

La sindrome metabolica

Obiettivo di questo articolo è di aggiornare le conoscenze sull'entità, introdotta nel 1988 (1) da G.M. Reaven della Sindrome X o, come più recentemente chiamata, Sindrome Metabolica (SM). A tutt'oggi (2), si conferma l'importanza, nell'ambito della lotta all'aterosclerosi, della prevenzione e del ruolo del medico generale (MG) grazie alle caratteristiche del suo setting professionale (3).

Definizione

La SM è una condizione caratterizzata dalla contemporanea associazione di diversi fattori di rischio metabolici in uno stesso paziente (4). I maggiori componenti, ma spesso non gli unici, sono:

- **dislipidemia:** aumento dei trigliceridi, diminuzione di HDL-colesterolo, aumento di LDL-colesterolo, presenza di particelle di LDL-colesterolo più dense, più piccole e dotate di maggiore potenziale aterogeno (5);
- **ipertensione arteriosa:** la relazione continua tra pressione arteriosa e rischio cardiovascolare è nota da tempo (6). Le ultime linee guida del Joint National Committee (JNC VI), definiscono ipertensione il valore di sistolica ≥ 140 mmHg e ≥ 90 mmHg per la diastolica;
- **intolleranza glucidica:** comprende il diabete mellito tipo 2, la ridotta tolleranza glucidica e l'alterata glicemia a digiuno (IFG) (7-9), tutte e tre ad alto rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari;
- **stato pro-ombotico:** tra i fattori emostatici associati

alla sindrome metabolica gli elevati livelli dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (PAI-1), dell'inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno del tessuto (tPA) responsabili, in parte, dell'aumento del rischio di aterogenesi associato alla sindrome (5);

- **obesità addominale:** secondo il WHO Report 1997 (10), un adulto è sovrappeso se il BMI è ≥ 25 ; pre-obeso se è 25-29.9; obeso in classe I se è 30.0-34.9, obeso in classe II se è 35.0-39.9 e obeso in classe III se è ≥ 40 di BMI. In relazione all'importanza dell'adipe addominale, si utilizza la sua "misurazione" con il rapporto Vita/Fianchi (*Waist/Hip Ratio*). Esistono dati basati sull'evidenza che mostrano come i cambiamenti di questo parametro si correlino in modo statisticamente significativo con il rischio cardiovascolare (10).

Il dato più saliente che emerge dalla letteratura è che ciascun componente la Sindrome Metabolica rappresenta un fattore di rischio aterogeno indipendente e, conseguentemente, il paziente con questa sindrome presenta un elevato rischio cardiovascolare (4).

Patogenesi

Sebbene il meccanismo patogenetico che sottende la SM non sia pienamente conosciuto, la causa scatenante sembra essere l'insulino-resistenza (11), stato metabolico caratterizzato da una diminuzione della normale risposta degli organi bersaglio alle concentrazioni fisiologiche dell'ormone. Si ritiene oggi che lo sviluppo della sindrome da insulino-resistenza sia dovuta da un lato all'interazione di fattori genetici, per definizione non modificabili, dall'altro ad elementi ambientali, e quindi modificabili, quali l'inattività fisica, una dieta ad alto contenuto di carboidrati che promuovono, mantengono e/o peggiorano la sua espressione clinica.

In conclusione, è probabile che i fattori genetici che influenzano l'espressione delle zone cellulari del segnale dell'insulina siano attivati da fattori ambientali come l'obesità e le abitudini sedentarie, permettendo l'espressione, in ultima analisi, della predisposizione all'insulino-resistenza (5).

