

La sindrome metabolica

ALBERICO L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano

LUCA CATAPANO

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Ferrara

La prevalenza dell'obesità è in costante aumento in Europa e negli Stati Uniti d'America; ciò ha condotto ad un significativo aumento dei casi di "sindrome metabolica" (SM), un insieme di fattori di rischio pro-aterogeni caratterizzata da aumento del tessuto adiposo viscerale, insulino-resistenza, ridotti livelli di colesterolo HDL, nell'ambito di uno stato sistemico prono all'infiammazione.

Negli Stati Uniti d'America la prevalenza della SM è del 25% circa nei soggetti maggiori di 20 anni di età e del 45% in quelli maggiori di 50 anni; la popolazione Europea vede dati di prevalenza inferiori, ma in costante aumento nel corso dell'ultimo decennio.

Le linee guida dell'Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program hanno messo in risalto le caratteristiche fonda-

tali della SM, al fine di rendere possibile una definizione clinica e di facilitarne la diagnosi e la prevenzione. I criteri di diagnosi sono riportati nella tabella successiva, e la diagnosi può essere posta quando sussistono 3 criteri su 5.

La presenza di SM sembra conferire un significativo aumento del rischio cardiovascolare, al di là della presenza dei singoli fattori di rischio, così che una diagnosi "precoce" può essere un utile strumento per identificare quei pazienti ad elevato rischio che, altrimenti, rimarrebbero misconosciuti.

Le nostre conoscenze sulla SM progrediscono sempre più, ma ancora non hanno permesso di comprendere la vera "essenza" di questa condizione; potremmo, infatti, trovarci di fronte ad un "clustering" certamente non casuale di eventi e patologie che, tuttavia, possono sussistere anche isolatamente (come in effetti è), oppure ad un fenotipo alla cui base risiede una condizione unificante; queste osservazioni, come vedremo anche successivamente, sono di estremo interesse per quanto riguarda l'approccio terapeutico, che potrebbe cambiare in modo radicale a seconda delle possibilità.

È, d'altra, parte necessario definire le varie componenti che vanno a costituire la SM; gli studi condotti fino ad oggi hanno contribuito ad identificare l'obesità centrale, l'insulino-resistenza e l'ipertensione come punti "cardine" della sindrome, associato ad una condizione pro-infiammatoria e pro-coagulativa, anche se le attuali linee guida cliniche non prendono in considerazione questi due fattori, relegandoli, insieme alla quantificazione del

Tabella 1 Caratteristiche della sindrome metabolica, misurazione di tali caratteristiche e loro implementazione nei criteri diagnostici dell'ATP-III

Caratteristiche della SM	Misurazioni cliniche	Criteri NCEP-ATP-III
Obesità	Circ. vita, indice di massa corporea	Circonfenza vita
Insulino resistenza	Glicemia, OGTT	
Iipertensione	Pressione arteriosa	Glicemia a digiuno
Lipoproteine	Tg, LDL, VLDL, HDL	Pressione arteriosa sistolica e diastolica
Infiammazione	Leucociti, PCR	Tg, HDL
Stato protrombotico		
Stress ossidativo		
Genetica		

rischio cardiovascolare assoluto mediante svariate carte di rischio, ad una valutazione “generale” del paziente.

Probabilmente le ricerche degli anni a venire riusciranno ad unificare quelli che attualmente possono essere considerati come pezzi di un puzzle, andando ad identificare i meccanismi molecolari alla base della SM.

Obesità

L'obesità è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di diabete tipo 2 e patologie cardiovascolari, anche se non esiste una correlazione ben definita fra il grado di soprappeso ed obesità e le alterazioni metaboliche e cardiovascolari, infatti una minoranza di soggetti obesi non sviluppa insulino-resistenza, così come alcuni soggetti normopeso possono svilupparla, per meccanismi ancora non del tutto chiariti.

