
MINERVA

CARDIOANGIOLOGICA

VOL. 54 • N. 5 • PAG. 173-194 • APRILE 2006

SINDROME METABOLICA
NEI SOGGETTI CON
IPERTENSIONE ARTERIOSA ESSENZIALE:
RELAZIONI CON IL DANNO D'ORGANO SUBCLINICO
CARDIOVASCOLARE E RENALE

G. MULÉ, S. COTTONE, E. NARDI, G. ANDRONICO, G. CERASOLA



E D I Z I O N I • M I N E R V A • M E D I C A

Sindrome metabolica nei soggetti con ipertensione arteriosa essenziale: relazioni con il danno d'organo subclinico cardiovascolare e renale

G. MULÉ, S. COTTONE, E. NARDI, G. ANDRONICO, G. CERASOLA

METABOLIC SYNDROME IN SUBJECTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION: RELATIONSHIPS WITH SUBCLINICAL CARDIOVASCULAR AND RENAL DAMAGE

It has long been recognized that arterial hypertension is often a part of a larger constellation of anthropometric and metabolic abnormalities that includes abdominal (or visceral) obesity, a characteristic dyslipidemia (low high-density lipoprotein cholesterol and high triglycerides), glucose intolerance, insulin-resistance and hyperuricemia. These traits occur simultaneously to a greater degree than would be expected by chance alone, supporting the existence of a discrete disorder that, over the years, has been defined by a variety of terms, including plurimetabolic syndrome, the deadly quartet, dysmetabolic syndrome, insulin resistance syndrome, cardiometabolic syndrome and more recently metabolic syndrome (MS). In last years some scientific organizations proposed working definitions for MS. Among these definitions, the one suggested by the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATPIII) is the simplest and the most commonly applied. The MS is extremely common worldwide. This high prevalence is of considerable concern because accumulating evidences suggest that the MS, even without type 2 diabetes, carries

This work was supported in part by a grant from the Italian Ministry for University and Scientific Research (MURST).

Indirizzo per la richiesta di estratti: G. Mulé, M.D., Via Monte San Calogero 29, 90146 Palermo.
E-mail: giusemme@unipa.it

*Dipartimento di Medicina Interna
Malattie Cardiovascolari e Nefro-urologiche
Cattedra di Medicina Interna e
Centro di Riferimento Regionale per l'Iipertensione
Arteriosa e la Prevenzione Cardiovascolare
Università di Palermo, Palermo, Italia*

an increased risk for cardiovascular and renal events. Recently it has been demonstrated that the adverse prognostic impact of MS may also be extended to hypertensive patients. Some recent studies reported an increased prevalence of left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, early carotid atherosclerosis, impaired aortic distensibility, hypertensive retinopathy and microalbuminuria in hypertensive patients with MS when compared to those without it. The increased occurrence of these early signs of subclinical target organ damage, most of which are recognized as significant independent predictors of adverse cardiovascular and renal outcomes, may partially explain the association of the MS with a higher cardiovascular and renal risk.

Key words: Metabolic syndrome - Hypertension - Kidney failure.

È noto da tempo che l'ipertensione arteriosa fa spesso parte di una più ampia costellazione di anomalie antropometriche e metaboliche che comprendono l'obesità addominale (o viscerale), una tipica dislipidemia (caratterizzata da ridotti livelli di cole-

sterolo HDL ed elevata trigliceridemia), l'intolleranza glucidica e l'iperuricemia¹⁻⁷.

È ben documentato che queste alterazioni si manifestano in associazione più comunemente di quanto atteso su base puramente casuale. Questa osservazione avvalorava l'ipotesi dell'esistenza di un'entità nosologica autonoma indicata negli ultimi anni come sindrome metabolica (SM)⁸⁻¹². Più recentemente, altre componenti della sindrome sono state identificate, quali l'infiammazione di basso grado, lo stato protrombotico, la disfunzione endoteliale e l'epatopatia steatosica non alcolica¹²⁻¹⁵.

La tendenza al raggruppamento di queste anomalie metaboliche è nota da decenni. Per la prima volta, questo quadro sindromico fu descritto negli anni '20 dal medico svedese Kylin, come associazione di ipertensione, iperglicemia e gotta¹. Negli anni '50, Vague² descrisse l'obesità addominale e la distribuzione del tessuto adiposo, notando la sua correlazione con il diabete mellito e con altre patologie. Successivamente, negli anni '60, Avogaro *et al.*³ descrissero una nuova sindrome (definita sindrome plurimetabolica) caratterizzata dall'associazione di iperlipidemia, obesità e diabete mellito.

Questa iniziale concettualizzazione della SM ha avuto una significativa evoluzione negli anni successivi. Nel 1985, Modan *et al.*⁴ proposero che l'iperinsulinemia costituisse il comune elemento di connessione tra obesità, diabete mellito di tipo 2 ed ipertensione. Ferrannini *et al.*⁵ proposero che la stessa ipertensione arteriosa in quanto tale rappresentasse l'espressione di uno stato di insulino-resistenza (IR). Essi ipotizzarono che l'IR coinvolgesse il metabolismo glicidico ma non quello lipidico e del potassio, che si manifestasse a livello dei tessuti periferici ma non del fegato e che fosse direttamente correlata al grado di ipertensione.

Un ulteriore passo in avanti fu fatto in occasione della "Banting Lecture" dell'American Diabetes Association tenuta da Reaven nel 1988⁶. Egli introdusse il concetto che un'altra azione in vivo dell'insulina fosse la componente fondamentale di un cluster di anomalie metaboliche distinte dai classici fattori di rischio (come un elevato colesterolo

LDL) e comprendente invece l'ipertrigliceridemia, il basso colesterolo HDL, l'iperinsulinemia a digiuno e l'ipertensione arteriosa. L'obesità non era considerata una manifestazione fondamentale della "sindrome da insulino-resistenza" di Reaven, sulla base del fatto che esistono soggetti insulino-resistenti anche tra i non-obesi. Reaven definì inoltre questo *cluster* di alterazioni metaboliche come sindrome X.⁶

Successivamente, questa condizione è stata indicata con una serie di altri termini, quali quartetto mortale, sindrome dismetabolica, CHAOS (coronary artery disease, hypertension, adult onset diabetes) e sindrome cardiometabolica^{7, 12, 13, 15}.

Negli ultimi anni, diversi gruppi di esperti hanno tentato di sviluppare una definizione comune per questa sindrome⁸⁻¹⁴.

Nel 1998, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) ha proposto dei criteri per la definizione della sindrome, che sono stati lievemente modificati nel 1999⁹. La principale limitazione della definizione WHO è rappresentata dall'uso del clamp euglicemico per la misura dell'insulino-sensibilità, che rende questa definizione quasi impossibile da impiegare sia nella pratica clinica che negli studi epidemiologici. Riconoscendo che la definizione WHO può essere troppo complessa da applicare in diversi contesti, altre definizioni sono state successivamente proposte dal Gruppo Europeo per lo Studio dell'Insulino-Resistenza (EGIR)¹⁰, il Terzo Report del Nation Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATP III) e l'American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute^{11, 12}, l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)¹³ e, più recentemente, l'International Diabetes Federation (IDF)¹⁴ (Tabella I). Ciascuna di queste definizioni ha impiegato un diverso set di criteri, la cui particolare combinazione riflette pareri discordanti sui meccanismi patogenetici o sulla reale utilità clinica. Tutte le definizioni includono l'ipertensione arteriosa, i trigliceridi, il colesterolo HDL e la glicemia a digiuno. Esse differiscono circa la selezione dei punti di cut-off e in

TABELLA I.—*Definizioni di sindrome metabolica.*

Criteria WHO 1999	EGIR 1999	ATP III 2001*	AACE 2003	IDF 2005	
A) Intolleranza glicidica	Diabete mellito di tipo 2 o IFG o IGT	Glicemia a digiuno 110-125 mg/dl	Glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl**	IFG or IGT	Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl o diabete mellito di tipo 2
B) Insulino-resistenza	Iperinsulinemia, clamp euglicemico: uptake di glucosio $< 25^{\circ}$ percentile	Iperinsulinemia: valore $> 75^{\circ}$ percentile della popolazione non diabetica			
C) Elevati valori pressori	$> 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg e/o terapia medica	$\geq 130/85$ mmHg o terapia medica	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg o terapia medica
D) Ipertrigliceridemia	≥ 150 mg/dl	≥ 177 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl o terapia specifica
E) Basso colesterolo HDL	< 35 mg/dl (M) o < 39 mg/dl (F)	< 39 mg/dl	< 40 mg/dl (M), < 50 mg/dl (F)	< 40 mg/dl (M), < 50 mg/dl (F)	< 40 mg/dl (M), < 50 mg/dl (F) o terapia specifica
F) Obesità	BMI > 30 kg/m ² o rapporto vita-fianchi $> 0,9$ (M) o $> 0,85$ (F)	Circonferenza vita ≥ 94 cm (M) o ≥ 80 cm (F)	Circonferenza vita > 102 cm (M) or > 88 cm (F)		Circonferenza di vita ≥ 94 cm (M) o ≥ 80 cm (F) per gli Europei (valori diversi per altri gruppi etnici)
G) Microalbuminuria	Escrezione di albumina ≥ 20 µg/min o rapporto albumina/creatina ≥ 30 mg/g				

*Modificati nel 2005 da un documento approvato dall'American Heart Association e dal National Heart, Lung and Blood Institute

**Modificato nel 2005 a ≥ 100 mg/dl, in accordo con la definizione aggiornata di IFG secondo l'American Diabetes Association. WHO (World Health Organization): la SM è diagnosticata quando i criteri A e/o B sono associati a 2 o più fra C, D, E, F, G. EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance): la SM è diagnosticata quando il criterio B si associa a 2 o più fra A, C, D, E, F. ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults): la SM è diagnosticata in presenza di 3 o più criteri fra A, C, D, E, F. AACE (American Association of Clinical Endocrinologists): la diagnosi di SM dipende dal giudizio clinico basato sui criteri A, C, D, E e alcuni fattori di rischio quali familiarità per diabete mellito di tipo 2, ipertensione o malattia cardiovascolare, sindrome dell'ovaio policistico, stile di vita sedentario, steatosi epatica non alcolica, acanthosis nigricans, storia di diabete gestazionale o intolleranza glicidica, etnia non caucasica, BMI > 25 kg/m² o circonferenza vita > 40 pollici (M) o > 35 pollici (F), età > 40 anni. IDF (International Diabetes Federation): la SM è diagnosticata quando il criterio F si associa a 2 o più fra A, C, D, E. IFG: alterata glicemia a digiuno (glicemia ≥ 100 mg/dl e < 125 mg/dl). IGT: alterata tolleranza glicidica: glicemia a digiuno < 126 mg/dl con glicemia pari a 140-199 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio.

merito alla misura dell'obesità. Diversamente dalle definizioni WHO ed EGIR, in cui la presenza di insulino-resistenza costituisce il pun-

to di partenza, la definizione ATP III si basa sul semplice numero di anomalie, mentre la definizione AACE considera il numero di ano-

malie in pazienti selezionati ad elevato rischio di IR. Le definizioni ATP III e WHO includono implicitamente il diabete mellito di tipo 2 come un tratto della sindrome. Non tutti gli esperti concordano tuttavia che il diabete mellito di tipo 2 debba essere parte della definizione, poichè l'importanza della sindrome è anche quella di identificare i pazienti a rischio aumentato di sviluppare successivamente il diabete mellito ¹⁵.

Forse la definizione di SM più estesamente utilizzata è quella NCEP ATP III (Tabella I), che fornisce una serie di criteri per l'identificazione di individui ad elevato rischio facilmente applicabili nella pratica clinica quotidiana. Questi criteri definiscono la SM come una "costellazione di fattori di rischio cardiovascolari lipidici e non-lipidici di origine metabolica..." strettamente correlati al disturbo metabolico generale sottostante. Nella definizione ATP III¹¹ recentemente rivista¹², la SM può essere diagnosticata quando siano presenti almeno 3 delle seguenti anomalie: pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg (o terapia medica per l'ipertensione arteriosa), HDL colesterolo < 1 mmol/l (< 40 mg/dl) negli uomini o < 1.3 mmol/l (< 50 mg/dl) nelle donne (o terapia medica per un basso colesterolo HDL) e una circonferenza addominale > 102 cm negli uomini e > 88 cm nelle donne ¹².