continua a pag. 19

Disordini clinici associati alla sindrome da insulino-resistenza

Diabete Mellito tipo 2

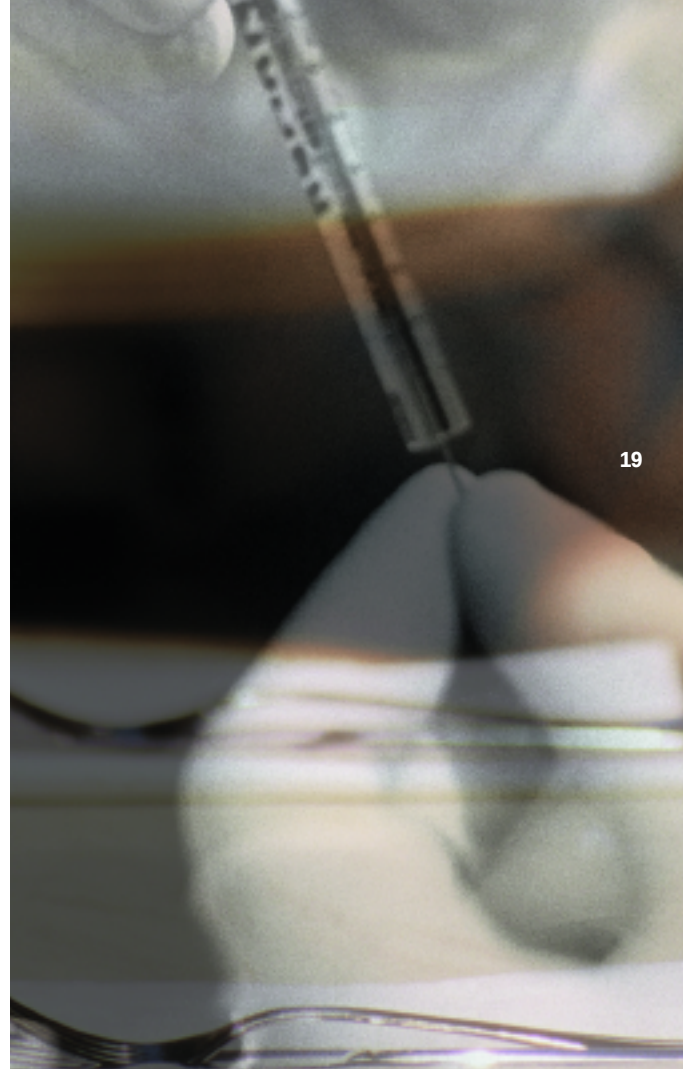
La condizione patologica più probabile in un paziente con insulino-resistenza è l'intolleranza glucidica fino al diabete mellito vero e proprio, con iniziale normoglicemia mantenuta da una condizione di iperinsulinemia compensatoria. In individui predisposti, l'incapacità della b-cellula di continuare questa risposta di aumentato rilascio dell'ormone, causa un'iperglicemia: si parla, allora, di esaurimento della b-cellula e il paziente passa da uno stato di alterata glicemia a digiuno a una ridotta tolleranza glucidica, fino a un vero diabete tipo 2.

È ormai accertato che l'aterosclerosi si presenta più precocemente in persone con intolleranza glucidica in generale e di diabete mellito in particolare (12).

Iperensione Arteriosa. Circa il 50% degli ipertesi presenta insulino-resistenza, ma è controverso l'esatto meccanismo dell'interferenza dell'insulina sulla pressione arteriosa. Di fatto, in pazienti con diabete mellito tipo 2 insulino-trattati la diminuzione della pressione arteriosa si associa a riduzione del fabbisogno dell'insulina esogena. Si ritiene, comunque, che l'insulina possa far aumentare la pressione arteriosa per un effetto natriuretico mediato direttamente a livello renale e responsabile di ritenzione idrica e di sodio e/o attraverso un effetto di stimolazione del sistema ortosimpatico (13).

Dislipidemia. Si caratterizza in particolare con aumento dei trigliceridi, da aumentata produzione e ridotta eliminazione di chilomicroni e VLDL, il cui alterato metabolismo post-prandiale è dovuto ad anomalia dell'attività della lipasi lipoproteica, causato dall'azione interferente dell'apolipoproteina C-III che ha una sintesi aumentata nella SM. Bassi livelli di HDL colesterolo si associano, oltre alla già citata alterazione fenotipica delle particelle di LDL a particelle dense di più piccole dimensioni e dotate di maggiore potenziale aterogeno (fenotipo tipo B).

Cardiopatía ischemica. Ancora oggi, il meccanismo attraverso il quale l'insulino-resistenza influenza l'aterosclerosi non è noto. La concomitante presenza nello stesso individuo di tutti i sopra citati fat-



tori di rischio cardiovascolari promuovono l'aterosclerosi e, quindi, incrementano il rischio di cardiopatia ischemica (11).

Obesità. Molte persone con una o più delle condizioni sopra citate sono obese, condizione che promuove l'insulino-resistenza favorendo la "cascata" degli eventi pro-aterogeni citati.

