



Società Italiana di  
Gerontologia e  
Geriatría

**SIMPOSIO**

IPERTENSIONE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

## **Ruolo dell'ipertensione nella sindrome metabolica**

### **The role of Hypertension in Metabolic Syndrome**

N. FERRARA<sup>\*,\*\*</sup>, G. CORBI<sup>\*\*</sup>, D. SCARPA<sup>\*\*\*</sup>, F. GIULIANO<sup>\*\*</sup>, M. SCIOLI<sup>\*\*</sup>, G. LONGOBARDI<sup>\*\*</sup>,  
G. FURGI<sup>\*\*</sup>, F. RENGO<sup>\*\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Dipartimento di Scienze per la Salute, Università del Molise, Campobasso; <sup>\*\*</sup> Fondazione "S. Maugeri", Istituto Scientifico di Telesse, Benevento, IRCCS; <sup>\*\*\*</sup> Dipartimento di Medicina Sperimentale, Seconda Università di Napoli; <sup>\*\*\*\*</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Cattedra di Geriatria, Università "Federico II" di Napoli

**The metabolic syndrome term is generally used to define the co-presence of risk factors responsible for an important increase of cardiovascular diseases incidence in patients with overweight, obesity, hypertension and type II diabetes mellitus. Long the history of such syndrome, if it is considered that already in the 50's the Framingham study's first observations concluded that the presence of more factors was increasing the relative risk of cardiovascular events (Ictus, myocardial infarct, death, etc.) in an exponential way. In 1988 Reaven coined the X syndrome term, recognizing this entity like a multiple and independent risk factor for cardiovascular disease. A recent report of the National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) has identified the metabolic syndrome as an independent risk factor for cardiovascular disease and considers it like tightening indication for an intense modification of the life style.**

**Currently there are three definitions more commonly recognized, as the one suggested by the World Health Organisation (WHO), by the European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR) and the National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel (ATP III).**

**In all cases a central role has the hypertension. In fact, beyond the differences in the definition and the emergency of the so-called new risk factors, all of metabolic, proinflammatory and prothrombotic nature, it has to point out that the hypertension is a constant in all the definition, reaching the prevalence of 100% in the metabolic syndrome of the elderly. The prevalence of the syndrome increases with the age and is present in almost half of the over 60 population. In particular, it increases from 6.7% in patients with 20-29 years to 43% in the over 70. In both sexes the prevalence quickly increases after the third decade of life, reaching a peak between the 50 and 70 years in the men and the 60-80 years in the women.**

**Regarding to the pathogenesis of the hypertension in subjects with metabolic syndrome: the hyperinsulinemia secondary to insulin-resistance seems to play an important role determining both the stimulation of the sympathetic nervous system, with consequent vasoconstriction, and the retention of sodium, responsible of increase in arterial blood pressure values, such to antagonize the vasodilator effects of the insulin.**

**In particular, the chronic hyperinsulinemia associated to the metabolic syndrome could modulate the renal sodium excretion, since it has been shown that such hormone is able to regulate the reabsorption of the sodium at tubular level or to increase the Sodium/Hydrogen pump by renal tubuli.**

**As regards the management of this disease, the necessity of a treatment to 360° of the metabolic syndrome in its entirety and of its single aspects, included the**



PACINeditore

■ Corrispondenza: prof. Nicola Ferrara, Fondazione "S. Maugeri", Istituto Scientifico di Telesse Terme, via Telesse Terme, Benevento, Italy - Tel. +39 0824 909601 - Fax +39 0824 909603 - E-mail: nferrara@fsm.it

hypertension, seems not questionable. However, we have to point out the necessity of a particular attention both of the doctor and the patient in the management of the polipharmacotherapy that, in the elderly, is a clear risk factor for the iatrogenic damage.

Probably, the engagement of the doctors to choose drugs with pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles more appropriate to the total treatment of the syndrome and their ability to induce a stable modification of the life style will make surer and more effective the management of such syndrome also in the elderly subject.

