

## Malattia cardiovascolare e sindrome metabolica: oggi e domani

Marianna Maranghi, Paola Coletta, Cosimo Durante, Daniela Pergolini, Sebastiano Filetti

**Riassunto.** La malattia cardiovascolare è la principale causa di morte nella popolazione adulta dei Paesi industrializzati. Definiti i singoli fattori di rischio cardiovascolari, si è evidenziata la natura multifattoriale della malattia aterosclerotica e il conseguente concetto di rischio cardiovascolare globale. La sindrome metabolica, ossia la confluenza non casuale di fattori di rischio cardiovascolare di origine metabolica, è fortemente associata alla malattia cardiovascolare e allo sviluppo del diabete mellito tipo 2. La diagnosi clinica di sindrome metabolica consente di identificare individui ad elevato rischio di malattia cardiovascolare e diabete mellito di tipo 2 e di stabilire una strategia terapeutica di prevenzione. I cambiamenti dello stile di vita hanno un ruolo fondamentale nel colpire i fattori patogenetici responsabili. Tuttavia, la terapia farmacologica riveste un ruolo importante. L'introduzione di farmaci che, combinando due o più principi in una singola compressa, trattino simultaneamente i componenti della sindrome metabolica, rappresenta una nuova e promettente attrattiva.

**Parole chiave.** Diabete mellito di tipo 2, farmaci multifunzionali, insulino-resistenza, malattia cardiovascolare, rischio cardiovascolare globale, sindrome metabolica, stile di vita, tessuto adiposo.

**Summary.** *Cardiovascular disease and metabolic syndrome.*

Cardiovascular disease is the leading cause of death in the industrialized world. Being multiple risk factors for atherosclerosis it emerged the concept of global cardiovascular risk assessment. Furthermore, risk factors clustered together. The metabolic syndrome, as the confluence of risk factors of metabolic origin, is associated with cardiovascular disease and type 2 diabetes. A clinical diagnosis of metabolic syndrome allows to identify individuals at high risk of developing cardiovascular disease and type 2 diabetes and it affects therapeutic strategies for primary prevention. Although changes in lifestyle are fundamental to treat all the risk factors, pharmacologic interventions targeting the single component of the syndrome also play an important role. Increasingly, an alternative strategy is available and attractive: the introduction of therapies targeting multiple risk factors simultaneously through a combination of 2 or more drugs into a single capsule.

**Key words.** Adipose tissue, cardiovascular disease, cardiovascular risk, insulin-resistance, lifestyle, metabolic syndrome, multifunctional drugs, type 2 diabetes.

### Introduzione

La malattia cardiovascolare (MCV) rappresenta, ancora oggi, la principale causa di morte nella popolazione adulta dei Paesi industrializzati. In Italia, essa è responsabile del 44% dei decessi totali, di cui il 30% per infarto miocardico acuto (IMA) ed il 31% per *ictus cerebri* (tabella 1)<sup>1</sup>. L'ictus e le sue sequele sono la prima causa di invalidità, con conseguenti enormi costi sociali e sanitari. È evidente come la prevenzione e la cura della MCV siano punti centrali ed ineludibili dell'intervento sanitario.

Tabella 1. - *Dati ISTAT ed Osservatorio Epidemiologico dell'Istituto Superiore di Sanità.*

|       | Nuovi casi/anno | Casi fatali | Decessi/anno |
|-------|-----------------|-------------|--------------|
| IMA   | 200.000         | 36.000      | 50.000       |
| Ictus | 130.000         | —           | 60.000       |

## Aterosclerosi: dai singoli fattori di rischio alla sindrome metabolica

L'aterosclerosi, malattia che interessa diversi distretti del sistema vascolare, rappresenta il fattore patogenetico della malattia cardiovascolare.

Il Framingham Heart Study è il primo di numerosi studi epidemiologici che hanno permesso: 1) di identificare i fattori correlati all'aterosclerosi; 2) di dimostrare che la correzione dei fattori di rischio riduce mortalità e morbidità della malattia cardiovascolare (tabella 2)<sup>2</sup>.

