



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI
PADOVA**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

**SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN:
SCIENZE MEDICHE CLINICHE E SPERIMENTALI
INDIRIZZO: SCIENZE GERIATRICHE ED EMATOLOGICHE
Coordinatore: Ch.mo Prof. Fabrizio Fabris**

CICLO XXI

**LA SINDROME METABOLICA E LE SUE
COMPONENTI COME PREDITTORI DI
MORTALITÀ TOTALE E CARDIOVASCOLARE:
LO STUDIO Pro.V.A.**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Antonio Tiengo

Supervisore: Ch.mo Prof. Enzo Manzato

Correlatore: Dr.ssa Sabina Zambon

Dottorando: Dr.ssa Silvia Zanoni

INDICE

RIASSUNTO	pag. 3
ABSTRACT	5
I - INTRODUZIONE	
1. Definizioni di sindrome metabolica	7
2. Epidemiologia della sindrome metabolica e delle sue componenti nell'anziano	10
3. Sindrome metabolica e mortalità totale e cardiovascolare	14
II - SCOPO DELLA TESI	17
III - MATERIALI E METODI	
1. Descrizione dello Studio Pro.V.A. (Progetto Veneto Anziani):	
- Fase Trasversale	18
- Fase Longitudinale	25
2. Analisi statistica	26
IV - RISULTATI	
1. Prevalenza della sindrome metabolica nello studio Pro.V.A.	28
2. Prevalenze delle componenti della sindrome metabolica	29
3. Prevalenze delle malattie cardiovascolari e di altre malattie croniche	30
4. Caratteristiche cliniche, sociodemografiche e stile di vita del campione	32
5. Sindrome metabolica e mortalità per tutte le cause	34
6. Mortalità per tutte le cause e componenti della sindrome metabolica	37
7. Sindrome metabolica e mortalità per cause cardiovascolari	39
8. Mortalità cardiovascolare e componenti della sindrome metabolica	42
V - DISCUSSIONE	44
VI - CONCLUSIONI	49
VII - BIBLIOGRAFIA	50

RIASSUNTO

Scopo: Scopo del nostro lavoro è stato di valutare l'associazione tra la sindrome metabolica e le sue componenti e la mortalità totale e cardiovascolare nella popolazione anziana italiana.

Materiali e metodi: In 2910 soggetti anziani di età superiore uguale a 65 anni arruolati nello studio Pro.V.A (Progetto Veneto Anziani), sono stati valutati la presenza di sindrome metabolica e la sua associazione con la mortalità totale e cardiovascolare. La presenza di sindrome metabolica è stata diagnosticata secondo i criteri del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III. I soggetti dello studio sono stati osservati al basale e dopo per un periodo medio di follow-up di 4,4 anni.

Risultati: Dopo numerosi aggiustamenti, la sindrome metabolica si associa con un aumento di mortalità per tutte le cause in tutti i soggetti (HR=1,41; IC 95% 1,16-1,72; p=0,001), negli uomini (HR=1,42; IC 95% 1,06-1,89; p=0,017), e nelle donne (HR=1,47; IC 95% 1,13-1,91; p=0,004). Nel modello che include come covariate le componenti della sindrome metabolica e la sindrome metabolica come variabile proxy, risultano essere predittori di mortalità per tutte le cause l'aumento della glicemia in tutti i soggetti (HR=1,27; IC 95% 1,02-1,59; p=0,037), e nelle donne (HR=1,61; IC 95% 1,16-2,24; p=0,005), e i bassi livelli di colesterolo HDL solo nelle donne (HR=1,48; IC 95% 1,08-2,02; p=0,014). La sindrome metabolica si associa anche con l'incremento della mortalità cardiovascolare in tutti i soggetti (HR=1,60; IC 95% 1,17-2,19; p=0,003), negli uomini (HR=1,66; IC 95% 1,00-2,76; p=0,051), e nelle donne (HR=1,60; IC 95% 1,06-2,33; p=0,025), dopo aver aggiustato per età, sesso, fumo, attività fisica, indice di massa corporea e colesterolo delle LDL. Nel modello che comprende quali covariate le componenti della sindrome metabolica e la sindrome metabolica come variabile proxy risultano associati alla

mortalità cardiovascolare l'aumento della glicemia (HR=2,17; IC 95% 1,28-3,68; p=0,004), e i bassi livelli di colesterolo HDL (HR=1,78; IC 95% 1,07-2,95; p=0,026) nelle donne.

Conclusioni: Nei soggetti anziani dello studio Pro.V.A la sindrome metabolica è un predittore di mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari. Considerando le componenti della sindrome metabolica, i migliori predittori di mortalità totale sono l'aumento della glicemia in tutti i soggetti e nelle donne, e i bassi livelli di colesterolo delle HDL solo nelle donne. Per quanto riguarda la mortalità cardiovascolare i migliori predittori risultano l'aumento della glicemia e le basse HDL nelle donne.

ABSTRACT

Objective: To explore the association of metabolic syndrome and each of its components with all-cause and cardiovascular mortality in a general Italian elderly population.

Research Design and Methods: Metabolic syndrome, diagnosed by National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, all-cause and cardiovascular mortality were evaluated in 2910 subjects aged 65 years and older of the *Progetto Veneto Anziani* (Pro.V.A.) Study during a mean follow-up time of 4.4 years.

Results: After multivariable adjustment, metabolic syndrome was associated with increased all-cause mortality in all subjects (HR=1.41, 95% CI 1.16-1.72, p=0.001), among men (HR=1.42, 95% CI 1.06-1.89, p=0.017), and women (HR=1.47, 95% CI 1.13-1.91, p=0.004). High glucose in all subjects (HR=1.27, 95% CI 1.02-1.59, p=0.037), and in women (HR=1.61, 95% CI 1.16-2.24, p=0.005), and low HDL cholesterol in women (HR=1.48, 95% CI 1.08-2.02, p=0.014) were predictors of all-cause mortality, even independently from the interactions of different metabolic syndrome components. After multivariable adjustment, metabolic syndrome was also associated with increased cardiovascular mortality in all subjects (HR=1.60, 95% CI 1.17-2.19, p=0.003), among men (HR=1.66, 95% CI 1.00-2.76, p=0.051), and women (HR=1.60, 95% CI 1.06-2.33, p=0.025). High glucose (HR=2.17, 95% CI 1.28-3.68, p=0.004), and low HDL cholesterol (HR=1.78, 95% CI 1.07-2.95, p=0.026) among women predicted higher cardiovascular mortality.

Conclusions: In this general Italian elderly population, among metabolic syndrome components all-cause mortality is better predicted by high glucose in all subjects and

in women, and by low HDL cholesterol in women, while cardiovascular mortality is better predicted by high glucose, and low HDL cholesterol in women.

I - INTRODUZIONE

1. Definizioni di sindrome metabolica

La definizione di sindrome plurimetabolica o semplicemente sindrome metabolica nel corso degli anni si è evoluta dalla descrizione originale.

Fin dal 1600 ad opera di un Autore olandese fu descritta l'associazione tra ipertrigliceridemia obesità e tendenza al sanguinamento, forse dovuta alla ipertensione (1).

Dopo 250 anni l'associazione fra disordini metabolici in varie combinazioni è stata ripresa da Morgagni, che ha parlato di obesità viscerale, ipertensione, iperuricemia, aterosclerosi e sindrome delle apnee ostruttive notturne (2).

Nel 1923 Kylin ha descritto la coesistenza di ipertensione, iperglicemia ed iperuricemia in alcuni pazienti ipertesi (3).

Negli anni 50 Vague ha suggerito che l'obesità androide porta verso il diabete e l'aterosclerosi. Nei pazienti obesi, infatti, la secrezione di insulina e cortisolo risulta correlata a questo tipo di obesità (4).

La scuola metabolica padovana negli anni 60, con Avogaro e Crepaldi ha introdotto il termine di "sindrome plurimetabolica" per descrivere la coesistenza di anomalie metaboliche come l'iperlipidemia, l'obesità, il diabete e l'ipertensione. In particolare hanno evidenziato una frequente associazione di ipertensione con queste anomalie metaboliche, con un significativo aumento del rischio cardiovascolare (5)

Haller e collaboratori nel 1977 hanno usato il termine "sindrome metabolica" e ne hanno descritto l'associazione con l'aterosclerosi (6).

Nel 1988 Reaven ha introdotto il concetto di Sindrome X, per descrivere un gruppo di alterazioni metaboliche, come la ridotta tolleranza al glucosio, il diabete di

tipo 2, l'ipertrigliceridemia, il basso colesterolo HDL, e l'ipertensione arteriosa, suggerendo che l'insulinoresistenza è la causa primaria di queste anomalie e rappresenta di per sé un fattore di rischio di malattia cardiovascolare (7).

Nel 1991, Ferrannini e collaboratori hanno introdotto il termine di sindrome da insulinoresistenza supportando l'ipotesi che l'insieme di anomalie metaboliche e cardiovascolari sia causato dall'insulinoresistenza stessa (8).

La prima definizione operativa di sindrome metabolica è data dal World Health Organization (WHO) Working Group on Diabetes nel 1998, e modificata nel 1999: la sindrome metabolica viene definita dalla presenza di diabete di tipo 2 o la ridotta tolleranza al glucosio, insieme ad almeno altri due dei seguenti fattori quali ipertensione, iperlipidemia, obesità e microalbuminuria. In caso di normale tolleranza al glucosio, viene considerata l'insulinoresistenza misurata con la valutazione del più basso quartile della misura di insulinosensibilità (uptake del glucosio stimolato dall'insulina durante clamp euglicemico), o dal più alto quartile dell'insulina a digiuno, o dal modello di valutazione omeostatica dell'indice di insulinoresistenza (HOMA). La definizione di obesità è basata sull'indice di massa corporea o sul rapporto della circonferenza della vita/fianchi (9).

E' noto come l'indice di massa corporea non sia una misura dell'obesità nell'anziano, a causa dei cambiamenti di statura che si verificano con l'avanzare dell'età e per il diverso rapporto tra massa grassa e massa magra rispetto ai giovani e agli adulti. L'indice di massa corporea e la circonferenza della vita non sono uguali predittori di rischio di disturbi metabolici e cardiovascolari.

Anche la microalbuminuria può avere scarso significato: infatti la frequenza di microalbuminuria in individui non diabetici è molto bassa e quindi questo criterio risulta rilevante solo in presenza di diabete.

Nel 2001, il report del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) ha suggerito che non esiste sufficiente evidenza scientifica per raccomandare la misura routinaria della sensibilità insulinica o la determinazione del glucosio 2 ore dopo stimolazione, ed ha quindi incluso semplicemente la determinazione della glicemia a digiuno rispetto ai criteri del WHO. La definizione di sindrome metabolica secondo l'ATP III, richiede che siano soddisfatti, almeno 3 dei seguenti 5 fattori: aumento della circonferenza della vita (>102 cm nei maschi e >88 cm nelle donne), elevati livelli di trigliceridi (>150 mg/dl o terapia ipotrigliceridemizzante in atto), basso colesterolo HDL (<40 mg/dl negli uomini e <50 mg/dl nelle donne), elevati livelli di pressione arteriosa (\geq 130/85 mmHg o trattamento antipertensivo in atto), e glicemia a digiuno \geq 110 mg/dl (o trattamento ipoglicemizzante in atto) (10). In una revisione successiva l'aumento della glicemia è stato ridotto a 100 mg/dl (11).

