



A.D. MDLXII

Università degli studi di Sassari
Dipartimento Struttura Clinica Medica – Patologia Speciale
Medica

Dottorato di ricerca in Fisiopatologia Medica
XXI Ciclo

Tesi finale di Dottorato

“L’IDENTIFICAZIONE DELLA SINDROME METABOLICA NELLA PRATICA CLINICA”

Coordinatore:
Prof. Nicola Glorioso

Relatore:
Prof. Nicola Glorioso

Dottorando:
Dr.ssa Alessandra Sturani

Anno Accademico 2007/2008

INDICE

Introduzione	pag. 2
La prevenzione cardiovascolare	pag. 2
- Gli aspetti clinici	pag. 2
- Gli aspetti organizzativi	pag. 5
- La gestione integrata	pag. 7
La sindrome metabolica	pag. 9
- Definizione e classificazione	pag. 10
- Meccanismi patogenetici	pag. 12
- Terapia	pag. 13
Studio epidemiologico della sindrome metabolica	pag. 15
- Obiettivo dello studio	pag. 15
- Criteri di inclusione	pag. 16
- Definizione di sindrome metabolica	pag. 16
- Confronto pre-post definizione della diagnosi	pag. 17
- Dati raccolti e controllo di qualità dei dati	pag. 17
- Definizione delle coorti in studio	pag. 19
- Analisi statistica	pag. 19
Risultati	pag. 19
- Caratterizzazione degli assistibili	pag. 19
- Identificazione dei fattori necessari per la definizione della sindrome metabolica. Fase retrospettiva	pag. 22
- Confronto fase retrospettiva - fase prospettica	pag. 25
- Sindrome metabolica	pag. 25
- Confronto fra coorti di pazienti senza e con sindrome metabolica	pag. 27
- Terapia farmacologica	pag. 33
- Discussione	pag. 33
- Conclusioni	pag. 38
- Bibliografia	pag. 38

INTRODUZIONE

La prevenzione cardiovascolare rappresenta oggi una emergenza socio-sanitaria a livello internazionale sia per i paesi sviluppati sia per i paesi in via di sviluppo, sia per i sistemi sanitari pubblici sia per i sistemi sanitari privati o su base assicurativa. La definita disponibilità di risorse finanziarie a fronte di una domanda di diagnosi e cura in crescita obbliga tutti i sistemi sanitari a cercare di realizzare piani assistenziali che siano in grado di ottimizzare l'efficienza e l'efficacia degli interventi sanitari e l'appropriata allocazione delle risorse disponibili.

Il presente lavoro sulla identificazione della sindrome metabolica, coordinato dal Policlinico Umberto I di Roma e realizzato in 6 regioni italiane negli anni 2005 – 2008, fa parte di un progetto in corso da molti anni che cerca di integrare l'attività di tutti coloro che sono coinvolti nella gestione della malattia cardiovascolare (1 – 4) a partire dalla medicina generale territoriale sede naturale delle politiche di prevenzione cardiovascolare e delle attività di identificazione precoce, ed eventuale trattamento, dei fattori di rischio cardiovascolare. Nell'inquadramento della problematica relativa alla sindrome metabolica, metterò in evidenza le motivazioni alla base del progetto partendo dall'ipertensione arteriosa che rappresenta il più significativo fattore di rischio cardiovascolare correggibile.

LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Gli aspetti clinici

La gestione dell'ipertensione arteriosa deve essere considerata a tutti gli effetti una priorità socio-sanitaria: un italiano su quattro (tre su quattro oltre l'età di 65 anni) presenta elevati valori pressori (pressione arteriosa $\geq 140/90$ mm Hg, $\geq 130/80$ mm Hg se affetti da diabete mellito e/o nefropatia); una volta comparsa si mantiene e si aggrava nel tempo; coinvolge la medicina territoriale, ospedaliera e riabilitativa ma la mancanza di integrazione e di centralità del paziente comporta sovrapposizioni di gestione con frequente esecuzione di accertamenti inutili e trattamenti inappropriati; si accompagna

spesso ad altri fattori di rischio cardiovascolare; è trattabile con farmaci la cui efficacia risulta spesso inferiore alle aspettative per la non appropriata aderenza al trattamento; induce significativi costi diretti ed indiretti; induce complicanze cardiovascolari (cardiache, renali, cerebrali) che impattano negativamente sulla qualità di vita dei pazienti e sull'intero sistema socio-assistenziale. Gli studi clinici randomizzati hanno dimostrato che un trattamento farmacologico antiipertensivo "aggressivo" in grado di ridurre i valori pressori oltre il target di 140/90 mm Hg si accompagna ad una elevata riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare (5, 6). Di conseguenza, le linee guida internazionali (7, 8) hanno chiaramente indicato la necessità di ottenere uno stabile controllo dei valori pressori (pressione arteriosa inferiore a 140/90 mm Hg in tutti, inferiore a 130/80 mm Hg in pazienti diabetici e nefropatici) per cercare di ridurre l'infarto miocardico acuto, l'ictus, l'insufficienza renale cronica e la dialisi, esiti fortemente invalidanti per il singolo paziente e ad alto costo per i sistemi sanitari.

Non c'è dubbio quindi che oggi possediamo informazioni sicure sulla efficacia e sulla costo-efficacia della terapia antiipertensiva: ma questa sicurezza deriva dagli studi clinici randomizzati la cui trasferibilità in pratica clinica è estremamente problematica poiché nel mondo reale il medico si deve confrontare con un paziente nel quale possono coesistere più problematiche cliniche e/o sociali la cui interferenza sulla gestione del problema ipertensione arteriosa - prevenzione cardiovascolare può essere estremamente rilevante. Inoltre gli studi clinici randomizzati forniscono risultati "sicuri" in termini probabilistici nel confronto fra due coorti di pazienti (riduzione del rischio relativo, riduzione del rischio assoluto, numero di pazienti da trattare per evitare un evento, numero di pazienti da trattare per osservare un evento indesiderato, intervalli di confidenza degli indicatori precedenti) ma non sono predittori per il singolo paziente. Da un punto di vista finanziario il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa rappresenta il maggiore capitolo della spesa farmaceutica, ma il giudizio economico andrebbe dato valutando oltre alla spesa farmaceutica i costi evitati dalla riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (figura 1).

Questa impostazione metodologica ha portato, o dovrebbe portare, allo sviluppo ed alla applicazione in pratica clinica di due concetti fondamentali per il governo clinico della

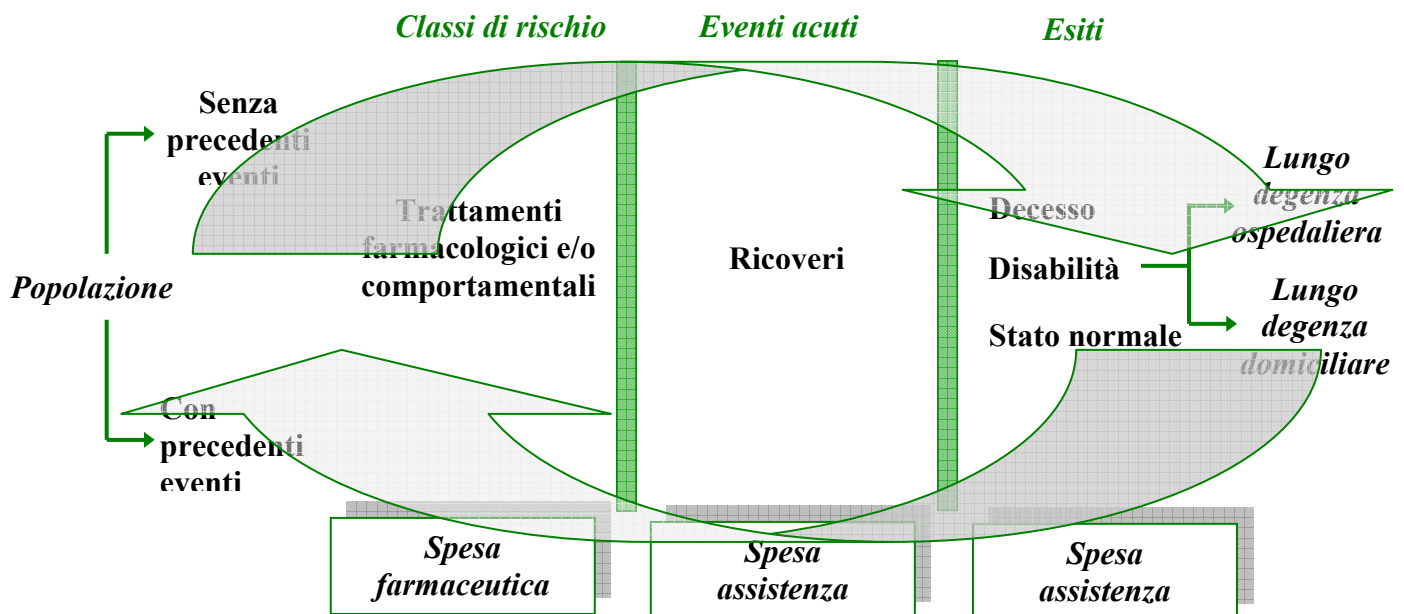


Figura 1. La spesa farmaceutica per la prevenzione cardiovascolare.

Una coorte di popolazione può essere schematicamente suddivisa fra soggetti senza (prevenzione primaria) e con (prevenzione secondaria) pregressi eventi cardiovascolari. Attualmente la spesa farmaceutica per farmaci indicati nella prevenzione cardiovascolare (antiipertensivi, ipolipemizzanti, ecc.) un capitolo totalmente separato dalla spesa per l'assistenza ai ricoveri per eventi cardiovascolari maggiori e dalla spesa per l'assistenza alla disabilità: ciò comporta una valutazione finanziaria per capitoli disgiunti e per tempi brevi (massimo un anno) senza che sia possibile mettere in relazione le risorse impiegate con i risultati ottenuti che spesso si valutano in osservazioni di lungo periodo (anni).

malattia cardiovascolare: la visione epidemiologica di popolazione della malattia con una stratificazione piramidale della numerosità di pazienti con progressivo maggiore rischio cardiovascolare e la necessità, di conseguenza, di una azione integrata fra medici clinici e gestori di sanità finalizzata ad una strategia di intervento orientata sia al singolo individuo sia alla popolazione.