Un intervento sanitario mirato ad un singolo fattore di rischio è parzialmente efficace. Infatti, dimostrata la natura multifattoriale dell'aterosclerosi, il rischio di MCV non può che essere considerato nella sua globalità. In quest'ottica, le carte di Framingham, quelle dell'European Society of Cardiology, e le carte Italiane dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) consentono di stimare il rischio assoluto di evento coronarico in un determinato intervallo di tempo (10 anni) a partire dai principali fattori patogenetici.

In effetti, singoli fattori di rischio tendono a manifestarsi contemporaneamente in maniera non casuale. **Obesità addominale, dislipidemia aterogena, ipertensione, insulino-resistenza (con o senza alterata glicemia), stato protrombotico e proinfiammatorio costituiscono il "core" di questa aggregazione.** Essa è prevalente nella popolazione adulta ed è fortemente associata con la MCV e il diabete mellito tipo 2 (DMT2)<sup>3-6</sup>. L'espressione sindrome metabolica (SM), oggi comunemente utilizzata, non è altro che il termine proposto per identificare questo core metabolico di fattori di rischio. Varie società scientifiche hanno utilizzato nomi e criteri classificativi differenti (tabella 3, alla pagina di fronte).

Di conseguenza, la definizione di sindrome metabolica consente di indirizzare la popolazione sana, ma con aumentato rischio di malattia cardiovascolare e diabete mellito di tipo 2, verso un programma di prevenzione cardiovascolare<sup>7</sup>.

## Fattori patogenetici

Nella definizione di sindrome metabolica vengono identificate 3 potenziali categorie etiologiche: 1) obesità addominale e alterazioni del tessuto adiposo, 2) insulino-resistenza (IR), 3) fattori genetici ed acquisiti.

Tabella 2. - Fattori di rischio per malattia cardiovascolare: classificazione ed evidenze.

| Fattori di rischio                                                                  | Evidenze epidemiologiche di associazione con MCV | Evidenze da trial clinici di associazione con MCV | Risposta alla terapia non farmacologica | Risposta alla terapia farmacologica |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|
| • Categoria I (fattori di rischio la cui modifica riduce sicuramente il rischio CV) |                                                  |                                                   |                                         |                                     |
| Fumo                                                                                | +++                                              | ++                                                | +++                                     | ++                                  |
| LDL                                                                                 | +++                                              | +++                                               | +++                                     | +++                                 |
| Dieta aterogena                                                                     | +++                                              | ++                                                | ++                                      | —                                   |
| Iperensione arteriosa                                                               | +++                                              | +++                                               | +                                       | +++                                 |
| • Categoria II (fattori di rischio la cui modifica sembra ridurre il rischio CV)    |                                                  |                                                   |                                         |                                     |
| Diabete mellito                                                                     | +++                                              | +                                                 | ++                                      | +++                                 |
| Inattività fisica                                                                   | +++                                              | ++                                                | ++                                      | —                                   |
| HDL                                                                                 | +++                                              | +                                                 | ++                                      | +                                   |
| Trigliceridi e sdLDL                                                                | ++                                               | ++                                                | ++                                      | +++                                 |
| Obesità                                                                             | +++                                              | —                                                 | ++                                      | +                                   |
| • Categoria III (fattori di rischio la cui modifica potrebbe ridurre il rischio CV) |                                                  |                                                   |                                         |                                     |
| Lipoproteina(a)                                                                     | +                                                | —                                                 | —                                       | +                                   |
| Omocisteina                                                                         | ++                                               | —                                                 | ++                                      | ++                                  |
| • Categoria IV (fattori di rischio non modificabili)                                |                                                  |                                                   |                                         |                                     |
| Età                                                                                 | +++                                              | —                                                 | —                                       | —                                   |
| Sesso maschile                                                                      | +++                                              | —                                                 | —                                       | —                                   |
| Familiarità                                                                         | +++                                              | —                                                 | —                                       | —                                   |

+++ = forte; ++ = moderato; + = debole; - = inesistente.