**Key words:** Risk factors • Obesity • Hypertension • Hyperinsulinaemia

## Definizione di Sindrome Metabolica

Per sindrome metabolica si intende la co-presenza di fattori di rischio responsabili di un sensibile incremento dell'incidenza di malattie cardiovascolari nei pazienti in sovrappeso, obesi, ipertesi e con diabete mellito di tipo II<sup>1</sup>. Differenze nella distribuzione del peso corporeo (ginoide *vs.* androide) associate ad un alterato profilo metabolico erano state documentate dalla letteratura medica da oltre mezzo secolo. Già dalle prime osservazioni dello studio di Framingham si era giunti alla conclusione che la presenza di più fattori incrementava il rischio relativo di eventi cardiovascolari (ictus, infarto del miocardio, morte, etc) in maniera esponenziale<sup>2</sup>. Negli anni '60 in Italia il gruppo di Crepaldi, forse per la prima volta, utilizzò il termine di sindrome plurimetabolica per indicare l'associazione in uno stesso paziente di diabete, obesità ed iperuricemia<sup>3</sup>. Nel 1988 Reaven notò che molti fattori di rischio (ipertensione, dislipidemia, iperglicemia) erano comunemente presenti contemporaneamente, definendo tale insieme come sindrome X, e riconoscendo tale entità come un fattore di rischio multiplo ed indipendente per malattia cardiovascolare<sup>4</sup>. Un recente report del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) ha identificato la sindrome metabolica come un fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare e la considera come stringente indicazione per un'intensa modificazione dello stile di vita<sup>5</sup>.

Nonostante attualmente non vi sia una definizione universalmente accettata di sindrome metabolica e vi siano differenze nei criteri utilizzati per la diagnosi, sono tre le definizioni più comunemente riconosciute, come quella suggerita dalla World Health Organisation (WHO), dall'European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) ed il Na-

tional Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel (ATP III).

In particolare, l'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce la sindrome metabolica come presenza di diabete mellito, alterata glicemia a digiuno, ridotta tolleranza al glucosio o insulino-resistenza in associazione a due dei seguenti fattori: dislipidemia (trigliceridi 150 mg/dL e/o HDL < 35 mg/dL nei maschi e < 39 mg/dL nelle femmine), elevata pressione arteriosa con livelli 140/90 mmHg e/o in terapia antipertensiva, Obesità (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> e/o WHR > 0,90 nei maschi, e > 0,85 nelle femmine), Microalbuminuria 20 µg/min o rapporto albumina/creatinina 30 mg/g<sup>6</sup>.

Per l'EGIR tale sindrome è definita dalla presenza di insulino-resistenza o iperinsulinemia (solo in soggetti non diabetici) ed almeno 2 dei seguenti fattori: glicemia a digiuno > 6,1 mmol/l; dislipidemia (trigliceridi > 2 mmol/l e/o HDL < 1 mmol/l o trattati per dislipidemia); ipertensione (valori pressori > 140/90 mmHg e/o in terapia); Obesità centrale (circonferenza vita > 94 cm nei maschi, > 80 cm nelle femmine)<sup>7</sup>.

Paragonata ai rilievi di studi precedenti ed alle linee guida della World Health Organisation, il nuovo ATP III definisce criteri generalmente misurati nella pratica clinica, in base alla presenza di tre o più dei seguenti fattori di rischio: un'obesità addominale quantificabile con una circonferenza della vita superiore ai 102 cm negli uomini e 88 cm nelle donne; un aumento dei valori dei Trigliceridi (≥ 150 mg/dl); bassi livelli di colesterolo HDL (C-HDL o colesterolo buono), vale a dire < 40 mg/dl per gli uomini ed < 50 mg/dl per le donne; Ipertensione, con valori ≥ 130/85 mmHg o documentato uso di farmaci antipertensivi; Aumento della glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl<sup>5</sup>.