Una peculiarità comune ad entrambe le definizioni del WHO e dell'ATP III è l'inclusione di individui diabetici, mentre la definizione di sindrome da insulinoresistenza adottata dall'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e dallo European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) (12,13) include individui con la ridotta tolleranza al glucosio, ma esclude quelli con diabete. Questi ultimi criteri rappresentano una miscela dei criteri del WHO e dell'ATP III e non specificano un numero definito di fattori di rischio per la diagnosi, che dipende quindi dal giudizio clinico.

Gli studi svolti sinora hanno dimostrato che utilizzando le definizioni del WHO e dell'ATP III vi è una buona sovrapposizione nell'identificazione di individui con sindrome metabolica (14).

La più recente definizione di sindrome metabolica risale al 2005 ad opera dell'International Diabetes Federation (IDF) (15), e richiede la presenza della

diagnosi di obesità addominale con cut-off diversi a seconda del gruppo etnico di appartenenza. Per i pazienti caucasici l'obesità addominale è definita da una circonferenza della vita ≥ 94 cm per gli uomini e ≥ 80 cm per le donne. Oltre a questo criterio è necessaria la presenza di almeno altri due tra i seguenti fattori: trigliceridi ≥ 150 mg/dl o terapia ipotrigliceridemizzante, pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg o terapia antipertensiva, glicemia ≥ 100 mg/dl o pregressa diagnosi di diabete tipo 2, livelli di colesterolo HDL < 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne o terapia ipolipemizzante.

Lo scopo primario dell'IDF è di fornire criteri facilmente applicabili alla pratica clinica per definire soggetti ad elevato rischio cardiovascolare e di diabete di tipo 2. Viene ribadita l'importanza dell'insulinoresistenza, ma non ne viene richiesta la presenza, mentre diventa un criterio necessario l'obesità addominale per la sua stretta correlazione con gli altri parametri della sindrome metabolica e l'insulinoresistenza.

2. Epidemiologia della sindrome metabolica e delle sue componenti nell'anziano

La prevalenza della sindrome metabolica aumenta con l'aumentare dell'età. Le diverse prevalenze della sindrome metabolica in soggetti anziani di diverse popolazioni risentono delle abitudini e degli stili di vita e della esposizione a fattori di rischio metabolici.

La frequenza di sovrappeso e obesità, diabete di tipo 2, insulinoresistenza, ipertensione e alterazioni del profilo lipidico aumenta con l'età, in parte per effetto delle modificazioni della composizione corporea, con un incremento della massa adiposa e una diminuzione della massa magra (16).

L'incremento dell'insulinoresistenza si registra fino all'età di 80 anni, per ridursi negli ultraottuagenari. Diversi fattori sono coinvolti nell'incremento della insulinoresistenza età correlato, come la diminuzione della massa magra e l'aumento

della massa adiposa addominale, modificazioni che sono più rilevanti nelle donne rispetto agli uomini. La massa magra muscolare è il principale utilizzatore di glucosio e la sua riduzione comporta un minor utilizzo di glucosio.

La circonferenza addominale nei soggetti anziani correla significativamente con l'insulinoresistenza (17) e questo determina, come sottolineato dall'International Diabetes Federation, che l'insulinoresistenza è conseguenza dell'obesità viscerale.

Sono inoltre coinvolti nell'incremento dell'insulinoresistenza le modificazioni comportamentali, in particolare la riduzione dell'attività fisica e le modificazioni dietetiche come un eccesso calorico; le modificazioni neuroormonali legate all'età, tra cui la riduzione di ormoni anabolici, quali l'insulin-like growth factor-1 e il deidroepiandrosterone solfato; l'incremento dei radicali liberi plasmatici, conseguente a una riduzione dei meccanismi antiossidanti (18).

Indipendentemente dal criterio usato per definirla, la prevalenza della sindrome metabolica è elevata negli Stati Uniti e in Europa (20-40%) mentre risulta essere bassa in Asia (10-30%) (19, 20).

Studi di popolazione hanno infatti dimostrato che la prevalenza e le caratteristiche fisiologiche della sindrome metabolica sono diverse tra anziani appartenenti a vari gruppi etnici.

I dati ricavati dal Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1999-2002, uno studio condotto su popolazione americana in centri distribuiti uniformemente nel territorio statunitense, con lo scopo di determinare lo stato nutrizionale e di salute nella popolazione non istituzionalizzata hanno dimostrato che la prevalenza della sindrome metabolica (utilizzando i criteri ATP III) aumenta dalla classe di età 20-29 anni fino a quella 60-69 anni. La prevalenza della sindrome metabolica tra soggetti di età compresa tra i 60 e i 69 anni è di circa il 44% e mostra una lieve diminuzione negli ultrasessantenni di entrambi i sessi (21).

Da questo studio emerge inoltre che nella popolazione di età superiore ai 50 anni la prevalenza della sindrome metabolica, aggiustata per età, è associata al controllo glicemico. Infatti, nei soggetti normoglicemici la prevalenza è del 26%, nei soggetti con alterata tolleranza al glucosio è intorno al 33%, nei soggetti con alterata glicemia a digiuno è maggiore del 71%, e nei soggetti diabetici è pari all'86%.

I soggetti diabetici con sindrome metabolica sono risultati essere quelli a più elevato rischio cardiovascolare e mostrano una prevalenza di patologia vascolare del 19,2%, maggiore di quella degli altri gruppi: 8,7% in soggetti senza sindrome metabolica e diabete, 7,5% in soggetti senza sindrome metabolica ma con diabete, 9% in soggetti con sola sindrome metabolica (22).

Negli anni '80, lo studio di Kuopio ha valutato 1069 soggetti non diabetici di età compresa tra i 65 e i 74 anni per un periodo di osservazione di sette anni. Le componenti della sindrome metabolica hanno dimostrato di essere predittori di eventi coronarici negli uomini, e di rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di patologia coronarica, anche negli anziani affetti da diabete di tipo 2 (23).

Popolazioni asiatiche sono state valutate in diversi studi e hanno contribuito a delineare la necessità di definire cut-off diversi secondo il gruppo etnico in esame.

Studi condotti in Corea, in campioni rappresentativi della popolazione ultrasessantenne, dimostrano che la prevalenza di sindrome metabolica, valutata secondo i criteri dell'ATP III, è intorno al 20% tra gli uomini e superiore al 50% nelle donne. L'obesità addominale è risultata pari al 15% negli uomini e al 55% nelle donne, l'ipertensione del 60% tra gli uomini e del 70% tra le donne. La prevalenza di ipertrigliceridemia, è risultata del 30% tra gli uomini e del 35% tra le donne. Tra le donne coreane l'aumento del rapporto della circonferenza vita/fianchi è dovuto principalmente ad un aumento della circonferenza della vita, mentre negli uomini è

causato da una diminuzione non proporzionale della circonferenza dei fianchi rispetto a quella della vita.

La popolazione coreana, è diversa dalla popolazione caucasica per quel che riguarda l'insulinoresistenza e il rischio cardiovascolare. Infatti, da studi di confronto con altre popolazioni è emerso che nella popolazione coreana, tra i fattori eziologici del diabete prevale l'alterata secrezione insulinica più dell'insulinoresistenza (24, 25). L'insulinoresistenza rappresenta un fattore di rischio per aterosclerosi e malattia coronarica aterosclerotica nei paesi occidentali, mentre in Corea, sono più diffusi la cardiopatia ipertensiva e l'ictus, specialmente nella popolazione anziana, come confermato anche da studi condotti su coreani immigrati negli Stati Uniti.

Studi condotti nelle Filippine (26), in Giappone (27, 28) e nel Sud-Est asiatico (29), hanno evidenziato che le popolazioni asiatiche sono più prone allo sviluppo di alterazioni metaboliche, rispetto alle popolazioni caucasiche.

Nell'Honolulu Heart Program sono stati valutati 3562 anziani maschi, di età compresa tra i 71 e i 93 anni, di origine giapponese. I maschi non diabetici con ictus tromboembolico hanno dimostrato una prevalenza doppia di iperinsulinemia rispetto a quelli senza ictus. Lo stato di iperinsulinemia e/o di insulinoresistenza sembra discriminare anziani con diverso rischio cardiovascolare ed essere un marker di stato aterogeno e/o tromboembolico (30).

In letteratura vi sono poche pubblicazioni riguardanti la prevalenza della sindrome nella popolazione generale italiana, ancora meno per quanto riguarda quella anziana. Vi sono inoltre ben pochi dati riguardanti le relazioni tra la sindrome metabolica e le malattie cardiovascolari nell'anziano.

Miccoli e collaboratori hanno descritto la prevalenza della sindrome metabolica in 2100 soggetti adulti italiani di età superiore a 19 anni, appartenenti alla popolazione generale di Lucca. La prevalenza della sindrome metabolica è risultata

pari al 18% nelle donne e al 15% negli uomini. Tale prevalenza aumentava dal 3% nei soggetti di età compresa fra 20-29 anni fino al 25% nei soggetti di 70 anni e più (31).

Nell'Italian Longitudinal Study on Aging (Studio ILSA) la prevalenza della sindrome metabolica in 5632 soggetti italiani di età compresa tra i 65 e gli 84 anni è molto diversa tra uomini e donne: 31% tra gli uomini e 59% tra le donne, secondo i criteri dell'ATPIII. Le due componenti che determinano questa differenza sono i bassi livelli di colesterolo delle HDL, presenti nel 56% delle donne e nel 23% degli uomini, e l'obesità addominale, presente nel 75% e nel 30%, rispettivamente. L'obesità viscerale, inoltre, raddoppia il rischio di sviluppare diabete di nuova insorgenza, nei 4 anni di follow-up dello studio ILSA, in entrambi i sessi (32).

La prevalenza di malattie cardiovascolari, in particolare cardiopatia ischemica, nello studio ILSA, risulta significativamente più alta nei soggetti con sindrome metabolica rispetto ai soggetti senza sindrome metabolica.

Mentre negli studi epidemiologici condotti su popolazioni giovani-adulti, in genere si trova una prevalenza di sindrome metabolica più elevata negli uomini rispetto alle donne, negli anziani al contrario la prevalenza risulta più elevata nel sesso femminile. Questo sarebbe spiegato da una mortalità selettiva dei maschi con sindrome metabolica nelle fasce di età più giovani. Gli uomini con sindrome metabolica hanno, infatti, un rischio di mortalità cardiovascolare significativamente aumentato (32-34).

3. Sindrome metabolica e mortalità totale e cardiovascolare

La sindrome metabolica è un importante predittore di mortalità totale e cardiovascolare, ma gli studi sono condotti su popolazioni diverse tra loro per razza, in soggetti di mezza età, e sono soprattutto uomini (35-37).

