS (1998) | ATP III (2001) | IDF (2005) |
|---|---|---|---|
| Insulino-resistenza | IGT, IFG, DMT2<br>Ridotta sensibilità insulinica +<br>2 dei parametri seguenti | Nessuno, ma 3 qualsiasi dei parametri seguenti | Nessuno |
| Peso corporeo | WHR >0.90 maschi<br>WHR >0.85 femmine<br>e/o BMI >30 kg/m$^2$ | WC ≥102 cm maschi<br>WC ≥88 cm femmine | WC incrementata (popolazione specifica)<br>+ 2 qualsiasi dei parametri seguenti |
| Lipidi | TG ≥150 mg/dl e/o<br>HDL <35 mg/dl maschi<br>HDL <39 mg/dl femmine | TG ≥150 mg/dl<br>HDL <40 mg/dl maschi<br>HDL <50 mg/dl femmine | TG ≥150 mg/dl o terapia<br>HDL <40 mg/dl maschi<br>HDL <50 mg/dl femmine o terapia |
| Pressione arteriosa | ≥140/90 mmHg | ≥130/85 mmHg | ≥130/85 mmHg o terapia |
| Glicemia | IGT, IFG o DMT2 | >110 mg/dl (compreso diabete) | >100 mg/dl (compreso diabete) |
| Altro | Microalbuminuria | | |

ATP = Adult Treatment Panel; BMI = indice di massa corporea; DMT2 = diabete mellito di tipo 2; HDL = colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità; IDF = International Diabetes Federation; IFG = iperglicemia a digiuno; IGT = ridotta tolleranza al glucosio; OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità; TG = trigliceridi; WC = circonferenza vita; WHR = rapporto vita/fianchi. Da Grundy et al.[11], modificata.

**Tabella 2.** Criteri diagnostici della sindrome metabolica secondo la definizione dell'American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute[11].

| Parametri | Criteri diagnostici e cut-off |
|---|---|
| Circonferenza addominale | ≥102 cm maschi<br>≥88 cm femmine |
| Trigliceridi | ≥150 mg/dl<br>oppure<br>terapia farmacologica per ipertrigliceridemia |
| Colesterolo HDL | <40 mg/dl maschi<br><50 mg/dl femmine<br>oppure<br>terapia farmacologica per basso colesterolo HDL |
| Pressione arteriosa | Sistolica ≥130 mmHg<br>Diastolica ≥85 mmHg<br>oppure<br>terapia farmacologica antipertensiva |
| Glicemia a digiuno | ≥100 mg/dl<br>oppure<br>terapia farmacologica per iperglicemia |

L'associazione di tre qualsiasi dei criteri diagnostici consente la diagnosi di sindrome metabolica. HDL = lipoproteine ad alta densità.

ti tra loro con alcuni studi che sostengono il valore "aggiuntivo" della sindrome metabolica ed altri che lo negano. Questa discrepanza di conclusioni può avere diverse spiegazioni:

• la sindrome metabolica può essere attribuita in base a diverse definizioni e se anche tutte le definizioni comportano (con modeste variazioni), l'inserimento dei medesimi fattori di rischio, i cut-off utilizzati in diverse definizioni possono essere diversi;

• le aggregazioni possono cambiare (ad esempio nella definizione dell'IDF l'obesità viscerale è un elemento *sine qua non*, mentre così non è per la definizione dell'ATP III). Soprattutto l'associazione ad esempio di ipertensione, obesità viscerale e ipetrigliceridemia, comporta l'attribuzione della sindrome così come l'associazione ad esempio di iperglicemia, obesità viscerale e basso colesterolo HDL. Considerando che le possibili aggregazioni delle cinque abituali componenti sono numerose, è altamente improbabile che queste diverse "configurazioni" di sindrome metabolica comportino il medesimo rischio;

• infine, la logica semplificata di attribuzione della sindrome metabolica porta a definire l'appartenenza in base ad un certo valore soglia (trigliceridi >150 mg/dl, circonferenza addominale >102 cm negli uomini e >88 cm nelle donne). Il rischio può significativamente variare in funzione del livello dello specifico fattore: 300 mg/dl di trigliceridi pesano come 160 mg/dl? Una circonferenza addominale di 130 cm in un soggetto maschio alto 165 cm pesa come 105 cm in un soggetto alto 190 cm?

