

PUNTO DI VISTA**LA SINDROME METABOLICA
NELL'ANZIANO: UN CONCETTO
IN EVOLUZIONE****ENZO MANZATO, SABINA ZAMBON***Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova, Padova***SOMMARIO**

La definizione della sindrome metabolica si è andata sviluppando nel tempo ed oggi viene comunemente accettata come un fattore di rischio per diabete e malattie cardiovascolari.

Si tratta di una sindrome che appare particolarmente frequente tra gli anziani, al punto che quasi la totalità di essi presenta alcune delle caratteristiche diagnostiche di questa.

La sindrome metabolica nell'anziano tuttavia sembra essere un debole fattore di rischio sia per le malattie cardiovascolari che per il diabete, mentre si va riconoscendo una sua associazione con altre patologie tipiche dell'età avanzata, come le neoplasie ed il decadimento cognitivo.

Parole chiave: Sindrome metabolica, anziano, invecchiamento.

Introduzione

Queste considerazioni non possono iniziare che con una revisione storica del concetto di sindrome metabolica: di cosa si tratta? come è fatta? è una malattia? è veramente una sindrome?

Occorre partire da lontano perché la sindrome metabolica, così come oggi viene comunemente intesa, è il frutto dell'osservazione clinica o più banalmente dell'osservazione dell'uomo (*Tabella 1*).

È stato infatti osservando l'uomo (o la

donna) che Giovambattista Morgagni nel suo "De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis" nel 1765, descrive due casi interessanti: una donna di 75 anni di aspetto mascolino e molto obesa nell'addome ed un maschio di 61 anni vittima di ictus, obeso, rubizzo, che conduceva vita sedentaria ed al quale piacevano i pasti abbondanti (1). Non vi è dubbio che si possono qui identificare le caratteristiche della nostra moderna sindrome metabolica.

Le descrizioni morgagnane individuavano una serie di patologie, certamente più di una malattia, contemporaneamente presenti in quei soggetti. Morgagni, come tutti i bravi medici di ogni tempo, osservava scrupolosamente i suoi pazienti e ne descriveva le loro caratteristiche. Ancora prima, nel XVII secolo, sempre frutto delle osservazioni di un medico, questa volta

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Enzo Manzato
Cattedra di Geriatria
Dipartimento di Medicina
Università degli Studi di Padova
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova
E-mail: enzo.manzato@unipd.it

Tabella I - Definizioni di sindrome metabolica.

Tulp	XVII Secolo	Siero lipemico, obesità
Morgagni	1765	Donna, obesità addominale, ictus
Kylin	1923	Sindrome con: ipertensione, iperglicemia, iperuricemia
Vague	1956	Obesità addominale, diabete, gotta, aterosclerosi
Avogaro-Crepaldi	1965	Sindrome plurimetabolica, iperlipidemia, obesità, diabete, ipertensione
Reaven	1988	Sindrome da insulino-resistenza
WHO	1998	Diabete/IGT, ipertensione, dislipidemia, obesità, microalbuminuria
NCEP-ATP III1	2001-2005	almeno 3 dei seguenti criteri: aumento della circonferenza della vita (≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 cm nelle donne), alti trigliceridi (≥ 150 mg/dl o terapia ipotrigliceridemizzante in atto) basso HDL (< 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne), elevata pressione arteriosa ($\geq 130/85$ mmHg o trattamento antiipertensivo in atto) e glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl

olandese, il Dottor Nicolaes Tulp, è la descrizione di un siero lipemico e quindi di alcune caratteristiche della sindrome metabolica (2).

Negli anni '20 un medico tedesco descriveva una sindrome composta da ipertensione, iperglicemia, ed iperuricemia (3). Facendo un ulteriore balzo in avanti, negli anni '50 si possono trovare in diversi articoli di un professore francese, Jean Vague, interessanti descrizioni sulle diverse caratteristiche di distribuzione (di tipo androide o ginoide) del tessuto adiposo in soggetti diversi (4). In questo caso, però, si cominciano a descrivere delle caratteristiche cliniche (diabete, aterosclerosi, gotta, calcolosi uratica) che più o meno frequentemente si associano a queste particolari distribuzioni del tessuto adiposo.

Devono passare ancora alcuni decenni perché si arrivi, questa volta in Italia, ad opera di due attenti clinici padovani, Avogaro e Crepaldi, ad una ulteriore descrizione di pazienti con alcune patologie associate (il sovrappeso o l'obesità, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il diabete o comunque le alterazioni glucidiche, alle qua-

li talora si univa la cardiopatia ischemica) (5). In queste ultime descrizioni si arriva anche ad utilizzare l'espressione "sindrome plurimetabolica", con ciò prospettando la possibilità che quell'insieme di sintomi potesse trovare una sua unica causa, come è proprio del termine "sindrome".

