

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia  
Scuola di Dottorato in Ematologia Sperimentale

**VALUTAZIONE PROSPETTICA, IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A  
TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE, DEL  
PROFILO DI ADIPOCHINE E DI PARAMETRI CLINICI E  
BIOCHIMICI LEGATI ALLO SVILUPPO DI SINDROME  
METABOLICA.**

Tesi di Dottorato di:  
Gabriella Mometto  
Matr. N. R10049

Relatore: Chiar.mo Prof. Paolo Corradini  
Correlatore: Chiar.mo Prof. Francesco Onida

Anno Accademico 2012-2015

# INDICE

<b>PREFAZIONE</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>4</b>
Definizione e diagnosi	4
Patogenesi	5
Implicazioni cliniche	7
Fattori che favoriscono lo sviluppo di sindrome metabolica nei pazienti ematologici	9
La sindrome metabolica nelle malattie ematologiche non neoplastiche	18
La sindrome metabolica nelle malattie neoplastiche ematologiche	21
La sindrome metabolica dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche	23
Conclusioni	31
<b>OBIETTIVO DELLO STUDIO</b>	<b>33</b>
<b>MATERIALI E METODI</b>	<b>34</b>
<b>RISULTATI</b>	<b>37</b>
<b>DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</b>	<b>46</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>54</b>

## **PREFAZIONE**

Il termine sindrome metabolica (SM), in precedenza noto come sindrome X, definisce un cluster di fattori fisiologici, biochimici clinici e metabolici che direttamente incrementano il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari aterosclerotiche, diabete mellito e tutte le cause di mortalità [1]. Tra i diversi criteri diagnostici proposti, i più ampiamente accettati sono quelli stabiliti dal National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, che richiedono la simultanea presenza di almeno tre tra i seguenti fattori: obesità tronculare, ipertensione arteriosa, iperglicemia, ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL. La prevalenza della sindrome metabolica aumenta con l'età e varia in base a fattori genetici. Una prevalenza abnormemente elevata di sindrome metabolica è stata osservata in pazienti affetti da malattie eterogenee come i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido, pazienti affetti da AIDS e pazienti lungo sopravvissuti al cancro.

Alcuni dei possibili fattori patogenetici implicati nella genesi della sindrome metabolica, sono somministrati anche a pazienti ematologici, come la ciclosporina A, i corticosteroidi e la chemio-radioterapia; si solleva quindi la questione che la sindrome metabolica possa essere una complicanza in questo campo.

Per quanto riguarda i pazienti ematologici con patologie non neoplastiche, è stata riscontrata una certa frequenza di fattori coinvolti nella sindrome metabolica in pazienti affetti da talassemia e sembrano essere conseguenza principale del sovraccarico di ferro. Per quanto riguarda l'onco-ematologia, una prevalenza abnorme di fattori di sindrome metabolica è stata osservata in pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta in età pediatrica. Oltre all'ipogonadismo secondario ai corticosteroidi e alla chemioterapia, l'ipotiroidismo e i difetti di secrezione di GH sono fattori addizionali legati allo sviluppo della sindrome metabolica. La più alta frequenza di sindrome metabolica è stata poi osservata in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT). I primi ad essere materia di indagine sono stati i pazienti pediatrici e quelli sottoposti a trapianto allogenico. Negli ultimi anni sono stati considerati anche i pazienti adulti e i soggetti sottoposti a trapianto autologo. Gli studi eseguiti fino ad ora, tuttavia, sono di tipo retrospettivo e limitati da un numero esiguo di campioni e da criteri di selezione eterogenei. Per sopperire a questo limite, abbiamo deciso di eseguire un'analisi prospettica di caratteri legati allo sviluppo di sindrome metabolica in una popolazione di soggetti adulti candidati a trapianto sia autologo che allogenico.

## INTRODUZIONE

La sindrome metabolica (SM) è una malattia complessa definita da un insieme di fattori (es. obesità addominale, iperglicemia, dislipidemia, ipertensione) interconnessi con l'insulino-resistenza, che aumentano il rischio di malattie cardiovascolari e diabete mellito di tipo 2 [2-11]. La sindrome metabolica conferisce, nei successivi 5-10 anni dalla diagnosi, un rischio aumentato di cinque volte di sviluppare diabete mellito e di due volte di sviluppare malattie cardiovascolari. [1, 12]

Discussioni sono state sollevate sul fatto che la sindrome metabolica, come attualmente è definita, raccolga in sé una componente fisiopatologica unica da cui il concetto di "sindrome", o se i singoli componenti della SM conferiscano il rischio [13]. Tuttavia, indipendentemente dal fatto che la sindrome metabolica sia considerata un'entità unica, è indubbio la necessità di identificare e gestire le sue singole componenti per ridurre la morbilità e la mortalità associate a malattie cardiovascolari e diabete mellito.

### Definizione e diagnosi

Quasi tutti i pazienti con diabete mellito e fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (ipertensione, obesità e dislipidemia) hanno anche una resistenza all'insulina. Il raggruppamento di questi fattori di rischio in un singolo paziente è stata definita sindrome metabolica. Sebbene vi sia un accordo generale sui componenti della SM, i criteri per la diagnosi clinica sono ancora in discussione. Differenti criteri diagnostici per la sindrome metabolica sono stati proposti e pubblicati dal National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dalla International Diabetes Federation (IDF), dall'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), e dall'European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). I criteri diagnostici più ampiamente utilizzati sono NCEP/ATP III e IDF.

Secondo le linee guida NCEP [14], la diagnosi di sindrome metabolica si basa sulla presenza di tre dei seguenti cinque fattori di rischio:

- Obesità addominale (circonferenza vita >102 cm negli uomini e >88 cm nelle donne);
- Trigliceridi sierici  $\geq 150$  mg/dl (1,7 mmol/L) o terapia farmacologica per ipertrigliceridemia;
- Colesterolo HDL sierico <40 mg/dl (1,0 mmol/L) negli uomini e <50 mg/dl (1,3 mmol/L) nelle donne, o necessità di terapia per il colesterolo HDL basso;

- Valori di pressione arteriosa pari o superiori a 130/85 mmHg o necessità di terapia anti-ipertensiva;
- Glicemia a digiuno (FPG) pari o superiore a 100 mg/dl (5,6 mmol/L) o uso di anti-diabetici.

I criteri IDF per la diagnosi di SM sono caratterizzati da obesità centrale, come elemento essenziale, con soglie differenti di circonferenza vita per i diversi gruppi etnici, oltre a due dei seguenti [15]:

- Trigliceridi >150 mg/dl (1,7 mmol/L) o terapia per ipertrigliceridemia;
- Colesterolo HDL <40 mg/dl (1,0 mmol/L) negli uomini e <50 mg/dl (1,3 mmol/L) nelle donne, o necessità di terapia per il colesterolo HDL basso;
- Pressione arteriosa sistolica >130 mmHg, pressione diastolica >85 mmHg, o un trattamento per l'ipertensione arteriosa;
- Glicemia basale a digiuno >100 mg/dl (5,6 mmol/L), o diagnosi precedente di diabete mellito di tipo 2.

Questi due gruppi di criteri diagnostici danno molta importanza all'obesità come elemento basilare della sindrome metabolica e richiedono invece valori di trigliceridi e HDL poco rigorosi rispetto a quelli che sarebbero utilizzati per identificare un fattore di rischio categorico/indispensabile, riflettendo il fatto che l'insieme di molti fattori di rischio marginali può determinare un rischio significativo per malattie cardiovascolari. Le linee guida NCEP e IDF non richiedono la dimostrazione di insulino-resistenza per la diagnosi di sindrome metabolica, e i pazienti con diabete mellito non sono esclusi dalla diagnosi.

### **Patogenesi**

La sindrome metabolica è caratterizzata da obesità addominale e/o insulino-resistenza, come manifestazioni principali della sindrome, e da uno stato proinfiammatorio che porta a disfunzione dell'endotelio vascolare. Marker infiammatori e protrombotici sono associati ad un aumento del rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2, sebbene queste anomalie sembrano spiegare solo una piccola parte di questa associazione.

La grande variabilità nella suscettibilità individuale e l'età di insorgenza in soggetti che condividono un profilo di rischio molto simile, suggeriscono una interazione tra fattori genetici e ambientali [16]. Altre condizioni potrebbero essere implicate nella patogenesi di questa sindrome, come per esempio la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del sistema nervoso autonomo, l'aumento dello stress ossidativo cellulare, e le anomalie del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Obesità/insulino-resistenza - Anche se non tutti i soggetti in sovrappeso o obesi hanno anomalie metaboliche, la maggior parte di questi sono resistenti all'insulina. Il tessuto adiposo è costituito da adipociti, preadipociti stromali, cellule del sistema immunitario ed endotelio, che rispondono rapidamente e dinamicamente all'alterazione dei nutrienti in eccesso attraverso l'iperplasia e ipertrofia degli adipociti. [17] Con l'obesità e l'ipertrofia degli adipociti, il supporto sanguigno agli adipociti può essere ridotto con conseguente ipossia. [18] L'ipossia è responsabile della necrosi e infiltrazione macrofagica nel tessuto adiposo con conseguente overproduzione di metaboliti biologicamente attivi chiamati adipocitochine, come la leptina, la resistina, il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), l'interleuchina-6 e l'angiotensina II, che sono in grado di indurre insulino-resistenza, [19-21] insieme con l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (PAI-1) che è correlato con malattie vascolari di tipo trombotico [22-24]. Inoltre l'adiponectina, un adipocitochina che protegge contro lo sviluppo di malattia aterosclerotica, è ridotta nei pazienti con sindrome metabolica [25, 26].

Il tessuto adiposo, in condizioni di insulino resistenza, produce una grande quantità di acidi grassi liberi non esterificati (FFA) che vengono metabolizzati dal fegato in glucosio, trigliceridi e VLDL, mantenendo così un circolo vizioso. Gli acidi grassi liberi non esterificati inoltre riducono la sensibilità all'insulina nei muscoli, inibendo l'ingresso cellulare del glucosio/insulina mediato [27] e incrementano la produzione di fibrinogeno e PAI-1 [28]

#### Disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e sistema nervoso autonomo-

L'ipersecrezione cronica di mediatori dello stress in soggetti con una predisposizione genetica, esposti ad un ambiente permissivo, può portare all'accumulo del grasso viscerale attraverso una serie di condizioni come l'ipercortisolismo, la bassa secrezione dell'ormone della crescita e l'ipogonadismo [29]. Inoltre, la secrezione di IL-6 stress mediata, associata alla produzione di citochine da parte del tessuto adiposo e all'ipercortisolismo, contribuiscono all'aumentata produzione di proteine di fase acuta e allo stato protrombotico, fattori che sono stati recentemente riconosciuti come componenti della sindrome metabolica [21, 30].

Molti studi si sono focalizzati sul ruolo dei livelli intracellulari di glucocorticoidi, regolati dalla 11 $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1, che converte il cortisone inattivo in cortisolo. Infatti, l'obesità e l'insulino-resistenza sono caratterizzate da alterazioni tessuto specifiche dell'espressione e dell'attività di questo enzima [31, 32]

Stress ossidativo cellulare/sistema renina-angiotensina-aldosterone– Lo stress ossidativo cellulare ha un ruolo patogenetico nello sviluppo di ipertensione nella sindrome metabolica e nel diabete mellito di tipo 2. L'aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno in diversi tessuti, tra cui i muscoli e il tessuto cardiaco, contribuisce all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone [33, 34]. Allo stesso modo, elevati livelli di angiotensina II possono indurre insulino-resistenza attraverso la produzione delle specie reattive dell'ossigeno in vari tessuti [34, 35]. Anche l'uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina II di tipo 1 o il knockout genetico del recettore dell'angiotensina II di tipo 1, sono noti per ridurre l'accumulo di lipidi nel fegato [36-38].

### **Implicazioni cliniche**

La sindrome metabolica è un fattore di rischio importante per lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 e/o malattie cardiovascolari. La conseguenza clinica principale di porre una diagnosi di SM è quella di dover proporre al paziente una drastica modifica dello stile di vita, incentrata sulla riduzione del peso corporeo e l'aumento dell'attività fisica.

Rischio di sviluppo di diabete mellito di tipo 2 - Studi prospettici osservazionali mostrano una forte associazione tra la sindrome metabolica e il rischio di sviluppo successivo di diabete mellito di tipo 2. In una meta-analisi di 16 studi di coorte multi-etnici, il rischio relativo di sviluppare il diabete variava da 3,53 a 5,17, a seconda della definizione della sindrome metabolica e della popolazione studiata [39]; inoltre, in diverse coorti, il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 era tanto più alto, quanti erano i fattori componenti la sindrome metabolica. In uno studio prospettico di coorte effettuato su 5842 adulti australiani, la sindrome metabolica (definita dall'OMS, ATP II, EGIR, o secondo i criteri IDF) non era superiore rispetto alla glicemia a digiuno o a un modello pubblicato predittivo di diabete (che includeva età, sesso, etnia, glicemia a digiuno, pressione arteriosa sistolica, colesterolo HDL, BMI e la storia familiare), nell'identificare i soggetti che sviluppavano diabete [40].

Rischio di malattie cardiovascolari - Tre meta-analisi, che includevano molti degli stessi studi, hanno evidenziato che la sindrome metabolica aumenta il rischio di sviluppo di nuovi casi di malattie cardiovascolari (rischio relativo da 1,53 a 2,18) e di tutte le cause di mortalità (rischio relativo da 1,27 a 1,60) [41-43]

L'aumento del rischio sembra essere correlato a un cluster di fattori di rischio o all'insulino-resistenza associati con la sindrome metabolica, piuttosto che semplicemente all'obesità. In uno studio della popolazione di Framingham, le persone obese senza

sindrome metabolica non avevano un rischio significativamente aumentato di diabete o malattie cardiovascolari. Al contrario, le persone obese con sindrome metabolica hanno un rischio aumentato di 10 volte per diabete e un rischio aumentato di due volte per malattie cardiovascolari rispetto alle persone con peso normale e senza sindrome metabolica [44].

In uno studio che comprendeva 211 soggetti tra uomini e donne moderatamente obesi (BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup>), la sensibilità all'insulina era variabile e quelli con il più alto grado di resistenza all'insulina avevano i più alti valori pressori, i più alti valori di glicemia basale e a due ore dopo il pasto, le più alte concentrazioni di trigliceridi e le più basse concentrazioni di colesterolo HDL, nonostante avessero uguali livelli di obesità [45]. Quindi, non tutti gli individui moderatamente obesi hanno lo stesso rischio di sviluppare malattie cardiovascolari o il diabete; i rischi differiscono in funzione della sensibilità all'insulina.

Il rischio può anche essere correlato, nei soggetti con sindrome metabolica, a una malattia cardiovascolare subclinica sottostante (come valutato con l'ECG, l'ecocardiografia, l'ecografia carotidea, la pressione arteriosa) [46]. Nello studio Framingham Offspring, il 51 per cento di 581 partecipanti con SM aveva una malattia cardiovascolare subclinica e il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari manifeste era superiore in questi soggetti rispetto ai soggetti con sindrome metabolica senza malattia cardiovascolare subclinica (hazard ratio 2,67 contro 1,59). Più in generale, la presenza di una malattia cardiovascolare subclinica, è anche un fattore predittivo di sviluppo di malattia cardiovascolare manifesta nei soggetti senza sindrome metabolica (hazard ratio 1,93, IC 95% 1,15-3,24).

Altre associazioni - La sindrome metabolica è stata anche associata a diversi disturbi correlati all'obesità, tra cui:

- steatosi e cirrosi epatica [47-49]
- malattia renale cronica definita come filtrato glomerulare inferiore a 60 ml/min e microalbuminuria [50-52];
- sindrome dell'ovaio policistico [53];
- disturbi respiratori del sonno, inclusa l'apnea ostruttiva notturna [54, 55];
- iperuricemia e gotta [56, 57];

Diversi componenti della sindrome metabolica, tra cui l'iperlipidemia, l'ipertensione e il diabete mellito, sono stati associati ad un aumentato rischio di declino cognitivo e demenza. La sindrome metabolica infatti quando è associata ad un alto livello di infiammazione può anche essere associata a declino cognitivo negli anziani.



Conclusioni - Uno sguardo critico alla sindrome metabolica - Nel 2005 l'American Diabetes Association e l'Associazione Europea per lo Studio del Diabete hanno pubblicato una dichiarazione congiunta, sollevando dubbi sul fatto che i componenti della sindrome metabolicane giustificino la classificazione come una vera e propria "sindrome" [13]. Tra gli argomenti citati:

- la mancanza di chiarezza della definizione, con criteri diversi tra ATP, l'OMS, e altri;
- più fenotipi differenti inclusi nella sindrome metabolica, con indicazioni a differenti strategie di trattamento;
- la mancanza di consistenti evidenze per decidere i valori soglia dei vari fattori componenti la SM;
- l'inclusione dei pazienti con malattie cardiovascolari manifeste o il diabete mellito conclamato come parte della sindrome che ha lo scopo di definire il rischio per queste malattie;
- la patogenesi poco chiara che unisce i componenti della sindrome; l'insulino-resistenza non può essere alla base tutti i fattori e non è citata in alcune definizioni;
- altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari che non sono componenti della SM, come i marker infiammatori, potrebbero avere uguale o maggiore attinenza con il rischio;
- il rischio cardiovascolare associato alla SM non è superiore alla somma dei suoi singoli componenti.

Indubbiamente, il raggruppamento dei fattori di rischio per il diabete mellito e le malattie cardiovascolari è un fenomeno reale ed è ben noto che la presenza di un componente della SM dovrebbe portare alla ricerca di altri fattori di rischio. Rimane una questione aperta se si acquista beneficio quando il paziente viene inquadrato all'interno di una sindrome con queste caratteristiche. Il consiglio rimane comunque di trattare i fattori di rischio individuali, quando presenti, e di prescrivere cambiamenti dello stile di vita e il controllo del peso corporeo nei pazienti obesi con fattori di rischio multipli.

### **Fattori che favoriscono lo sviluppo di sindrome metabolica nei pazienti ematologici**

Una maggior prevalenza dei fattori costituenti la sindrome metabolica è stato riscontrato in molti pazienti affetti da particolari malattie. Le possibili spiegazioni di questi fenomeni tengono conto di eventi patogenetici che sono o non sono condivisi dai pazienti ematologici. In pazienti riceventi il trapianto di organo solido e sopravvissuti al cancro, i corticosteroidi, la ciclosporina-A e le terapie per il cancro si pensa siano legati allo

sviluppo della SM. Al contrario, nei pazienti affetti da AIDS, gli agenti antiretrovirali sono comunemente considerati i fattori determinanti. Nelle sezioni che seguono, solo i fattori inclusi nel primo gruppo, condivisi dai pazienti ematologici, saranno brevemente considerati.

### Corticosteroidi

I corticosteroidi sono ben noti per indurre la maggior parte delle caratteristiche principali della sindrome metabolica [58]; inoltre, sono considerati la causa principale per lo sviluppo di effetti tardivi metabolici e endocrinologici, tra cui la sindrome metabolica, nei bambini sopravvissuti con leucemia linfoblastica acuta [59]. Tenendo conto di queste considerazioni, la questione se la terapia con corticosteroidi possa essere responsabile dello sviluppo della sindrome metabolica nei pazienti ematologici merita una risposta affermativa piuttosto ovvia.

È stato recentemente ipotizzato che i corticosteroidi possano giocare un ruolo chiave nello sviluppo della sindrome metabolica anche in pazienti senza ipercorticismo conclamato e non in terapia con corticosteroidi [58]. Un ipercortisolismo centrale derivante dall'iperreattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è stato preso in considerazione, ma non è completamente convincente [58]. Più recentemente, il maggior interesse è stato dato alla regolazione dell'attività corticosteroidica periferica, soprattutto intracellulare. Su questo campo, un ruolo importante è svolto dal enzima 11 $\beta$ -deidrogenasi1 (11 $\beta$ -HSD1), che converte il cortisone nella sua forma attiva cortisolo, mentre l'enzima 11 $\beta$ -HSD2 catalizza la trasformazione inversa da cortisolo a cortisone. È stato ipotizzato che l'iperattività di questo sistema può aumentare l'esposizione periferica ai corticosteroidi, senza tuttavia aumentare i loro livelli nel sangue, e potrebbe rappresentare un indizio patogenetico primario nello sviluppo di insulino-resistenza, diabete mellito di tipo 2, obesità e sindrome metabolica [60-65]. Secondo questa visione, i farmaci selettivi inibitori dell'11 $\beta$ -HSD1, risparmiando l'enzima 11 $\beta$ -HSD2, potrebbero rappresentare un trattamento efficace per condizioni che vanno dalla sindrome metabolica al diabete mellito tipo 2; i dati disponibili in questo campo sono per lo più estrapolati da modelli animali [60-65]. Pertanto, il significato dei corticosteroidi nello sviluppo della sindrome metabolica si sta muovendo dall'essere uno ovvio stimolo induttore a dosi farmacologiche fino a fornire una spiegazione patogenetica che unifica la sindrome metabolica e le patologie correlate. Quindi, l'enzima 11 $\beta$ -HSD1 potrebbe anche essere un target di intervento, sulla sindrome metabolica, nei pazienti ematologici.

La rilevanza dei corticosteroidi è ulteriormente sottolineata dai rapporti tra incidentalomi surrenalici e la sindrome metabolica. Gli incidentalomi surrenalici si scoprono sempre con maggiore frequenza nei pazienti sottoposti ad indagini di imaging per cause indipendenti [66]. In un sondaggio condotto in un singolo centro, la maggior parte delle masse erano attribuibili ad un adenoma surrenalico, il 73% delle quali era non funzionante. Nonostante questo fatto, la prevalenza di sindrome metabolica è stata superiore al 50% in questi pazienti [67]. Anche se in attesa di ulteriori conferme, questi dati rafforzano l'opinione che un minimo ma funzionale eccesso di esposizione ai corticosteroidi può essere alla base dello sviluppo della sindrome metabolica nei pazienti senza un eccesso palese di cortisolo [66].

Un ultimo gruppo di report riguarda il ruolo, per quanto probabilmente sottostimato, dell'aldosterone e probabilmente anche del sistema renina-angiotensina [68], sottolineando così ancora di più la posizione chiave del surrene nella patogenesi della sindrome metabolica. I pazienti con iperaldosteronismo primario presentano diversi fattori caratteristici della sindrome metabolica, dal momento che i mineralcorticoidi esercitano effetti metabolici multipli e non solo vascolari [69]. L'aldosterone, oltre ad avere una tossicità vascolare multifattoriale, contribuisce all'insulino-resistenza, all'infiammazione cronica ed è inoltre coinvolto nello sviluppo dello stato procoagulatorio della sindrome metabolica, stimolando la produzione di PAI-1 da parte del tessuto adiposo [69, 70]. Gli effetti di cui sopra sono in parte condivisi anche dall'angiotensina II, poiché è nota a favorire sia l'insulino-resistenza che la produzione di PAI-1 nel tessuto adiposo [68, 71].

### Ciclosporina-A

In Italia, la ciclosporina-A (Cs-A) è l'unico farmaco autorizzato per la prevenzione e il trattamento della malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) dopo trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. La ciclosporina-A è stata inoltre per decenni il farmaco di riferimento nella prevenzione del rigetto dopo il trapianto di organo solido.

La diffusa pratica di trapianti di organo solido ha evidenziato una prevalenza abnorme di obesità nei lungo sopravvissuti, indipendentemente dall'organo trapiantato [72, 73]. Ad un esame più approfondito, la maggior parte dei principali fattori di rischio cardiovascolare, non solo l'obesità, si presentava con una maggiore prevalenza nei pazienti trapiantati [74]. Inoltre, nei riceventi il trapianto di cuore, può generalmente verificarsi un rapido sviluppo di vasculopatia aterosclerotica coronarica (GCV) da trapianto, tale da abbreviare l'aspettativa

di vita di molti pazienti [75-77]; nel trapianto di altri organi, possono verificarsi complicanze cardiovascolari a rischio di vita. Dislipidemia, ipertensione, obesità e resistenza all'insulina hanno ciascuno una prevalenza del 50% o più, ed una diagnosi di sindrome metabolica è stabilita in circa il 45% dei pazienti sottoposti a trapianto d'organo. Alcune condizioni di accompagnamento alla sindrome metabolica, come l'iperuricemia, superano il 50%; inoltre, il diabete mellito conclamato è presente in oltre il 30% dei casi [74, 78].

Molteplici sono i fattori implicati nel determinare la comparsa dei singoli fattori di rischio cardiovascolare e di sindrome metabolica dopo trapianto di organo solido. I fattori genetici, sia razziali individuali, sono stati rivendicati come possibili spiegazioni [79-82]. Inoltre, alcuni fattori legati all'organo che deve essere trapiantato sono stati riconosciuti come favorevoli allo sviluppo della sindrome metabolica, come per esempio l'emodialisi nel trapianto di rene [83] e l'infezione da HCV nel trapianto di fegato [84, 85]. Secondo questa interpretazione, da molti anni è stato riconosciuto che un gruppo di fattori di rischio cardiovascolare sono presenti con una frequenza anomala nei pazienti con disfunzione d'organo in fase finale che porta al trapianto [86]. In ogni caso, sia la prevalenza di sindrome metabolica che è almeno due volte più elevata rispetto a prima del trapianto, sia le sue caratteristiche dopo il trapianto, sottolineano il ruolo di fattori correlati al trapianto [74, 78]. I sospetti più evidenti sono indirizzati sulla terapia immunosoppressiva, in quanto è ben noto che i corticosteroidi hanno la potenzialità di indurre tutti i fattori di sindrome metabolica, come indicato nella sezione precedente. D'altra parte, nonostante la riduzione progressiva del carico di corticosteroidi, la prevalenza sia di singoli fattori di rischio cardiovascolare che di sindrome metabolica continua ad essere elevata dopo i trapianti d'organo [72, 74, 87]. Più di un decennio fa, un articolo aveva già segnalato che la ciclosporina-A, il cui uso era stato generalizzato per decenni nella medicina dei trapianti, è ancora più efficace rispetto ai corticosteroidi nell'indurre lo sviluppo di alcuni fattori determinanti la sindrome metabolica, come i bassi livelli di colesterolo HDL [88]. Comunque, i due farmaci sono fattori indipendenti determinanti lo sviluppo di ipertensione post-trapianto [89]. Infine, i fattori costituenti la sindrome metabolica, sono spesso individuati in pazienti non trapiantati ma trattati con Cs-A per patologie che richiedono immunosoppressione, come per esempio la psoriasi o l'uveite [90, 91].

Pertanto, gli inibitori della calcineurina, e in particolare la Cs-A, sono implicati nel determinare la comparsa di sindrome metabolica post-trapianto. La calcineurina è nota per essere un effettore degli agonisti del recettore del PPAR che sono coinvolti nella

regolazione della sensibilità all'insulina ed è stata proposta come possibile agente terapeutico per il diabete mellito e la sindrome metabolica [92]; quindi, si può ipotizzare che l'inibizione della calcineurina possa indurre insulino-resistenza come effetto collaterale. Secondo questa visione, sia la Cs-A che il tacrolimus, un inibitore della calcineurina relativamente recente che sta guadagnando crescente favore come alternativa alla Cs-A nella prevenzione del rigetto dell'organo trapiantato, potrebbe avere il potenziale di indurre il diabete mellito, indipendentemente da una somministrazione concomitante di corticosteroidi [93]. Inoltre, studi comparativi hanno suggerito che il tacrolimus potrebbe essere ancora più tossico della ciclosporina A nel causare il diabete [83, 94-96]; tuttavia si è in attesa di una ulteriore conferma [97]. Un'altra funzione della calcineurina nel determinare la patogenesi della sindrome metabolica post-trapianto è il controllo della produzione dell'angiotensinogeno attraverso il fattore nucleare epatico HNF4 alpha. È stato dimostrato che gli inibitori della calcineurina possono ridurre la produzione di HNF4 alpha, portando a uno squilibrio nel sistema renina angiotensina e, infine, all'ipertensione [98]. Un elenco completo è apparso di recente circa i possibili effetti mediati dalla calcineurina, la cui inibizione può portare allo sviluppo di uno o più fattori costituenti la sindrome metabolica nei pazienti trapiantati [99].