Già queste semplici osservazioni documentano come all'interno della medesima definizione di sindrome metabolica vi possano essere soggetti molto diversi tra loro e con diverso rischio cardiovascolare; ciò giustifica la variabilità dei risultati dei vari studi.

## Gli studi clinici più recenti

In una popolazione di oltre 5000 soggetti maschi senza coronaropatia o diabete e di età 40-59 anni all'arruolamento, reclutati dalla medicina primaria in 24 città inglesi e seguiti per 20 anni si è documentata una prevalenza di sindrome metabolica del 26%. Questi soggetti con sindrome metabolica all'esordio avevano un rischio relativo di sviluppare una coronaropatia pari a 1.64 (intervallo di confidenza [IC] 1.41-1.90) rispetto a coloro che non avevano la sindrome metabolica.

I soggetti con diagnosi di sindrome metabolica in base a tre componenti avevano un rischio aumentato, ma in misura inferiore a quelli con quattro o cinque componenti. Tuttavia il confronto tra sindrome meta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.66.151 Mon, 29 Apr 2024, 15:20:32



bolica e calcolo del rischio con lo score di Framingham ha dimostrato una maggior efficienza prognostica dello score di rischio rispetto alla sindrome metabolica[16].

Da questo studio di coorte sembrerebbe dunque che la sindrome metabolica non solo non aggiunga nulla al classico calcolo del rischio coronarico, ma anzi che le capacità di previsione di eventi coronarici risulti inferiore.

I ricercatori di Framingham hanno contribuito al tema analizzando la loro popolazione di 3323 soggetti di mezza età privi di coronaropatia e seguiti per 8 anni[17]. Dalla ricerca è emerso che la sindrome metabolica era presente nel 27% dei maschi e nel 17% delle femmine, che la sua presenza comportava un aumentato rischio di malattie cardiovascolari (rischio relativo aggiustato per l'età 2.88 nei maschi e 2.25 per le femmine) e di diabete (rischio relativo 6.92 per i maschi e 6.90 per le femmine). Il rischio attribuibile alla popolazione di malattie cardiovascolari legato alla sindrome metabolica era 34% nei maschi 16% nelle donne.

Questi dati appaiono impressionati per l'elevata prevalenza di sindrome metabolica, per il rischio relativo e per il rischio attribuibile alla popolazione correlati alla sindrome metabolica, ma non dicono nulla rispetto alla capacità della sindrome metabolica di predire gli eventi cardiovascolari in modo più preciso rispetto ai singoli fattori di rischio che la compongono.

Della stessa natura è il contributo derivato da un gruppo di nefrologi che ha valutato l'incidenza di nefropatia cronica in oltre 6000 soggetti nel contesto dello studio NHANES III[18]. Il rischio relativo corretto di malattia renale cronica nei soggetti con sindrome metabolica rispetto a quelli senza è risultato rispettivamente pari a 2.60 (IC 1.68-4.03). Anche in questo caso il rischio aumentava in rapporto al numero di componenti presenti della sindrome metabolica.

In questo caso colpisce l'elevato rischio attribuibile alla sindrome metabolica per le nefropatie croniche, ma non deve sorprendere considerando che l'ipertensione e l'alterato metabolismo glucidico sono le cause principali delle nefropatie croniche stesse.

Un interessante contributo viene da uno studio caso-controllo che ha valutato il ruolo della sindrome metabolica nell'insorgenza della coronaropatia precoce (età <46 anni per gli uomini e <56 anni per le donne). Il rischio relativo attribuibile alla sindrome metabolica in base alla definizione dell'ATP III appare impressionante: 4.9 (IC 3.4-8.0) e sale addirittura a 8.0 se si considerano anche i casi di diabetici con sindrome metabolica[19]. Tuttavia, la significatività del rischio associato alla sindrome metabolica si perde nei modelli di analisi multivariata che correggono per i singoli componenti.

In conclusione, la sindrome metabolica conferisce un netto aumento di rischio di coronaropatia ad esordio precoce, ma l'informazione prognostica fornita dalla sindrome metabolica non appare superiore a quella ottenibile dalla somma dei suoi componenti.

