



La sindrome metabolica è un fattore di rischio cardiovascolare anche nell'ipercolesterolemia familiare?

Letizia Veronese, Clara Sacco, Linda Porretti, Giulia Ferrari,
Anna Giulia Falchi, Guido Perani

Clinica Medica II, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

La sindrome metabolica è un fattore di rischio cardiovascolare anche nell'ipercolesterolemia familiare?

Questo studio si è proposto di indagare l'importanza della sindrome metabolica nell'espressione fenotipica dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote per quanto riguarda la cardiopatia ischemica clinicamente espressa e le manifestazioni precliniche di malattia aterosclerotica a livello dei distretti carotideo e periferico.

Sono stati studiati 186 pazienti (85 uomini) di età media 54.9 ± 11.5 anni, affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote definita o probabile secondo i criteri NICE. La sindrome metabolica era presente in 41 soggetti (22%).

Rispetto ai pazienti senza sindrome metabolica, quelli con sindrome metabolica associata mostravano età, BMI, circonferenza addominale, trigliceridemia, glicemia, pressione sistolica e diastolica ($p < 0.001$ per tutte le variabili) significativamente superiori e concentrazioni di C-HDL significativamente inferiori ($p < 0.001$). La prevalenza di cardiopatia ischemica era significativamente superiore nei soggetti con sindrome metabolica ($p = 0.009$ negli uomini e $p = 0.043$ nelle donne); l'analisi stratificata per l'età ha mostrato che tale differenza era significativa solo per i soggetti appartenenti al terzile inferiore di età. Nessuna differenza è stata osservata nella prevalenza di placche carotidee all'esame ultrasonografico e di ABI < 0.90 in rapporto alla presenza di sindrome metabolica.

I risultati ottenuti indicano che la sindrome metabolica gioca un ruolo importante nell'estrinsicazione clinica della cardiopatia ischemica nell'ipercolesterolemia familiare eterozigote, anche se già in trattamento con statine, specie nei soggetti più giovani.

Is metabolic syndrome a cardiovascular risk factor also in familial hypercholesterolemia?

In the present study the relationship between metabolic syndrome and coronary artery disease as well as pre-clinical atherosclerosis in carotid and peripheral arteries was investigated in a group of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH). One hundred and eighty-six subjects (85 males, mean age 54.9 ± 11.5 years) were included. They all had definite or probable heterozygous FH according to NICE criteria. Forty-one (22%) also had metabolic syndrome. Patients with metabolic syndrome were older, had higher BMI, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, plasma triglyceride and glucose concentrations ($p < 0.001$ for all these variables) and had lower ($p < 0.001$) HDL cholesterol than patients without metabolic syndrome.

In the whole group coronary heart disease was more prevalent in patients with metabolic syndrome in both genders ($p = 0.009$ in males, $p = 0.043$ in females). When age was taken into account, the difference in the prevalence of coronary heart disease between patients with and without metabolic syndrome was significant only in the lower tertile of age.

No difference could be observed in the prevalence of carotid plaques at the ultrasound examination of neck vessels nor in the prevalence of low ankle-brachial index between the two groups of patients. Taken together these findings are consistent with an important role of metabolic syndrome in promoting the clinical expression of coronary heart disease in patients with heterozygous FH, at least in the younger ones, though already on statin treatment.

Introduzione

Il termine di sindrome metabolica viene comunemente utilizzato per indicare un'aggregazione di fattori di rischio cardiovascolari quali la dislipidemia aterogena (ipertrigliceridemia con bassi livelli di colesterolo HDL e presenza di LDL piccole e dense), l'alterata tolleranza glucidica, l'ipertensione arteriosa, uno stato proinfiammatorio e protrombotico che si presentano associati negli individui più spesso di quanto non comporti la casualità e che sono in qualche modo correlati con l'obesità viscerale e l'insulino-resistenza [1-2]. Fra le molte controversie che tuttora investono pressoché tutti gli aspetti della sindrome metabolica, dalla definizione all'epidemiologia, fisiopatologia e trattamento, quella forse più importante riguarda il suo ruolo come fattore di rischio cardiovascolare [3-4]. In particolare numerosi studi si sono posti il problema se la sindrome metabolica sia in grado di predire le malattie cardiovascolari al di là di quanto non facciano i tradizionali algoritmi, basati sui fattori di rischio tradizionali ed essenzialmente fondati sul colesterolo LDL (C-LDL), arrivando a conclusioni spesso divergenti [5-7].