D'altra parte, molti studi comparativi hanno dimostrato che la ciclosporina A è più efficace del tacrolimus nell'indurre la comparsa di altri fattori di rischio cardiovascolari, come l'ipertensione o la dislipidemia e condizioni comuni di accompagnamento della sindrome metabolica, come l'iperuricemia [100-106]; tale materia è tuttavia ancora dibattuta a causa di alcuni dati contrari [97, 107]. In un'analisi retrospettiva, la Cs-A, ma non il tacrolimus, è stata significativamente correlata allo sviluppo di sovrappeso nel periodo post-trapianto [97]. Questi risultati consentono di ipotizzare che, nonostante i numerosi possibili effetti mediati dalla inibizione della calcineurina, ogni singolo inibitore della calcineurina può indurre o non indurre lo squilibrio dei fattori di rischio cardiovascolare attraverso vie alternative metaboliche farmaco specifiche. Il ruolo della Cs-A nello sviluppo delle complicanze di cui sopra è indipendente dal tipo di organo trapiantato [100, 102, 103, 106, 108].

Per quanto riguarda l'obesità, la Cs-A, ma non il tacrolimus, era correlata al manifestarsi dell'aumento di peso corporeo post-trapianto nei pazienti sottoposti a trapianto di rene [97], ma non nei pazienti trapiantati di fegato [73]. A differenza di trapianto di fegato, nel trapianto di rene l'aumento di peso non è stato individuato come fattore che incideva sulla sopravvivenza [109]; tuttavia anche questa opinione non è condivisa da tutti [110] e la

chirurgia bariatrica sta guadagnando crescente attenzione per il trattamento dei casi più gravi [111, 112].

A proposito di ipertensione correlata alla ciclosporina-A, sono stati individuati diversi meccanismi patogenetici. L'elenco comprende la ritenzione di sodio, principalmente attraverso l'attivazione dei canali del sodio epiteliale [113] e le anomalie nel riassorbimento renale [114], l'alterato trasporto intracellulare di calcio, la vasocostrizione dovuta all'attivazione del sistema nervoso simpatico, la disfunzione del sistema renina-angiotensina [98], il danno endoteliale [115] e il rilascio di endotelina [116], l'alterata vasodilatazione attribuibile a una riduzione dell'ossido nitrico e delle prostaglandine [98]. A parte la disregolazione del sistema renina-angiotensina come sopra menzionato [98], la maggior parte dei fattori elencati non sono primariamente calcineurina correlati e potrebbero contribuire alla maggiore tendenza della Cs-A a causare ipertensione rispetto al tacrolimus.

Inoltre, si è dimostrato che la Cs-A induce uno squilibrio nella ossidazione degli acidi grassi e nella funzione mitocondriale che porta alla compromissione della catena respiratoria; questo squilibrio può essere parzialmente responsabile sia di ipertensione che di neurotossicità [117]. L'associazione con l'iperkaliemia, l'ipercalciuria e l'ipomagnesiemia ha alcune somiglianze con le caratteristiche dell'iperkaliemia e ipertensione familiare (FHHt). Una mutazione nelle chinasi WNK1 e WNK4 è considerato un evento chiave nella patogenesi della FHHt. In un modello sperimentale, Melnikow et al [118] sono riusciti a dimostrare che l'esposizione alla Cs-A è seguita da un aumento del contenuto renale di WNK4 e da fosforilazioni che portano ad un aumento dell'espressione renale del cotrasportatore Na-Cl e, infine, allo sviluppo di una sindrome simil-FHHt.

In un ampio studio retrospettivo su pazienti sottoposti a trapianto di rene, la Cs-A è stata identificata come il fattore di rischio primario per lo sviluppo di iperuricemia post-trapianto [101], anche se il ruolo dell'iperuricemia come fattore di rischio cardiovascolare indipendente rimane ancora dibattuto [119, 120].

In contesti diversi dal trapianto, il passaggio da Cs-A a tacrolimus è seguito da un miglioramento di molti parametri del profilo lipidico [106, 121]. D'altra parte, studi di cinetica hanno dimostrato che l'ottimizzazione del dosaggio di Cs-A potrebbe ridurre il divario tra Cs-A e tacrolimus nell'indurre ipertensione e dislipidemia [122, 123]. Modifiche nella funzione dei monociti, tra cui l'overespressione di CD36 [100] e la diminuita secrezione di apolipoproteina-E [124], sono effetti della Cs-A non condivisi con il tacrolimus e apparentemente calcineurina indipendenti, che possono portare a un profilo

più aterogenico nel caso di pazienti trattati con Cs-A piuttosto che con tacrolimus. Inoltre, la ciclosporina A, ma non il tacrolimus, ha mostrato favorire lo sviluppo di un profilo lipidico aterogenico, aumentando la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo e diminuendo l'attività delle lipoproteine lipasi. Gli effetti di cui sopra sono stati condivisi dalla rapamicina, ma non dal micofenolato, sottolineando così l'indipendenza della calcineurina nel determinare tale effetto ed escludere inoltre un effetto generico dell'immunosoppressione [125]. La questione è resa più interessante dalle difficoltà nel trattare una dislipidemia, a causa delle note interferenze tra agenti ipolipemizzanti e gli inibitori della calcineurina [91, 126], forse amplificato nei pazienti trapiantati di rene, ma anche condiviso dai riceventi il trapianto di cellule staminali ematopoietiche [127, 128].

### La chemioterapia

Lo sviluppo dei fattori componenti la sindrome metabolica è stato riconosciuto per più di un decennio come un effetto tardivo della terapia del cancro [129]. Nel quadro definito, il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari, fattori determinanti la sindrome metabolica, risulta significativamente più alto rispetto ad una popolazione di riferimento: dopo 25 anni di follow up, Efsthathiou et al [130] sono stati in grado di calcolare un rischio pari al 16% di complicanze cardiovascolari in una popolazione di lungo-sopravvissuti al cancro ai testicoli.

Alcune considerazioni sono necessarie per interpretare l'eccesso di diagnosi di sindrome metabolica in sopravvissuti a lungo termine al cancro. In primo luogo, la chemioterapia per il cancro comprende una vasta ed eterogenea gamma di farmaci che difficilmente possono essere ritenuti indurre sindrome metabolica attraverso vie metaboliche comuni; variabili aggiunte sono l'uso concomitante di terapia ormonale, radioterapia e immunoterapia [131, 132]. Inoltre, poiché i malati di cancro solido raramente ricevono corticosteroidi, si può facilmente escludere che la sindrome metabolica possa essere semplicemente una complicanza dell'uso di questi farmaci. Inoltre, la maggior parte degli studi sulla sindrome metabolica dopo la chemioterapia per il cancro derivano da uno spettro limitato di malattie neoplastiche, in particolare quelle ai testicoli, alla prostata, al seno e alle neoplasie cerebrali, come mostrato in questa sezione. Infine, la questione è resa più interessante dal fatto che, in alcuni contesti come il cancro mammario, la sindrome metabolica può essere considerata sia come complicanza a insorgenza tardiva sia come fattore prognostico per il trattamento del cancro [133, 134].

Tenendo conto delle considerazioni di cui sopra, l'opinione più comunemente accettata sostiene che l'ipogonadismo indotto dal trattamento dovrebbe essere il principale collegamento tra la terapia del cancro e la sindrome metabolica. Nel tumore della prostata e della mammella, l'ipogonadismo è spesso determinato rispettivamente da una terapia anti-androgeni e anti-estrogeno, associata o meno a radio e chemioterapia [131, 132]. Nei tumori endocranici, l'azione della radioterapia e chemioterapia sulle strutture ipotalamiche, probabilmente in aggiunta all'effetto diretto della crescita tumorale, può portare ad uno sconvolgente rilascio delle gonadotropine e infine a ipogonadismo ipogonadotropo [135]. Nel tumore del testicolo, i regimi chemioterapici sempre più aggressivi, oggi portano a elevati tassi di guarigione ma esercitano la loro tossicità sulla componente germinale ed endocrina del testicolo rimanente. Tassi di sterilità fino al 50% sono comunemente riportati in questi pazienti, con un tasso di ipogonadismo di circa il 30% [130].

Come precedentemente affermato, le relazioni tra cancro al seno e sindrome metabolica sono piuttosto interessanti. Nei pazienti con malattia metastatica, la concomitante presenza di sindrome metabolica è considerata un fattore prognostico negativo per progressione di malattia e sopravvivenza [134]. Nei sopravvissuti a lungo termine che assumono la terapia antiestrogenica, l'obesità è una conseguenza comune di ipogonadismo iatrogeno e più del 50% delle donne sovrappeso ha un quadro di sindrome metabolica conclamato [136]. In una vasta coorte di pazienti con cancro al seno, bassi livelli di adiponectina e insulino-resistenza erano legati entrambi allo sviluppo di recidiva di malattia [133]. In questo quadro, la metformina o altre terapie in grado di ristabilire la sensibilità all'insulina hanno un possibile ruolo benefico nel cercare di migliorare la risposta alle terapie anti-cancro [137]. Il collegamento tra la sindrome metabolica e la prognosi infausta del cancro della mammella potrebbe essere rappresentata da uno sconvolgimento del microambiente tumorale che favorisce la divulgazione neoplastica; ciò si verifica nonostante l'overespressione di PAI-1 negli adipociti correlata alla sindrome metabolica, che potrebbe teoricamente ostacolare lo sviluppo di metastasi [138]. Nelle donne in postmenopausa, una diagnosi di SM è stata addirittura ritenuta un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro al seno [139].

Nel cancro della prostata, i rapporti tra la terapia anti-androgenica e lo sviluppo di sindrome metabolica è ben consolidata [131, 132, 140]. In questi pazienti, l'insorgenza di complicanze cardiovascolari è nota per vanificare parte del vantaggio di sopravvivenza indotta dall'attuale terapia anticancro, d'altra parte, non ci sono opzioni alternative affidabili attualmente disponibili [141].



Nel tumore del testicolo, il rischio di sindrome metabolica sembra andare di pari passo con i regimi chemioterapici sempre più aggressivi [142]. Il ruolo chiave della chemioterapia nell'indurre la sindrome metabolica è sottolineato dal confronto degli effetti tardivi nei pazienti sottoposti alla sola chirurgia, alla chirurgia e radioterapia o alla chirurgia e chemioterapia: la prevalenza di sindrome metabolica è di gran lunga più alta nel gruppo di pazienti sottoposti a chemioterapia, dove anche il tasso di ipogonadismo è significativamente più alto rispetto alle altre modalità di trattamento [143]. Inoltre, il rischio di sviluppare la sindrome metabolica aumenta con l'aumentare del dosaggio del cisplatino [142]. È comunemente riconosciuto che la chemioterapia aggressiva in un paziente monorchide comporta un rischio particolarmente elevato di ipogonadismo e alla fine di sindrome metabolica. Nuvér et al [144] hanno riscontrato una prevalenza di sindrome metabolica in circa il 25% dei lungo sopravvissuti con cancro ai testicoli; lo sviluppo di sindrome metabolica è correlato con la presenza di ipogonadismo. In un articolo precedente [145], lo stesso autore aveva riportato un aumentato rischio di sviluppo di aterosclerosi nella stessa popolazione; la maggior parte dei fattori di rischio identificati dagli Autori sono riconosciuti svolgere un ruolo patogenetico chiave nella sindrome metabolica, tra cui il PAI-1 la cui up-regolazione nelle cellule adipose è un segno distintivo di sindrome metabolica. D'altra parte, i risultati ottenuti laddove sono stati fatti tentativi di ridurre l'intensità della terapia sono come minimo discutibili [146].

A parte queste considerazioni, i rapporti tra ipogonadismo e sindrome metabolica sono stati più approfonditi nei pazienti maschi, in particolare nel contesto della triade ipogonadismo, sindrome metabolica e disfunzione erettile [147, 148]. Eventi patogenetici multipli originano dall'ipogonadismo e conducono alla sindrome metabolica. Il testosterone contribuisce alla regolazione del tessuto adiposo viscerale a livello del compartimento delle cellule staminali mesenchimali, inoltre, gli androgeni aumentano la sensibilità all'insulina, almeno nel tessuto muscolare, favorendo la fosforilazione ossidativa. Infine, gli androgeni esercitano un effetto protettivo sulle cellule beta del pancreas, sia attraverso un meccanismo diretto sui recettori, sia attraverso meccanismi indiretti [149, 150].

L'ipogonadismo e la sindrome metabolica sono collegati da molteplici evidenze cliniche. In primo luogo, in molte forme ereditarie di ipogonadismo, come le sindromi di Klinefelter [151] o Prader Willi [150, 152], la sindrome metabolica è quasi sempre presente; lo stesso vale nella sindrome di Turner [153-155]. Inoltre, una maggior prevalenza di sindrome metabolica è comunemente osservata in una serie di ipogonadismi maschili acquisiti [156,

157]. L'aumento del rischio di sviluppare la SM va di pari passo con la diminuzione dei livelli di testosterone [158]. D'altra parte, anche il contrario può essere vero ovvero che la sindrome metabolica può predisporre allo sviluppo di ipogonadismo [159]. In questa condizione, un legame tra sindrome metabolica e ipogonadismo è rappresentato più dalla leptina [160] che dalla adiponectina [161]. Infine, la terapia sostitutiva con testosterone viene prescritta con sempre maggiore frequenza nel contesto della triade di cui sopra, e porta alla risoluzione di alcuni dei fattori della SM, tra cui l'obesità troncolare, l'insulino-resistenza e la dislipidemia [162, 163].

### **La sindrome metabolica nelle malattie ematologiche non neoplastiche**

Le relazioni tra i pazienti ematologici e la SM riguardano principalmente i sopravvissuti alla leucemia e i riceventi di trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Tuttavia, i fattori implicati nella sindrome metabolica sono stati descritti in pazienti affetti da alcune malattie ematologiche non neoplastiche, in particolare nella talassemia. Inoltre, il legame tra sindrome metabolica ed emostasi merita alcune considerazioni, così come le relazioni tra tessuto adiposo e le piastrine e la fibrinolisi. Non saranno menzionati i casi di malattie non neoplastiche ematologiche in cui le caratteristiche di SM nascono semplicemente come conseguenza del trattamento a lungo termine con corticosteroidi.

#### Disordini dell'emostasi

Diversi disturbi emostatici sono stati descritti come componenti della sindrome metabolica, piuttosto che fattori predisponenti allo sviluppo della sindrome metabolica.

I dati riguardanti i rapporti tra sindrome metabolica e le piastrine sono scarsi e un po' contraddittori. È generalmente ritenuto che i pazienti con SM hanno un elevato volume medio delle piastrine (MPV) [164, 165], sebbene in uno studio coreano abbiano al contrario trovato nelle donne con SM valori di MPV inferiori e una conta piastrinica superiore [166]; differenze razziali possono contribuire a spiegare i risultati opposti. La questione se le piastrine nella SM abbiano anomalie funzionali è ancora più controverso. Un anomalo pattern di aggregazione piastrinica, parzialmente corretto dalla aspirina, è stato osservato nei pazienti con sindrome metabolica [167]. Inoltre, una iperreattività piastrinica è risultata essere più elevata nei pazienti con sindrome metabolica rispetto ai pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare, consentendo così la speculazione che agenti antiaggreganti potrebbero essere patogeneticamente attivi nel prevenire le complicanze cardiovascolari correlate alla sindrome metabolica [168]. È stato ipotizzato

che l'interleuchina-6 (IL-6), che è upregolata nei soggetti obesi [169, 170], possa essere un elemento che collega la SM con la disfunzione piastrinica ed altri disturbi dell'emostasi [170]. Vale la pena di menzionare che l'IL-6 è prodotta in eccesso dal grasso splancnico rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo [171], questo dato comunque non significa che l'IL-6 sia primariamente prodotta dagli adipociti, dal momento che altri componenti cellulari, in particolare i macrofagi, sono implicati nell'attività secretoria del tessuto adiposo [172].

Sebbene la sindrome metabolica predispone principalmente allo sviluppo di aterosclerosi e alle sue complicanze, in uno studio caso-controllo di DiMinno et al [173] si osserva una prevalenza anormalmente elevata di caratteristiche di SM nei pazienti con trombosi venosa idiopatica. I rapporti tra l'aterosclerosi e la trombosi venosa sono attualmente oggetto di dibattito [174, 175].

Le relazioni tra la sindrome metabolica e le anomalie della coagulazione sono complesse e controverse. La caratteristica maggiormente riconosciuta è un aumento delle concentrazioni dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) [176]. A differenza di IL-6, che è prodotta dalle cellule accessorie del tessuto adiposo, la sintesi di PAI-1 è direttamente upregolata negli adipociti dei soggetti con SM [68]. Inoltre, PAI-1 è coinvolto nella patogenesi dell'insulino-resistenza [176, 177] e la sua produzione è deregolata dai sensibilizzanti all'insulina/agonisti PPAR [178]. La produzione da parte degli adipociti di PAI-1 e la sua regolazione da parte di fattori che influiscono sulla resistenza all'insulina evidenziano un ruolo patogenetico importante.

Al contrario, una serie di disturbi della coagulazione, in primo luogo l'elevata produzione di fattori della coagulazione, è stato descritto nella sindrome metabolica e nelle patologie correlate come l'epatosteatosi non alcolica [176, 179]. Tuttavia, la maggior parte di essi sono effetti secondari sulla funzione epatica, esercitata da mediatori più strettamente collegati alla patogenesi della SM, come la proteina C reattiva [176] e l'interleuchina-6 [170]. Un miglior rapporto è stato individuato tra alcuni fattori costituenti la sindrome metabolica e un aumento del fattore di von Willebrand [176, 180, 181], ma è comunemente ritenuto che i componenti della sindrome metabolica precedono l'incremento del fattore di von Willebrand, che può quindi essere interpretato come secondario ad un danno endoteliale [176, 180].

## Talassemia

Nonostante i progressi della ferrochelazione, complicanze a lungo termine nei pazienti affetti da beta-talassemia maior in terapia trasfusionale, sono descritti con precisione crescente insieme al miglioramento della sopravvivenza ed, eventualmente, della qualità della vita [182]. Complicanze endocrine, tra cui l'ipogonadismo, il deficit di crescita, l'ipotiroidismo e il diabete, sono stati riportati in dettaglio nel passato [182-185]; il sovraccarico di ferro con scarsa compliance alla terapia chelante del ferro è stato comunemente considerato la causa principale delle disfunzioni di cui sopra [186].

Secondo una semplificazione, lo sviluppo del diabete è conseguenza di un danno da parte del sovraccarico di ferro sulle cellule beta pancreatiche e dell'ipoinsulinemia che ne deriva, con una chiara somiglianza al diabete di tipo 1 [187]. Al contrario, l'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza sono stati ben documentati in pazienti non diabetici con beta-talassemia maior in supporto trasfusionale cronico e terapia ferrochelante, spesso ma non sempre, come stadio terminale del diabete ipoinsulinemico [183, 187, 188]. Dal momento che la resistenza all'insulina ha un ruolo chiave nella patogenesi della sindrome metabolica, potrebbe essere sollevata la questione sul fatto che i pazienti talassemici potrebbero essere inclini allo sviluppo della sindrome metabolica. Si pensa che l'iperinsulinemia possa essere il risultato di una inadeguata clearance epatica, a sua volta, secondaria alla disfunzione epatica da sovraccarico di ferro ed epatite post trasfusionale [183]. D'altra parte, l'insulino-resistenza vera è stata chiaramente dimostrata nei pazienti talassemici non diabetici [187] ed è potenzialmente reversibile con la somministrazione di agenti anti-diabetici che migliorano la sensibilità all'insulina [188, 189]. Inoltre, la resistenza all'insulina nei pazienti talassemici assomiglia allo stesso pattern osservato nella sindrome di Turner [190]; entrambe le condizioni condividono un alto grado di resistenza periferica al GH, che potrebbe essere di rilevanza patogenetica anche per la resistenza all'insulina [184, 185]. Il sovraccarico di ferro in organi bersaglio diversi dalle cellule beta pancreatiche, soprattutto il fegato nei pazienti cirrotici [191], può ovviamente essere invocato come un indizio patogenetico per l'insulino-resistenza, ma alcuni aspetti dell'insulino resistenza nei pazienti talassemici attendono ancora di essere pienamente chiariti [189, 192]. Secondo alcune esperienze, i fattori genetici, uno stato infiammatorio cronico e l'infezione da epatite C, indipendentemente da danni al fegato e al sovraccarico di ferro, può esercitare una funzione non trascurabile nella prospettiva di una patogenesi multifattoriale [193-195]. Tuttavia, i dati disponibili sottolineano ancora una relazione stretta tra il grado di sovraccarico di ferro e il rischio di resistenza all'insulina e la ridotta tolleranza al glucosio

[196], con un legame forte tra una ferrochelazione non adeguata e il diabete insulino dipendente [197, 198]. Anche se la sindrome metabolica è stata riportata solo aneddoticamente nei pazienti talassemici [199], senza alcuno scopo epidemiologico, ci si aspetta che la prevalenza di sindrome metabolica nei soggetti talassemici, possa aumentare con il miglioramento della speranza di vita di questi pazienti.

### **La sindrome metabolica nelle malattie neoplastiche ematologiche**

Insieme con la possibilità di ottenere una maggiore sopravvivenza a lungo termine e probabilmente la guarigione, cresce sempre più l'interesse per le diverse complicazioni che potrebbero insorgere come effetti tardivi della terapia antitumorale in ematologia. Tuttavia, a differenza dell'oncologia generale, solo una minoranza di malattie ematologiche neoplastiche sono state materia di studi volti a rilevare le complicanze a insorgenza tardiva; una di queste è la leucemia linfoblastica acuta in età pediatrica (ALL). Questo risultato non è sorprendente dal momento che nella leucemia linfoblastica acuta in età pediatrica la guarigione è stata riconosciuta da decenni come l'obiettivo della terapia. Inoltre, i lungo-sopravvissuti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta sono persone giovani con una lunga aspettativa di vita, quindi è sentita l'esigenza di riconoscere e possibilmente prevenire o curare le complicanze tardive che potrebbero incidere negativamente sulla sopravvivenza futura di questi pazienti [200]. Infine, la leucemia linfoblastica acuta è riconosciuta tra i tumori pediatrici come la condizione maggiormente predisponente allo sviluppo della sindrome metabolica [135, 201, 202].

In passato, effetti tardivi rapidamente minacciosi per la sopravvivenza dei pazienti guariti dalla loro leucemia, come i tumori secondari e la cardiomiopatia da antracicline [203, 204], sono stati materia di indagine. Più recentemente, sempre maggiore attenzione è stata prestata alle complicanze più sottili come i disordini metabolici, fattori di rischio cardiovascolare e in particolare la sindrome metabolica.

Le prime pubblicazioni sulla prevalenza di fattori costituenti la sindrome metabolica, risalgono a più di dieci anni fa e comprendevano pazienti con leucemia linfoblastica acuta in età pediatrica che avevano subito trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) [205].

Le prime pubblicazioni tendevano ad analizzare la prevalenza dei singoli fattori di sindrome metabolica, come l'obesità, la dislipidemia e l'insulino-resistenza, piuttosto che considerare la sindrome metabolica come entità unica [206]. Oltre a discutere di pazienti con leucemia linfoblastica acuta sottoposti a trapianto, il lavoro di Taskinen considerava la

prevalenza della resistenza all'insulina e di dislipidemia. Qualche incertezza terminologica dovrebbe anche essere presa in considerazione in quanto parlava di "sindrome X", un termine in passato usato per la designazione della sindrome metabolica [207]. Gli studi più recenti hanno considerato la sindrome metabolica nel suo complesso, talvolta in un contesto che includeva anche altri fattori di rischio cardiovascolare [208, 209]. In ogni caso, l'interesse per stabilire una diagnosi di sindrome metabolica è in qualche modo oscurato dalla sua relativamente bassa, anche se aumentata, prevalenza in coorti di pazienti ancora giovani [209-211].

A differenza degli adulti con sindrome metabolica, i pazienti con leucemia linfoblastica acuta hanno una bassa prevalenza di ipertensione [209, 210], inoltre, la ridotta tolleranza al glucosio è piuttosto rara, nonostante la prevalenza di insulino-resistenza sia superiore al 30% [212]. Questi risultati potrebbero spiegare perché la diagnosi di sindrome metabolica è piuttosto rara nei pazienti non trapiantati con leucemia linfoblastica acuta nonostante la presenza contemporanea di due caratteristiche di sindrome metabolica in più del 60% dei casi [210]. Secondo Kourti et al [209], la prevalenza dei singoli costituenti la sindrome metabolica si avvicina al 50%, in particolare per la dislipidemia e il sovrappeso, tuttavia, gli autori sono stati in grado di stabilire una diagnosi di sindrome metabolica solo in tre dei 52 sopravvissuti a lungo termine con leucemia linfoblastica acuta. Valori leggermente più alti sono stati riportati da Gurney et al [210]. Nel lavoro più recente, è stato possibile stabilire una diagnosi di SM in una proporzione di lungo-sopravvissuti con leucemia linfoblastica acuta che va dal 5 al 20% in base alle diverse opzioni di trattamento per la leucemia [211]. In conclusione, la prevalenza di una sindrome metabolica conclamata è alta, se si prende in considerazione la giovane età dei pazienti e la percentuale rilevante di pazienti senza una diagnosi di sindrome metabolica ma che presentano contemporaneamente due caratteristiche di SM; infatti questi pazienti sono a rischio di sviluppare la sindrome metabolica nel tempo.

I corticosteroidi sono ovviamente un indizio patogenetico primario per la comparsa di caratteristiche di sindrome metabolica in sopravvissuti con leucemia linfoblastica acuta. Tuttavia, poiché il trattamento ad alte dosi è la regola in questi pazienti, non è stata osservata alcuna relazione tra le diverse schedule di corticosteroidi e la sindrome metabolica [211, 213]. Un ruolo patogenetico supplementare è dato dall'ipogonadismo che è una conseguenza ben nota della terapia della leucemia linfoblastica acuta [214].

A parte gli indizi di cui sopra condivisi anche da altre varietà di sindrome metabolica secondaria, come discusso in precedenza, altri due meccanismi caratteristici contribuiscono

alla comparsa dei fattori costituenti la sindrome metabolica nei sopravvissuti con leucemia linfoblastica acuta. Il primo è l'ipotiroidismo, che sarà presentato in dettaglio nella sezione dedicata ai pazienti trapiantati, il secondo è l'insufficienza dell'ormone della crescita (GH). E' ben noto che i pazienti pediatrici sopravvissuti con LLA frequentemente mostrano un ritardo di crescita [59, 215]. D'altra parte, nei bambini non trapiantati con leucemia linfoblastica acuta, la radiazione craniospinale è stata riconosciuta come un fattore di rischio per la SM [211], e, viceversa, le coorti di pazienti con LLA non sottoposti a radioterapia hanno un tasso più basso di fattori costituenti la sindrome metabolica [209]. I tumori che richiedono irradiazione cranica sono legati a deficit di GH, a ipogonadismo e sindrome metabolica [135, 201, 215]. Infine, i pazienti con leucemia linfoblastica acuta con deficit di GH hanno una maggiore frequenza di caratteristiche di SM [208, 210] e la terapia sostitutiva con GH ha dimostrato di correggere una parte dei fattori di sindrome metabolica in sopravvissuti con leucemia linfoblastica acuta [208].