Tabella 3. Criteri diagnostici di sindrome metabolica (ATP III e IDF) (\*):  $\geq 3$  fattori di rischio sono necessari per porre diagnosi di sindrome metabolica.

| Fattori di rischio             | Livelli diagnostici<br>Criteri ATP III            | Criteri IDF                                      |
|--------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Obesità addominale cm          | Circonferenza vita (CV)<br>>102 uomo<br>>88 donna | Circonferenza vita (CV)<br>>94 uomo<br>>80 donna |
| Trigliceridi (Tg)* mg/dl       | $\geq 150$                                        | $\geq 150$                                       |
| HDL-C* mg/dl                   | <40 uomo<br><50 donna                             | <40 uomo<br><50 donna                            |
| Pressione arteriosa (BP)* mmHg | $\geq 130 \geq 85$                                | $\geq 130 \geq 85$                               |
| Glicemia* mg/dl                | $\geq 110^*$                                      | $\geq 100$                                       |

(\*) Adult Treatment Panel III e International Diabetic Federation American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association (AHA/NHLBI/ADA) hanno ridotto i valori della glicemia a  $\geq 100$  mg/dl e hanno inserito, come alternativa, l'IGT (glicemia  $>140$  <200 mg/dl 2 ore dopo carico orale con 75 grammi di glucosio). Le terapie: antiipertensiva, per la dislipidemia o ipoglicemizante sono considerate equivalenti ad 1 criterio diagnostico

## OBESITÀ

L'adiposità, in particolare addominale (espressa come circonferenza vita), piuttosto che l'obesità (espressa come valori di Indice di massa corporea), è associata con tutti i fattori di rischio cardiovascolare. Il tessuto adiposo è metabolicamente attivo e fonte di numerose molecole potenzialmente patogene: eccesso di acidi grassi liberi, citochine (tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleuchine), resistina, adiponectina, leptina e PAI-1<sup>8</sup>. L'alterazione quantitativa e qualitativa del tessuto adiposo, definita anche **adiposopatia**, può determinare insulino-resistenza e stato protrombotico-infiammatorio. Le recenti linee guida del NECP-ATP III (National Education Cholesterol Program - Adult Treatment Panel III) e, in particolare, dell'IDF (International Diabetic Federation) suggeriscono e sottolineano che l'obesità addominale è il fattore principale nel determinare l'aggregazione dei multipli fattori di rischio<sup>7,9</sup>.

## INSULINO-RESISTENZA

L'insulino-resistenza, caratterizzata da ridotta risposta cellulare all'azione dell'insulina, è riconosciuta come il principale meccanismo patogenetico alla base della sindrome metabolica<sup>10</sup>.

In familiari di pazienti affetti da DMT2, ad elevato rischio di malattia, l'IR si manifesta precocemente e precede di diversi anni l'esordio del diabete<sup>11</sup>. Uno o più difetti molecolari (geneticamente determinati), pertanto, rappresentano la prima causa patogenetica cui segue la comparsa di una sequela di alterazioni metaboliche secondarie tipiche della SM. L'alterazione del segnale insulinico modifica non solo l'omeostasi glucidica, ma anche l'adiposità e il metabolismo lipidico. Anormalità lipidiche sono, viceversa, in grado di alterare l'azione insulinica a livello degli organi bersaglio (lipotossicità); l'abnorme accumulo di trigliceridi e acil CoA a livello epatico e muscolare determinano insuli-

no-resistenza<sup>11</sup>. Dal punto di vista clinico, l'IR risulta associata ad alterata glicemia, dislipidemia aterogena, stato proinfiammatorio ed in maniera meno significativa ad ipertensione e stato protrombotico.

## MODULATORI DELL'ESPRESSIONE FENOTIPICA DELLA SINDROME METABOLICA

Inattività fisica, dieta aterogena, farmaci, polimorfismi genici sono i fattori acquisiti e genetici che modificano e guidano l'espressione clinica della sindrome metabolica.

**L'inattività fisica** promuove lo sviluppo di obesità e modula l'insulino-sensibilità muscolare<sup>12</sup>.

La composizione della dieta (**dieta aterogena**) regola il metabolismo lipoproteico e la pressione arteriosa.

Alcuni **farmaci** (corticosteroidi, antidepressivi, antipsicotici, anti-

staminici) determinano la comparsa o il peggioramento della sindrome. Gli inibitori della proteasi, utilizzati nel trattamento dell'HIV, molto spesso inducono una SM secondaria a lipodistrofia ed IR<sup>12</sup>.

**L'età**, nella sua progressione, si accompagna comunemente a perdita di massa muscolare, incremento del grasso corporeo (particolarmente a livello addominale) e conseguente aumento dell'insulino-resistenza<sup>12</sup>.