L'attuale approccio clinico alla SM utilizza la misurazione della circonferenza-vita, differenziata per sesso, per determinare la massa grassa che contribuisce allo sviluppo della SM, che sembra predire in maniera migliore rispetto al calcolo dell'indice di massa corporea le complicanze metaboliche e cardiovascolari dell'obesità. La circonferenza-vita è un indice sia del tessuto adiposo sottocutaneo che del tessuto adiposo viscerale, il quale sembra essere il principale determinante delle suddette complicanze; tuttavia non è stato ancora chiarito se determinazioni più precise del grasso viscerale possano fornire informazioni maggiori sulle

complicanze dell'obesità. In alternativa sarebbe possibile utilizzare nuovi marcatori biochimici della massa e funzionalità del tessuto adiposo, partendo dal presupposto che il tessuto adiposo stesso ha funzionalità secretorie, elaborando una serie di molecole conosciute con il nome di adipocitochine (TNF- α , IL-6, leptina, adiponectina, resistina).

Alcune di queste molecole possono essere direttamente pro-aterogene. La leptina risulta aumentata in caso di obesità ed insulino-resistenza; il deficit di leptina, nei modelli animali, protegge dallo sviluppo di aterosclerosi, nonostante conduca ad obesità, ed i suoi livelli plasmatici sono risultati predittivi per lo sviluppo di aterosclerosi indipendentemente dai fattori di rischio classici, indice di massa corporea e proteina C reattiva.

Al contrario i livelli plasmatici di adiponectina sono ridotti nei soggetti obesi ed affetti da diabete tipo 2, e recenti risultati sperimentali suggeriscono che tale molecola possa essere dotata di attività antiaterosclerotica in modelli animali.

Insulino-resistenza

Molti lavori di ricerca hanno evidenziato che il probabile processo fisiopatologico alla base dell'insieme di condizioni che caratterizzano la SM sia proprio l'insulino-resistenza. Vari indici di insulino-resistenza sembrano poter predire, indipendentemente da altri fattori di rischio inclusi glicemia a digiuno e valori di lipidi plasmatici, lo sviluppo di aterosclerosi ed eventi cardiovascolari.

Le linee guida attuali dell'ATP III utilizzano l'alterata glicemia a digiuno, definita come glicemia a digiuno >100 mg/dL, come uno dei criteri per l'identificazione della SM; d'altra parte un gran numero di soggetti con glicemia a digiuno normale hanno insulino-resistenza, e questo approccio, quindi, porterebbe ad una grande sottostima dei reali casi di insulino-resistenza.

Sono state adottate numerose metodologie di misurazione per determinare il grado di insulino-resistenza; il “clamp iperinsulinemico” è attualmente considerato il gold standard, ma non è di semplice esecuzione poiché necessita di una prolungata infusione di insulina e ripetuti prelievi venosi. Allo stesso modo la curva da carico orale di glu-

Tabella 2 Criteri diagnostici di sindrome metabolica secondo l'ATP-III

Tre o più fattori di rischio permettono di fare diagnosi

Obesità addominale	Uomini > 40 inches Donne > 35 inches
Trigliceridi	> 150 mg/dL
Colesterolemia HDL	Uomini < 40 mg/dL Donne < 50 mg/dL
Pressione arteriosa	≥ 130/85 mmHg
Infiammazione	Leucociti, PCR
Glicemia a digiuno	≥ 110 mg/dL

cosio, con determinazione dell'insulinemia, necessita di ripetuti prelievi.

Misurazioni di più facile e rapida esecuzione, tra cui l'“Homeostasis Model Assessment” (HOMA) ed il “Quantitative Insulin Sensitivity Check Index” (QUICKI), hanno una buona correlazione con le misurazioni ottenute con i precedenti metodi, e per tali ragioni sembra ragionevole la loro introduzione nelle linee guida per la gestione e lo screening della sindrome metabolica.

Restano da chiarire alcune importanti domande riguardo il ruolo dell'insulino-resistenza nella SM; recenti evidenze sperimentali hanno evidenziato che meccanismi immunitari e di flogosi giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo della SM, e sembrano essere correlati allo sviluppo di diabete mellito.

