

SINDROME METABOLICA OGGI: CHE COSA C'È DA SAPERE, CHE COSA C'È DA FARE

GERARDO MEDEA

Area Metabolica, SIMG Brescia

INTRODUZIONE

Il dibattito scientifico sulla Sindrome Metabolica (SM) è attualmente molto acceso e coinvolge tutti i medici interessati alla prevenzione ed al trattamento del rischio cardiovascolare (RCV).

Numerosissimi articoli sono stati pubblicati sull'argomento, ma se esistono certezze ed evidenze circa l'approccio diagnostico e terapeutico dei diversi fattori di RCV (alcuni dei quali sono componenti della SM), non ne abbiamo ancora circa la diagnosi, la gestione e il trattamento del paziente con SM.

Anche per questo motivo un board scientifico intersocietario (formato da rappresentanti dell'AMD, SIMG, SIC, SIMI, SID, FADOI, ANMCO) ha deciso di elaborare un documento ¹ sulla diagnosi e sul trattamento della SM, con l'obiettivo di fornire uno strumento di ausilio alla classe medica italiana nell'interpretazione critica della notevole mole di dati riguardanti l'argomento, anche alla luce dei recenti statement prodotti congiuntamente dall'*American Diabetes Association*, dall'*European Association for the Study of Diabetes* ² e dall'*American Heart Association* ³.

Il presente articolo è una sintesi dell'intero documento, destinata ai Medici di Medicina Generale (MMG) e pubblicata con lo scopo di fornire solidi elementi di conoscenza e un autorevole punto di riferimento circa la fisiopatologia, l'inquadramento clinico e le strategie di intervento multifattoriale dei soggetti con SM, anche per favorire una stretta collaborazione fra MMG e Specialisti delle diverse discipline coinvolte nella gestione della SM.

COS'È E COME SI PRESENTA LA SINDROME METABOLICA

L'attuale SM è il punto d'arrivo di quanto in passato è stato definito come sindrome plurimetabolica, sindrome X, sindrome dell'insulino-resistenza o quartetto mortale (*deadly quartet*). Si presenta con diverse manifestazioni cliniche quali ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glicidico ed insulinico, distribuzione addominale del grasso, dislipidemia, alterazioni dello stato coagulativo.

Esistono attualmente quattro definizioni di SM: quella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, *World Health Organisation*), quella dell'EGIR (Gruppo Europeo per lo Studio dell'Insulino-Resistenza), quella americana del NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*) e quella dell'AA-CE (*American Association of Clinical Endocrinologists*) (Tab. I). Nell'aprile del 2005 l'*International Diabetes Federation* (IDF) ha proposto una sua definizione, la quinta, che tuttavia contiene solo alcune piccole ma sostanziali modifiche.

La novità fondamentale della definizione IDF sta nel dare al criterio della circonferenza addominale un valore assoluto in quanto diventa necessario, anche se non sufficiente, per la diagnosi. Non vi può pertanto essere SM senza obesità viscerale.

L'altra importante novità proposta da questa definizione sta nel differenziare i cut-off diagnostici della circonferenza addominale, a seconda della etnia di appartenenza. Per gli europei sono proposti livelli più severi che per la popolazione americana (94 cm M-80 cm F e 102 cm M-88 cm F rispettivamente) con un prevedibile aumento della percentuale di soggetti che rientrano nella diagnosi.

L'IDF ha cercato nella sua diagnosi di discostarsi il meno possibile dalla precedente definizione dell'ATP III e di mantenere i criteri dei lipidi e dell'ipertensione invariati. Sulla base di evidenze epidemiologiche, che porterebbero a concludere che le complicanze macrovascolari iniziano per livelli superiori a 100 mg/dl, viene proposta questa soglia di glicemia.

LA PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA E DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE ASSOCIATO

La prevalenza della SM nella popolazione generale è elevata. Recenti dati epidemiologici italiani (Brunico, Lucca) evidenziano che la prevalenza di tale sindrome risulta essere del 34,1 e del 17,8%, a seconda che si adottino criteri diagnostici proposti rispettivamente dalla WHO o dal NCEP-ATPIII. Il picco massimo si ha nella fascia d'età tra 65 e 74 anni. Nei

TABELLA I
Criteria per la diagnosi della Sindrome Metabolica.