Ford nella review pubblicata su *Diabetes Care* nel 2005 ha rivisto una serie di studi prospettici sulla sindrome metabolica, pubblicati tra 1998 e il 2004. In questi studi hanno arruolato soggetti giovani, adulti, anziani, di entrambi i sessi, e la sindrome metabolica è definita utilizzando i criteri dell'ATP III e dell'WHO. Ford suggerisce una stretta associazione tra sindrome metabolica e mortalità totale e cardiovascolare più alta in certi sottogruppi come gli anziani e le donne (35).

Galassi e collaboratori, nella metanalisi pubblicata nel 2006 nell'*American Journal of Medicine*, hanno confrontato numerosi studi prospettici condotti tra il 1996 e il 2005, creati per valutare l'associazione tra sindrome metabolica e rischio di malattia cardiovascolare. L'analisi suggerisce che la sindrome metabolica è un predittore sia di mortalità totale sia di mortalità cardiovascolare (36).

Nel 2007 Gami e collaboratori, hanno condotto una metanalisi, pubblicata su *Journal American College of Cardiology*, di 37 studi su 172573 soggetti, appartenenti a diverse popolazioni, in cui si sono utilizzati differenti criteri per definire la sindrome metabolica. La metanalisi ha dimostrato che chi ha la sindrome metabolica ha un alto rischio relativo di eventi e di morte cardiovascolare (37).

Nell'Health ABC study Butler e collaboratori non hanno trovato significative differenze di mortalità, in 3055 soggetti di 70-79 anni (51% donne) tra chi presenta e chi non presenta la sindrome metabolica (38).

Nel lavoro di Wang e collaboratori la sindrome metabolica è risultata un predittore di mortalità cardiovascolare, ma non totale, in soggetti anziani finlandesi dopo una osservazione di 13 anni (39).

Ravaglia e collaboratori, in soggetti anziani italiani (55% donne), arruolati nello studio di Conselice, seguiti per un periodo di osservazione di 4 anni hanno riscontrato che la sindrome metabolica non è un predittore indipendente di mortalità per tutte le cause (40).

Al contrario dall'analisi dei dati dello studio ILSA, Maggi e collaboratori hanno dimostrato che la sindrome metabolica incrementa il rischio di mortalità cardiovascolare solo negli uomini (32).

In questo momento l'interesse si è spostato verso le componenti, della sindrome metabolica e cioè si discute se la sindrome metabolica di per sé sia un migliore predittore di mortalità rispetto alle sue componenti.

In soggetti adulti italiani lo studio Pamela ha dimostrato che le componenti della sindrome metabolica più importanti per la mortalità totale e cardiovascolare sono l'aumento della pressione arteriosa e della glicemia (41).

Alcuni dati ci vengono forniti dallo studio ILSA, in cui le componenti che si associano con la mortalità cardiovascolare sono i bassi velli di colesterolo HDL negli uomini, e l'aumento della glicemia solo nelle donne.

Recentemente nel Cardiovascular Health Study l'elevato rischio di mortalità cardiovascolare e totale si osserva nei soggetti con sindrome metabolica limitatamente in chi presenta i criteri di elevata pressione arteriosa e/o con la glicemia aumentata (42).

II - SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questo lavoro è:

1. descrivere la prevalenza di sindrome metabolica diagnosticata utilizzando i criteri dell'ATP III nella popolazione anziana del Progetto Veneto Anziani (studio Pro.V.A.); descrivere inoltre le caratteristiche demografiche, cliniche e biumorali dei soggetti con o senza sindrome metabolica;

2. valutare la prevalenza delle componenti della sindrome metabolica, la prevalenze della malattia coronarica (angina e infarto del miocardio), delle malattie cardiovascolari (insufficienza cardiaca, ictus cerebri e arteriopatia periferica), e di altre malattie croniche (diabete, malattie polmonari e insufficienza renale cronica, cancro e/o decadimento cognitivo) stratificati in base alla presenza o assenza della sindrome metabolica;

3. esaminare in soggetti anziani se e quanto contribuiscano la sindrome metabolica e le sue componenti nel determinare il rischio di morte per tutte le cause e per cause cardiovascolari.

III - MATERIALI E METODI

1. Descrizione dello Studio Pro.V.A. (Progetto Veneto Anziani)

Fase Trasversale

Nel lavoro sono stati analizzati i dati che provengono da soggetti anziani arruolati nello studio Pro.V.A. E' un progetto promosso e finanziato dalla Fondazione Cassa di Risparmio di Padova e Rovigo in collaborazione con l'Istituto di Medicina Interna dell'Università di Padova, AULSS n° 15 dell'Alta Padovana (Presidio Ospedaliero di Camposampiero), AULSS n° 18 (Presidio Ospedaliero di Rovigo), e con il patrocinio della Regione Veneto (43).

Lo scopo principale di questo studio è stato quello di valutare l'impatto delle malattie cardiovascolari e osteoarticolari sulla disabilità in soggetti anziani.

Lo studio Pro.V.A. è stato disegnato e realizzato in collaborazione con istituzioni italiane e statunitensi da sempre impegnate nella ricerca sanitaria nel campo dell'epidemiologia geriatrica. Le principali istituzioni internazionali e nazionali coinvolte nel Progetto sono: Epidemiology, Demography and Biometry Program del National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA; Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA; University of Maryland, Baltimore, Maryland, USA; INRCA, Istituto Nazionale per la Ricerca e Cura dell'Anziano, Firenze; Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Disegno dello studio

Dal 1995 al 1997 presso due Unità di Valutazione Geriatrica negli Ospedali di Camposampiero e Rovigo si è effettuato il reclutamento di soggetti di età uguale o superiore a 65 anni utilizzando l'elenco degli assistiti delle

rispettive AUSLL, con un campione finale di 3099 soggetti, di cui 1245 maschi e 1854 femmine. Il reclutamento è svolto attraverso un campionamento randomizzato, stratificato per sesso ed età. La composizione del campione è determinata in base alla composizione della popolazione generale ed è adattata alle finalità dello studio. Il sovracampionamento nella fascia di età più anziana ha lo scopo di ottenere delle prevalenze di malattia attendibili nelle fasce di età più avanzate.

Il tasso di risposta alla visita è risultato pari al 77% per gli uomini e al 64% delle donne, solo il 3,5% del campione è residente in casa di riposo.

Intervista

Dopo il primo contatto telefonico col partecipante, gli anziani hanno risposto ad una intervista a domicilio, della durata di circa un'ora e mezza, che ha permesso di raccogliere, in maniera standardizzata, informazioni anagrafiche e demografiche, informazioni riguardanti il tipo di pensione e la situazione economica, l'attività lavorativa e ricreativa, il peso, l'uso di alcool e fumo, l'attività fisica, le abitudini alimentari, le pregresse cadute, la presenza o assenza di malattie (patologia coronarica e scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, arteriopatia periferica, diabete mellito e dislipidemie, malattie articolari, broncopneumopatia cronica ostruttiva, ictus, decadimento cognitivo, altre malattie), l'incontinenza, i sintomi depressivi, i ricoveri ospedalieri, l'uso di farmaci. Nella stessa occasione i partecipanti hanno eseguito il Mini Mental State Examination e il test "Scala di depressione geriatria". La presenza di disabilità è indagata come abilità nell'eseguire le attività basilari e strumentali della vita quotidiana e la capacità di eseguire alcune attività fisiche pesanti, la necessità di assistenza personale per le attività quotidiane, i disturbi visivi ed i deficit uditivi.

A domicilio i partecipanti hanno inoltre eseguito una batteria di tre tests di performance motoria per la valutazione della funzionalità fisica comprendenti la marcia cronometrata, il test per l'equilibrio, e la misurazione del tempo impiegato per alzarsi per cinque volte dalla sedia.

Visita al Centro

Dopo l'intervista a domicilio, il partecipante ha eseguito una valutazione presso l'Unità di Valutazione Geriatrica dell'ospedale comprendente una visita medica, una estesa batteria di esami clinici, strumentali, biumorali ed una approfondita valutazione della funzionalità fisica con ulteriori tests di performance quali test per l'acuità visiva con tavola ottometrica; test audiometrico con audiometro; dinamometria agli arti superiori ed inferiori, flessione anteriore del corpo, test di destrezza manuale, 6 minuti di cammino in corridoio, test dei colori.

Durante la visita medica è stato eseguito un esame obiettivo generale, reumatologico e neurologico, con la raccolta di dati antropometrici; misurazione della pressione arteriosa in orto e clinostatismo; misurazione della pressione arteriosa agli arti inferiori con doppler; esecuzione di un elettrocardiogramma, una ultrasonografia del calcagno per la misurazione della densità ossea, le radiografir del torace, di mani, anche e ginocchia.

Tutti i pazienti hanno eseguito un prelievo venoso per esami ematochimici con tests di funzionalità renale epatica e metabolica; stoccaggio di campioni biologici (DNA) per ulteriori studi su markers genetici di malattia.

Stile di Vita

Durante l'intervista sono state raccolte informazioni sulla scolarità, sulle condizioni socio-economiche, sull'attività fisica e sull'abitudine voluttuaria di fumare. La scolarità è stata quantificata come numero di anni trascorsi a scuola e dicotomizzata in periodo inferiore o uguale a 5 anni versus un periodo superiore a 5 anni. Le condizioni socio-economiche sono categorizzate in base al reddito inferiore ai 500 euro versus un reddito superiore. L'attività fisica è definita dall'abitudine a svolgere attività fisica moderata come la camminata veloce, l'andare in bicicletta, il nuotare, il ballare, ginnastica. L'attività fisica è stata dicotomizzata come periodo di tempo inferiore o uguale alle 4 ore/settimana di attività versus un periodo di tempo maggiore alle 4 ore. L'abitudine al fumo è stata classificata come abitudine al fumo dei soggetti attuale, abitudine pregressa, e non aver mai fumato.

Dati bioumorali

Il prelievo venoso a digiuno è stato eseguito nel 99% dei partecipanti allo studio Pro.V.A. Le valutazioni biochimiche routinarie sono state effettuate presso il laboratorio centrale dell'Ospedale locale e sono stati valutati: VES, emocromo, glicemia, emoglobina glicata, colesterolo totale e delle HDL, trigliceridi, uricemia, AST, ALT, γ GT, ALP, creatinina, fibrinogeno. Il colesterolo LDL è calcolato mediante la formula di Friedewald, ad eccezione dei casi con trigliceridemia superiore a 400 mg/dL.

Indagini più specifiche sono state eseguite presso un laboratorio universitario per la valutazione di funzione tiroidea e paratiroidea, 25-idrossivitaminaD, fosfatasi alcalina ossea, c-telopeptide urinario, deidroepiandrosterone, globulina trasportatrice degli ormoni sessuali, vitamina B12, acido folico. Lipoproteina(a), omocisteina e le isoforme dell'apolipoproteina E sono stati effettuati solo in un sottocampione dello

studio. Ulteriori campioni ematici sono immagazzinati per futuri studi che necessiteranno di plasma, siero o acido deossiribonucleico.