Dislipidemia

La dislipidemia è un “marcatore” della sindrome metabolica, e risulta caratterizzata da elevati trigliceridi e ridotti valori di Colesterolo HDL; i valori di colesterolo LDL sono spesso normali, ma è comune il riscontro di LDL più piccole e dense rispetto alla popolazione generale, condizione che si pensa

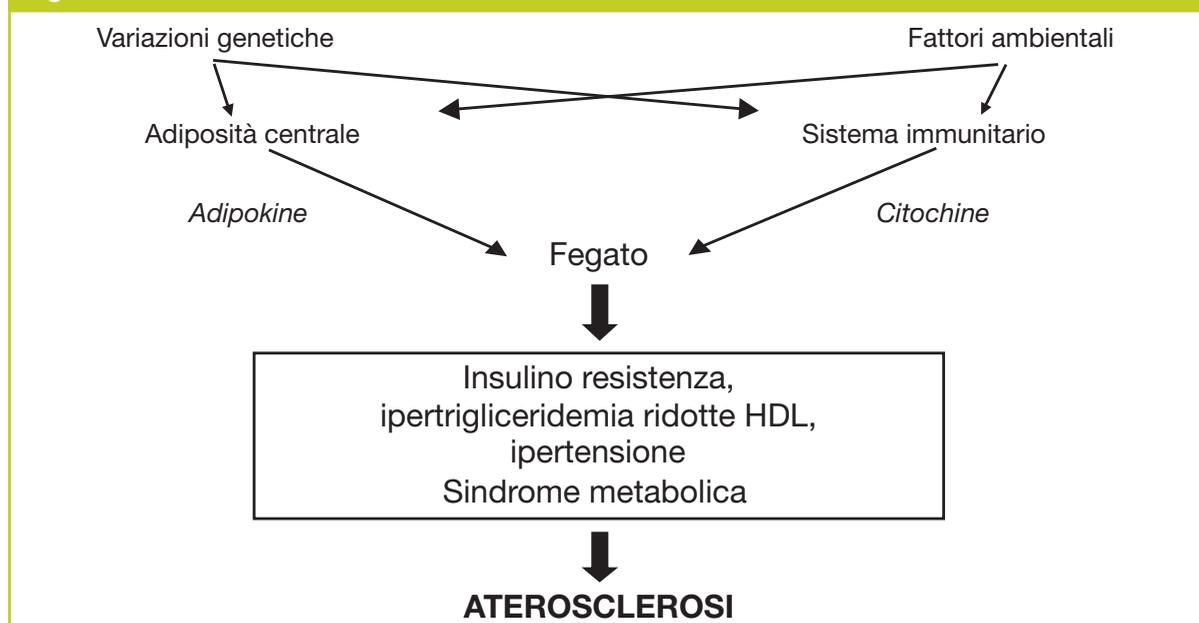
essere associata ad un' aumentata aterogenicità ed un maggiore rischio cardiovascolare.

La causa dell'ipertrigliceridemia nell'ambito della sindrome è sempre stata imputata all'aumentato afflusso di acidi grassi liberi dalla periferia al parenchima epatico, e conseguente aumento della sintesi epatica di lipoproteine ricche in Tg (VLDL), tuttavia non sono disponibili solidi basi sperimentali con cui supportare tale ipotesi; verosimilmente, quindi, le cause di ipertrigliceridemia nell'ambito della SM sono multifattoriali.

I ridotti livelli di colesterolo HDL nell'ambito della SM sono considerati, in genere, secondari all'ipertrigliceridemia, a causa di un aumentato trasferimento di Tg alle HDL e colesterolo dalle HDL, mediato dall'enzima CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein). Tuttavia i livelli di colesterolo HDL sono spesso ridotti in soggetti con insulino-resistenza, anche in presenza di normali valori di trigliceridi plasmatici. Questa osservazione induce a considerare altre possibili meccanismi responsabili dei ridotti valori di HDL:

- i soggetti con normali valori di trigliceridi a digiuno possono presentare un'abnorme risposta post-prandiale ai grassi introdotti con la dieta, con conseguente aumentata attività della CETP.