Altre anomalie. Iperuricemia. Negli ultimi anni è in corso un grosso dibattito circa l'associazione tra l'aumento dell'uricemia e la patologia cardiovascolare (14), legame epidemiologico riconosciuto da anni (15-16), ma il cui reale meccanismo patogenetico non è ancora chiarito (17).

Un'altra anomalia degna di menzione, secondaria all'iperinsulinemia, è la riduzione della SHBG che favorisce la Sindrome dell'Ovaio Policistico, una delle più comuni anomalie endocrine nelle donne in età pre-menopausale (18).

Identificazione dei pazienti

Sebbene il riconoscimento delle malattie o condizioni che costituiscono la SM possa essere relativamente semplice in medicina generale, essa può restare misconosciuta per anni inducendo un aumen-

to del rischio, tra l'altro, di cardiopatia ischemica. L'importanza della precoce identificazione di queste persone sta nel fatto che molte, se non tutte, le componenti la sindrome metabolica possono essere prevenute con una modifica dello stile di vita e/o l'utilizzo di appropriati farmaci (13).

La modalità più accurata per misurare l'insulino-resistenza è la tecnica del clamp euglicemico iperinsulinemico, in cui l'insulina è infusa per mantenerne un costante livello plasmatico, la quantità di glucosio necessario per ottenere l'euglicemia è un "marker" dell'insulino-resistenza. Questo test dinamico è, a tutt'oggi, utile per la ricerca, ma ancora lontano dall'applicazione quotidiana (19). Attualmente sta ricevendo particolare attenzione il dosaggio dell'insulinemia a digiuno o formule derivate da quest'ultima quali l'HOMA (20) o il rapporto insulina/glucosio (21), ma soffrono, a tutt'oggi, di serie limitazioni che li rendono non affidabili.

Ne deriva che, in mancanza di test semplici e di poco costo, la diagnosi di insulino-resistenza può essere fatta esclusivamente sulla base di un sospetto clinico. Tra i pazienti che non hanno sviluppato né diabete mellito, né ipertensione arteriosa, né dislipidemia o coronaropatia, l'insulino-resistenza dovrebbe essere sospettata se è presente anche solo una delle condizioni elencate in tabella 1.

Il dato sul quale riflettere è, a mio giudizio, la sempre maggiore rilevanza clinica che acquista un parametro di facile e rapida determinazione, quindi consoni con il setting della medicina generale, che è il Rapporto Vita/Fianchi che stima il grado di obesità addominale ma che è ancora poco usato nella pratica clinica quotidiana, nonostante la forte correlazione esistente tra obesità "addominale" e insulino-resistenza indipendentemente dal valore di BMI.

È bene ricordare che la circonferenza della vita va misurata a livello del punto più stretto dell'addome, mentre i fianchi a livello di quello più largo del bacino. Un rapporto vita/fianchi >1 nell'uomo o >0.8 nella donna è fortemente correlato all'obesità addominale e all'insulino-resistenza (22,23).

Anche il riscontro di ipertrigliceridemia deve far sospettare una SM: una trigliceridemia >150 mg/dl, si

accompagna frequentemente ad altri "componenti" della SM (11).

Sul piano clinico, la presenza di una ridotta sensibilità insulinica può essere desunta sulla base della rilevazione dei caratteri fenotipici presenti in Tabella 2, soprattutto se in associazione (24).

Si può osservare la piccola differenza utilizzata dal Gruppo di Studio Insulino-resistenza (GISIR) della Società Italiana di Diabetologia rispetto alla recente *Review* pubblicata sulla rivista *American Family Physician* (13) circa il valore del rapporto vita/fianchi nel sesso femminile.

Sindrome X "metabolica" e Sindrome X "cardiaca"

Fino a non molto tempo fa la Sindrome X "metabolica" era distinta da quella "cardiaca", che fa riferimento a una Angina microvascolare in assenza di conclamata malattia cardiovascolare.

Oggi, studi metabolici su individui con Sindrome X "cardiaca" hanno dimostrato la comune presenza di insulino-resistenza, iperinsulinemia, dislipidemia simili ai quadri della forma "metabolica", suggerendo, quindi, uno stretto legame tra le due sindromi (5).