A partire dagli anni '80, la descrizione, la definizione, la ricerca (ed il numero di pubblicazioni scientifiche) riguardanti questa sindrome hanno trovato nel tempo una progressione esponenziale ed esplosiva (6-8). Anzitutto i rilievi epidemiologici (non più l'osservazione clinica, ma le indagini di tipo statistico) hanno documentato scientificamente ciò che già era chiaro: alcune condizioni morbose si trovano più frequentemente associate e portano nel tempo ad importanti conseguenze quali il diabete e la cardiopatia ischemica. Di pari passo si sono sviluppate una serie di ricerche fisiopatologiche che hanno cercato di spiegare i motivi di questa particolare associazione di condizioni.

È in questo ambito che si sono sviluppate le ricerche sui meccanismi che da una parte portano all'insulinoreistenza e

dall'altra fanno sviluppare le complicanze dell'insulinoreistenza stessa (9).

La prima definizione operativa di sindrome metabolica viene suggerita dalla World Health Organization (WHO) nel 1998: la sindrome metabolica viene definita dalla presenza di diabete di tipo 2 o dalla ridotta tolleranza al glucosio (o "impaired glucose tolerance", IGT), insieme ad almeno altri due fattori che possono essere l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'obesità e la microalbuminuria (10).

In caso di normale tolleranza al glucosio vengono prese in considerazione l'insulinoreistenza o la bassa sensibilità insulinica. La più utilizzata definizione di sindrome metabolica è però quella del National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) del 2001, rivista nel 2005 (11, 12). Questa definizione richiede che per fare la diagnosi di sindrome metabolica siano presenti almeno 3 dei seguenti criteri: aumento della circonferenza della vita (≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 cm nelle donne), alti trigliceridi (≥ 150 mg/dl o terapia ipotrigliceridizzante in atto) basso HDL (< 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne), elevata pressione arteriosa ($\geq 130/85$ mmHg o trattamento antiipertensivo in atto) e glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl.

Numerose sono state nel tempo le società scientifiche che hanno formulato criteri diagnostici per questa sindrome, ma tutte le differenti definizioni di sindrome metabolica includono sempre la presenza di dislipidemia, obesità viscerale, ipertensione arteriosa e di elevata glicemia a digiuno, tutti fattori di rischio cardiovascolare.

I soggetti con sindrome metabolica presentano comunque anche altre alterazioni cliniche e biochimiche, che però non rientrano tra i criteri della sua definizione.

Tra queste si trovano l'alterata distribuzione corporea del grasso, la steatosi epa-

tica, le alterazioni delle adipochine (elevati livelli di leptina e bassi livelli di adiponectina), l'infiltrazione del grasso nel tessuto muscolare, la disfunzione endoteliale, l'iperuricemia, uno stato infiammatorio (elevati livelli di proteina C reattiva, di interleuchina-6, della conta leucocitaria e la riduzione della albuminemia), uno stato protrobotico (elevati livelli dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno e del fibrinogeno, l'aumento dello stress ossidativo e l'attivazione piastrinica), la sindrome dell'ovaio policistico e la dislipidemia aterogena (9). Occorre segnalare come molte tra queste condizioni si ritrovino con elevata frequenza anche nei soggetti anziani.

Epidemiologia della sindrome metabolica

Utilizzando le definizioni della sindrome metabolica citate sopra, ma molto frequentemente facendo riferimento a quella dello NCEP-ATP III del 2001, sono state esaminate diverse popolazioni al fine di avere una idea della prevalenza di questa sindrome. Fra le più significative indagini di questo tipo vi è quella del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) condotta tra il 1988 ed il 2006 in centri uniformemente distribuiti su tutto il territorio statunitense (13, 14). Da tale indagine risulta che circa il 25% della popolazione esaminata presenta la sindrome metabolica. Questa prevalenza media è però la risultante di una percentuale ben più bassa (tra il 15 ed il 20%) tra le decadi di età comprese tra i 20 e i 39 anni ed una ben maggiore (tra il 51 ed 54%) oltre i 60 anni. A questo incremento della prevalenza legata all'età si accompagna anche un incremento temporale passando dal 1988 al 2006. Questo trend temporale trova la sua giustificazione in due ordini di fattori: l'aumento della prevalenza dell'obesità nel

corso di questi anni e il progressivo invecchiamento della popolazione. Altro dato interessante che emerge dalle indagini del NHANES è che la sindrome metabolica è nettamente più frequente tra le donne di quanto non lo sia tra gli uomini.