L'individuazione di una **predisposizione genetica** alla SM deriva dall'osservazione che alcuni gruppi etnici sono particolarmente suscettibili allo sviluppo della SM, della MCV e del DMT2<sup>13</sup>. Il polimorfismo del gene di PC1 negli Indiani asiatici, per esempio, si accompagna ad un alterato rilascio di citochine e acidi grassi liberi da parte del tessuto adiposo, ad IR ed a comparsa di SM<sup>13</sup>.

Infine, la semplice storia familiare di MCV precoce o DMT2 può suggerire la successiva evoluzione della SM verso aterosclerosi o DMT2. Individui con obesità e/o IR, infatti, sviluppano MCV precoce e DMT2 quando esse sono presenti nella famiglia.

Questi esempi suggeriscono l'esistenza di un "contributo genetico" alla manifestazione clinica della SM.

### Terapia della sindrome metabolica

L'obiettivo del trattamento della SM è la prevenzione: 1) della malattia cardiovascolare; 2) dello sviluppo di diabete mellito tipo 2.



Anche in pazienti con DMT2, il trattamento intensivo della SM diminuisce l'elevato rischio di MCV. I componenti della SM possono essere migliorati attraverso una strategia globale che colpisca i fattori patogenetici. **La modifica dello stile di vita** (perdita di peso e attività fisica) migliora globalmente tutti i componenti e rappresenta il primo e più razionale approccio terapeutico preventivo<sup>14</sup>.

Tuttavia, nella scelta di una strategia terapeutica, non si può prescindere:

1) dalla elevata prevalenza della SM nella popolazione adulta; pertanto, poiché il trattamento generalizzato di gran parte della popolazione è di difficile attuazione, oltre al **"come trattare"** è necessario definire **"chi trattare"**.

2) Dalla definizione individuale del rischio cardiovascolare (RCV); in effetti, quando il rischio assoluto di MCV è elevato o moderatamente elevato, accanto alle modifiche dello stile di vita (TLC), le attuali linee guida AHA/NHLBI raccomandano di trattare farmacologicamente alcuni componenti della SM (dislipidemia, ipertensione)<sup>12</sup>.

In Italia, ed in parte anche negli USA, il limite a questo approccio decisionale è dovuto al fatto che **le carte italiane (ISS) non costituiscono uno strumento clinico ottimale** per 3 motivi: 1) si basano su una popolazione di sesso prevalentemente maschile, esaminata 10 anni fa quando i fattori di rischio metabolici della SM erano meno prevalenti (obesità, diabete, prediabete); 2) fattori di rischio affermati ed emergenti quali basso HDL, obesità addominale, ipertrigliceridemia, stato protrombotico e proinfiammatorio non vengono valutati; 3) assenza di dati epidemiologici relativi a soggetti di età superiore a 69 anni<sup>15</sup>.

### Strategia di intervento sui fattori patogenetici

#### OBESITÀ

La sindrome metabolica non è sinonimo di obesità: essa si associa, preferibilmente, ad accumulo di tessuto adiposo a livello addominale. La riduzione dei valori di circonferenza vita, attraverso un **modico decremento del peso corporeo (5-10% in 6 mesi)** è in grado di modificare tutti i fattori di rischio<sup>16</sup>.

Pertanto, la terapia dell'obesità, sia non-farmacologica sia farmacologica, deve avere come **obiettivo primario la riduzione del grasso addominale piuttosto che il decremento ponderale**. Queste osservazioni hanno portato allo sviluppo di "molecole anti-obesità" che hanno come bersaglio principale il tessuto adiposo. Il **rimonabant**, un antagonista selettivo del recettore 1 per i cannabinoidi, agisce oltre che a livello del sistema nervoso centrale (SNC), a livello epatico e del tessuto adiposo ove modula la sintesi di acidi grassi, e la produzione di adipochine rispettivamente<sup>17</sup>.

Lo studio RIO-Europe ha dimostrato che 1 anno di trattamento con **rimonabant** (20 mg) determina una significativa riduzione della circonferenza vita e un miglioramento dei valori di HDL-colesterolo, dei trigliceridi, dell'IR e della prevalenza della sindrome metabolica<sup>18</sup>.

Anche i tiazolidinedioni, agonisti dei recettori nucleari PPAR-gamma, concentrati nel tessuto adiposo, riducono l'IR muscolare ed epatica e mitigano lo stato protrombotico e proinfiammatorio, suggerendo di poter colpire il "cuore" della SM<sup>19</sup>.