Recentemente, l'IDF ha proposto un simile cluster di criteri clinici. I valori-soglia per i livelli lipidici e la pressione arteriosa sono i medesimi dell'ATP III e il cut-off per la glicemia è invece il valore più recentemente individuato dall'American Diabetes Association (ADA) come il limite superiore della norma. La definizione IDF pone la massima enfasi sull'obesità addominale (viscerale) quale nucleo fondamentale della sindrome, facendone un parametro necessariamente richiesto per la diagnosi. Inoltre, in questa definizione, i valori di cut-off per la circonferenza vita sono stati adattati a diversi gruppi etnici. Negli Europei (caucasici di origine europea, indipendentemente da dove vivono o lavorano), i valori-soglia sono i medesimi dell'EGIR e inferiori alle principali raccomandazioni ATP III¹⁴ (Tabella I).

L'ADA e l'Associazione Europea per lo Studio del Diabete, in un congiunto docu-

mento, hanno tuttavia posto in discussione la stessa esistenza e utilità della SM come entità nosologica autonoma ¹⁶. Kahn *et al.*, a nome di queste organizzazioni, hanno provocatoriamente suggerito che è giunto il momento di assumere un atteggiamento più critico nei confronti del concetto di SM. Essi hanno inoltre sostenuto che la nozione stessa di SM sia stata in parte sfruttata dall'industria farmaceutica allo scopo di creare nuovi mercati ¹⁶. Nonostante queste riserve, noi riteniamo, come l'IDF ¹⁴ e come numerosi esperti di rischio cardiovascolare, che questo cluster di fattori di rischio pro-aterotrombotici presenti tuttavia solide basi che ne giustificano una definizione sindromica. L'identificazione di individui con SM per l'elevato rischio di diabete mellito e patologie cardiovascolari è infatti molto utile per i medici e per i pazienti stessi. Per tali soggetti il trattamento è basato fondamentalmente sulla stretta osservanza di misure igienico-dietetiche, modificando lo stile di vita. Solo nel caso in cui questo approccio non abbia successo, dovrebbero essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche. Il che sembra in contrasto con l'ipotesi secondo cui sia stata l'industria farmaceutica a "creare" la sindrome, che fu in realtà identificata, come prima descritto, più di 80 anni or sono ¹.

Prevalenza della sindrome metabolica nella popolazione generale e nei pazienti ipertesi

Sebbene la prevalenza della SM vari sulla base della definizione impiegata e delle popolazioni studiate, il numero di pazienti con SM è in rapido aumento in numerose aree geografiche. Quest'aumentata incidenza è dovuta in larga misura alla diffusione "epidemica" dell'obesità sia nei Paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo.

La prevalenza aggiustata per età della SM, come definita dal NCEP e utilizzando i dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), è nella popolazione americana pari al 24% negli uomini e al 23,4% nelle donne. La prevalenza aumenta dal 6,7% nei soggetti di 20-29 anni al 40%

nei soggetti con 60 anni o più. I dati NHANES hanno anche mostrato che la prevalenza di SM è diversa nelle varie etnie e nei due sessi, con la più alta prevalenza negli Americani di origine messicana e la più bassa negli Afro-Americani. Fra gli Afro- e Messicano-Americani, la prevalenza è più alta nelle donne che negli uomini ¹⁷. Altri fattori di rischio associati ad un aumentato rischio di SM comprendono lo stato post-menopausale, un più alto indice di massa corporea (BMI), fumo, basso reddito, dieta ad elevato contenuto di carboidrati, ridotto consumo di alcol e inattività fisica ¹⁸.

Ford *et al.*, confrontando i dati NHANES III 1988-1994 con i dati NHANES 1999-2000, hanno osservato un aumento di prevalenza corretta per età della SM del 23,5% nelle donne e del 2,2% negli uomini ¹⁹.

Un più consistente incremento nella prevalenza della SM è stato recentemente riportato nel Framingham Offspring Study. Nelle analisi ristrette agli individui partecipanti sia allo studio originale che a quello di follow-up e non affetti da patologie cardiovascolari o da diabete mellito, la prevalenza della SM è aumentata di circa il 50% negli 8 anni di follow-up, nel corso degli anni '90 ²⁰.

Un'analisi di 11 studi prospettici condotti in 6156 uomini e 5356 donne non diabetici in Europa (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe [studio DECODE]) ha stimato la prevalenza complessiva della SM al 15,7% negli uomini e al 14,2% nelle donne ²¹.

Un riscontro ricorrente in tutti questi studi è che la prevalenza della SM è molto età-dipendente.

In alcuni studi di popolazione condotti in Italia, la prevalenza di SM, definita secondo i criteri ATP III, varia tra il 15% e il 27,2% ²²⁻²⁶. Nel più grande studio condotto in Italia, un totale di 2100 soggetti di età uguale o superiore a 19 anni furono casualmente selezionati dalla popolazione generale dell'area di Lucca. La prevalenza della SM, definita secondo i criteri ATP III, era pari al 18% nelle donne ed al 15% negli uomini. La prevalenza aumentava dal 3%, fra i soggetti di 20-29 anni al 25%, nei soggetti di età uguale o superiore ai 70 anni. L'applicazione di questi dati di prevalenza

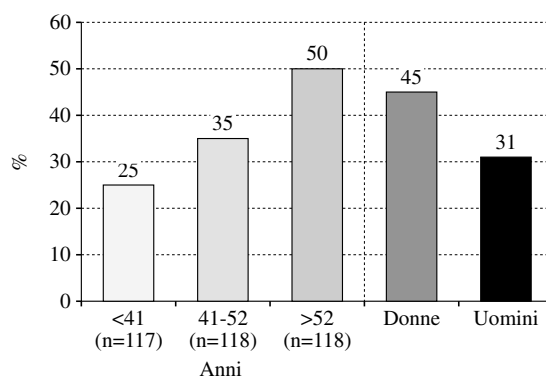


Figura 1. — Prevalenza della sindrome metabolica definita secondo i criteri NCEP-ATP III in 353 soggetti non diabetici con ipertensione essenziale, di età uguale o superiore a 20 anni, stratificati per sesso (destra) e per terzili di età (sinistra).³²

alla popolazione italiana adulta nel suo insieme implica che 3,5 milioni di donne e 3 milioni di uomini sono affetti in Italia dalla SM ²².

Nello studio PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorizzate E Loro Associazioni), condotto su un vasto campione di una popolazione italiana settentrionale, il 15,8% dell'intera popolazione soddisfaceva i criteri ATP III per la SM, con una simile prevalenza nei due sessi e un progressivo incremento con l'età ²³.

In una coorte di 1877 individui di età compresa tra 45 e 64 anni residenti nella regione di Asti, la SM (criteri NCEP-ATP III) era presente nel 24% dei maschi e nel 22% delle donne. In un modello di regressione multipla, la SM era significativamente e positivamente associata all'età, al BMI, all'assunzione di etanolo (>30 g/die) e negativamente associata ad un elevato livello culturale ed all'esercizio fisico di grado moderato ²⁴.

Nei pazienti ipertesi, la SM è molto frequente ²⁷⁻³².

La SM è stata evidenziata nel 30,2% di 447 ipertesi non trattati ²⁷ e nel 41,3% di una più vasta e più anziana popolazione di ipertesi trattati e non trattati ²⁸. In un altro studio, il 25% dei 354 ipertesi non diabetici rientravano nei criteri della SM ²⁹.

Inoltre, nello studio PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale), uno studio osservazionale prospettico condotto su 1742 soggetti italiani adulti

con ipertensione arteriosa essenziale, la SM, definita secondo i criteri ATP III, fu diagnosticata nel 34% della popolazione ³⁰.

Dati simili sono stati ottenuti nel nostro studio trasversale condotto su 353 ipertesi essenziali, di cui il 37% presentava la SM ³². Nella nostra popolazione, la SM era più frequente nelle femmine che nei maschi (Figura 1). Questo dato si spiega con una più elevata prevalenza di obesità viscerale e di basso colesterolo HDL nelle donne rispetto ai maschi ³².

Fisiopatologia dell'ipertensione nella sindrome metabolica

La SM è un disturbo complesso di evidente origine multifattoriale. Crescenti evidenze indicano che sia fattori genetici che acquisiti contribuiscono allo sviluppo della SM. Il principale fattore di rischio è l'obesità, sebbene anche altri fattori, tra cui l'inattività fisica, sembrano coinvolti. D'altra parte, solo un terzo circa dei soggetti obesi sviluppa la SM e manifestazioni della SM sono presenti anche in alcuni soggetti magri. Queste osservazioni suggeriscono che anche altri fattori, ad esempio genetici, rivestano un ruolo eziopatogenetico importante. Alcuni autori ^{4, 6, 13} sostengono che l'IR giochi un ruolo diretto nello sviluppo della SM. Essi ritengono che l'IR sia infatti più importante nello sviluppo della sindrome rispetto all'obesità. D'altra parte, l'obesità e l'IR stesse sono tra di loro strettamente correlate. Attualmente, non è possibile attribuire una maggiore rilevanza all'obesità o all'IR nella patogenesi della SM.

In generale, si ritiene che l'IR sia presente quando si riduce la capacità dell'insulina di stimolare la captazione e l'utilizzo del glucosio da parte dei tessuti periferici. In particolare, nella SM, il difetto riguarda il metabolismo glicidico muscolare e la glicogeno-sintesi.

La resistenza al consumo insulino-mediato di glucosio determina un'iperinsulinemia compensatoria, necessaria a mantenere l'omeostasi glicidica. Tuttavia, questo meccanismo di iniziale compenso diventa successivamente maladattativo, e la combinazione

IR ed iperinsulinemia infine determina ipertensione, iperlipidemia, obesità viscerale, trombofilia e infiammazione. I valori glicemici aumentarono significativamente solo quando il pancreas non è più in grado di produrre una quantità di insulina sufficiente a far fronte all'IR. Pertanto, l'iperglicemia si manifesta relativamente tardi, spesso diversi anni dopo che gli altri fattori pro-aterosclerotici hanno fatto la loro comparsa. In particolare, la prima alterazione glicemica si manifesta in fase postprandiale, mentre la glicemia a digiuno può ancora essere nella norma. Pertanto, un'iperglicemia a digiuno indica uno stadio più avanzato nella perdita della normale omeostasi glicidica ^{5, 14}. In quest'ottica, l'American Diabetes Association ha recentemente modificato la soglia per la diagnosi di alterata glicemia a digiuno (IFG), riducendola al valore di 100 mg/dl ³³ allo scopo di migliorare l'accuratezza diagnostica della glicemia a digiuno.

L'ipertensione è una delle maggiori componenti della sindrome metabolica. Fino al 50% dei pazienti con ipertensione essenziale presenta IR e iperinsulinemia ^{4, 5, 34, 35}, fornendo così evidenza epidemiologica che l'ipertensione e l'IR possano essere correlate in senso causale. Numerosi studi prospettici hanno dimostrato che l'iperinsulinemia basale, come marker surrogato di IR, costituisce un predittore dello sviluppo di ipertensione essenziale ³⁶⁻³⁸. Inoltre, i parenti di primo grado normotesi di pazienti ipertesi sono a rischio aumentato di sviluppare ipertensione e sono inoltre relativamente insulino-resistenti e iperinsulinemici se confrontati con individui normotesi senza una storia familiare di ipertensione ^{39, 40}.

Il rapporto tra IR e ipertensione è inoltre sostenuto dall'osservazione che il peggioramento dell'IR, per effetto di un aumento ponderale o uno stile di vita sedentario, si associa ad un'aumentata incidenza di ipertensione. Viceversa, manovre che riducono l'IR, quali perdita di peso o esercizio fisico, diminuiscono i valori pressori ⁴¹. Inoltre, è stato riportato che alcuni farmaci che migliorano l'insulino-sensibilità (come i tiazolidinedioni) sono anche in grado di ridurre i valori pressori. È da notare che il calo pressorio

indotto da questi farmaci appare indipendente dal decremento ponderale o da un aumento dell'attività fisica ⁴²⁻⁴⁴. Nel complesso, queste osservazioni suggeriscono la possibilità che l'insulina e/o l'IR siano coinvolte nello sviluppo dell'ipertensione essenziale. Numerosi meccanismi sono stati ipotizzati.