Il profilo di resistenza all'insulina, il sovrappeso e il profilo di lipoproteine sono stati i parametri favorevolmente colpiti da una terapia con GH [208, 215]. La sostituzione a lungo termine di GH può anche portare alla scomparsa di una sindrome metabolica conclamata [208]. Al contrario, deficit di GH non trattati sono stati collegati a livelli più bassi di insulin-like growth factor 1, insulino-resistenza, sovrappeso e dislipidemia [210].

L'evidenza sopra riportata sottolinea di deficit di GH come un indizio patogenetico caratteristico aggiuntivo nei sopravvissuti alla leucemia linfoblastica acuta e supporta la somministrazione di una terapia sostitutiva come una strategia efficace al fine di prevenire lo sviluppo di sindrome metabolica [208, 215]

In un recente lavoro, van Waas et al [216] ha esaminato una coorte di sopravvissuti con linfoma pediatrico e non è riuscito a osservare un aumento di obesità e ipotiroidismo, mentre l'ipogonadismo era più frequentemente riscontrato. In una precedente review [202], gli stessi autori hanno osservato che sono disponibili solo pochi dati sulla prevalenza della sindrome metabolica nei sopravvissuti a cancro pediatrico diverso dalla LLA. Circa i pazienti adulti non trapiantati, i dati sono ancora più scarsi. Pertanto, in pazienti emato-oncologici non trapiantati più che nei pazienti pediatrici sopravvissuti con LLA, la questione circa la prevalenza di SM deve ancora essere chiarita.

### **La sindrome metabolica dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche**

È comune trovare nella letteratura scientifica che il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), più comunemente allogenico, ma anche autologo, è l'unica

strategia curativa per una vasta gamma di patologie onco-ematologiche. Inoltre, il trapianto allogenico, quando possibile, è lo standard per il trattamento di malattie non neoplastiche, come i difetti congeniti del metabolismo o le immunodeficienze. Al contrario, il trapianto autologo è spesso considerata la strategia terapeutica in grado di modificare la storia naturale di alcune malattie autoimmuni che non rispondono alla terapia convenzionale [217, 218].

D'altra parte, il trapianto allogenico è ancora una procedura ad alto rischio, nonostante i miglioramenti negli standard delle cure di supporto e l'aumento dei pazienti indirizzati a regimi di condizionamento non mieloablativo. In una vasta indagine che prende in considerazione oltre 7.000 pazienti con leucemia mieloide cronica trapiantati prima dell'epoca degli inibitori delle tirosin-chinasi, gli autori sono stati in grado di raccogliere non più di 2.200 pazienti in remissione completa (CR) a cinque o più anni dopo il trapianto. La mortalità trapianto correlata (TRM) rappresenta una parte sostanziale di insuccesso, e anche tra i 2.200 in remissione completa un eccesso di mortalità è stato osservato quindici anni dopo il trapianto rispetto ad una popolazione di riferimento corrispondente [219].

Infezioni e GVHD, sia acuta che cronica, rappresentano le principali cause di TRM. Tuttavia, diverse condizioni, favorite ma non univocamente causate dal trapianto e, in generale la mortalità tardiva non da recidiva, giustificano la ridotta aspettativa di vita dei pazienti in CR a lungo termine dopo il trapianto [220].

Nel trapianto autologo, TRM e mortalità tardiva non da recidiva sono cause meno frequenti di fallimento in confronto con la recidiva della malattia di base [221]. In ogni caso, TRM e mortalità tardiva non da recidiva dovrebbero essere presi in considerazione quando si parla di trapianto autologo in pazienti affetti da malattie autoimmuni refrattarie, che si prevede abbiano una aspettativa di vita relativamente lunga anche senza trapianto e non si prevede siano curate con il HSCT autologo [222, 223].

La questione di TRM e mortalità tardiva non da recidiva è solo una parte, anche se la più evidente, del problema più generale degli effetti tardivi post trapianto, di una serie di alterazioni organiche e funzionali, direttamente o indirettamente connesse alla procedura trapianto e alle sue complicanze [224].

Sul campo di effetti tardivi, le neoplasie secondarie sono state per lungo tempo le più popolari, perché i pazienti guariti dalle loro malattie neoplastiche con il trapianto potrebbero morire di un altro tumore eventualmente trapianto correlato. Tuttavia, una distinzione è obbligatoria tra la "neoplasia opportunistica", probabilmente legata al



trapianto, e i "big killers" che si verificano di frequente con l'aumentare dell'età della popolazione generale [225]. Nel primo gruppo sono incluse il cancro cutaneo e orale e le malattie linfoproliferative EBV correlate [226]. Il più grande interesse, è stato suscitato dalla leucemia secondaria a causa del paradosso di una seconda neoplasia ematologica in pazienti guariti dalle loro precedente neoplasia ematologica [227]. A differenza della maggior parte degli effetti tardivi, le leucemie secondarie sono una complicanza del trapianto autologo [228], da prendere soprattutto in considerazione nei pazienti sottoposti a trapianto autologo per malattie non neoplastiche. La leucemia secondaria, sia da donatore che da ricevente, è invece piuttosto rara dopo trapianto allogenico [229].

Poiché i pazienti pediatrici sono stati i soggetti dei lavori scientifici sugli effetti tardivi, conseguenze endocrine e psico-neurologiche hanno ricevuto particolare attenzione per quanto riguarda il potenziale di influenzare negativamente la qualità della vita in pazienti giovani [230-232].

Non si può escludere che le complicanze cardiovascolari sono state considerate per molto tempo come eventi parafisiologici, fino a quando i dati derivanti dalle esperienze di trapianto di organi solidi e nei sopravvissuti AIDS hanno fatto notare la loro rilevanza primaria [233-235].

Il primo endpoint cardiologico considerato per lo studio degli effetti tardivi è stato lo sviluppo di cardiomiopatia da sostanze tossiche o chemioterapici. L'interesse deriva probabilmente dal suo carattere direttamente minaccioso sulla vita dei pazienti guariti, e da un approccio di studio relativamente semplice, riguardante i fattori di rischio (antracicline e altri agenti chemioterapici cardiotossici) e la diagnosi [236]. Nel sondaggio di Faraci et al. [237], la maggior parte degli interessi relativi agli effetti tardivi cardiaci era ancora guidato dalla cardiomiopatia tossica piuttosto che da problemi metabolici.

L'interesse circa la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare e la loro relazione con i fattori costituenti la sindrome metabolica, è un evento relativamente recente. Taskinen et al [205] hanno osservato un'aumentata prevalenza di obesità e di insulino-resistenza nei pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta sottoposti a trapianto allogenico lungo sopravvissuti, e Socie [207] nel commento corrispondente ha chiesto se ci si poteva aspettare che la sindrome metabolica potesse diventare in futuro un nuovo effetto tardivo del trapianto. Nel lavoro di Taskinen[205] gli autori si confrontano anche con la possibilità di uno squilibrio nella secrezione di adipochine. Tuttavia, hanno studiato solo profili di leptina e non sono riusciti a trovare relazioni tra le caratteristiche di sindrome metabolica e i livelli di leptina.

Molteplici fattori possono contribuire allo sviluppo del danno vascolare e alle caratteristiche di MS nei riceventi il trapianto, sia per quanto riguarda quelli presentati nelle sezioni precedenti e di altri più specifici del trapianto. Turanlahtiet al. hanno recentemente riportato un loro studio di valutazione diretta del danno vascolare, mediante l'utilizzo di una metodica ultrasonografica non invasiva [238]. La ridotta vasodilatazione e l'incremento della rigidità della intima-media del vaso, sono fattori noti per correlare con lo sviluppo di aterosclerosi tardiva, morbidità cardiovascolare e mortalità in età adulta [239, 240]. Nel suo studio, Turanlathi ha riscontrato una distensibilità della parete arteriosa della arteria carotide significativamente più bassa in un gruppo di pazienti sottoposti a trapianto rispetto ai controlli sani; la distensibilità inoltre sembra ridursi progressivamente nel tempo [238].

Tra i fattori relati al trapianto che favoriscono l'insorgenza di danno vascolare e sindrome metabolica ricordiamo i seguenti:

1) Molti pazienti sottoposti a trapianto, sia autologo che allogenico, per le neoplasie ematologiche hanno una lunga storia della loro malattia di base; la compromissione vascolare è una caratteristica di alcuni di essi, come le sindromi mielodisplastiche e il mieloma multiplo, tali da offrire un contesto favorevole per l'attività di altri fattori vascolari dannosi [241, 242]. La stessa condizione può avere una particolare rilevanza nelle malattie autoimmuni indirizzate a trapianto autologo a causa del danno vascolare che accompagna molte di loro [243-248].

2) Alte dosi di radioterapia e chemioterapia esercitano una tossicità notevolmente superiore sulle cellule endoteliali in confronto con le dosi standard [249, 250]. Nel caso di irradiazione corporea totale, un effetto aterogenico diretto è da considerare e può essere additivo a quello di farmaci comunemente inclusi nei regimi di condizionamento come la ciclofosfamide [251-256].

3) Sia la malattia che il danno vascolare correlato al trattamento, possono interferire negativamente con i concomitanti fattori di sindrome metabolica in modo da portare allo sviluppo di un circolo vizioso, come nel caso del cancro al seno descritto in una sezione precedente.

4) La somministrazione di farmaci immunosoppressivi per la profilassi della malattia da trapianto contro ospite (GVHD) ha il potenziale di indurre sia il danno vascolare che lo squilibrio metabolico favorendo la comparsa di fattori costituenti la sindrome metabolica. La ciclosporina-A è il farmaco la terapia standard ed è nota per indurre obesità, dislipidemia, ipertensione arteriosa e insulino-resistenza attraverso diverse vie sia

calcineurina collegate che non collegate. Anche il tacrolimus è un inibitore della calcineurina e quindi condivide la maggior parte degli effetti metabolici tossici della Cy-A [100-106]. La rapamicina è considerato un agente immunosoppressivo promettente non calcineurina-inibitore. Purtroppo, anche questo farmaco ha il potenziale di indurre la comparsa di caratteristiche di sindrome metabolica [125].

5) Lo sviluppo di GVHD determina la comparsa della vasculite in molti organi e tessuti [257-261], inoltre, la terapia di prima linea per GVHD implica l'uso di corticosteroidi, il cui potenziale nel determinare le caratteristiche di MS è stato presentato in una sezione precedente [88].

6) le complicanze infettive e la GVHD possono modificare il profilo di citochine e di nuovo interferire con lo stato infiammatorio subclinico caratteristico della sindrome metabolica [262-264]. Inoltre, la GVHD può contribuire modificando il profilo di adipochine, generando così un complesso ciclo vizioso [265, 266].

7) la chemioterapia ad alte dosi, generalmente conseguenza di multiple linee successive di terapia convenzionale, dovrebbe indurre non solo infertilità, ma anche ipogonadismo. Come discusso nel paragrafo precedente, l'ipogonadismo è patogeneticamente collegato allo sviluppo della sindrome metabolica [232].

8) Poiché il deficit dell'ormone della crescita è una caratteristica dei pazienti pediatrici sottoposti a irradiazione cranica per la malattia neoplastica, come nel caso della leucemia linfoblastica acuta, i pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta sottoposti a trapianto allogenico sono tenuti ad avere un rischio ancora più elevato di questa complicazione e quindi di sviluppare la sindrome metabolica, soprattutto se trattati con TBI come regime di condizionamento [211].

9) Come suggerito nel paragrafo precedente, l'ipotiroidismo è un ulteriore fattore di rischio per la sindrome metabolica, dal momento che favorisce lo sviluppo di obesità e dislipidemia. L'ipotiroidismo è comune nei pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta, ma è più caratteristico del trapianto. L'ipotiroidismo può derivare da un danno diretto sulla ghiandola; in questo caso i regimi contenenti TBI sono evidenti fattori di rischio. L'ipotiroidismo inoltre può derivare da un meccanismo autoimmune, dal momento che la tiroide è un target principale nel periodo post-trapianto [267]. Anticorpi anti-tiroide sono molto comuni, sia dopo trapianto allogenico che autologo; nella maggior parte dei casi sono a basso titolo e durano non più di un anno con, se presente, scarsa controparte clinica [268]. In una minoranza considerevole di casi essi conducono ad esaurimento della riserva funzionale e insufficienza d'organo [269]. Come detto sopra, l'autoimmunità può

frequentemente presentarsi anche nel trapianto autologo, a causa di una perdita di selezione clonale negli organi immunitari centrali, legata alla ricostituzione immunitaria post-trapianto e alla compromissione dei meccanismi di controllo periferici, in particolare al deficit di cellule CD4/CD25 [270].

Molti articoli su pazienti in età pediatrica sono seguiti all'articolo di Taskinen [211, 271]. Shalitin ha riportato di 91 pazienti pediatrici sottoposti sia trapianto autologo o allogenico per diverse neoplasie. Anche se una diagnosi di sindrome metabolica poteva essere raramente stabilita, 27,9% dei pazienti aveva dislipidemia [271]. Oudin ha trovato una prevalenza di sindrome metabolica fino al 18,6% nei pazienti trapiantati per leucemia linfoblastica acuta; il trapianto sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo di sindrome metabolica rispetto alla terapia convenzionale e in particolar modo i regimi contenenti TBI determinano una più alta probabilità [211]. In altri studi l'interesse è stato guidato, piuttosto che dalla sindrome metabolica conclamata, da singoli fattori che incidono direttamente sulla qualità della vita di questi pazienti, come il diabete e l'obesità [272, 273]. Recentemente Oudin ha pubblicato un lavoro di tipo prospettico condotto su una coorte di 170 giovani adulti sottoposti a trapianto autologo o allogenico per leucemia acuta linfoide o mieloide [274]. In questa coorte di pazienti è stata confermata una elevata incidenza di SM pari a 17.1%, rispetto a quella riscontrata nella popolazione generale di pari età (4-5.6%) e l'incidenza cumulativa di SM è pari a 13.4% a 25 anni, 35.5% a 35 anni. I fattori che ha riscontrato essere significativamente associati con lo sviluppo di SM sono il BMI al tempo del trapianto, che è associato a un incrementato rischio di diabete, bassi livelli di colesterolo HDL e ipertensione, oltre al deficit dell'ormone della crescita. Infine le donne, rispetto agli uomini, sembrano avere un aumentato rischio di sviluppare obesità e bassi livelli di colesterolo HDL. In questo studio non si è confermato un rischio aggiuntivo allo sviluppo di SM nei pazienti sottoposti a regimi di condizionamento comprendenti TBI rispetto a regimi di condizionamento mieloablativi contenenti agenti alchilanti quali busulfano; in entrambi i casi il danno endoteliale potrebbe romuovere lo sviluppo di SM [275-277]. In questo studio infine non è stata riscontrata una correlazione tra la terapia steroidea o GVDH e lo sviluppo di SM. Una prevalenza più elevata di SM, pari a 32%, è stata riportata nello studio di Paris et al. Le più frequenti caratteristiche di SM riscontrate erano obesità addominale (73%), ipertrigliceridemia (91%), bassi livelli di colesterolo HDL (96%) e i fattori di rischio di sviluppo di SM erano la terapia steroidea pre e post trapianto, l'obesità e il sovrappeso [278]. Una prevalenza analoga di SM è stata riscontrata anche dal gruppo di Bizzarri. I dati da lei riportati dimostrano che nel periodo

subito dopo il trapianto si sviluppa uno stato di insulino resistenza con una redistribuzione del grasso corporeo ad accumulo centrale e non necessariamente obesità conclamata. I fattori di rischio che ha riscontrato determinare lo sviluppo di SM sono la chemioterapia di condizionamento, TBI e il tempo dal trapianto.[279]

La questione della sindrome metabolica post-trapianto è stata successivamente studiata anche nei pazienti adulti. I riceventi il trapianto allogenico piuttosto che l'autologo, sono stati preferenzialmente inclusi negli studi segnalati. Purtroppo, a parte l'evidente disegno retrospettivo dello studio e la dimensione limitata della casistica (cinque pazienti di sesso femminile nel lavoro di Chatterje [280]), i criteri di selezione erano discutibili nella migliore delle ipotesi e piuttosto eterogenei. L'intervallo di tempo dal trapianto è stato estremamente ampio (1-21 anni nel lavoro di Majhail [221]), con pazienti inclusi indipendentemente dallo stato della malattia, possibilità di cura, terapie in corso e lo stato di GVHD [221, 280]. Majhail ha osservato una prevalenza del 49% di sindrome metabolica in una serie di 89 pazienti adulti riceventi trapianto di midollo osseo allogenico; in questi l'ipertrigliceridemia e l'ipertensione sono le caratteristiche più frequenti [221].

Oltre a suggerire genericamente una maggior prevalenza di sindrome metabolica nei pazienti trapiantati, a nostro parere, questi studi non considerano la sindrome metabolica come un vero effetto tardivo. Il termine di cinque anni dopo il trapianto è comunemente preso in considerazione per definire gli effetti tardivi e la mortalità [219, 224] Alcuni pazienti presentano caratteristiche costituenti la sindrome metabolica uno o due anni dopo il trapianto o mentre sono ancora in terapia attiva per la GVHD e potrebbero avere una alterazione metabolica transitoria, potenzialmente reversibile nel tempo o dopo la sospensione dei farmaci, possibili fattori causali [281].

Allo stesso tempo, è stata riportata la possibilità che anche i destinatari di trapianto autologo potevano sviluppare i fattori della sindrome metabolica sullo sfondo di effetti tardivi e mortalità tardiva non legata alla recidiva di malattia [271, 282, 283], con analogie con quanto osservato dopo la chemioterapia aggressiva per neoplasie non ematologiche, in particolare con dosaggi crescenti di chemioterapia [144, 224, 284].

I dati riportati sopra ci hanno permesso di rivedere retrospettivamente la nostra serie di lungo-sopravvissuti dopo HSCT. Sono stati inclusi sia i riceventi di trapianto autologo che allogenico e sono stati considerati solo i pazienti in remissione completa per più di cinque anni, senza segni di GVHD e non in terapia; infine sono stati esclusi i pazienti con diabete. Di più di 200 sopravvissuti a lungo termine, 85 erano eleggibili e avevano accettato di partecipare allo studio. La prevalenza di sindrome metabolica è stata 29/85 [281],

significativamente superiore a quanto atteso in una popolazione di riferimento italiana [285]. A differenza delle sindromi metaboliche che si verificano spontaneamente, ipertrigliceridemia è stata la caratteristica di sindrome metabolica più comunemente osservata, insieme con la leptina, l'insulino-resistenza, l'età e l'ipogonadismo sono i predittori di sindrome metabolica [281]. Successivamente abbiamo confrontato questi pazienti con SM post trapianto, con un gruppo analogo di sindromi metaboliche che si verificano spontaneamente ed è stato anche reclutato un gruppo di controlli sani. Da questa indagine abbiamo riscontrato che i livelli sierici di leptina sono significativamente più elevati nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche rispetto ai soggetti con SM che si verifica spontaneamente e nei controlli sani e questa differenza si è mantenuta separando in ciascun gruppo le donne dagli uomini. [286]. È noto infatti che, anche se vi è una considerevole variabilità della concentrazione sierica di leptina tra gli individui, la leptina circolante è sistematicamente più alta nelle donne che negli uomini, probabilmente come conseguenza del ruolo degli ormoni sessuali steroidei e del diverso modello di deposizione di grasso corporeo [11, 16, 24].

L'iperleptinemia da noi osservata nei pazienti con sindrome metabolica post trapianto tuttavia non è solo legata all'aumento dell'obesità centrale o alla prevalenza di donne in età postmenopausale. Nel nostro studio infatti non si sono rilevate differenze significative circa il BMI e la circonferenza vita né nel gruppo di soggetti con SM che si verifica spontaneamente né tra i pazienti con SM post trapianto e il numero di donne in postmenopausa è risultato simile in entrambi i gruppi. Infine i cambiamenti di BMI non erano legati alla elevata produzione di leptina nei pazienti con sindrome metabolica post trapianto; la correlazione fisiologica tra leptina sierica e BMI è stata quindi persa sia nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico con SM e sia nei pazienti sottoposti a trapianto autologo con SM [286].

Al contrario il TNF  $\alpha$  sierico, i cui valori sono elevati nei pazienti con SM post trapianto, potrebbe rappresentare un predittore statisticamente significativo che spiega la varianza della leptina sierica; questi risultati potrebbero essere legati al ruolo di queste adipochine nelle risposte immunitarie. Il ruolo della leptina nell'immunomodulazione che avviene dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche non è ancora chiaro. Precedenti studi non hanno riportato notevoli aumenti di livelli di leptina nel siero prima e durante il trapianto, dall'altro lato i livelli sierici di leptina diminuiscono significativamente nella fase di leucopenia rimanendo soppressi nella fase di raccolta delle cellule staminali, probabilmente come conseguenza del consumo di leptina da parte delle cellule staminali

attivate [36, 37]. Un articolo ha riportato iperleptinemia nei pazienti dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche, soprattutto dopo quello allogenico; la presenza di graft versus host disease cronica (cGVHD) è stata associata con i valori più alti, suggerendo che l'attivazione delle cellule T durante la cGVHD potrebbe avere un ruolo nell'aumentare le concentrazioni sieriche di leptina [9]; nei nostri pazienti abbiamo già dimostrato che la GVHD non era un fattore predittivo di SM nel sottogruppo di riceventi il trapianto trapianto allogenico. Inoltre, il trapianto di cellule staminali emopoietiche allogenico non era associato ad un più alto rischio di SM rispetto all'autologo [7].

La nostra ipotesi è che l'iperleptinemia possa rappresentare un evento primario nel meccanismo patogenetico che porta allo sviluppo di SM nei pazienti post trapianto, attraverso interazioni tra la leptina e la funzione immunitaria. Per tale motivo ci siamo proposti di eseguire uno studio prospettico in pazienti candidati a trapianto di cellule staminali emopoietiche che evidenzino quali sono i fattori che predispongono allo sviluppo di sindrome metabolica.

## **Conclusioni**

Nei pazienti ematologici c'è sempre più evidenza dell'esistenza di complicanze cardiovascolari che insorgono come effetti tardivi. L'interesse si sta quindi muovendo da "semplici" complicazioni come la cardiomiopatia tossica e l'insufficienza cardiaca, alla questione più generale dei fattori di rischio cardiovascolare e delle complicanze. Tale interesse è testimoniato dalla comparsa su riviste di primaria importanza di articoli che trattano questo problema [282, 283, 287-289]. Tra queste si ricorda l'articolo di Baker che ha riportato nei pazienti sottoposti a trapianto, un incremento del tasso di mortalità e un rischio di sviluppo di eventi cardiovascolari prematuri mortali 2,3 volte superiore rispetto alla popolazione generale [290]. Evidenze crescenti suggeriscono che lo sviluppo di fattori determinanti la sindrome metabolica predispongano al rischio di morte precoce per eventi cardiovascolari. La sindrome metabolica ha così trovato una collocazione definitiva tra i principali effetti tardivi del trapianto di cellule staminali emopoietiche [224, 274, 290-292]. I report disponibili mostrano un aumento della prevalenza dei fattori di sindrome metabolica in quei pazienti che hanno tratto il massimo vantaggio dallo sviluppo di strategie terapeutiche, come i pazienti affetti da leucemia in età pediatrica e i destinatari di trapianto di cellule staminali emopoietiche. Gli eventi patogenetici che collegano i trattamenti aggressivi per le malattie ematologiche e la sindrome metabolica sono in parte condivisi con altre popolazioni di pazienti in cui è noto

un eccesso di prevalenza di sindrome metabolica, come i riceventi il trapianto di organo solido e i sopravvissuti all'AIDS. Nei riceventi il trapianto di cellule staminali emopoietiche, ulteriori fattori possono essere rappresentati da uno squilibrio di profilo delle adipochine collegate alla GVHD e a complicanze infettive, che possono interagire con lo stato infiammatorio cronico della sindrome metabolica. L'impatto reale della sindrome metabolica in ematologia attende ancora di essere chiarito da studi prospettici a lungo termine. Inoltre, la maggior parte degli studi disponibili ad ora, oltre ad essere retrospettivi, soffrono di una eterogeneità nei criteri di selezione dei pazienti, non permettendo ai veri casi di sindrome metabolica di essere tenuti separati da altri casi di sindrome metabolica possibilmente transitori e a breve termine. La qual cosa richiede che indagini prospettiche siano affrontate con maggiore precisione.



## **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

Il presente studio si propone di analizzare i seguenti aspetti:

1. Determinare la prevalenza di sindrome metabolica e dei singoli elementi di sindrome metabolica in pazienti adulti che si sottopongono a trapianto autologo o allogenico di cellule staminali emopoietiche, sia all'ingresso sia a vari intervalli di tempo dal trapianto
2. Valutare, in pazienti ricoverati per eseguire trapianto autologo e allogenico di cellule staminali emopoietiche, l'evoluzione nel tempo dei parametri clinici e biochimici e le modificazioni del profilo di adipochine che sottostanno allo sviluppo degli elementi di sindrome metabolica
3. Valutare quali parametri siano predittivi dello sviluppo di sindrome metabolica e dei singoli elementi che la compongono, oltre alla loro correlazione con le diverse componenti/complicazioni del trapianto, quali la terapia di condizionamento, GVHD, infezioni, terapie immunodepressive
4. Determinare quanti e quali dei pazienti che sviluppano segni precoci di sindrome metabolica presenteranno poi il quadro di una sindrome metabolica post-trapianto anche a lungo termine
5. Valutare se è possibile stratificare precocemente i pazienti per rischio di sviluppare la sindrome metabolica.

Il progetto dello studio è stato approvato dal Comitato di Etica riunito presso l'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

## MATERIALI E METODI

Sono stati considerati arruolabili nello studio i pazienti di età pari o superiore a 18 anni, affetti da malattie oncoematologiche o autoimmuni, ricoverati presso il Centro trapiant di Midollo Osseo dell'Ospedale Maggiore Policlinico dal giugno 2011 al giugno 2013, per sottoporsi a trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologo o allogenico. Il periodo di inserimento è stato pertanto di 24 mesi. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti affetti da ipotiroidismo non in terapia sostitutiva e i pazienti non in grado di sottoscrivere un consenso valido. Di ogni paziente sono stati raccolti al momento del ricovero, al giorno+ 30 dal trapianto, al giorno + 100; a + 12 mesi; a + 24 mesi ed infine ogni anno per 5 anni, i seguenti dati:

- 1) Dati anamnestici: data di nascita, sesso, familiarità per diabete mellito, ipertensione o malattia cardiovascolare; abitudini voluttuarie (fumo, consumo di alcolici), attività fisica, diagnosi iniziale, tipo di trapianto, terapia di condizionamento, complicanze post-trapianto, terapia in atto, eventuale comparsa di malattia cardiovascolare o ipertensione arteriosa o diabete mellito; assunzione di terapie ormonali, ricomparsa dei flussi mestruali nelle donne.
- 2) Dati clinici: pressione arteriosa, frequenza cardiaca, circonferenza addominale, obiettività saliente
- 3) Esami di laboratorio di routine, comprendenti glicemia, insulinemia, emoglobina glicata (HbA1c), trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL (calcolato con la formula di Friedewald: colesterolo totale – trigliceridi/5 – colesterolo HDL; tale formula è valida solo se i trigliceridi sono inferiori a 400 mg/dl), uricemia, microalbuminuria, PCR, fibrinogeno,  $\gamma$ -GT, ALT, AST, TSH, FT4, FT4, FSH, LH, testosterone totale,  $17\beta$ -estradiolo. Calcolo indice di resistenza all'insulina (HOMA-IR) come segue:  $HOMA\ IR = (insulinemia\ a\ digiuno\ mcU/ml \times glicemia\ a\ digiuno\ mmol/l) / 22,5$ .
- 4) Indagini specifiche: dosaggio plasmatico di leptina, resistina, TNF- $\alpha$ , adiponectina. Tutti i pazienti arruolati vengono pertanto sottoposti a ciascuna delle scadenze sopra-elencate a prelievo di dieci millilitri di sangue, eseguito dopo 12 ore di digiuno, per la determinazione di leptina, resistina, TNF- $\alpha$  e adiponectina. Il sangue viene immediatamente centrifugato e il siero ottenuto viene conservato a – 20 C° fino alla determinazione di laboratorio. La determinazione di leptina, resistinae di adiponectina è effettuata con metodica radioimmunologica con sensibilità 0,5 ng/ml e 1 ng/ml,

rispettivamente (RIA LincoResearch, St Charles, MO, USA). La determinazione di TNF- $\alpha$  e di viene eseguita con metodica ELISA con sensibilità inferiore a 0,09 pg/ml (ELISA Biosource, Camarillo, CA, USA) per il primo e con sensibilità 0,1 ng/ml (ELISA BioVendorLaboratory Medicine Inc., Brunn, Repubblica Ceca) per la seconda.