L'ATP III identifica, quindi, 6 componenti della sindrome metabolica, che definisce come fattori di rischio "di base", "maggiori" ed "emergenti", intendendo come fattori "di base" l'obesità, l'inattività fisica, ed una dieta aterogena; quelli "maggiori" sono rappresentati da fumo, ipertensione, elevati livelli di LDL, anamnesi familiare per malattia cardiaca precoce ed invecchiamento; quelli "emergenti" includono l'ipertrigliceridemia, l'aumento delle LDL, l'insulino-resistenza, l'intolleranza glicemica, lo stato proinfiammatorio e protrombotico<sup>8</sup>. Tale sindrome è, infatti, associata ad uno stato proinfiammatorio/protrombotico che può includere elevati livelli di proteina C-reattiva, disfunzione endoteliale, iperfibrinogenemia, aumentata aggregazione piastrina, aumentati livelli di PAI-1 (inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1), elevati li-

velli di acido urico, microalbuminuria, ed uno "shift" verso la produzione di LDL<sup>9</sup>.

Al di là delle differenze nella definizione e l'emergenza dei cosiddetti nuovi fattori di rischio, tutti di natura metabolica, proinfiammatoria e protrombotica, bisogna sottolineare che l'ipertensione arteriosa è una costante con una tendenza a considerare normali valori di pressione sistolo-diastolica sempre più bassi. Problematica aperta è se i valori di normalità di pressione arteriosa così bassi possano essere raggiunti dai soggetti ipertesi ultra 75enni attraverso regimi terapeutici antipertensivi o se, la presenza di comorbidità, non imponga un atteggiamento più prudente.

## Epidemiologia

Gli studi epidemiologici presentano dati di prevalenza spesso non omogenei. Tali discrepanze sono nella maggior parte dei casi imputabili alle diverse definizioni utilizzate per diagnosticare la sindrome metabolica ed alle caratteristiche della popolazione studiata<sup>10</sup>. Basandosi sui dati del Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994), la prevalenza della sindrome metabolica (usando i criteri dell'ATP III) incrementa con l'età e con l'aumentare del peso corporeo. Se si prende come paradigmatico del mondo occidentale l'esempio americano, in cui la popolazione anziana è sempre più prevalente ed oltre la metà degli adulti è obesa, è stato stimato che la sindrome metabolica diverrà un fattore di rischio primario per malattia cardiovascolare più importante del fumo di sigaretta<sup>11</sup>. Un recente studio effettuato negli Stati Uniti, ha dimostrato che circa un maschio su cinque e quasi una donna su quattro, è portatore di sindrome metabolica. La prevalenza di queste condizioni aumenta con l'età ed è presente in quasi la metà della popolazione di età superiore a 60 anni<sup>11</sup>.

In particolare, la prevalenza della sindrome metabolica aumenta dal 6,7% in pazienti di 20-29 anni al 43% in quelli ultra 70enni<sup>11</sup>. In entrambi i sessi la prevalenza aumenta rapidamente dopo la terza decade di vita, raggiungendo un picco tra i 50 ed i 70 anni negli uomini e tra i 60-80 anni nelle donne<sup>12</sup>. Lo studio ICARE Dicomano mostra dati di prevalenza di sindrome metabolica che vanno decrescendo negli 85enni, soprattutto negli uomini; nelle donne invece si mantengono stabili<sup>13</sup>. Nonostante la sindrome metabolica abbia nei soggetti più anziani una prevalenza minore rispetto alle decadi precedenti, la prevalenza dell'ipertensione è

elevatissima, fino ad arrivare a punte del 100% nei soggetti anziani con sindrome metabolica.

È interessante notare che il marcato aumento nella prevalenza della sindrome metabolica tra la terza e quinta decade di vita è parallelo a quello della prevalenza di sovrappeso ed obesità, elementi chiave correlati allo sviluppo di adiposità viscerale, insulino-resistenza, dislipidemia, elevati valori pressori e ridotta tolleranza al glucosio<sup>14</sup>. Del resto l'invecchiamento di per sé è associato all'evoluzione dell'insulino-resistenza, ad altre alterazioni ormonali, aumento del tessuto adiposo viscerale, rialzo dei valori pressori, tutti elementi fondamentali nella patogenesi della sindrome metabolica<sup>15</sup>.