Gli aspetti organizzativi

Partendo dal presupposto che il cittadino (eventualmente paziente) è al centro dell'assistenza sanitaria (figura 2), la gestione clinica del singolo paziente deve avere come obiettivo la salute del soggetto, e, per ottenerla, sono necessarie competenze mediche che possano agire attraverso la conoscenza di una memoria individuale comprensiva di indicatori intermedi misurabili in modo da soddisfare un criterio di efficacia produttiva. Per fare ciò è determinante il ruolo del medico curante nella realizzazione del processo (gestione), nella valutazione di efficacia e appropriatezza degli interventi (qualità), nel consumo di risorse (costo). Questo modello operativo di gestione del paziente è valido sia per il medico di medicina generale, gestore della prevenzione e curante-coordinatore della malattia nel lungo termine, sia per il medico specialista e/o ospedaliero, gestore occasionale della malattia nel breve-medio termine. Il corretto completamento di questo percorso individuale permette la progressiva creazione di una memoria collettiva utile per la gestione di una popolazione con l'obiettivo di tutelare la salute di tutti i cittadini, e, per ottenerla, sono necessarie competenze varie (mediche, epidemiologiche, statistiche, organizzative, formative, economiche, ecc.) che possano agire attraverso la disponibilità di dati di popolazione (tassi di incidenza, prevalenza, ecc.) comprensivi di dati di esito (tassi di morbilità, mortalità, ecc.) in modo da soddisfare un criterio di efficacia distributiva. Per fare ciò è determinante il ruolo delle direzioni delle aziende sanitarie, dei distretti territoriali, degli ospedali nella realizzazione del processo (gestione), nella valutazione di efficienza ed equità degli interventi sanitari (qualità), nella corretta allocazione delle risorse (costo). Per avere quindi la possibilità di ottenere risultati efficaci in termini di prevenzione cardiovascolare sia individuale sia di popolazione, è necessario strutturare una attività integrata fra territorio, dove svolgere una attività di primo livello di



Figura 2. L'integrazione dell'assistenza per la prevenzione cardiovascolare.

Ponendo il cittadino (assistito-paziente) al centro dell'assistenza sanitaria, è possibile trovare una sinergia fra l'attività individuale basata sul rapporto medico-paziente e l'attività di popolazione basata su dati epidemiologici. In altri termini, se nel rapporto medico-paziente l'obiettivo è il controllo degli indicatori intermedi (pressione arteriosa, glicemia, colesterolo, ecc.) nella gestione di popolazione gli indicatori sono i dati di incidenza e prevalenza degli eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico acuto, ictus, ecc.).

inquadramento del rischio cardiovascolare e del suo trattamento, ed ospedale-centri specialistici, dove svolgere una attività di secondo-terzo livello su pazienti "selezionati" in rapporto a loro predefinite caratteristiche cliniche o gestionali. Nell'organizzazione dei percorsi è necessario tener conto di questo tipo di difficoltà, onde orientare il progetto a fornire, anche dal punto di vista del gradimento dell'utente, una immagine di elevata qualità, concorrenziale all'interno del territorio di pertinenza.

La gestione integrata

La realizzazione di un processo di gestione integrata territorio-ospedale dei pazienti a differenti livelli di rischio cardiovascolare necessita di:

analisi epidemiologica: quantificazione della dimensione del problema e/o previsione dei flussi generati dall'applicazione del piano assistenziale in una visione coerente con la realtà organizzativa e strutturale del territorio;

piano strategico aziendale: si deve prevedere un impiego di risorse definito per l'attività diagnostica strumentale e laboratoristica e per il follow-up dei pazienti che permetta di valutare l'appropriatezza dei percorsi in termini sia clinici sia finanziari. Devono essere concordati inoltre nell'ambito della spesa farmacologia (antiipertensivi e ipolipemizzanti in particolare) i criteri di scelta dei diversi principi attivi in rapporto alle caratteristiche dei pazienti al fine di ottimizzare qualitativamente e quantitativamente l'uso delle risorse disponibili;

sistema informatizzato di raccolta dati: non è importante utilizzare nell'ambito del territorio e dell'ospedale lo stesso software ma gli eventuali diversi sistemi operativi devono essere fra loro compatibili in modo da poter convogliare i diversi archivi in un unico database remoto generale;

rete di attività di secondo e terzo livello: è necessaria la definizione di chi fa che cosa nell'ambito delle attività ambulatoriali, del day-hospital, day-service, della degenza ospedaliera. In questo ambito è di cruciale importanza l'apertura di un ambulatorio di collegamento con il territorio che deve prevedere sia personale amministrativo per la gestione integrata delle diverse attività sia personale infermieristico addestrato alla attività clinica di II livello;

condivisione: le strategie di condivisione devono rispondere a metodi standard di produzione di raccomandazioni/percorsi, esplicitati e condivisi fra tutti gli attori del progetto;

definizione condivisa dei percorsi diagnostici: è determinante definire quali sono le caratteristiche cliniche dei pazienti che indirizzano all'esecuzione degli accertamenti ai diversi livelli di attività ambulatoriale e/o di degenza;

definizione condivisa dei motivi di accesso alle prestazioni di secondo e terzo livello: l'ottimizzazione del lavoro non può prescindere dalla competenza e dalla esperienza professionale dei diversi operatori coinvolti nella gestione integrata territorio-ospedale

che deve essere orientata a far sì che gli specialisti operino prevalentemente su pazienti ad elevata complessità;

definizione condivisa dell'output della prestazione diagnostica e della indicazione terapeutica: il paziente che entra nel percorso di secondo livello generalmente permane stabilmente in quel settore per un periodo variabile da pochi mesi a un anno. Ne esce spesso senza indicazioni precise e senza un percorso definito. E' necessario prevedere strategie condivise di rientro sul territorio anche in previsione delle norme previste dal sistema sanitario regionale;

attività di audit: deve essere prevista una periodica attività di produzione di una reportistica da indirizzare a tutti i partecipanti al progetto che documenti sia l'attività svolta sia le caratteristiche cliniche, i percorsi diagnostici e terapeutici, e gli esiti osservati nei pazienti valutati nell'ambito del progetto;

presa in carico: il progetto prevede l'esplicita presa in carico di tutti i pazienti con le caratteristiche cliniche prestabilite. Il momento della presa in carico viene esplicitato con la firma del documento di consenso informato, e del consenso al trattamento dei dati da parte del paziente. Il paziente viene informato delle facilitazioni e dei vantaggi che potrà avere e nel contempo delle responsabilità (puntualità, aderenza) che sono a suo carico. La responsabilità della presa in carico dovrà essere condivisa fra tutti gli attori e tutte le strutture partecipanti, mostrando nei fatti una uniformità di comportamenti;

gradimento dell'utente: dovrà essere posta la massima attenzione alla percezione che i pazienti ricevono sia in termini di accoglienza, che di competenza clinica ed appropriatezza, che di gestione dei tempi e delle liste d'attesa. Il gradimento dovrà essere parte dei criteri di valutazione.

Se la gestione clinica del singolo paziente è problematica, l'assenza di dati epidemiologici e di farmacoutilizzazione su cui definire l'allocazione delle risorse rende il governo clinico di una popolazione altrettanto difficoltoso. Infatti il trattamento della ipertensione arteriosa va verificato nel lungo periodo (spesso decenni) per cui l'impossibilità di mettere a confronto il consumo di risorse con gli esiti ottenuti non permette di valutare l'appropriatezza degli investimenti (figura 1).

LA SINDROME METABOLICA

Negli ultimi anni, le linee guida internazionali per il trattamento della ipertensione arteriosa e per la prevenzione della malattia cardiovascolare in generale si sono orientate alla valutazione non solo della entità del singolo fattore di rischio (valore assoluto di pressione arteriosa, colesterolemia, ecc.) ma soprattutto alla valutazione del rischio cardiovascolare globale legato alla contemporanea presenza di più fattori di rischio che meglio definisce la probabilità che un singolo individuo ha di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore nell'arco, in genere, di 5 – 10 anni. Mentre da anni esiste una sostanziale condivisione di quali siano i fattori di rischio che andrebbero valutati nell'intera popolazione per avere interventi di prevenzione che siano allo stesso tempo efficaci e costo-efficaci solo recentemente è stata definita l'importanza della sindrome metabolica (9). La sindrome metabolica è una condizione presente nel 20 -25% della popolazione generale (10) ed è caratterizzata da obesità viscerale, dislipidemia, alterazioni del metabolismo glucidico ed ipertensione arteriosa (11). Alla base di questa sindrome si ritrova una resistenza all'azione insulinica, accompagnata da uno stato proinfiammatorio e protrombotico (12, 13). Studi recenti hanno evidenziato che i pazienti affetti da sindrome metabolica presentano un rischio 2-3 volte maggiore di sviluppare complicanze cardiovascolari (14) e 5 volte maggiore di sviluppare diabete mellito (15) rispetto alla popolazione generale.

Definizione e classificazione

Diversi termini sono stati usati per definire l'associazione di diversi fattori di rischio che comprende ipertensione arteriosa, dislipidemia, insulino-resistenza, obesità addominale (tabella I). E' solo nel 1998 però che l'Organizzazione Mondiale della Sanità dà una definizione di sindrome metabolica riconosciuta internazionalmente (16): si definisce indispensabile l'evidenza di uno stato di insulino-resistenza (presenza di diabete mellito o alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza ai carboidrati o alterato consumo di glucosio con la tecnica del clamp euglicemico) con associati almeno due dei seguenti criteri: indice di massa corporea $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ o rapporto circonferenza vita-circonferenza fianchi ≥ 0.9 nel maschio e ≥ 0.85 nella femmina, trigliceridemia $\geq 150 \text{ mg/dl}$ o livelli plasmatici di colesterolo HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ nell'uomo e $< 39 \text{ mg/dl}$ nella

donna, valori di pressione arteriosa $\geq 140/90$ mm Hg, la presenza di microalbuminuria (U-AER > 20 mcg/min o albumina/creatinina ≥ 30 mg/g).

Nel 1999 il Gruppo di Studio Europeo dell'Insulino-resistenza ha proposto che la diagnosi sia posta in soggetti non diabetici in cui sia dimostrata l'insulino-resistenza, definita da livelli plasmatici di insulina maggiori del 75° percentile della popolazione generale non diabetica, e che presentino due o più dei seguenti fattori: circonferenza della vita ≥ 94 cm nel maschio e ≥ 80 cm nella femmina, trigliceridi plasmatici ≥ 150 mg/dl, colesterolo HDL < 39 mg/dl o assunzione di terapia ipolipemizzante, pressione arteriosa $\geq 140/90$ mm Hg o assunzione di terapia antiipertensiva e la presenza di alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza ai carboidrati (11).