Gli studi San Antonio Heart Study e Mexico City Diabetes Study hanno analizzato per un periodo di circa 7 anni due coorti comprendenti complessivamente oltre 4000 soggetti non diabetici e non cardiopatici. Si è voluto verificare la capacità predittiva di coronaropatia e di diabete della sindrome metabolica (secondo i criteri dell'ATP III) rispetto allo score di rischio di Framingham e del Diabetes Predicting Model. La capacità di predizione della sindrome metabolica è risultata nettamente inferiore a quella dei modelli di rischio sviluppati specificamente per predire diabete e coronaropatia. Inoltre anche aggiungendo la sindrome metabolica ai classici score di rischio, la capacità predittiva non migliorava[20].

I ricercatori dello studio Atherosclerosis Risk in Communities[21] hanno seguito per 11 anni oltre 12 000 soggetti di razza bianca e nera di mezza età. In questa coorte la prevalenza di sindrome metabolica nei soggetti senza diabete e senza coronaropatia è risultata del 23%. Il rischio di andare incontro ad un evento coronarico è risultato pari a 1.5 volte nei maschi e 2 volte nelle femmine, anche dopo aggiustamento per età, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità, fumo e razza. Quindi in questo caso, sembrerebbe che aggiustando per i fattori di rischio coronarico non considerati nella sindrome metabolica, quest'ultima mantenga un suo valore prognostico. Tuttavia il confronto tra le curve ROC indica che la sindrome metabolica non modifica significativamente la capacità di predizione rispetto allo score di rischio di Framingham. Quindi, nel tentativo di semplificare il messaggio, si può affermare che in questo caso la sindrome metabolica sembra predire qualcosa più delle sue singole componenti, ma comunque non aggiunge nulla alla predizione fornita da un classico score di rischio.

È curioso e interessante osservare che nell'arco del 2006 sono stati pubblicati dal medesimo primo autore due lavori su due diverse riviste, che si riferiscono alla stessa coorte di popolazione; essi, usando due approcci analitici leggermente diversi, arrivano a conclusioni apparentemente (ma solo apparentemente) contrapposte[22,23]. La coorte è quella dell'area di Uppsala a nord di Stoccolma; oltre 2000 soggetti della medesima età sono analizzati in due diverse occasioni a 50 e 70 anni e seguiti per un periodo massimo di 37 anni.

Il primo articolo comparso sul *British Medical Journal* dice testualmente: "Aggiungendo la sindrome metabolica ai modelli di predizione con ben definiti fattori di rischio (fumo, ipertensione, diabete e colesterolemia) all'età di 50 anni, la presenza di sindrome metabolica in base alla definizione dell'ATP III predice in misura significativa la mortalità totale e cardiovascolare (hazard ratio rispettivamente di 1.36 e 1.59). In conclusione, in un ampio studio di comunità la presenza di sindrome metabolica fornisce informazioni prognostiche a lungo termine anche conoscendo lo stato dei consolidati fattori di rischio cardiovascolare. Se confermati, questi dati possono indicare un'utilità clinica nella diagnosi di sindrome metabolica".

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.66.151 Mon, 29 Apr 2024, 15:20:32



Dopo pochi mesi su *Diabetes Care* è comparso un secondo articolo con il medesimo primo autore e sulla medesima popolazione, le cui conclusioni sono le seguenti: "In questa coorte di comunità di uomini con un lungo follow-up la sindrome metabolica non fornisce informazioni sul rischio *above and beyond its individual components*".

Ad un lettore distratto potrebbe sembrare che le conclusioni siano in palese contraddizione, ma così non è perché nel primo caso l'aggiustamento è per gli altri fattori di rischio, mentre nel secondo caso è per i fattori che compongono la sindrome stessa. Resta comunque l'impressione che le prime conclusioni enfatizzino un ruolo predittivo positivo della sindrome metabolica e le seconde lo neghino.