## Patogenesi e rapporti tra insulina resistenza ed ipertensione

Il problema delle cause che determinano la sindrome metabolica costituisce un argomento molto dibattuto. Comunque, la sindrome metabolica è strettamente associata all'insulino-resistenza, un disordine in cui la risposta del corpo alle normali sollecitazioni dell'insulina è compromessa. Obesità, inattività fisica e fattori genetici predispongono allo sviluppo della resistenza all'insulina.

Una delle ipotesi considerate nella genesi della sindrome metabolica presume che la causa primaria sia appunto l'insulino-resistenza<sup>9</sup>. Il legame tra insulino-resistenza e malattia cardiovascolare probabilmente è rappresentato dallo stress ossidativo, responsabile di disfunzione delle cellule endoteliali, e pertanto di promozione del danno vascolare e formazione dell'ateroma<sup>16</sup>. In tal senso sarebbe da considerare anche la genesi dell'ipertensione arteriosa nei soggetti con sindrome metabolica: l'iperinsulinemia secondaria ad insulino-resistenza determinerebbe sia stimolazione del sistema nervoso simpatico, con conseguente vasocostrizione, sia ritenzione di sodio, responsabile di aumento dei valori pressori, tale da antagonizzare gli effetti vasodilatanti dell'insulina<sup>17</sup>. In particolare, l'iperinsulinemia cronica associata alla sindrome metabolica potrebbe modulare l'escrezione renale di sodio, giacché è stato dimostrato che tale ormone è in grado di regolare il riassorbimento del sodio a livello tubulare o aumentare la pompa Sodio/Idrogeno dei tubuli renali<sup>18</sup>.

Oltre l'obesità e l'insulino-resistenza, ogni fattore di rischio della sindrome metabolica è soggetto ad una propria regolazione attraverso sia fattori genetici sia acquisiti. Questo porta ad una variabilità nell'espressione dei fattori di rischio. Il metaboli-

simo delle lipoproteine, per esempio, è modulato soprattutto da variazioni genetiche, per cui l'espressione fenotipica della dislipidemia in risposta all'obesità e/o all'insulino-resistenza varia considerevolmente. Lo stesso avviene per la regolazione della pressione arteriosa<sup>8</sup>. Inoltre, la sindrome metabolica sarebbe caratterizzata anche da anomalie nella regolazione autonoma<sup>19</sup> e nell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone<sup>20</sup>.

## Valutazione dei pazienti con sindrome metabolica

Attualmente, i pazienti possono essere esaminati sulla base dei fattori di rischio individuali, che sommati, costituiscono la sindrome metabolica. Benché lo screening per la sindrome metabolica non costituisca una pratica clinica attuale, in futuro, il complesso dei fattori di rischio associato ad essa dovrebbe essere valutato nella sua globalità e quindi i pazienti potrebbero essere gestiti con modalità leggermente differenti, basandosi anche sull'evidenza di alcuni studi che mostrano come la sindrome metabolica possa essere presente oltre dieci anni prima di essere diagnosticata.

Va considerato che, sebbene sia caratterizzata da un insieme di fattori di rischio, singolarmente, ciascun fattore di rischio conferisce un certo livello di rischio cardiovascolare, che, quando in un paziente si associa ad altri fattori, produce un effetto cumulativo sul livello di rischio complessivo. Ciò spiega perché la presenza di sindrome metabolica aumenta significativamente il rischio di infarto, diabete di tipo 2 e morte. Infatti, soggetti affetti da sindrome metabolica hanno un rischio di morte per malattie cardiovascolari circa doppio ed il rischio d'insorgenza di attacchi di cuore e ictus è praticamente triplicato<sup>21</sup>.