Misurazione dati antropometrici e clinici

Il peso corporeo nel campione del Pro.V.A. è stato determinato, con un'approssimazione per eccesso di 0,1 Kg, per mezzo di una bilancia calibrata (i soggetti indossavano solo biancheria intima senza scarpe). L'altezza è stata misurata (con un'approssimazione per eccesso di 1 cm) utilizzando uno stadiometro montato sulla bilancia. L'indice di massa corporea è stato calcolato come il rapporto tra peso espresso in Kg ed il quadrato dell'altezza espresso in metri. Le circonferenze della vita e delle anche sono state misurate in centimetri utilizzando un metro non estensibile, quella della vita come il valore più basso ottenuto dalla misura della circonferenza tra il processo xifoideo e l'ombelico, quella delle anche a livello del punto di massima protrusione delle natiche. La pressione arteriosa è stata misurata utilizzando l'Hypertension Detection Follow-up Program protocol, che prevede il valore medio di tre misurazioni in posizione supina.

Diagnosi di malattia

Gli intervistatori, gli infermieri ed i medici partecipanti allo studio sono stati istruiti all'utilizzo dei questionari, alla esecuzione delle misurazioni dei tests di performance fisica, dei test strumentali e delle valutazioni fisiche. Presso ciascun centro un medico ha eseguito l'esame obiettivo. Basandosi sui segni, sui sintomi e sulla documentazione disponibile, utilizzando le procedure diagnostiche elencate nella Tabella 1, i medici hanno espresso un giudizio clinico definendo la presenza di alcune patologie come "certa", "possibile" o "assente" e quantificandone poi l'effetto sulla capacità funzionale del soggetto.

Tabella 1. Metodi di accertamento di patologie cardiovascolari nello Studio Pro.V.A.

Patologia Cardiovascolare	Anamnesi	Sintomi	Esame obiettivo	Farmaci	Indagini diagnostiche
Angina pectoris	X	X	-	X	
Infarto miocardico	X	X	-		ECG
Scompenso cardiaco congestizio	X	X	X	X	Radiografia del torace
Arteriopatia periferica	X	X	X	-	Indice di Windsor
Ictus cerebri	X	X	X	-	RMN (in un campione di 820 partecipanti)

Un esempio di aggiudicazione di malattia è riportato nella Figura 1 per quanto riguarda la diagnosi di infarto del miocardio.

In questo lavoro abbiamo considerato presente una determinata patologia quando il giudizio diagnostico medico era di “certezza”.

Le malattie croniche considerate in questo studio includono: coronaropatia (angina e infarto del miocardio), patologie cardiovascolari (scompenso cardiaco, ictus, arteriopatia periferica), diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, l’insufficienza renale, decadimento cognitivo e cancro.

Figura 1. Aggiudicazione clinica ed anamnestica di malattia. Esempio

INFARTO DEL MIOCARDIO

- | | | | | |
|--|----|---|----|---|
| • Riferito dal paziente (questionario) | sì | 1 | no | 2 |
| • Storia clinica suggestiva (dolore > 1\2 ora) | sì | 1 | no | 2 |
| • Precedenti ECG positivi | sì | 1 | no | 2 |
| • ECG odierno positivo | sì | 1 | no | 2 |
| • Documentazione medica-cardiologica inequivocabile | sì | 1 | no | 2 |
| • Precedenti ricoveri documentati con alterazioni
ECGrafiche ed enzimatiche | sì | 1 | no | 2 |
| • Necessario questionario o contatto: | | | | |
| - con il medico di famiglia | sì | 1 | no | 2 |
| - necessaria altra documentazione clinica | sì | 1 | no | 2 |

Anno di prima diagnosi (non sa= 9999, negativa=0000)

GIUDIZIO CLINICO DEL MEDICO

Infarto silente

Infarto clinicamente manifesto

Diagnosi di infarto:

certa

possibile

esclusa

Se certa o possibile, giudicare la gravita' dell' infarto:

lieve

moderato

grave

Se infarto certo o possibile, valutare l' impatto o ruolo dell' infarto sulla capacita' funzionale e sulla funzionalita' fisica globale del soggetto:

nessuno

moderato

importante

(fare riferimento alle domande del questionario sulle ADL e IADL)

COMMENTI:

Diagnosi di Sindrome Metabolica

Per la definizione di Sindrome Metabolica sono stati utilizzati i criteri proposti nel 2001 nel "Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults" (NCEP-ATP III) (10).

Questa definizione di sindrome metabolica richiede che siano presenti contemporaneamente 3 dei seguenti fattori: aumento della circonferenza della vita (>102 cm nei maschi e >88 cm nelle donne), elevati livelli di trigliceridi (>150 mg/dl o terapia ipotrigliceridemizzante in atto), basso colesterolo HDL (<40 mg/dl negli uomini e <50 mg/dl nelle donne), elevati livelli di pressione arteriosa (\geq 130/85 mmHg o trattamento antipertensivo in atto), e glicemia a digiuno \geq 110 mg/dl (o trattamento ipoglicemizzante in atto) (10).

Fase Longitudinale

Nella fase longitudinale dello studio, dopo un periodo medio di osservazione di $4,4 \pm 1,1$ anni è stato ripetuto il protocollo di studio completo precedentemente descritto, comprendente l'intervista, la visita medica al centro e i tests di performance fisica. Sono stati ripetuti anche gli algoritmi per l'aggiudicazione clinica di malattia.

Il follow-up è calcolato come tempo intercorso fra la visita al trasversale e la visita al longitudinale o la data del decesso, definito come anni-persona.

Per tutti i soggetti deceduti dello studio Pro.V.A. sono state recuperate le copie del certificato di morte, da cui è stata ricavata la causa di morte classificata da un esperto nosologo secondo la classificazione internazionale di International Classification of Diseases, 9th Revision -Clinical Modifications (2002).

La mortalità cardiovascolare è stata definita a partire dal codice 390 al 459.

I tassi di mortalità sono stati ottenuti dividendo il numero dei morti durante il periodo di osservazione dello studio per il numero degli anni-persona.

I dati dell'osservazione dopo 4,4 anni sono completi nel 99,3% del campione.

2. Analisi Statistiche

Per generalizzare i risultati dello studio Pro.V.A. in maniera che siano rappresentativi della popolazione generale delle due aree geografiche dello studio, sono stati definiti una serie di pesi in accordo con il campione studiato e con la distribuzione per sesso ed età della popolazione di riferimento (ISTAT 2001).

I risultati sono presentati come media \pm deviazione standard e tutti i dati di prevalenza sono presentati come percentuali per tutte le variabili considerate.

Il confronto fra le medie è stato valutato usando il modello lineare generalizzato (GLM). Il test di Levene è stato applicato per valutare l'omoschedasticità della varianza, e nel caso in cui cada l'ipotesi di omogeneità abbiamo utilizzato il test di Welch. Le distribuzioni di sesso, abitudine al fumo, attività fisica, condizioni socio-economiche, delle patologie croniche, della sindrome metabolica e delle sue componenti sono state analizzate con il test del χ^2 .

L'associazione tra sindrome metabolica e mortalità sia per tutte le cause che per cause cardiovascolari, e l'associazione tra mortalità e le singole componenti della sindrome metabolica è stata indagata con l'analisi di Cox, costruendo una serie di modelli in cui sono stati inseriti in sequenza possibili fattori di rischio cardiovascolare e fattori confondenti che interferiscano nell'interazione.

L'associazione della sindrome metabolica (presente vs assente) e ciascuna sua componente (come variabile dicotomizzata da sola o in associazione) con la mortalità totale e cardiovascolare è valutata con l'analisi di Cox, aggiustata per età, albumina, colesterolo delle LDL (come variabili continue) e aggiustata per sesso, fumo, attività

fisica, indice di massa corporea, e presenza al basale di malattie croniche (come variabili dicotomizzate). In quei modelli in cui viene valutata l'associazione tra le componenti della sindrome metabolica incluse come covariate singolarmente oppure in associazione, la sindrome metabolica in toto è stata introdotta come variabile proxy.

L'assunto di proporzionalità è stato valutato mediante il test di Schoenfeld.

L'hazard ratio (HR) e l'intervallo di confidenza (IC) al 95% sono stati calcolati per valutare la forza dell'associazione. I soggetti affetti da malattia cardiovascolare al basale (angina, infarto del miocardio e ictus), pari a 316 soggetti, sono stati esclusi nel calcolo della mortalità cardiovascolare.

E' stato considerato come significativo un valore di $p < 0,05$.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SSPS-X versione 15.0 e il programma statistico SAS (versione 9.1.3, SAS, Cary, NC).

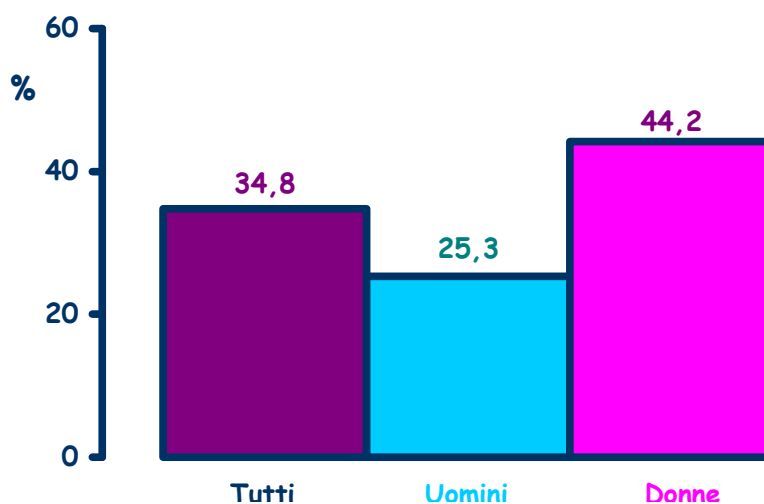
IV - RISULTATI

1. Prevalenza della Sindrome Metabolica nello studio Pro.V.A.

La sindrome metabolica è molto frequente nei soggetti dello studio Pro.V.A. (34,8%), come è possibile vedere nelle Figura 2.

Distinguendo per sesso è possibile notare che le donne presentano una prevalenza doppia (44,2%) rispetto agli uomini (25,3%) (dati pesati).

Figura 2. Prevalenza della Sindrome Metabolica nei soggetti anziani dello studio Pro.V.A.



2. Prevalenze delle componenti della sindrome metabolica

Abbiamo valutato le prevalenze delle singole componenti della sindrome metabolica nel campione Pro.V.A., riportate in Tabella 2 e Figura 3.

Sia nei soggetti con sindrome metabolica sia in quelli senza sindrome c'è un'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa: 97% nei soggetti con sindrome metabolica vs 85% nei soggetti senza la sindrome.

L'aumentata circonferenza della vita è ben rappresentata in entrambi i gruppi 88% nei soggetti che hanno la sindrome vs 38% nei soggetti senza, anche se la prevalenza è quasi doppia in chi ha la sindrome metabolica rispetto a chi è senza sindrome (dati pesati).