Interessante e completa appare l'analisi condotta sulla popolazione del MRFIT[24]. I dati salienti sono la durata del follow-up (18.4 anni), l'ampiezza della coorte (quasi 11 000 soggetti), l'analisi per singolo componente della sindrome metabolica e la correzione per altri fattori di rischio classici. Ben il 41.9% dei soggetti erano affetti da sindrome metabolica in base ai criteri dell'ATP III (in cui tuttavia il criterio della circonferenza addominale era sostituto da un BMI >30 kg/m$^2$). Confrontando i soggetti con vs quelli senza sindrome metabolica, gli hazard ratio corretti per la mortalità totale, cardiovascolare e coronarica risultavano pari rispettivamente a 1.21, 1.49 e 1.51 (tutti statisticamente significativi). Com'era lecito attendersi, il rischio aumentava con l'aumentare del numero delle variabili che contribuivano a comporre la sindrome metabolica: ad esempio con quattro variabili il rischio relativo di mortalità coronarica saliva a 2.01 e con cinque variabili a 3.18.

Meno scontato il fatto che in presenza di sindrome metabolica alcune variabili condizionavano un rischio maggiore di altre: il peso maggiore l'aveva la glicemia elevata, seguita dal basso colesterolo HDL e dall'obesità; ipertensione arteriosa e ipetrigliceridemia erano in coda e non raggiungevano la significatività. E ancor più interessante è rilevare che, ad esempio, il basso colesterolo HDL non è più in grado di predire la mortalità cardiovascolare nei soggetti senza sindrome metabolica.

I messaggi derivanti da questa interessante analisi possono essere così riassunti: a) la sindrome metabolica è molto frequente; b) la sua presenza comporta un rischio aumentato di mortalità globale, cardiovascolare e coronarica; c) il rischio connesso alla sindrome metabolica tuttavia si modifica in funzione del numero e del tipo di variabili che ne compongono il quadro; d) alcune variabili assumono un peso prognostico diverso se sono nel contesto della sindrome metabolica rispetto a quando sono presenti in assenza di sindrome metabolica. Quest'ultimo dato, se confermato in ulteriori analisi, potrebbe essere indicativo di una specificità della sindrome metabolica come fattore di rischio, oltre alle sue componenti.

L'ultimo contributo è una metanalisi comparsa sul *Journal of the American College of Cardiology* all'inizio del 2007[25]. Sono stati individuati 37 studi longitudinali che analizzavano la presenza di sindrome metabolica correlandola al rischio di eventi cardiovascolari. Tali studi comprendevano 43 coorti diverse per un totale di 172 573 soggetti. Il rischio relativo di morte ed eventi cardiovascolari nei soggetti con vs quelli senza sindrome metabolica è risultato di 1.78 (IC 1.58-2.00); l'associazione è risultata più forte per le donne che per gli uomini e per la definizione OMS rispetto a quella ATP III. La significatività dell'associazione rimaneva valida anche dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio coronarico (rischio relativo 1.54, IC 1.32-1.79).

## Conclusioni

L'evidenza più aggiornata e completa sembrerebbe confermare quando confusamente e contraddittoriamente emerge dai singoli studi:
- la sindrome metabolica conferisce un rischio cardiovascolare aumentato,
- tale rischio varia in funzione dei criteri diagnostici di sindrome metabolica utilizzati,
- la correzione per i tradizionali fattori di rischio riduce il rischio relativo ma non lo annulla, mantenendolo attorno all'1.5.

Resta aperto il quesito se la sindrome metabolica conferisca un rischio maggiore rispetto a quello che comporta la somma delle variabili che la compongono, anche se sino ad ora le evidenze più solide sembrerebbero sostenere il contrario. Questo quesito aperto è un indubbio stimolo alla ricerca dei meccanismi fisiopatologici alla base del rischio cardiovascolare attribuibile ad ogni componente.

Di particolare interesse appare la ricerca riguardante l'obesità viscerale, emersa recentemente come fattore predittivo nettamente superiore al BMI[26]; al dato epidemiologico si associano meccanismi fisiopatologici che correlano strettamente l'obesità viscerale all'insulino-resistenza. Ad esse si associano dislipidemia, intolleranza glucidica, ipertensione, microalbuminuria e fattori di rischio addizionali quali l'infiammazione cronica di basso grado, alterati meccanismi trombotici e modificazioni importanti delle adipochine[27,28].