Pertanto, è importante identificare i pazienti ad alto rischio ed accertarsi che vengano trattati in modo appropriato. In tal senso in un recente lavoro Kanauhi et al. hanno dimostrato una correlazione tra "pre-ipertensione", una nuova categoria di ipertensione introdotta dal JNC-7 Report, ed insulino-resistenza, valutata mediante il modello di valutazione della resistenza insulinica (HOMA-R) e l'indice di rilievo della sensibilità insulinica (QUICKI). In questo studio soggetti con preipertensione avevano più elevati valori di insulino-resistenza, rispetto a soggetti normotesi<sup>22</sup>.

## Strategie di Trattamento

Allo stato attuale non vi sono trial randomizzati controllati che abbiano esaminato specificamente il trattamento della sindrome metabolica<sup>9</sup>. Basandosi su studi clinici, il management aggressivo delle componenti individuali della sindrome dovrebbe rendere possibile prevenire o ritardare l'insorgenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa e malattie cardiovascolari<sup>5 23 24</sup>. Tutti i pazienti con diagnosi di sindrome metabolica dovrebbero essere incoraggiati a cambiare la propria dieta e le abitudini come terapia primaria. La perdita di peso migliora tutti gli aspetti della sindrome metabolica, così come riduce la mortalità totale e quella cardiovascolare<sup>25</sup>. Mentre molti pazienti trovano difficile ottenere una perdita di peso, l'esercizio e la dieta, che possono ridurre la pressione e migliorare i livelli lipidici, migliorano l'insulino-resistenza, anche in assenza di perdita di peso<sup>26</sup>.

Le linee guida americane NCEP ATP III, raccomandano che gli elevati livelli di colesterolo LDL (C-LDL o colesterolo "cattivo") devono rappresentare l'obiettivo primario del trattamento. Inoltre, bassi livelli di colesterolo HDL ed elevati livelli di trigliceridi, sono stati identificati come fattori di rischio principali della sindrome metabolica<sup>5</sup>. Studi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento di ogni singolo componente della sindrome metabolica quali l'iperglicemia, l'ipertensione e la dislipidemia. Tuttavia, ciascuno di questi studi ha focalizzato un singolo fattore di rischio, piuttosto che l'intero complesso dei fattori di rischio associati alla sindrome metabolica.

Le linee guida americane NCEP ATP III hanno stabilito che la gestione della sindrome metabolica ha due obiettivi:

1. attenuare le cause determinanti (es. obesità e inattività fisica);
2. trattamento dei fattori di rischio associati lipidici e non.

Nella terapia è centrale il ruolo della modificazione dello stile di vita, che deve rappresentare un obiettivo strategico del medico e del paziente, caratterizzato, tra l'altro, da un'intensificata gestione del peso corporeo e da aumento dell'attività fisica<sup>5</sup>.

Il trattamento dei fattori di rischio lipidici e non lipidici della sindrome metabolica può ridurre il rischio di malattie coronariche: in tale senso ha un ruolo fondamentale in pazienti con sindrome metabolica il trattamento dell'ipertensione, l'impiego di aspirina in pazienti con malattie coronariche, per ridurre la condizione protrombotica, il trattamento dei livelli elevati di trigliceridi, il trat-

**Tab. I.** Raccomandazioni di trattamento dell'ATPIII per la sindrome Metabolica.

Fattore patologico	Trattamento farmacologico	Indirizzi dell'ATPIII
Obesità addominale	Si	Cambiamento dello stile di vita Trattamento farmacologico non indirizzato
Elevati valori pressori	Si	Trattamento con farmaci antipertensivi
Dislipidemia aterogena	Si	Cambiamento dello stile di vita e trattamento medico.
Insulino-resistenza ± intolleranza glicemica	Si (per diabetici, ma non per non diabetici)	Enfasi del controllo del peso e dell'attività fisica nel modo più sicuro ed efficace. Attenzione che "... l'abbassamento dei livelli glicemici mediante farmaci non è stato dimostrato riduca il rischio di malattie cardiache. Sebbene siano disponibili farmaci che riducono l'insulino-resistenza non è ancora chiaro se tali molecole sono in grado di ridurre il rischio cardiovascolare in pazienti con sindrome metabolica"
Stato proinfiammatorio	Si	Nessun indirizzo
Stato protrombotico	Si	Trattamento con aspirina (sebbene non vi siano specifiche indicazioni al riguardo)