L'ipercolesterolemia familiare eterozigote è una malattia monogenica caratterizzata da un elevato rischio cardiovascolare, eminentemente connesso alla presenza fin dalla nascita di concentrazioni plasmatiche di C-LDL pressoché doppie rispetto ai livelli normali [8].

Scopo del lavoro

È parso opportuno verificare se nell'ipercolesterolemia familiare, di per sé ad alta prevalenza di malattia cardiovascolare, la sindrome metabolica possa rappresentare un fattore di rischio aggiuntivo, contribuendo così alla variabile suscettibilità individuale che i pazienti con ipercolesterolemia familiare presentano nei confronti della malattia aterosclerotica e che investe incidenza, età di comparsa e modalità di estrinsecazione clinica.

Materiali e metodi

Casistica

Sono stati inclusi nello studio i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote definita o probabile secondo i criteri del *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE) inglese [1] ed afferenti all'Ambulatorio per le Dislipidemie e l'Aterosclerosi della Medicina Generale 2° della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti:

- di età inferiore a 38 anni (corrispondente a quella del paziente più giovane con sindrome metabolica);
- con documentazione incompleta riguardo ai cinque costituenti della sindrome metabolica.

La diagnosi di sindrome metabolica è stata posta in base ai criteri unitariamente proposti nel 2009 da diverse società scientifiche [10]: sono stati quindi considerati portatori di sindrome metabolica i soggetti che presentavano almeno tre delle seguenti condizioni:

- circonferenza addominale ≥ 102 cm nell'uomo, ≥ 88 cm nella donna;
- trigliceridi ≥ 150 mg/dL o trattamento ipotrigliceridemizzante in corso;
- colesterolo HDL < 40 mg/dL nell'uomo, < 50 mg/dL nella donna;
- pressione arteriosa sistolica (PAS) ≥ 135 mmHg o pressione arteriosa diastolica (PAD) ≥ 80 mmHg o trattamento antiipertensivo in corso;
- glicemia ≥ 100 mg/dL o trattamento ipoglicemizzante in corso.

Metodiche

Lo studio si fonda sull'ultimo periodico esame, effettuato per ciascun paziente con cadenza triennale, dei soggetti portatori di ipercolesterolemia familiare che afferiscono all'Ambulatorio per le Dislipidemie e l'Aterosclerosi della Clinica Medica 2°. La periodica rivalutazione di questi pazienti comprende:

- un aggiornamento della storia clinica familiare e personale;
- l'esame obiettivo con misurazione dei parametri antropometrici e della pressione arteriosa;
- l'esecuzione di un prelievo di sangue venoso a digiuno da 12 ore, comprendente almeno il dosaggio di colesterolo totale, colesterolo HDL (C-HDL), trigliceridi (con calcolo del C-LDL secondo la formula di Friedewald [11]) e glicemia;
- l'esecuzione di eco color Doppler vascolare dei tronchi sopraaortici, valutando la presenza di ispessimento intimale (IMT > 0.90 mm) o di placche (ispessimento focale della parete arteriosa di spessore ≥ 1.3 mm);
- la misurazione dell'indice caviglia-braccio, effettuata presso l'Ambulatorio della Clinica con Doppler portatile (Dopplex® Huntleigh Diagnostics) utilizzando sonda da 8 Mhz.

Per ciascun paziente è stato inoltre interrogato il data base dell'Ambulatorio alla ricerca del valore di Lp(a), dosaggio non necessariamente effettuato in occasione del più recente controllo.

I pazienti arruolati sono stati considerati affetti da:

- cardiopatia ischemica se avevano una storia documentata di infarto miocardico, interventi di rivascularizzazione miocardica (angioplastica o *by pass* aorto-coronarico) o angina da sforzo con test ergometrico positivo o dimostrazione angiografica di stenosi coronarica significativa ($> 50\%$);
- malattia cerebrovascolare, se riportavano una storia documentata di *ictus*, ischemia cerebrale transitoria (TIA) o intervento di tromboendarteriectomia (TEA) carotidea;
- aterosclerosi subclinica dei tronchi sopraaortici, se erano presenti placche all'Eco Doppler (il quadro di ispessimento intimale non era considerato espressione di aterosclerosi subclinica);
- arteriopatia periferica, se l'indice caviglia-braccio (ABI) era < 0.90 o se era documentato un intervento di rivascularizzazione iliaca, femorale o poplitea.

Statistica

Il confronto fra i gruppi è stato condotto mediante il test t di Student per dati non appaiati in caso di variabili continue e il test del χ^2 nel caso di variabili discrete; sono stati considerati significativi i valori di $p < 0.05$.