Basandosi sui criteri del National CholesterolEducation (NCEP) Adult Treatment Panel III [9], la sindrome metabolica è stata definita dalla simultanea presenza di 3 o più dei seguenti fattori:

- aumento della circonferenza addominale ( $\geq 88$  per le donne e  $\geq 102$  cm per gli uomini),
- pressione arteriosa elevata (sistolica  $\geq 130$  mmHg o diastolica  $\geq 85$  mm Hg o trattamenti per l'ipertensione),
- iperglicemia (glicemia a digiuno  $\geq 100$  mg/dl o trattamento per l'iperglicemia),
- ipertrigliceridemia (trigliceridi sierici  $\geq 150$  mg/dl) o colesterolo HDL sierico ( $<50$  mg/dl per le donne e  $<40$  mg/dl per gli uomini).

Statistica. I dati qualitativi e quantitativi vengono raccolti in un database predisposto per la protezione dei dati sensibili. I risultati dell'analisi descrittiva delle determinazioni biochimiche sono espressi come media, mediana e deviazione standard e range per quanto riguarda le variabili quantitative e in caso variabili qualitative come frequenze assolute e percentuali.

Le variabili considerate potenzialmente in relazione con lo sviluppo di sindrome metabolica sono età, sesso, malattia di base, tipo di trapianto (autologo o allogenico), glicemia, insulinemia, indice di resistenza all'insulina (HOMA IR = (insulinemia a digiuno mcU/ml x glicemia a digiuno mmol/l) / 22,5), emoglobina glicata (HbA1c), trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL (calcolato con la formula di Friedewald: colesterolo totale - trigliceridi/5 - colesterolo HDL; tale formula è valida solo se i trigliceridi sono inferiori a 400 mg/dl), uricemia, microalbuminuria, PCR, fibrinogeno, TSH, FSH, LH, testosterone totale, 17 $\beta$ -estradiolo, livelli sierici di leptina, TNF-a, resistina e adiponectina; ipogonadismo (livelli di testosterone  $<231$  ng/100 ml negli uomini e nelle donne livelli di 17-  $\beta$ -estradiolo  $< 20$  pg/ml), anamnesi familiare per diabete mellito o malattie cardiovascolari aterosclerotiche, GVHD e fumo.

All'analisi univariata sono state valutate, a ciascun intervallo di tempo, sia le correlazioni fra singole variabili e la presenza di sindrome metabolica, sia l'evoluzione nel tempo delle singole variabili, sia le correlazioni fra le diverse variabili e singoli parametri di

sindromemetabolica. Per valutare più specificamente lo sviluppo di sindrome metabolica è stata poi introdotta la variabile sindrome metabolica sì/no, ripartita in tre modalità: sindrome metabolica all'esordio, sindrome metabolica acquisita dopo trapianto e mai sindrome metabolica. Anche in questo caso, a ciascun intervallo di tempo, è stata valutata con modalità univariata la correlazione con le diverse variabili sopra-elencate.

Inoltre è stato eseguito un confronto fra i dati basali dei pazienti inseriti nel presente studio e quelli dei 27 pazienti con sindrome metabolica post-trapianto dello studio retrospettivo[281], oltre che con i 27 controlli sani e i 27 pazienti con sindrome metabolica spontanea del successivo studio comparativo[286].

All'analisi univariata le differenze tra i valori medi sono state valutate con il test t di Student mentre le differenze tra le incidenze sono state misurate con il test del chi-quadrato. Il valore di  $P < 0.05$  è stato considerato come soglia.

All'analisi multivariata, la correlazione fra le diverse variabili e lo sviluppo di sindrome metabolica o dei singoli elementi che la compongono, è stata determinata eseguendo regressioni secondo il modello di Cox. Il livello di significatività è stato fissato a  $p < 0,05$ .

## RISULTATI

### ANALISI DESCRITTIVA

Nel corso dei due anni sono stati arruolati 99 pazienti (M/F, 58/41, allogenici 47, autologhi 52) candidati a trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE), per i quali è disponibile un follow-up completo di almeno 1 anno dal trapianto. L'età media dei pazienti al trapianto è pari a 49 anni (range 20-69). Dei 52 pazienti candidati a trapianto autologo (47,5%), 22 erano affetti da mieloma multiplo (42%), 13 da linfoma non Hodgkin (25%), 6 da sclerosi sistemica (11%), 5 da leucemia mieloide acuta (10%), 3 da linfoma di Hodgkin (6%) e 3 da morbo di Crohn (6%). Dei 47 pazienti candidati a trapianto allogenico (51,5%), 17 erano affetti da leucemia mieloide acuta (36%), 9 da leucemia linfoblastica acuta (19%), 8 da micosi fungoide (17%), 4 da mielodisplasia (9%), 3 da sindrome di Sezary (7%), 2 da leucemia linfatica cronica (4%), 1 da mielofibrosi (2%), 1 da leucemia mieloide cronica (2%), e 1 da linfoma di Hodgkin (2%) 1 da linfoma non Hodgkin (2%).

Fra i pazienti sottoposti a trapianto allogenico, 31 hanno ricevuto un condizionamento non mieloablato. La profilassi della GVHD nel trapianto allogenico è stata eseguita con ciclosporina, associata a methotrexate a dosi standard nei trapianti mieloablato, a micofenolato o methotrexate a dosi ridotte nei trapianti ad intensità ridotta. Di ciascun paziente sono stati valutati ad intervalli predefiniti secondo il protocollo (all'arruolamento, a +1 mese, a +100 giorni, a +1 anno, a +18 mesi, a +2 anni ed infine ogni anno), la storia clinica, i valori pressori e di circonferenza addominale, gli esami di laboratorio (glicemia, insulinemia, emoglobina glicata, trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, uricemia, microalbuminuria, PCR, fibrinogeno, gamma-GT, ALT, AST, TSH, FSH, LH, testosterone totale, 17beta-estradiolo, HOMA IR), il profilo adipochinico (leptina, resistina e adiponectina), e TNF alfa.

Le caratteristiche cliniche e il tipo di condizionamento cui sono stati sottoposti i pazienti candidati a trapianto di cellule staminali emopoietiche e arruolati nello studio prospettico della sindrome metabolica, sono riassunte nella Tabella 1.

Dall'esame dei dati **basali** dei pazienti inseriti nello studio è stato possibile stabilire una diagnosi di sindrome metabolica (SM) pre-trapianto in 24 pazienti, 15 maschi e 9 femmine (24,4%), 11 candidati al trapianto autologo (21,1%) e 13 a trapianto allogenico (27,6%). In 15 di questi pazienti sono presenti tre caratteri diagnostici per sindrome metabolica, in 9 di essi quattro o più caratteri di SM. Per quanto riguarda i singoli caratteri di sindrome metabolica, il fattore diagnostico più comune è l'obesità addominale (n=21,

87,5 %), seguita da ipertensione arteriosa (n=19, 79,16%) e ipertrigliceridemia (n=19, 79,16%) e bassi valori di HDL (n=19, 79,16%) ed infine da iperglicemia (n=13, 54,1%). Inoltre 11 pazienti (11,1%) presentavano una doppia dislipidemia (DD), 6 candidati a trapianto autologo (11,5%) e 5 a trapianto allogenico (10,6%).

Per quanto riguarda i parametri connessi con lo sviluppo di sindrome metabolica, invece, 34/99 (34,4%) pazienti presentavano valori di HOMA superiori a 5 e quindi indicativi di resistenza insulinica. L'emoglobina glicata risultava elevata in 15/99 pazienti (15,1%); l'ipogonadismo era presente in 5/58 (0,9%) fra i pazienti di sesso maschile e in 34/41 (83%) dei pazienti di sesso femminile. Non si osservano alterazioni salienti a carico di uricemia, funzionalità tiroidea e TNF alpha.

Analizzando il profilo adipochinico, i candidati a trapianto avevano valori mediани di leptina aumentati (11,3 vs 7 ng/ml,  $p < 0,01$ ) e di adiponectina ridotti (12,3 vs 18 ng/ml,  $p < 0,05$ ), rispetto a una popolazione locale di riferimento. I valori di leptina erano invece sovrapponibili a quelli dei pazienti con sindrome metabolica spontanea (11,3 vs 15,3 ng/ml,  $p = ns$ ) e significativamente inferiori a quelli dei pazienti con sindrome metabolica post-trapianto dello studio retrospettivo (11,3 vs 22 ng/ml,  $p < 0,01$ ). I valori di adiponectina sovrapponibili a quelli dei pazienti con sindrome metabolica post-trapianto dello studio retrospettivo (12,3 vs 16 ng/ml,  $p = ns$ ) e significativamente più elevati di quelli dei pazienti con sindrome metabolica spontanea (12,3 vs 9,4 ng/ml,  $p < 0,05$ ).

I pazienti con SM differivano significativamente da quelli senza SM, in quanto presentavano livelli mediани di leptina più elevati (mediana 29,4 vs 9,4,  $p < 0,01$ ) e di adiponectina ridotti (mediana 8,1 vs 14,4,  $p < 0,01$ ). Anche i pazienti con DD erano significativamente differenti da quelli senza, per quanto riguarda sia i livelli di leptina (mediana 24,2 vs 11,3,  $p < 0,01$ ) sia di adiponectina (mediana 7,8 vs 12,6,  $p < 0,01$ ). I livelli di fibrinogeno erano statisticamente più elevati in pazienti con SM rispetto a quelli senza (mediana 354 vs 292,  $p < 0,01$ ) e in pazienti con DD rispetto a quelli senza (mediana 328 vs 300,  $p < 0,05$ ). Non vi sono differenze statisticamente significative per quanto riguarda i valori basali di insulina, HOMA ed Hbglicata. I dati qui riportati sono riassunti nella Tabella 2.

Alla valutazione eseguita **a un mese** dal trapianto, il numero di pazienti è rimasto invariato mentre la prevalenza di SM e di DD era incrementata. La diagnosi di SM è stata posta in 43 pazienti (43,3%), 13 sottoposti a trapianto autologo (25%) e 30 sottoposti a trapianto allogenico (63,8%). In totale 20 pazienti avevano sviluppato un quadro di SM (20,2%), di cui 4 sottoposti a trapianto autologo (4%) e 16 sottoposti a trapianto allogenico (16,1%);

un paziente sottoposto a trapianto autologo e con diagnosi di SM alla valutazione basale (1%), alla valutazione a un mese, non la presentava più.

La DD è stata osservata in 34 pazienti (34,3%), 10 sottoposti a trapianto autologo (19,2%) e 24 a trapianto allogenico (51,1%); la DD era isolata, in assenza di SM, in 5 casi di trapianto autologo (9,8%) e in 3 casi di trapianto allogenico.

Una doppia dislipidemia de novo è stata riscontrata in 20 pazienti (20,2%), nello specifico 3 pazienti sottoposti a trapianto autologo (3%) e 17 pazienti sottoposti a trapianto allogenico (17,1%); 3 pazienti sottoposti a trapianto autologo (3%) e 3 pazienti sottoposti a trapianto allogenico con DD alla valutazione basale (3%), alla valutazione a 1 mese, non la presentavano più.

A un mese dal trapianto dei 20 pazienti con nuova diagnosi di SM (20,2%), 11 pazienti, avevano acquisito anche una DD (11,1%), tutti sottoposti a trapianto allogenico. Inoltre 2 pazienti su 5 con doppia dislipidemia al basale ma senza SM, entrambi sottoposti a trapianto autologo, a un mese dal trapianto sviluppano la SM (40%).

Analizzando il profilo adipochinico a 1 mese dal trapianto rispetto alla valutazione basale, il valore mediano di leptina era diminuito (9,8 vs 11,3,  $p < 0,05$ ) e il valore mediano di adiponectina aumentato (15,3 vs 12,3,  $p < 0,05$ ), tuttavia i pazienti con SM a 1 mese dal trapianto continuavano a presentare livelli mediani più elevati di leptina (mediana 11,3 vs 8,2  $p < 0,01$ ) e più bassi di adiponectina (mediana 12,7 vs 16,9,  $p < 0,01$ ) rispetto a quelli senza SM, mentre non vi era differenza di profilo adipochinico tra i pazienti con e senza DD. Non vi sono differenze statisticamente significative per quanto riguarda i valori basali di insulina, HOMA ed HbA<sub>1c</sub>. I dati qui riportati sono riassunti nella Tabella 3.

Alla valutazione eseguita **a 100 giorni** dal trapianto, 7 pazienti sottoposti a trapianto allogenico e 2 sottoposti a trapianto autologo erano morti per recidiva di malattia o complicanze legate al trapianto e 4 pazienti, di cui 3 sottoposti a trapianto autologo, avevano ritirato il consenso o erano stati presi in carico in altre sedi, essendo affetti da malattia autoimmune. Dei 9 pazienti deceduti dopo il trapianto, 6 pazienti (66%) avevano una diagnosi di SM (3 dalla valutazione basale; 3 acquisita) e 3 pazienti (30%) presentavano una DD isolata (1 dalla valutazione basale; 2 acquisita).

A 100 giorni dal trapianto la diagnosi di SM è stata posta in 34 pazienti (39,5%), 13 sottoposti a trapianto autologo (27,7%) e 21 a trapianto allogenico (53,8%). Nello specifico 3 pazienti sottoposti a trapianto autologo (3%) e 10 pazienti sottoposti a trapianto allogenico (10,1%), avevano sviluppato una SM (15,1%).

Una DD è stata osservata in 31 pazienti (36%), 11 sottoposti a trapianto autologo (23,4%) e 20 a trapianto allogenico (51,3%). La DD era isolata, in assenza di SM, in un paziente (2,1%) sottoposto a trapianto autologo e in 8 pazienti sottoposti a trapianto allogenico (20,5%). Una doppia dislipidemia de novo è stata riscontrata in 17 pazienti (19,7%), 4 pazienti sottoposti a trapianto autologo (4%) e 13 pazienti sottoposti a trapianto allogenico (13,1%); 3 pazienti sottoposti a trapianto autologo (3%) e 1 paziente sottoposto a trapianto allogenico con DD alla valutazione basale (1%), alla valutazione a 100 giorni, non la presentavano più.

A 100 giorni dal trapianto dei 13 pazienti con nuova diagnosi di SM (15,1%), 9 avevano acquisito anche una DD (10,4%), 7 sottoposti a trapianto allogenico (17,9%) e 2 a trapianto autologo (4,2%). Il 69,2% dei pazienti che avevano acquisito una doppia dislipidemia a 100 giorni dal trapianto aveva sviluppato una sindrome metabolica, la maggior parte dei quali sottoposti a trapianto allogenico (53,8%).

Analizzando il profilo adipochinico a 100 giorni dal trapianto rispetto alla valutazione basale, il valore mediano di leptina era diminuito (8,9 vs 11,3,  $p < 0,05$ ) e anche il valore mediano di adiponectina era diminuito, sebbene in maniera non significativa (11,2 vs 12,3,  $p = ns$ ). I pazienti con SM al giorno +100 dal trapianto continuavano a presentare livelli mediani più elevati di leptina (mediana 12,2 vs 6,4  $p < 0,01$ ) e più bassi di adiponectina (mediana 9,2 vs 14,  $p < 0,01$ ) rispetto a quelli senza. Anche i pazienti con DD differivano da quelli senza, sia per quanto riguarda i livelli di leptina (11,5 vs 8,2,  $p < 0,01$ ) che di adiponectina (9 vs 14,  $p < 0,05$ ). Tuttavia nei pazienti con SM al giorno +100 rispetto ai pazienti con SM alla valutazione basale, i livelli mediani di leptina erano più bassi (mediana 12,2 vs 29,4,  $p < 0,05$ ) e di adiponectina più elevati (mediana 9,2 vs 8,1,  $p = ns$ ). Per quanto riguarda i valori mediani di fibrinogeno dalla valutazione basale, al giorno del trapianto e infine a 100 giorni dal trapianto, presentavano un incremento significativo (304 vs 320 vs 345,  $p < 0,05$ ). I dati qui riportati sono riassunti nella Tabella 4.

Alla valutazione eseguita **a un anno** dal trapianto la popolazione in studio si è ulteriormente ridotta a 77 pazienti totali; 13 pazienti sottoposti a trapianto allogenico e 3 sottoposti a trapianto autologo erano morti per recidiva di malattia o complicanze legate al trapianto e 6 pazienti, di cui 4 sottoposti a trapianto autologo, avevano ritirato il consenso o erano seguiti in altra sede essendo affetti da malattia autoimmune.

Dei 16 pazienti deceduti dopo il trapianto (16,1%), 12 pazienti (75%) avevano una diagnosi di SM; di questi 5 pazienti presentavano una diagnosi di SM dalla valutazione basale (31,2%) mentre 7 pazienti avevano acquisito una SM (43,7%).



Dei 16 pazienti deceduti dopo il trapianto 9 pazienti (56,2%) presentavano una DD; di questi 4 pazienti presentavano una DD dalla valutazione basale (44,4%) mentre 5 pazienti avevano acquisito una DD (55,5%). I pazienti che sviluppano una doppia dislipidemia o una sindrome metabolica o sono quindi gravati da una più alta mortalità.

A 1 anno dal trapianto la prevalenza di SM e di DD apparentemente si riduce; tuttavia 5 pazienti con diagnosi di SM alla valutazione basale (4 candidati a trapianto allogenico e 1 a trapianto autologo), il 5% della popolazione in studio, è deceduta entro il primo anno dal trapianto, 4 dei quali presentavano anche una DD.

La diagnosi di SM è stata posta in 21 pazienti (27,3%), 9 sottoposti a trapianto autologo (20%) e 12 a trapianto allogenico (37,5%). Nello specifico, 2 pazienti sottoposti a trapianto autologo e 5 pazienti sottoposti a trapianto allogenico avevano sviluppato un quadro di SM, mentre 3 con diagnosi di SM alla valutazione basale, alla valutazione a 1 anno non la presentavano più.

Una DD è stata osservata in 14 pazienti (18,2%), 8 sottoposti a trapianto autologo (17,8%) e 6 a trapianto allogenico (18,8%); la DD era isolata, in assenza di SM, in un trapianto autologo (2,2%) e in 7 sette trapianti allogenici (21,9%).

Nello specifico, 3 pazienti sottoposti a trapianto autologo (3%) e 2 pazienti sottoposti a trapianto allogenico (2%), avevano sviluppato una DD (6,4%); mentre 4 pazienti sottoposti a trapianto autologo (4%) e 3 paziente sottoposto a trapianto allogenico con DD alla valutazione basale (3%), alla valutazione a 1 anno, non la presentavano più.

A 1 anno dal trapianto dei 7 pazienti con nuova diagnosi di SM (7%), 1 paziente sottoposto a trapianto allogenico aveva acquisito anche una DD (1%); ovvero il 14,3% di coloro che avevano acquisito una doppia dislipidemia, aveva acquisito anche una SM.

Analizzando il profilo adipochinico a 1 anno dal trapianto rispetto alla valutazione basale, il valore mediano di leptina era diminuito (9,4 vs 11,3,  $p < 0,05$ ) e il valore mediano di adiponectina aumentato (12,7 vs 12,3,  $p < 0,05$ ). Tuttavia i pazienti con SM a 1 anno dal trapianto continuavano a presentare livelli mediani più elevati di leptina (mediana 13,5 vs 9,3  $p < 0,01$ ) e più bassi di adiponectina (mediana 8,9 vs 13,  $p < 0,01$ ) rispetto a quelli senza SM. I pazienti con DD non differivano da quelli senza, per quanto riguarda i livelli di leptina (9,2 vs 9,4,  $p = ns$ ) ma presentavano valori mediani di adiponectina più elevati (8,9 vs 13,  $p < 0,05$ ). I dati qui riportati sono riassunti nella Tabella 5 e 6.

## CORRELAZIONI CON LO SVILUPPO DI SM

Allo scopo di valutare la relazione fra l'insorgenza di SM e le diverse variabili potenzialmente coinvolte con il suo sviluppo, come specificato nella sezione MM, la casistica è stata suddivisa in tre gruppi: pazienti con SM all'esordio (sm), pazienti che hanno sviluppato SM (nuove\_sm) e pazienti che non hanno mai sviluppato SM (no\_sm).

Considerando i parametri **basali** e l'intera casistica; la comparsa di SM è risultata in relazione statisticamente significativa con microalbuminuria ( $p < 0,017$ ), transaminasi ( $p < 0,02$ ) fibrinogeno ( $p < 0,03$ ), adiponectina ( $p < 0,02$ ), resistina ( $p < 0,028$ ) leptina ( $p < 0,002$ ) e TNF-alpha ( $p < 0,033$ ).

Considerando i parametri basali e i trapianti allogenici; la comparsa di SM è risultata in relazione statisticamente significativa con microalbuminuria ( $p < 0,008$ ), adiponectina ( $p < 0,03$ ), resistina ( $p < 0,003$ ) e leptina ( $p < 0,05$ ).

Considerando i parametri basali e i trapianti autologhi; la comparsa di SM è risultata in relazione statisticamente significativa con microalbuminuria ( $p < 0,008$ ), adiponectina ( $p < 0,05$ ) e leptina ( $p < 0,035$ ).

Considerando i parametri a **un mese** e l'intera casistica; la comparsa di SM è risultata in relazione statisticamente significativa con insulinemia ( $p < 0,03$ ), HOMA ( $p < 0,03$ ) emoglobina glicata ( $p < 0,0001$ ), uricemia ( $p < 0,008$ ) e leptina ( $p < 0,03$ ).

Considerando i parametri a un mese e i trapianti allogenici; la comparsa di SM è risultata in relazione statisticamente significativa con uricemia ( $p < 0,005$ ) ed emoglobina glicata ( $p < 0,002$ ).

Considerando i parametri a un mese e i trapianti autologhi; la comparsa di SM è risultata in relazione statisticamente significativa con insulina ( $p < 0,01$ ), emoglobina glicata ( $p < 0,04$ ) adiponectina ( $p < 0,01$ ) e leptina ( $p < 0,006$ ).

Considerando i parametri a **cento giorni** e l'intera casistica; la comparsa di SM è risultata in relazione statisticamente significativa con insulinemia ( $p < 0,0001$ ), HOMA ( $p < 0,0001$ ), gonadotropine ( $p < 0,03$ ) e leptina ( $p < 0,002$ ).

Considerando i parametri a cento giorni e i trapianti allogenici; la comparsa di SM è risultata in relazione statisticamente significativa con HOMA ( $p < 0,04$ ).

Considerando i parametri a cento giorni e i trapianti autologhi; la comparsa di SM è risultata in relazione statisticamente significativa con insulinemia ( $p < 0,001$ ), HOMA ( $p < 0,001$ ) e leptina ( $p < 0,006$ ).

Considerando i parametri a **un anno** e l'intera casistica; la comparsa di SM è risultata in relazione statisticamente significativa con microalbuminuria ( $p < 0,002$ ), insulinemia

( $p < 0,006$ ), HOMA ( $p < 0,004$ ), gonadotropine ( $p < 0,05$ ), resistina ( $p < 0,03$ ) e leptina ( $p < 0,05$ ).

Considerando i parametri a un anno e i trapianti allogenici; la comparsa di SM è risultata in relazione statisticamente significativa con microalbuminuria ( $p < 0,02$ ) e resistina ( $p < 0,03$ ).

Considerando i parametri a un anno e i trapianti autologhi; la comparsa di SM è risultata in relazione statisticamente significativa con insulinemia ( $p < 0,009$ ), HOMA ( $p < 0,009$ ) e leptina ( $p < 0,001$ ).

In tutti i punti esaminati inoltre il rischio di SM era più elevato nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico rispetto a quelli sottoposti a trapianto autologo ( $p < 0,0001$ ). Infine la mortalità fra i pazienti con SM è risultata più elevata rispetto a quelli che non hanno mai presentato SM ( $p < 0,04$ ), indipendentemente dal tipo di trapianto. La Tabella 11 riassume le correlazioni fra le diverse variabili e la presenza di SM.

Sono stati infine confrontati i 34 pazienti con presumibile scarsa esposizione a chemioterapia (malattie autoimmuni e mieloma multiplo, 31 sottoposti a trapianto autologo) con i 65 pazienti affetti dalle restanti patologie. Nel primo gruppo il rischio di sindrome metabolica era significativamente inferiore rispetto al secondo ( $p < 0,02$ ).

#### CORRELAZIONI CON I SINGOLI ELEMENTI DELLA SM

La prevalenza dei singoli elementi della SM ai diversi intervalli di tempo suddivisi per il tipo di trapianto cui sono stati sottoposti i pazienti è indicata in Tabella 12.

Sono poi state determinate le correlazioni ai diversi intervalli di tempo, fra la presenza di ciascun singolo elemento di SM e le diverse variabili potenzialmente coinvolte dal punto di vista patogenetico.

Alla valutazione **basale** l'incremento della circonferenza addominale era in relazione statisticamente significativa con adiponectina ( $p < 0,001$ ), leptina ( $p < 0,009$ ) e fibrinogeno ( $p < 0,05$ ). La presenza di ipertensione era in relazione statisticamente significativa con leptina ( $p < 0,03$ ) e HOMA ( $p < 0,03$ ). La presenza di valori di glicemia  $> 100$  mg/dl era in relazione statisticamente significativa con HOMA ( $p < 0,001$ ). La presenza di valori di trigliceridemia  $> 150$  mg/dl era in relazione statisticamente significativa con adiponectina ( $p < 0,03$ ). La presenza di bassi valori di colesterolo HDL era in relazione statisticamente significativa con adiponectina ( $p < 0,04$ ), resistina ( $p < 0,008$ ), TNF ( $p < 0,02$ ) e fibrinogeno ( $p < 0,004$ ).

Alla valutazione a **un mese** l'incremento della circonferenza addominale era in relazione statisticamente significativa con adiponectina ( $p < 0,01$ ), HOMA ( $p < 0,03$ ) e uricemia

( $p < 0,05$ ). La presenza di ipertensione era in relazione statisticamente significativa con con uricemia ( $p < 0,002$ ). La presenza di valori di glicemia  $> 100$  mg/dl era in relazione statisticamente significativa con leptina ( $p < 0,05$ ) e HOMA ( $p < 0,0001$ ). La presenza di valori di trigliceridemia  $> 150$  mg/dl non era in relazione statisticamente significativa con alcuna delle variabili considerate. La presenza di valori di bassi valori di colesterolo HDL era in relazione statisticamente significativa con leptina ( $p < 0,007$ ) e TNF ( $p < 0,02$ ).

Alla valutazione dopo **100 giorni** l'incremento della circonferenza addominale era in relazione statisticamente significativa con leptina ( $p < 0,005$ ) e HOMA ( $p < 0,003$ ). La presenza di ipertensione era in relazione statisticamente significativa con leptina ( $p < 0,008$ ) e HOMA ( $p < 0,03$ ). La presenza di valori di glicemia  $> 100$  mg/dl era in relazione statisticamente significativa con HOMA ( $p < 0,0001$ ). La presenza di valori di trigliceridemia  $> 150$  mg/dl era in relazione statisticamente significativa con HOMA ( $p < 0,03$ ) e fibrinogeno ( $p < 0,05$ ). La presenza di valori di bassi valori di colesterolo HDL era in relazione statisticamente significativa con resistina ( $p < 0,003$ ) e fibrinogeno ( $p < 0,03$ ).