tamento dei bassi livelli di colesterolo HDL. Un energico e precoce trattamento della sindrome metabolica può avere un significativo impatto sulla prevenzione sia del diabete di tipo 2 che delle coronaropatie. In accordo alle linee guida americane NCEP ATP III ed europee, elevati livelli di colesterolo, nonostante cambiamenti dello stile di vita, come la modificazione della dieta e l'aumento dell'attività fisica, richiedono un trattamento farmacologico<sup>5</sup>.

La maggior parte degli individui con sindrome metabolica rientra nelle categorie di pre-ipertensione o di ipertensione in 1° stadio. La modifica dello stile di vita è la pietra miliare nella gestione di tutti i pazienti con pre-ipertensione o con sindrome metabolica, ma se i valori pressori superano i 140/90 mmHg è indicata una terapia farmacologica<sup>23</sup>.

Sono necessari più studi per comprendere la relazione tra fattori di rischio metabolici ed efficacia della terapia farmacologica in pazienti con sindrome metabolica. Secondo l'American Heart Association (AHA) per ottenere il massimo beneficio dalla modifica dei fattori di rischio multipli, la terapia della sottostante insulino-resistenza deve divenire un momento fondamentale. Il modo più efficace e da preferire per ridurre l'insulino-resistenza nel paziente in soprappeso ed obeso è la perdita di peso e l'attività fisica<sup>5</sup>.

Altri elementi importanti nella gestione dell'insulino-resistenza sono rappresentati da:

- monitoraggio routinario del peso corporeo (specialmente dell'indice di obesità centrale), della glicemia, delle lipoproteine, della pressione arteriosa;

- trattamento dei fattori di rischio individuali (iperlipidemia, ipertensione ed iperglicemia) in accordo alle linee guida;
- scelta attenta dei farmaci antipertensivi poiché molecole diverse hanno diversi effetti sulla sensibilità all'insulina (ad esempio i diuretici ed i beta-bloccanti non selettivi determinano una riduzione della sensibilità insulinica con aumento della glicemia, mentre gli ACE-inibitori ed i sartanici sembrano agire in senso opposto favorendo in modo indiretto l'uptake di glucosio a livello muscolare indotto dall'insulina).

Le statine hanno dimostrato efficacia nel ridurre il colesterolo LDL, i livelli dei trigliceridi e nell'aumentare i livelli del colesterolo HDL. Recenti risultati,

**Fig. 1.** Diagramma schematico del trattamento di multiple componenti della sindrome metabolica, da più angoli (Frecce grigie), secondo il modello dell'Idra<sup>28</sup>.



provenienti dallo studio COMETS hanno dimostrato che, in pazienti con sindrome metabolica ed elevati livelli di colesterolo LDL, la rosuvastatina riduce il colesterolo LDL in misura significativamente maggiore rispetto alle stesse dosi di atorvastatina (42% vs. 36%, rispettivamente;  $p < 0,001$ ), ed aumenta il colesterolo HDL in misura quasi doppia, con gli stessi risultati di Atorvastatina nella riduzione dei trigliceridi, facendo sì che un numero significativamente più elevato di pazienti sia in grado di raggiungere gli obiettivi indicati dalle linee guida americane NCEP ATP III (Tab. I) per il controllo di tali fattori di rischio per i pazienti con sindrome metabolica<sup>27</sup>. Se sembra non discutibile la necessità di un tratta-