Tabella 2. Prevalenza delle componenti la sindrome metabolica (%)

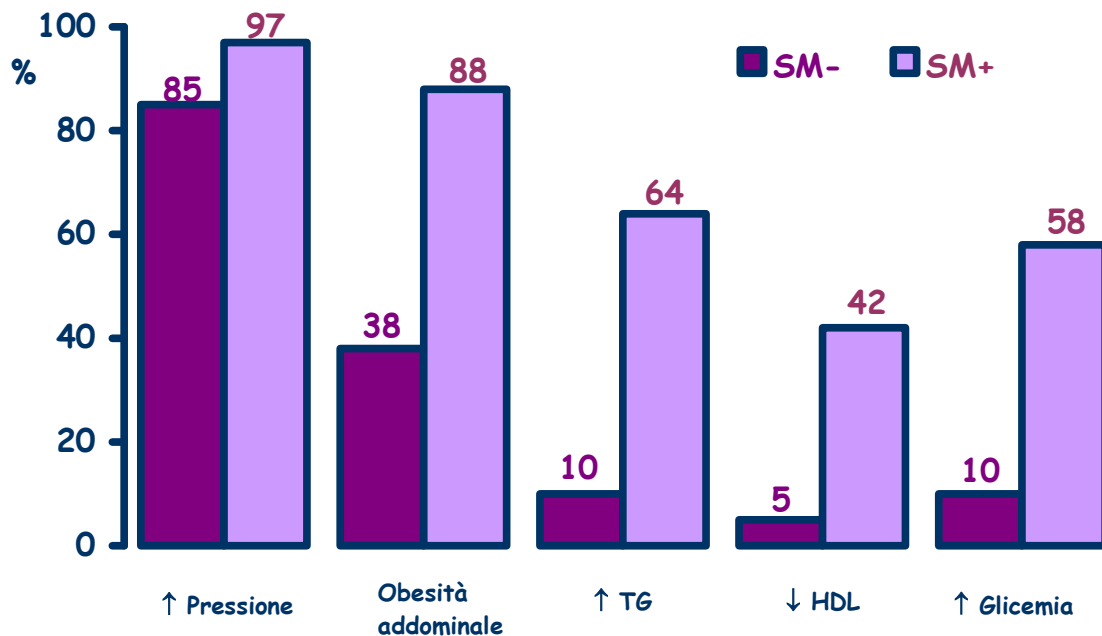
	Tutti	SM-	SM+	P*
↑ pressione	89,6	85,4	96,5	0,000
↑ trigliceridi	30,8	10,4	64,1	0,000
↓ HDL colesterolo	19,1	4,9	42,1	0,000
↑ circonferenza vita	57,1	38,2	88,0	0,000
↑ glicemia	28,2	9,9	58,0	0,000

SM+: soggetti con sindrome metabolica, SM-: soggetti senza sindrome metabolica

* SM- vs SM+.

E' interessante notare come sono nettamente prevalenti in chi ha la sindrome rispetto a chi non ce l'ha l'aumentata glicemia (SM+ 58% vs SM- 10%), l'aumento dei livelli di trigliceridi (SM+ 64% vs SM- 10%), e la ridotta concentrazione del colesterolo delle HDL (SM+ 42% vs SM- 5%); dati riportati nella Tabella 2 e Figura 3.

Figura 3. Prevalenze delle componenti della sindrome metabolica nei soggetti dello studio Pro.V.A.



Abbreviazioni: (SM+) soggetti con sindrome metabolica; (SM-) soggetti senza sindrome metabolica

3. Prevalenze delle malattie cardiovascolari e di altre malattie croniche nei soggetti dello studio Pro.V.A.

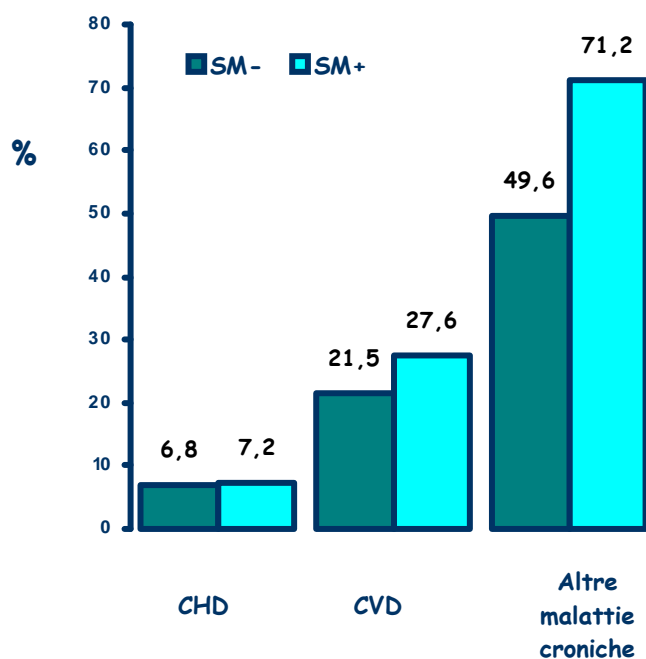
I soggetti con sindrome metabolica sono più frequentemente affetti da coronaropatia (CHD: angina e infarto del miocardio), anche se non in maniera significativa, da malattie cardiovascolari (CVD: scompenso cardiaco, ictus e arteriopatia periferica) e da altre malattie croniche quali diabete, broncopneumopatia cronica, insufficienza renale, cancro, decadimento cognitivo come mostrato nella Tabella 3 e in Figura 4.

Tabella 3. Prevalenze delle malattie cardiovascolari e di altre malattie croniche nei soggetti dello studio Pro.V.A.

	Tutti	SM-	SM+	<i>p</i>
CHD (%)	7,0	6,8	7,2	<i>ns</i>
CVD	23,8	21,5	27,6	<i>0,000</i>
Altre malattie croniche	57,8	49,6	71,2	<i>0,000</i>

SM+: soggetti con sindrome metabolica; SM-: soggetti senza sindrome metabolica

Figura 4. Prevalenze delle malattie cardiovascolari e di altre malattie croniche nei soggetti dello studio Pro.V.A.



SM+: soggetti con sindrome metabolica, SM-: soggetti senza sindrome metabolica.
 CHD: angina e infarto del miocardio; CVD: scompenso cardiaco, ictus e arteriopatia periferica; altre malattie croniche: diabete, broncopneumopatia e insufficienza renale, cancro e decadimento cognitivo.

4. Caratteristiche cliniche, sociodemografiche e stile di vita del campione

Il campione analizzato nel presente studio è costituito da 2910 soggetti di cui erano disponibili i dati per valutare la presenza di sindrome metabolica. Tale campione rappresenta il 94% del totale dei 3099 soggetti partecipanti allo studio Pro.V.A.. Il campione studiato è costituito da 1174 soggetti di sesso maschile di cui 300 sono risultati affetti da sindrome metabolica e da 1746 soggetti di sesso femminile, di cui 835 sono risultate affette da sindrome metabolica (dati non pesati).

Le caratteristiche demografiche e cliniche del campione stratificato per presenza o assenza di sindrome metabolica sono illustrate nella Tabella 4. Confrontati con soggetti senza sindrome metabolica quelli con la sindrome sono più frequentemente donne. I soggetti con sindrome hanno valori di circonferenza della vita, glicemia a digiuno, pressione arteriosa e trigliceridi più elevati e di colesterolo delle HDL più bassi rispetto ai soggetti senza sindrome. I soggetti con la sindrome hanno anche un indice di massa corpore (IMC) e il colesterolo delle LDL aumentati. I soggetti con sindrome metabolica sono meno frequentemete fumatori (ex fumatori e fumatori attuali) rispetto a quelli senza sindrome. Paragonati ai soggetti senza sindrome, quelli con la sindrome metabolica hanno una scolarità ed un reddito inferiori e svolgono minore attività fisica.

Tabella 4. Caratteristiche cliniche dei soggetti dello Studio Pro.V.A., stratificate per presenza/assenza di sindrome metabolica (dati pesati).

	Tutti	SM-	SM+	p
Età (anni)	74,0±7,0	73,9±7,0	74,3±6,9	<i>ns</i>
Sesso maschile (%)	38,9	46,4	26,8	<i>0,000</i>
IMC (kg/m²)	27,8±4,6	26,4±4,0	30,1±4,6	<i>0,000</i>
Circonferenza vita (cm)	97,0±11,4	93,5±10,6	102,7±10,1	<i>0,000</i>
Pressione (mmHg)				
Sistolica	153±21	152±22	155±19	<i>0,000</i>
Diastolica	84±11	84±11	83±10	<i>ns</i>
Trigliceridi (mg/dl)	135±74	108±50	179±86	<i>0,000</i>
Colesterolo				
Totale	232±43	229±41	237±46	<i>0,000</i>
LDL	146±37	145±36	149±39	<i>0,004</i>
HDL	59±16	63±15	52±15	<i>0,000</i>
Glicemia	107±35	96±19	124±46	<i>0,000</i>
Fumo (%)				
Non fumatori	60,7	55,9	68,6	<i>0,000</i>
Ex fumatori	29,3	32,4	24,2	
Attuali	10,0	11,7	7,2	
Albumina (g/l)	4,3±0,4	4,3±0,4	4,3±0,4	<i>ns</i>
Attività fisica				
≤4 ore/settimana (%)	75,5	72,6	80,1	<i>0,000</i>
Scolarità≤5 anni (%)	83,7	81,7	87,0	<i>0,000</i>
Reddito < 500 € (%)	59,2	56,5	63,6	<i>0,000</i>

Abbreviazioni: SM+ soggetti con sindrome metabolica; SM- soggetti senza sindrome metabolica; valori sono espressi come media ± DS; valori della p come confronto tra SM- e SM+.

5. Sindrome metabolica e mortalità per tutte le cause

Durante i $4,4 \pm 1,1$ anni di osservazione sono morti 632 soggetti, di cui 246 con la sindrome metabolica (19,1%), 251 uomini (23,1%) e 135 donne (17,6%) (Tabella 5).

Il tasso di mortalità per 1000 anni-persona dei soggetti anziani dello studio Pro.V.A., calcolato come rapporto tra numero di eventi diviso gli anni-persona totali, è riportato in Tabella 5.

Tabella 5. Tassi di mortalità per 1000 anni-persona

	Tutti	Uomini	Donne
Morti (%)			
SM-	17,5	22,9	12,8
SM+	19,1	23,1	17,6
Tasso per 1000 anni-persona			
SM-	39,80	53,64	28,43
SM+	44,27	54,93	40,50
	<i>p=0,000</i>	<i>p=0,603</i>	<i>p=0,000</i>

SM+: soggetti con sindrome metabolica, SM-: soggetti senza sindrome metabolica.

Le donne con sindrome metabolica hanno un maggior tasso di mortalità totale confrontato con quello delle donne senza sindrome (SM+ 40,50‰ vs SM- 28,43‰; $p=0,000$). Non sono state osservate differenze significative del tasso di mortalità negli uomini (SM+ 54,93‰ vs SM- 53,64‰; $p=0,603$) come mostrato nella Tabella 5.