Alla valutazione dopo **un anno** l'incremento della circonferenza addominale era in relazione statisticamente significativa con leptina ( $p < 0,01$ ) e HOMA ( $p < 0,002$ ). La presenza di ipertensione era in relazione statisticamente significativa con resistina ( $p < 0,01$ ), leptina ( $p < 0,02$ ) e fibrinogeno ( $p < 0,01$ ). La presenza di valori di glicemia  $> 100$  mg/dl era in relazione statisticamente significativa con HOMA ( $p < 0,03$ ). La presenza di valori di trigliceridemia  $> 150$  mg/dl non era in relazione statisticamente significativa con alcuna delle variabili considerate. La presenza di valori di bassi valori di colesterolo HDL era in relazione statisticamente significativa con HOMA ( $p < 0,05$ ). Le significatività osservate sono state raccolte nella Tabella 13.

#### ANALISI MULTIVARIATA

Fra i parametri basali sono risultati in relazione statisticamente significativa con la presenza di sindrome metabolica HOMA ( $p < 0,002$ ), microalbuminuria ( $p < 0,04$ ), leptina ( $p < 0,01$ ) e tipo di trapianto ( $p < 0,002$ ). Le significatività osservate sono state raccolte nella Tabella 14.

Fra i parametri basali sono risultati in relazione statisticamente significativa con il successivo sviluppo di sindrome metabolica la circonferenza addominale ( $p < 0,0001$ ) la pressione arteriosa ( $p < 0,01$ ), la glicemia ( $p < 0,03$ ) e i trigliceridi ( $p < 0,001$ ). Le significatività osservate sono state raccolte nella Tabella 15.

Fra i parametri a 30 giorni dal trapianto sono risultati in relazione statisticamente significativa con lo sviluppo di sindrome metabolica HOMA ( $p < 0,005$ ), HbA1c ( $p < 0,003$ ) e tipo di trapianto ( $p < 0,03$ ). Le significatività osservate sono state raccolte nella Tabella 16.

## **DISCUSSIONE**

I pazienti sottoposti sia a trapianto autologo sia allogenico, hanno un rischio di morte precoce per eventi cardiovascolari prematuri di 2.3 volte superiore rispetto alla popolazione generale [290]. Evidenze crescenti dimostrano che i sopravvissuti al trapianto hanno un rischio aumentato di sviluppo di fattori di rischio cardiovascolare che portano allo sviluppo di sindrome metabolica, che li predispone alla morte cardiovascolare precoce [290]. La relazione tra i fattori legati al trapianto (terapia pre e post trapianto, complicanze del trapianto e la malattia di base) e lo sviluppo di fattori di rischio cardiovascolare non sono del tutto noti. L'interesse crescente in questo campo è documentato dal numero e dalla qualità degli studi pubblicati negli ultimi anni [282, 283, 287-289, 291], oltre al fatto che la SM è stata inserita come entità isolata tra le complicanze tardive del trapianto che necessitano monitoraggio ai fini della prevenzione [293].

Il nostro studio prende spunto dall'articolo pubblicato dal nostro gruppo [281] che ha mostrato un'elevata prevalenza di sindrome metabolica in pazienti lungo-sopravvissuti dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche, sia autologo sia allogenico. Il nostro studio presenta dei punti di forza ma anche dei punti di debolezza. Tra questi ultimi ricordiamo che si tratta di uno studio monocentrico, raccoglie quindi la casistica di un solo centro trapianti, per cui il numero di pazienti che partecipano allo studio è limitato. Tra i punti di forza invece si ricorda innanzitutto che si tratta di uno studio prospettico e non retrospettivo, che ha permesso l'arruolamento non solo di pazienti candidati a trapianto allogenico ma anche a trapianto autologo. Inoltre sono stati raccolti dati anamnestici, clinici, biochimici e biologici ad intervalli regolari e frequenti per valutare i parametri potenzialmente connessi con la SM, in particolare la resistenza insulinica e l'alterazione del profilo adipochinico, la tempistica e la modalità della sua insorgenza. Infatti gli studi di letteratura, pur presentando in alcuni casi una elevata numerosità del campione oggetto di studio, spesso non considerano i fattori patogenetici più comunemente indicati con la resistenza insulina e l'alterazione del profilo adipochinico, o comunque non li considerano simultaneamente ed esaustivamente [278, 279, 291].

Dai dati da noi raccolti emerge che i pazienti candidati a trapianto di cellule staminali emopoietiche sono una popolazione caratterizzata già da un'elevata prevalenza di SM (24,4%), doppia dislipidemia (11,1%) e alterazione del profilo adipochinico. Inoltre i

pazienti con SM avevano, fin dalla valutazione basale, valori significativamente più elevati di leptina e significativamente più ridotti di adiponectina rispetto ai pazienti senza SM.

La presenza di queste alterazioni è verosimilmente causata dai precedenti trattamenti chemioterapici [209]. L'ipotesi che questi reperti siano riferibili alla chemioterapia è suffragata dal confronto tra il rischio di SM nei pazienti con limitata precedente esposizione a chemioterapia, come quelli con malattie autoimmuni e mieloma, rispetto agli altri pazienti. Questo reperto giustifica il dato della analisi multivariata che mette in relazione il rischio di SM con il tipo di trapianto, prima ancora che esso venga eseguito.

La chemioterapia è nota essere fattore favorente lo sviluppo di SM; infatti una elevata incidenza di SM è stata riscontrata in soggetti sottoposti a terapia per il cancro del testicolo, ovaio, seno, malattie cerebrali, prostata e tumori ematologici [129-132, 142, 144]. I meccanismi patogenetici alla base di questa correlazione non sono del tutto noti [284]. Tra questi è stata identificata una sicura correlazione tra l'ipogonadismo o l'ipotiroidismo indotto dalla chemioterapia e il successivo sviluppo di SM [135, 267]. Dosi crescenti di chemioterapico o l'associazione di radioterapia, aumentano ulteriormente il rischio di sviluppo di SM [142, 211]. Infine anche il rilascio di citochine infiammatorie, come conseguenza del danno diretto da chemioterapia, è stato proposto come fattore in grado di favorire lo sviluppo di SM [294].

Non essendo disponibili altri studi che mettano in relazione il profilo adipochinico completo con la comparsa di SM [266], il confronto fra il profilo adipochinico basale dei pazienti arruolati in questo studio può essere eseguito solo con i nostri dati retrospettivi, rispetto ai quali sembra emergere un sostanziale accordo [281, 286]. In particolare i pazienti candidati a trapianto differiscono in maniera significativa dalla popolazione locale di riferimento per quanto riguarda il profilo adipochinico, avendo valori di leptina significativamente più elevati e livelli di adiponectina significativamente più bassi. Il profilo adipochinico risulta alterato in maniera sovrapponibile a quello di pazienti con SM spontanea e meno alterato rispetto a quelli con SM post trapianto tardiva. Questi dati sembrano favorire l'ipotesi che l'alterazione adipochinica svolga un ruolo patogenetico fondamentale nella SM post trapianto rispetto alla SM spontanea.

La leptina è un ormone secreto dall'adipocita e agisce come regolatore principale dell'assunzione di cibo e dell'omeostasi energetica; le concentrazioni sieriche di leptina sono strettamente correlate con il contenuto di grasso corporeo e dà il segnale al sistema nervoso centrale circa la quantità di grasso accumulato [295]. L'assunzione di cibo è ridotta come conseguenza della somministrazione sistemica di leptina in animali da esperimento

normopeso, ma la risposta diminuisce man mano che gli animali diventano obesi [296]. Tuttavia, quando la leptina viene iniettata nel sistema ventricolare del cervello di animali obesi, questi rimangono responsivi allo stimolo. Da queste osservazioni ha origine l'ipotesi della resistenza alla leptina, in analogia con il concetto di resistenza insulinica [297].

L'evoluzione dell'incidenza di sindrome metabolica, dei suoi singoli parametri e dei fattori potenzialmente connessi negli intervalli di tempo successivi non trovano confronto in indagini sovrapponibili. Il calo dei valori assoluti di adipochine è in accordo con i dati pubblicati da DiCarlo, in cui viene riportato un calo di leptina a 100 giorni dal trapianto nell'ambito di una generale depressione dei valori delle citochine post trapianto, che gli autori imputano alla leucopenia e alla riduzione della sintesi connessa con la terapia di condizionamento [298]. Merita di essere sottolineato il fatto che nonostante il calogeneralizzato dei valori di leptina, i pazienti con SM a diversi intervalli di tempo continuano a mantenere livelli significativamente più elevati rispetto a quelli senza SM.

Per quanto riguarda invece i dati clinici, il riferimento è rappresentato pressochè unicamente dall'articolo di Mc Millen, che raccoglie retrospettivamente un gran numero di pazienti sottoposti a trapianto allogenico analizzati a 80 giorni e un anno dal trapianto ma dal punto di vista esclusivamente clinico [291]. Per quanto vi sia di sovrapponibile e tenendo conto delle differenze fra le due casistiche, si rilevano notevoli analogie. Le principali sono rappresentate da una elevata prevalenza di SM già alla valutazione basale, da un incremento delle diagnosi a breve distanza di tempo e da un calo a circa un anno dal trapianto. L'incremento descritto a 80 giorni si colloca a metà strada tra il picco di SM registrato a 30 giorni nella nostra casistica e l'iniziale calo a 100 giorni. Nello studio di Mc Millen l'incremento appare principalmente legato all'incremento dei pazienti con iperglicemia, che non sembra differire dai nostri dati dove la fase post trapianto si caratterizza per significativo incremento di insulinemia e HOMA. Questa osservazione trova conferma nell'analisi multivariata che individua come principali fattori legati allo sviluppo di SM precoce l'alterazione dei parametri di resistenza all'insulina e in particolare di HOMA. La stessa analisi multivariata identifica un ulteriore fattore di rischio per SM precoce nel tipo di trapianto autologo o allogenico e rimanda quindi al ruolo delle alterazioni metaboliche indotte alla terapia immunosoppressiva [221, 281]. Questo ultimo aspetto non può essere confrontato con lo studio di Mc Millen che raccoglie solo dati di trapianti allogenici.

Gli autori ipotizzano che il calo di SM osservato a 1 anno sia invece riferibile a una maggiore mortalità tra i pazienti che sviluppano la sindrome metabolica, oppure alla



sospensione dell'immunosoppressione. A completamento di questi dati la nostra casistica dimostra che pazienti con doppia dislipidemia a ciascun intervallo di tempo sviluppano con elevata frequenza una SM all'intervallo successivo soprattutto per quanto riguarda il trapianto allogenico e il passaggio tra il controllo basale e +30 giorni. Infatti il numero di doppie dislipidemie isolate in pazienti sottoposti a trapianto allogenico si riduce drasticamente a + 30 e a +100 giorni in quanto la gran parte di esse ha sviluppato una SM completa, e lo sviluppo di sindrome metabolica a questi intervalli è risultato all'analisi multivariata significativamente legato al tipo di trapianto. Questo dato è in sostanziale accordo con i dati derivati dagli studi retrospettivi pediatrici che pur non potendo rilevare una elevata prevalenza di SM rilevano una elevata prevalenza di doppia dislipidemia e ipotizzano che col sommarsi di altri fattori questa possa condurre allo sviluppo di SM conclamata [211]. Più in generale i dati di una delle indagini multivariate dimostrano che la presenza di un sintomo di SM sia un fattore di rischio statisticamente significativo per lo sviluppo successivo di SM conclamata. L'analisi mette in evidenza anche la non casualità del riscontro di doppia dislipidemia, in quanto il colesterolo HDL, significativo all'analisi univariata, perde di significato all'analisi multivariata e rimanda a un meccanismo comune con l'ipetrigliceridemia.

Si documenta inoltre che i pazienti con SM hanno una mortalità significativamente maggiore rispetto a quelli che non sviluppano SM. Appare di particolare rilievo il fatto che la mortalità si registri in una casistica che comprende trapianti autologhi e allogenici e quindi esclude elementi specifici legati al solo trapianto allogenico. Per cercare di identificare una spiegazione a questo fenomeno ci si richiama a fattori patogenetici fin qui discussi della SM: resistenza a insulina e alterazione delle adipochine. Queste alterazioni potrebbero condurre a un incremento di mortalità favorendo lo sviluppo di complicazioni del trapianto quali infezioni o recidiva di malattia riferibili ad ampio spettro di effetti biologici. Studi condotti su uomini e modelli animali obesi hanno mostrato che l'obesità si correla con un alterato numero di linfociti, una risposta linfocitaria ridotta allo stimolo mitogenico, alterazione dell'espressione di citochine, decremento delle funzioni delle cellule NK, macrofagi e cellule dendritiche, con conseguente ridotta resistenza alle infezioni a diversi organismi (es. Mycobacterium tuberculosis, Coxackie virus, Helicobacter pylori e influenza). Diversi cambiamenti ormonali associati all'obesità quali la resistenza alla leptina e l'iperinsulinemia, e cambiamenti metabolici quali l'eccesso di infiammazione, l'iperglicemia, il metabolismo degli acidi grassi che sono necessari per la funzionalità delle cellule T, potrebbero quindi influenzare la risposta immunitaria [299].

Esaminando i caratteri clinici della SM osservati sia alla valutazione basale sia post trapianto si rileva l'elevata frequenza di ipertrigliceridemia come fattore diagnostico che risulta analoga all'obesità e superiore all'ipertensione. Questi dati sono in accordo con tutte le casistiche che riportano la SM post trapianto in cui mostrano una distribuzione dei vari elementi diagnostici sovrapponibili a quella e diversi dalla SM spontanea, dove oltre all'obesità predomina l'ipertensione mentre l'ipertrigliceridemia è molto meno frequente [286]. Nella SM post trapianto invece l'ipertrigliceridemia e l'obesità hanno una prevalenza pressochè simile e l'ipertensione è meno rappresentata. Trova conferma ancora una volta l'ipotesi che la SM post trapianto si differenzi clinicamente dalla forma spontanea e che di conseguenza differisca anche dal punto di vista patogenetico. In effetti l'esame dei fattori connessi con la presenza dello sviluppo dei singoli elementi di SM mostra relazione sia con i fattori di resistenzainsulinica sia con l'alterazione delle adipochine. L'alterazione delle adipochine è di particolar rilievo nel determinare l'abbassamento dei valori di HDL. Fra queste risulta più frequentemente in causa la resistina ma si accompagna a una analoga alterazione del TNF alfa, fattore ad essa intrinsecamente collegato. L'abbassamento di HDL potrebbe pertanto esser e imputabile al protrarsi di alterazioni infiammatorie [300]. I bassi valori di HDL sono il più raro tra i criteri diagnostici per SM nella forma spontanea, mentre sono sensibilmente più frequenti nella SM post trapianto e tendono ad accentuarsi nel corso del periodo di osservazione sia nella nostra casistica sia nella casistica confrontabile di Mc Millen [291]. Allo stesso modo la nostra analisi, in maniera non sorprendente, ha mostrato una relazione statisticamente significativa tra l'obesità tronculare e iperleptinemia a tutti gli intervalli di osservazione, suggerendo una relazione tra l'obesità e la resistenza alla leptina come riferito in altri contesti [295-297].

Le interazioni tra leptina e insulina sono indubbiamente complesse, molti dati suggeriscono una stretta interazione tra il segnale indotto dalla leptina e il segnale dell'insulina e un ruolo dell'iperleptinemia nella resistenza all'insulina osservata nella sindrome metabolica [301, 302]. Il rilascio di leptina potrebbe essere notevolmente aumentato quando gli adipociti sono esposti ad insulina e glucosio, attraverso l'effetto trofico dell'insulina sugli adipociti; dall'altro lato, un aumento dei livelli sierici di leptina potrebbe ridurre il rilascio di insulina e aumentare la sensibilità all'insulina, per effetto della modulazione da parte della leptina sia sull'attività dei canali ATP-sensibile al K<sup>+</sup> nelle cellule beta o sull'azione del substrato 1 del recettore dell'insulina [303].

I risultati del nostro studio, più in generale, mostrano che sia la resistenza all'insulina sia la leptina sono risultati determinanti indipendenti e statisticamente significativi dello sviluppo

di SM all'analisi multivariata. Sebbene insulina e leptina siano fattori che possono essere interconnessi mediante i meccanismi già ricordati poco sopra, i nostri dati favoriscono l'ipotesi di due meccanismi indipendenti e in accordo con quanto già ipotizzato nello studio retrospettivo e sembrano suggerire un ruolo di resistenza alla leptina come possibile fattore patogenetico autonomo nella SM post trapianto.

Nel complesso i dati fin qui discussi confermano l'elevata prevalenza di fattori di SM nei pazienti trapiantati e testimoniano che tale prevalenza è soprattutto elevata nelle fasi precoci post trapianto. Nello stesso tempo si confermano le differenze cliniche per SM spontanea e SM post trapianto che avvicinano quest'ultima ad altre forme analoghe riscontrabili in pazienti affetti da AIDS in terapia antiretrovirale, in pazienti sottoposti a trapianto di organo solido in terapia immunosoppressiva e più recentemente a pazienti reumatologici in corso di terapie biologiche. Oltre a rilevare queste differenze i nostri dati suggeriscono possibili differenze patogenetiche legate a un ruolo più importante dell'alterazione del profilo adipochinico.

Sebbene alcuni studi retrospettivi sulla prevalenza della SM post trapianto abbiano incluso pazienti a soli 1 o 2 anni dal trapianto, il nostro studio con i pregi e limiti già ripetutamente evidenziati, contribuisce con il pluricentrico studio retrospettivo di McMillen a colmare il vuoto che divide la valutazione basale dalla valutazione a lungo termine. Ne deriva un modello evolutivo in cui si possano riconoscere alcuni punti: si parte da un quadro basale caratterizzato da elevata frequenza di SM e dei suoi singoli componenti in una popolazione caratterizzata da una diffusa alterazione del profilo delle adipochine, più ancora che della resistenza insulinica; si registra successivamente una fase di incremento precoce della prevalenza della sindrome metabolica per effetto principalmente dell'incremento della resistenza all'insulina e della terapia immunodepressiva soprattutto a partire da pazienti che già presentavano doppia dislipidemia o altri segni isolati di SM; vi è la fase successiva a circa un anno in cui la prevalenza diminuisce soprattutto per un eccesso di mortalità tra i pazienti portatori di SM; e si giunge ad una ultima fase tardiva in cui l'elevata prevalenza di SM sembra nuovamente legata in maniera precipua ad un disordine delle adipochine.

## CONCLUSIONI

Il nostro studio non trova un corrispettivo con altri disponibili in letteratura, grazie al suo disegno prospettico, all'arruolamento anche di pazienti candidati a trapianto autologo, alla concomitante valutazione della resistenza insulinica e del profilo adipochinico come possibili eventi patogenetici predisponenti lo sviluppo di sindrome metabolica. Tuttavia, il limite principale, trattandosi di uno studio unicentrico, è la dimensione relativamente piccola del campione.

Questo studio ha evidenziato che, fin dalla valutazione basale, i pazienti candidati a trapianto di cellule staminali emopoietiche sono una popolazione caratterizzata da una alta prevalenza di sindrome metabolica; questo dato è in linea con quanto riportato in letteratura sullo sviluppo di SM in pazienti sopravvissuti alla terapia per il cancro.

Inoltre i risultati di questi studio confermano quanto rilevato in un nostro precedente lavoro e quanto riportato in letteratura, secondo cui la SM che insorge dopo chemioterapia per il cancro e dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche, differisce per caratteristiche cliniche dalla forma spontanea a causa di una maggiore prevalenza di dislipidemia e una più bassa prevalenza di ipertensione, suggerendo così una patogenesi differente.

L'analisi univariata e multivariata inoltre sottolineano il ruolo primario dell'alterazione del profilo adipochinico, in particolare dell'iperleptinemia. In analogia al solo studio retrospettivo paragonabile, abbiamo riscontrato un aumento dell'incidenza di SM a un mese dal trapianto. I principali determinanti erano l'insulina resistenza e l'immunosoppressione. L'effetto della chemioterapia precedente non può essere sottovalutato, dal momento che i pazienti con carico minore di chemioterapia pre trapianto avevano un rischio più basso di sviluppare SM.

Come suggerito da altri studi pubblicati, i pazienti con doppia dislipidemia costituiscono un importante serbatoio di nuovi casi di SM. Più in generale, dall'analisi multivariata emerge che i pazienti con una caratteristica di SM alla valutazione basale avevano un aumentato rischio di sviluppare la SM conclamata.

L'apparente diminuzione della prevalenza di sindrome metabolica a 100 giorni e a un anno dal trapianto è significativamente correlata con una maggiore mortalità a breve termine tra i pazienti che avevano sviluppato una SM post trapianto. Poiché sia i riceventi trapianto autologo sia allogenico sono ugualmente coinvolti, sia la TRM sia la recidiva precoce sono correlate con la SM.

I dati presentati aiutano quindi a definire un modello che comprende la SM post chemioterapia e post trapianto. I pazienti lungo sopravvivenuti alla terapia per il cancro sono una popolazione caratterizzata da una incrementata prevalenza di SM con particolari caratteristiche patogenetiche legate all'alterazione del profilo adipochinico. Nel periodo precoce post trapianto è stato registrato un incremento di diagnosi di SM, principalmente legate all'insulino resistenza e all'immunosoppressione e derivanti soprattutto da pazienti con una caratteristica di SM alla valutazione basale, ma non una diagnosi conclamata di SM. Una riduzione di diagnosi di SM a medio termine è correlata a un incremento di mortalità tra pazienti che hanno sviluppato una sindrome metabolica post trapianto. Un successivo progressivo aumento di SM è attribuibile ad un alterazione del profilo adipochinico tra i sopravvivenuti a lungo termine al trapianto, come suggerito dal nostro studio retrospettivo precedentemente pubblicato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. *Circulation*, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
2. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes*, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
3. DeFronzo, R.A. and E. Ferrannini, *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*. *Diabetes Care*, 1991. **14**(3): p. 173-94.
4. Lindsay, R.S. and B.V. Howard, *Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome*. *Curr Diab Rep*, 2004. **4**(1): p. 63-8.
5. Koh, K.K., S.H. Han, and M.J. Quon, *Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(11): p. 1978-85.
6. Richelsen, B. and S.B. Pedersen, *Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995. **19**(3): p. 169-74.
7. Conus, F., et al., *Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(10): p. 5013-20.
8. Ferrannini, E., et al., *Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome*. *Diabetologia*, 1991. **34**(6): p. 416-22.
9. Haffner, S.M., et al., *Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X)*. *Diabetes*, 1992. **41**(6): p. 715-22.
10. Eckel, R.H., S.M. Grundy, and P.Z. Zimmet, *The metabolic syndrome*. *Lancet*, 2005. **365**(9468): p. 1415-28.
11. Grundy, S.M., et al., *Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition*. *Circulation*, 2004. **109**(3): p. 433-8.
12. Kaur, J., *A comprehensive review on metabolic syndrome*. *Cardiol Res Pract*, 2014. **2014**: p. 943162.
13. Kahn, R., et al., *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**(9): p. 2289-304.
14. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. *Circulation*, 2005. **112**(17): p. 2735-52.
15. Alberti, K.G., et al., *The metabolic syndrome--a new worldwide definition*. *Lancet*, 2005. **366**(9491): p. 1059-62.
16. Ordovas, J.M., *Genetic links between diabetes mellitus and coronary atherosclerosis*. *Curr Atheroscler Rep*, 2007. **9**(3): p. 204-10.
17. Halberg, N., I. Wernstedt-Asterholm, and P.E. Scherer, *The adipocyte as an endocrine cell*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008. **37**(3): p. 753-68, x-xi.
18. Cinti, S., et al., *Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans*. *J Lipid Res*, 2005. **46**(11): p. 2347-55.
19. Hotamisligil, G.S., et al., *IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance*. *Science*, 1996. **271**(5249): p. 665-8.

20. Deepa, R., et al., *Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES)*. *Metabolism*, 2006. **55**(9): p. 1232-8.
21. Diamant, M., et al., *The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(3): p. 1495-501.
22. Lau, D.C., et al., *Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005. **288**(5): p. H2031-41.
23. Kohler, H.P. and P.J. Grant, *Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(24): p. 1792-801.
24. Matsuzawa, Y., *The role of fat topology in the risk of disease*. *Int J Obes (Lond)*, 2008. **32 Suppl 7**: p. S83-92.
25. Matsuzawa, Y., *Adiponectin: a key player in obesity related disorders*. *Curr Pharm Des*, 2010. **16**(17): p. 1896-901.
26. Okamoto, Y., et al., *Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome*. *Clin Sci (Lond)*, 2006. **110**(3): p. 267-78.
27. Boden, G., et al., *Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects*. *Diabetes*, 2001. **50**(7): p. 1612-7.
28. Kahn, S.E., et al., *Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity*. *J Nutr*, 2001. **131**(2): p. 354S-60S.
29. Charmandari, E., C. Tsigos, and G. Chrousos, *Endocrinology of the stress response*. *Annu Rev Physiol*, 2005. **67**: p. 259-84.
30. Liu, M. and F. Liu, *Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin*. *Biochem J*, 2010. **425**(1): p. 41-52.
31. Stewart, P.M., et al., *Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-->cortisol conversion in subjects with central adiposity*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. **84**(3): p. 1022-7.
32. Valsamakis, G., et al., *11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in lean and obese males with type 2 diabetes mellitus*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(9): p. 4755-61.
33. Blendea, M.C., et al., *Abrogation of oxidative stress improves insulin sensitivity in the Ren-2 rat model of tissue angiotensin II overexpression*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005. **288**(2): p. E353-9.
34. Giacchetti, G., et al., *The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes*. *Trends Endocrinol Metab*, 2005. **16**(3): p. 120-6.
35. Wei, Y., et al., *Angiotensin II-induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells*. *J Biol Chem*, 2006. **281**(46): p. 35137-46.
36. Nabeshima, Y., et al., *Deletion of angiotensin II type I receptor reduces hepatic steatosis*. *J Hepatol*, 2009. **50**(6): p. 1226-35.
37. Schiffrin, E.L., *Effects of aldosterone on the vasculature*. *Hypertension*, 2006. **47**(3): p. 312-8.
38. Brown, N.J., *Aldosterone and vascular inflammation*. *Hypertension*, 2008. **51**(2): p. 161-7.
39. Ford, E.S., C. Li, and N. Sattar, *Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence*. *Diabetes Care*, 2008. **31**(9): p. 1898-904.
40. Cameron, A.J., et al., *The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes mellitus in Mauritius*. *Diabet Med*, 2007. **24**(12): p. 1460-9.
41. Ford, E.S., *Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(7): p. 1769-78.
42. Galassi, A., K. Reynolds, and J. He, *Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis*. *Am J Med*, 2006. **119**(10): p. 812-9.
43. Gami, A.S., et al., *Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(4): p. 403-14.
44. Meigs, J.B., et al., *Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(8): p. 2906-12.