Successivamente il National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel (ATP III) ha proposto di non richiedere per la diagnosi di sindrome metabolica la dimostrazione dello stato di insulino-resistenza per la laboriosità della sua valutazione e perché non facilmente attuabile nella pratica clinica (11, 17). Per la diagnosi sono richiesti almeno tre dei seguenti criteri: circonferenza vita ≥ 102 cm nell'uomo e ≥ 88 cm nella donna, trigliceridi ≥ 150 mg/dl, colesterolo HDL < 40 mg/dl nel maschio e < 50 mg/dl nella femmina, pressione arteriosa $\geq 130/85$ mm Hg e glicemia a digiuno > 110 mg/dl o la presenza di diabete mellito.

I più recenti criteri per la diagnosi di sindrome metabolica sono stati proposti dall'International Diabetes Federation e richiedono la presenza di obesità addominale

Tabella I. Cronologia delle diverse definizioni di sindrome metabolica coniate negli anni da diversi Autori o Organizzazioni Sanitarie.

Autore	Anno	Definizione
Vague J	1956	Sindrome dell'obesità androide
Avogaro et al	1966	Sindrome plurimetabolica
Williams RR	1988	Sindrome dell'ipertensione dislipidemica
Reaven GM	1988	Sindrome X
De Fronzo	1991	Sindrome dell'insulinoresistenza
OMS	1998	Sindrome metabolica
NHANES III-ATP III	2001	Sindrome matabolica
Muggeo M	2001	Sindrome plurimetabolica
ACE Position Statement	2003	Sindrome da insulinoresistenza

che viene definita con diversi cut-off di circonferenza addominale a seconda dell'etnia di appartenenza (per gli europei ≥ 94 cm nel maschio e ≥ 80 cm nelle femmine) e la presenza di almeno due tra i seguenti criteri: trigliceridi ≥ 150 mg/dl, colesterolemia HDL < 40 mg/dl nel maschio e < 50 mg/dl nelle femmine o terapia ipolipemizzante, pressione arteriosa $\geq 130/85$ mm Hg o terapia antiipertensiva e glicemia a digiuno > 100 mg/dl o pregressa diagnosi di diabete mellito tipo 2 (18). Obiettivo di questi nuovi criteri diagnostici era quello di proporre un mezzo utile e di facile utilizzazione nella pratica clinica per individuare soggetti con aumentato rischio di sviluppare diabete ed eventi cardiovascolari.

In conclusione, l'identificazione dei soggetti con sindrome metabolica trova la sua utilità clinica nella necessità, in un paziente con un fattore di rischio cardiovascolare, di ricercarne altri (19, 20). Si tratta quindi di uno strumento utile e facilmente applicabile

nella pratica clinica per identificare precocemente i pazienti a rischio al fine di impostare un appropriato monitoraggio e adeguate strategie terapeutiche (21).

Meccanismi patogenetici

La patogenesi della sindrome metabolica è ancora poco conosciuta probabilmente a causa di una multifattorialità comprendente cause sia genetiche sia ambientali (22). La difficoltà nel definire i meccanismi patogenetici è giustificata dalla eterogeneità dei fenotipi, determinati dalla diversa combinazione dei fattori indicati come diagnostici nelle differenti definizioni riportate in letteratura (23). Tuttavia, l'insulino-resistenza viene vista come il possibile meccanismo patogenetico comune alla base della sindrome metabolica (24, 25). Il termine di insulino-resistenza descrive uno stato di disregolazione dell'omeostasi glucosio-insulina caratterizzata da una ridotta capacità dell'insulina nello stimolare le sue azioni a livello epatico, muscolare e del tessuto adiposo. Quest'ultimo aspetto è interessante alla luce della associazione fra obesità e insulino-resistenza, anche se non è chiarita quale sia la relazione causa-effetto tra tali condizioni (26). Il ruolo, evidenziato negli ultimi anni, del tessuto adiposo come organo con funzioni immuno-metaboliche-endocrine potrebbe spiegare una azione diretta dell'obesità nel determinare la sindrome metabolica. È stato evidenziato che il tessuto adiposo viscerale è in grado di interferire con l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, di produrre adipochine (tra cui leptina, resistina, visfatina) (27, 28), di produrre molecole protrombotiche come il PAI-1 e di secernere citochine proinfiammatorie come il TNF-alfa, IL-1 e IL-6 (29). Altri studi evidenziano invece il ruolo della disfunzione endoteliale (30), ma anche in questo caso non è chiaro se essa sia il meccanismo che dà inizio alla sindrome o se sia essa stessa conseguenza di uno dei diversi fattori della sindrome metabolica, in particolare della ipertensione arteriosa. Secondo altre ipotesi patogenetiche, la sindrome metabolica sarebbe conseguenza di una alterata funzione neuroendocrina caratterizzata da una iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con conseguente ipercortisolemia: tale alterazione porterebbe all'aumento del tessuto adiposo viscerale ed alla mobilizzazione di acidi grassi liberi mediante l'attivazione della lipoprotein-lipasi (31). Altri studi supportano l'ipotesi di una alterazione del metabolismo periferico del cortisolo con alterazione dei sistemi enzimatici dell'11- β -idrossisteroidodeidrogenasi di tipo 1 e della 5- α -reduttasi con

conseguente aumento della quantità biologicamente attiva del cortisolo a livello del tessuto adiposo (32, 33).

Terapia

La diagnosi precoce e l'impostazione di una terapia appropriata sono da considerare di estrema importanza per prevenire gli eventi cardiovascolari dipendenti dalla sindrome metabolica. Purtroppo nella lunga storia naturale della malattia cardiovascolare (figura 3) esiste un aspetto di intervento preventivo che riguarda settori non determinati dalla attività medica come, ad esempio, l'industria alimentare e che precede i processi di identificazione precoce e di appropriata terapia. Di fatto, il punto di partenza fondamentale è la modificazione dello stile di vita e delle abitudini alimentari. Tutte le componenti della sindrome metabolica traggono beneficio dal calo ponderale, anche se modesto ma mantenuto nel tempo, ottenuto tramite restrizione calorica ed attività fisica e/o terapia farmacologica (34 – 36). E' quindi importante educare il paziente a modificare lo stile di vita alimentare in termini sia quantitativi sia qualitativi e a svolgere una regolare attività fisica di tipo aerobio, di grado moderato-intenso e della

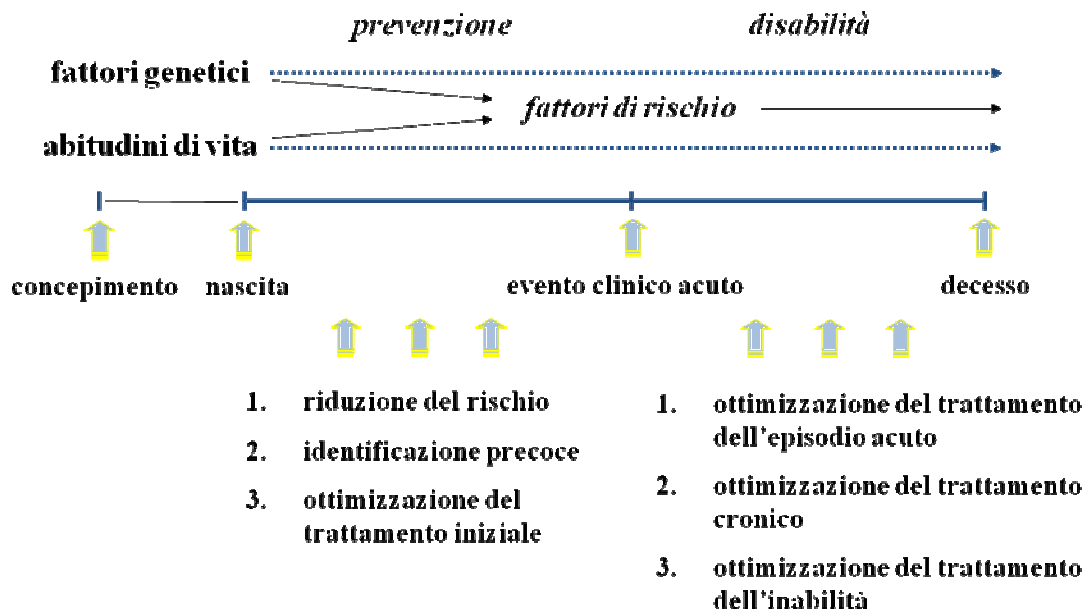


Figura 3. La storia naturale della malattia cardiovascolare e della sua prevenzione.

Il rischio cardiovascolare è determinato da fattori genetici ed ambientali e si sviluppa in una continua interazione che dura decenni. Su questa evoluzione influiscono fattori legati alla gestazione e fattori legati allo stile di vita. Le nostre possibilità di intervento sono schematizzabili in 6 possibilità: prima della comparsa di un evento cardiovascolare maggiore, prevenzione della comparsa dei fattori di rischio, loro identificazione precoce, se attuabile, loro controllo farmacologico. Queste sono azioni prevalentemente territoriali. Se si sviluppa un evento cardiovascolare, dobbiamo trattare al meglio la fase acuta (azione ospedaliera) e attuare una appropriata prevenzione secondaria e gestire al meglio l'eventuale disabilità residua.

durata di almeno 30 minuti giornalieri (17). In alcuni pazienti, sempre al fine di ottenere una riduzione del peso corporeo, si può utilizzare una terapia farmacologica con inibitori del reuptake di serotonina ed adrenalina (sibutramina) o inibitori della lipasi intestinale (orlistat) (37), mentre è ancora in fase di studio l'utilizzazione degli inibitori dei recettori endocannabinoidi (rimonabant). Se il cambiamento dello stile di vita è il primo approccio terapeutico, una terapia farmacologica per il trattamento dei singoli componenti della sindrome metabolica può essere necessaria in molti pazienti per cercare di ridurre il rischio cardiovascolare. Non esistendo oggi linee guida condivise, la e alle norme amministrative che, nelle diverse realtà, regolamentano la rimborsabilità

dei farmaci. Le classi di farmaci da considerare sono ovviamente gli antiipertensivi, fra i quali gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone sembrano essere i più indicati (7), gli ipolipemizzanti (38), gli ipoglicemizzanti, fra i quali la metformina si è dimostrata in grado di ridurre il rischio di insorgenza di diabete mellito (39). Inoltre i tiazolidinedioni sono in grado di indurre un miglioramento della dislipidemia associata al diabete, oltre alla riduzione della pressione arteriosa (40).