L'insulina, in risposta a stati di ipernutrizione, stimola il sistema nervoso simpatico a promuovere la termogenesi e la produzione di calore facoltativa, un meccanismo protettivo che tende ad opporsi all'aumento ponderale e a mantenere la massa magra. Lo stato iperadrenergico insulino-mediato, tuttavia, conduce ad un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa ³⁵.

Altri fattori possono contribuire all'attivazione simpatica nella SM. Questi includono la leptina, che aumenta nell'obesità e che si è dimostrata in grado di agire come un potente simpato-stimolatore ⁴⁵. Le apnee del sonno, che frequentemente si verificano nell'obesità, possono inoltre svolgere un ruolo, per l'effetto simpato-eccitatore mediato dall'attivazione ipossica del riflesso chemorecettivo ⁴⁶.

Inoltre, l'aumento dell'attività nervosa simpatica e dell'insulina come tali ⁴⁷ stimolano il riassorbimento renale di sodio, determinando un'espansione di volume e un ulteriore aumento dei valori pressori ³⁵.

L'insulina può poi causare un'aumentata espressione dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II mediante meccanismi post-trascrizionali quali la stabilizzazione del mRNA del recettore e il prolungamento della sua emivita ⁴⁸. L'aumento dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II potenzia le azioni fisiologiche di questo peptide vasoattivo, che includono una vasocostrizione periferica e un'espansione del volume plasmatico. Infine, l'iperespressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), sia locale che sistemico, è stata documentata nei soggetti obesi ^{45, 49, 50}, suggerendo che tale fenomeno possa in parte contribuire allo sviluppo di ipertensione negli stati di IR ⁵⁰.

In alcuni studi sono stati riportati livelli più alti di aldosterone nei soggetti obesi ^{51, 52}. Dati recenti suggeriscono che un fattore prodotto dal tessuto adiposo (presumibilmente

un acido grasso) sia responsabile del rilascio di un fattore epatico stimolante la sintesi di aldosterone ^{52, 53}. Inoltre, livelli elevati di leptina, associati ad un aumento della massa adiposa, possono potenzialmente contribuire ad aumentare i livelli di aldosterone ⁵⁴. Analogamente, vi sono numerosi studi che riportano una correlazione positiva tra livelli plasmatici di angiotensinogeno ⁵⁵⁻⁵⁷, attività reninica plasmatica (PRA) ^{51, 58}, attività plasmatica dell'ACE ⁵⁶ e recettore tipo 1 dell'angiotensina II ⁵⁷ con il peso corporeo (BMI). È stato postulato che aumentati livelli di angiotensinogeno siano in parte il risultato di una sovraespressione di TNF- α , un fenomeno documentato in modelli umani e animali ⁵⁶. Viceversa, un aumento della pressione intrarenale, che aumenta la deposizione perirenale del grasso osservata nell'obesità, contribuisce all'aumentata attività del RAAS ⁵⁹. Queste correlazioni positive fra l'attività del RAAS e il BMI sono inoltre dimostrate in modelli animali ⁶⁰, ma non nei ratti obesi Zucker (ob/ob) con difetto genetico di leptina ⁶¹, deponendo per un ruolo della leptina nell'iperattività del RAAS ⁴⁵.

L'IR, l'iperinsulinemia e l'obesità viscerale appaiono predisporre i pazienti ad un'alterata utilizzazione periferica del glucosio e ad una disregolazione della sintesi di monossido di azoto (NO). L'insulina è infatti un importante mediatore delle funzioni vasodilatatorie della parete vascolare. Nella maggioranza degli individui con IR, queste funzioni sono perse o persino invertite, determinando un alterato rilassamento vascolare ed ipertensione ⁶². Il meccanismo sottostante può essere quello di un'alterata vasodilatazione NO-mediata, con un aumento relativo dell'attività delle endoteline ⁶³. Per chiarire la natura di questo fenomeno, occorre ricordare che l'insulina presenterebbe azioni distinte in condizioni normali e di IR. La risposta cellulare all'insulina è mediata da due vie: la fosfatidilinositolo 3-kinasi (PI3K) e le MAP kinasi (MAPK) ⁶⁴. Mentre gli effetti metabolici dell'insulina, quali il trasporto glicidico, la sintesi di glicogeno, il metabolismo lipidico e la sintesi di NO sono mediati dall'attivazione della via PI3K, gli effetti pro-mitogeni quali crescita e proliferazione cellulare sono

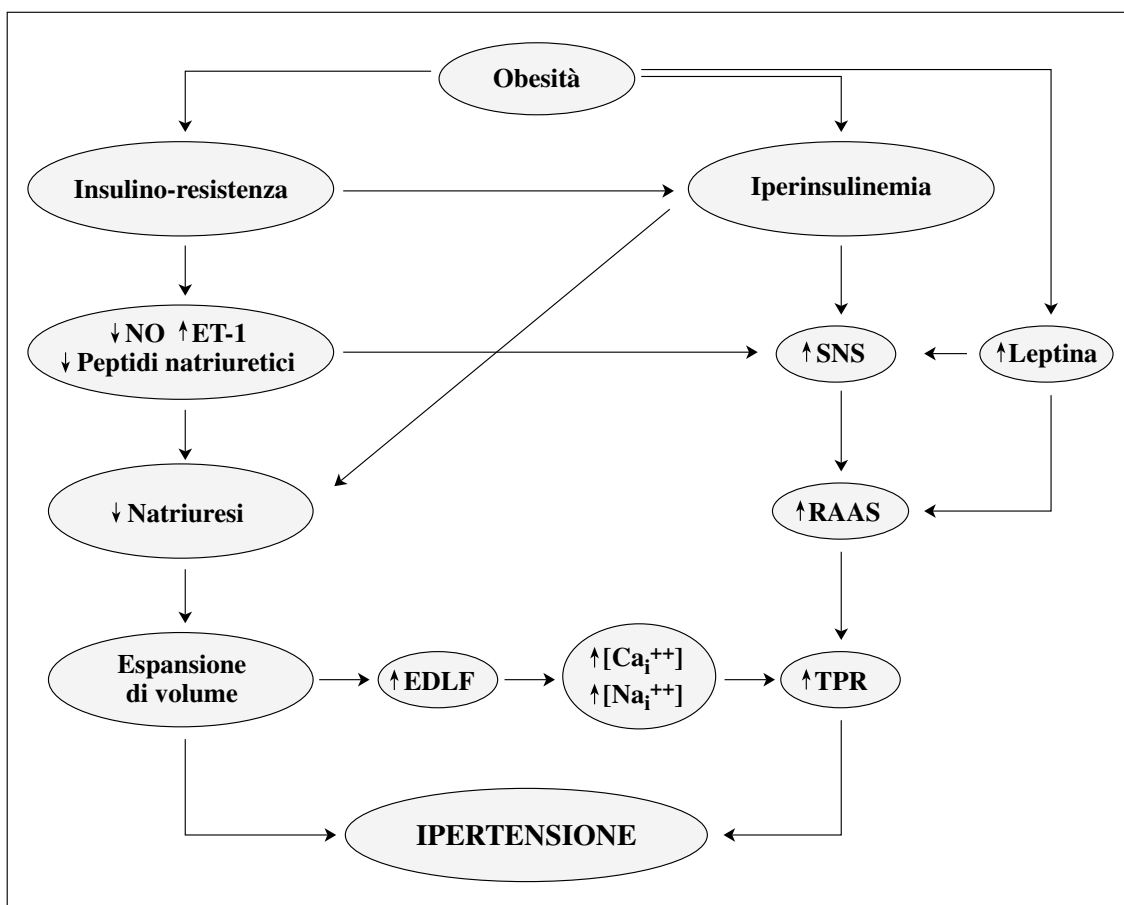


Figura 2.—Possibili meccanismi con cui l'insulina e/o l'insulino-resistenza possono condurre ad un aumento dei valori pressori nei pazienti con sindrome metabolica. NO: monossido di azoto; ET-1: endotelina 1; SNS: sistema nervoso simpatico; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterone; TPR: resistenze periferiche totali; EDLF: fattore endogeno digossinico-simile; Ca_i : concentrazione intracellulare di calcio; Na_i : concentrazione intracellulare di sodio.

dipendenti dall'attivazione delle MAPK. È stato dimostrato che, nel contesto dell'IR o del diabete mellito di tipo 2, l'insulina presenta minori effetti sulle vie mediate dalla PI3K, mantenendo tuttavia una normale attività sulle MAPK ^{64,65}.

Le aumentate resistenze vascolari periferiche che spesso accompagnano l'IR possono essere in parte dovute ad un alterato metabolismo dei cationi (*imbalance cationico*) nelle cellule muscolari lisce (VSMC) ^{4,66}. Un meccanismo con cui l'insulina, come anche il suo peptide omologo IGF-1, attenua la contrattilità vascolare consiste proprio negli effetti sul metabolismo dei cationi bivalenti nelle VSMC ⁶⁶⁻⁶⁹. Questi ormoni riducono l'influs-

so di Ca all'interno delle VSMC, riducendo i canali del Ca sia a voltaggio che recettore dipendenti di pari passo con una riduzione delle risposte contrattili delle VSMC. Si ritiene che l'insulina e l'IGF-1 diminuiscano il Ca intracellulare nelle VSMC attraverso la stimolazione della pompa Na/K ATPasi. Recentemente, è stato dimostrato che l'attivazione da insulina/IGF-1 della via della PI3K sia strettamente necessaria per la stimolazione della pompa da parte di questi peptidi ⁷⁰. Pertanto, alterate risposte PI3K mediate all'insulina/IGF-1 e descritte negli stati di IR possono spiegare la ridotta capacità di questi peptidi di indurre nei pazienti una vasodilatazione. Poiché è stato riportato che l'angio-

tensina II interferisce con l'attivazione PI3K nelle VSMC e nei cardiomiociti, uno dei principali fattori fisiopatologici nell'insulino/IGF-1-resistenza può essere anche l'aumentata espressione del sistema renina-angiotensina tissutale ^{66, 71}.

Altri fattori possono contribuire a ridurre l'attività della pompa Na/K ATPasi nei pazienti con SM, come l'aumentata produzione del fattore endogeno digossino-simile (EDLF) ⁷². Aumentati livelli plasmatici di questa sostanza sono stati documentati in soggetti ipertesi con intolleranza glicidica ⁷³ ed in numerose circostanze caratterizzate da un'espansione di volume ^{72, 74}. Questo inibitore della pompa Na/K ATPasi promuove la natriuresi, ma determina anche un accumulo di sodio intracellulare, riducendo secondariamente l'attività di scambio sodio-calcio ed aumentando il calcio citosolico libero ^{73, 74}. Tale *imbalance* cationico può condurre ad un aumento della contrazione delle VSMC, con aumento delle resistenze vascolari periferiche. Inoltre, la riduzione dell'attività di pompa del sodio può aumentare la stimolazione neurogena e l'overflow di noradrenalina, contribuendo all'aumento della pressione arteriosa ^{73, 75}.

D'altra parte, i bassi livelli di peptidi natriuretici osservati nei soggetti obesi e ipertesi ⁷⁶ possono anche predisporre alla ritenzione salina e ad un'aumentata attivazione del sistema simpatico e del RAAS, conducendo ad un aumento persistente dei valori pressori nei pazienti con SM (Figura 2) ^{60, 77}.