All'analisi di Cox dopo aver aggiustato per età e sesso, il rischio di morte per tutte le cause rimane significativamente alto nei soggetti con sindrome metabolica (HR=1,30; IC 95% 1,11-1,54; $p=0,001$). Inserendo nel modello in sequenza fattori

confondenti e malattie croniche si rafforza l'associazione tra sindrome metabolica e mortalità per tutte le cause come mostrato nella Tabella 6.

Tabella 6. Mortalità per tutte le cause associata alla sindrome metabolica nei soggetti dello studio Pro.V.A. (analisi di Cox: variabili inserite in sequenza).

Modello	Tutti		Uomini		Donne	
	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>
Aggiustato per età e sesso	1,30 (1,11-1,54)	0,001	1,26 (0,99-1,60)*	0,064	1,33 (1,06-1,68)*	0,015
+ scolarità e reddito	1,38 (1,14-1,64)	0,001	1,21 (0,93-1,57)	0,158	1,53 (1,18-2,00)	0,001
+ fumo e attività fisica	1,35 (1,13-1,63)	0,001	1,20 (0,92-1,56)	0,172	1,51 (1,16-1,97)	0,003
+ malattie croniche e IMC	1,42 (1,15-1,75)	0,001	1,38 (1,01-1,87)	0,041	1,49 (1,10-1,99)	0,008
+ albumina e colesterolo LDL	1,41 (1,14-1,75)	0,001	1,41 (1,04-1,91)	0,029	1,48 (1,09-2,01)	0,013

Abbreviazioni: HR hazard ratio; IC intervallo di confidenza. Malattie croniche: angina, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, ictus, arteriopatia periferica, diabete, broncopneumopatia ed insufficienza renale croniche, cancro e decadimento cognitivo.

* Modello aggiustato per età .

La sindrome metabolica si associa in maniera significativa con l'aumento del rischio di mortalità totale dopo aggiustamento per età, sesso, fumo, attività fisica, malattie croniche, IMC, albumina e colesterolo delle LDL, in tutti i soggetti (HR=1,41; IC 95% 1,16-1,72; p=0,001), negli uomini (HR=1,42; IC 95% 1,06-1,89; p=0,017), e nelle donne (HR=1,47; IC 95% 1,13-1,91; p=0,004) rispettivamente, come mostrato in Tabella 7 e Figura 6.

Tabella 7. Mortalità per tutte le cause associata alla sindrome metabolica nei soggetti dello studio Pro.V.A. (analisi di Cox).

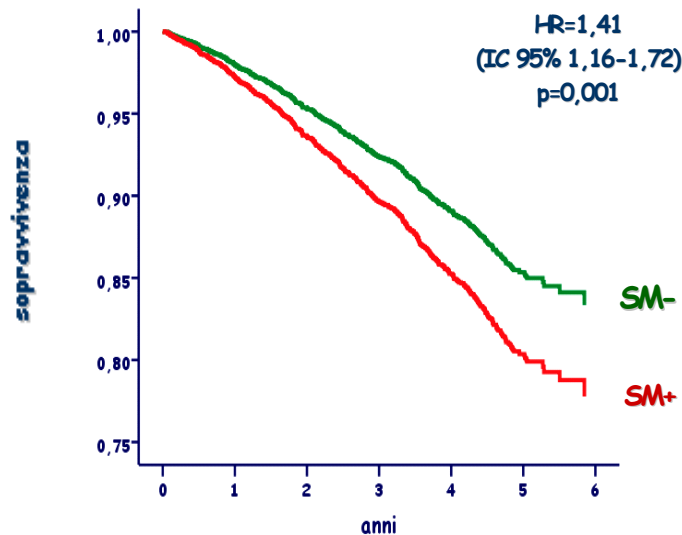
Modello	Tutti		Uomini		Donne	
	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>
Aggiustato per età, sesso, fumo, attività fisica, malattie croniche, IMC, albumina e colesterolo LDL	1,41 (1,16-1,72)	0,001	1,42 (1,06-1,89)	0,017	1,47 (1,13-1,91)	0,004

Figura 6. Sindrome metabolica e mortalità totale

SINDROME METABOLICA e MORTALITA'

per Tutte le Cause: lo Studio Pro.V.A.

(agg. per età, sesso, fumo, attività fisica, malattie croniche, IMC, albumina e LDL)



SM+: soggetti con sindrome metabolica, SM-: soggetti senza sindrome metabolica

6. Mortalità per tutte le cause e componenti della sindrome metabolica

Il modello che include le singole componenti della sindrome metabolica aggiunte una ad una mostra una associazione significativa tra mortalità totale e bassi livelli di colesterolo delle HDL (HR=1,34; IC 95% 1,09-1,65; p=0,005) e aumento della glicemia in tutti i soggetti (HR=1,37; IC 95% 1,13-1,65; p=0,001). Inoltre c'è una significativa associazione nelle donne tra mortalità totale e basso colesterolo delle HDL (HR=1,48, IC 95% 1,14-1,92; p=0,003) e aumento della glicemia (HR 1,65; IC 95% 1,27-2,15; p=0,000), come riportato nelle Tabella 8.

Tabella 8. Mortalità per tutte le cause associata alle componenti della sindrome metabolica nei soggetti dello studio Pro.V.A. (analisi di Cox).

Modello*	Tutti		Uomini		Donne	
	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>P</i>
+ ↑ pressione	0,97 (0,74-1,26)	0,789	0,97 (0,67-1,39)	0,861	1,03 (0,70-1,52)	0,872
+ ↑ TG	1,14 (0,94-1,38)	0,196	1,27 (0,97-1,67)	0,085	1,03 (0,78-1,34)	0,860
+ ↓ HDL	1,34 (1,09-1,65)	0,005	1,23 (0,88-1,72)	0,219	1,48 (1,14-1,92)	0,003
+ ↑ vita	1,04 (0,83-1,32)	0,727	1,04 (0,74-1,45)	0,840	1,12 (0,81-1,55)	0,495
+ ↑ glicemia	1,37 (1,13-1,65)	0,001	1,14 (0,88-1,49)	0,317	1,65 (1,27-2,15)	0,000

*Modello aggiustato: per età, sesso, fumo, attività fisica, malattie croniche (angina, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, ictus, arteriopatia periferica, diabete, broncopneumopatia ed insufficienza renale croniche, cancro e decadimento cognitivo), IMC, albumina e colesterolo LDL.

Nel modello che include le componenti della sindrome metabolica come covariate, e la sindrome metabolica di per sé come variabile proxy per l'interazione dei singoli fattori, sono risultati significativamente associati alla mortalità totale

l'aumento della glicemia in tutti i soggetti e nelle donne, e la bassa concentrazione del colesterolo HDL solo nelle donne, come riportato nella Tabella 9.

Tabella 9. Mortalità per tutte le cause associata alle componenti della sindrome metabolica nei soggetti dello studio Pro.V.A. (analisi di Cox).

Modello*	Tutti		Uomini		Donne	
	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>
↑ pressione (vs no)	0,93 (0,71-1,23)	0,617	0,95 (0,65-1,38)‡	0,786	1,03 (0,69-1,54)‡	0,890
↑ trigliceridi (vs no)	0,97 (0,77-1,23)	0,790	1,10 (0,79-1,52)‡	0,576	0,83 (0,60-1,15)‡	0,268
↓ HDL (vs no)	1,24 (0,97-1,58)	0,084	1,04 (0,70-1,54)‡	0,860	1,48 (1,08-2,02)‡	0,014
↑ vita (vs no)	0,97 (0,74-1,26)	0,803	0,88 (0,60-1,30)‡	0,528	1,13 (0,78-1,62)‡	0,524
↑ glicemia (vs no)	1,27 (1,02-1,59)	0,037	1,01 (0,74-1,38)‡	0,959	1,61 (1,16-2,24)‡	0,005

* Modello aggiustato per età, sesso, fumo, attività fisica, malattie croniche, IMC, albumina, colesterolo LDL e sindrome metabolica (come variabile proxy per l'interazione dei singoli fattori).

‡ Modello aggiustato per età, fumo, attività fisica, malattie croniche, IMC, albumina, colesterolo LDL e sindrome metabolica (come variabile proxy per l'interazione dei singoli fattori).

7. Sindrome metabolica e mortalità per cause cardiovascolari

Nell'analisi della mortalità cardiovascolare sono stati esclusi 316 soggetti che al basale erano affetti da angina, infarto del miocardio e ictus.

Durante i 4,4 anni di osservazione, sono morti per causa cardiovascolare 230 soggetti, 96 con sindrome metabolica (29 uomini e 67 donne), e 134 soggetti senza la sindrome metabolica (73 uomini, e 61 donne) (dati non pesati).

Sia gli uomini che le donne con la sindrome metabolica hanno un tasso significativamente più elevato di mortalità cardiovascolare confrontato con i soggetti senza sindrome metabolica come mostrato nella Tabella 10.

Tabella 10. Tassi di mortalità cardiovascolare per 1000 anni-persona

	Tutti	Uomini	Donne
Morti (%)			
SM-	6,4	6,4	6,4
SM+	8,0	7,5	8,1
Tasso per 1000 anni -persona			
SM-	14,45	14,84	14,13
SM+	18,37	17,78	18,57
	<i>p=0,000</i>	<i>p=0,029</i>	<i>p=0,000</i>

SM-: soggetti senza sindrome metabolica, SM+: soggetti con sindrome metabolica.

All'analisi di Cox è risultato un incremento del rischio di mortalità cardiovascolare nei soggetti con sindrome metabolica dopo aver aggiustato il modello per età e sesso (HR=1,36; IC 95% 1,03-1,78; p=0,029) come mostrato nella Tabella 11.

Tabella 11. Mortalità per cause cardiovascolari associata alla sindrome metabolica nei soggetti dello studio Pro.V.A. (analisi di Cox).

Modello	Tutti		Uomini		Donne	
	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>
Aggiustato per età e sesso	1,36 (1,03-1,78)	0,029	1,51 (0,98-2,33)*	0,060	1,27 (0,90-1,79)*	0,183
+fumo, colesterolo LDL, IMC e attività fisica	1,60 (1,17-2,19)	0,003	1,66 (1,00-2,76)	0,051	1,60 (1,06-2,33)	0,025
+ scolarità e condiz. socio economiche	1,69 (1,19-2,39)	0,003	1,66 (0,89-3,11)	0,114	1,74 (1,08-2,80)	0,022
+ diabete	1,51 (1,03-2,20)	0,033	1,86 (0,95-3,77)	0,072	1,31 (0,76-2,27)	0,337

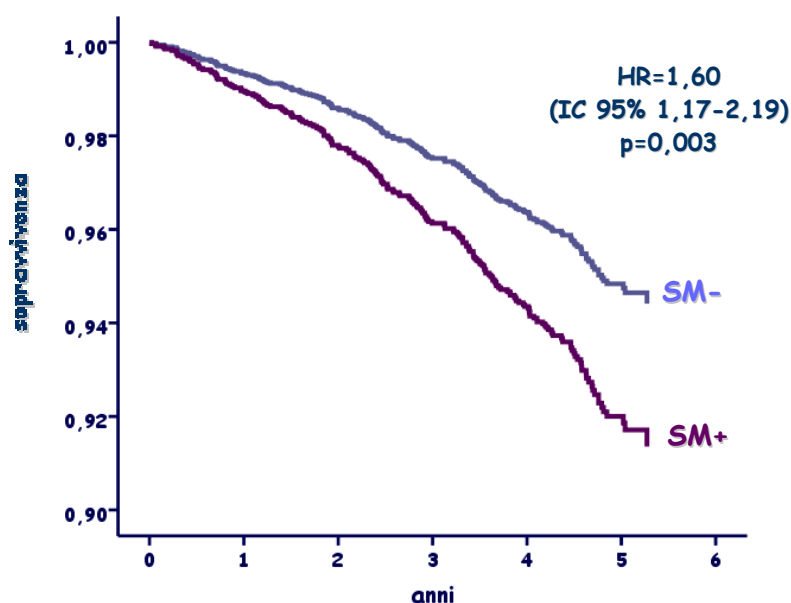
* Modello aggiustato solo per età

Fattori confondenti e fattori di rischio sono introdotti in sequenza nel modello e rafforzano l'associazione tra sindrome metabolica e mortalità cardiovascolare (Tabella 11).