STUDIO EPIDEMIOLOGICO DELLA SINDROME METABOLICA

Obiettivo dello studio

La medicina generale territoriale, nell'ambito degli interventi possibili per prevenire o procrastinare gli eventi cardiovascolari maggiori (figura 3), rappresenta la sede più idonea per identificare precocemente, ed eventualmente trattare con efficacia, i soggetti portatori di quell'insieme di fattori di rischio cardiovascolare che fanno parte della sindrome metabolica. Per tale motivo è stato avviato il presente progetto che ha previsto una riunione formativa sulla importanza clinica della sindrome metabolica con sei gruppi di medici di medicina generale con una valutazione dei dati da loro riportati sulla cartella clinica elettronica nei dodici mesi antecedenti (fase retrospettiva) e successivi (fase prospettica) all'incontro formativo. Gli obiettivi dello studio erano di:

- valutare l'attuale abitudine dei medici di medicina generale nella definizione e nella memorizzazione dei dati che permettono di identificare i pazienti portatori di sindrome metabolica;
- descrivere la prevalenza di trattamento farmacologico antiipertensivo, ipolipemizzante e ipoglicemizzante in funzione delle caratteristiche del paziente;
- quantificare l'utilizzazione contemporanea delle terapie croniche valutate (antiipertensiva, ipolipemizzante, ipoglicemizzante);
- confrontare la farmacoutilizzazione di antiipertensivi, ipolipemizzanti, e ipoglicemizzanti nei 6 mesi antecedenti e successivi alla diagnosi di sindrome metabolica.

Criteri di inclusione

Sono stati invitati a partecipare allo studio 122 medici di medicina generale che avevano familiarità da alcuni anni all'uso di una cartella elettronica per la gestione ambulatoriale dei loro assistibili. A tutti i medici è stato chiesto di poter accedere in forma anonima alla memoria elettronica dei loro pazienti di entrambi i sessi con età compresa fra 18 e 109 anni (l'età è stata calcolata al 1.10.2005, data di inizio della lettura dei dati) e che risultassero sempre presenti nella lista di assistiti del medico dal 1.10.2005 al 30.9.2007. Nell'ottobre del 2006 i medici invitati ad aderire allo studio hanno partecipato ad una riunione informativa sulla sindrome metabolica e sugli obiettivi dello studio. La programmazione della lettura dei loro dati è stata suddivisa in due periodi: 1.10.2005 – 30.9.2006 (periodo retrospettivo) e 1.10.2006 – 30.9.2007 (periodo prospettico).

Definizione di sindrome metabolica

Un paziente è stato definito portatore di sindrome metabolica quando presentava almeno tre dei seguenti cinque fattori di rischio:

- obesità addominale (circonferenza vita > 102 cm nei maschi, > 88 cm nelle femmine); in caso di assenza di informazione sulla circonferenza vita, si è utilizzato il BMI, con le seguenti soglie indicanti la presenza del fattore di rischio: BMI > 29.3 Kg/m² nei maschi, BMI > 27.0 Kg/m² nelle femmine (41);
- ipertensione arteriosa (pressione arteriosa sistolica ≥ 130 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica ≥ 85 mmHg e/o trattamento antiipertensivo);
- trigliceridemia a digiuno ≥ 150 mg/dl;
- colesterolo HDL < 40 mg/dl nei maschi, < 50 mg/dl nelle femmine;
- glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl.

La diagnosi di presenza o assenza di sindrome metabolica è stata attribuita alla data in cui nella memoria elettronica del medico di medicina generale erano presenti contemporaneamente tre criteri positivi o tre criteri negativi.

Confronto pre-post definizione della diagnosi

E' stato effettuato un confronto, in termini di farmacoutilizzazione, tra i sei mesi prima e i sei mesi dopo la diagnosi di sindrome metabolica. Non sono stati, pertanto, presi in considerazione in queste valutazioni i soggetti che presentavano la data di arruolamento nei primi sei mesi del periodo di osservazione (periodo "pre" incompleto) o negli ultimi sei mesi del periodo di osservazione (periodo "post" incompleto). Sono state raccolte il numero di prescrizioni di farmaci antidiabetici (ATC code A10A/B), farmaci antiipertensivi (ATC code C02, C03, C07, C08, C09), e farmaci ipolipemizzanti (ATC code C10).

Dati raccolti e controllo di qualità del dato

I parametri clinici sono stati ricercati in tutto il periodo di osservazione disponibile. In caso di determinazioni multiple, il parametro di riferimento è quello caratterizzato dal valore peggiore (valore *massimo* di colesterolo totale, creatinina, uricemia, circonferenza vita, indice di massa corporea, pressione arteriosa sistolica e diastolica, trigliceridi, glicemia; valore *minimo* di colesterolo HDL. Il volume del filtrato glomerulare è stato calcolato con la seguente formula: $(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo (Kg)}/72 \times \text{creatininemia (mg/dl)}$ nei maschi; *idem* $\times 0.85$ nelle demmine.

Sono stati esclusi dalle analisi tutti i pazienti con informazioni anagrafiche incomplete o anomale (data di nascita e/o sesso). Sono, inoltre, state escluse le rilevazioni anomale relative a: circonferenza vita, indice di massa corporea, pressione arteriosa sistolica e diastolica, trigliceridi, colesterolo HDL, glicemia, altezza, peso, colesterolo LDL, colesterolo totale, creatinina e uricemia. Sono stati considerati i seguenti intervalli di accettabilità:

- circonferenza vita: [50 - 160] cm;
- BMI: [15 - 50] Kg/m²;
- PAS: [60 - 250] mm Hg;
- PAD: [30 - 150] mm Hg;

- trigliceridi: [20 - 1000] mg/dl;
- colesterolo HDL: [10 - 150] mg/dl;
- glicemia: [40 - 400] mg/dl;
- altezza: [1.10 - 2.20] m;
- peso: [25 - 250] Kg;
- colesterolo LDL: [40 - 280] mg/dl;
- colesterolo totale: [50 - 430] mg/dl;
- creatinina: [0 - 10] mg/dl;
- uricemia: [0 - 20] mg/dl.

Sono stati considerati i seguenti pregressi ricoveri cardiovascolari: infarto miocardio acuto (codice ICD-IX: 410; 412); altre malattie ischemiche del cuore (codice ICD-IX: 411; 413-414); ictus (codice ICD-IX: 431; 434); altre lesioni cerebrali (codice ICD-IX: 430; 432; 433; 435; 436-438); scompenso cardiaco (codice ICD-IX: 428); lesioni aterosclerotiche dei grossi vasi e lesioni aneurismatiche (codice ICD-IX: 440-442); insufficienza renale cronica (codice ICD-IX: 585); altre cause cardiovascolari (codice ICD-IX: 401-405). In caso di presenza di più ricoveri, il paziente è stato caratterizzato in base al ricovero più recente tra quelli in studio.

Definizione delle coorti in studio

- Soggetti diabetici: presenza, nel periodo di osservazione, di almeno una prescrizione di farmaci antidiabetici o presenza di almeno una rilevazione di glicemia ≥ 126 mg/dL o presenza di diagnosi di diabete;
- soggetti ipertesi: assenza di diabete. Presenza, nel periodo di osservazione, di almeno una prescrizione di farmaci antiipertensivi o presenza di almeno una rilevazione di pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mm Hg e/o pressione arteriosa diastolica ≥ 90 mm Hg);
- soggetti non diabetici non ipertesi tutti gli altri.

Analisi statistica

Le variabili quantitative sono espresse come media \pm deviazione standard. Le differenze fra medie di dati appaiati sono state valutate mediante *t* di student. L'analisi della varianza (ANOVA) è stata utilizzata per confrontare i valori medi di dati quantitativi nelle tre coorti considerate (diabetici, ipertesi, non diabetici non ipertesi). Il confronto per variabili categoriali è stato effettuato mediante il test del χ^2 di Pearson. L'associazione fra variabili dipendenti è stata effettuata utilizzando il test di McNemar. Sono stati considerati significativi valori di $p < 0.05$. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il sistema SPSS per Windows, versione 15.0 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, USA).

RISULTATI

Caratterizzazione degli assistibili.

Allo studio hanno dato la loro adesione 92 medici di medicina generale operanti nelle provincie di Brescia (11 medici), Caserta (28 medici), Pordenone (5 medici), Ravenna (25 medici), Roma (7 medici) e Torino (16 medici). La popolazione assistita dai medici

partecipanti allo studio è risultata composta da 131375 soggetti. In accordo ai criteri di inclusione ed esclusione sono risultati eleggibili per le valutazioni previste dal protocollo un totale di 122998 assistibili di cui 9553 (7.8%) con diagnosi nota di diabete mellito, 28915 (23.5%) con diagnosi nota di ipertensione arteriosa e 84530 (68.7%) senza una diagnosi nota di diabete mellito o ipertensione arteriosa. Le caratteristiche demografiche e cliniche degli assistibili, suddivisi nelle tre coorti considerate, sono riportate nella tabella II. I pazienti affetti da diabete mellito sono risultati più anziani rispetto ai pazienti delle altre due coorti ed i pazienti affetti da ipertensione arteriosa sono risultati più anziani rispetto ai soggetti non diabetici e non ipertesi. La prevalenza di pregressi eventi cardiovascolari è maggiore nei pazienti diabetici rispetto alle altre due coorti e nettamente inferiore nei soggetti non diabetici non ipertesi rispetto ai pazienti delle altre due coorti. Il dato di abitudine corrente al fumo è risultato inferiore alle aspettative in tutte e tre le coorti di soggetti considerati, ed in modo particolare nei soggetti non diabetici e non ipertesi, e questo fa supporre una non corretta raccolta dell'informazione. Non sono presenti differenze significative per quello che riguarda il sesso. I dati clinici correlabili con il rischio cardiovascolare raccolti e memorizzati dai medici di medicina generale nell'arco dei 24 mesi di durata dello studio sono riportati nella tabella III. Nei pazienti affetti da diabete mellito la memorizzazione della glicemia è presente nella metà dei pazienti, i dati relativi a pressione arteriosa e assetto lipidico sono registrati in circa il 40% dei pazienti, mentre i dati antropometrici sono rilevati solo in un paziente su 4. Per quello che riguarda la valutazione della funzione renale, i valori di creatinina sono riportati nel 40% dei pazienti e solo in una metà di loro è disponibile il valore del filtrato glomerulare per il cui calcolo è necessaria la contemporanea memorizzazione di più informazioni. Nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa il parametro più di frequente memorizzato è rappresentato dai valori di pressione ma, di fatto, solo in paziente su due esiste almeno un valore registrato nell'arco dei due anni dello studio. Nei soggetti non diabetici non ipertesi la memorizzazione degli indicatori selezionati raggiunge al massimo una prevalenza intorno al 12%. La scarsa attitudine alla raccolta integrata di dati trova una conferma nella bassa percentuale di valori di LDL il cui calcolo richiede la contemporanea

Tabella II. Caratteristiche demografiche e cliniche degli assistibili suddivisi nelle tre coorti identificate nello studio.