Indagini epidemiologiche condotte in Europa indicano che anche in questo continente la sindrome metabolica è presente in circa un quarto della popolazione generale (15).

Per quanto riguarda la popolazione italiana sono stati pubblicati diversi studi nei quali è possibile trovare una indicazione della prevalenza della sindrome metabolica (*Tabella 2*) (16-20).

Dalla tabella si può vedere come questa prevalenza sia di solito maggiore tra le donne rispetto agli uomini e sia comunque sempre abbastanza elevata (superiore ad un quarto della popolazione, se non vicina o superiore alla metà tra le donne).

Non tutte le componenti della sindrome metabolica sono ugualmente frequenti nelle diverse popolazioni, ma soprattutto presentano una diversa prevalenza a seconda del sesso e dell'età.

Negli studi NHANES la caratteristica più frequente in assoluto è l'aumentata circonferenza della vita (in particolare tra le donne) seguita dall'ipertensione arteriosa. Per quanto riguarda la popolazione italiana la caratteristica più frequentemente

presente è l'ipertensione arteriosa (prevalenza compresa tra il 90% e il 99% nei diversi studi), seguita dall'aumento della circonferenza della vita (dal 30% all'88%). Ci si trova quindi di fronte ad una sindrome che appare particolarmente frequente tra gli anziani, al punto che quasi la totalità di essi presenta alcune delle caratteristiche diagnostiche di questa sindrome. È necessario a questo punto stabilire se questa entità clinica abbia un qualche significato predittivo in generale ed in particolare nell'anziano.

La sindrome metabolica come fattore di rischio

L'importanza clinica della sindrome metabolica sta nel fatto che questa condizione, come già accennato sopra, costituisce una condizione di rischio per specifiche malattie. La comparsa di diabete e gli eventi clinici cardiovascolari, in particolare quelli coronarici, sono state le prime due condizioni morbose per le quali la sindrome metabolica è stata individuata come un significativo predittore di rischio (9). Diabete e coronaropatia hanno un'alta prevalenza tra le popolazioni anziane, come d'altra parte la sindrome metabolica, ed è perciò interessante valutare se anche tra gli anziani la sindrome costituisca un fattore di rischio per queste patologie.

Tabella 2 - Prevalenza (%) di sindrome metabolica nelle popolazioni italiane di età superiore a 65 anni (per lo studio di Brunico superiore a 60 anni).

Studio	Prevalenza di sindrome metabolica	
	Uomini	Donne
Brunico (16)	43	-
Lucca (17)	28	29
InChianti (18)	25	36
ILSA (19)	26	55
PRO.V.A. (20)	26	48

I dati epidemiologici al riguardo sono ormai numerosi e non tutti concordanti. Ricorderemo anzitutto alcune importanti indagini epidemiologiche condotte fuori dall'Italia. Lo studio NHANES segnalava che i soggetti con diabete e sindrome metabolica presentavano la più elevata prevalenza di patologia vascolare, rispetto ai gruppi senza queste due condizioni (21). La mortalità totale non risultava associata alla presenza della sindrome in una popolazione di anziani (Health ABC Study (22). In una consistente casistica di autori inglesi risultava che nelle popolazioni anziane la sindrome metabolica si associava al diabete, ma la sua associazione con il rischio cardiovascolare era debole, se non assente (23). Un recente lavoro condotto specificamente su anziani ha concluso che la sindrome si associa significativamente all'incidenza di eventi cardiovascolari (24).

Per quanto riguarda la popolazione italiana disponiamo di alcuni studi significativi: ILSA, Conselice, Pamela e PRO.V.A. (19, 20, 24-26). I risultati di questi 4 studi circa la predittività della sindrome metabolica ai fini della mortalità cardiovascolare sono piuttosto discordanti e non ci pare possibile concludere né in senso negativo, né positivo.

Quando la sindrome risultava predittiva, le componenti che significativamente si associavano al rischio di tale mortalità erano più frequentemente l'aumento della glicemia, le basse HDL e l'ipertensione arteriosa. In accordo con queste osservazioni, anche altre recenti osservazioni epidemiologiche confermerebbero l'importanza del diabete quale fattore di rischio cardiovascolare nell'anziano (17). Diverse metanalisi hanno cercato di valutare globalmente gli studi disponibili su questo argomento. Una tra le più recenti e complete di queste revisioni conclude che, nella popolazione

generale, non quindi specificatamente negli anziani, la sindrome metabolica comporta un rischio doppio del normale di andare incontro ad eventi cardiovascolari, con un rischio una volta e mezzo superiore al normale di mortalità totale (28).