mento a 360° della sindrome metabolica nella sua globalità e dei suoi singoli aspetti (modello dell'Hydra) (Fig. 1)<sup>28</sup>, inclusa l'ipertensione, non possiamo non sottolineare la necessità di una particolare attenzione sia da parte del medico che del paziente nella gestione della polifarmacoterapia che, nel soggetto anziano, è un chiaro fattore di rischio per il danno iatrogeno. Probabilmente, sia l'impegno del medico a scegliere farmaci che presentino profili farmacocinetici e farmacodinamici più appropriati al trattamento globale della sindrome, sia la sua capacità ad indurre una modificazione stabile dello stile di vita renderà più sicuro e più efficace il trattamento di tale sindrome anche nel soggetto anziano.

Per sindrome metabolica si intende la co-presenza di fattori di rischio responsabili di un sensibile incremento dell'incidenza di malattie cardiovascolari nei pazienti in sovrappeso, obesi, ipertesi e con diabete mellito di tipo II. La storia di tale sindrome è lunga, già negli anni '50 le prime osservazioni dello studio di Framingham erano giunte alla conclusione che la presenza di più fattori incrementava il rischio relativo di eventi cardiovascolari (ictus, infarto del miocardio, morte, etc.) in maniera esponenziale. Nel 1988 Reaven coniò il termine di sindrome X, riconoscendo tale entità come un fattore di rischio multiplo ed indipendente per malattia cardiovascolare. Un recente report del National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) ha identificato la sindrome metabolica come un fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare e la considera come stringente indicazione per un'intensa modificazione dello stile di vita. Attualmente sono tre le definizioni più comunemente riconosciute, come quella suggerita dalla World Health Organisation (WHO), dall'European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) ed il National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel (ATP III). In tutte le definizioni un ruolo centrale viene dato all'ipertensione. Infatti, al di là delle differenze nella definizione e l'emergenza dei cosiddetti nuovi fattori di rischio, tutti di natura metabolica, proinfiammatoria e protrombotica, bisogna sottolineare che l'ipertensione arteriosa è una costante in tutte le definizioni, raggiungendo la prevalenza del 100% nella sindrome metabolica dei soggetti più anziani. La prevalenza della sindrome aumenta con l'età ed è presente in quasi la metà della popolazione di età superiore a 60 anni. In particolare, aumenta dal 6,7% in pazienti di 20-29 anni al

43% in quelli ultra 70enni. In entrambi i sessi la prevalenza aumenta rapidamente dopo la terza decade di vita, raggiungendo un picco tra i 50 ed i 70 anni negli uomini e tra i 60-80 anni nelle donne. Per quanto attiene la patogenesi dell'ipertensione arteriosa nei soggetti con sindrome metabolica: l'iperinsulinemia secondaria ad insulino-resistenza sembra giocare un ruolo importante determinando sia la stimolazione del sistema nervoso simpatico, con conseguente vasocostrizione, sia la ritenzione di sodio, responsabile di aumento dei valori pressori, tale da antagonizzare gli effetti vasodilatanti dell'insulina. In particolare, l'iperinsulinemia cronica associata alla sindrome metabolica potrebbe modulare l'escrezione renale di sodio, giacché è stato dimostrato che tale ormone è in grado di regolare il riassorbimento del sodio a livello tubulare o aumentare la pompa Sodio/Idrogeno dei tubuli renali. Per quanto riguarda il trattamento della sindrome metabolica, sembra non discutibile la necessità di un trattamento a 360° della sindrome metabolica nella sua globalità e dei suoi singoli aspetti, inclusa l'ipertensione. Tuttavia non possiamo non sottolineare la necessità di una particolare attenzione sia da parte del medico che del paziente nella gestione della polifarmacoterapia che, nel soggetto anziano, è un chiaro fattore di rischio per il danno iatrogeno. Probabilmente, l'impegno del medico a scegliere farmaci che presentano profili farmacocinetici e farmacodinamici più appropriati al trattamento globale della sindrome e la sua capacità ad indurre una modificazione stabile dello stile di vita renderà più sicuro e più efficace il trattamento di tale sindrome anche nel soggetto anziano.