Figura 1



- l'alterato afflusso lipidico al fegato, dovuto all'insulino-resistenza, può condurre ad una ridotta produzione di ApoA-I da parte del fegato.
- l'"ATP-binding cassette transporter 1", molecola chiave nella formazione e maturazione delle HDL, risulta spesso sotto-espressa negli stati di insulino-resistenza.

L'attivazione del sistema immunitario offre la possibilità di un substrato fisiopatologico unificante per l'insulino-resistenza e la dislipidemia nell'ambito della SM. Nei modelli animali l'attivazione del sistema immunitario conduce a modificazioni delle lipoproteine, enzimi, proteine di trasporto e recettori, con conseguente modificazione pro-aterogena delle lipoproteine; tali modificazioni sono simili a quelle osservate nell'ambito della SM, ed includono aumento della produzione epatica di VLDL, ridotto metabolismo delle VLDL, aumento delle LDL piccole e dense, riduzione delle HDL e loro modificazioni strutturali. Uno dei possibili meccanismi alla base delle modificazioni delle HDL in corso di infiammazione è l'aumentata produzione di lipasi che agisce a livello dei fosfolipidi di membrana, portando alla riduzione del contenuto in lipidi delle HDL ed accelerandone il catabolismo.

Infiammazione

Uno stato infiammatorio "sub-clinico" è condizione di frequente riscontro nell'ambito della SM, anche se, attualmente, l'approccio clinico alla SM non prevede la determinazione di parametri di flogosi.

I marcatori di flogosi sono correlati agli eventi cardiovascolari ed alla progressione del diabete tipo 2, a conferma del legame fra infiammazione, alterazioni metaboliche e patologia cardiovascolare; attualmente è in discussione l'opportunità di introdurre la determinazione della proteina C reattiva (PCR) con metodica ultrasensibile negli algoritmi di calcolo del rischio cardiovascolare globale; probabilmente il migliore approccio clinico-laboratoristico coinciderebbe con l'unificazione, in un singolo algoritmo, dei marcatori di flogosi, dei criteri di diagnosi di SM e dei fattori di rischio tradizionali.

I livelli plasmatici di PCR possono fornire informazioni prognostiche, per quanto riguarda il rischio cardiovascolare globale, in soggetti apparentemente sani, affetti da SM; tuttavia non è stato ancora chiarito se tali valori possano rimanere predittivi di eventi cardiovascolari una volta corretti per gli indici di insulino-sensibilità e per misurazioni accurate della massa grassa.

Allo stato attuale delle conoscenze non è ancora noto se marcatori bioumorali di aumentata coagulazione, alterata fibrinolisi e stress ossidativo possano fornire ulteriori informazioni nella valutazione del rischio cardiovascolare in soggetti con SM.

Implicazioni terapeutiche

Una volta definita la SM come una condizione gravata da un aumentato rischio cardiovascolare, come la letteratura scientifica fino ad oggi disponibile sembra indicare con buona probabilità, è metodologicamente corretto individuare provvedimenti terapeutici atti a ridurre il rischio cardiovascolare globale, almeno in quei soggetti con SM a più elevato rischio. Le modificazioni dello stile di vita (dieta, calo ponderale, attività fisica aerobica, abitudini voluttuarie come il fumo di sigaretta), che rientrano nel campo dei provvedimenti preventivo-terapeutici, sono oggi il primo, necessario passo nel trattamento di tali pazienti, anche se gli obiettivi preposti spesso si scontrano con la scarsa compliance, poiché le suddette "privazioni" devono essere mantenute per tutta la vita.