pazienti							
		diabetici		ipertesi		non diabetici non ipertesi	
		n.	%	n.	%	n.	%
		9553	100.0	28915	100.0	84530	100.0
Eta (media \pm ds)	anni	65.1 \pm 14		63.3 \pm 15		44.1 \pm 17	
Sesso maschile	si	4831	50.6	12450	43.1	40956	48.5
Abitudine al fumo	si	736	7.7	2104	7.3	3169	3.7
Pregressi eventi CV	si	933	9.8	1638	5.7	426	0.5

Tabella III. Memorizzazione dei dati che contribuiscono a definire il rischio cardiovascolare: prevalenza della registrazione dei diversi indicatori nella memoria elettronica dei medici di medicina generale.

pazienti							
		diabetici		ipertesi		non diabetici non ipertesi	
		n.	% *	n.	% *	n.	% *
		9553	100.0	28915	100.0	84530	100.0
Altezza	si	2532	26.5	5468	18.9	5077	6.0
Peso	si	2529	26.5	5455	18.9	5050	6.0
Circonferenza vita	si	2575	26.9	5579	19.3	5119	6.1
Pressione arteriosa	si	3921	41.0	12960	44.8	6062	7.2
Colesterolo HDL	si	3782	39.6	9242	32.0	7814	9.2
Trigliceridi	si	4201	44.0	10461	36.2	10164	12.0
Glicemia	si	4754	50.0	10620	36.7	10784	12.8
Colesterolo totale	si	4250	44.5	10677	36.9	10404	12.3
Colesterolo LDL	si	661	6.9	2094	7.2	1691	2.0
Uricemia	si	3026	31.7	7257	25.1	5646	6.7
Creatininemia	si	3848	40.3	9709	33.6	8880	10.6
VFG	si	1957	20.5	3661	12.7	2088	2.5

*la prevalenza di memorizzazione di ogni singolo dato è calcolata rispetto al numero di soggetti presenti nella coorte. VFG=volume del filtrato glomerulare.

presenza di più informazioni. Nella tabella IV è riportata la prevalenza di valori al di fuori dei limiti di normalità nella tre coorti di pazienti valutati. In generale, nei pazienti affetti sia da diabete mellito sia da ipertensione arteriosa vi è una elevata prevalenza di

valori al di fuori dei limiti di normalità che può essere dovuta sia ad una tendenza dei medici di medicina generale a registrare più facilmente i valori anomali sia ad una scarsa efficacia dei provvedimenti terapeutici messi in atto.

Identificazione dei fattori necessari per la definizione di sindrome metabolica. Fase retrospettiva

La popolazione assistita dai medici partecipanti allo studio al 30/09/2006 è risultata composta da 131375 soggetti. In accordo ai criteri di inclusione sono risultati eleggibili per le valutazioni previste dal protocollo un totale di 121422 assistibili di cui 8175 (6.7%) con diagnosi nota di diabete mellito, 24146 (19.9%) con diagnosi nota di ipertensione arteriosa e 89101 (73.4%) senza una diagnosi nota di diabete mellito o ipertensione arteriosa. La prevalenza di memorizzazione dei dati utili per la definizione di presenza/assenza di sindrome metabolica nelle tre coorti di pazienti considerate è riportata nella tabella V. Nei 6,088 pazienti diabetici con rilevazione pressoria e/o trattamento antiipertensivo, 517 (8.5%) presentavano solo il sulla pressione arteriosa, 3656 (60.0%) solo l'informazione sul trattamento antiipertensivo, 1915 (31.5%) l'informazione sia sulla pressione arteriosa che sul trattamento antiipertensivo. Nei 24146 pazienti ipertesi con rilevazione pressoria e/o trattamento antiipertensivo 1661 (6.9%) presentavano solo l'informazione sulla pressione arteriosa, 15540 (64.3%) solo l'informazione sul trattamento antiipertensivo, 6945 (28.8%) l'informazione sia sulla pressione arteriosa che sul trattamento antiipertensivo. I 3764 pazienti non diabetici non ipertesi presentavano tutti l'informazione sulla pressione arteriosa.

Identificazione dei fattori necessari per la definizione di sindrome metabolica. Fase prospettica

La prevalenza di memorizzazione dei dati utili per la definizione di presenza/assenza di sindrome metabolica nelle tre coorti di pazienti considerate è riportata nella tabella VI.

Tabella IV. Memorizzazione dei dati che definiscono il rischio cardiovascolare: prevalenza di valori al di fuori dei limiti di normalità dei diversi indicatori registrati nella memoria elettronica dei medici di medicina generale.

	diabetici	ipertesi	non diabetici non ipertesi
	% *	% *	% *
Circonferenza vita <i>> 88cm nelle femmine, >102 cm nei maschi</i>	62.2	54.4	27.8
Pressione arteriosa <i>PAS \geq 130 mm Hg e/o PAD \geq 85 mm Hg</i>	89.1	91.6	30.2
Colesterolo HDL <i>\leq 50 mg/dl nelle femmine, 40 mg/dl nei maschi</i>	36.5	22.5	16.8
Trigliceridi <i>\geq 150 mg/dl</i>	48.4	31.6	22.2
Glicemia <i>\geq 110 mg/dl</i>	91.8	16.0	7.0
Colesterolo totale <i>\geq 200 mg/dl</i>	63.3	73.0	65.7
Colesterolo LDL <i>\geq 100 mg/dl</i>	79.4	90.3	88.8
<i>\geq 130 mg/dl</i>	53.4	70.2	69.1
<i>\geq 160 mg/dl</i>	23.1	33.4	35.5
Uricemia <i>\geq 7 mg/dl</i>	25.5	18.1	6.7
Creatininemia <i>\geq 1.2 mg/dl nelle femmine, \geq 1.3 mg/dl nei maschi</i>	18.8	12.9	3.4
Volume del filtrato glomerulare <i>60 – 89 ml/min</i>	40.4	41.7	41.4
<i>30 – 59 ml/min</i>	26.4	24.8	9.1
<i>< 30 ml/min</i>	2.7	2.1	0.6

**la prevalenza di valori al di fuori dei limiti di normalità è calcolata rispetto al numero di soggetti che hanno i dati memorizzati come riportati nella tabella II.*

Tabella V. Prevalenza di registrazione dei dati che permettono di definire la sindrome metabolica nel periodo retrospettivo (01/10/2005 – 30/09/2006).

pazienti							
		diabetici		ipertesi		non diabetici non ipertesi	
		n.	%	n.	%	n.	%
IMC/circonferenza vita	si	1390	17.0	2950	12.2	2997	3.4
PA/trattamento antiipertensivo	si	6088	74.5	24164	100.0	3764	4.2
Trigliceridemia	si	2521	30.8	5992	24.8	6339	7.1
Colesterolo HDL	si	2216	27.1	5161	21.4	4795	5.4
Glicemia	si	2952	36.1	6118	25.3	6747	7.6

Tabella VI. Prevalenza di registrazione dei dati che permettono di definire la sindrome metabolica nel periodo prospettico (01/10/2006 – 30/09/2007).

pazienti							
		diabetici		ipertesi		non diabetici non ipertesi	
		n.	%	n.	%	n.	%
IMC/circonferenza vita	si	2575	27.0	5579	19.3	5119	6.1
PA/trattamento antiipertensivo	si	7644	80.0	28393	100.0	6075	7.2
Trigliceridemia	si	4201	44.0	10461	36.2	10164	12.0
Colesterolo HDL	si	3782	39.6	9242	32.0	7814	9.2
Glicemia	si	4754	49.8	10620	36.7	10784	12.8

Nei 7644 pazienti diabetici con rilevazione pressoria e/o trattamento antiipertensivo 755 (9.9%) presentavano solo l'informazione sulla pressione arteriosa, 3720 (48.6%) solo l'informazione sul trattamento antiipertensivo, 3169 (41.5%) l'informazione sia sulla pressione arteriosa che sul trattamento antiipertensivo. Nei 28,393 pazienti ipertesi con rilevazione pressoria e/o trattamento antiipertensivo 2692 (9.5%) presentavano solo l'informazione sulla pressione arteriosa, 15419 (54.3%) solo l'informazione sul trattamento antiipertensivo, 10282 (36.2%) l'informazione sia sulla pressione arteriosa

che sul trattamento antiipertensivo. I 6075 pazienti non diabetici non ipertesi presentavano tutti l'informazione sulla pressione arteriosa.

Confronto fase retrospettiva - fase prospettica

Il confronto fra periodo retrospettivo e prospettico nella prevalenza di memorizzazione dei dati utili per la definizione di presenza/assenza di sindrome metabolica nelle tre coorti di pazienti considerate è riportata nella tabella VII. In tutte e tre le coorti di pazienti vi è stato un incremento della memorizzazione dei cinque parametri considerati. In particolare sia nei pazienti diabetici sia nei pazienti ipertesi è incrementata la percentuale di conoscenza dei valori puntuali di pressione arteriosa nei pazienti in trattamento farmacologico (rispettivamente dal 31.5% al 41.5% e dal 28.8% al 36.2%). Come conseguenza, in tutte e tre le coorti è aumentato il numero di parametri contemporaneamente registrati nello stesso paziente (tabella VII) con un significativo incremento del numero di pazienti in cui è stato possibile definire con certezza la presenza/assenza di sindrome metabolica (tabella VIII). Di fatto, in 16399 pazienti è stato possibile definire la presenza di sindrome metabolica (tabella IX) con una prevalenza che va dal 83.8% dei pazienti diabetici al 4.9% dei soggetti non diabetici non ipertesi. La prevalenza di sindrome metabolica è risultata pari al 83.8 % nei pazienti diabetici (2635 pazienti con sindrome metabolica su 3143 pazienti valutabili), pari al 33.0% nei pazienti ipertesi (2386 pazienti con sindrome metabolica su 7230 pazienti valutabili) e pari al 4.9% nei soggetti non diabetici non ipertesi (298 soggetti con sindrome metabolica su 6026 soggetti valutabili).

Sindrome metabolica

Tabella VII. Prevalenza di registrazione dei dati che permettono di definire la sindrome metabolica: confronto fra periodo retrospettivo e periodo prospettico.

		pazienti diabetici		pazienti ipertesi		non diabetici non ipertesi	
		FR	FP	FR	FP	FR	FP
		%	%	%	%	%	%
IMC/circonferenza vita	si	17.0	27.0	12.2	19.3	3.4	6.1
PA/trattamento antiipertensivo	si	74.5	80.0	100.0	100.0	4.2	7.2
Trigliceridemia	si	30.8	44.0	24.8	36.2	7.1	12.0
Colesterolo HDL	si	27.1	39.6	21.4	32.0	5.4	9.2
Glicemia	si	36.1	49.8	25.3	36.7	7.6	12.8

Tabella VIII. Prevalenza di registrazione contemporanea dei dati utili per identificare la sindrome metabolica: confronto fra periodo retrospettivo e periodo prospettico.