45. McLaughlin, T., et al., *Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity*. Arch Intern Med, 2007. **167**(7): p. 642-8.
46. Ingelsson, E., et al., *Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes*. Diabetes, 2007. **56**(6): p. 1718-26.
47. Marceau, P., et al., *Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(5): p. 1513-7.
48. Hamaguchi, M., et al., *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Intern Med, 2005. **143**(10): p. 722-8.
49. Hanley, A.J., et al., *Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study*. Diabetes, 2005. **54**(11): p. 3140-7.
50. Chen, J., et al., *The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults*. Ann Intern Med, 2004. **140**(3): p. 167-74.
51. Kurella, M., J.C. Lo, and G.M. Chertow, *Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(7): p. 2134-40.
52. Zhang, L., et al., *Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older*. Mayo Clin Proc, 2007. **82**(7): p. 822-7.
53. Pasquali, R., et al., *The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment*. Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **50**(4): p. 517-27.
54. Ip, M.S., et al., *Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(5): p. 670-6.
55. Vgontzas, A.N., et al., *Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(3): p. 1151-8.
56. Choi, H.K. and E.S. Ford, *Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia*. Am J Med, 2007. **120**(5): p. 442-7.
57. Choi, H.K., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Arthritis Rheum, 2007. **57**(1): p. 109-15.
58. Anagnostis, P., et al., *Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(8): p. 2692-701.
59. Collins, L., et al., *Growth in children with acute lymphoblastic leukemia during treatment*. J Pediatr Hematol Oncol, 2010. **32**(8): p. e304-7.
60. Gathercole, L.L. and P.M. Stewart, *Targeting the pre-receptor metabolism of cortisol as a novel therapy in obesity and diabetes*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010. **122**(1-3): p. 21-7.
61. Ge, R., et al., *11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as promising therapeutic drugs for diabetes: status and development*. Curr Med Chem, 2010. **17**(5): p. 412-22.
62. Hughes, K.A., S.P. Webster, and B.R. Walker, *11-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11beta-HSD1) inhibitors in type 2 diabetes mellitus and obesity*. Expert Opin Investig Drugs, 2008. **17**(4): p. 481-96.
63. Kino, T., et al., *Tissue glucocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2003. **85**(2-5): p. 457-67.
64. Tomlinson, J.W. and P.M. Stewart, *Mechanisms of disease: Selective inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a novel treatment for the metabolic syndrome*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2005. **1**(2): p. 92-9.
65. Wang, M., *Inhibitors of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 for the treatment of metabolic syndrome*. Curr Opin Investig Drugs, 2006. **7**(4): p. 319-23.
66. Peppas, M., C. Koliaki, and S.A. Raptis, *Adrenal incidentalomas and cardiometabolic morbidity: an emerging association with serious clinical implications*. J Intern Med, 2010. **268**(6): p. 555-66.
67. Comlekci, A., et al., *Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience*. Endocrine, 2010. **37**(1): p. 40-6.
68. Skurk, T. and H. Hauner, *Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28**(11): p. 1357-64.



69. Giacchetti, G., et al., *Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study*. J Hypertens, 2007. **25**(1): p. 177-86.
70. Sowers, J.R., A. Whaley-Connell, and M. Epstein, *Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension*. Ann Intern Med, 2009. **150**(11): p. 776-83.
71. Rammos, G., P. Tseke, and S. Ziakka, *Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance*. Int Urol Nephrol, 2008. **40**(2): p. 419-26.
72. Locsey, L., et al., *The importance of obesity and hyperlipidaemia in patients with renal transplants*. Int Urol Nephrol, 1998. **30**(6): p. 767-75.
73. Richards, J., et al., *Weight gain and obesity after liver transplantation*. Transpl Int, 2005. **18**(4): p. 461-6.
74. Pagadala, M., et al., *Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen*. Liver Transpl, 2009. **15**(12): p. 1662-70.
75. Keogh, A., *Calcineurin inhibitors in heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(5 Suppl): p. S202-6.
76. Singh, T.P., et al., *Hyperlipidemia in children after heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(10): p. 1199-205.
77. Valantine, H., *Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(5 Suppl): p. S187-93.
78. Bianchi, G., et al., *Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression*. Liver Transpl, 2008. **14**(11): p. 1648-54.
79. Aguilar-Salinas, C.A., et al., *Genetic factors play an important role in the pathogenesis of hyperlipidemia post-transplantation*. Am J Kidney Dis, 2002. **40**(1): p. 169-77.
80. Baum, C.L., et al., *Predictors of weight gain and cardiovascular risk in a cohort of racially diverse kidney transplant recipients*. Nutrition, 2002. **18**(2): p. 139-46.
81. Mehra, M.R., et al., *Ethnic disparity in clinical outcome after heart transplantation is abrogated using tacrolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression*. Transplantation, 2002. **74**(11): p. 1568-73.
82. Siekierka-Harreis, M., et al., *Impact of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and of non-genetic factors on kidney transplant function--a single-center experience*. Clin Transplant, 2009. **23**(5): p. 606-15.
83. Porrini, E., et al., *The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(4): p. 1436-41.
84. Kuo, H.T., et al., *Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database*. Transplantation, 2010. **89**(9): p. 1134-40.
85. Sanchez-Perez, B., et al., *Influence of immunosuppression and effect of hepatitis C virus on new onset of diabetes mellitus in liver transplant recipients*. Transplant Proc, 2008. **40**(9): p. 2994-6.
86. Sessa, A., et al., *Immunosuppressive agents and metabolic factors of cardiovascular risk in renal transplant recipients*. Transplant Proc, 2009. **41**(4): p. 1178-82.
87. Chapman, J.R., *Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget*. Am J Transplant, 2011. **11**(4): p. 693-7.
88. Brown, J.H., et al., *Influence of immunosuppressive therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins following renal transplantation*. Nephron, 1997. **75**(3): p. 277-82.
89. Bohlke, M., et al., *Predictors of hypertension following successful renal transplantation: a population-based study*. Transplant Proc, 2009. **41**(9): p. 3743-6.
90. Gisondi, P., et al., *Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial*. Am J Clin Nutr, 2008. **88**(5): p. 1242-7.
91. Lasocki, A., et al., *Simvastatin-induced rhabdomyolysis following cyclosporine treatment for uveitis*. Ocul Immunol Inflamm, 2007. **15**(4): p. 345-6.

92. Wagner, N., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor beta stimulation induces rapid cardiac growth and angiogenesis via direct activation of calcineurin*. Cardiovasc Res, 2009. **83**(1): p. 61-71.
93. Lo, A., *Immunosuppression and metabolic syndrome in renal transplant recipients*. Metab Syndr Relat Disord, 2004. **2**(4): p. 263-73.
94. Boots, J.M., M.H. Christiaans, and J.P. van Hooff, *Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk*. Drugs, 2004. **64**(18): p. 2047-73.
95. Marchetti, P., *New-onset diabetes after transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(5 Suppl): p. S194-201.
96. Sui, W., et al., *Clinical study of the risk factors of insulin resistance and metabolic syndrome after kidney transplantation*. Transpl Immunol, 2008. **20**(1-2): p. 95-8.
97. Ersoy, A., et al., *Calcineurin inhibitors and post-transplant weight gain*. Nephrology (Carlton), 2008. **13**(5): p. 433-9.
98. Niehof, M. and J. Borlak, *HNF4alpha dysfunction as a molecular rationale for cyclosporine induced hypertension*. PLoS One, 2011. **6**(1): p. e16319.
99. Bai, J.P., L.J. Lesko, and G.J. Burckart, *Understanding the genetic basis for adverse drug effects: the calcineurin inhibitors*. Pharmacotherapy, 2010. **30**(2): p. 195-209.
100. Jiang, Y., et al., *Dyslipidemia in human kidney transplant recipients receiving cyclosporine and tacrolimus is associated with different expression of CD36 on peripheral blood monocytes*. Transplant Proc, 2011. **43**(5): p. 1612-5.
101. Kalantar, E., et al., *Hyperuricemia after renal transplantation*. Transplant Proc, 2011. **43**(2): p. 584-5.
102. Law, Y.M., et al., *Lipid profiles in pediatric thoracic transplant recipients are determined by their immunosuppressive regimens*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(3): p. 276-82.
103. Nash, E.F., et al., *Impact of lung transplantation on serum lipids in adults with cystic fibrosis*. J Heart Lung Transplant, 2011. **30**(2): p. 188-93.
104. Perrea, D.N., et al., *Correlation between lipid abnormalities and immunosuppressive therapy in renal transplant recipients with stable renal function*. Int Urol Nephrol, 2008. **40**(2): p. 521-7.
105. Seibert, F., et al., *Differential effects of cyclosporine and tacrolimus on arterial function*. Transpl Int, 2011. **24**(7): p. 708-15.
106. Seymen, P., et al., *Effects of cyclosporine-tacrolimus switching in posttransplantation hyperlipidemia on high-density lipoprotein 2/3, lipoprotein a1/b, and other lipid parameters*. Transplant Proc, 2009. **41**(10): p. 4181-3.
107. Zawiasa, A., et al., *Effect of oral fructose load on serum uric acid and lipids in kidney transplant recipients treated with cyclosporine or tacrolimus*. Transplant Proc, 2009. **41**(1): p. 188-91.
108. Deleuze, S., et al., *New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine?* Transplant Proc, 2006. **38**(7): p. 2311-3.
109. Marcen, R., et al., *High body mass index and posttransplant weight gain are not risk factors for kidney graft and patient outcome*. Transplant Proc, 2007. **39**(7): p. 2205-7.
110. el-Agroudy, A.E., et al., *Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome*. Transplantation, 2004. **77**(9): p. 1381-5.
111. Ablassmaier, B., et al., *Laparoscopic gastric banding after heart transplantation*. Obes Surg, 2002. **12**(3): p. 412-5.
112. Marterre, W.F., et al., *Gastric bypass in morbidly obese kidney transplant recipients*. Clin Transplant, 1996. **10**(5): p. 414-9.
113. Wang, J., et al., *Cyclosporine stimulates the renal epithelial sodium channel by elevating cholesterol*. Am J Physiol Renal Physiol, 2009. **296**(2): p. F284-90.
114. Damiano, S., et al., *Regulation of sodium transporters in the kidney during cyclosporine treatment*. J Nephrol, 2010. **23 Suppl 16**: p. S191-8.
115. Mathew, R., et al., *Immunosuppressant-induced endothelial damage and pulmonary arterial hypertension*. J Pediatr Hematol Oncol, 2011. **33**(1): p. 55-8.

116. Mangray, M. and J.P. Vella, *Hypertension after kidney transplant*. Am J Kidney Dis, 2011. **57**(2): p. 331-41.
117. Illsinger, S., et al., *Cyclosporine A: impact on mitochondrial function in endothelial cells*. Clin Transplant, 2011. **25**(4): p. 584-93.
118. Melnikov, S., et al., *Cyclosporine metabolic side effects: association with the WNK4 system*. Eur J Clin Invest, 2011. **41**(10): p. 1113-20.
119. Bandukwala, F., M. Huang, and G.V. Prasad, *Role of uric acid in post-renal transplantation hypertension*. Transplant Proc, 2009. **41**(5): p. 1634-6.
120. Mene, P. and G. Punzo, *Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease?* J Hypertens, 2008. **26**(11): p. 2085-92.
121. White, M., et al., *Conversion from cyclosporine microemulsion to tacrolimus-based immunoprophylaxis improves cholesterol profile in heart transplant recipients with treated but persistent dyslipidemia: the Canadian multicentre randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(7): p. 798-809.
122. Rodrigo, E., et al., *Correlation of C0 and C2 levels with cyclosporine side effects in kidney transplantation*. Transplant Proc, 2009. **41**(6): p. 2328-31.
123. Sanchez Perez, B., et al., *Adverse effects on the lipid profile of immunosuppressive regimens: tacrolimus versus cyclosporin measured using C2 levels*. Transplant Proc, 2009. **41**(3): p. 1028-9.
124. Kockx, M., et al., *Cyclosporin A decreases apolipoprotein E secretion from human macrophages via a protein phosphatase 2B-dependent and ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)-independent pathway*. J Biol Chem, 2009. **284**(36): p. 24144-54.
125. Tory, R., et al., *Cyclosporine A and Rapamycin induce in vitro cholesteryl ester transfer protein activity, and suppress lipoprotein lipase activity in human plasma*. Int J Pharm, 2008. **358**(1-2): p. 219-23.
126. Tong, J., G. Laport, and R. Lowsky, *Rhabdomyolysis after concomitant use of cyclosporine and simvastatin in a patient transplanted for multiple myeloma*. Bone Marrow Transplant, 2005. **36**(8): p. 739-40.
127. Gumprecht, J., et al., *Simvastatin-induced rhabdomyolysis in a CsA-treated renal transplant recipient*. Med Sci Monit, 2003. **9**(9): p. CS89-91.
128. Launay-Vacher, V., H. Izzedine, and G. Deray, *Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients*. Int J Cardiol, 2005. **101**(1): p. 9-17.
129. Stava, C.J., C. Jimenez, and R. Vassilopoulou-Sellin, *Endocrine sequelae of cancer and cancer treatments*. J Cancer Surviv, 2007. **1**(4): p. 261-74.
130. Efsthathiou, E. and C.J. Logothetis, *Review of late complications of treatment and late relapse in testicular cancer*. J Natl Compr Canc Netw, 2006. **4**(10): p. 1059-70.
131. Harle, L.K., et al., *Endocrine complications of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer*. Clin Adv Hematol Oncol, 2006. **4**(9): p. 687-96.
132. Redig, A.J. and H.G. Munshi, *Metabolic syndrome after hormone-modifying therapy: risks associated with antineoplastic therapy*. Oncology (Williston Park), 2010. **24**(9): p. 839-44.
133. Oh, S.W., et al., *Adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: a cohort study*. Breast Cancer Res, 2011. **13**(2): p. R34.
134. Stebbing, J., et al., *A metabolic phenotyping approach to understanding relationships between metabolic syndrome and breast tumour responses to chemotherapy*. Ann Oncol, 2011.
135. Siviero-Miachon, A.A., A.M. Spinola-Castro, and G. Guerra-Junior, *Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2009. **53**(2): p. 190-200.
136. Thomson, C.A., et al., *Metabolic syndrome and elevated C-reactive protein in breast cancer survivors on adjuvant hormone therapy*. J Womens Health (Larchmt), 2009. **18**(12): p. 2041-7.
137. Wysocki, P.J. and B. Wierusz-Wysocka, *Obesity, hyperinsulinemia and breast cancer: novel targets and a novel role for metformin*. Expert Rev Mol Diagn, 2010. **10**(4): p. 509-19.
138. Beaulieu, L.M., et al., *Breast cancer and metabolic syndrome linked through the plasminogen activator inhibitor-1 cycle*. Bioessays, 2007. **29**(10): p. 1029-38.

139. Capasso, I., et al., *Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience*. *Cancer Biol Ther*, 2011. **10**(12): p. 1240-3.
140. Hammarsten, J. and R. Peeker, *Urological aspects of the metabolic syndrome*. *Nat Rev Urol*, 2011. **8**(9): p. 483-94.
141. Casas, F., et al., *Evidence-based consensus recommendations to improve the quality of life in prostate cancer treatment*. *Clin Transl Oncol*, 2010. **12**(5): p. 346-55.
142. Haugnes, H.S., et al., *Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer*. *Ann Oncol*, 2007. **18**(2): p. 241-8.
143. Wethal, T., et al., *Treatment-related differences in cardiovascular risk factors in long-term survivors of testicular cancer*. *J Cancer Surviv*, 2007. **1**(1): p. 8-16.
144. Nuver, J., et al., *The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(16): p. 3718-25.
145. Nuver, J., et al., *Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer*. *Eur J Cancer*, 2004. **40**(5): p. 701-6.
146. Oliver, T., *Conservative management of testicular germ-cell tumors*. *Nat Clin Pract Urol*, 2007. **4**(10): p. 550-60.
147. Bain, J., *The many faces of testosterone*. *Clin Interv Aging*, 2007. **2**(4): p. 567-76.
148. Traish, A.M., et al., *The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction*. *J Androl*, 2009. **30**(1): p. 10-22.
149. Traish, A.M., F. Saad, and A. Guay, *The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance*. *J Androl*, 2009. **30**(1): p. 23-32.
150. Zitzmann, M., *Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome*. *Nat Rev Endocrinol*, 2009. **5**(12): p. 673-81.
151. Gravholt, C.H., et al., *Body composition, metabolic syndrome and type 2 diabetes in Klinefelter syndrome*. *Acta Paediatr*, 2011. **100**(6): p. 871-7.
152. Sode-Carlson, R., et al., *Body composition, endocrine and metabolic profiles in adults with Prader-Willi syndrome*. *Growth Horm IGF Res*, 2010. **20**(3): p. 179-84.
153. El-Mansoury, M., et al., *Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. **71**(2): p. 273-8.
154. Koulouri, O., J. Ostberg, and G.S. Conway, *Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008. **69**(2): p. 306-10.
155. Mancini, A., et al., *A case of 45,X male: genetic reevaluation and hormonal and metabolic follow-up in adult age*. *Fertil Steril*, 2008. **90**(5): p. 2011 e17-21.
156. Grossmann, M., *Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(8): p. 2341-53.
157. Traish, A.M., et al., *Testosterone deficiency*. *Am J Med*, 2011. **124**(7): p. 578-87.
158. Miner, M.M., et al., *Baseline data from the TRiUS registry: symptoms and comorbidities of testosterone deficiency*. *Postgrad Med*, 2011. **123**(3): p. 17-27.
159. Katabami, T., et al., *Serum free testosterone and metabolic syndrome in Japanese men*. *Endocr J*, 2010. **57**(6): p. 533-9.
160. Mah, P.M. and G.A. Wittert, *Obesity and testicular function*. *Mol Cell Endocrinol*, 2010. **316**(2): p. 180-6.
161. Tsujimura, A., et al., *Adiponectin and testosterone in patients with symptoms of late-onset hypogonadism: is there a link?* *Int J Urol*, 2009. **16**(10): p. 830-5.
162. Jones, T.H., et al., *Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study)*. *Diabetes Care*, 2011. **34**(4): p. 828-37.
163. Kalinchenko, S.Y., et al., *Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. **73**(5): p. 602-12.
164. Ozhan, H., et al., *Mean platelet volume in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. *Platelets*, 2010. **21**(1): p. 29-32.

165. Vizioli, L., S. Muscari, and A. Muscari, *The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases*. Int J Clin Pract, 2009. **63**(10): p. 1509-15.
166. Park, B.J., et al., *The relationship of platelet count, mean platelet volume with metabolic syndrome according to the criteria of the American Association of Clinical Endocrinologists: a focus on gender differences*. Platelets, 2012. **23**(1): p. 45-50.
167. Vaidya, D., et al., *Native platelet aggregation and response to aspirin in persons with the metabolic syndrome and its components*. Metab Syndr Relat Disord, 2009. **7**(4): p. 289-96.
168. Serebruany, V.L., et al., *Patients with metabolic syndrome exhibit higher platelet activity than those with conventional risk factors for vascular disease*. J Thromb Thrombolysis, 2008. **25**(2): p. 207-13.
169. Deng, Y. and P.E. Scherer, *Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1212**: p. E1-E19.
170. Wannamethee, S.G., et al., *Inter-relationships of interleukin-6, cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome among older men*. J Thromb Haemost, 2007. **5**(8): p. 1637-43.
171. Fried, S.K., D.A. Bunkin, and A.S. Greenberg, *Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(3): p. 847-50.
172. Antuna-Puente, B., et al., *Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity*. Diabetes Metab, 2008. **34**(1): p. 2-11.
173. Di Minno, M.N., et al., *Identifying high-risk individuals for cardiovascular disease: similarities between venous and arterial thrombosis in perspective. A 2011 update*. Intern Emerg Med, 2012. **7**(1): p. 9-13.
174. Di Minno, M.N., et al., *Abnormally high prevalence of major components of the metabolic syndrome in subjects with early-onset idiopathic venous thromboembolism*. Thromb Res, 2011. **127**(3): p. 193-7.
175. Prandoni, P., *Venous thromboembolism and atherosclerosis: is there a link?* J Thromb Haemost, 2007. **5 Suppl 1**: p. 270-5.
176. Devaraj, S., R.S. Rosenson, and I. Jialal, *Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2004. **33**(2): p. 431-53, table of contents.
177. Kohler, H.P., *Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis*. Swiss Med Wkly, 2002. **132**(19-20): p. 241-52.
178. Palomo, I., et al., *Hemostasis alterations in metabolic syndrome (review)*. Int J Mol Med, 2006. **18**(5): p. 969-74.
179. Kotronen, A., et al., *Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease*. Liver Int, 2011. **31**(2): p. 176-83.
180. Lim, H.S., G.Y. Lip, and A.D. Blann, *Plasma von Willebrand factor and the development of the metabolic syndrome in patients with hypertension*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(11): p. 5377-81.
181. Ragab, A., et al., *Relationship between insulin resistance and some coagulation and fibrinolytic parameters in patients with metabolic syndrome*. Lab Hematol, 2008. **14**(1): p. 1-6.
182. Borgna-Pignatti, C., et al., *Survival and complications in thalassemia*. Ann N Y Acad Sci, 2005. **1054**: p. 40-7.
183. Cavallo-Perin, P., et al., *Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassemia*. Metabolism, 1995. **44**(3): p. 281-6.
184. Delvecchio, M. and L. Cavallo, *Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence*. J Endocrinol Invest, 2010. **33**(1): p. 61-8.
185. Zachmann, M., B. Kempken, and V. De Sanctis, *Acute metabolic effects of human growth hormone on 15N-nitrogen balance in patients with thalassaemia as compared to patients with other types of short stature*. J Pediatr Endocrinol Metab, 1998. **11 Suppl 3**: p. 851-6.
186. Modell, B., M. Khan, and M. Darlison, *Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register*. Lancet, 2000. **355**(9220): p. 2051-2.
187. Merkel, P.A., et al., *Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion*. N Engl J Med, 1988. **318**(13): p. 809-14.

188. Jones, T.W., et al., *Correction of hyperinsulinemia by glyburide treatment in nondiabetic patients with thalassemia major*. *Pediatr Res*, 1993. **33**(5): p. 497-500.
189. Mangiagli, A., et al., *Effects of acarbose in beta-thalassaemia major patients with normal glucose tolerance and hyperinsulinism*. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2004. **2 Suppl 2**: p. 272-5.
190. Caprio, S., et al., *Insulin-resistant syndromes in children*. *Horm Res*, 1993. **39 Suppl 3**: p. 112-4.
191. Pappas, S., et al., *Glucose intolerance in thalassemia major is related to insulin resistance and hepatic dysfunction*. *Metabolism*, 1996. **45**(5): p. 652-7.
192. Hafez, M., et al., *Abnormal glucose tolerance in beta-thalassemia: assessment of risk factors*. *Hemoglobin*, 2009. **33**(2): p. 101-8.
193. Khalifa, A.S., et al., *Abnormal glucose tolerance in Egyptian beta-thalassemic patients: possible association with genotyping*. *Pediatr Diabetes*, 2004. **5**(3): p. 126-32.
194. Sougleri, M., et al., *Chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis induces insulin resistance in patients with alpha-thalassaemia major*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001. **13**(10): p. 1195-9.
195. Tong, P.C., et al., *C-reactive protein and insulin resistance in subjects with thalassemia minor and a family history of diabetes*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(8): p. 1480-1.
196. Tsapas, A., et al., *Insulin sensitivity assessment with euglycemic insulin clamp in adult beta-thalassaemia major patients*. *Eur J Haematol*, 2007. **79**(6): p. 526-30.
197. Christoforidis, A., et al., *Evolution of OGTT in patients with beta-thalassaemia major in relation to chelation therapy*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007. **76**(1): p. 6-11.
198. Jaruratanasirikul, S., et al., *Prevalence of impaired glucose metabolism in beta-thalassemic children receiving hypertransfusions with a suboptimal dosage of iron-chelating therapy*. *Eur J Pediatr*, 2008. **167**(8): p. 873-6.
199. Dwivedi, S. and V. Kumar, *Beta-thalassemia, hyperlipoproteinemia(a), and metabolic syndrome: its low-cost holistic therapy*. *J Altern Complement Med*, 2007. **13**(2): p. 287-9.
200. Oeffinger, K.C., *Are survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) at increased risk of cardiovascular disease?* *Pediatr Blood Cancer*, 2008. **50**(2 Suppl): p. 462-7; discussion 468.
201. Siviero-Miachon, A.A., A.M. Spinola-Castro, and G. Guerra-Junior, *Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: a target to prevent disease*. *Vasc Health Risk Manag*, 2008. **4**(4): p. 825-36.
202. van Waas, M., et al., *The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010. **32**(3): p. 171-9.
203. Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative, G., *Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis*. *Br J Haematol*, 2009. **145**(3): p. 376-88.
204. Hijiya, N., et al., *Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues*. *Cancer*, 2009. **115**(1): p. 23-35.
205. Taskinen, M., et al., *Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood*. *Lancet*, 2000. **356**(9234): p. 993-7.
206. Jarfelt, M., et al., *Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia*. *Eur J Endocrinol*, 2005. **153**(1): p. 81-9.
207. Socie, G., *Is syndrome "X" another late complication of bone-marrow transplantation? [comment]*. *Lancet*, 2000. **356**(9234): p. 957-8.
208. Follin, C., et al., *Cardiovascular risk, cardiac function, physical activity, and quality of life with and without long-term growth hormone therapy in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(8): p. 3726-35.
209. Kourtis, M., et al., *Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005. **27**(9): p. 499-501.
210. Gurney, J.G., et al., *Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Cancer*, 2006. **107**(6): p. 1303-12.
211. Oudin, C., et al., *Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia*. *Blood*, 2011. **117**(17): p. 4442-8.

212. Surapolchai, P., et al., *Impaired glucose tolerance and insulin resistance in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: prevalence and risk factors*. J Pediatr Hematol Oncol, 2010. **32**(5): p. 383-9.
213. Trimis, G., et al., *Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease*. J Pediatr Hematol Oncol, 2007. **29**(5): p. 309-14.
214. Howard, S.C. and C.H. Pui, *Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia*. Blood Rev, 2002. **16**(4): p. 225-43.
215. Gregory, J.W., *Metabolic disorders*. Endocr Dev, 2009. **15**: p. 59-76.
216. van Waas, M., et al., *Endocrine late sequelae in long-term survivors of childhood non-Hodgkin lymphoma*. Ann Oncol, 2011.
217. Ljungman, P., et al., *Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009*. Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(2): p. 219-34.
218. Ljungman, P., et al., *Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe*. Bone Marrow Transplant, 2006. **37**(5): p. 439-49.
219. Goldman, J.M., et al., *Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase*. J Clin Oncol, 2010. **28**(11): p. 1888-95.
220. Abou-Mourad, Y.R., et al., *Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens*. Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(2): p. 295-302.
221. Majhail, N.S., et al., *High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2009. **43**(1): p. 49-54.
222. McSweeney, P.A., et al., *High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis: initial outcomes*. Blood, 2002. **100**(5): p. 1602-10.
223. Vonk, M.C., et al., *Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(1): p. 98-104.
224. Baker, K.S., D. Bresters, and J.E. Sande, *The burden of cure: long-term side effects following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children*. Pediatr Clin North Am, 2010. **57**(1): p. 323-42.
225. Lowe, T., S. Bhatia, and G. Somlo, *Second malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2007. **13**(10): p. 1121-34.
226. Demarosi, F., et al., *Oral malignancies following HSCT: graft versus host disease and other risk factors*. Oral Oncol, 2005. **41**(9): p. 865-77.
227. Godley, L.A. and R.A. Larson, *Therapy-related myeloid leukemia*. Semin Oncol, 2008. **35**(4): p. 418-29.
228. Lambertenghi Delilieri, G., et al., *Cytogenetic and myelodysplastic alterations after autologous hemopoietic stem cell transplantation*. Leuk Res, 1999. **23**(3): p. 291-7.
229. Hertenstein, B., et al., *Development of leukemia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation--a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. Haematologica, 2005. **90**(7): p. 969-75.
230. Brennan, B.M. and S.M. Shalet, *Endocrine late effects after bone marrow transplant*. Br J Haematol, 2002. **118**(1): p. 58-66.
231. Roziakova, L. and B. Mladovicova, *Endocrine late effects after hematopoietic stem cell transplantation*. Oncol Res, 2010. **18**(11-12): p. 607-15.
232. Bajwa, R., et al., *Metabolic syndrome and endocrine dysfunctions after HSCT in children*. Pediatr Transplant, 2012. **16**(8): p. 872-8.
233. Fazlzadeh, A., et al., *Incidence of cardiovascular risk factors and complications before and after kidney transplantation*. Transplant Proc, 2006. **38**(2): p. 506-8.
234. Jerico, C., et al., *Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors*. Diabetes Care, 2005. **28**(1): p. 132-7.