Pur essendo, ormai, la SM un'entità nosologica ben definita, non sono stati ancora scelti dei "goal terapeutici" per quanto riguarda, ad esempio, i livelli di lipidi plasmatici nei soggetti con SM; sarebbe quindi necessario riconoscere alla sindrome metabolica un proprio "peso", più che conferirlo ad ogni singolo fattore di rischio la cui presenza permette la diagnosi della sindrome stessa, nella determinazione del rischio cardiovascolare globale. Tuttavia dalle evidenze fino ad oggi raccolte sembra plausibile affermare che la SM, specialmente in presenza di altri fattori di rischio (come il fumo di sigaretta) possa essere considerata un "equivalente di rischio", imponendo, quindi, un goal terapeutico di colesterolo LDL <100mg/dL, come indi-

cato dall'ultima revisione delle linee guida dell'ATP III per la gestione del paziente dislipidico. Al fine di ottenere i suddetti valori di colesterolo LDL la scelta terapeutica migliore risulterebbe, quindi, l'utilizzo di statine. L'utilizzo di fibrati o niacina troverebbe un razionale negli elevati valori di trigliceridi ed i ridotti livelli di colesterolo HDL; in tale direzione esistono alcuni dati in letteratura che dimostrerebbero una riduzione del rischio cardiovascolare in soggetti con SM trattati con fibrati.

Metformina o tiazolidinedioni potrebbero essere presi in considerazione nel trattamento dell'insulino-resistenza; sebbene la metformina ha dimostrato di ridurre la progressione a diabete tipo 2 in soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati, il suo utilizzo non è ancora uno standard nella pratica clinica.

Queste rimangono, tuttavia, ipotesi supportate da razionali fisio-patologici ed epidemiologici, ma che necessiteranno in futuro di ulteriori conferme, con trial clinici appositamente disegnati.

Di seguito si riporta una tabella con le principali raccomandazioni fornite dall'ATP III per la gestione terapeutica della SM

Allo stato attuale i goal terapeutici proponibili sono sostanzialmente due, cioè la prevenzione delle complicanze cardiovascolari e la prevenzione del diabete tipo 2, con la raccomandazione che le prime abbiano la precedenza (ad es. se si ritiene necessario, per un paziente, l'utilizzo improrogabile di un beta-bloccante o di un diuretico tiazidico, passerà in secondo piano il fatto che questi due far-

maci possano peggiorare una condizione di insulino-resistenza).

Trattamento dell'obesità

Il trattamento e la prevenzione dell'obesità, in associazione all'esercizio fisico, sono oggi considerati i capisaldi della terapia della sindrome metabolica. È stato infatti dimostrato che almeno 3 ore di esercizio fisico alla settimana possono ridurre il rischio di sviluppare SM fino al 50%, anche dopo correzione per gli altri fattori di rischio.

Il National Institute of Health (NIH) ha recentemente redatto linee guida per la gestione dell'obesità, nelle quali viene fissato come perseguibile un calo ponderale del 7-10% nell'arco di 6-12 mesi, con l'osservazione che tali risultati sono più duraturi se associati all'esercizio fisico; tali dati sono supportati da dati sperimentali che dimostrano che il calo ponderale e l'esercizio fisico portano ad un rallentamento della progressione a diabete tipo 2.

Soggetti obesi o sovrappeso che non riescano a raggiungere i suddetti goal sono candidati alla terapia farmacologica (orlistat e sibutramina, con precedenza al primo poiché sibutramina può condurre a rialzo dei valori pressori).

Trattamento dell'insulino-resistenza

Trial clinici randomizzati hanno dimostrato che il calo ponderale e l'esercizio fisico migliorano l'insulino-resistenza e rallentano la progressione a diabete tipo 2.

Il Finnish Diabetes Prevention Study ha dimostrato che la dieta, il calo ponderale e l'esercizio

Tabella 3 Raccomandazioni dell'ATP-III per la terapia della sindrome metabolica

Condizione patologica	Disponibilità di terapie farmacologiche	Indicazioni ATP-III
Obesità	Si	Modificazioni dello stile di vita; non indicata terapia farmacologica
Insulino resistenza	Solo per i diabetici	Modificazioni dello stile di vita con calo ponderale
Ipertensione	Si	Ottimizzazione della terapia antipertensiva
Dislipidemia	Si	Terapia farmacologica e modificazione dello stile di vita
Infiammazione	Si	
Stato protrombotico	Si	Terapia antiaggregante

fisico conduce a rallentamento della progressione a diabete mellito in soggetti obesi con ridotta tolleranza ai carboidrati. Risultati analoghi sono stati osservati nell'ambito del Diabetes Prevention Program (DPP), nel cui ambito 3.000 soggetti con alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza ai carboidrati sono stati randomizzati a placebo, metformina o cambiamento dello stile di vita; il risultato di maggiore rilievo è che quest'ultima strategia, nonostante abbia condotto solo ad una modesta riduzione del peso corporeo, ha permesso una riduzione del 58% del tasso di progressione a diabete mellito se paragonato al placebo, contro il solo 31% ottenuto con metformina.