La terapia farmacologica dell'obesità (sibutramina, orlistat), con molecole attive a livello del SNC e intestinale, associata a dieta ed attività fisica, può essere prescritta a soggetti che presentano BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o BMI  $\geq 27$  e  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> con concomitante ipertensione e/o dislipidemia e/o DMT2<sup>20,21</sup>. In soggetti con BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> o BMI  $\geq 35$  e  $< 40$  kg/m<sup>2</sup> con altre patologie concomitanti, la chirurgia bariatrica è una possibile opzione terapeutica (tabella 4 alla pagina seguente).

#### TRATTAMENTO DELL'INSULINO-RESISTENZA

##### Inattività fisica

**Una regolare attività fisica**, anche moderata, migliora tutti i componenti della SM<sup>22</sup>. Essa determina l'induzione dell'espressione di specifici geni a livello muscolare che modificano gli aspetti funzionali e metabolici del muscolo migliorandone la sensibilità insulinica<sup>23</sup>. Inoltre, è clinicamente dimostrato che la sola attività fisica moderata (2 ore di cammino alla settimana) è in grado di ridurre, in pazienti con DMT2, la mortalità cardiovascolare<sup>24,25</sup>.



Tabella 4. - *Terapia iniziale obesità – sovrappeso.*

| Terapia                  | BMI $\geq 30$<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | BMI $\geq 27 < 30$<br>(kg/m <sup>2</sup> ) +<br>patologie <sup>1</sup> | BMI $\geq 40$<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |
|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| TLC                      | sempre                                | sempre                                                                 | sempre                                |
| Sibutramina <sup>2</sup> | sì                                    | sì                                                                     | sì                                    |
| Orlistat <sup>3</sup>    | sì                                    | sì                                                                     | sì                                    |
| Chirurgia                | –                                     | –                                                                      | sì                                    |

<sup>1</sup>: ipertensione, dislipidemia, cardiopatia ischemica, DMT2, apnee ostruttive notturne; <sup>2</sup>: in alcuni studi clinici la sibutramina determina rialzo dei valori pressori (deve essere usata con cautela in pazienti con ipertensione); <sup>3</sup>: nello XENDOS (Xenical Prevention of Diabetes in Obese Subjects), studio randomizzato condotto su 3000 soggetti con BMI = 30 kg/m<sup>2</sup> senza DMT2, esso ha mostrato di ridurre la progressione verso il DMT2 del 40% in 4 anni rispetto al placebo.

Le Linee-guida raccomandano di svolgere un'attività fisica aerobica moderata ma regolare di almeno 30 minuti al giorno<sup>26</sup>.

#### Dieta aterogenica

Le linee guida del NCEP-ATP III raccomandano un basso apporto di grassi trans e saturi e colesterolo, un ridotto consumo di zuccheri semplici ed un aumentato consumo di frutta, verdura e fibre<sup>7</sup>. Un'alimentazione ad elevato contenuto di carboidrati peggiora la dislipidemia. Questo rischio può essere ridotto sostituendo ad essi un equivalente calorico di grassi insaturi.

- Le modifiche dello stile di vita modificano e migliorano tutti i componenti della sindrome metabolica.
- È necessario trattare ogni singolo componente a target.



## Strategia di intervento sui fattori di rischio metabolici

### DISLIPIDEMIA ATEROGENA

La dislipidemia aterogena in pazienti con SM è definita da elevati trigliceridi ( $\geq 150$  mg/dl), bassi livelli di colesterolo HDL ( $< 40$  mg/dl nell'uomo,  $< 50$  mg/dl nella donna), presenza di particelle di colesterolo LDL piccole e dense (sdLDL).

A seconda del quadro di presentazione della dislipidemia: 1) trigliceridi  $< 500$  mg/dl; 2) trigliceridi  $> 500$  mg/dl, le Linee-guida del NCEP-ATP III suggeriscono due differenti schemi terapeutici (tabella 5)<sup>7</sup>. Dovranno essere inizialmente precisati i due obiettivi della terapia ipolipemizzante (LDL colesterolo il primo, e NON-HDL colesterolo il secondo) e, contemporaneamente, dovranno essere definiti i valori di colesterolemia, bersaglio del trattamento sulla base della valutazione del rischio cardiovascolare.