La sindrome metabolica si associa ad una aumentata mortalità cardiovascolare dopo aver aggiustato per età, sesso, fumo, colesterolo LDL, attività fisica, e IMC in tutti i soggetti (HR=1,60; IC 95% 1,17-2,19; p=0,003), negli uomini (HR=1,66; IC 95% 1,00-2,76; p=0,051), e nelle donne (HR=1,60; IC 95% 1,06-2,33; p=0,025), come riportato nella Tabella 11 e nella Figura 7.

Figura 7. Sindrome metabolica e mortalità cardiovascolare.

SINDROME METABOLICA e MORTALITA' CARDIOVASCOLARE: lo Studio Pro.V.A.
(esclusi i soggetti con pregressa malattia cardiovascolare n=316, agg. per età, sesso, fumo, LDL, attività fisica e IMC)



SM+: soggetti con sindrome metabolica, SM-: soggetti senza sindrome metabolica

Nel modello che include oltre ai precedenti aggiustamenti anche la pregressa diagnosi di diabete, la sindrome metabolica si associa alla mortalità cardiovascolare in maniera significativa, in tutti i soggetti (HR=1,51; IC 95% 1,03-2,20; p=0,033), ma non negli uomini e nelle donne separatamente come mostrato nella Tabella 11.

8. Mortalità cardiovascolare e componenti della sindrome metabolica

Nel modello che include età, sesso, fumo, colesterolo delle LDL, IMC, attività fisica e le componenti della sindrome metabolica introdotte singolarmente, c'è una significativa associazione tra mortalità cardiovascolare e aumento della glicemia in tutti i soggetti (HR=1,59; IC 95% 1,18-2,13; p=0,002) come mostrato nella Tabella 12.

Stratificando per sesso è stata trovata una significativa associazione tra mortalità cardiovascolare e aumento dei trigliceridi (HR=1,74; IC 95% 1,08-2,78; p=0,021) negli uomini, mentre nelle donne l'associazione significativa è risultata con la riduzione del colesterolo delle HDL (HR=1,62; IC 95% 1,07-2,45; p=0,023) e l'aumento della glicemia (HR=2,03; IC 95% 1,36-3,02; p=0,001) come riportato nella Tabella 12.

Tabella 12. Mortalità per cause cardiovascolari associata alle componenti della sindrome metabolica nei soggetti dello studio Pro.V.A. (analisi di Cox).

Modello*	Tutti		Uomini†		Donne†	
	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>
+ ↑ pressione (vs no)	1,06 (0,67-1,68)	0,811	0,89 (0,47-1,67)	0,703	1,36 (0,66-2,82)	0,404
+↑ trigliceridi (vs no)	1,16 (0,84-1,58)	0,369	1,74 (1,08-2,78)	0,021	0,90 (0,59-1,39)	0,644
+ ↓ HDL (vs no)	1,35 (0,96-1,89)	0,082	1,04 (0,55-1,96)	0,897	1,62 (1,07-2,45)	0,023
+ ↑ vita (vs no)	1,11 (0,76-1,62)	0,606	0,94 (0,52-1,70)	0,844	1,19 (0,70-2,03)	0,514
+ ↑ glicemia (vs no)	1,59 (1,18-2,13)	0,002	1,17 (0,74-1,86)	0,499	2,03 (1,36-3,02)	0,001

* Aggiustato per età, sesso, fumo, colesterolo LDL, IMC, attività fisica.

† Aggiustata per età, fumo, colesterolo LDL, IMC, attività fisica.

Nel modello che include le componenti della sindrome metabolica come covariate, e la sindrome metabolica di per sè come variabile proxy per l'interazione dei singoli fattori, sono risultati significativamente associati alla mortalità cardiovascolare l'aumento della glicemia e le basse HDL solo nelle donne (Tabella 13).

Tabella 13. Mortalità per cause cardiovascolari associata alle singole componenti della sindrome metabolica nei soggetti dello studio Pro.V.A. (analisi di Cox)

Modello*	Tutti		Uomini		Donne	
	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>
↑ pressione (vs no)	0,99 (0,61-1,60)	0,969	0,85 (0,44-1,65)§	0,627	1,51 (0,70-3,23)§	0,290
↑ trigliceridi (vs no)	0,87 (0,59-1,29)	0,493	1,37 (0,75-2,51)§	0,312	0,66 (0,39-1,11)§	0,115
↓ HDL (vs no)	1,19 (0,80-1,77)	0,385	0,77 (0,38-1,42)§	0,473	1,78 (1,07-2,95)§	0,026
↑ vita (vs no)	0,98 (0,63-1,51)	0,914	0,71 (0,35-1,42)§	0,328	1,26 (0,70-2,28)§	0,439
↑ glicemia (vs no)	1,39 (0,97-2,00)	0,075	0,87 (0,49-1,55)§	0,634	2,17 (1,28-3,68)§	0,004

* Modello aggiustato per età, sesso, fumo, colesterolo LDL, IMC, attività fisica, e la sindrome metabolica come variabile proxy per l'interazione dei singoli fattori.

§ Modello aggiustato per età, fumo, colesterolo LDL, IMC, attività fisica, e la sindrome Metabolica come variabile proxy per l'interazione dei singoli fattori.

V - DISCUSSIONE

Nei soggetti anziani dello studio Pro.V.A. la sindrome metabolica è un predittore di mortalità totale e cardiovascolare sia negli uomini che nelle donne, ma le singole componenti non contribuiscono allo stesso modo in tutti i soggetti ad aumentare il rischio di mortalità. Infatti dopo un periodo di osservazione medio di 4,4 anni sono risultati significativamente associati alla mortalità totale l'aumento della glicemia in tutti i soggetti e nelle donne, e i bassi livelli di colesterolo HDL solo nelle donne.

Sono invece predittori di mortalità cardiovascolare l'aumento della glicemia e i bassi livelli di colesterolo HDL solo nelle donne.

C'è un generale accordo sul fatto che la sindrome metabolica si associ ad un incremento del rischio di morte per tutte le cause e per quelle cardiovascolari, e questo risultato inoltre è indipendente dalle diverse definizioni di sindrome metabolica usate, quali ad esempio quelle del WHO e dell'ATP III (35-37).

Comunque è molto difficile confrontare i risultati dei differenti studi in cui sono usate differenti definizioni di sindrome metabolica, in cui sono incluse popolazioni di razze differenti, comprendenti soggetti adulti e soprattutto uomini, seguiti per periodi di osservazione diversi, con diverso numero di morti e un largo numero di covariate differenti utilizzate nell'analisi.

Studi condotti su diverse popolazioni di soggetti anziani come ad esempio da Buttler e collaboratori su una popolazione americana (38), da Wang e collaboratori su una popolazione finlandese (39) e da Ravaglia e collaboratori su una popolazione italiana (40) hanno dimostrato che la sindrome metabolica non è un predittore indipendente di mortalità.

Recentemente il Cardiovascular Health Study ha dimostrato che la sindrome metabolica è un predittore indipendente di mortalità totale nei soggetti anziani, con un rischio di morire per tutte le cause del 22% in più nei soggetti con sindrome metabolica rispetto a quelli senza, indipendentemente dai criteri utilizzati per definirla (42).

I nostri risultati hanno dimostrato che la sindrome metabolica è un importante predittore indipendente di mortalità totale nei soggetti anziani, anche dopo aver aggiustato per fattori quali scolarità, condizioni socio-economiche, abitudine al fumo, attività fisica e malattie croniche associate alla mortalità nei soggetti anziani. Nel nostro studio, dopo aggiustamento per questi fattori, la sindrome metabolica si associa ad un aumento del rischio di mortalità totale del 41%.

L'aumento del rischio di morte per tutte le cause nella nostra popolazione anziana è più alto di quello rilevato negli adulti del Cardiovascular Health Study, anche se il nostro periodo di osservazione è più corto. Un periodo di osservazione più lungo probabilmente attenua gli effetti della sindrome metabolica sulla mortalità per tutte le cause per l'interazione con altri fattori ambientali, stile di vita e malattie croniche.

Comunque non tutte le componenti della sindrome metabolica contribuiscono all'incremento del rischio di mortalità totale nel nostro studio, dove contribuiscono in maniera significativa l'aumento della glicemia in tutti i soggetti e nelle donne e i bassi livelli di colesterolo delle HDL solo nelle donne.

Le differenze fra uomini e donne che abbiamo riscontrato nel nostro studio possono essere spiegate da diversi fattori: il disegno dello studio Pro.V.A. comprende una larga coorte di donne (60%), che riflette la distribuzione della popolazione anziana italiana; la prevalenza della sindrome metabolica negli uomini diminuisce dopo i 75 anni, e aumenta nelle donne; nelle donne confrontate agli

uomini sono più di frequentemente presenti insieme due o più componenti della sindrome metabolica; e infine le donne presentano elevate prevalenze rispetto agli uomini di elevati livelli di trigliceridi e di basse concentrazioni di colesterolo delle HDL (44).

Il nostro studio ha dimostrato che i bassi livelli di colesterolo delle HDL sono un predittore indipendente di mortalità totale negli anziani, anche indipendentemente dall'interazione delle singole componenti della sindrome metabolica. In un lavoro precedente, le basse HDL in combinazione con bassi valori di albumina si associano ad un aumento del rischio di mortalità totale in soggetti anziani (45). L'albumina così come i bassi valori di colesterolo delle HDL possono rappresentare un indice affidabile di cattivo stato di salute e di stato infiammatorio cronico, forse a causa della riduzione del ruolo antiossidante ed antinfiammatorio che viene riconosciuto alle HDL (45, 46).

Recentemente nel Cardiovascular Health Study le componenti della sindrome metabolica risultate essere predittori di mortalità sono l'aumentata pressione arteriosa e l'aumentata glicemia (42). Risultati molto simili sono stati riportati anche nella popolazione italiana di soggetti adulti dello studio Pamela (41).

Una possibile spiegazione del fatto che l'aumento della pressione arteriosa nel nostro studio non è risultato essere un predittore di mortalità va ricercata nella elevata prevalenza che questa alterazione ha nella nostra popolazione anziana.