Presumibilmente il cambiamento dello stile di vita porterebbe a tali benefici anche nei pazienti con sindrome metabolica, ponendosi come caposaldo nella gestione di tali pazienti.

Lo studio TRIPOD (The Troglitazone in Prevention of Diabetes) ha valutato l'efficacia del troglitazone contro placebo in 266 donne con storia di diabete gestazionale, evidenziando una riduzione del tasso di progressione a diabete mellito del 55% in 2,5 anni.

Lo studio STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) ha valutato l'efficacia di acarbose o placebo in più di 1.400 soggetti; il trattamento con farmaco attivo ha ridotto il tasso di progressione a diabete mellito del 25% in 3,3 anni.

Nonostante questi dati supportino l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo dei farmaci insulino-sensibilizzanti, non esiste attualmente indicazione al loro utilizzo nei soggetti non francamente diabetici, anche se portatori di disfunzione β -cellulare (come dimostrato dalla presenza di alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza ai carboidrati) poiché non esistono ancora dati univoci riguardo la loro efficacia sulla prevenzione delle complicanze cardiovascolari del diabete stesso.

Trattamento dell'ipertensione

La maggior parte dei pazienti con SM presenta un'ipertensione border-line o di grado I, quindi il primo intervento da attuare è la modificazione dello stile di vita, se, dopo avere messo in atto tali accorgimenti, i valori pressori permangono superiori a

140/90, è indicata l'introduzione di una terapia anti-ipertensiva.

Non esistono, attualmente, in letteratura studi prospettici controllati che mettano a confronto classi di farmaci diverse nei pazienti con sindrome metabolica, ma esclusivamente studi condotti su pazienti ipertesi e diabetici (fra i quali con alta probabilità si possono ritrovare soggetti con SM).

Alcuni dati interessanti possono essere estrapolati dallo studio "Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT), condotto su più di 30.000 soggetti ipertesi, di età superiore ai 55 anni, portatori di almeno un altro fattore di rischio per patologie cardiovascolari. I soggetti sono stati randomizzati ad assumere un diuretico tiazidico (clortalidone), un calcio-antagonista (amlodipina) ed un ACE-inibitore (lisinopril); dopo 5 anni di follow-up non sono state registrate differenze significative fra i tre gruppi per quanto riguarda eventi cardiovascolari maggiori e mortalità totale. Una serie di analisi post-hoc, tuttavia, hanno evidenziato che il gruppo trattato con clortalidone presentava un'incidenza di nuovi casi di diabete mellito superiore rispetto a calcio antagonista ed ACE-inibitore, il quale probabilmente, anche sulla base di questi dati, risulta essere il farmaco più indicato nei pazienti con SM.

Dati derivanti da altri studi suggeriscono che ACE-inibitori e sartani (antagonisti del recettore per l'angiotensina) sono in grado di rallentare l'insorgenza di diabete mellito tipo 2, al contrario dei diuretici tiazidici e dei beta-bloccanti, noti per la loro capacità di incrementare l'insulino-resistenza.