Sebbene gli argomenti che correlano l'IR all'ipertensione siano piuttosto solidi, il ruolo dell'IR o dell'iperinsulinemia come cause dirette dell'ipertensione arteriosa resta incerto. Alcuni studi epidemiologici non hanno dimostrato una correlazione tra l'insulinemia plasmatica e i valori pressori sistemici ⁷⁸. Inoltre, i pazienti con insulinoma non diventano ipertesi ed i loro valori pressori non diminuiscono dopo resezione della neoplasia ⁷⁹. Inoltre la somministrazione di insulina per due settimane ad un gruppo di soggetti ipertesi obesi e insulino-resistenti determina una piccola riduzione dei valori pressori.⁸⁰ Infine, i valori pressori non aumentano in tutti i soggetti con IR e iperinsulinemia. In questi individui, dunque, l'iperinsulinemia

non aumenta i valori pressori. Pertanto, l'IR e l'iperinsulinemia compensatoria non appaiono né necessari né sufficienti per lo sviluppo di ipertensione essenziale. Viceversa, i soggetti insulino-resistenti sviluppano più facilmente ipertensione rispetto agli insulino-sensibili, una situazione che ricorda il ruolo fisiopatologico dell'IR nello sviluppo del diabete mellito di tipo 2 ³⁵. L'iperglicemia si sviluppa negli individui insulino-resistenti quando essi non sono più in grado di secernere la quantità di insulina necessaria a superare l'IR. Analogamente, sembra che l'ipertensione si sviluppi solo quando alcune risposte compensatorie ignote non siano più in grado di compensare le modificazioni metaboliche, associate all'IR e all'iperinsulinemia, che favoriscono l'aumento dei valori pressori.

Queste evidenze suggeriscono che, pur essendo l'insulina importante nella patogenesi dell'ipertensione, esiste una sostanziale variabilità inter-paziente e che anche altri fattori devono essere presenti, ad esempio una suscettibilità genetica allo sviluppo dell'ipertensione o agli effetti dell'insulina sulla pressione ⁷⁷. Sono infatti descritte differenze razziali nel rapporto tra valori pressori ed IR ⁸¹.

Sindrome metabolica e rischio cardiovascolare

Il continuo aumento di prevalenza della SM è motivo di grande preoccupazione, essendo la SM un precursore dello sviluppo del diabete mellito di tipo 2 ^{12, 15, 20, 82, 83}, a sua volta associato ad un aumentato rischio cardiovascolare. Inoltre, la stessa SM è un potente fattore di rischio cardiovascolare ^{12, 15, 20, 21, 23, 30, 82-90}.

Il rischio cardiovascolare associato alla sindrome metabolica è stato per la prima volta riportato dallo studio Botnia. Questo è un ampio studio condotto in Finlandia e Svezia, finalizzato all'identificazione di alterazioni metaboliche precoci in famiglie con diabete mellito di tipo 2. Isomaa *et al.* esaminarono 4483 individui di età 25-70 anni, diagnosticando la SM mediante i criteri WHO. Questi autori eseguirono un'analisi multivariata con

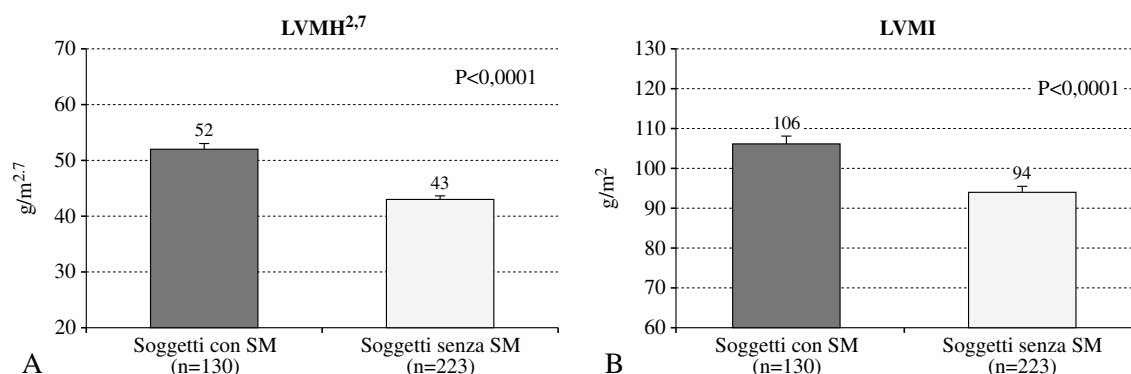


Figura 3. — A) Massa ventricolare sinistra indicizzata per altezza elevata a 2,7 (LVMH^{2.7}) e corretta per età e sesso; B) massa ventricolare sinistra indicizzata per superficie corporea (LVMI) in soggetti con e senza sindrome metabolica (SM). I dati sono espressi come media±errore standard.³²

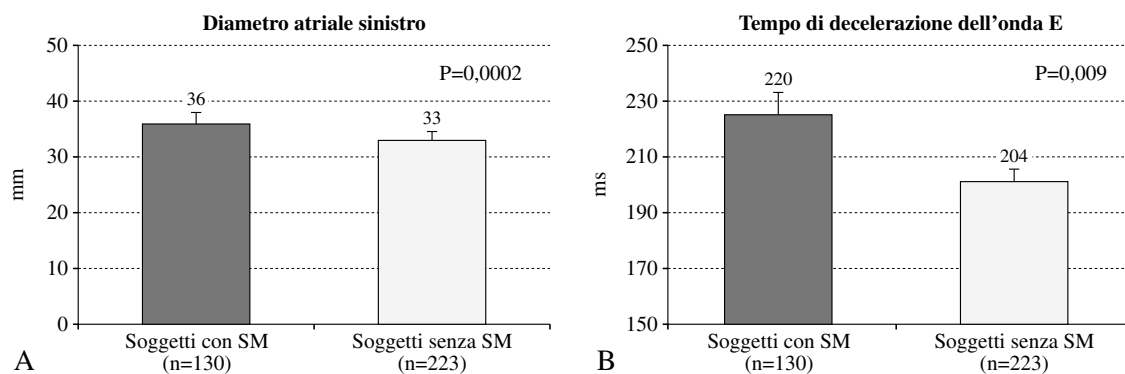


Figura 4. — Diametro atriale (A) e tempo di decelerazione dell'onda E (B) in soggetti ipertesi con e senza sindrome metabolica. I dati sono corretti per età e sesso e sono espressi come media±errore standard.

aggiustamento per età, sesso e presenza di ciascuna delle componenti della SM. Anche dopo correzione per questi parametri, la diagnosi di SM si associava ad un aumento statisticamente significativo di circa 3 volte del rischio di cardiopatia ischemica ed ictus, oltre che ad un aumento altamente significativo della mortalità cardiovascolare⁸⁴.

Questo ed alcuni altri studi sembrano suggerire che gli elementi della sindrome interagiscano tra loro in modo da peggiorare la prognosi in misura maggiore di quanto atteso sulla base di un effetto puramente additivo di ciascuna sua componente⁸⁴⁻⁸⁷.

Nello studio Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study, una coorte di 1209 uomini (di età compresa tra i 42 e i 60 anni, senza patologia cardiovascolare o diabete mellito all'inizio dello studio) fu seguita per

11,4 anni. Alla coorte in studio furono applicati sia i criteri WHO che quelli NCEP per la SM. Il più alto rischio (3-4 volte) associato con la SM (entrambe le definizioni) fu individuato per la mortalità da cardiopatia ischemica⁸⁵.

Lo stesso studio riportò che il rischio di morte da malattia cardiovascolare era aumentato di 2,63-2,96 volte ed il rischio di morte per qualunque causa di 1,87-2,11 volte in presenza di SM. Questo aumento di rischio fu confermato da un'analisi multivariata dopo aggiustamento per diverse covariate, inclusa la presenza delle singole componenti della SM⁸⁵.

Questi risultati sono in accordo con i risultati del Bruneck Study, uno studio prospettico di popolazione condotto in Italia, in cui i soggetti con SM presentavano una più elevata incidenza e progressione di vasculopatia caro-

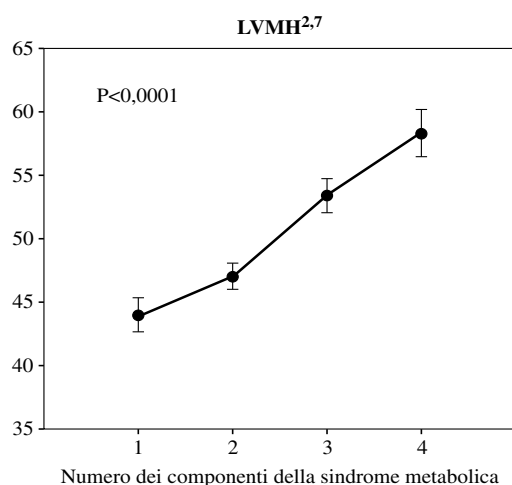


Figura 5. — Massa ventricolare sinistra indicizzata per altezza elevata a 2,7 (LVMH^{2,7}), in 354 soggetti ipertesi raggruppati per numero di componenti della sindrome metabolica. I dati sono espressi come media±errore standard. La P, riferita al confronto fra gruppi, è ottenuta mediante ANOVA. I soggetti con 4 e 5 caratteristiche di sindrome metabolica sono inclusi in un unico gruppo (4), poiché solo 8 pazienti presentavano tutte e 5 le componenti della sindrome metabolica. La correzione per età e per sesso non modifica significativamente il valore di P.³²

tidea ed un maggiore rischio di nuovi casi di cardiopatia ischemica rispetto ai soggetti senza la sindrome. Inoltre, la maggior parte delle singole componenti della sindrome non era significativamente associata all'aterosclerosi carotidea e alla cardiopatia ischemica quando esaminate singolarmente, mentre la SM era un predittore indipendente degli outcome esaminati ⁸⁶.

Utilizzando una definizione ATP III modificata, con il BMI al posto della circonferenza vita, la SM è stata identificata come predittore della morbilità cardiovascolare in soggetti ipertesi ipercolesterolemici ⁸², in donne apparentemente sane ⁸⁸, ed in 10384 pazienti con pregresso infarto miocardico ⁸⁹.

Recentemente, Ford ha riassunto le stime di rischio relativo (RR) per la patologia cardiovascolare e per il diabete mellito riportate da studi prospettici condotti sulla popolazione generale e basati sulle definizioni di SM sviluppate dalla WHO e dalla NCEP ATP III. Il RR associato alla SM, definita secondo i criteri NCEP, è risultato essere pari a 2,99 (1,96-4,57) per lo sviluppo di diabete melli-

to e a 1,65 (1,38-1,99) per lo sviluppo di patologie cardiovascolari. Il RR, legato alla SM, diagnosticata mediante la definizione WHO, è stato pari a 2,6 (1,55-4,38) per la cardiopatia ischemica ed a 1,93 (1,39-2,6) per le patologie cardiovascolari globalmente considerate ⁸³.

Più recentemente, il Framingham Offspring Study ha esaminato il rischio corretto per età di ictus e il rischio attribuibile nella popolazione associato alla SM rispetto ai soggetti con diabete mellito di tipo 2 conclamato.

La popolazione esaminata includeva 2097 soggetti, di età 50-81 anni. In 14 anni di follow-up, il RR (aggiustato) di ictus per i soggetti con diabete mellito e SM era pari a 3,28. Il RR per ictus era del 2,1 nel caso di sola SM e del 2,47 nel caso di diabete mellito da solo. Questi effetti non erano statisticamente diversi. Nel confronto tra diabete mellito e SM in termini di prevalenza e RR, lo studio riportava un maggiore rischio attribuibile nella popolazione per la SM, in particolare nelle donne. Pertanto, alla SM da sola è attribuibile un numero maggiore di ictus nella popolazione che al diabete mellito da solo (12% *vs* 6% negli uomini e 27% *vs* 5% nelle donne).⁹⁰

Questo impatto prognostico avverso della SM è stato documentato anche nei pazienti ipertesi ²³.

Nel succitato studio PIUMA, i partecipanti ipertesi con SM presentavano un aumentato rischio di eventi cardiaci e cerebrovascolari, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolari tradizionali, inclusa l'ipertrofia ventricolare sinistra ed il monitoraggio pressorio delle 24 ore. È di grande importanza notare che l'associazione tra SM e la futura morbilità cardiovascolare si manteneva anche nei pazienti senza diabete mellito al momento della valutazione iniziale ³⁰.