### IPERGLICEMIA E INSULINO-RESISTENZA

Dieta, attività fisica e riduzione del peso corporeo migliorano la sensibilità insulinica, rallentando la progressione da prediabete a diabete nel 60% dei casi<sup>14</sup>.

Allo stesso modo, i farmaci insulino-sensibilizzanti (**metformina e tiazolidinedioni**) riducono il rischio di conversione del prediabete in diabete.

Tabella 5. - *Terapia della dislipidemia.*

| Dislipidemia       | 1° obiettivo                                                                                      | 2° obiettivo                                                                                         | Farmaci 1° obiettivo<br>(in ordine di efficacia/ scelta)                      | Farmaci 2° obiettivo<br>(in ordine di efficacia/scelta)                                            |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tg $< 500$ (mg/dl) | LDL (mg/dl):<br>RCV $> 20\%$ : $< 100$ #<br>RCV $> 10 < 20\%$ : $< 130$<br>RCV $< 10\%$ : $< 160$ | Non HDL(mg/dl):<br>RCV $> 20\%$ : $< 130$ #<br>RCV $> 10 < 20\%$ : $< 160$<br>RCV $< 10\%$ : $< 190$ | 1. statine*<br>2. resine/ seq. ac. biliari/ ezetimibe<br>3. fibrati*/niacina* | 1. statine*<br>2. resine/ seq. ac. biliari/ ezetimibe<br>3. fibrati*/ niacina*/ ac. grassi omega 3 |
| Tg $> 500$ (mg/dl) | Tg $< 500$ (mg/dl)                                                                                | come per Tg $< 500$ (mg/dl)                                                                          | 1. fibrati<br>2. ac. grassi omega 3                                           | come per Tg $< 500$ (mg/dl)                                                                        |

\*Analisi post-hoc.

# Nelle categorie ad elevatissimo RCV (pregressa CHD o sindrome coronarica acuta + multipli fattori di rischio: DMT2, fumo di sigaretta, presenza di SM) possono raggiungere i target opzionali di 70 mg/dl per LDL e 100 mg/dl per Non-HDL.

Tuttavia, l'AHA/NHLBI e l'ADA non raccomandano il loro utilizzo nei pazienti con alterata glicemia a digiuno (IFG) o alterata tolleranza ai carboidrati (IGT) perché il rapporto costi-benefici e la sicurezza a lungo termine di questo tipo di approccio non sono stati ancora stabiliti<sup>24</sup>.

D'altra parte, due grandi trial randomizzati hanno dimostrato che un'intensa modifica dello stile di vita è significativamente più efficace rispetto alla metformina nel prevenire il DMT2<sup>14</sup>.

Nel caso di soggetti con DMT2, è necessario ottenere un controllo glicemico ottimale (valori di HbA1C  $\leq 7,0\%$ ) con farmaci insulino-sensibilizzanti in un primo momento e successivamente con ipoglicemizzanti o terapia insulinica (Linee-guida ADA 2006).

#### TRATTAMENTO DELLA SINDROME METABOLICA

- Calcolare il rischio cardiovascolare globale e introdurre modifiche allo stile di vita.
- Individuare gli obiettivi terapeutici per i singoli componenti in relazione al rischio cardiovascolare globale.
- Se gli obiettivi non vengono raggiunti, intensificare le modifiche di stile di vita ed introdurre terapia farmacologica mirata.

Non esistono studi prospettici riguardanti la popolazione con sindrome metabolica. Tuttavia, ACE inibitori, sartanici e calcio bloccanti rappresentano la scelta terapeutica più attraente per la riduzione del rischio cardiovascolare, non interferendo con il metabolismo glucidico (insulino-resistenza) e con il peso corporeo, a differenza dei beta-bloccanti e dei diuretici. Inoltre, alcuni di essi (telmisartan), attraverso una associata proprietà di agonismo sul PPAR- $\gamma$ , sembrano migliorare il metabolismo glico-lipidico.

#### IPERTENSIONE ARTERIOSA

Secondo la classificazione dell'ATP III, i valori anormali di pressione arteriosa sono  $\geq 130$  per la sistolica e  $\geq 85$  per la diastolica. Le modifiche dello stile di vita, la perdita di peso e la restrizione dell'apporto alimentare di sodio controllano parzialmente tali valori.