Questi dati assumono un ruolo fondamentale quando ricordiamo che, mentre nei soggetti diabetici un peggioramento dell'insulino-resistenza può essere contrastato dall'incremento della terapia, l'utilizzo di farmaci insulino-sensibilizzanti non trova ancora indicazione nei soggetti non diabetici, e la progressione a diabete mellito porta ad un sostanziale aumento del rischio di eventi cardiovascolari, anche nel breve-medio termine, come recentemente dimostrato nello studio "Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale" (PIUMA). 795 pazienti con ipertensione sono stati monitorati per un periodo di 6 anni, lasciando al medico di base la scelta della terapia anti-

pertensiva a suo giudizio più indicata; a 3 anni il 5,8% dei soggetti non diabetici all'ingresso nello studio aveva sviluppato un diabete tipo 2, ed al termine dello studio i soggetti con neo-diagnosi di diabete hanno dimostrato un'incidenza di eventi cardiovascolari di 39/1.000 per anno, contro 9,7/1.000 per anno dei soggetti non diabetici e 47/1.000 per anno per i diabetici già all'ingresso nello studio.

Avendo a disposizione, al giorno d'oggi, un numero consistente di farmaci antipertensivi, risulta possibile e logico scegliere, nei pazienti con SM, quelli che sembrano non avere effetti negativi sull'insulino-resistenza e sulla progressione a diabete franco in caso di alterazioni del metabolismo glucidico, quando l'utilizzo di altre classi di farmaci, come i beta-bloccanti, non trovi stretta indicazione dal punto di vista clinico.

Trattamento della dislipidemia

Con il termine di "dislipidemia aterogena" si intende quella condizione, caratteristica del diabete tipo 2 e della SM, caratterizzata da ipertrigliceridemia

(>150 mg/dL) e bassi livelli di colesterolo HDL (< 40mg/dL).

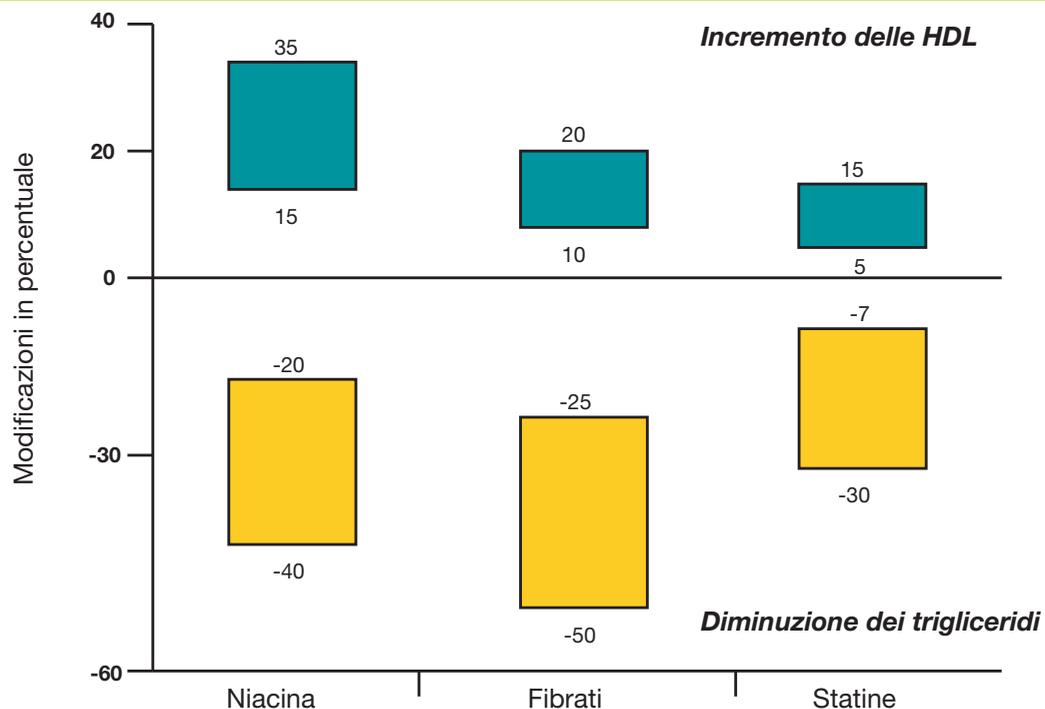
L'ATP III fornisce specifiche indicazioni per la gestione di questa forma di dislipidemia, indicando i livelli di Col.LDL come target primario, ed in aggiunta, per quei pazienti con trigliceridi >200 mg/dL, i livelli di colesterolo non-HDL (colesterolo totale - col.HDL), ponendo come goal terapeutico il valore di Col.LDL+30 mg/dL.