È opportuno almeno ricordare che la sindrome metabolica è stata chiamata in causa come predittore o fattore causale in diverse altre patologie, fra queste, quelle più significative per l'anziano riguardano il metabolismo osseo e quindi le fratture, le neoplasie e la demenza. Per quanto riguarda le patologie dell'osso, la sindrome presenta due aspetti contrapposti: il sovrappeso e l'obesità (che sarebbero fattori protettivi per l'osteoporosi e le fratture) e le alterazioni del metabolismo glucidico (che invece favorirebbero sia l'una che le altre) (29). L'argomento resta quindi aperto e suscettibile di ulteriori definizioni.

Molte delle componenti della sindrome sono state chiamate in gioco quali fattori favorevoli lo sviluppo di neoplasie (30). Diversi studi epidemiologici hanno in qualche modo confermato le associazioni tra questi fattori ed alcuni tipi di neoplasie, quali per esempio il cancro del pancreas, il tumore della prostata, l'adenocarcinoma esofageo e le neoplasie colon rettal (31-34) (Tabella 3).

Le informazioni presenti in letteratura sono pertanto tali da collocare la sindrome metabolica o almeno qualcuno dei suoi tratti essenziali, tra i fattori di rischio se non patogenetici, di diversi tipi di neoplasie alcune delle quali tipicamente associate all'età anziana.

Altro importante argomento per la popolazione anziana è quello riguardante il decadimento cognitivo. Anche in questo caso la sindrome metabolica è stata chiamata in causa quale fattore associato con la malattia di Alzheimer (35). Non solo la sindrome di per sé, ma anche il numero

Tabella 3 - Rischio di neoplasia associato alla sindrome metabolica in alcuni studi epidemiologici.

Studio	Tipo di neoplasia	Risultati
Johansen et al. (31)	Cancro del pancreas	Esiste una significativa relazione tra il rischio di tumore e le alterazioni del metabolismo glucidico.
Pelucchi et al. (32)	Cancro della prostata	L'odds ratio per il tumore aumenta con l'aumentare dei componenti della sindrome: da 1 a 4 componenti passa da 1,02 a 3,99.
Ryan et al. (33)	Adenocarcinoma dell'esofago	L'obesità è associata positivamente al tumore.
Aleksandrova et al. (34)	Cancro del colon e del retto	L'aumento del rischio relativo del tumore si associa con l'obesità addominale e le alterazioni del metabolismo glucidico.

dei suoi componenti è stato associato al rischio di sviluppare decadimento cognitivo nel giro di 4 anni in donne anziane cognitivamente normali all'inizio del periodo di osservazione (36).

Anche il già citato studio ILSA, in Italia, ha osservato un elevato rischio di andare incontro a demenza vascolare nei soggetti che presentavano la sindrome metabolica e questo rischio appariva più alto se da questi soggetti si escludevano quelli che al basale presentavano segni di malnutrizione o elevati indici di infiammazione (37).

Prospettiva

Negli ultimi decenni la sindrome metabolica ha fatto molto parlare di sé, talora anche solo per questioni semantiche. Oggi disponiamo di un'ampia letteratura che spazia dagli aspetti epidemiologici alla fisiopatologia di questa sindrome. Il significato clinico della sindrome metabolica ci sembra sia diverso nel soggetto giovane-adulto rispetto all'anziano.

Nel giovane la presenza di questa sindrome comporta un ragionamento clinico che si deve concentrare principalmen-

te sulla prevenzione del diabete e delle malattie cardiovascolari. La presenza di questa sindrome nell'anziano richiede, invece, un ragionamento molto più articolato. Anzitutto abbiamo visto come questa sindrome, o almeno più di una delle sue caratteristiche diagnostiche, sia presente in larga parte delle popolazioni anziane, anche indipendentemente dalla presenza della sindrome, così come oggi definita.

Questo fatto deve almeno indurre a chiedersi se la sindrome metabolica non sia proprio un'espressione dell'invecchiamento, tanto più che la sua prevalenza è così strettamente legata all'incremento dell'età.