Dati contemporaneamente presenti n.	pazienti diabetici		pazienti ipertesi		non diabetici non ipertesi	
	FR	FP	FR	FP	FR	FP
	%	%	%	%	%	%
0	19.4	12.9	0	0	87.6	80.7
1	40.7	33.4	66.8	53.7	4.4	5.8
2	8.2	8.5	7.8	8.2	2.8	4.1
3	7.6	8.9	5.6	8.0	3.6	5.6
4	14.9	18.2	14.3	18.1	1.1	2.2
5	9.2	18.1	5.5	12.0	0.5	1.6

Tabella IX. Prevalenza, nelle tre coorti, di pazienti in cui è stato possibile definire la presenza/assenza di sindrome metabolica: confronto fra periodo retrospettivo e periodo prospettico.

	Fase retrospettiva		Fase prospettica	
	n.	%	n.	%
Diabetici	1687	20.6	3143	32.9
Ipertesi	3809	15.8	7230	25.0
Non diabetici non ipertesi	3468	3.9	6026	7.1
totale	8964	7.4	16399	13.3

In 16399 pazienti, pari al 13.3 degli assistibili in carico ai medici di medicina generale, è stato possibile evidenziare con certezza la presenza o assenza di sindrome metabolica. Nei pazienti diabetici (tabella X e tabella XI) la prevalenza della sindrome metabolica è

risultata pari al 83.8%. La sindrome metabolica è significativamente più presente nel sesso femminile. Il quadro clinico è caratterizzato da una elevata prevalenza di valori dei fattori di rischio al di fuori dei limiti di normalità indipendentemente dalla presenza o meno della sindrome metabolica.

Nei pazienti ipertesi (tabella XII e Tabella XIII) la prevalenza della sindrome metabolica è risultata pari al 33.0%. Anche in questo caso, il quadro clinico è caratterizzato da una elevata prevalenza di valori dei fattori di rischio al di fuori dei limiti di normalità indipendentemente dalla presenza o meno della sindrome metabolica.

Nei non diabetici non ipertesi (tabella XIV e Tabella XV) la prevalenza della sindrome metabolica è risultata pari al 4.9%. In questo caso, il quadro clinico è caratterizzato da una elevata prevalenza di valori dei fattori di rischio al di fuori dei limiti di normalità, in modo particolare nei soggetti con sindrome metabolica, anche per quei parametri che non fanno parte integrante del profilo della sindrome metabolica.

Confronto fra coorti di pazienti senza e con sindrome metabolica

Nelle tabelle XVI e XVII sono stati messi a confronto i pazienti senza sindrome metabolica presenti nelle tre coorti valutate. I soggetti non diabetici non ipertesi sono risultati significativamente più giovani e con una prevalenza di precedenti eventi cardiovascolari significativamente più bassa, mentre dal punto di vista metabolica presentano in oltre il 60% valori di colesterolo totale superiori a 200 mg/dl ed circa uno su quattro hanno valori pressori oltre i livelli normali-alti.

Nelle tabelle XVIII e XIX sono stati messi a confronto i pazienti con sindrome metabolica presenti nelle tre coorti valutate. Anche in questo caso, i soggetti non diabetici non ipertesi sono risultati significativamente più giovani e con una prevalenza di precedenti eventi cardiovascolari significativamente più bassa, mentre dal punto di vista metabolica presentano in circa l'80% valori di colesterolo totale superiori a 200 mg/dl con un restante profilo non significativamente differente da quanto osservato nelle altre due coorti di pazienti.

Tabella X. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti diabetici con e senza sindrome metabolica.

		Senza sindrome metabolica		Con sindrome metabolica	
		n.	%	n.	%
		508	100.0	2635	100.0
Eta (media \pm ds)	anni	65.8 \pm 13		65.9 \pm 11	
Sesso maschile	si	323	63.6	1233	46.8
Abitudine al fumo	si	75	14.8	374	14.2
Pregressi eventi CV	si	61	12.0	362	13.7

Tabella XI. Caratteristiche cliniche dei pazienti diabetici con e senza sindrome metabolica.

	Senza sindrome metabolica	Con sindrome metabolica
	%	%
Circonferenza vita <i>> 88cm nelle femmine, >102 cm nei maschi</i>	10.9	79.2
Pressione arteriosa <i>PAS \geq 130 mm Hg e/o PAD \geq 85 mm Hg</i>	76.2	92.8
Colesterolo HDL <i>\leq 50 mg/dl nelle femmine, 40 mg/dl nei maschi</i>	2.8	53.7
Trigliceridi <i>\geq 150 mg/dl</i>	4.2	71.5
Glicemia <i>\geq 110 mg/dl</i>	67.1	97.3
Colesterolo totale <i>\geq 200 mg/dl</i>	54.1	66.4
Colesterolo LDL <i>\geq 100 mg/dl</i>	69.2	80.9
<i>\geq 130 mg/dl</i>	39.7	54.1
<i>\geq 160 mg/dl</i>	15.4	25.8
Uricemia <i>\geq 7 mg/dl</i>	11.4	28.9
Creatininemia <i>\geq 1.2 mg/dl nelle femmine, \geq 1.3 mg/dl nei maschi</i>	13.4	19.9
Volume del filtrato glomerulare <i>60 – 89 ml/min</i>	45.5	39.3
<i>30 – 59 ml/min</i>	30.1	25.1
<i>< 30 ml/min</i>	2.4	2.5

Tabella XII. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti ipertesi con e senza sindrome metabolica.

	Senza sindrome metabolica		Con sindrome metabolica	
	n.	%	n.	%
		4844	100.0	2386
Eta (media \pm ds) anni	64.5 \pm 13		62.9 \pm 12	
Sesso maschile si	2062	42.6	1001	42.0
Abitudine al fumo si	619	12.8	376	15.8
Pregressi eventi CV si	358	7.4	242	10.1

Tabella XIII. Caratteristiche cliniche dei pazienti ipertesi con e senza sindrome metabolica.

	Senza sindrome metabolica	Con sindrome metabolica
	%	%
Circonferenza vita <i>> 88cm nelle femmine, >102 cm nei maschi</i>	34.8	83.7
Pressione arteriosa <i>PAS \geq 130 mm Hg e/o PAD \geq 85 mm Hg</i>	92.2	94.2
Colesterolo HDL <i>\leq 50 mg/dl nelle femmine, 40 mg/dl nei maschi</i>	2.8	63.7
Trigliceridi <i>\geq 150 mg/dl</i>	4.9	78.4
Glicemia <i>\geq 110 mg/dl</i>	2.5	41.1
Colesterolo totale <i>\geq 200 mg/dl</i>	70.9	75.0
Colesterolo LDL <i>\geq 100 mg/dl</i>	89.8	89.7
<i>\geq 130 mg/dl</i>	67.9	71.3
<i>\geq 160 mg/dl</i>	29.5	34.4
Uricemia <i>\geq 7 mg/dl</i>	11.6	26.8
Creatininemia <i>\geq 1.2 mg/dl nelle femmine, \geq 1.3 mg/dl nei maschi</i>	9.5	14.8
Volume del filtrato glomerulare <i>60 – 89 ml/min</i>	42.3	41.3
<i>30 – 59 ml/min</i>	28.2	20.4
<i>< 30 ml/min</i>	2.1	0.9

Tabella XIV. Caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti non diabetici non ipertesi con e senza sindrome metabolica.

		Senza sindrome metabolica		Con sindrome metabolica	
		n.	%	n.	%
			5278	100.0	298
Eta (media \pm ds)	anni	46.3 \pm 15		53.0 \pm 13	
Sesso maschile	si	2223	38.8	148	49.7
Abitudine al fumo	si	735	12.8	69	23.2
Pregressi eventi CV	si	37	0.6	6	2.0

Tabella XV. Caratteristiche cliniche dei pazienti non diabetici non ipertesi con e senza sindrome metabolica.

	Senza sindrome metabolica	Con sindrome metabolica
	%	%
Circonferenza vita <i>> 88cm nelle femmine, >102 cm nei maschi</i>	17.9	78
Pressione arteriosa <i>PAS \geq 130 mm Hg e/o PAD \geq 85 mm Hg</i>	24.0	79.5
Colesterolo HDL <i>\leq 50 mg/dl nelle femmine, 40 mg/dl nei maschi</i>	4.5	75.4
Trigliceridi <i>\geq 150 mg/dl</i>	5.5	88.8
Glicemia <i>$>$ 110 mg/dl</i>	1.6	43.2
Colesterolo totale <i>\geq 200 mg/dl</i>	61.2	78.7
Colesterolo LDL <i>\geq 100 mg/dl</i>	85.6	97.1
<i>\geq 130 mg/dl</i>	63.3	82.4
<i>\geq 160 mg/dl</i>	29.6	47.1
Uricemia <i>\geq 7 mg/dl</i>	3.2	14.4
Creatininemia <i>\geq 1.2 mg/dl nelle femmine, \geq 1.3 mg/dl nei maschi</i>	2.2	5.1
Volume del filtrato glomerulare <i>60 – 89 ml/min</i>	43.5	32.5
<i>30 – 59 ml/min</i>	9.4	10.2
<i>< 30 ml/min</i>	0.4	1.3

Tabella XVI. Confronti fra coorti senza sindrome metabolica

		diabetici		ipertesi		non diabetici non ipertesi	
		n.	%	n.	%	n.	%
		508	100.0	4844	100.0	5278	100.0
Eta (media \pm ds)	anni	65.8 \pm 13		64.5 \pm 13		46.3 \pm 15	
Sesso maschile	si	323	63.6	2062	42.6	2223	38.8
Abitudine al fumo	si	75	14.8	619	12.8	735	12.8
Pregressi eventi CV	si	61	12.0	358	7.4	37	0.6