L'ATP III inoltre raccomanda che la presenza di SM offre l'opportunità di intensificare la terapia ipolipemizzante, dopo avere valutato il goal terapeutico in base ai fattori di rischio cardiovascolari.

In pratica, dal momento che il colesterolo-LDL rimane il target terapeutico principale, quei pazienti che non raggiungono il goal con esercizio fisico, dieta e calo ponderale sono candidati ad assumere una statina; una volta raggiunto il goal terapeutico per quanto riguarda il colesterolo LDL, il colesterolo non HDL può essere preso in considerazione come ulteriore bersaglio terapeutico.

Per quei pazienti che, nonostante valori adegua-

Figura 2



ti di colesterolo LDL, continuano a presentarsi valori elevati di colesterolo non HDL ATP-III si raccomandano due possibili approcci: statine a dosi elevate oppure terapia di associazione (statina + niacina o fibrati).

ATP-III, inoltre, dirige l'attenzione verso alcune classi di farmaci antipertensivi potenzialmente in grado di innalzare i valori di lipidi plasmatici, come i diuretici tiazidici ed i beta-bloccanti, nonostante, probabilmente, i benefici di questi farmaci, supportati da un grande numero di studi, superino i possibili effetti negativi.

Trattamento dello stato pro-infiammatorio

Nonostante lo stato pro-infiammatorio sia un importante elemento della sindrome metabolica, i criteri diagnostici dell'ATP-III non prendono in considerazione il dosaggio di marcatori di flogosi. Probabilmente il migliore marcatore per uno stato di flogosi cronica, di lieve entità, è la Proteina C Reattiva Ultra Sensibile (PCR us). Le linee guida dell'American Heart Association e del Centre for Disease Control and Prevention hanno indicato valori di PCR us >3 mg/L come un fattore di rischio indipendente per patologie cardiovascolari; quei pazienti con rischio cardiovascolare globale compreso inferiore al 20% potrebbero avvantaggiarsi dalla determinazione della PCRus, al fine di ottenere un migliore inquadramento prognostico e, quindi, un più corretto approccio terapeutico. In termini pratici pazienti con rischio basso (<10%) dovrebbero essere considerati come appartenenti alla categoria di rischio intermedio, e quelli con rischio intermedio (10-20%) come ad elevato rischio, se in presenza di PCRus >3 mg/L; tuttavia non sono stati, finora, pubblicati studi che supportino l'utilità di una modificazione terapeutica (ad ex incremento delle dosi di statina o inizio di una terapia antiaggregante) in questo target di pazienti.

Trattamento dello stato pro-trombotico

I soggetti con SM presentano. In generale, uno stato pro-trombotico, anche se non vengono raccomandati dosaggi plasmatici di routine atti a quantificare tale condizione. Sebbene non vi siano studi effettuati specificamente su soggetti con SM, ATP-

III indica l'uso di ASA in quei pazienti con SM con rischio cardiovascolare globale >10%.

Bibliografia

- 1) 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.
- 2) Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahan RA, for Conference. Clinical Management of Metabolic Syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004; 24:19e-24.
- 3) Linton MF, Fazio S. A practical approach to risk assessment to prevent coronary artery disease and its complications. Am J Cardiol 2003; 92(1A):19i-26.
- 4) Muredach P, Reilly, MB; Daniel J. Rader, MD: The Metabolic Syndrome, More Than the Sum of Its Parts? Circulation. 2003; 108:1546-1551.
- 5) Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. Diabetes. 2003; 52:172-179.
- 6) Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. Circulation 2004; 109:42-46.
- 7) Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003; 163:427-436.
- 8) Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2001; 286:327-334.
- 9) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37:1595-1607.
- 10) Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation. 2003; 107:391-397.
- 11) Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. Metabolism. 2001; 50:425-435.
- 12) Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. Circulation 2003; 108:1422-1424.