È possibile che l'aumentato rischio cardiovascolare conferito dalla SM nei soggetti ipertesi possa essere in parte mediato da alterazioni cardiache e renali precliniche. Infatti, nella maggior parte dei pazienti ipertesi, i principali eventi cardiovascolari sono preceduti da modificazioni morfo-funzionali, asintomatiche, a livello cardiovascolare e renale ⁹¹. Tali alterazioni, quali l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), l'aterosclerosi carotidea, la

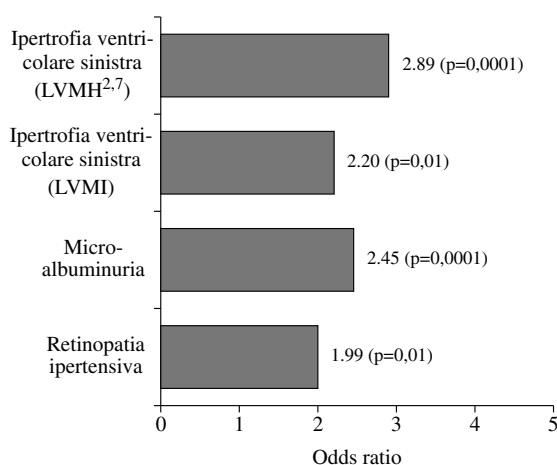


Figura 6. — Rischio aggiustato di ipertrofia ventricolare sinistra (definita come $LVMH^{2.7} \geq 49,2/46,7 \text{ g/m}^{2.7} \text{ U/D}$ o come $LVMI \geq 125/110 \text{ g/m}^2 \text{ U/D}$), di microalbuminuria (escrezione di albumina $\geq 20 \mu\text{g/min}$) e di retinopatia ipertensiva (tutti i gradi ≥ 1 della classificazione di Keith-Wagener) associato alla sindrome metabolica. I valori sono aggiustati per età, sesso, pressione sistolica delle 24 ore, pressione diastolica delle 24 ore, durata dell'ipertensione e pregressa terapia anti-ipertensiva ³².

stiffness arteriosa e la microalbuminuria (MAU) sono noti predittori indipendenti di morbilità mortalità cardiovascolare ^{84, 92-95}.

Sindrome metabolica e danno d'organo ipertensivo

Abbiamo condotto uno studio trasversale per valutare l'impatto della SM, definita secondo i criteri NCEP ATP III, su alcuni markers cardiaci, renali e retinici di danno d'organo associato all'ipertensione arteriosa, in una popolazione di 353 ipertesi essenziali non diabetici senza patologia cardiovascolare o renale in atto ³².

In un sottogruppo di soggetti non trattati della medesima popolazione, abbiamo inoltre valutato la velocità dell'onda di polso carotido-femorale (carotid-femoral pulse wave velocity, PWV), una misura della rigidità o stiffness aortica, in pazienti con e senza SM ⁹⁶.

Struttura e funzione ventricolare sinistra in soggetti ipertesi con SM

I pazienti ipertesi con SM presentavano valori maggiori di massa ventricolare sinistra

(LVM) valutata ecocardiograficamente (sia normalizzata per superficie corporea che per altezza elevata a 2,7), di spessore parietale relativo (relative wall thickness, $0,43 \pm 0,08$ vs $0,39 \pm 0,07$; $p=0,0002$), di dimensioni dell'atrio sinistro (Figura 4) e un minore accorciamento parietale (mid-wall fractional shortening, $16,8 \pm 1,7\%$ vs $17,5 \pm 1,6\%$; $p<0,0002$), con un tempo maggiore di decelerazione dell'onda E (Figura 4) rispetto ai soggetti senza SM ³². Inoltre, è stato evidenziato che l'aumento del numero delle componenti della SM in ciascun paziente si accompagnava ad un incremento del valore della LVM (Figura 5). Questi risultati si mantenevano anche dopo correzione per diverse variabili confondenti quali età, sesso, gravità e durata dell'ipertensione e pregressa terapia anti-ipertensiva. La prevalenza della LVH (ipertrofia ventricolare sinistra) era più elevata nel gruppo con SM, una differenza ancora significativa dopo correzione per età, sesso, pressione sistolica e diastolica delle 24 ore, durata dell'ipertensione, pregressa terapia anti-ipertensiva ed albuminuria in analisi di regressione multipla (Figura 6). È importante notare che la relazione tra SM e LVM si confermava anche in modelli di regressione lineare multivariata che includevano la SM e i suoi singoli componenti come variabili indipendenti;³² questo dato suggerisce che la SM possa avere effetti deleteri sulla struttura cardiaca al di là dei potenziali effetti di ciascuna singola componente della sindrome, e che la coesistenza di più elementi della SM possa avere un impatto negativo sinergico sulla LVM.

I dati del nostro studio sono almeno in parte in accordo con i risultati di altri autori, ottenuti su una popolazione generale ^{23, 97, 98} e su popolazioni di ipertesi ^{27, 29, 99, 100} (Tabella II).

Nello Strong Heart Study, uno studio longitudinale condotto su comunità di Indiani americani, un sottogruppo di individui, pari a 1436 partecipanti non diabetici senza evidenza di malattia cardiovascolare, fu analizzato per determinare l'impatto della SM sulla struttura e funzione cardiaca. I soggetti con SM presentavano un aumento del diametro, degli spessori parietali e della massa

TABELLA II.—*Studi che hanno valutato l'associazione della SM con vari markers di danno d'organo nell'ipertensione arteriosa.*

Autori	N.	LVM	RWT	Atrio sinistro	Radice Aortica	Funzione diastolica VSx	IMT e placche carotidee	Micro- albuminuria	Retinopatia ipertensiva	Rigidità aortica
Cuspidi <i>et al.</i> ²⁷	447	=	↑	-	-	=	=	↑	-	-
Cuspidi <i>et al.</i> ⁹⁹	2 500	-	-	↑	-	-	-	-	-	-
Cuspidi <i>et al.</i> ²⁸	3 366	-	-	-	↑	-	-	-	-	-
Grandi <i>et al.</i> ¹⁰⁰	88	↑	↑	-	-	Alterata	-	-	-	-
Leoncini <i>et al.</i> ²⁹	354	↑	↑	-	-	-	↑	↑	-	-
Mulè <i>et al.</i> ³²	353	↑	↑	↑	-	Alterata	-	↑	↑	-
Mulè <i>et al.</i> ⁹⁶	93	-	-	-	-	-	-	-	-	↑
Schillaci <i>et al.</i> ¹⁰¹	169	-	-	-	-	-	-	-	-	↑

↑: aumentato; =: nessuna differenza rispetto ai pazienti senza sindrome metabolica (SM); LVM: massa ventricolare sinistra; RWT: spessore parietale relativo; IMT: spessore medio-intimale.

del ventricolo sinistro, nonché una maggiore prevalenza di LVH ed un aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro rispetto ai soggetti senza SM⁹⁷.

In un gruppo di 1572 adulti afroamericani inclusi nello studio Atherosclerotic Risk in Communities Study (ARIC), fu dimostrato che la massa ventricolare sinistra corretta per età e indicizzata per altezza, aumentava di pari passo con il numero di componenti della SM⁹⁸. L'associazione diminuiva leggermente in seguito a correzione per fumo, introito alcolico e livello di scolarità. L'associazione veniva ancor più attenuata, mantenendo tuttavia ampiamente la significatività statistica, dopo ulteriore correzione per la circonferenza vita. La valutazione dell'impatto della SM sulle singole componenti della LVM, ha messo, inoltre, in evidenza una relazione positiva ed indipendente del numero degli elementi della SM con lo spessore delle pareti, ma non con il diametro interno del ventricolo sinistro⁹⁸.

Inoltre, in 2014 soggetti dalla popolazione generale di Monza partecipanti allo studio PAMELA, la LVH fu più comunemente rilevata nei soggetti con SM rispetto ai soggetti senza SM, anche nell'ambito dei normotesi²³.

In un gruppo di 447 ipertesi non trattati di età media, è stato osservato che i pazienti con SM presentavano un danno cardiaco ed extra-cardiaco maggiore dei soggetti senza SM²⁷. In un più ampio gruppo di ipertesi più anziani, trattati e non, gli stessi autori trovarono che la SM era un predittore indi-

pendente di ingrandimento atriale sinistro⁹⁹ e di dilatazione della radice aortica²⁸; quest'ultima associata ad un'aumentata prevalenza di LVH, ispessimento mio-intimale carotideo, placche ateromasiche e MAU.

In un altro studio condotto su 354 ipertesi non diabetici con ipertensione primitiva, i soggetti con SM presentavano un maggiore indice di LVM e una più alta prevalenza di LVH²⁹. È interessante notare che, nello stesso studio, fu rilevato che la presenza di SM determinava un rischio raddoppiato di MAU e di anomalie strutturali carotidee (ispessimento medio-intimale, placche aterosclerotiche)²⁹.

Più recentemente, è stato riportato che fra 88 ipertesi diabetici mai trattati, i soggetti con SM presentavano maggiori alterazioni della geometria e della funzione ventricolare sinistra (maggiore LVM e alterata funzione diastolica) rispetto ai soggetti senza SM¹⁰⁰. Il diverso grado di coinvolgimento ventricolare sinistro non era peraltro spiegato da differenze di età, sesso o valori pressori delle 24 ore tra i gruppi¹⁰⁰.

Numerosi meccanismi sono potenzialmente responsabili di questi risultati.

Nel nostro studio, come in altri^{30, 97, 98}, i pazienti con SM erano più anziani e presentavano valori pressori sistolici tendenzialmente più elevati. Questi fattori possono in parte spiegare l'aumentata LVM rilevata nei soggetti con SM¹⁰². Inoltre, l'età e la pressione sistolica sono strettamente associate ad un aumento della rigidità delle grandi arterie.

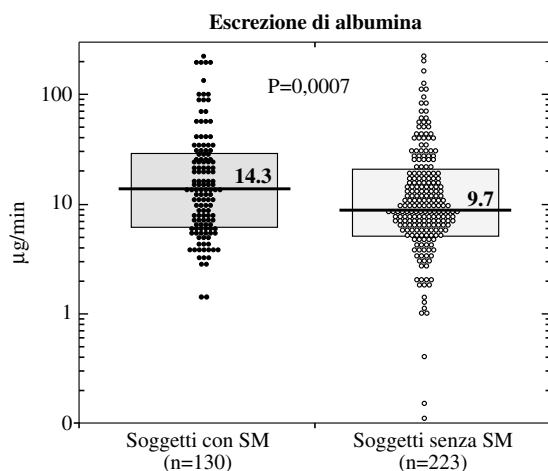


Figura 7. — Escrezione di albumina (scala logaritmica) in 353 pazienti ipertesi con e senza sindrome metabolica. I valori di P sono corretti per età, sesso, pressione sistolica e diastolica delle 24 ore e durata dell'ipertensione. Gli estremi superiore e inferiore dei box plot indicano rispettivamente il 25° e 75° percentile. Le linee orizzontali e i numeri indicati rappresentano i valori mediani.³²

È stata infatti recentemente riportata una relazione tra la SM e una ridotta elasticità arteriosa^{96, 101, 103}. Infatti, la stiffness arteriosa, aumentando il lavoro pulsatile del ventricolo sinistro, aumenta la tensione telesistolica e le richieste miocardiche di ossigeno, potendo promuovere il rimodellamento cardiaco.

Tuttavia, l'impatto della SM sulla LVM rimaneva significativo anche dopo aggiustamento per età e pressione sistolica³².

L'associazione della SM con l'ipertrofia ventricolare può essere spiegata anche da fattori non emodinamici, come l'IR e l'iperinsulinemia compensatoria, ritenuti gli elementi fisiopatologici chiave alla base della SM^{4, 6, 13}. È stata infatti documentata una relazione diretta tra il numero di tratti della SM e il grado di IR²⁵. Gli effetti trofici dell'insulina sul tessuto miocardico sono stati dimostrati in vitro su coltura cellulare ed in modelli animali^{104, 105} e possono essere mediati, almeno in parte, dai recettori per l'IGF-1^{106, 107}. Tuttavia, gli studi in vivo che hanno esaminato la relazione tra insulinemia e LVM hanno prodotto risultati contrastanti^{106, 108-113}.

Inoltre, l'insulina può influenzare la LVM indirettamente, aumentando la ritenzione sodica⁴⁷. Il conseguente incremento di post-

carico e precarico, gli effetti diretti del sodio sulla sintesi proteica delle cellule miocardiche, l'up-regolazione della sintesi miocardica di aldosterone e l'up-regolazione dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II sui cardiomiociti possono spiegare gli effetti deleteri della ritenzione salina sulla massa cardiaca¹⁰².