Tabella XVII. Confronti fra coorti senza sindrome metabolica

	diabetici	ipertesi	non diabetici non ipertesi
	%	%	%
Circonferenza vita <i>> 88cm nelle femmine, >102 cm nei maschi</i>	10.9	34.8	17.9
Pressione arteriosa <i>PAS \geq 130 mm Hg e/o PAD \geq 85 mm Hg</i>	76.2	92.2	24.0
Colesterolo HDL <i>\leq 50 mg/dl nelle femmine, 40 mg/dl nei maschi</i>	2.8	2.8	4.5
Trigliceridi <i>\geq 150 mg/dl</i>	4.2	4.9	5.5
Glicemia <i>\geq 110 mg/dl</i>	67.1	2.5	1.6
Colesterolo totale <i>\geq 200 mg/dl</i>	54.1	70.9	61.2
Colesterolo LDL <i>\geq 100 mg/dl</i>	69.2	89.8	85.6
<i>\geq 130 mg/dl</i>	39.7	67.9	63.3
<i>\geq 160 mg/dl</i>	15.4	29.5	29.6
Uricemia <i>\geq 7 mg/dl</i>	11.4	11.6	3.2
Creatininemia <i>\geq 1.2 mg/dl nelle femmine, \geq 1.3 mg/dl nei maschi</i>	13.4	9.5	2.2
Volume del filtrato glomerulare <i>60 – 89 ml/min</i>	45.5	42.3	43.5
<i>30 – 59 ml/min</i>	30.1	28.2	10.2
<i>< 30 ml/min</i>	2.4	2.1	1.3

Tabella XVIII. Confronto fra coorti nei pazienti con sindrome metabolica

		diabetici		ipertesi		non diabetici non ipertesi	
		n.	%	n.	%	n.	%
		2635	100.0	2386	100.0	298	100.0
Eta (media \pm ds)	anni	65.9 \pm 11		62.9 \pm 12		53.0 \pm 13	
Sesso maschile	si	1233	46.8	1001	42.0	148	49.7
Abitudine al fumo	si	374	14.2	376	15.8	69	23.2
Pregressi eventi CV	si	362	13.7	242	10.1	6	2.0

Tabella XIX. Confronto fra coorti nei pazienti con sindrome metabolica

	diabetici	ipertesi	non diabetici non ipertesi
	%	%	%
Circonferenza vita <i>> 88cm nelle femmine, >102 cm nei maschi</i>	79.2	83.7	78.0
Pressione arteriosa <i>PAS \geq 130 mm Hg e/o PAD \geq 85 mm Hg</i>	92.8	94.2	79.5
Colesterolo HDL <i>\leq 50 mg/dl nelle femmine, 40 mg/dl nei maschi</i>	53.7	63.7	78.7
Trigliceridi <i>\geq 150 mg/dl</i>	71.5	78.4	88.8
Glicemia <i>\geq 110 mg/dl</i>	97.3	41.1	43.2
Colesterolo totale <i>\geq 200 mg/dl</i>	66.4	75.0	78.7
Colesterolo LDL <i>\geq 100 mg/dl</i>	80.9	89.7	97.1
<i>\geq 130 mg/dl</i>	54.1	71.3	82.4
<i>\geq 160 mg/dl</i>	25.8	34.4	47.1
Uricemia <i>\geq 7 mg/dl</i>	28.9	26.8	14.4
Creatininemia <i>\geq 1.2 mg/dl nelle femmine, \geq 1.3 mg/dl nei maschi</i>	19.9	14.8	5.1
Volume del filtrato glomerulare <i>60 – 89 ml/min</i>	39.3	41.3	32.5
<i>30 – 59 ml/min</i>	25.1	20.4	10.2
<i>< 30 ml/min</i>	2.5	0.9	1.3

Terapia farmacologica

L'impatto della sindrome metabolica sul trattamento farmacologico (farmaci antiipertensivi, farmaci ipolipemizzanti, farmaci antidiabetici) è stato valutato attraverso l'analisi delle prescrizioni farmacologiche effettuate in 8694 soggetti (2693 con sindrome metabolica e 6001 senza sindrome metabolica) nei sei mesi antecedenti e successivi alla diagnosi (tabella XX e tabella XXI). La percentuale di soggetti che hanno ricevuto prescrizioni di farmaci antiipertensivi o farmaci antidiabetici è significativamente più elevata nei soggetti con sindrome metabolica rispetto ai soggetti senza sindrome metabolica sia prima (rispettivamente 37% vs 27%, $p < 0.001$, and 4% vs 1%, $p < 0.001$) sia dopo (rispettivamente 36% vs 28%, $p < 0.001$, and 4% vs 1%, $p < 0.001$) la diagnosi. Nessuna differenza significativa era presente fra le due coorti di soggetti nelle prescrizioni di ipolipemizzanti sia prima sia dopo la diagnosi. La percentuale di soggetti che ricevono due o tre classi di farmaci contemporaneamente è significativamente più elevata nei soggetti con sindrome metabolica rispetto ai soggetti senza sia prima (37 vs 8%, $p < 0.01$) sia dopo (43% vs 9%, $p < 0.01$) la diagnosi. Nei soggetti con sindrome metabolica è presente un significativo incremento nel trattamento farmacologico dopo la diagnosi dovuto ad un significativo incremento nelle prescrizioni di farmaci antiipertensivi in associazione con farmaci ipolipemizzanti o con ipolipemizzanti ed antidiabetici. Al contrario, nei soggetti senza sindrome metabolica è presente un significativo incremento solo per l'associazione fra farmaci antiipertensivi e ipolipemizzanti.

DISCUSSIONE

Il presente studio mette in evidenza alcuni importanti aspetti. 1) la sindrome metabolica ha una elevata prevalenza nella popolazione italiana; 2) la sindrome metabolica viene poco ricercata e definita nella pratica clinica territoriale e la presenza di diabete mellito, più che la presenza di ipertensione arteriosa, indirizza i medici di medicina alla ricerca dei componenti della sindrome metabolica; 3) la maggioranza dei pazienti presenta

Tabella XX. Trattamento farmacologico nei pazienti con sindrome metabolica prima e dopo la diagnosi.

trattamento	Prima	Dopo	p <
	n (%)	n (%)	
Nessuna terapia	565 (19.1)	456 (15.4)	0.001
Terapia antiipertensiva	1101 (37.1)	1051 (35.5)	0.01
Terapia ipolipemizzante	68 (2.3)	68 (2.3)	ns
Terapia antidiabetica	121 (4.1)	111 (3.7)	ns
Terapia antiipertensiva + ipolipemizzante	396 (13.4)	482 (16.3)	0.001
Terapia antiipertensiva + antidiabetica	386 (13.0)	412 (13.9)	ns
Terapia ipolipemizzante + antidiabetica	39 (1.3)	48 (1.6)	ns
Terapia antiipertensiva + ipolipemizzante + antidiabetica	287 (9.7)	335 (11.4)	0.001
totale	2963 (100)	2963 (100)	

Tabella XX. Trattamento farmacologico nei pazienti senza sindrome metabolica prima e dopo la diagnosi

trattamento	Prima	Dopo	p <
	n (%)	n (%)	
Nessuna terapia	3706 (61.8)	3580 (59.7)	0.001
Terapia antiipertensiva	1617 (26.9)	1653 (27.5)	ns
Terapia ipolipemizzante	155 (2.6)	170 (2.9)	ns
Terapia antidiabetica	42 (0.7)	50 (0.8)	ns
Terapia antiipertensiva + ipolipemizzante	378 (6.3)	440 (7.3)	0.001
Terapia antiipertensiva + antidiabetica	64 (1.1)	66 (1.1)	ns
Terapia ipolipemizzante + antidiabetica	15 (0.2)	16 (0.3)	ns
Terapia antiipertensiva + ipolipemizzante + antidiabetica	24 (0.4)	26 (0.4)	ns
totale	6001 (100)	6001 (100)	

valori assoluti dei determinanti della sindrome metabolica (e del rischio cardiovascolare globale) al di là dei limiti di riferimento oggi raccomandati; 4) una elevata percentuale di pazienti con sindrome metabolica ha sofferto di progressi eventi cardiovascolari maggiori e presenta una diminuzione della funzione renale; 5) la terapia antiipertensiva

è il trattamento farmacologico più prescritto; il trattamento con solo farmaci ipolipemizzanti è infrequente anche se la presenza di sindrome metabolica induce i medici di medicina generale a prescriverli insieme ad altri farmaci efficaci su altri componenti della sindrome metabolica (ipertensione arteriosa e diabete).

Il presente studio evidenzia una prevalenza in Italia della sindrome metabolica elevata come è stata documentata in altri paesi occidentali. Le linee guida per la gestione della sindrome metabolica redatte dalla “American Heart Association and US National Heart Lung and Blood Institute” focalizza l’importanza di agire sia sulle abitudini di vita, per contrastare la tendenza allo sviluppo di obesità addominale ed alla inattività fisica, sia sulla gestione clinica orientata al trattamento della dislipidemia, degli elevati valori pressori, degli elevati livelli di glicemia e dello stato protrombotico (42). In Italia inoltre, come in altri paesi occidentali, l’uso di supporti elettronici per l’attività di pratica clinica territoriale e, in particolare, per la gestione del rischio cardiovascolare è andato progressivamente aumentando negli ultimi anni (43). Di fatto, la presente indagine evidenzia che circa il 28% degli assistibili da noi valutati non presenta memorizzazione di dati relativi ai componenti della sindrome metabolica e che solo il 2% dei soggetti valutati ha una memoria di tutti e cinque i componenti. La scarsa attenzione alla memorizzazione dei fattori di rischio da noi osservata è sovrapponibile a quanto osservato nella pratica clinica territoriale in Germania (44). I motivi della scarsa attitudine alla memorizzazione dei dati non sono chiari: una possibile spiegazione è che i medici di medicina generale siano più orientati verso strategie di trattamento del singolo fattore di rischio piuttosto che adottare provvedimenti terapeutici o di variazione dello stile di vita dei pazienti che possano agire contemporaneamente su più componenti della sindrome metabolica. E’ interessante notare che nella presente esperienza la diagnosi di diabete più che di ipertensione sembra indirizzare i medici di medicina generale verso la ricerca dei componenti della sindrome metabolica. Nonostante vi siano dati a favore dell’ipotesi che l’ipertensione arteriosa rappresenti uno stato di insulino-resistenza e di predisposizione all’intolleranza glucidica (45, 46), tale concetto è superato in pratica clinica da una larga parte dei medici che considerano il diabete e/o l’iperglicemia piuttosto che l’ipertensione una componente della sindrome metabolica. Ciò non di meno, l’elevata prevalenza di valori di pressione arteriosa misurati e registrati nella memoria elettronica sottolinea che i medici partecipanti allo studio sanno che l’incidenza di ipertensione nei pazienti con diabete mellito è circa due volte di quella osservata in soggetti non diabetici della stessa età e che oltre il 75% di

eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici possono essere attribuiti all'ipertensione arteriosa (46, 47). E' degno di nota che pochi medici di medicina generale memorizzano il valore della circonferenza addominale. Non ci sono dubbi che un incremento del peso corporeo predispone alla comparsa di diabete mellito e si associa ad un significativo aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare (48 – 50). Negli ultimi anni l'obesità addominale, piuttosto che l'obesità in assoluto, è stata identificata come un significativo predittore non solo di sindrome metabolica e diabete ma di coronaropatia anche in assenza dei fattori di rischio tradizionali (51, 52). Questo è il motivo per cui la "International Diabetes Federation" ha affermato che per fare diagnosi di sindrome metabolica è indispensabile la presenza di obesità addominale (18). Nonostante ciò, nel presente studio la circonferenza addominale è poco registrata dai medici di medicina generale, situazione peraltro sovrapponibile a quanto osservato in altri paesi europei (53-55) anche se dovrebbe essere considerata un indicatore determinante per cercare di convincere i pazienti a variare il loro stile di vita. Questo dato è da considerare preoccupante alla luce del fatto che i pazienti con sindrome metabolica hanno avuto una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e un precoce deterioramento della funzione renale, come documentato dagli elevati livelli di creatinemia, fattore quest'ultimo che contribuisce in modo significativo ad aumentare il livello di rischio cardiovascolare dei pazienti con sindrome metabolica (46, 56, 57). Alla luce di questi dati e della difficoltà di ottenere significative variazioni dello stile di vita, appare particolarmente preoccupante il fatto che la maggioranza dei pazienti sia diabetici sia ipertesi presentino livelli di LDL colesterolo, trigliceridi e pressione arteriosa al di sopra dei valori raccomandato dalle linee guida. Nel presente studio, abbiamo cercato anche di valutare come la diagnosi di sindrome metabolica potesse influenzare le abitudini prescrittive dei medici di medicina generale. I risultati evidenziano un significativo incremento delle prescrizioni farmacologiche nei sei mesi successivi alla diagnosi di sindrome metabolica rispetto alle prescrizioni effettuate nei sei mesi precedenti. Tale comportamento non è stato osservato nei pazienti senza sindrome metabolica. E' interessante evidenziare che è incrementata principalmente la tendenza alla prescrizione contemporanea di più presidi terapeutici (antidiabetici e/o antiipertensivi e/o ipolipemizzanti) piuttosto che la prescrizione di una singola classe di farmaco. Una possibile spiegazione è che i medici di medicina generale abbiano cercato di applicare quelle linee guida che raccomandano il raggiungimento di obiettivi multipli (58, 59).

Il presente lavoro ha naturalmente alcuni limiti: primo, è possibile che alcune componenti della sindrome metabolica siano state valutate dai medici di medicina generale ma non registrate nella cartella elettronica; secondo, è possibile che alcuni pazienti sia diabetici sia ipertesi siano seguiti da centri specialistici per cui alcune informazioni potrebbero non essere state messe a disposizione dei medici di medicina generale; terzo, è possibile che alcuni accertamenti siano stati richiesti dal medico di medicina generale ma che il paziente non li abbia eseguiti o portati in visione al medico. Anche se tutto ciò può essere vero per alcuni pazienti, la mancanza di memorizzazione della circonferenza addominale, che non permette quindi la diagnosi, evidenzia la scarsa sensibilità verso la problematica della sindrome metabolica nella pratica clinica territoriale. L'ipotesi che il rischio cardiovascolare indotto dalla sindrome metabolica sia maggiore di quello attribuibile ad ogni singolo componente è ancora dibattuta (19) ma non c'è dubbio che i singoli componenti andrebbero valutati e portati a livelli di "normalità" con la terapia. Purtroppo le linee guida consigliano il trattamento farmacologico delle componenti della sindrome metabolica solo quando i valori sono oltre la soglia per la quale è stato stabilito il beneficio del trattamento. Inoltre, in Italia, il trattamento farmacologico con statine in prevenzione primaria, in accordo alle regole per il rimborso dei farmaci (nota 13) stabilito dal Sistema Sanitario Nazionale, è possibile solo nei soggetti con dislipidemia familiare e/o con un rischio cardiovascolare elevato (> 20% a 10 anni) e/o con diabete mellito conclamato. Inoltre solo recentemente le linee guida della Società Europea dell'Iperensione e della Società Europea di Cardiologia hanno proposto la terapia farmacologica antiipertensiva nei pazienti con sindrome metabolica e pressione arteriosa normale-alta (9).

CONCLUSIONI

Il presente lavoro evidenzia che i medici di medicina generale, in Italia, registrano in modo insufficiente i fattori che contribuiscono a definire la sindrome metabolica, un quadro clinico che sta raggiungendo dimensioni epidemiche. La presenza di diabete piuttosto che di ipertensione arteriosa stimola il medico a cercare le componenti della sindrome metabolica e induce alla prescrizione di più classi di farmaci. Ciononostante, solo una piccola percentuale di pazienti con sindrome metabolica presentano valori dei parametri clinici e laboratoristici nell'ambito della normalità. Tutto questo appare preoccupante da molti punti di vista in una realtà dove è molto difficile agire in modo efficace sul miglioramento dello stile di vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Berto P, Degli Esposti E, Ruffo P, et al. (2002). The Pandora project: cost of hypertension from a general practitioner database. *Blood Press* 11: 151-156.
2. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, et al (2002). Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens* 16: 439-444.
3. Cocchi R, Degli Esposti E, Ruffo P, et al. (2002). Cardiovascular risk in hypertensive patients: results of the Pandora project. *J Nephrol* 15: 29-35.
4. Sturani A, Degli Esposti E, Serra M, et al. (2002). Assessment of antihypertensive drug use in primary care in Ravenna, Italy, based on data collected in the PANDORA project. *Clin Ther* 24: 249-259.
5. Hanson L, Zanchetti A, Carruthers SC, et al. (1998). Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet*, 315: 1755-1762.
6. UK Prospective Diabetes Study Group (1998). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713.

7. Chobanian AV, Bakris GL, Black Hr, et al. (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-2572.
8. Guidelines Committee (2003). 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21: 1001-1053.
9. Guidelines Committee (2007). 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 25: 1105-1187.
10. Cranford LS (2003). Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 92: 35i-42i.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112: 2735-2752.
12. Vitale C, Marazzi G, Volterrani M, et al. (2006). Metabolic syndrome. *Minerva Med* 97: 219-229.
13. Poletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A (2006). Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2: 193-194.
14. Opie LH (2007). Metabolic syndrome. *Circulation* 115: 32-35.
15. Grundy SM (2004). Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2595-2600.
16. World Health Organization (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO Consultation. Geneva WHO.
17. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al. (2004). Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference Scientific Issues Related to Management. *Circulation* 109: 551-556.
18. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J (2006). Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine* 23: 469-480.
19. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M (2005). 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* 28: 2289-2304.

20. Ferrannini E (2007). Metabolic syndrome: a solution in search of a problem. *JCEM* 92: 396-398.
21. Grundy SM (2007). Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. 92: 399-404.
22. Laakso M Kovanen PT (2006). Metabolic syndrome: to be or not to be? *Ann Med* 38: 32-33.
23. Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ (2006). How to best define the metabolic syndrome. *Ann Med* 38: 34-41.
24. Rade DJ (2007). Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 120: S12-S18.
25. Fulop T, Tessier D, Carpentier A (2006). The metabolic syndrome. *Pathol Biol* 54: 375-386.
26. Gastaldelli A, Sironi AM, Ciociaro D, et al. (2005). Visceral fat and beta cell function in non-diabetic humans. *Diabetologia* 48: 2090-2096.
27. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA (2003). Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 144: 2195-2200.
28. Kralisch S, Klein J, Lossner U, et al. (2005). Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 185: R1-8.
29. Hotamisligil GS (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444: 860-867.
30. Jimenez MV, Estepa RM, Camacho, RM et al. (2007). Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol* 156: 497-502.
31. Chrousos GP, Gold PW (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 267: 1244-1252.
32. Sandeep TC, Walker BR (2001). Pathophysiology of modulation of local glucocorticoid levels by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases. *Trends Endocrinol Metab* 12: 446-453.
33. Rask E, Olsson T, Soderberg S, et al. (2001). Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1418-1421.
34. Goldstein DJ (1992). Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16: 397-415.

35. Widal J (2002). Updated review on the benefits of weight loss. *Int J Obes* 26: S25-S28.
36. Wagh A, Stone NJ (2004). Treatment of metabolic syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2: 213-228
37. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf M (2004). Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology* 55: 589-612.
38. 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 (2002). *Circulation* 106: 3143-3421.
39. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. (2005). The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 142: 611-618.
40. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, et al. (2001). Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 134: 61-65.
41. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. (2004) Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: 1817-22.
42. Wong ND (2007): Metabolic syndrome: cardiovascular risk assessment and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 7:259-272.
43. Wilson A, Duszynski A, Turnbull D, Beilby J (2007): Investigating patients' and general practitioners' views of computerised decision support software for the assessment and management of cardiovascular risk. *Inform Prim Care* 15:33-44.
44. Hauner H, Hanisch J, Bramlage P, et al (2008): Prevalence of Undiagnosed Type-2-Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glucose in German Primary Care: Data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116: 18-25.
45. Reaven GM (2003): Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2399-240.
46. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, Sowers JR (2004): The Relationship between Hyperinsulinemia, Hypertension and Progressive Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 15:2816-2827.
47. Sowers JR (2003): Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 16:41S-45S.
48. James PT, Rigby N, Leach R (2004): The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 11:3-8.

49. Wild SH, Byrne CD (2006): Risk factors for diabetes and coronary heart disease. *BMJ* 333:1009-1011.
50. Haffner SM (2006): Relationship of Metabolic Risk Factors and Development of Cardiovascular Disease and Diabetes. *Obesity* 14:121S-127.
51. Despres J-P (2006): Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of Medicine* 38:52-63.
52. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. (2000) : A Marker of the Atherogenic Metabolic Triad (Hyperinsulinemia; Hyperapoprotein B; Small, Dense LDL) in Men? *Circulation* 102:179-184.
53. Scheuermann W, Razum O, Scheidt R, et al. (2000): Effectiveness of a decentralized, community-related approach to reduce cardiovascular disease risk factor levels in Germany. *Eur Heart J* 21:1591-1597
54. Thomsen TF, Jorgensen T, Ibsen H, Borch-Johnsen K (2001): Assessment of coronary risk in general practice in relation to the use of guidelines: a survey in Denmark. *Prev Med* 33:300-304.
55. Woollard J, Burke V, Beilin LJ, et al. (2003): Effects of a general practice-based intervention on diet, body mass index and blood lipids in patients at cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk* 10:31-40.
56. Ching-Ha Kwan B, Beddhu S (2006): Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol* 58:1-12.
57. Klausen KP, Parving HH, Scharling H, Jensen JS (2007): The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality. *J Intern Med* 262:470-478.
58. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al (2003): Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 348:383-393.
59. Gaede P, Pedersen O (2004): Intensive Integrated Therapy of Type 2 Diabetes: Implications for Long-Term Prognosis. *Diabetes* 53:S39-47.