- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 22:45:20

La sindrome metabolica: impatto sul rischio cardiovascolare

Luigi Fiocca[1], Giuseppe Musumeci[1], Roberta Rossini[1], Elio Staffiere[2], Orazio Valsecchi[1], Antonello Gavazzi[1]

[1]Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Ospedali Riuniti, Bergamo, [2]Servizio di Cardiologia, Clinica San Francesco, Bergamo

(G Ital Cardiol 2010; 11 (11 Suppl 1): 29S-32S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Luigi Fiocca

USC Cardiologia 2
Dipartimento Cardiovascolare
A.O. Ospedali Riuniti
Largo Barozzi, 1
24128 Bergamo
E-mail: lfiocca@ospedaliriuniti.bergamo.it

Negli ultimi decenni, i progressi in campo farmacologico ed interventistico, nonché il cambiamento degli stili di vita hanno determinato una progressiva riduzione della mortalità cardiovascolare (CV) nella popolazione occidentale[1,2]. Se da un lato la situazione è migliorata per ciò che riguarda il fumo, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia, si assiste peraltro ad un incremento dei cosiddetti fattori di "rischio cardiometabolico" rappresentati in sostanza da obesità e alterato controllo glicemico, legati alla scarsa attività fisica. Si stima che più di 1 miliardo di persone nel mondo siano in sovrappeso, di cui >300 milioni obese[3]. Negli Stati Uniti oltre il 60% degli adulti sono in sovrappeso o obesi e il numero dei bambini e adolescenti obesi è in continuo aumento[4]. Attualmente l'obesità è pertanto considerata una vera e propria pandemia. Parallelamente all'aumento dell'obesità, si assiste all'incremento del diabete, attualmente stimato in oltre 171 milioni di individui nel mondo, con previsione di incremento fino a 366 milioni entro il 2030 (con una prevalenza pari al 4.4% nella popolazione generale)[5]. Negli Stati Uniti i casi di diabete nel 2005 erano stimati in 20.8 milioni (prevalenza 7.0%)[6].

Una grande attenzione è stata posta allo studio dell'insulino-resistenza e dell'obesità viscerale, ritenute strettamente interdipendenti. Ad esse si associa un *cluster* di fattori di rischio quali la dislipidemia aterogena, l'ipertensione essenziale, l'incremento di alcuni marker d'infiammazione come proteina C-reattiva e citochine proinfiammatorie, la disfunzione endoteliale e un aumentato rischio trombotico. L'ipotesi che tali alterazioni metaboliche abbiano un'origine comune, che ruota attorno alla ridotta attività insulinica, ha portato alla nascita di varie definizioni, quali sindrome dell'insulino-resistenza, sindrome dismetabolica X e sindrome di Reaven con le quali si intende in sostanza la stessa entità nosologica oggi più universalmente conosciuta come sindrome metabolica (SM).

Le definizioni di sindrome metabolica

Nel 1998 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) propone una prima definizione di SM[7] alla quale ne sono seguite altre che differiscono per il tipo ed il numero di variabili considerate e per i livelli di *cut-off* usati (Tabella 1). La definizione più conosciuta ed applicata nella pratica clinica è quella del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III del 2001[8]. Essa non considera alcun elemento diagnostico diretto o indiretto di insulino-resistenza, ma contempla 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). Nel 2005 è intervenuta l'International Diabetes Federation (IDF) con una propria definizione[9]. Essa si caratterizza per porre l'obesità viscerale come elemento essenziale 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. Inoltre sono stati abbassati anche i *cut-off* per glicemia e pressione arteriosa. Circa 1 mese dopo la pubblicazione dei criteri dell'IDF, l'American Heart Association ed il National Heart, Lung and Blood Institute hanno pubblicato uno *statement* sulla SM, che ha allargato i criteri dell'ATP III, portando il livello diagnostico della glicemia da 110 a 100 mg/dl, ed ha introdotto il concetto che è sufficiente la presenza di terapia per correggere l'ipertensione, l'ipetrigliceridemia, il basso colesterolo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 22:45:20

Tabella 1. Criteri per la diagnosi di sindrome metabolica secondo tre delle principali definizioni.

Criteri	OMS	NCEP-ATP III	IDF
Iperglicemia/diabete	IGT, IFG, HbA1c ≥ 6.5% o DMT2	>110mg/dl o DMT2	>100 mg/dl o DMT2
Ipertensione	PA ≥140/90 mmHg	PA ≥130/85 mmHg	PA ≥130/85 mmHg o terapia
Obesità addominale	WHR >0.9 M; WHR >0.85 F e/o BMI >30 kg/m^2	WC ≥102 cm M WC ≥88 cm F	Europei: WC ≥94 cm M WC ≥80 cm F
Profilo lipidico	TG ≥150 mg/dl e/o HDL <35 mg/dl M HDL <39 mg/dl F	TG ≥150 mg/dl e/o HDL <40 mg/dl M HDL <50 mg/dl F	TG ≥150 mg/dl e/o HDL <40 mg/dl M HDL <50 mg/dl F
Altro	Microalbuminuria		

ATP = Adult Treatment Panel; BMI = indice di massa corporea; DMT2 = diabete mellito tipo 2; F = femmine; HDL = lipoproteine ad alta densità; IDF = International Diabetes Federation; IFG = iperglicemia a digiuno; IGT = ridotta tolleranza al glucosio; HbA1c = emoglobina glicata; M = maschi; NCEP = National Cholesterol Education Program; OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità; PA = pressione arteriosa; TG = trigliceridi; WC = circonferenza vita; WHR= rapporto vita/fianchi.