Un potenziale meccanismo che collega la SM all'ipertrofia cardiaca può inoltre essere l'attivazione simpatica, che è stata dimostrata nei soggetti con SM¹¹⁴. Un effetto di stimolazione diretta della crescita cellulare sui cardiomiociti da parte delle catecolamine è stata proposta da tempo, sulla base di numerosi studi sperimentali ed animali¹¹⁴⁻¹¹⁷. Questi dati sono stati inoltre recentemente confermati nell'uomo mediante microneurografia e metodi di diluizione del radiotracciante¹¹⁷.

Un altro possibile mediatore biologico dell'associazione tra SM e LVM può essere l'endotelina 1 (ET-1). Una correlazione positiva tra insulina ed ET-1 è stata dimostrata^{63, 118} ed alcuni studi hanno riportato che i livelli di ET-1 sono aumentati nei soggetti obesi¹¹⁹. Crescenti evidenze dimostrano inoltre che l'ET-1 svolge un ruolo importante nello sviluppo dell'ipertrofia miocardica¹²⁰.

È oggi largamente accettato che il tessuto adiposo bianco possa essere considerato alla stregua di un tessuto endocrino, in grado di secernere numerosi ormoni peptidici e componenti del RAAS⁵⁰. Oltre ad esprimere l'angiotensina localmente, è stato ipotizzato che il tessuto adiposo possa contribuire agli stessi livelli di angiotensina II circolante, che svolge un ruolo di potente fattore di crescita per il tessuto miocardico, promuovendo anche lo sviluppo di IR^{50, 59}.

Un altro peptide di derivazione adipocitaria, la leptina, i cui livelli plasmatici sono strettamente correlati alle principali componenti della SM,¹²¹ può svolgere un ruolo diretto nel rimodellamento cardiaco. È stato dimostrato che la leptina è in grado di attenuare direttamente la contrazione e di indurre o prevenire l'ipertrofia in cardiomiociti isolati¹²²⁻¹²⁴. È stato recentemente riportato un effetto mitogeno della leptina su cardiomiociti umani e su una linea cellulare di cardiomiociti murini.¹²⁵ Tuttavia, gli studi *in vivo* che hanno in

esame l'associazione tra leptina e LVM hanno ottenuto risultati contrastanti ^{113, 126, 127}.

MAU e clearance della creatinina nei soggetti ipertesi con SM

Vi sono altri importanti risultati del nostro studio che meritano di essere segnalati: i più alti livelli di escrezione urinaria di albumina (albumin excretion rate, AER; Figura 7) e la più elevata prevalenza di MAU (36,2% *vs* 19,3%; $p=0,002$) osservata nei soggetti ipertesi con SM rispetto a quelli senza SM (Figura 6).³²

Una mole crescente di dati indica che la MAU, definita come un'escrezione urinaria di albumina compresa tra 20 e 200 µg/min o tra 30 e 300 mg/die, si associa a numerose anomalie metaboliche e vascolari della SM ^{35, 95, 128-131} e può in realtà essere considerata come parte integrante di questa sindrome ^{8, 9, 132}.

Sebbene diversi gruppi abbiano riportato risultati contrastanti riguardo all'associazione tra MAU ed iperinsulinemia, numerosi studi hanno confermato questa relazione ^{34, 130, 133-136}. L'Insulin Resistance in Atherosclerosis Study ha riportato che un livello maggiore di insulino-sensibilità si associa ad una ridotta prevalenza di MAU ¹³³. Inoltre, uno studio condotto su 5659 uomini e donne partecipanti al NHANES III, uno degli studi più estesi e rappresentativi a livello nazionale degli USA, ha confermato l'associazione tra MAU e SM, rivelando altresì che, tra le componenti della SM, l'iperglicemia e l'aumento dei valori pressori ¹³², rappresentano, così come nel nostro studio ³², i principali determinanti della MAU.

Risultati analoghi sono stati riportati da altri autori ^{27, 29} in pazienti con elevati valori pressori (Tabella II).

È importante notare che la MAU è oggi considerata un fattore di rischio modificabile di morbidità e mortalità cardiovascolare ^{84, 120, 137, 138}. Tra le singole componenti della SM, la MAU sembra conferire il maggiore rischio di morte cardiovascolare ⁸⁴.

Si ritiene che l'aumento dell'escrezione urinaria di albumina sia espressione di una disfunzione endoteliale glomerulare che, a

sua volta, riflette una disfunzione endoteliale sistemica. Pertanto, la MAU può rappresentare un marcatore di disfunzione endoteliale generalizzata, di aterosclerosi, di aumentato rischio cardiovascolare e di insufficienza renale progressiva ¹²⁹⁻¹³¹.

La MAU è un indicatore precoce di nefropatia tra i pazienti con diabete mellito di tipo 1 e 2 ¹³⁹ e in alcuni studi è stata associata ad un aumentato rischio di declino del filtrato glomerulare negli ipertesi non diabetici ^{140, 141}.

Nel nostro studio abbiamo osservato valori di clearance della creatinina corretti per età più alti nei soggetti con SM rispetto a quelli senza SM (117 ± 27 *vs* $108,1 \pm 26$ ml/min/m²; $p=0,0006$). Un aumento della clearance della creatinina è l'espressione di un'iperfiltrazione glomerulare, una modificazione funzionale che precede la glomerulosclerosi ^{142, 143}. Essa si associa all'obesità ¹⁴⁴ e questa a sua volta aumenta l'effetto dell'ipertensione sull'albuminuria ¹⁴⁵. Infine, negli ipertesi obesi, un più elevato filtrato glomerulare si associa all'IR ¹⁴⁵.

Recentemente, in una popolazione di 10096 soggetti non diabetici con normale funzione renale, partecipanti allo studio ARIC, Kurella *et al.* hanno mostrato che la SM si associava ad un aumentato rischio di sviluppo di nefropatia cronica.¹⁴⁶ Fra i singoli tratti della SM, l'ipertensione e l'iperglicemia sono noti predittori di nefropatia cronica ^{130, 143}. Tuttavia, è interessante notare che il rischio di insufficienza renale cronica conferito dalla SM rimaneva statisticamente significativo anche dopo aggiustamento per il successivo sviluppo di diabete mellito e ipertensione nel corso dei 9 anni di follow-up dello studio ¹⁴⁶. Pertanto, è possibile che la SM possa predisporre allo sviluppo e/o alla progressione dell'insufficienza renale cronica indipendentemente dai valori pressori e dall'intolleranza glicidica.

Vi sono numerose possibili spiegazioni per questi risultati.

Studi condotti su scimmie Rhesus, in cui l'obesità spontanea evolve in una SM conclamata,¹⁴⁷ hanno dimostrato che l'ipertrofia glomerulare compare nella fase iperinsulinemi-

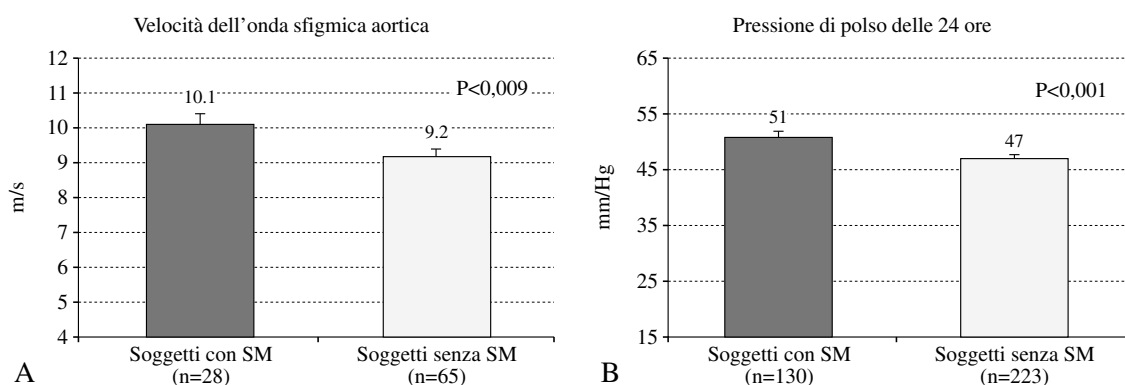


Figura 8. — A) Velocità dell'onda sfigmica aortica e B) pressione pulsatoria delle 24 ore in soggetti ipertesi con e senza sindrome metabolica. I dati sono aggiustati per età e sesso ed espressi come media $\pm$ errore standard.

ca prediabetica anche in assenza di iperglicemia, ipertensione, disfunzione renale o aumentata deposizione di matrice mesangiale. Sulla base di osservazioni in vitro è stato ipotizzato che l'iperinsulinemia sia in grado di indurre ipertrofia mesangiale direttamente¹⁴⁸ oppure mediante la stimolazione del recettore IGF-1¹⁴⁸. L'IGF-1 e/o gli elevati livelli di insulina, agendo a livello del recettore per l'IGF-1, possono determinare, inoltre, vasodilatazione¹⁴⁹ ed aumento della permeabilità capillare glomerulare¹⁵⁰. L'iperinsulinemia può altresì interagire con l'angiotensina II intrarenale, aumentando la risposta contrattile mesangiale in risposta a tale peptide¹⁵¹. Infine, Abrass *et al.* hanno mostrato che l'insulina ad alte dosi è in grado di stimolare la produzione, da parte delle cellule mesangiali in coltura, di molecole di collagene di tipo infiammatorio, tipiche del fenotipo diabetico¹⁵².

Inoltre, obesità e IR sono associate alla secrezione di citochine e di mediatori infiammatori da parte del tessuto adiposo, come leptina, adiponectina, angiotensina II, TNF- α , IL-6, acylation-stimulating protein e PAI-1^{50, 59, 71, 153}. Poiché tali sostanze sono state chiamate in causa quali mediatori di danno renale in diversi modelli sperimentali¹⁵³, è possibile ipotizzare che la compromissione della funzione renale, nel contesto della SM, sia legata all'azione di queste citochine. Altri potenziali meccanismi comprendono la compressione del parenchima renale da parte del tessuto adiposo, un ridotto peso alla nascita ed un ridotto numero di nefroni,

un'aumentata attività glucocorticoide o un effetto nefrolesivo di aumentati livelli di acido urico^{45, 154-156}.

Alterazioni vascolari nei soggetti ipertesi con SM

Vi è un altro risultato del nostro studio che merita un commento: l'aumentata prevalenza di retinopatia ipertensiva di grado I e II osservata nei pazienti con SM rispetto a quelli senza SM (87,4% *vs* 48,4%; $p<0,00001$, Figura 6)³². Questo risultato è in accordo con un recente studio trasversale condotto su 11265 partecipanti dello studio ARIC, in cui fu osservata un'associazione tra la SM e la presenza di incroci artero-venosi, restringimenti arteriolar focali e un restringimento arteriolare generalizzato, anche nei soggetti senza diabete o ipertensione¹⁵⁷.

Tuttavia, il significato prognostico di questi dati non è chiaro, poiché gli studi che hanno valutato l'associazione tra i primi due gradi di retinopatia ipertensiva e gli outcome cardiovascolari hanno prodotto risultati contrastanti.¹⁵⁸

Contrariamente all'esame del fondo oculare, il valore clinico e prognostico di un'aumentata stiffness aortica si fonda su basi più solide. Infatti, vi è una crescente consapevolezza del fatto che la riduzione della elasticità delle grandi arterie costituisca un potente predittore di morbilità e mortalità cardiovascolare⁹⁴.

La PWV (pulse wave velocity) è la misura di

rigidità arteriosa più diffusamente utilizzata. Il principio fondamentale su cui essa si basa è che l'onda di polso si propaga lungo l'albero arterioso ad una velocità che dipende dall'elasticità della parete stessa: più rigida (=meno elastica) la parete, più elevata la velocità di propagazione. La PWV misurata in sede aortica ed aorto-iliaca è clinicamente quella più rilevante, poiché l'aorta e i suoi primi rami sono responsabili dei principali effetti fisiopatologici della rigidità arteriosa ⁹⁴.