Risultati

Sono stati studiati 186 pazienti (85 uomini e 101 donne), affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote definita o probabile, di età media 54.9 ± 11.5 anni (*range* 38-81 anni); di essi 169 (91%) erano in trattamento con statina in monoterapia oppure associata con ezetimibe o con colestiramina; 17 persone, per lo più pazienti di prima diagnosi, non erano in terapia farmacologica.

La sindrome metabolica è stata diagnosticata in 41 pazienti (22%), di cui 21 uomini (24.7%) e 20 donne (19.8%; $\chi^2=0.646$, *p* n.s.); tutti i cinque costituenti della sindrome metabolica erano presenti in 2 pazienti (un uomo ed una donna), quattro costituenti in 11 pazienti (6 uomini e 5 donne) e tre nei restanti 28 (14 per ciascun genere). Diabete mellito tipo 2 era presente in 4 donne, in tre delle quali nell'ambito della sindrome metabolica.

Le principali caratteristiche dei pazienti in rapporto alla presenza o meno di sindrome metabolica sono riassunte nella tabella 1. A parte le ovvie differenze in BMI, circonferenza addominale, glicemia, C-HDL, trigliceridi, pressione arteriosa sistolica e diastolica, che discendono immediatamente dalla definizione di sindrome metabolica, la tabella 1 mostra l'assenza di differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda genere, familiarità per cardiopatia ischemica, concentrazioni di colesterolo totale e C-LDL. L'età era significativamente superiore nei soggetti con sindrome metabolica.

Una storia di cardiopatia ischemica era documentata in 31 (16.7%) soggetti, di cui 19 uomini e 12 donne ($\chi^2=3.639$, *p*=0.056 per la differenza fra i generi). La tabella 2 riporta la prevalenza di cardiopatia ischemica in rapporto alla presenza di sindrome metabolica: nella casistica in toto (*p*=0.001) e nei due generi (*p*=0.009 negli uomini e *p*=0.043 nelle donne) detta prevalenza è risultata significativamente superiore nei soggetti con sindrome metabolica rispetto a quelli che ne erano indenni. L'età di insorgenza della malattia coronarica non è apparsa invece significativamente diversa in relazione alla sindrome metabolica nei tre gruppi.

Nella figura 1 è illustrata la prevalenza di coronaropatia in rapporto al numero dei costituenti della sindrome metabolica individualmente presenti: essa è apparsa progressivamente crescente dal 3.8% dei pazienti che non avevano elementi costituenti della sindrome metabolica al 38.5% dei soggetti che ne presentavano 4-5 (*p*=0.002).

Al fine di correggere per l'età l'impatto della sindrome metabolica sulla cardiopatia ischemica, la prevalenza di questa in rapporto alla sindrome metabolica è stata valutata separatamente nei tre terzili di età (≤ 46 , 47-60, ≥ 61 anni): la figura 2 mostra come in tutti e tre i gruppi la coronaropatia sia risultata nettamente superiore nei pazienti con sindrome metabolica, la differenza rispetto ai pazienti senza sindrome metabolica raggiungendo peraltro la significatività statistica solo nei soggetti più giovani (*p*=0.006).

La prevalenza di placche aterosclerotiche all'esame ultrasonografico dei tronchi sovraaortici non è risultata significativamente differente nei soggetti con e senza sindrome metabolica sia nella casistica in toto, sia in ciascuno dei due generi (Tabella 2). Analoga considerazione può essere fatta a proposito della prevalenza di arteriopatia periferica degli arti inferiori, come riportato nella Tabella 2, anche se il dato è inficiato dalla scarsità numerica dei pazienti arteriopatici (2 uomini e 7 donne).

Discussione

I risultati ottenuti mostrano una chiara associazione fra cardiopatia ischemica e sindrome metabolica nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote oggetto dello studio.

Sono state infatti osservate non solo una prevalenza di cardiopatia ischemica significativamente superiore nei soggetti portatori di sindrome metabolica rispetto a quelli senza sindrome metabolica associata, ma anche una correlazione lineare tra la prevalenza di malattia coronarica e il numero di elementi costituenti della sindrome metabolica individualmente presenti.