I nostri risultati confermano anche il ruolo non predittivo sulla mortalità della circonferenza della vita e degli elevati livelli dei trigliceridi. In questo studio, la prevalenza della aumentata circonferenza della vita è elevata sia nei soggetti con la sindrome metabolica, ma anche in quelli senza. Oggi inoltre si discute se il sovrappeso e/o la modesta adiposità rappresentino effettivamente dei fattori di rischio nei soggetti anziani (47). I trigliceridi inoltre sono fortemente correlati con i

livelli di colesterolo delle HDL dal punto di vista fisiopatologico e per questo motivo non risultano un fattore predittivo indipendente nel nostro studio.

Per quanto riguarda la mortalità per causa cardiovascolare nelle donne, i nostri risultati confermano il grande impatto del diabete, anche dopo avere considerato tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare. Una recente metaanalisi ha dimostrato che in soggetti non diabetici le donne presentano un rischio cardiovascolare associato all'iperglicemia maggiore che negli uomini, suggerendo che l'iperglicemia possa in qualche modo abolire la protezione nei confronti della malattia cardiovascolare nelle donne, specie nei soggetti anziani. Ci sono sempre più evidenze che la carenza di estrogeni in associazione con l'età avanzata promuova l'infiammazione e la disfunzione endoteliale, favorendo l'aterosclerosi nelle donne rendendoli anche più vulnerabili degli uomini (48).

I nostri risultati confermano che le basse HDL sono un predittore di mortalità cardiovascolare migliore di altri fattori lipidici di rischio cardiovascolare (49, 50). La riduzione delle HDL risulta da una modificazione della loro composizione e del metabolismo con la perdita delle loro proprietà antiaterogena, antinfiammatoria e antiossidante e con la riduzione del trasporto inverso del colesterolo dalla periferia al fegato. In aggiunta, agli alti livelli di trigliceridi e alle basse concentrazioni di colesterolo delle HDL si associano delle LDL piccole e dense, particolarmente aterogene (46).

I pregi del presente studio sono da ricercare nella numerosità delle morti dovuta all'età avanzata e nell'aver investigato la mortalità cardiovascolare in soggetti privi di precedente malattia cardiovascolare.

Un altro importante dato è che i soggetti anziani dello studio si possono considerare un campione rappresentativo della popolazione anziana italiana e che la diagnosi di malattia cardiovascolare, grazie ad un disegno di studio molto attento e a

metodiche raffinate per uno studio epidemiologico, è stata particolarmente accurata. Lo studio Pro.V.A. ha inoltre raccolto una grande quantità di dati anche per quanto riguarda il livello di educazione scolastica, le condizioni socioeconomiche e lo stile di vita rendendo possibile delle analisi di modelli aggiustati per numerosi fattori confondenti.

Un potenziale limite dello studio è che sono stati inclusi solo soggetti anziani, quindi con una limitata sopravvivenza. Peraltro è stato ben postulato che l'associazione tra sindrome metabolica e mortalità per tutte le cause e mortalità cardiovascolare possa essere più forte in alcuni sottogruppi, come ad esempio tra i soggetti anziani (35). Altri potenziali limiti sono relativi al breve periodo di osservazione ed alla valutazione dei soli eventi fatali.

I dati di questo studio ed in particolare i dati relativi ad una osservazione dopo 7 anni, non appena disponibili, offriranno l'opportunità di verificare questi risultati incrementando gli eventi ed il tempo di osservazione.

VI - CONCLUSIONI

In conclusione, nella popolazione anziana la sindrome metabolica è un significativo predittore di mortalità totale e cardiovascolare.

I migliori predittori di mortalità per tutte le cause sono l'aumento della glicemia in tutti i soggetti e nelle donne e i bassi livelli di colesterolo delle HDL, solo nelle donne.

I migliori predittori di mortalità cardiovascolare sono l'aumento della glicemia e i bassi livelli di colesterolo delle HDL solo nelle donne.

Questi risultati dovrebbero essere confermati da altri studi, ma suggeriscono l'importanza di considerare i singoli fattori di rischio quali ad esempio l'aumento della glicemia e le basse HDL negli anziani, piuttosto che la sindrome metabolica di per sè.

VII - BIBLIOGRAFIA

1. Erkelens DW, de Bruin TWA, Cabezas MC. Tulp syndrome. *Lancet* 18:1536-1537, 1993
2. Morgagni GB: The seats and causes of diseases investigated by anatomy (De sedibus et causis morborum per anatomen indagata). *Remondini*, Padova, 1975
3. Kylin E: Studien ueber das hwertonie-hyperglykamie-hyperurikamiesyndrom. *Zentralblatt Fuer Innere* 44:105-127, 1923
4. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutrition* 4:20-27, 1956
5. Avogaro P, Crepaldi G: Essential Hyperlipidemia, Obesity and Diabetes. *First EASD Conference*, Montecatini Terme, 1965
6. Haller H: Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med* 32:124-128, 1977
7. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
8. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*; 34: 416-422, 1991
9. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539-53, 1998
10. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001

11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735-2752, 2005
12. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW: American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance. *Endocr Pract* 9: 237-252, 2003
13. Balkau B, Charles MA: Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 16:442-443, 1999
14. Ford ES, Giles WH: A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 26:575-581, 2003
15. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome- a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23: 469-480, 2006
16. Rowe JW, Minaker KL, Pallotta JA, Flier JS: Characterization of the insulin resistance of aging. *J Clin Invest* 71:1581-1587, 1983
17. Manzato E, Roselli della Rovere G, Avogaro A, Zambon S, Romanato G, Corti MC, Sartori L, Baggio G, Crepaldi G: The fatty acid composition of plasma phospholipids and the insulin sensitivity in elderly diabetic patients. The Pro.V.A. study. *Aging Clin Exp Res* 14:474-478, 2002
18. Trevisan M, Browne R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM, Armstrong D: Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol* 154:348-356, 2001

19. Abdul-Rahim HF, Hussein A, Bjertness E, Giacaman R, Gordon NH, Jervell J: The metabolic syndrome in the West Bank population: an urban-rural comparison. *Diabetes Care* 24: 275-279, 2001
20. Al-Lawati JA, Mohammed AJ, Al-Hinai HQ, Jousilahti P: Prevalence of the metabolic syndrome among Omani adults. *Diabetes Care* 26:1781-1785, 2003
21. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*; 287: 356-359, 2002
22. 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* 52:1210-1214, 2003
23. Kuusisto J, Lempiäinen P, Mykkänen L, Laakso M: Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 24:1629-1633, 2001
24. Kim DJ, Lee MS, Kim KW, Lee MK. Insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of Korean type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 50:590-593, 2001
25. Shin CS, Lee HK, Koh CS, Kim YI, Shin YS, Yoo KY, Paik HY, Park YS, Yang BG. Risk factors for the development of NIDDM in Yonchon County, Korea *Diabetes Care* 20:1842-1846, 1997
26. Araneta MR, Wingard DL, Barrett-Connor E: Type 2 diabetes and metabolic syndrome in Filipina-American women : a high-risk nonobese population. *Diabetes Care* 25:494-499, 2002
27. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen K, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell LL, Shofer JB, Wahl PW: Type 2 diabetes and the metabolic syndrome in Japanese Americans *Diabetes Res Clin Pract* 50: S73-S76, 2000

28. Kosaka K, Kuzuya T, Yoshinaga H, Hagura R. A prospective study of health check examinees for the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus: relationship of the incidence of diabetes with the initial insulinogenic index and degree of obesity *Diabet Med* 13: S120-S126, 1996
29. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 337:382-386, 1991
30. Burchfiel CM, Sharp DS, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Arakaki R, Yano K. Hyperinsulinemia and cardiovascular disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. Hyperinsulinemia and cardiovascular disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:450-457, 1998
31. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, Pucci L, Del Prato S. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 15(4):250-254, 2005
32. Maggi S, Noale M, Gallina P, Bianchi D, Marzari C, Limongi F, Crepaldi G; ILSA Working Group. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol Med Science* 61:505-510, 2006
33. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta E: The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 28:882-887, 2005
34. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288:2709-2716, 2002
35. Ford ES: Risks for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the Metabolic Syndrome. A summary of the evidence. *Diabetes Care* 28(7):1769-1778, 2005

36. Galassi A, Reynolds K, He J: Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *Am J Med* 119(10):812-819, 2006
37. Gami A, Witt B, Howard D, Erwin P, Gami L, Somers V, Montori V: Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Am Coll Cardiol* 49(4):403-414, 2007
38. Butler J, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S, Vaughan D, Satterfield S, Newman A, Goodpaster B, Bauer D: Metabolic Syndrome and the Risk of Cardiovascular Disease in Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 47(8):1595-1602, 2006
39. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, Kuusisto J: The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J* 28(7):857-864, 2007
40. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Chiappelli M, Montesi F, Bolondi L, Patterson C: Metabolic Syndrome. Prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 29(11):2471-2476, 2006
41. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Quarti Trevano F, Grassi G, Zanchetti A, Sega R: Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis. *Hypertension* 49(1):40-47, 2007
42. Mozaffarian D, Kamineni A, Prineas RJ, Siscovick DS: Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 168(9):969-978, 2008
43. Corti M-C, Guralnik JM, Sartori L, Baggio G, Manzato E, Pezzotti P, Barbato GM, Zambon S, Ferrucci L, Minervini S, Musacchio E, Crepaldi G: The effect of cardiovascular and ostoarticular diseases on disability in older Italian men and women: rationale, design, and sample characteristics of the Progetto Veneto Anziani (PRO.V.A.) Study. *J Am Geriatr Soc* 50(9):1535-1540, 2002

44. Manzato E, Romanato G, Zambon S, Corti MC, Baggio G, Sartori L, Musacchio E, Zaroni S, Marin R, Crepaldi G: Metabolic syndrome and cardiovascular disease in the elderly: the *Progetto Veneto Anziani* (Pro.V.A.) Study. *Aging Clin Exp Res* 20(1):47-52, 2008
45. Volpato S, Leveille SG, Corti MC, Harris TB, Guralnik JM: The value of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol in defining mortality risk in older persons with low serum cholesterol. *J Am Geriatr Soc* 49(9):1142-1147, 2001
46. Eckel RH: Mechanisms of the components of the metabolic syndrome that predispose to diabetes and atherosclerotic CVD. *Proc Nutr Soc* 66:82-95, 2007
47. McGee DL, And The Diverse Populations Collaboration: Body Mass Index and Mortality: A Metaanalysis Based on Person-level Data from Twenty-six Observational Studies. *Ann Epidemiol* 15(2):87-97, 2005
48. Pepine CJ: Ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 47 (Suppl. 3):S1-S3, 2006
49. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris TB, Field TS, Wallace RB, Berkman LF, Seeman TE, Glynn RJ, Hennekens CH, Havlik RJ: HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 274(7):539-544, 1995
50. Weverling-Rijnsburger AW, Jonkers IJ, van Exel E, Gussekloo J, Westendorp RG: High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med* 163(13):1549-1554, 2003