HDL e l'iperglicemia, prescindendo dai valori attuali dei vari parametri[10].

La dislipidemia aterogena

La patogenesi dell'aterosclerosi nella SM è legata alla cosiddetta "dislipidemia aterogena" (DA) che include: lieve-moderato incremento di colesterolo LDL, moderata ipertrigliceridemia, presenza di LDL piccole e dense e basso colesterolo HDL[11]. Il *primum movens* della DA è l'accumulo adiposo addominale. Gli acidi grassi in eccesso sono trasportati nel fegato dove sono prodotte le lipoproteine a bassissima densità che una volta in circolo, si arricchiscono di colesterolo in cambio di trigliceridi, ceduti a LDL e HDL. Le HDL ricche di trigliceridi sono eliminate dal rene. L'incremento delle LDL piccole e dense (che apportano colesterolo all'endotelio) e la riduzione delle HDL (che rimuovono il colesterolo dai vasi) concorrono alla formazione delle placche aterosclerotiche.

Verosimilmente la dislipidemia aterogena comporta un rischio CV almeno uguale a quello dell'ipercolesterolemia isolata. Nello studio Québec[12], la maggior parte dei pazienti con eventi cardiovascolari aveva le alterazioni lipoproteiche tipiche della DA.

Il rischio di eventi cardiovascolari legato alla sindrome metabolica

È tuttora controverso il fatto che la SM comporti un rischio CV intrinseco, diverso da quello espresso dai singoli componenti. Diversi studi epidemiologici hanno identificato un aumentato rischio CV negli individui con SM[13-17], anche se la SM non necessariamente predice un rischio superiore a quello determinato dalla somma dei singoli componenti. In alcune analisi multivariate, il diabete, l'ipertensione arteriosa e i livelli di HDL sono risultati predittori di rischio CV, ma non la presenza di SM[15,18,19].

La mancanza di una definizione standard di SM ha probabilmente contribuito all'eterogeneità dei risultati dei diversi studi, generando scetticismo circa l'utilità di tale entità nosologica. La prevalenza della SM ad esempio, varia dal 25 a oltre il 40% a seconda della definizione utilizzata[20,21]. Peraltro le possibili associazioni dei cinque abituali componenti della SM sono numerose e difficilmente possono tutte determinare lo stesso livello di rischio. Inoltre l'attribuzione categorica di un valore soglia per determinare la presenza di una caratteristica, annulla il valore incrementale in termini di rischio legato al livello della variabile stessa. In altri termini, la considerazione della presenza o assenza di SM quale fattore di rischio a se stante può apparire troppo semplicistica. All'interno della stessa definizione di SM rientrano soggetti molto diversi, con diverso rischio CV.

Nell'ambito dei numerosi lavori sull'argomento, interessante e completa appare l'analisi condotta sulla popolazione del MRFIT[22] (circa 11 000 soggetti; follow-up 18.4 anni), in cui sono stati valutati singolarmente i componenti della SM ed è stata eseguita una correzione per i fattori di rischio classici. Ben il 41.9% della popolazione è risultata affetta da SM in base ai criteri dell'ATP III (in cui tuttavia il criterio della circonferenza addominale era sostituto da un indice di massa corporea >30 kg/m^2). I soggetti con SM hanno avuto un tasso di mortalità CV significativamente maggiore rispetto a quelli senza SM. Come era lecito attendersi, il rischio aumentava con l'aumentare del numero delle variabili che contribuivano a comporre la SM: con quattro variabili il rischio relativo (RR) di mortalità coronarica saliva da 1.51 a 2.01 e con cinque variabili a 3.18. Meno scontato il fatto che in presenza di SM 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 ipertrigliceridemia 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 SM.

In una metanalisi del 2007[23] sono stati individuati 37 studi longitudinali, per un totale di 172 573 soggetti, che analizzavano la presenza di SM correlandola al rischio di eventi CV. Il RR di morte ed eventi CV nei soggetti con SM vs quelli senza SM è risultato di 1.78 (intervallo di confidenza - IC 95% 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 tradizio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 22:45:20

nali fattori di rischio coronarico (RR 1.54, IC 95% 1.32-1.79).