A parte le ovvie differenze nelle variabili direttamente riconducibili alla definizione di sindrome metabolica, i due gruppi di pazienti con e senza sindrome metabolica non presentavano significative differenze negli altri principali fattori di rischio, vale a dire genere, familiarità per malattia cardiovascolare precoce, colesterolemia totale ed LDL, prevalenza di iperlipoproteinemia(a). Poiché però i soggetti con sindrome metabolica sono risultati significativamente più anziani, si è voluto anche analizzare separatamente i tre terzili di età della casistica: la prevalenza di malattia coronarica è apparsa superiore nei pazienti con sindrome metabolica in tutti e tre i gruppi, ma la differenza è risultata statisticamente significativa solo nel gruppo di pazienti di età inferiore a 46 anni.

L'importanza della sindrome metabolica nella modulazione dell'espressione fenotipica dell'ipercolesterolemia familiare era già stata sottolineata da Rana et al. nell'unico studio che finora ha preso in esame i rapporti fra sindrome metabolica ed ipercolesterolemia familiare eterozigote [1], nella vasta casistica olandese i soggetti con sindrome metabolica associata alla dislipidemia genetica avevano una probabilità 1.5 volte superiore di andare incontro a malattia coronarica rispetto ai soggetti indenni da sindrome metabolica. Nello stesso studio anche il rischio di arteriopatia periferica (ma non quello di vasculopatia cerebrale) era significativamente aumentato in associazione alla sindrome metabolica.

Nel presente studio l'arteriopatia periferica è stata valutata solo in fase preclinica tramite la misurazione dell'ABI, perché il numero dei pazienti affetti dalla forma clinicamente manifesta era troppo esiguo (due pazienti in totale). La prevalenza di ABI patologico (<0.90) è risultata non significativamente differente nei due gruppi contraddistinti dalla presenza o meno di sindrome metabolica.

Secondo quanto riportato da Rana *et al.* [12], la sindrome metabolica non sembra costituire un fattore di rischio per la cerebrovasculopatia nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote. Nel nostro studio anche nel distretto carotideo è stato possibile valutare la malattia aterosclerotica solo in stadio preclinico, dato che solo due pazienti riportavano una storia di ictus. Con l'esame ultrasonografico non si è potuta rilevare alcuna differenza significativa fra i soggetti con sindrome metabolica e quelli senza per quanto riguarda la presenza di placche carotidee, ritenute oggi un precursore più affidabile di malattia cardiovascolare di quanto non sia l'ispessimento del complesso intima-media [13-14].

I nostri dati sembrano quindi indicare che nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, anche se già in trattamento con statine, la sindrome metabolica possa influire non tanto sullo sviluppo preclinico dell'aterosclerosi, verosimilmente in larga misura dipendente dal carico di colesterolo lungo l'arco della vita, quanto piuttosto sulla sua estrinsecazione clinica, almeno a livello coronarico e nei soggetti più giovani. Ne discende l'importanza di un'identificazione della sindrome metabolica e di un suo adeguato trattamento anche in questi soggetti portatori di una malattia metabolica genetica a rischio cardiovascolare di per sé elevato.

Tabelle e figure

Tabella 1. Principali fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote con sindrome metabolica associata (SM+) o non associata (SM-).

<i>Variabili</i>		<i>SM+</i> (<i>n=41</i>)	<i>SM-</i> (<i>n=146</i>)	<i>p</i>
<i>Età, anni</i>	media±d.s.	50±13	43±11	<0.001
<i>Genere</i>	M/F	21/20	64/81	n.s.
<i>Familiarità per CHD</i>	%	39.0	42.8	n.s.
<i>BMI, kg/m²</i>	media±d.s.	29.5±3.8	24.9±3.2	<0.001
<i>Circonf. Addome, cm</i>	media±d.s.	100.7±8.5	87.3±9.3	<0.001
<i>PA sistolica, mmhg</i>	media±d.s.	140±16	124±15	<0.001
<i>PA diastolica, mmhg</i>	media±d.s.	83±9	78±7	0.001
<i>Colesterolo totale, mg/dl</i>	media±d.s.	264±68	249±61	n.s.
<i>Colesterolo LDL, mg/dl</i>	media±d.s.	181±62	170±56	n.s.
<i>Colesterolo HDL, mg/dl</i>	media±d.s.	47±12	58±14	<0.001
<i>Trigliceridi, mg/dl</i>	media±d.s.	188±114	103±40	<0.001
<i>Glucosio, mg/dl</i>	media±d.s.	99±16	86±12	<0.001
<i>Lipoproteina(a)>30 mg/dl</i>	%	56.7	38.5	n.s.

Tabella 2. Prevalenza di cardiopatia ischemica, placche carotidiche e indice caviglia-braccio patologico in rapporto alla presenza di sindrome metabolica associata (SM+) o meno (SM-).