235. Munoz, S.J. and H. Elgenaidi, *Cardiovascular risk factors after liver transplantation*. Liver Transpl, 2005(11 Suppl 2): p. S52-6.
236. Tsai, P.H., et al., *Fatal cyclophosphamide-induced congestive heart failure in a 10-year-old boy with Shwachman-Diamond syndrome and severe bone marrow failure treated with allogeneic bone marrow transplantation*. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1990. **12**(4): p. 472-6.
237. Faraci, M., et al., *Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT*. Bone Marrow Transplant, 2008. **41 Suppl 2**: p. S49-57.
238. Turanlahti, M.I., et al., *Time-related arterial changes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children*. Pediatr Res, 2013. **73**(6): p. 777-82.
239. Berenson, G.S., et al., *Cardiovascular health promotion for elementary school children. The Heart Smart Program*. Ann N Y Acad Sci, 1991. **623**: p. 299-313.
240. Celermajer, D.S., et al., *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. Lancet, 1992. **340**(8828): p. 1111-5.
241. Lin, Y.C., et al., *Behcet disease associated with myelodysplastic syndrome*. J Clin Rheumatol, 2008. **14**(3): p. 169-74.
242. Sanchez, N.B., et al., *Paraneoplastic vasculitis associated with multiple myeloma*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004. **18**(6): p. 731-5.
243. Ferreira, S., D.P. D'Cruz, and G.R. Hughes, *Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand?* Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(4): p. 434-42.
244. Fleming, J.N., et al., *Capillary regeneration in scleroderma: stem cell therapy reverses phenotype?* PLoS One, 2008. **3**(1): p. e1452.
245. Massarotti, E.M. and P.H. Schur, *To what extent can preventive treatments prevent damage from systemic lupus erythematosus?* Curr Rheumatol Rep, 2011. **13**(4): p. 317-23.
246. Miller, D.V. and J.J. Maleszewski, *The pathology of large-vessel vasculitides*. Clin Exp Rheumatol, 2011. **29**(1 Suppl 64): p. S92-8.
247. Miniati, I., et al., *Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(1): p. 94-8.
248. Reny, J.L., et al., *Association of Takayasu's arteritis and Crohn's disease. Results of a study on 44 Takayasu patients and review of the literature*. Ann Med Interne (Paris), 2003. **154**(2): p. 85-90.
249. Shulman, H.M. and W. Hinterberger, *Hepatic veno-occlusive disease--liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant, 1992. **10**(3): p. 197-214.
250. Tishkin, S.M., et al., *Ionizing non-fatal whole-body irradiation inhibits Ca<sup>2+</sup>-dependent K<sup>+</sup> channels in endothelial cells of rat coronary artery: possible contribution to depression of endothelium-dependent vascular relaxation*. Int J Radiat Biol, 2007. **83**(3): p. 161-9.
251. Auner, H.W., et al., *Monitoring of cardiac function by serum cardiac troponin T levels, ventricular repolarisation indices, and echocardiography after conditioning with fractionated total body irradiation and high-dose cyclophosphamide*. Eur J Haematol, 2002. **69**(1): p. 1-6.
252. Gardner, S.F., et al., *High-dose cyclophosphamide-induced myocardial damage during BMT: assessment by positron emission tomography*. Bone Marrow Transplant, 1993. **12**(2): p. 139-44.
253. Morandi, P., et al., *Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy*. Bone Marrow Transplant, 2005. **35**(4): p. 323-34.
254. Mori, T., et al., *Left ventricular diastolic dysfunction induced by cyclophosphamide in blood stem cell transplantation*. Jpn Heart J, 2002. **43**(3): p. 249-61.
255. Mouthon, M.A., et al., *Irradiation increases the interactions of platelets with the endothelium in vivo: analysis by intravital microscopy*. Radiat Res, 2003. **160**(5): p. 593-9.
256. Takatsuka, H., et al., *Effects of total body irradiation on the vascular endothelium*. Clin Transplant, 2002. **16**(5): p. 374-7.
257. Chen, W., et al., *T cells specific for a polymorphic segment of CD45 induce graft-versus-host disease with predominant pulmonary vasculitis*. J Immunol, 1998. **161**(2): p. 909-18.
258. Collins, M.P. and M.I. Periquet, *Vasculitic neuropathy in chronic graft-versus-host disease (GVHD)*. J Neurol Sci, 2000. **175**(1): p. 71-3.



259. Grigg, A., M. Buchanan, and H. Whitford, *Late-onset pulmonary arterial hypertension in association with graft-versus-host disease after allogeneic stem-cell transplantation*. *Am J Hematol*, 2005. **80**(1): p. 38-42.
260. Ma, M., et al., *CNS angiitis in graft vs host disease*. *Neurology*, 2002. **59**(12): p. 1994-7.
261. Sostak, P., et al., *Cerebral angiitis in four patients with chronic GVHD*. *Bone Marrow Transplant*, 2010. **45**(7): p. 1181-8.
262. Conrad, R., et al., *Cytokine expression in tumors treated with donor lymphocyte infusions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Immunotherapy*, 2011. **3**(3): p. 443-51.
263. Goussetis, E., et al., *Cytokine gene polymorphisms and graft-versus-host disease in children after matched sibling hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience*. *Cell Mol Immunol*, 2011. **8**(3): p. 276-80.
264. Poloni, A., et al., *Gene expression profile of cytokines in patients with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced conditioning*. *Cytokine*, 2011. **53**(3): p. 376-83.
265. Nakasone, H., et al., *Association between serum high-molecular-weight adiponectin level and the severity of chronic graft-versus-host disease in allogeneic stem cell transplantation recipients*. *Blood*, 2011. **117**(12): p. 3469-72.
266. Tauchmanova, L., et al., *High serum leptin in patients with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation*. *Transplantation*, 2004. **78**(9): p. 1376-83.
267. Karthaus, M., et al., *Immune thyroiditis after transplantation of allogeneic CD34+ selected peripheral blood cells*. *Bone Marrow Transplant*, 1997. **20**(8): p. 697-9.
268. Ishikawa, F., et al., *Autoreactive antibodies following autologous peripheral blood stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant*, 1998. **22**(7): p. 729-31.
269. Lambertenghi-Delilieri, G.L., et al., *Multiple autoimmune events after autologous bone marrow transplantation*. *Bone Marrow Transplant*, 1997. **19**(7): p. 745-7.
270. Bohgaki, T., T. Atsumi, and T. Koike, *Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation*. *Autoimmun Rev*, 2008. **7**(3): p. 198-203.
271. Shalitin, S., et al., *Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence*. *Bone Marrow Transplant*, 2006. **37**(12): p. 1109-17.
272. Majhail, N.S., et al., *Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. **15**(9): p. 1100-7.
273. Meacham, L.R., et al., *Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study*. *Arch Intern Med*, 2009. **169**(15): p. 1381-8.
274. Oudin, C., et al., *Metabolic syndrome in adults who received hematopoietic stem cell transplantation for acute childhood leukemia: an LEA study*. *Bone Marrow Transplant*, 2015. **50**(11): p. 1438-44.
275. Woywodt, A., et al., *Circulating endothelial cells as a marker of endothelial damage in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Blood*, 2004. **103**(9): p. 3603-5.
276. Zeng, L., et al., *Endothelial injury, an intriguing effect of methotrexate and cyclophosphamide during hematopoietic stem cell transplantation in mice*. *Transplant Proc*, 2008. **40**(8): p. 2670-3.
277. Vassord, C., et al., *Endothelial cells do not express GSTA1: potential relevance to busulfan-mediated endothelial damage during haematopoietic stem cell transplantation*. *Eur J Haematol*, 2008. **80**(4): p. 299-302.
278. Paris, C., et al., *Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. **59**(2): p. 306-10.
279. Bizzarri, C., et al., *Early and progressive insulin resistance in young, non-obese cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation*. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. **62**(9): p. 1650-5.
280. Chatterjee, R., et al., *Syndrome 'X' in adult female recipients of bone marrow transplantation for haematological malignancies*. *Bone Marrow Transplant*, 2005. **35**(2): p. 209-10.
281. Annaloro, C., et al., *Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant*, 2008. **41**(9): p. 797-804.

282. Tichelli, A., S. Bhatia, and G. Socie, *Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation*. Br J Haematol, 2008. **142**(1): p. 11-26.
283. Tichelli, A., et al., *Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. Haematologica, 2008. **93**(8): p. 1203-10.
284. Nuver, J., et al., *The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures*. Cancer Treat Rev, 2002. **28**(4): p. 195-214.
285. Miccoli, R., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2005. **15**(4): p. 250-4.
286. Airaghi, L., et al., *A comparison between metabolic syndrome post-hematopoietic stem cell transplantation and spontaneously occurring metabolic syndrome*. J Endocrinol Invest, 2011. **34**(1): p. e6-11.
287. Baker, K.S., et al., *Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study*. Blood, 2007. **109**(4): p. 1765-72.
288. Tichelli, A., et al., *Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation*. Blood, 2007. **110**(9): p. 3463-71.
289. Hashmi, S., et al., *Lost in transition: the essential need for long-term follow-up clinic for blood and marrow transplantation survivors*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(2): p. 225-32.
290. Baker, K.S., E. Chow, and J. Steinberger, *Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(5): p. 619-25.
291. McMillen, K.K., et al., *Metabolic syndrome appears early after hematopoietic cell transplantation*. Metab Syndr Relat Disord, 2014. **12**(7): p. 367-71.
292. Nieder, M.L., et al., *National Cancer Institute-National Heart, Lung and Blood Institute/pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: long-term organ damage and dysfunction*. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. **17**(11): p. 1573-84.
293. Majhail, N.S., et al., *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(3): p. 337-41.
294. Pothiwala, P., S.K. Jain, and S. Yaturu, *Metabolic syndrome and cancer*. Metab Syndr Relat Disord, 2009. **7**(4): p. 279-88.
295. Considine, R.V., et al., *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. N Engl J Med, 1996. **334**(5): p. 292-5.
296. Frederich, R.C., et al., *Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action*. Nat Med, 1995. **1**(12): p. 1311-4.
297. Cusin, I., et al., *The weight-reducing effect of an intracerebroventricular bolus injection of leptin in genetically obese fa/fa rats. Reduced sensitivity compared with lean animals*. Diabetes, 1996. **45**(10): p. 1446-50.
298. DiCarlo, J., et al., *Cytokine and chemokine patterns across 100 days after hematopoietic stem cell transplantation in children*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(3): p. 361-9.
299. Bandaru, P., H. Rajkumar, and G. Nappanveetil, *Altered or Impaired Immune Response to Hepatitis B Vaccine in WNIN/GR-Ob Rat: An Obese Rat Model with Impaired Glucose Tolerance*. ISRN Endocrinol, 2011. **2011**: p. 980105.
300. Ferraz-Amaro, I., et al., *Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis*. Mediators Inflamm, 2013. **2013**: p. 710928.
301. Kahn, B.B. and J.S. Flier, *Obesity and insulin resistance*. J Clin Invest, 2000. **106**(4): p. 473-81.
302. Kolaczynski, J.W., et al., *Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro*. Diabetes, 1996. **45**(5): p. 699-701.
303. Tsai, M., et al., *Stimulation of leptin secretion by insulin*. Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(Suppl 3): p. S543-8.

<b>SESSO</b>	MASCHI	58
	FEMMINE	41
<b>ETA' MEDIA AL TRAPIANTO</b>		
		49
<b>TIPO DI TRAPIANTO</b>	AUTOLOGO	52
	ALLOGENICO	47
<b>TRAPIANTO AUTOLOGO E DIAGNOSI</b>		
	LNH	13
	MM	22
	LMA	5
	LH	3
	SS	6
	CROHN	3
<b>TRAPIANTO ALLOGENICO E DIAGNOSI</b>		
	MFI	1
	LLC	2
	LLA	9
	LMA	17
	LMC	2
	MF	8
	MDS	4
	SEZARY	3
	LH	1
	LNH	1
<b>TIPO DI CONDIZIONAMENTO</b>		
	ABLATIVO	68
	RIC	31

**Tabella 1:** Caratteristiche dei pazienti candidati a trapianto di cellule staminali emopoietiche e arruolati nello studio prospettico della sindrome metabolica.

*LNH linfoma non Hodgkin, MM mieloma, LMA leucemia mieloide acuta, LH linfoma di Hodgkin, SS sclerosi sistemica, MFI mielofibrosi, LLC leucemia linfocitica cronica, LLA leucemia linfoblastica acuta, LMC leucemia mieloide cronica, MF micosi fungoide, MDS mielodisplasia.*

<b>Diagnosi SM e caratteristiche</b>	Numero pazienti	24 M/F 15/9
	Tipo trapianto	11 autologo 13 allogenico
	Numero di caratteri SM	3 caratteri di SM: 15 >4 caratteri di SM: 9
	Fattori di SM	Obesità (87,5%) Ipertensione (79,2%) Ipertrigliceridemia (79,2%) Bassi valori HDL (19,2) Iperglicemia (54,1%)
<b>Fattori favorenti la SM</b>	Doppia dislipidemia	11,1%
	HOMA>5	34,4 %
	Hb glicata elevata	15,1 %
	ipogonadismo	0,9% (M:F= 5:34)
	Uricemia	0,2 %
	TNF alfa	0.2 %
	TSH-R	0,1%

Valori mediani +/- DS	Tutti i candidati a trapianto	Pazienti con SM	Pazienti senza SM	Pazienti con DD	Pazienti senza DD
LEPTINA	11,3+/- 16,1	29,4+/-19	9,4+/-13,2	24,2+/-15,3	11,3+/-16,3
ADIPONECTINA	12,3+/- 8,3	8,1+/-3,6	14,4+/-8,7	7,8+/-9,8	12,6+/-7,8
FIBRINOGENO	304,5+/-63,8	356+/-53,8	292+/-64,5	328+/-51,7	300+/-66,3
INSULINA	14,1+/- 32,7	29,2+/- 25,4	9,1+/-34,6	22,8+/-13,6	11,5+/-35,9
HOMA	2,9+/- 9.7	8,1+/-8	2,0+/-10,1	4,6+/-5,9	2,6+/-10,5
HB glicata	5,4+/-5,9	5,7+/-1,6	5,2+/-6,8	5,7+/-1,4	5,4+/-6,6

**Tabella 2:** Analisi dati pre trapianto

	SM	Nuove SM	DD	Nuove DD	Nuove SM e DD	DD isolate, senza SM
Autologo	13	4	10	3	0	5
Allogeneico	30	16	24	17	11	3
Totale	43	20	34	20	11	8

Valori mediani +/- DS	Tutti i candidati a trapianto	Pazienti con SM	Pazienti senza SM	Pazienti con DD	Pazienti senza DD
LEPTINA	9,8+/-24,1	11,3+/-28,6	8,2+/-19,5	9,8+/-26,6	9,9+/-23,0
ADIPONECTINA	15,3+/-11,0	12,7+/-10,3	16,9+/-10,9	14,2+/-8,6	15,8+/-11,8
FIBRINOGENO	320+/-126,5	332+/-116,4	320+/-134,8	306+/-118,2	336,0+/-131,4
INSULINA	20,0+/-29,0	27,8+/-38,1	17,9+/-15,7	23,8+/-42,0	18,4+/-17,5
HOMA	5,1+/-11,4	8,4+/-14,8	4,2+/-6,8	5,7+/-16,7	4,9+/-7,0
HB glicata	5,5+/-1,1	5,6+/-1,4	5,4+/-0,6	5,7+/-1,5	5,4+/-0,7

**Tabella 3:** Analisi dati a un mese dal trapianto.  
*SM sindrome metabolica; DD doppia displipidemia.*

	SM	Nuove SM	DD	Nuove DD	Nuove SM e DD	DD isolata, senza SM
Autologo	13	3	11	4	2	1
Allogeneico	21	10	20	13	7	8
Totale	34	13	31	17	9	9

Valori mediani +/- DS	Tutti i candidati a trapianto	Pazienti con SM	Pazienti senza SM	Pazienti con DD	Pazienti senza DD
LEPTINA	8,9+/-18,2	12,2+/-22,4	6,4+/-13,9	11,5+/-23,3	8,2+/-14,4
ADIPONECTINA	11,2+/-12,8	9,2+/-9,0	14,0+/-14,8	9,0+/-6,7	14+/-15,3
FIBRINOGENO	345,5+/-79,5	367,5+/-79,0	336,0+/-78,1	364+/-82,7	336+/-76,3
INSULINA	8,9+/-11,8	14,3+/-9,8	7,4+/-12,3	13,2+/-8,0	7,4+/-13,2
HOMA	1,9+/-3,2	3,6+/-3,4	1,6+/-2,6	3,5+/-3,0	1,7+/-3,2
HB glicata	5,4+/-2,5	5,6+/-3,9	5,2+/-0,5	5,3+/-4,1	5,4+/-0,6

**Tabella 4:** Analisi dati a 100 giorni dal trapianto.  
*SM sindrome metabolica; DD doppia displipidemia*

Diagnosi di sindrome metabolica	SI	75%	Basale	31,2%
			Acquisita	43,7%
	NO	25%		
Doppia dislipidemia	SI	56,2%	Basale	44,4%
			Acquisita	55,5%
	NO	43,8%		

**Tabella 5:** Caratteristiche dei pazienti deceduti a un anno dal trapianto

	SM	Nuove SM	DD	Nuove DD	Nuove SM e DD	DD isolata, senza SM
Autologo	9	2	8	3	0	1
Allogeneico	12	5	6	2	1	7
Totale	21	7	14	5	1	8

Valori mediani +/- DS	Tutti i candidati a trapianto	Pazienti con SM	Pazienti senza SM	Pazienti con DD	Pazienti senza DD
LEPTINA	9,4+/-20,7	13,5+/-34,4	9,2+/-11,4	9,2+/-10,7	9,4+/-22,4
ADIPONECTINA	12,7+/-11,3	8,9+/-10,5	13,0+/-11,7	8,9+/-8,9	13,0+/-11,8
FIBRINOGENO	315+/-76,7	323+/-57,0	309+/-83,4	291,5+/-63,8	323+/-79,3
INSULINA	8,9+/-14,9	20,3+/-23,9	8,2+/-3,8	14,6+/-14,3	8,5+/-14,8
HOMA	1,7+/-4,3	5,4+/-7,4	1,9+/-1,0	3,1+/-5,1	1,9+/-4,5
HB glicata	5,5+/-0,8	5,8+/-1,0	5,4+/-0,6	5,5+/-1,1	5,5+/-0,7

**Tabella 6:** Analisi dati a 1 anno dal trapianto.

*SM* sindrome metabolica; *DD* doppia dislipidemia

TUTTI basale		insulina_0	HOMA_0	HbA1c_0	Microalbu minuria_0	uricemi a_0	gammaGT _0	AST_0	ALT_0	PCR_0	fibrinogen o_0	TSH_0	FSH_0	LH_0	17betaE2 _0	testoster one_0	adipone ctina_0	resistina _0	leptina_0	TNFalfa_0	
no_sm	Media	21,33	4,99	6,03	7,04	4,39	30,12	19,80	22,41	1,52	296,92	2,35	33,37	15,92	23,79	2,43	17,47	4,70	13,42	2,00	
	N	48,00	48,00	47,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00
	DS	38,61	8,96	5,71	6,78	1,18	42,83	8,53	18,78	5,29	62,15	1,67	36,15	16,08	30,52	2,44	12,98	5,03	12,07	2,15	
nuove_sm	Media	20,88	6,59	7,57	10,74	4,95	54,46	25,12	38,77	0,64	313,77	1,95	25,36	11,57	19,91	2,45	16,42	3,58	17,22	1,70	
	N	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00
	DS	24,46	11,90	8,24	16,51	1,49	79,82	14,92	35,29	0,99	69,26	1,55	37,57	16,58	29,43	2,62	9,34	2,80	17,93	2,10	
sm	Media	34,32	9,66	6,28	16,65	10,09	33,92	24,58	29,75	0,53	338,48	2,82	22,07	12,74	17,51	2,56	8,22	7,54	27,09	3,62	
	N	24,00	24,00	23,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	23,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
	DS	26,19	8,28	1,59	18,42	24,75	25,87	15,49	16,97	0,45	53,03	3,61	18,91	10,31	11,28	2,34	2,99	7,58	18,13	4,26	
Totale	Media	24,39	6,56	6,51	10,34	5,92	37,43	22,35	28,48	1,05	311,14	2,36	28,53	14,01	21,25	2,47	14,95	5,09	17,73	2,31	
	N	98,00	98,00	96,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	98,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00
	DS	32,73	9,76	5,89	13,67	12,28	52,79	12,46	24,59	3,77	63,77	2,27	33,30	15,02	26,73	2,44	11,03	5,48	16,17	2,87	
P value		0,23	0,16	0,56	0,02	0,16	0,15	0,13	0,02	0,47	0,03	0,40	0,34	0,44	0,62	0,97	0,00	0,03	0,00	0,03	
AUTOLOGO		insulina_0	HOMA_0	HbA1c_0	Microalbu minuria_0	uricemi a_0	gammaGT _0	AST_0	ALT_0	PCR_0	fibrinogen o_0	TSH_0	FSH_0	LH_0	17betaE2 _0	testoster one_0	adipone ctina_0	resistina _0	leptina_0	TNFalfa_0	
no_sm	Media	18,64	4,41	6,37	7,35	4,27	28,11	20,06	20,14	1,96	298,34	2,31	42,53	19,92	26,01	2,08	18,58	5,38	14,48	1,78	
	N	34,00	34,00	33,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00
	DS	20,08	5,31	6,81	7,02	1,19	46,44	6,80	11,81	6,22	61,64	1,54	38,98	17,30	35,25	2,36	14,50	5,73	13,51	1,74	
nuove_sm	Media	15,22	3,69	10,78	9,48	5,32	23,00	20,83	21,83	0,15	297,17	2,59	68,40	28,75	9,80	1,81	20,64	4,32	17,99	1,02	
	N	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
	DS	12,90	3,25	13,19	12,23	1,38	17,91	8,40	12,43	0,09	52,70	2,11	60,40	26,83	8,50	2,50	8,22	4,10	22,89	1,25	
sm	Media	34,45	8,65	5,64	5,62	5,05	21,45	20,18	27,64	0,32	337,64	3,50	28,36	16,80	17,13	2,20	8,35	5,05	29,46	2,83	
	N	11,00	11,00	10,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00
	DS	23,03	7,07	0,42	4,43	2,02	10,38	11,06	20,61	0,38	57,53	5,09	24,48	11,70	12,93	2,70	3,64	2,08	19,84	3,15	
Totale	Media	21,65	5,24	6,76	7,23	4,55	26,12	20,17	21,92	1,41	306,52	2,60	42,52	20,28	22,26	2,07	16,65	5,19	18,05	1,91	
	N	51,00	51,00	49,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00
	DS	20,88	5,74	7,18	7,25	1,45	38,72	7,86	14,16	5,15	60,99	2,71	40,13	17,55	30,03	2,40	12,99	4,95	16,94	2,10	
P value		0,06	0,08	0,34	0,58	0,12	0,87	0,97	0,31	0,54	0,16	0,45	0,14	0,41	0,39	0,95	0,05	0,89	0,04	0,19	
ALLOGENICO		insulina_0	HOMA_0	HbA1c_0	Microalbu minuria_0	uricemi a_0	gammaGT _0	AST_0	ALT_0	PCR_0	fibrinogen o_0	TSH_0	FSH_0	LH_0	17betaE2 _0	testoster one_0	adipone ctina_0	resistina _0	leptina_0	TNFalfa_0	
no_sm	Media	27,86	6,40	5,24	6,26	4,70	35,14	19,14	28,07	0,41	293,36	2,45	10,46	5,93	18,24	3,30	14,68	2,99	10,77	2,56	
	N	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00
	DS	65,58	14,68	0,47	6,31	1,12	33,07	12,13	29,81	0,36	65,61	2,01	7,69	4,69	12,03	2,49	7,81	1,77	7,07	2,97	
nuove_sm	Media	22,57	7,46	6,60	11,12	4,84	63,90	26,40	43,85	0,79	318,75	1,75	12,44	6,42	22,94	2,64	15,16	3,36	17,00	1,91	
	N	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
	DS	27,02	13,42	6,27	17,85	1,53	88,84	16,33	38,47	1,08	73,94	1,35	11,70	7,15	32,85	2,69	9,47	2,38	16,87	2,28	
sm	Media	34,21	10,52	6,77	25,98	14,36	44,46	28,31	31,54	0,70	339,25	2,24	16,75	9,30	17,83	2,87	8,11	9,64	25,08	4,29	
	N	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	12,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
	DS	29,55	9,38	1,97	20,69	33,58	30,49	18,03	13,80	0,45	51,12	1,61	10,91	7,85	10,22	2,05	2,46	9,80	17,11	5,05	
Totale	Media	27,36	7,99	6,24	13,78	7,43	49,96	24,77	35,74	0,65	316,37	2,10	13,05	7,07	20,13	2,90	13,06	4,99	17,38	2,76	
	N	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	46,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00
	DS	42,05	12,68	4,21	17,80	17,73	63,02	15,84	31,04	0,78	67,06	1,64	10,51	6,74	22,80	2,43	8,09	6,06	15,43	3,50	
P value		0,75	0,69	0,57	0,01	0,26	0,41	0,27	0,29	0,36	0,22	0,45	0,29	0,37	0,77	0,74	0,03	0,00	0,05	0,16	

**Tabella 7:** Correlazioni con lo sviluppo di SM alla valutazione basale.

*No\_sm:* no sindrome metabolica; *sm:* sindrome metabolica già presente; *nuove\_sm:* sindrome metabolica di nuova comparsa.