Trattamento

L'elevato rischio cardiovascolare associato alla sindrome da insulino-resistenza sottolinea la necessità di interventi precoci. Il trattamento dell'insulino-resistenza o meglio il miglioramento della sensibilità insulinica si avvale, *in primis*, di provvedimenti di ordine comportamentale (vedi box), quali dieta (25) ed esercizio fisico (24).

Esercizio fisico. Migliora la sensibilità insulinica e i pazienti con anche il solo sospetto di SM vanno invitati ad aumentare la loro attività fisica. Accanto alla raccomandazione di praticare almeno 15-20' di esercizio continuo, studi recenti suggeriscono che cicli multipli di 10' di esercizio sotto forma di cammino sostenuto possono produrre benefici superiori a esercizi per la stessa durata di tempo al giorno, ma per intervalli più lunghi (20-40') (5,13).

Dieta e riduzione del peso. La perdita di peso in pa-

zienti obesi riduce i livelli di insulina basale a digiuno, migliora la sensibilità all'insulina, la tolleranza al glucosio, l'ipertensione, la dislipidemia e influenza favorevolmente i fattori dell'emostasi. Nelle donne obese senza diabete, una perdita di peso del 15% abbassa in modo significativo i livelli di insulina. La dieta ottimale per la riduzione del peso consiste in una dieta bilanciata con un deficit calorico quotidiano di circa 500 kcal. La quantità di consumo di fibre nella dieta è inversamente correlata all'insulinemia (13).

Terapia. Quando gli approcci non farmacologici non permettono di raggiungere gli obiettivi è inevitabile intraprendere una cura. In assenza del “farmaco ideale” per la SM occorre intervenire su uno o più dei fattori di rischio presenti, non essendo in grado di agire specificamente sulla causa patogenetica scatenante (insulino-resistenza).

Tabella 1 - Elementi che devono far sospettare una sindrome da Insulino-Resistenza

- Familiarità di 1° Grado per Diabete Mellito
- Anamnesi di diabete gestazionale
- Sindrome dell'Ovaio Policistico
- Glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl
- Obesità
- Rapporto Vita/Fianchi > 1.0 nell'uomo, > 0.8 nella donna

Tabella 2 - Sindrome metabolica

- BMI > 27
- Rapporto vita-fianchi > 1 nel maschio e > 0.8 nella femmina
- Glicemia a digiuno > 110 mg/dl
- Trigliceridemia > 250 mg/dl
- HDL-Colesterolo < 40 mg/dl nella femmina e < 35 mg/dl nel maschio
- Uricemia > 7 mg/dl nel maschio e > 6.5 mg/dl nella femmina
- Ipertensione arteriosa essenziale

Approccio non-farmacologico alla Sindrome da Insulino-Resistenza

- Esercizio Fisico
- Riduzione del Peso Corporeo
- Fibre alimentari

La priorità del trattamento è il ridurre la dislipidemia mediante l'uso delle statine, dei fibrati o dell'acido nicotinico. Una nota causa di abbassamento dei livelli di HDL-colesterolo è il fumo di sigaretta, la cui astensione va perseguita con determinazione (6). Essenziale il trattamento dell'ipertensione arteriosa per ridurre il rischio cardiovascolare del paziente con SM, ricordando che i diuretici tiazidici e i beta-bloccanti possono aggravare l'insulino-resistenza e vanno evitati.

Sono insulino-sensibilizzanti la metformina e i nuovi tiazolidinici ma non esistono, attualmente, solide evidenze a sostegno della loro utilità clinica nel paziente non diabetico (24). La metformina migliora la sensibilità all'insulina, agendo sia a livello epatico che dell'adipocita. Il troglitazone agisce primariamente su un gruppo di recettori nucleari, ritenuti responsabili dell'azione post-recettoriale dell'insulina. La metformina è anche associata a riduzioni del peso, se usata in monoterapia.

Conclusione

Semplici interventi, quali l'agevole e veloce determinazione del Rapporto Vita/Fianchi, il rilevamento della pressione arteriosa e l'esecuzione di comuni test ematochimici sono sufficienti per porre diagnosi di SM e di intraprendere il trattamento ideale per il singolo paziente.

Il nuovo compito per il MG si aggrava, come in tutte le patologie cronico-degenerative, della necessità di attuare un corretto e scrupoloso follow-up dei fattori di rischio e prevedere, inoltre, un atto educativo/motivazionale rivolto al paziente stesso. 

La bibliografia è disponibile nella versione web della rivista