<i>Variabili</i>	<i>n°</i>	Tutti		Uomini		Donne	
		<i>SM -</i>	<i>SM +</i>	<i>SM -</i>	<i>SM +</i>	<i>SM -</i>	<i>SM +</i>
<i>Cardiopatia ischemica, %</i>	186	11.7	34.1 [§]	15.6	42.9**	8.6	25.0*
<i>Età di insorgenza, anni</i>	31	49±14	52±15	44±11	48±16	58±13	59±11
<i>Placche carotidiche, %</i>	149	59.6	71.4	66.7	70.6	53.3	72.2
<i>Arteriopatia periferica, %</i>	114	5.8	14.8	2.5	8.3	8.7	20.0

Abbreviazioni: *p=0.043, **p=0.009, §p=0.001 rispetto ai pazienti senza sindrome metabolica.

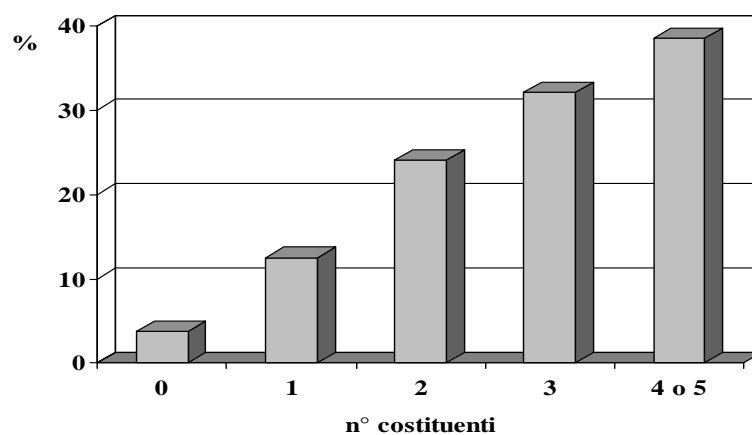


Figura 1. Prevalenza di cardiopatia ischemica nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote in rapporto al numero di costituenti della sindrome metabolica individualmente presenti.

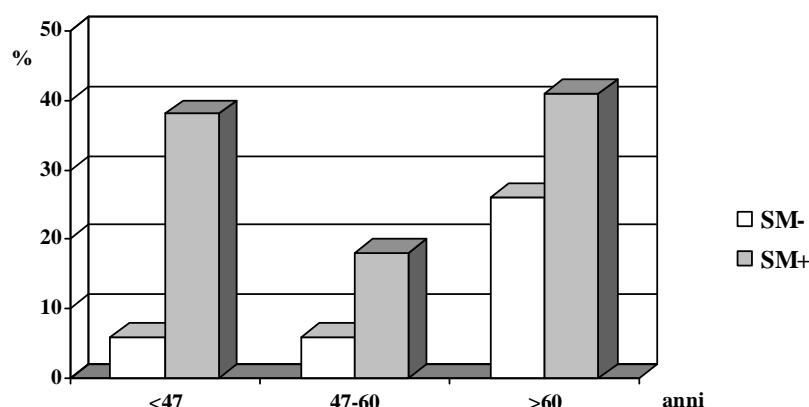


Figura 2. Prevalenza di cardiopatia ischemica nei pazienti con ipercolesterolemia familiare in rapporto alla presenza di sindrome metabolica nei tre terzi d'età.

Bibliografia

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
2. Tota-Maharaj R, Defilippis AP, Blumenthal RS, et al. A practical approach to the metabolic syndrome: review of current concepts and management. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:502.
3. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403.
4. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocrinol Rev* 2008;29:777.
5. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al. The metabolic syndrome and the risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136.
6. Mc Neill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and the 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385.
7. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, et al. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:2644.
8. Soutar AK, Naoumova R. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract* 2006;4:214.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guidelines and evidence review for familial hypercholesterolemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolemia. *Clinical Guideline 71* 2008.
10. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Health Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640.
11. Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DB. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Cl Chem* 1972;18:499.
12. Rana JS, Jansen AC, Zwinderman AH, et al. Metabolic syndrome and risk of coronary, cerebral, and peripheral vascular disease in a large Dutch population with familial hypercholesterolemia. *Diabetes Care* 2006;29:1125.
13. Simon A, Megnien J-L, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:182.
14. Spence JD. The importance of distinguish between diffuse intima-media thickening and focal plaque. *Can J Cardiol* 2008;24(suppl. C):61C.