Le Linee-guida NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute), nei casi in cui la pressione arteriosa si mantenga superiore a 140/90 mmHg o a 130/80 mmHg nei pazienti con DMT2 o nefropatie, raccomandano una terapia farmacologica mirata<sup>27</sup>.

#### STATO PROTROMBOTICO-PROINFIAMMATORIO

Elevati livelli di citochine proinfiammatorie, proteina C-reattiva (PCR) e fattori della coagulazione sono tipici in pazienti con sindrome metabolica e rappresentano **i fattori di rischio emergenti**. Sebbene non siano correntemente misurati nella pratica clinica, essi indicano la presenza di uno stato protrombotico e proinfiammatorio. In considerazione di ciò, per valori di PCR  $>3$  ng/L (nel caso in cui tale misurazione venga effettuata) o se il rischio cardiovascolare è compreso tra il 10-20%, è necessario un intervento. Le Linee-guida indicano di intensificare le modifiche dello stile di vita e utilizzare terapia antiaggregante o ridurre in maniera più aggressiva i livelli di LDL colesterolo<sup>28</sup>.

#### In sintesi: i punti chiave

##### Malattia cardiovascolare e sindrome metabolica



##### OGGI

- Ottimizzare lo stile di vita
- Ottenere gli obiettivi terapeutici in base al rischio cardiovascolare
- Utilizzare la terapia farmacologica di associazione

##### DOMANI

- Migliorare gli strumenti di calcolo del rischio cardiovascolare
- Associazione di differenti principi attivi in singole compresse
- Farmaci totipotenti
- Terapia farmacologica mirata alla correzione dei determinanti genici responsabili della variabilità fenotipica della sindrome metabolica



## Conclusioni e prospettive

La sindrome metabolica (SM) è un disordine insidioso e progressivo che si presenta in individui geneticamente suscettibili in risposta all'adiposità addominale e all'inattività fisica. Essa può culminare nello sviluppo della malattia aterosclerotica e/o del diabete mellito tipo 2 (DMT2).

► Il primo obiettivo della terapia è ritardare il deterioramento metabolico attraverso l'introduzione precoce e il mantenimento di un **adeguato stile di vita**. Questo approccio ha il vantaggio di migliorare tutti i componenti della SM. Nel tempo, tuttavia, può essere necessaria la terapia farmacologica. Di conseguenza, questa scelta determina una ineluttabile politerapia, con aumentato rischio di effetti collaterali, diminuita compliance da parte dei pazienti, aumento dei costi.

► Per tale motivo, negli ultimi anni, l'industria farmaceutica ha cercato alcune alternative.

Esistono 3 prospettive di sviluppo. La prima, la più semplice e di immediata efficacia, consiste nel **combinare 2 o più principi attivi**, in grado di trattare simultaneamente più fattori di rischio, in una singola compressa: allo stato attuale sono disponibili associazioni farmacologiche tra statine, antiipertensivi, ipoglicemizzanti e antiaggreganti.

La seconda possibilità è quella di sviluppare **farmaci multifunzionali o "totipotenti"** che attacchino contemporaneamente più fattori. Questo approccio dovrebbe migliorare l'aderenza alla terapia attraverso una semplificazione dei regimi terapeutici, non assicurando necessariamente minor effetti collaterali. Come sottolineato in precedenza, esiste un coordinato e complesso sistema che regola il metabolismo glico-lipidico, l'infiammazione e lo stato protrombotico. I 3 membri della famiglia dei recettori nucleari ormono-sensibili, denominati PPAR  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , rivestono un ruolo chiave nella regolazione e coordinazione di questo asse metabolico. Attraverso la loro distinta distribuzione tissutale e specifica attivazione di geni bersaglio, essi regolano diversi aspetti del metabolismo degli acidi grassi, del bilancio energetico, dell'insulino-sensibilità e dell'omeostasi glucidica (figura 1). La sintesi di molecole che interagiscano con 2 e/o 3 PPARs contemporaneamente, in corso di valutazione sperimentale, potrebbe portare allo sviluppo di un farmaco "totipotenente" in grado di colpire al "cuore" la sindrome metabolica.

Infine, la terza opzione consiste nello sviluppare molecole che in modo mirato e selettivo interferiscano sulle **alterazioni genetiche** proprie di alcune sottopopolazioni con SM.