TUTTI 1 mese		insulina <sub>1</sub>	HOMA <sub>1</sub>	HbA1c <sub>1</sub>	buminuria <sub>1</sub>	uricemia <sub>1</sub>	gammaGT <sub>1</sub>	AST <sub>1</sub>	ALT <sub>1</sub>	PCR <sub>1</sub>	fibrinogeno <sub>1</sub>	TSH <sub>1</sub>	FSH <sub>1</sub>	LH <sub>1</sub>	17betaE2 <sub>1</sub>	testosterone <sub>1</sub>	adiponectina <sub>1</sub>	resistina <sub>1</sub>	leptina <sub>1</sub>	TNFalfa <sub>1</sub>
no_sm	Media	21,90	5,75	5,41	34,07	2,34	53,84	21,20	29,10	2,92	327,83	1,29	26,98	15,85	17,56	1,90	20,75	3,39	15,76	2,13
	N	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	46,00	43,00	42,00	43,00	43,00
	DS	17,84	6,90	0,68	67,74	1,29	67,52	16,54	23,52	5,74	127,38	1,01	25,81	14,67	14,23	2,03	10,36	5,51	20,10	2,96
nuove_sm	Media	31,00	9,32	5,47	24,85	2,34	78,12	19,77	28,81	4,07	366,46	1,07	18,01	11,17	16,99	2,07	20,44	2,62	15,65	2,37
	N	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	22,00	22,00	22,00	22,00
	DS	28,79	10,27	0,91	34,04	1,19	131,80	20,86	34,72	4,07	132,36	0,73	21,91	14,06	9,90	2,50	13,66	4,19	16,69	5,50
sm	Media	40,31	13,07	6,49	29,45	3,38	54,04	21,79	33,88	2,63	364,58	0,79	17,03	13,49	18,76	1,82	11,20	3,84	31,64	2,13
	N	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	23,00	20,00	20,00	21,00	21,00
	DS	42,24	17,46	1,48	28,82	1,72	40,18	11,83	26,25	3,73	117,24	0,96	14,85	10,69	14,39	2,03	5,25	2,82	33,56	2,69
Totale	Media	28,75	8,46	5,68	30,53	2,59	60,26	20,97	30,18	3,15	347,28	1,11	22,11	14,01	17,70	1,93	18,42	3,29	19,61	2,19
	N	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	97,00	97,00	97,00	97,00	97,00	95,00	85,00	84,00	86,00	86,00
	DS	29,04	11,44	1,08	52,47	1,44	84,61	16,68	27,28	4,89	126,45	0,95	22,80	13,64	13,14	2,15	11,08	4,63	24,10	3,68
		P=0.03	P=0.03	P=0.000	P=0.77	P=0.008	P=0.46	P=0.91	P=0.75	P=0.53	P=0.34	P=0.10	P=0.12	P=0.37	P=0.89	P=0.92	P=0.003	P=0.69	P=0.03	P=0.97
AUTOLOGO		insulina <sub>1</sub>	HOMA <sub>1</sub>	HbA1c <sub>1</sub>	buminuria <sub>1</sub>	uricemia <sub>1</sub>	gammaGT <sub>1</sub>	AST <sub>1</sub>	ALT <sub>1</sub>	PCR <sub>1</sub>	fibrinogeno <sub>1</sub>	TSH <sub>1</sub>	FSH <sub>1</sub>	LH <sub>1</sub>	17betaE2 <sub>1</sub>	testosterone <sub>1</sub>	adiponectina <sub>1</sub>	resistina <sub>1</sub>	leptina <sub>1</sub>	TNFalfa <sub>1</sub>
no_sm	Media	23,74	6,61	5,35	39,35	2,23	45,74	23,57	26,66	3,01	306,09	1,35	32,36	18,68	17,23	1,66	20,31	3,99	16,64	1,99
	N	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	34,00	35,00	35,00	35,00	35,00	34,00	31,00	30,00	31,00	31,00
	DS	19,35	7,89	0,63	78,25	1,41	65,36	18,65	22,72	6,55	128,81	1,04	27,47	15,60	15,14	1,98	10,69	6,29	20,61	3,02
nuove_sm	Media	26,45	8,22	5,55	47,82	2,55	28,83	18,00	17,50	3,29	317,00	1,44	43,21	24,77	13,57	1,67	25,38	2,03	18,68	0,51
	N	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	DS	15,89	5,51	0,43	56,77	1,65	23,47	7,18	7,97	4,71	132,19	1,13	33,39	22,99	5,68	2,40	13,05	1,24	16,08	0,50
sm	Media	56,23	17,46	5,90	17,37	3,21	32,00	23,18	30,27	0,81	331,36	0,95	23,29	18,00	11,61	1,33	10,21	3,43	48,03	1,95
	N	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	10,00	9,00	10,00	10,00
	DS	56,26	24,94	0,67	13,43	2,33	21,95	12,64	29,49	1,11	132,35	0,54	19,54	12,77	7,39	1,69	4,83	2,16	39,81	3,09
Totale	Media	30,93	9,09	5,49	35,68	2,48	40,88	22,85	26,37	2,58	312,82	1,28	31,69	19,24	15,62	1,59	18,67	3,66	23,68	1,82
	N	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	52,00	51,00	52,00	52,00	52,00	52,00	51,00	46,00	44,00	46,00	46,00
	DS	32,72	13,63	0,65	67,32	1,68	55,20	16,47	23,10	5,65	127,71	0,96	26,80	15,82	13,13	1,94	10,90	5,30	28,14	2,86
		P=0.01	P=0.07	P=0.04	P=0.58	P=0.24	P=0.66	P=0.75	P=0.56	P=0.51	P=0.85	P=0.44	P=0.34	P=0.66	P=0.44	P=0.89	P=0.01	P=0.75	P=0.006	P=0.57
ALLOGENICO		insulina <sub>1</sub>	HOMA <sub>1</sub>	HbA1c <sub>1</sub>	Microalbuminuria <sub>1</sub>	uricemia <sub>1</sub>	gammaGT <sub>1</sub>	AST <sub>1</sub>	ALT <sub>1</sub>	PCR <sub>1</sub>	fibrinogeno <sub>1</sub>	TSH <sub>1</sub>	FSH <sub>1</sub>	LH <sub>1</sub>	17betaE2 <sub>1</sub>	testosterone <sub>1</sub>	adiponectina <sub>1</sub>	resistina <sub>1</sub>	leptina <sub>1</sub>	TNFalfa <sub>1</sub>
no_sm	Media	17,28	3,60	5,55	20,87	2,63	74,07	15,29	35,21	2,71	384,69	1,11	11,28	7,59	18,53	2,58	21,89	1,87	13,51	2,49
	N	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	13,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
	DS	12,79	2,40	0,80	25,87	0,88	71,03	6,89	25,20	3,04	108,29	0,96	9,65	6,95	11,70	2,12	9,82	2,33	19,40	2,89
nuove_sm	Media	32,37	9,65	5,44	17,97	2,28	92,90	20,30	32,20	4,31	381,30	0,96	10,46	7,09	18,02	2,19	18,98	2,79	14,76	2,91
	N	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	17,00	17,00	17,00	17,00
	DS	31,87	11,42	1,02	21,45	1,06	147,36	23,62	38,94	3,96	132,09	0,56	8,82	6,72	10,76	2,57	13,87	4,74	17,24	6,19
sm	Media	26,83	9,35	6,98	39,67	3,52	72,69	20,62	36,92	4,17	392,69	0,65	11,74	9,67	24,81	2,27	12,19	4,17	16,75	2,30
	N	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	12,00	10,00	11,00	11,00	11,00
	DS	18,80	5,78	1,79	34,56	1,06	43,25	11,48	23,95	4,48	99,40	1,22	6,18	6,97	16,27	2,29	5,71	3,33	17,72	2,41
Totale	Media	26,34	7,76	5,90	24,83	2,73	81,70	18,89	34,40	3,79	385,48	0,91	11,05	7,97	20,12	2,32	18,13	2,90	14,93	2,62
	N	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	46,00	45,00	45,00	45,00	45,00	44,00	39,00	40,00	40,00	40,00
	DS	24,47	8,47	1,38	27,90	1,12	104,78	16,85	30,98	3,85	114,68	0,90	8,22	6,79	12,87	2,33	11,43	3,79	17,61	4,43
		P=0.21	P=0.09	P=0.002	P=0.07	P=0.005	P=0.83	P=0.64	P=0.91	P=0.46	P=0.96	P=0.43	P=0.91	P=0.56	P=0.30	P=0.91	P=0.13	P=0.35	P=0.91	P=0.93

**Tabella 8:** Correlazioni con lo sviluppo di SM a un mese dal trapianto.

*No\_sm:* no sindrome metabolica; *sm:* sindrome metabolica già presente; *nuove\_sm:* sindrome metabolica di nuova comparsa.



TUTTI 100 gg		insulina_2	HOMA_2	HbA1c_2	Microalbu minuria_2	uricemia_2	gammaG T_2	AST_2	ALT_2	PCR_2	fibrinoge no_2	TSH_2	FSH_2	LH_2	@17bet aE2_2	testoster one_2	adipone ctina_2	resistina_2	leptina_2	TNFalfa_2	
no_sm	Media	7,98	1,82	5,25	15,94	4,76	65,93	22,05	23,05	0,58	329,70	2,10	47,84	22,45	20,51	3,53	17,19	4,25	10,55	2,84	
	N	43,00	43,00	43,00	42,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00	43,00
	DS	5,58	1,38	0,54	29,63	1,32	119,31	10,74	16,43	0,93	74,82	1,34	36,08	18,00	13,68	3,69	15,29	3,95	15,08	5,23	
nuove_sm	Media	18,57	4,87	6,36	21,27	4,90	91,71	29,19	39,38	0,86	363,57	1,92	34,74	18,61	19,09	3,14	14,11	6,06	8,26	2,32	
	N	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	20,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	
	DS	17,48	4,20	4,96	27,84	1,98	119,98	16,82	21,15	1,15	97,49	1,09	36,58	18,88	12,81	3,25	10,17	3,87	4,52	1,96	
sm	Media	16,97	4,76	5,60	23,15	5,36	59,32	24,82	37,36	1,03	372,59	2,66	26,19	15,38	22,44	2,09	9,71	5,98	25,01	2,33	
	N	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	
	DS	10,45	3,43	0,61	35,01	1,33	84,77	16,53	46,10	1,04	61,34	4,09	16,86	9,24	16,42	1,97	5,49	3,11	25,99	2,32	
Totale	Media	12,87	3,32	5,61	19,12	4,95	70,53	24,50	30,70	0,76	348,94	2,20	39,11	19,70	20,66	3,07	14,53	5,14	13,69	2,58	
	N	86,00	86,00	86,00	85,00	86,00	86,00	86,00	86,00	86,00	86,00	85,00	86,00	86,00	86,00	86,00	86,00	86,00	86,00	86,00	
	DS	11,78	3,21	2,49	30,49	1,51	111,13	14,13	28,70	1,02	79,48	2,33	33,39	16,56	14,11	3,24	12,53	3,80	18,15	3,98	
		P<0.0001	P<0.0001	P=0.25	P=0.63	P=0.32	P=0.59	P=0.16	P=0.04	P=0.22	P=0.07	P=0.54	P=0.03	P=0.25	P=0.74	P=0.24	P=0.07	P=0.09	P=0.002	P=0.84	
AUTOLOGO																					
		insulina_2	HOMA_2	HbA1c_2	Microalbu minuria_2	uricemia_2	gammaG T_2	AST_2	ALT_2	PCR_2	fibrinoge no_2	TSH_2	FSH_2	LH_2	@17bet aE2_2	testoster one_2	adipone ctina_2	resistina_2	leptina_2	TNFalfa_2	
no_sm	Media	7,57	1,73	5,23	7,72	4,71	33,90	19,61	20,42	0,67	319,23	2,15	57,58	26,56	20,06	2,67	15,57	4,32	9,41	2,93	
	N	31,00	31,00	31,00	30,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	
	DS	5,05	1,24	0,57	6,90	1,28	54,18	8,26	16,30	1,06	78,09	1,06	37,85	19,24	14,73	3,07	9,34	4,34	7,64	6,07	
nuove_sm	Media	27,98	6,58	5,12	7,80	4,84	57,40	25,60	34,80	0,62	392,60	2,24	72,97	30,64	13,49	1,98	12,25	8,15	8,60	1,98	
	N	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	
	DS	34,02	7,10	0,67	7,10	2,15	67,69	11,80	27,66	0,75	61,66	1,36	51,37	23,73	8,64	2,74	9,06	5,67	5,50	1,39	
sm	Media	18,73	4,95	5,55	8,04	5,07	25,27	23,91	28,27	0,53	362,82	3,76	37,74	19,70	15,40	1,78	9,17	5,11	29,54	2,58	
	N	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	
	DS	12,32	4,10	0,68	5,27	1,44	12,75	10,76	25,64	0,52	68,36	5,61	16,24	10,82	13,43	2,12	5,62	3,21	33,45	2,46	
Totale	Media	12,35	3,00	5,29	7,80	4,81	34,38	21,26	23,79	0,63	337,23	2,54	54,57	25,39	18,27	2,39	13,72	4,91	14,04	2,75	
	N	47,00	47,00	47,00	46,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00	
	DS	14,21	3,53	0,61	6,43	1,39	49,25	9,34	20,21	0,92	77,66	2,86	36,49	18,09	13,92	2,82	8,85	4,33	18,95	5,06	
		P<0.001	P<0.001	P=0.27	P=0.99	P=0.76	P=0.49	P=0.23	P=0.24	P=0.92	P=0.06	P=0.27	P=0.15	P=0.45	P=0.46	P=0.64	P=0.11	P=0.18	P=0.006	P=0.92	
ALLOGENICO																					
		insulina_2	HOMA_2	HbA1c_2	Microalbu minuria_2	uricemia_2	gammaG T_2	AST_2	ALT_2	PCR_2	fibrinoge no_2	TSH_2	FSH_2	LH_2	@17bet aE2_2	testoster one_2	adipone ctina_2	resistina_2	leptina_2	TNFalfa_2	
no_sm	Media	9,05	2,07	5,32	36,48	4,90	148,67	28,33	29,83	0,36	356,75	1,96	22,70	11,83	21,66	5,75	21,39	4,09	13,51	2,60	
	N	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	
	DS	6,91	1,72	0,46	50,01	1,46	189,69	13,96	15,34	0,43	60,29	1,94	10,37	7,60	11,01	4,33	25,06	2,86	26,38	2,04	
nuove_sm	Media	15,63	4,33	6,74	25,48	4,92	102,44	30,31	40,81	0,93	354,50	1,81	22,80	14,85	20,84	3,51	14,70	5,41	8,16	2,43	
	N	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	15,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	
	DS	7,73	2,97	5,65	30,67	2,00	132,12	18,29	19,58	1,26	106,26	1,01	21,01	16,18	13,61	3,39	10,70	3,09	4,37	2,14	
sm	Media	15,22	4,58	5,66	38,27	5,65	93,36	25,73	46,45	1,52	382,36	1,56	14,65	11,06	29,48	2,40	10,25	6,85	20,48	2,07	
	N	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	
	DS	8,40	2,80	0,56	45,21	1,21	111,26	21,37	60,20	1,21	54,94	0,98	6,29	4,63	16,65	1,85	5,57	2,90	15,96	2,26	
Totale	Media	13,49	3,70	6,00	32,47	5,12	114,10	28,41	39,03	0,92	363,05	1,79	20,47	12,85	23,53	3,88	15,50	5,41	13,28	2,38	
	N	39,00	39,00	39,00	39,00	39,00	39,00	39,00	39,00	39,00	39,00	38,00	39,00	39,00	39,00	39,00	39,00	39,00	39,00	39,00	
	DS	8,06	2,76	3,63	40,85	1,64	145,34	17,67	34,89	1,13	80,34	1,34	15,15	11,34	13,98	3,55	15,95	3,08	17,38	2,10	
		P=0.07	P=0.04	P=0.56	P=0.68	P=0.46	P=0.62	P=0.81	P=0.51	P=0.04	P=0.65	P=0.78	P=0.33	P=0.66	P=0.25	P=0.06	P=0.24	P=0.09	P=0.19	P=0.83	

**Tabella 9:** Correlazioni con lo sviluppo di SM a 100 giorni dal trapianto

*No\_sm:* no sindrome metabolica; *sm:* sindrome metabolica già presente; *nuove\_sm:* sindrome metabolica di nuova comparsa.

TUTTI		1 aa																		
		insulina_3	HOMA_3	HbA1c_3	Microalbu minuria_3	uricemia _3	gamma GT_3	AST_3	ALT_3	PCR_3	fibrinogen o_3	TSH_3	FSH_3	LH_3	@17bet aE2_3	testoste rone_3	adiponec tina_3	resistina _3	leptina _3	TNFalfa _3
no_sm	Media	8,07	1,85	5,48	12,17	4,65	94,98	23,53	26,95	0,62	313,78	1,93	54,57	28,94	14,29	2,81	17,61	4,05	10,47	2,95
	N	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00
	DS	3,63	1,01	0,53	17,86	1,26	223,72	11,83	21,23	1,00	69,52	1,13	40,38	21,12	12,74	2,93	12,35	2,28	6,45	5,66
nuove_sm	Media	17,39	4,52	5,39	8,72	5,36	63,76	27,41	39,59	0,55	304,18	1,71	55,18	28,08	20,70	3,07	14,13	4,19	14,97	2,96
	N	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	16,00	16,00	16,00	16,00
	DS	25,67	7,58	1,31	8,38	1,51	48,87	22,50	33,35	0,96	71,41	0,88	40,77	23,52	15,02	3,16	10,47	1,33	26,34	2,25
sm	Media	19,58	5,73	5,64	34,75	5,41	71,30	21,90	27,00	1,19	357,05	1,82	28,74	18,17	18,06	2,05	12,67	5,70	25,26	2,72
	N	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
	DS	13,97	4,90	0,57	56,80	1,46	98,04	10,73	17,49	1,71	87,23	1,53	18,26	12,52	10,53	2,03	8,73	3,55	30,17	3,89
Totale	Media	13,12	3,45	5,50	17,27	5,00	81,94	23,96	29,75	0,75	322,90	1,85	47,99	25,95	16,69	2,67	15,58	4,52	15,31	2,89
	N	77,00	77,00	77,00	77,00	77,00	77,00	77,00	77,00	77,00	77,00	77,00	77,00	77,00	77,00	77,00	76,00	76,00	76,00	76,00
	DS	14,93	4,65	0,77	33,10	1,40	169,66	14,53	23,87	1,23	76,71	1,19	37,44	20,15	12,87	2,77	11,20	2,60	20,74	4,64
		p=0.006	p=0.004	p=0.61	p=0.02	p=0.07	p=0.78	p=0.50	p=0.16	p=0.18	p=0.06	p=0.80	p=0.03	p=0.13	p=0.20	p=0.49	p=0.23	p=0.05	p=0.03	p=0.98
autologo																				
		insulina_3	HOMA_3	HbA1c_3	Microalbu minuria_3	uricemia _3	gamma GT_3	AST_3	ALT_3	PCR_3	fibrinogen o_3	TSH_3	FSH_3	LH_3	@17bet aE2_3	testoste rone_3	adiponec tina_3	resistina _3	leptina _3	TNFalfa _3
no_sm	Media	7,51	1,72	5,41	7,61	4,71	31,10	19,30	21,03	0,43	302,37	2,05	57,69	30,37	15,62	2,78	18,15	3,87	10,25	2,86
	N	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
	DS	3,19	0,92	0,44	7,86	1,30	41,05	4,19	14,08	0,42	61,86	1,19	42,78	21,85	13,72	3,11	13,55	2,29	7,05	6,39
nuove_sm	Media	27,01	7,72	5,84	12,02	4,46	35,40	20,80	23,40	0,94	304,40	1,89	69,64	33,67	16,70	1,62	12,71	4,15	9,01	3,56
	N	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	4,00	4,00	4,00	4,00
	DS	46,05	13,95	0,22	11,94	1,85	18,57	8,17	11,55	1,77	55,64	1,24	51,85	26,66	13,70	2,09	8,23	1,24	9,97	0,40
sm	Media	22,28	5,92	5,59	8,06	5,35	24,80	20,50	27,70	0,48	337,10	2,34	35,16	20,54	16,10	1,28	10,31	4,05	37,32	1,55
	N	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
	DS	15,21	4,12	0,50	4,65	1,37	17,78	9,83	20,67	0,31	68,75	1,96	18,88	15,88	11,35	1,74	8,10	1,93	38,56	0,88
Totale	Media	12,96	3,32	5,50	8,20	4,82	30,18	19,73	22,78	0,50	310,31	2,10	54,01	28,56	15,85	2,32	15,87	3,94	16,29	2,63
	N	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	44,00	44,00	44,00	44,00
	DS	17,59	5,22	0,45	7,75	1,37	34,88	6,15	15,42	0,67	63,09	1,37	40,52	21,23	12,94	2,80	12,41	2,10	22,02	5,30
		p=0.009	p=0.009	p=0.11	p=0.51	p=0.37	p=0.84	p=0.80	p=0.50	p=0.29	p=0.32	p=0.80	p=0.21	p=0.39	p=0.98	p=0.29	p=0.19	p=0.95	p=0.001	p=0.75
allogenico																				
		insulina_3	HOMA_3	HbA1c_3	Microalbu minuria_3	uricemia _3	gamma GT_3	AST_3	ALT_3	PCR_3	fibrinogen o_3	TSH_3	FSH_3	LH_3	@17bet aE2_3	testoste rone_3	adiponec tina_3	resistina _3	leptina _3	TNFalfa _3
no_sm	Media	9,75	2,23	5,67	25,86	4,47	286,60	36,20	44,70	1,20	348,00	1,58	45,20	24,63	10,32	2,89	15,98	4,58	11,14	3,24
	N	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
	DS	4,50	1,21	0,74	30,09	1,19	396,31	17,65	29,12	1,80	82,93	0,89	32,20	19,18	8,60	2,46	8,08	2,31	4,42	2,74
nuove_sm	Media	13,38	3,19	5,21	7,34	5,73	75,58	30,17	46,33	0,39	304,08	1,63	49,15	25,75	22,36	3,68	14,60	4,20	16,96	2,75
	N	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
	DS	11,30	2,52	1,53	6,58	1,25	53,20	26,16	37,42	0,34	79,32	0,73	36,14	22,93	15,80	3,40	11,40	1,41	30,03	2,58
sm	Media	16,87	5,53	5,69	61,43	5,46	117,80	23,30	26,30	1,90	377,00	1,29	22,32	15,80	20,03	2,83	15,03	7,36	13,21	3,89
	N	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
	DS	12,83	5,79	0,66	72,16	1,63	123,17	11,92	14,76	2,22	102,23	0,70	15,98	8,13	9,83	2,09	9,11	4,09	10,61	5,31
Totale	Media	13,34	3,62	5,50	30,03	5,25	154,72	29,91	39,56	1,11	340,59	1,51	39,53	22,29	17,87	3,17	15,16	5,31	13,97	3,26
	N	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00
	DS	10,35	3,78	1,08	48,09	1,43	243,89	20,03	29,82	1,68	90,69	0,77	31,31	18,24	12,88	2,70	9,46	3,02	19,09	3,60
		p=0.31	p=0.13	p=0.50	p=0.02	p=0.10	p=0.11	p=0.37	p=0.24	p=0.10	p=0.16	p=0.56	p=0.10	p=0.41	p=0.07	p=0.72	p=0.95	p=0.03	p=0.78	p=0.77

**Tabella 10:** Correlazioni con lo sviluppo di SM a 1 anno dal trapianto

*No\_sm:* no sindrome metabolica; *sm:* sindrome metabolica già presente; *nuove\_sm:* sindrome metabolica di nuova comparsa.

	Basale tutti	Basale auto	Basale allo	1 mese tutti	1 mese auto	1 mese allo	100 gg tutti	100 gg auto	100gg allo	1 aa tutti	1 aa auto	1 aa allo
insulina				p<0,03	p<0,01		p<0,0001	p<0,001		p<0,006	p<0,009	
HOMA				p<0,03			p<0,0001	p<0,001	p<0,04	p<0,004	p<0,009	
HbA1c				p<0,0001	p<0,04	p<0,002						
Microalbuminuria	p<0,017		p<0,008							p<0,02		p<0,02
uricemia				p<0,008		p<0,005						
gammaGT												
AST												
ALT	p<0,02											
PCR												
fibrinogeno	p<0,03											
TSH												
FSH							p<0,03			p<0,03		
LH												
17betaE2												
testosterone												
adiponectina	p<0,002	p<0,05	p<0,03		p<0,01							
resistina	p<0,028		p<0,003							p<0,05		p<0,03
leptina	p<0,002	p<0,035	p<0,05	p<0,03	p<0,006		p<0,002	p<0,006		p<0,03	p<0,01	
TNFalfa	p<0,033											

**Tabella 11:** Tabella riassuntiva delle variabili correlate con lo sviluppo di SM nei vari tempi dal trapianto.

		AUTOLOGO	ALLOGENICO
<b>PRE TRAPIANTO</b>	Obesità addominale	14 (26.9%)	19 (39.6%)
	Ipertensione	14 (26.9%)	16 (34.0%)
	Iperglicemia	9 (17.3%)	15 (31.3%)
	HDL basso	34 (65.4%)	32 (66.7%)
	Ipertrigliceridemia	16 (30.8%)	15 (31.9%)
	<b>DOPO 1 MESE</b>	Obesità addominale	15 (28.8%)
Ipertensione		17 (32.7%)	22 (46.8%)
Iperglicemia		21 (40.4%)	28 (59.6%)
HDL basso		26 (51.0%)	12 (26.7%)
Ipertrigliceridemia		14 (27.5%)	27 (60.0%)
<b>DOPO 100 GIORNI</b>		Obesità addominale	13 (27.7%)
	Ipertensione	13 (27.7%)	16 (41.0%)
	Iperglicemia	7 (14.9%)	18 (46.2%)
	HDL basso	25 (53.2%)	16 (41.0%)
	Ipertrigliceridemia	12 (25.5%)	28 (71.8%)
	<b>DOPO UN ANNO</b>	Obesità addominale	15 (33.3%)
Ipertensione		12 (26.7%)	15 (46.9%)
Iperglicemia		8 (17.8%)	8 (24.2%)
HDL basso		28 (62.2%)	23 (69.7%)
Ipertrigliceridemia		9 (20.0%)	13 (40.6%)

**Tabella 12:** Prevalenza dei singoli elementi della SM ai diversi intervalli di tempo suddivisi per il tipo di trapianto.

		Adioponectina	Resistina	Leptina	TNF alfa	HOMA	Uricemia	Fibrinogeno
Circonferenza Addominale	Basale	p<0,001		p<0,009				p<0,05
	1 mese	p<0,01				p<0,03	p<0,05	
	100 gg			p<0,005		p<0,003		
	1 aa			p<0,01		p<0,002		
Iperensione	Basale			p<0,03		p<0,03		
	1 mese						p<0,002	
	100 gg			p<0,008		p<0,03		
	1 aa		p<0,01	p<0,02				p<0,01
Iperglicemia	Basale					p<0,001		
	1 mese			p<0,05		p<0,0001		
	100 gg					p<0,0001		
	1 aa					p<0,03		
Ipertrigliceridemia	Basale	p<0,03						
	1 mese							
	100 gg					p<0,03		p<0,05
	1 aa							
HDL basso	Basale	p<0,04	p<0,008		p<0,02			p<0,004
	1 mese			p<0,007	p<0,02			
	100 gg		p<0,003					p<0,01
	1 aa					p<0,05		

**Tabella 13:** Correlazioni, ai diversi intervalli di tempo, fra gli elementi di SM e le diverse variabili potenzialmente coinvolte dal punto di vista patogenetico al suo sviluppo.

Valutazione basale	Analisi univariata Hazard Ratio (95% c.i.) P value	Analisi Multivariata Hazard Ratio (95% c.i.) P value
HOMA	2.17 (1.23-3.84) 0.007	2.53 (1.40-4.59) 0.002
Microalbuminuria	1.02 (1.01-1.03) 0.02	1.02 (1.00-1.04) 0.04
Leptina	1.02 (1.01-1.04) 0.004	1.03 (1.01-1.05) 0.001
Trapianto (allogenico vs autologo)	2.42 (1.34-4.38) 0.003	2.62 (1.41-4.90) 0.002

**Tabella 14:** Analisi multivariata (regressione secondo Cox): parametri basali significativi per la presenza di SM

Valutazione basale	Analisi univariata Hazard Ratio (95% c.i.) P value	Analisi Multivariata Hazard Ratio (95% c.i.) P value
Circonferenza addominale	5.18 (2.86-9.38) <0.0001	4.46 (2.34-8.52) <0.0001
Iperensione	3.49 (1.96-6.190) <0.0001	2.21 (1.18-4.12) 0.01
Glicemia	2.32 (1.28-4.21) 0.006	1.98 (1.05-3.73) 0.03
Ipertrigliceridemia	2.74 (1.55-4.85) <0.0001	2.77 (1.50-5.11) 0.001

**Tabella 15:** Analisi multivariata: parametri basali significativi per il successivo sviluppo di SM

Valutazione a un mese	Analisi univariata Hazard Ratio (95% c.i.) P value	Analisi Multivariata Hazard Ratio (95% c.i.) P value
HOMA	2.25 (1.23-4.10) 0.008	2.77 (1.36-5.63) 0.005
HbA1c	1.40 (1.12-1.75) 0.003	1.49 (1.14-1.94) 0.003
Trapianto (allogenico vs autologo)	2.42 (1.34-4.38) 0.003	2.06 (1.07-3.93) 0.03

**Tabella 16:** Analisi multivariata: parametri a un mese dal trapianto significativi per lo sviluppo di SM