La sindrome metabolica è nell'anziano un debole fattore di rischio (si vedano i dati epidemiologici sopra citati) per malattie cardiovascolari ed anche per il diabete, mentre si va riconoscendo una associazione con altre patologie tipiche dell'età avanzata, come le neoplasie ed il decadimento cognitivo. In alternativa, è da chiedersi se sia del tutto appropriato utilizzare nell'anziano gli stessi criteri di definizione della sindrome che sono stati proposti per il giovane-adulto.

Che la presenza della sindrome metabolica sia legata anche a fattori ambientali è ormai ben risaputo, almeno a partire dalle citate osservazioni di Morgagni. Forse l'epidemia della sindrome metabolica che si osserva tra gli anziani è proprio l'espressione combinata di fattori genetici, fattori ambientali e del fattore età.

Gli studi di fisiopatologia più di quelli epidemiologici potranno dirci se vi sia la possibilità di incidere, magari anche con farmaci, nella storia naturale di questa sindrome. Per ora, al medico, in particolare al geriatra, non resta che continuare ad osservare attentamente i suoi pazienti per curare, in particolare nell'anziano, non tanto la sindrome in sé, ma quei pochi suoi fattori costituenti suscettibili di trattamento (per esempio ipertensione, dislipidemia, diabete) in modo da prevenire il più possibile almeno alcune delle molteplici associazioni morbose collegate alla sindrome stessa.

Cura che ovviamente deve partire dalla prevenzione della sindrome metabolica in giovane età con interventi sullo stile di vita.

Bibliografia

- Morgagni GB. De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis. Tomus primum. Venetiis, 1765.
- Erkelens DW, de Bruin TWA, Cabezas MC. Tulp syndrome. *The Lancet*. 1993; 342: 1536-1537.
- Kylin E. Studien ueber das hypertonie, hyperglykamie, hyperurikamie syndrom. *Zentr Inn Med*. 1923; 44: 105-27.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956; 4: 56,
- Avogaro P, Crepaldi G. Essential Hyperlipidemia, Obesity and Diabetes. First EASD Conference, Montecatini Terme. 1965.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149: 1514-1520,
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14: 173-194.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P Z. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 1415-1428.
- 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: 539-553.
- 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: 2486-2497.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735-2752.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287: 356-359,
- Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report*. 2009; 13: 1-7.
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 629-636.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, et al. Bruneck Study. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data

- from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 1283-1289.
17. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005; 15: 250-254.
 18. Zuliani G, Volpato S, Galvani M, et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity data from the InChianti study. *Atherosclerosis.* 2009; 203: 626-632.
 19. Maggi S, Noale M, Gallina P, et al. for the ILSA Working Group. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol Med Science.* 2006; 61: 505-510.
 20. Zambon S, Zanoni S, Romanato G, et al. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular mortality in an Italian elderly population: the Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) Study. *Diabetes Care.* 2009; 32: 153-159.
 21. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003; 52: 1210-1214.
 22. Butler J, Rodondi N, Zhu Y, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Cardiovascular Disease in Older Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1595-1602.
 23. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet.* 2008; 371: 1927-1935.
 24. Vinluan CM, Zreikat HH, Levy JR, et al. Comparison of different metabolic syndrome definitions and risks of incident cardiovascular events in the elderly. *Metabolism.* 2011 [Epub ahead of print].
 25. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Metabolic Syndrome. Prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2471-2476.
 26. Mancina G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis. *Hypertension.* 2007; 49: 40-47.
 27. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease - risk and all-cause mortality in older men. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 404-410.
 28. Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk - a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1113-1132.
 29. Hernandez JL, Olmos JM, Gonzalez-Macias J. Metabolic syndrome, fractures and gender. *Maturitas.* 2011; 68: 217-223.
 30. Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: a high-risk state for cancer? *Am J Pathol.* 2006; 169: 1505-1522.
 31. Johansen D, Stocks T, Jonsson H, et al. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the metabolic syndrome and cancer project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 2307-2317.
 32. Pelucchi C, Serraino D, Negri E, et al. The Metabolic Syndrome and Risk of Prostate Cancer in Italy. *Ann Epidemiol.* 2011; 21: 835-841.
 33. Ryan AM, Duong M, Healy L, et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: Epidemiology, etiology and new targets. *Canc Epidemiol.* 2011; 35: 309-319.
 34. Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M, et al. Metabolic syndrome and risks of colon and rectal cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Cancer Pre Res.* 2011; 4: 1873-1883.
 35. Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2007; 64: 93-96.
 36. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, et al. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Arch Neurol.* 2009; 66: 324-328.
 37. Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, et al. Metabolic syndrome and risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Ageing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81: 433-440.