Un importante contributo alla migliore conoscenza e importanza prognostica e metabolica dell'obesità viscerale è stato sicuramente dato dagli studi sul sistema endocannabinoide e dalla potenzialità terapeutica conseguente al blocco farmacologico del suo recettore più influente sul metabolismo energetico.

In attesa degli sviluppi della ricerca chi scrive concorda con la seguente posizione espressa da Kahn[14]:
• non è stata identificata una causa unificante della sindrome;
• non esiste una chiara base per l'algoritmo che ne definisce il costrutto;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.66.151 Mon, 29 Apr 2024, 15:20:32



• la predizione del rischio di malattia cardiovascolare o diabete associato alla presenza della sindrome non è superiore a quella della somma dei fattori che la compongono e non è migliore rispetto a svariati altri metodi più semplici e meno costosi;
• il trattamento della sindrome non è diverso dal trattamento di ogni singolo elemento che la compone ... (?).

I clinici dovrebbero pertanto concentrarsi sulla rilevazione di tutti i ben noti fattori di rischio di malattie cardiovascolari e diabete e dovrebbero considerare che la presenza di uno di questi fattori può far presagire la presenza di altri. Tutti i parametri fuori norma dovrebbero essere trattati in base alle attuali linee guida e i clinici dovrebbero fare attiva opera di counseling nei confronti di pazienti sovrappeso/obesi o sedentari.

## Riassunto

Mentre si osserva un progressivo maggior controllo dei fattori di rischio classici (fumo, ipertensione, ipercolesterolemia), si verifica un costante incremento del cosiddetto "rischio cardiometabolico" legato all'obesità e all'alterato metabolismo glucidico.

Dall'inizio del secolo la definizione di "sindrome metabolica" è diventata molto popolare per identificare un'associazione di diversi fattori che comportano un aumento del rischio. Nella letteratura medica è molto vivace il dibattito attorno al quesito se si tratti di una vera sindrome oppure di una semplice "cluster" di fattori.

Nella presente rassegna una analisi degli studi più recenti sull'argomento porterebbe a concludere che: a) la sindrome metabolica conferisce un rischio cardiovascolare aumentato; b) tale rischio varia in funzione dei criteri diagnostici di sindrome metabolica utilizzati; e c) la correzione per i tradizionali fattori di rischio riduce il rischio relativo ma non lo annulla, mantenendolo attorno 1.5.

Resta aperto il quesito se la sindrome metabolica conferisca un rischio maggiore rispetto a quello che comporta la somma delle variabili che la compongono, anche se sino ad ora le evidenze più solide sembrerebbero sostenere il contrario.

*Parole chiave:* Fattori di rischio cardiovascolare; Prevenzione; Rischio cardiometabolico; Sindrome metabolica.

## Bibliografia

1. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. Circulation 2004; 109: 1101-7.
2. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. N Engl J Med 2005; 352: 1138-45.
3. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. N Engl J Med 2006; 355: 763-78.
4. Jee SH, Sull JW, Park J, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. N Engl J Med 2006; 355: 779-87.
5. 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: 539-53.
6. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999; 16: 442-3.
7. 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.
8. 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: 3143-421.
9. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract 2003; 9: 237-52.
10. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. Lancet 2005; 366: 1059-62.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: 2735-52.
12. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 2289-304.
13. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1093-100.
14. Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? Circulation 2007; 115: 1806-11.
15. Beaser RS, Levy P. Metabolic syndrome: a work in progress, but a useful construct. Circulation 2007; 115: 1812-8.
16. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005; 165: 2644-50.
17. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation 2005; 112: 3066-72.
18. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. Ann Intern Med 2004; 140: 167-74.
19. Iribarren C, Go AS, Husson G, et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1800-7.
20. Stern MP, Williams K, Gonzales-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care 2004; 27: 2676-81.
21. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care 2005; 28: 385-90.
22. Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. BMJ 2006; 332: 878-82.
23. Sundstrom J, Vallhagen E, Riserus U, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. Diabetes Care 2006; 29: 1673-4.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.66.151 Mon, 29 Apr 2024, 15:20:32



24. Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, et al, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 2006; 29: 123-30.
25. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 403-14.
26. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 2005; 366: 1640-9.
27. Van Gaal LF, mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. Nature 2006; 444: 875-80.
28. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 2006; 444: 881-7.