Valutando l'influenza della SM sulla PWV carotido-femorale in un campione di pazienti ipertesi essenziali non diabetici mai trattati, abbiamo rilevato valori più alti di PWV nei soggetti con SM rispetto a quelli senza SM (Figura 8) ⁹⁶. Questa differenza si manteneva anche dopo correzione (ANCOVA) per età, pressione media delle 24 ore e sesso; la significatività statistica veniva invece perduta dopo ulteriore aggiustamento per l'AER. Quest'ultimo risultato può essere spiegato con il fatto che la MAU rifletterebbe un'alterata funzione endoteliale ^{129, 130} e numerosi studi suggeriscono che l'endotelio sia un'importante regolatore della rigidità arteriosa ⁹⁴. Inoltre, è stata precedentemente documentata una relazione tra AER e PWV carotido-femorale.¹³¹ Risultati analoghi sono stati ottenuti anche definendo la SM secondo i criteri WHO modificati ¹⁵⁹.

Questi dati sono concordi con un'altra osservazione relativa all'intera popolazione in studio (n=353). Nei pazienti con SM, rispetto a quelli senza SM, abbiamo rilevato più elevati livelli di pressione pulsatoria delle 24 ore corretti per età e sesso (Figura 8). La pressione pulsatoria è la componente della curva pressoria più strettamente determinata dalla rigidità delle grandi arterie.

I nostri risultati sono anche in accordo con quelli di Schillaci *et al.* che, in 169 soggetti ipertesi non diabetici di nuova diagnosi, hanno osservato una maggiore PWV aortica nel sottogruppo con SM, mentre la PWV stimata a livello degli arti superiori non differiva tra i gruppi con e senza SM (Tabella II) ¹⁰¹.

Nel Baltimore Longitudinal Study on Aging ¹⁰³ è stata descritta una relazione indipendente tra la SM, definita secondo i criteri NCEP-ATP III e l'aumento della rigidità e dello spessore mio-intimale della carotide.

Più recentemente, in una coorte di 476 individui, Safar *et al.* hanno osservato che l'aumento legato all'età della stiffness aortica si verifica più rapidamente nei soggetti con SM. Quest'ultima sarebbe pertanto responsabile di una prematura senescenza arteriosa ¹⁶⁰.

Indipendentemente dagli effetti delle singole componenti della SM (specialmente elevati valori pressori ed intolleranza glicidica) sulle proprietà elastiche delle grandi arterie, anche altri meccanismi possono spiegare l'effetto deleterio della SM sulla rigidità vascolare. Gli stati di IR sono associati ad una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente ⁶² e la compliance arteriosa, come sopra descritto, può essere in parte un processo NO-dipendente ⁹⁴.

L'effetto della SM sulla rigidità aortica può inoltre essere mediato da alcuni peptidi secreti dal tessuto adiposo, tra cui le cosiddette "adipocitochine" come leptina e adiponectina, i cui livelli sono rispettivamente aumentati e ridotti nei soggetti con SM ^{121, 161}. È stata osservata in adolescenti sani una associazione indipendente tra iperleptinemia e riduzione della distensibilità arteriosa brachiale ¹⁶² ed è stata descritta una relazione tra ipoadiponectinemia, disfunzione endoteliale ed aterosclerosi ¹⁶¹. Recentemente, un'associazione inversa tra adiponectina e PWV aortica è stata riportata in 76 pazienti con ipertensione essenziale ¹⁶³.

Un altro possibile collegamento tra SM e distensibilità aortica può essere l'attivazione simpatica, una caratteristica ben nota della SM ¹¹⁴ e che è stata coinvolta nella regolazione della distensibilità arteriosa ¹⁶⁴.

Conclusioni

Numerose evidenze suggeriscono che la SM sia in grado di peggiorare le alterazioni cardiovascolari e renali subcliniche, legate alla malattia ipertensiva, in misura superiore alla somma dei potenziali contributi di ciascuna singola componente di questa sindrome. Questo può in parte spiegare l'aumentato rischio cardiovascolare associato alla SM, poi-

ché questi marcatori di danno d'organo sono noti predittori degli eventi cardiovascolari. Pertanto, la semplice ricerca delle singole componenti della SM nei pazienti ipertesi può aiutare il medico a stimare più accuratamente il rischio cardiovascolare globale. Una volta che la SM è stata identificata, interventi terapeutici di tipo non farmacologico sullo stile di vita, e l'impiego di farmaci adeguati può notevolmente ridurre il suo impatto prognostico negativo.

La diagnosi e il trattamento di ciascuna singola componente della SM sono fondamentali per ridurre il rischio cardiovascolare. La terapia dovrebbe iniziare con modificazioni dello stile di vita, che comprendono la dieta ipocalorica allo scopo di ottenere una riduzione del peso corporeo, e l'aumento dell'attività fisica. Sembra inoltre ragionevole suggerire che, in aggiunta a tali misure terapeutiche, i soggetti ipertesi non diabetici con SM, come i pazienti diabetici, richiedano un'aggressiva terapia farmacologica anti-ipertensiva, per meglio proteggerli dal danno d'organo. La terapia dovrebbe essere iniziata quando la pressione è ancora nel range normale-alto (130-139/85-89 mmHg) e dovrebbe avere l'obiettivo di ridurre i valori pressori a livelli ottimali (<120/80 mmHg). Inoltre, i protocolli terapeutici non dovrebbero contenere farmaci che peggiorano l'IR. La terapia per la dislipidemia dovrebbe essere mirata a ridurre i trigliceridi e ad aumentare le lipoproteine HDL. Possono infine essere indicati farmaci ipoglicemizzanti, in particolare quelli che riducono l'IR, quali metformina e tiazolidinedioni.

Riassunto

È noto da tempo come l'ipertensione arteriosa faccia spesso parte di un'associazione di alterazioni antropometriche e metaboliche che comprendono l'obesità addominale (o viscerale), una peculiare dislipidemia (caratterizzata da bassi livelli di HDL colesterolo ed elevata trigliceridemia), l'iperglicemia e l'ipericemia. Queste alterazioni si aggregano con una frequenza più elevata di quanto atteso da una associazione casuale, avvalorando l'idea dell'esistenza di una entità clinica distinta che, nel corso degli anni, è stata variamente definita come sindrome plurimetabolica, quartetto mortale, sindrome dismetabolica, sindrome da insulino-resistenza, sindrome cardio-

metabolica e più recentemente sindrome metabolica. Negli ultimi anni alcune società scientifiche hanno proposto per la sindrome metabolica diverse definizioni operative, tra le quali quella suggerita dal "National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults" (NCEP-ATP III) è la più semplice e la più comunemente utilizzata. La sindrome metabolica è estremamente frequente in tutto il mondo. Tale elevata prevalenza è preoccupante, in quanto crescenti evidenze epidemiologiche indicano che la sindrome metabolica, anche in assenza di diabete mellito di tipo 2, si accompagna ad un elevato rischio di eventi cardiovascolari e renali. Recentemente è stato dimostrato che l'impatto prognostico negativo della sindrome metabolica riguarda anche i soggetti ipertesi. Alcuni studi recenti hanno evidenziato una elevata prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra, di disfunzione diastolica, di alterazioni aterosclerotiche precoci della carotide, di riduzione della distensibilità aortica, di retinopatia ipertensiva e di microalbuminuria nei soggetti ipertesi con sindrome metabolica. Poiché la maggior parte di tali segni precoci di danno d'organo subclinico sono ritenuti dei predittori indipendenti di eventi cardiovascolari e renali, il loro aumentato riscontro nei soggetti ipertesi con sindrome metabolica può contribuire a spiegare l'elevato rischio cardiovascolare e renale associato a tale sindrome.

Parole chiave: Sindrome metabolica - Ipertensione - Insufficienza renale.

References

1. Kylin E. Studien ueber das hypertonie-hyperglykämie-hyperurikämiesyndrom. *Z Inn Med* 1923;44:105-27.
2. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculus disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
3. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967;4:36-41.
4. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M *et al.* Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75:809-17.
5. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L *et al.* Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
7. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body adiposity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20.
8. 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* 1998;15:539-53.
9. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and

- classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_9_9.2.pdf. Accessed October 12, 2005.
10. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance. *Diabet Med* 1999;16:442-3.
11. 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* 2001;285:2486-97.
12. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
13. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y *et al.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52.
14. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
15. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
16. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
17. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
18. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
19. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
20. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112:3066-72.
21. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
22. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:250-4.
23. Mancia G, Sega R, Cesana GC, Bombelli M, Corrao G, Polo Friz H. Metabolic syndrome in PAMELA population: prevalence, prognostic value, out-of-office blood pressures and cardiac damage. *J Hypertens* 2005;23 Suppl 2:S134.
24. Bo S, Gentile L, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F *et al.* The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:515-24.
25. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC *et al.* Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1283-9.
26. Magi L, Stramenga C, Morosini P; Gruppo di Studio SIMAP. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults. Findings from the SIMAP study. *Recenti Prog Med* 2005;96:280-3.
27. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E *et al.* Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004;22:1991-18.
28. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Sala C, Zanchetti A. Prevalence and correlates of aortic root dilatation in patients with essential hypertension: relationship with cardiac and extracardiac target organ damage. *J Hypertens* 2006;24:573-80.
29. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A *et al.* Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005;257:454-60.
30. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C *et al.* Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1817-22.
31. Sorkhou EI, Al-Qallaf B, Al-Namash HA, Ben-Nakhi A, Al-Batish MM, Habiba SA. Prevalence of metabolic syndrome among hypertensive patients attending a primary care clinic in Kuwait. *Med Princ Pract* 2004;13:39-42.
32. Mulé G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G *et al.* Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005;257:503-13.
33. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R *et al.* Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
34. Andronico G, Ferrara L, Mangano M, Mulé G, Cerasola G. Insulin, sodium-lithium countertransport, and microalbuminuria in hypertensive patients. *Hypertension* 1998;31:110-3.
35. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-81.
36. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens* 1991;9:217-23.
37. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med* 1996;156:1994-2001.
38. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Brancati FL *et al.* Elevated fasting insulin predicts incident hypertension: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *J Hypertens* 1999;17:1169-77.
39. Facchini F, Chen Y-DI, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992;5:694-9.
40. Allemann Y, Horber FF, Colombo M, Ferrari P, Shaw S, Jaeger P *et al.* Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *Lancet* 1993;341:327-31.
41. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV *et al.* Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215-33.
42. Kotchen TA. Attenuation of hypertension by insulin-sensitizing agents. *Hypertension* 1996;28:219-23.

43. Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise M, Porter LE, Freed MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003;17:7-12.
44. Qayyum R, Adomaityte J. A meta-analysis of the effect of thiazolidinediones on blood pressure. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2006;8:19-28.
45. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2001;14:103S-15S.
46. Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067-74.
47. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-55.
48. Nickenig G, Røling J, Strehlow K, Schnabel P, Böhm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998;98:2453-60.
49. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999;3:537-41.
50. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35:1270-7.
51. Andronico G, Cottone S, Ferraro-Mortellaro R, Baiardi G, Grassi N, Mulè G *et al.* Insulin, renin-aldosterone system and blood pressure in obese people. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:239-42.
52. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. *Endocr Res* 1998;24:789-96.
53. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;60:401-5.
54. Suter PM, Locher R, Hasler E, Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am J Hypertens* 1998;11:1305-11.
55. Schorr U, Blaschke K, Turan S, Distler A, Sharma AM. Relationship between angiotensinogen, leptin and blood pressure levels in young normotensive men. *J Hypertens* 1998;16:1475-80.
56. Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, Wilks R, Puras A, Tewksbury D *et al.* ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11:107-11.
57. Cooper R, Forrester T, Ogunbiyi O, Muffinda J. Angiotensinogen levels and obesity in four black populations. ICSHIB investigators. *J Hypertens* 1998;16:571-5.
58. Uckaya G, Ozata M, Sonmez A, Kinalp C, Eyiletten T, Bingol N *et al.* Plasma leptin levels strongly correlate with plasma renin activity in patients with essential hypertension. *Horm Metab Res* 1999;31:435-8.
59. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med* 2001;79:21-9.
60. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ Jr. Obesity-induced hypertension: renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993;22:292-9.
61. Alonso-Galicia M, Brands MW, Zappe DH, Hall JE. Hypertension in obese Zucker rats. Role of angiotensin II and adrenergic activity. *Hypertension* 1996;28:1047-54.
62. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10.
63. Andronico G, Mangano M, Ferrara L, Lamanna D, Mulè G, Cerasola G. *In vivo* relationship between insulin and endothelin role of insulin-resistance. *J Hum Hypertens* 1997;11:63-6.
64. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T *et al.* Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105:311-20.
65. Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, Koh GY, Goalstone ML, Mundhekar AN *et al.* Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem* 2002;277:1794-9.
66. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy: an update. *Hypertension* 1995;26:869-79.
67. Standley PR, Zhang F, Ram JL, Zemel MB, Sowers JR. Insulin attenuates vasopressin-induced calcium transient and voltage-dependent calcium response in rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991;88:1230-6.
68. Kahn AM, Seidel CL, Allen JC, O'Neil RG, Shelat H, Song T. Insulin reduces contraction and intracellular calcium concentration in vascular smooth muscle. *Hypertension* 1993;22:735-42.
69. Sowers JR. Effects of insulin and IGF-I on vascular smooth muscle glucose and cation metabolism. *Diabetes* 1996;45:S47-S51.
70. Li D, Sweeney G, Wang Q, Klip A. Participation of PI3K and atypical PKC in Na⁺-K⁺-pump stimulation by IGF-I in VSMC. *Am J Physiol* 1999;276:H2109-16.
71. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-8.
72. Haddy FG. Endogenous digitalis-like factor or factors. *N Engl J Med* 1987;361:621-3.
73. Andronico G, Mulè G, Mangano MT, Piazza G, Donatelli M, Cerasola G *et al.* Insulin resistance and endogenous digoxin-like factor in obese hypertensive patients with glucose intolerance. *Acta Diabetol* 1992;28:203-5.
74. Panmani MB, Burris JF, Jemionek JF, Huot SJ, Price M, Freis ED *et al.* Humoral Na⁺, K⁺ pump inhibitory activity in essential hypertension and in normotensive subjects after acute volume expansion. *Am J Hypertens* 1989;2:524-31.
75. Tsuda K, Tsuda S, Shima H, Masuyama Y. Facilitatory effects of ouabain and digitalis-like substances on adrenergic transmission in hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:465-7.
76. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW *et al.* Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594-600.
77. Cerasola G, Mulè G. Sindrome da insulino-resistenza e rischio cardiovascolare. La cardiologia nella pratica clinica 2000;7:222-39.
78. Muller DC, Elahi D, Pratley RE, Tobin JD, Andres R. An epidemiological test of the hyperinsulinemia-hypertension hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:544-8.
79. O'Brien T, Young WF Jr, Palumbo PJ, O'Brien PC, Service FJ. Hypertension and dyslipidemia in patients with insulinoma. *Mayo Clin Proc* 1993;68:141-6.
80. Heise T, Magnusson K, Heinemann L, Sawicki PT. Insulin resistance and the effect of insulin on blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1998;32:243-8.
81. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL, Castillo C, Ferraro R, De Gregorio M *et al.* Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991;324:733-9.

82. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM *et al.* Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-9.
83. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769-78.
84. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
85. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
86. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC *et al.* Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003;26:1251-7.
87. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR *et al.* Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1239-44.
88. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
89. Levatesi G, Macchia A, Marfisi RM, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL *et al.* Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:277-83.
90. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Wolf PA. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 2006;166:106-11.
91. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993;88:1444-55.
92. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334-41.
93. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
94. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:554-66.
95. Cerasola G, Mulé G, Nardi E, Cottone S, Andronico G, Mongiovi R *et al.* Usefulness of microalbuminuria in cardiovascular risk stratification of essential hypertensive patients. *Nephron Clin Pract* 2004;96:123-30.
96. Mulé G, Cottone S, Mongiovi R, Cusimano P, Mezzatesta G, Seddio G *et al.* Influence of metabolic syndrome on aortic stiffness in never treated hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:54-9.
97. Chinali M, Devereux RB, Howard BW, Roman MJ, Bella JN, Liu JE *et al.* Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome. (The Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;93:40-4.
98. Burchfiel CM, Skelton TN, Andrew ME, Garrison RJ, Arnett DK, Jones DW *et al.* Metabolic syndrome and echocardiographic left ventricular mass in blacks. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2005;112:819-27.
99. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C *et al.* Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005;23:875-82.
100. Grandi AM, Maresca AM, Giudici E, Laurita E, Marchesi C, Solbiati F *et al.* Metabolic syndrome and morpho-functional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects. *Am J Hypertens* 2006;19:199-205.
101. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G *et al.* Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:1078-82.
102. Schmieder RE. The role of non-haemodynamic factors of the genesis of LVH. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2610-2.
103. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter J *et al.* Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1388-95.
104. Strauss DS. Growth-stimulatory actions of insulin in vitro and in vivo. *Endocr Rev* 1984;5:356-67.
105. Holmang A, Yoshida N, Jennische E, Waldenstrom A, Bjorntorp P. The effects of hyperinsulinaemia on myocardial mass, blood pressure regulation and central haemodynamics in rats. *Eur J Clin Invest* 1996;26:973-8.
106. Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP *et al.* Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation* 1999;100:1802-7.
107. Andronico G, Mangano MT, Nardi E, Mulé G, Piazza G, Cerasola G. Insulin-like growth factor 1 and sodium-lithium countertransport in essential hypertension and in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1993;11:1097-101.
108. Kamide K, Nagano M, Nakano N, Yo Y, Kobayashi R, Rakugi H *et al.* Insulin resistance and cardiovascular complications in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9:1165-71.
109. Tomiyama H, Doba N, Kushiro T, Yamashita M, Kanmatsuse K, Kajiura N *et al.* The relationship of hyperinsulinemic state to left ventricular hypertrophy, microalbuminuria, and physical fitness in borderline and mild hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:587-91.
110. Lind L, Andersson PE, Åhrén B, Hanni A, Lithell HO. Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance syndrome. *J Hypertens* 1995;13:433-8.
111. Quiñones Galvan A, Galetta F, Natali A, Muscelli E, Sironi AM, Cini G *et al.* Insulin resistance and hyperinsulinemia: No independent relation to left ventricular mass in humans. *Circulation* 2000;102:2233-8.
112. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB *et al.* Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:448-54.
113. Malmqvist K, Ohlman KP, Lind L, Nystrom F, Kahan T. Relationships between left ventricular mass and the renin-angiotensin system, catecholamines, insulin and leptin. *J Intern Med* 2002;252:430-9.

114. Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary DA. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension* 2004;44:847-52.
115. Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha 1 adrenergic response. *J Clin Invest* 1983;72:732-8.
116. Patel MB, Stewart JM, Loud AV, Anversa P, Wang J, Fiegel L *et al.* Altered function and structure of the heart in dogs with chronic elevation in plasma norepinephrine. *Circulation* 1991;84: 2091-100.
117. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003;108:560-5.
118. Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, Laurenti O, Cassone MR, Bellini C *et al.* Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:829-35.
119. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Di Francesco L, Baldoncini R, Santucci A *et al.* Plasma endothelin-1 levels in obese hypertensive and normotensive men. *Diabetes* 1995;44:431-6.
120. Sugden PH. An overview of endothelin signaling in the cardiac myocyte. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:871-86.
121. Leyva F, Godsland IF, Gbatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C *et al.* Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:928-33.
122. Nickola MW, Wold LE, Colligan PB, Wang GJ, Samson WK, Ren J. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes. Role of NO. *Hypertension* 2000;36:501-5.
123. Rajapurohitam V, Gan XT, Kirshenbaum LA, Karmazyn M. The obesity associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res* 2003;93:277-9.
124. Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, O'Donnell CP, Hare JM. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation* 2003;108:754-9.
125. Tajmir P, Ceddia RB, Li RK, Coe IR, Sweeney G. Leptin increases cardiomyocytes hyperplasia via extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3 kinase dependent signaling pathways. *Endocrinology* 2004;145:1550-5.
126. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, Zito GA, Petrocelli A, Carella C *et al.* Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension* 1999;34:1047-52.
127. Perego L, Pizzocri P, Corradi D, Maisano F, Paganelli M, Fiorina P *et al.* Circulating leptin correlates with left ventricular mass in morbid (grade III) obesity before and after weight loss induced by bariatric surgery: a potential role for leptin in mediating human left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 4087-93.
128. Cerasola G, Cottone S, Mulè G, Nardi E, Mangano MT, Andronico G *et al.* Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:915-20.
129. Cerasola G, Cottone S. Microalbuminuria as a marker of vascular damage in hypertension: influence of blood pressure and metabolic patterns. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1997;7:92-5.
130. Cottone S, Vadalà A, Mangano MT, Vella MC, Riccobene R, Mulè G *et al.* Endothelium-derived factors in microalbuminuric and nonmicroalbuminuric essential hypertensives. *Am J Hypertension* 2000;13: 172-6.
131. Mulè G, Cottone S, Vadalà A, Volpe V, Mezzatesta G, Mongiovì R *et al.* Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients. *J Intern Med* 2004;256:22-9.
132. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003;16:952-8.
133. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1998;47:793-800.
134. Bianchi S, Bigazzi R, Quiñones Galvan A, Muscelli E, Baldari G, Pecori N *et al.* Insulin resistance in microalbuminuric hypertension: sites and mechanisms. *Hypertension* 1995;26:789-95.
135. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Risk variables of insulin resistance syndrome in African American and Caucasian young adults with microalbuminuria: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 2000;13: 1274-9.
136. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension, but not with the insulin resistance syndrome: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1998;41:694-700.
137. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B *et al.* HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
138. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ *et al.* for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
139. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003;254:45-66.
140. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325-33.
141. Ruilope LM, Campo C, Rodriguez-Artalejo F, Lahera V, Garcia-Robles R, Rodicio JL. Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *J Hypertens* 1996; 14:1259-63.
142. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983;23:647-55.
143. Schmieder RE, Veelken R, Gatzka CD, Ruddle H, Schachinger H. Predictors for hypertensive nephropathy: results of 6-year follow-up study in essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13:357-65.
144. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gaftor U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol* 2000;278:F817-22.
145. Dengel DR, Goldberg AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury. *Hypertension* 1996;28:127-32.
146. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among Nondiabetic Adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134-40.
147. Bodkin NL, Hannah JS, Ortmeyer HK, Hansen BC. Central obesity in rhesus monkeys: Association with hyperinsulinemia, insulin resistance and hypertriglyceridemia? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:53-61.
148. Abrass CK, Raugi GJ, Gabourel LS, Lovett DH. Insulin and insulin-like growth factor I binding to cultured rat glomerular mesangial cells. *Endocrinology* 1988;123: 2432-9.

149. Pete G, Walsh M, Hu Y, Sowers J, Dunbar JC. Insulin-like growth factor-I decreases mean blood pressure and selectively increases regional blood flow in normal rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;213:187-92.
150. Hirschberg R, Adler S. Insulin-like growth factor system and the kidney: Physiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1998;31:901-19.
151. Kreisberg JL. Insulin requirement for contraction of cultured rat glomerular mesangial cells in response to angiotensin II: possible role for insulin in modulating glomerular hemodynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79:4190-2.
152. Abrass CK, Spicer D, Raugi GJ. Insulin induces a change in extracellular matrix glycoproteins synthesized by rat mesangial cells in culture. *Kidney Int* 1994;46:613-20.
153. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2792-800.
154. Hales CN, Ozanne SE. For debate: fetal and early post-natal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia* 2003;46:1013-9.
155. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002;324:127-37.
156. Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ, Elmquist JK, Morton NM, Paterson JM *et al.* Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest* 2003;112:83-90.
157. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE *et al.* Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2949-54.
158. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351:2310-7.
159. Mulé G, Cerasola G. The metabolic syndrome and its relationship to hypertensive target organ damage. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:195-201.
160. Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau JM, Pannier B *et al.* Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:72-5.
161. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
162. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M *et al.* Influence of leptin on arterial distensibility. A novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002;106:1919-24.
163. Mahmud A, Feely J. Adiponectin and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2005;18:1543-8.
164. Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G, Vitale G, Fraschini N, Bigoni M *et al.* Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens* 1999;17:1117-23.

Dep. AIFA in data 23/06/2006