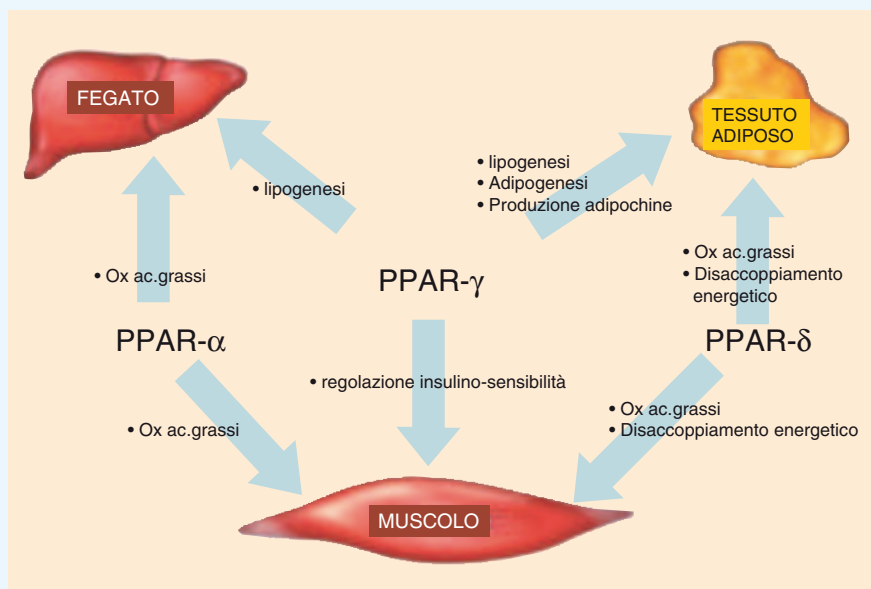


Figura 1.

## Ringraziamenti

Si ringrazia la Fondazione Umberto Di Mario ONLUS.

Si ringrazia Daniela De Sanctis per l'assistenza editoriale.

La dottoressa Marianna Maranghi ha vinto una borsa di Dottorato di Ricerca presso l'Università degli Studi di Roma La Sapienza, in Tecnologie Biomediche in Medicina Clinica. Il dottor Cosimo Durante ha vinto una borsa di Dottorato di Ricerca presso l'Università degli Studi di Roma La Sapienza, in Endocrinologia e Medicina Molecolare.

## Bibliografia

1. Dati ISTAT e Osservatorio Epidemiologico dell'Istituto Superiore di Sanità. Roma 2003.
2. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB: Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-9.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-59.
4. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
5. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
6. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-4.
7. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of NCEP. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
8. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation Research* 2005; 96: 939-49.
9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
10. Reaven GM. Banting Lecture 1998. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
11. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2461-74.
12. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA, AHA, NHLBI, ADA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e19-24.
13. Abate N, Carulli L, Cabo-Chan A Jr, Chandalia M, Snell PG, Grundy SM. Genetic polymorphism PC-1 K121Q and ethnic susceptibility to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5927-34.
14. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM* 2002; 346: 393-403.
15. Bonora E, Kielchl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck study. *Intern J Obesity* 2003; 27: 1283-9.
16. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 2 (suppl 6): 51S-209S.
17. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neurosci* 2005; 8: 585-9.
18. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker Rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
19. Grundy S. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nature Reviews* 2006; 5: 295-309.
20. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 994-1003.
21. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN. XENDOS study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61.
22. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, Mannikko N, Niskanen LK, Rauramaa R, Salonen JT. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1279-86.
23. Timmons JA, Larsson O, Jansson E, Fischer H, Gustafsson T, Greenhaff PL, et al. Human muscle gene expression responses to endurance training provide a novel perspective on Duchenne muscular dystrophy. *FASEB J* 2005; 19: 750-60.
24. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Venkat Narayan KM. Relationship of walking to mortality among us adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1440-7.
25. American Diabetes Association Position Statement. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 109-18.
26. Thompson PD, Buchner D, Pina IL. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 3109-16.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
28. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction. *Circulation* 2002; 106: 388-391.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Prof. Sebastiano Filetti  
Università La Sapienza  
II Clinica Medica  
Viale del Policlinico, 155  
00161 Roma