Un interessante recente lavoro ha cercato di chiarire se il rischio legato alla SM sia maggiore di quello conferito dai singoli componenti. Mente et al.[24] hanno analizzato i dati dell'INTERHEART, studio caso-controllo sull'incidenza di infarto miocardico acuto cha ha coinvolto 12 297 casi e 14 606 controlli in 52 paesi. Gli autori hanno classificato la popolazione dello studio usando le definizioni di SM dell'OMS e dell'IDF, ed il rischio di infarto miocardico acuto dato dalla presenza o meno della SM veniva paragonato con il rischio derivante dai singoli componenti della SM. La SM è risultata associata ad un incremento da 2 a 3 volte del rischio di infarto miocardico acuto, ma lo stesso livello di rischio era conferito dall'avere l'ipertensione o il diabete (Tabella 2)[24]. Nello studio è inoltre emerso un incremento del livello di rischio al crescere dei valori delle singole variabili considerate. Secondo gli autori nella definizione di SM la conversione di variabili continue in categoriche comporterebbe una perdita di informazione e sarebbe pertanto auspicabile la sostituzione della definizione classica di SM con un punteggio che tenga conto del livello delle varie componenti e stabilisca, tramite una formula, una stima del rischio individuale. Interessante l'analisi dei soggetti con valori anormali delle singole componenti ma sotto il limite per la definizione di diabete, ipertensione, ridotte HDL, obesità addominale. In questi casi la presenza di SM era associata ad un rischio di infarto maggiore rispetto a coloro che avevano normali valori dei diversi parametri (odds ratio 1.5).

Tabella 2. Rischio di infarto miocardico acuto associato alla sindrome metabolica o ai suoi singoli componenti.

Fattori di rischio	RR (IC 95%)
Sindrome metabolica (definizione WHO)	2.69 (2.45-2.95)
Sindrome metabolica (definizione IDF)	2.20 (2.03-2.38)
Diabete	2.72 (2.53-2.92)
Ipertensione	2.60 (2.46-2.76)
Obesità addominale (definizione WHO)	1.64 (1.55-1.74)
Obesità addominale (definizione IDF)	1.32 (1.25-1.39)
Bassi livelli di HDL	1.30 (1.22-1.37)

HDL = lipoproteine ad alta densità; IC = intervallo di confidenza; IDF = International Diabetes Federation; RR = rischio relativo; WHO = World Health Organization.
Da Mente et al.[24], modificata.

Conclusioni

Sebbene attualmente la legittimità nosologica della SM venga messa pesantemente in discussione, bisogna riconoscere gli indubbi meriti e i contributi alla conoscenza dei fattori di rischio CV che la formulazione delle ipotesi fisiopatologiche contenute nella definizione di SM hanno portato.

È vero peraltro che una causa unificante alla base della SM non è stata identificata e che ad oggi non si può dire che la capacità predittiva di eventi CV della SM sia superiore a quella della somma dei singoli componenti. Inoltre è da considerare che il trattamento della SM non differisce da quello di ogni singolo elemento che la compone.

A favore del concetto di SM possiamo comunque dire, alla luce dei dati oggi disponibili, che la SM conferisce un rischio CV aumentato che varia in funzione dei criteri diagnostici utilizzati. Pur correggendo per i fattori di rischio tradizionali, il RR della SM si riduce, ma non si annulla, mantenendosi attorno all'1.5. In altri termini è importante nella pratica clinica aver presente che un soggetto etichettabile come portatore della SM, anche se non chiaramente diabetico né iperteso, ma soltanto sovrappeso e sedentario, ha comunque un rischio di eventi CV superiore del 50% rispetto a una persona che non presenta tale sindrome; sarà opportuno pertanto adottare in tali casi tutti i possibili presidi della prevenzione primaria, secondo le attuali linee guida[25], a partire dall'esercizio fisico e da una dieta corretta, e, in casi selezionati, impiegando un supporto farmacologico mirato.

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. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, et al, for the GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. JAMA 2007; 297: 1892-900.
3. World Health Organization. Obesity and overweight: World Health Organization global strategy on diet, physical activity and health fact sheet. http://www.who.int/hpr/NPH/docs/gs_obesity.pdf [Accessed September 29, 2010].
4. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. Am J Med Sci 2006; 331: 166-74.
5. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047-53.
6. American Diabetes Association. National Fact Sheet 2005. http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/ [Accessed September 29, 2010].
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. Circulation 1997; 95: 1-4.
12. Després JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study. Atherosclerosis 2000; 153: 263-72.
13. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24: 683-9.
14. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabol-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 22:45:20

ic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Intern Med 2004; 164: 1066-76.
15. 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: 1210-4.
16. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. Circulation 2004; 110: 1251-7.
17. 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.
18. 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.
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. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-9.
21. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care 2005; 28: 2745-9.
22. 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.
23. 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.
24. Mente A, Yusuf S, Islam S, et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction. A case-control study of 26 903 subjects from 52 countries. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2390-8.
25. 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-S113.