**Parole chiave:** Fattori di rischio • Obesità • Iper-tensione • Iperinsulinemia

## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> Vega GL. *Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease*. Am Heart J 2001;142:1108-16.

<sup>2</sup> Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. JAMA 2002;288:2709-16.

- <sup>3</sup> Avogaro P, Crepaldi G. *Essential Hyperlipemia, obesità and diabetes. Proceedings of the Annual Meeting of the European Association for the study of Diabetes*. Montecatini Terme 1965, Abs n.53.
- <sup>4</sup> Reaven GM. *Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes 1988;37:1595-607.
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1999, pp. 31-33.
- <sup>7</sup> Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. *Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. Hypertension 1997;30:1144-9.
- <sup>8</sup> Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, Smith S, Lenfant C. *Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition*. Circulation 2004;109:433-8.
- <sup>9</sup> Deen D. *Metabolic Syndrome: Time for Action*. Am Fam Physician 2004;69:2875-82.
- <sup>10</sup> Ford ES, Giles WH. *A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions*. Diabetes Care 2003;26:575-81.
- <sup>11</sup> Ford ES, Giles WH, Dietz WH. *Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. JAMA 2002;287:356-9.
- <sup>12</sup> 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;163:427-36.
- <sup>13</sup> Di Bari M, Marchionni N, Ferrucci L, Pini R, Antonini E, Chiarlone M, et al. *Heart failure in community-dwelling older persons: aims, design and adherence rate of the ICARE Dicomano project: an epidemiologic study. Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti a Dicomano*. J Am Geriatr Soc 1999;47:664-71.
- <sup>14</sup> Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. *Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective*. Epidemiol Rev 1998;20:157-72.
- <sup>15</sup> Boden G, Chen X, DeSantis RA, Kendrick Z. *Effects of age and body fat on insulin resistance in healthy men*. Diabetes Care 1993;16:765-71.
- <sup>16</sup> Lopez-Candales A. *Metabolic Syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy*. J Med 2001;32:283-300.
- <sup>17</sup> Masotti G, Mannucci E, Monami M, Lambertucci L, Ungar A. *Iperensione e Sindrome metabolica nell'anziano*. G Gerontol 2003;51:256-63.
- <sup>18</sup> Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, et al. *Insulin activates Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 3*. Am J Physiol Renal Physiol 2002;283:F532-9.
- <sup>19</sup> Egan BM. *Insulin resistance and the sympathetic nervous system*. Curr Hypertens Rep 2003;5:247-54.
- <sup>20</sup> Licata G, Scaglione R, Corrao S, Ganguzza A, Mazzola G, Arnone S, et al. *Heredity and obesità-associated hypertension: impact of the hormonal characteristics and left ventricular mass*. J Hypertens 1995;13:611-8.
- <sup>21</sup> Eckel RH, Krauss RM. *American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease*. AHA Nutrition Committee Circulation 1998;97:2099-100.
- <sup>22</sup> Kanauchi M, Kanauchi K, Hashimoto T, Saito Y. *Metabolic syndrome and new category 'pre-hypertension' in a Japanese population*. Current Medical Res Opin 2004;20:1365-70.
- <sup>23</sup> Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. Hypertension 2003;42:1206-52.
- <sup>24</sup> Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. *Diabetes Prevention Program Research Group Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- <sup>25</sup> Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, et al. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women*. JAMA 2003;289:2379-86.
- <sup>26</sup> Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. *Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults*. Diabetes Care 2003;26:557-62.
- <sup>27</sup> Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti CI. *A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: rationale and design of the COMETS study (abstr)*. Diabetes Metab 2003;29(Suppl):4S.
- <sup>28</sup> Dunbar RL, Rader DJ. *Slaying the metabolic syndrome. Are we battling the Hydra or the Chimera?* Minerva Endocrinol 2004;29:89-111.