CRITERIO	WHO (1998) INSULINO-RESISTENZA + 2 CRITERI	ATP III (2001) 3 CRITERI	EGIR (2002) INSULINO-RESISTENZA + 2 CRITERI	AACE (2003) INSULINO-RESISTENZA + 1 CRITERIO	IDF (2005) OBESITÀ + 2 CRITERI
Obesità	Rapporto circonferenza vita/fianchi > 0,90 nell'uomo e > 0,85 nella donna o BMI > 30 kg/m ²	Circonferenza vita ≥ 102 cm nell'uomo e ≥ 88 cm nella donna	Circonferenza vita ≥ 94 cm nell'uomo e ≥ 80 cm nella donna	BMI > 25 kg/m ²	Circonferenza vita specifica per popolazione (in Europa Occidentale 94 cm M, 80 cm F + 2 dei seguenti
Dislipidemia	Trig. ≥ 150 mg/dl e/o HDL-C < 35 mg/dl nell'uomo e < 39 mg/dl nella donna	Trig. ≥ 150 mg/dl o HDL-C < 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna	Trig. ≥ 150 mg/dl e/o HDL-C < 39 mg/dl	Trig. ≥ 150 mg/dl o HDL-C < 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna	Trig. ≥ 150 mg/dl o in tx o HDL-C < 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna o in tx
Ipertensione arteriosa	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg o in tx
Glicemia	IGT, IFG, DMT2	> 110 mg/dl* (include diabete)	IGT o IFG ma no DMT2	IGT o IFG ma no DMT2	> 100 mg/dl* (include diabete)
Insulino-resistenza	IGT, IFG, DMT2 o insulino sensibilità nel quartile più basso della popolazione (clamp insulinico)	Nessun marker	Insulina plasmatica > 75° percentile	IGT o IFG	Nessun marker
Altri	Microalbuminuria	-	-	Altre caratteristiche fenotipiche**	-

* = Portato poi a 100 mg/dl dall'ADA nel 2004; ** = Familiarità per DMT2, sindrome dell'ovaio policistico, sedentarietà, paziente anziano, gruppi etnici suscettibili al DMT2.
IGT = Indica alterata tolleranza al carico orale di glucosio; IFG = Indica alterata glicemia a digiuno.

diabetici di tipo 2 si arriva all'80-90% di soggetti, con ipertensione e sovrappeso viscerale quali criteri maggiormente rappresentati.

La malattia cardiovascolare e tutte le cause di mortalità sono percentualmente incrementate nel soggetto con SM. Numerosi studi hanno dimostrato che individui con SM presentano un rischio di eventi cardiovascolari pressoché doppio rispetto a coloro che non ne sono affetti⁴. Nello studio PAMELA, in una coorte dell'Italia Settentrionale seguita per 11 anni, il rischio relativo di mortalità cardiovascolare era 2 volte maggiore nei soggetti con SM rispetto ai controlli.

Un punto molto discusso dagli studiosi è se tale aumento del rischio è da attribuirsi alla SM di per sé oppure se esso non sia in qualche modo "inquinato" dall'elevata presenza di soggetti con diabete mellito tipo 2.

Tuttavia in uno studio condotto su 1209 uomini d'età compresa tra 42 e 60 anni, esenti da malattie cardiovascolari e da diabete all'arruolamento, dopo 11,4 anni di follow-up, la mortalità causata da malattia coronarica

era da 3 a 4 volte maggiore in individui che svilupparono nel tempo la SM rispetto ai controlli⁵.

ELEMENTI DI FISIOPATOLOGIA DELLA SINDROME METABOLICA

Alcune conoscenze di fisiopatologia sono indispensabili per la gestione e la terapia dei soggetti con SM.

Insulino-resistenza

Pur rilevando che molti individui insulino-resistenti non sono affetti dalla SM, c'è concordia nel ritenere che la base fisiopatologica comune della malattia è rappresentata dall'insulino-resistenza (IR). Con ciò si intende una riduzione dell'azione dell'insulina sul controllo della glicemia dopo il pasto, associata a un'inadeguata soppressione della produzione epatica di glucosio durante il periodo di digiuno notturno^{6,7}. Essa in genere si associa ad iperinsulinemia.

L'IR non è prerogativa esclusiva dei pazienti diabetici, tant'è che si può riscontrare in altre condizioni, quali

l'obesità (in particolar modo viscerale), l'ipertensione, l'iperuricemia, l'ipetrigliceridemia e le vasculopatie. Un incremento di un'unità d'IR, misurata con metodiche dirette, come il clamp insulinico, o indirette, come l'indice HOMA (glicemia a digiuno in mmol/l x insulinemia a digiuno in $\mu\text{U/ml}$), è associato con un aumento del rischio di SM (*odds ratio* 1,12).

Non sono tuttavia ancora del tutto note le cause e i meccanismi attraverso i quali si instaura l'IR. Sono, però, abbastanza conosciuti gli effetti che l'IR determina a livello cardiovascolare e metabolico, soprattutto (come è ovvio) nel paziente diabetico tipo 2. In sintesi l'IR provoca:

1. *una riduzione della secrezione insulinica*. Nel diabete mellito, infatti, le alterazioni della glicemia a digiuno sono dovute inizialmente alla resistenza dei tessuti periferici all'azione dell'ormone. Ma mentre il grado di resistenza insulinica in un determinato soggetto non varia nel tempo, il deficit di secrezione si aggrava progressivamente e determina il peggioramento del quadro clinico che si osserva generalmente nella storia naturale della malattia ^{8,9}. Tale progressivo deterioramento è anche sostenuto dagli effetti dannosi provocati dall'iperglicemia a livello delle beta-cellule pancreatiche ("glucotossicità"). Le beta-cellule, infatti, a causa dello stress ossidativo (= eccesso di radicali liberi) indotto dall'iperglicemia cronica, vanno incontro a morte per apoptosi (morte cellulare programmata), ma non sono sostituite da altre cellule poiché esse hanno una scarsissima capacità di replicarsi nell'organismo adulto;
2. *una "tipica" dislipidemia aterogena*. L'adipocita del soggetto con SM rilascia nel circolo sistemico acidi grassi liberi (NEFA) in eccesso, rifornendo il fegato (ma non solo il fegato) di un eccesso di substrati energetici; ciò provoca:
 - a. un aumento dei livelli di trigliceridi-VLDL;
 - b. una riduzione dei livelli di colesterolo-HDL;
 - c. la presenza di particelle LDL più piccole e dense (più aterogene delle normali) ¹⁰;
3. *un aumento della pressione arteriosa*, attraverso vari meccanismi: un aumento del riassorbimento tubulare di sodio e di acqua, con conseguente aumento del volume circolante, l'attivazione del sistema nervoso simpatico, il danno endoteliale. Quest'ultimo si identifica con una ridotta biodisponibilità di monossido d'azoto (NO) ¹¹. Il NO è una delle tante sostanze vasoattive prodotte dall'endotelio in condizioni normali e che garantiscono l'omeostasi del sistema vascolare, assicurando da una parte un flusso ematico adeguato e una ottimale distribuzione dei nutrienti e dall'altra esercitando un'azione preventiva verso i fenomeni trombotici. Quando questo meccanismo viene meno è, pertanto, favorita l'aterosclerosi e la trombosi.

Obesità viscerale

L'importanza dell'obesità nella determinazione della SM deriva da una semplice constatazione clinica. Infatti, le varie componenti della SM sono associate fra loro solo raramente in soggetti non obesi, mentre lo sono abitualmente in soggetti obesi, soprattutto con distribuzione del grasso di tipo viscerale. I depositi adiposi sono ubicati soprattutto a livello sottocutaneo e intra-addominale, ma considerevoli quantità di grasso possono anche essere osservate tra le fibre muscolari oppure all'interno delle fibre muscolari stesse, particolarmente nei soggetti anziani. Il grasso viscerale e quello intramuscolare sembrano importanti nella definizione del quadro clinico dell'obesità viscerale.

L'accumulo di cellule adipose (adipociti) a livello viscerale si associa ad IR epatica e periferica. Tale effetto sembra mediato dall'eccessiva produzione di glicerolo e FFA. È stato di recente ipotizzato che la relazione tra IR e incremento del tessuto adiposo viscerale possa trovare fondamento anche in alcune funzioni endocrine e metaboliche proprie degli adipociti. Infatti è noto che diverse sostanze prodotte dal tessuto adiposo, indicate globalmente come "adipochine" (in particolare il TNF- α , la IL-6, la leptina e l'adiponectina) rivestono un ruolo di rilievo nella modulazione del segnale insulinico.

Dislipidemia

L'alterazione lipidica più spesso associata alla SM è caratterizzata da elevati livelli di trigliceridi (> 150 mg/dL), bassi livelli di HDL-C (M < 40 mg/dL e F < 50 mg/dL), LDL-C borderline/alto (130-159 mg/dL) e da una certa quota di LDL piccole e dense. Anche se nella SM il LDL-C rimane sempre il principale fattore aterogeno, alcune proprietà delle LDL piccole e dense sono importanti nel determinare l'aumentato RCV dei soggetti con SM. Tali particelle infatti:

- hanno un tempo di permanenza in circolo aumentato, perché hanno una minore affinità con il loro recettore;
- sono facilmente riconosciute dai recettori dei macrofagi e attraverso questa via promuovono l'aterogenesi, contribuendo alla formazione di cellule schiumose;
- hanno un'azione flogogena e citolesiva, che si traduce nella disfunzione endoteliale, *primum movens* dell'aterogenesi ¹².

Ipertensione arteriosa

L'IR è riscontrabile in circa il 50-70% degli ipertesi essenziali ¹³ e numerosi sono i meccanismi attraverso i quali essa è potenzialmente in grado di determinare un aumento dei valori pressori: sodio-ritenzione, aumento delle catecolamine circolanti e conseguente vasocostrizione, stato pro-infiammatorio (dimostrato dagli elevati livelli di proteina C reattiva).

INQUADRAMENTO CLINICO

La diagnosi di SM prevede un corretto riconoscimento ed inquadramento dei fattori di rischio che la compongono, vale a dire: alterato metabolismo glucidico e/o diabete mellito, obesità viscerale, dislipidemia, ipertensione arteriosa, danni d'organo.

Alterata glicemia a digiuno, alterata tolleranza al glucosio, diabete tipo 2

Il diabete di tipo 2 è una malattia progressiva. La sua storia naturale è caratterizzata da un crescente aumento della glicemia a digiuno (IFG, *impaired fasting glucose*) e da una diminuzione della tolleranza al glucosio, da normale ad alterata (IGT, *impaired glucose tolerance*), fino alla comparsa del diabete clinicamente manifesto. L'IFG e l'IGT sono condizioni associate non solo ad un aumentato rischio per lo sviluppo del diabete di tipo 2, ma anche ad un certo aumento di rischio per malattie cardiovascolari.

La prevalenza di IGT e di diabete di tipo 2 è in costante aumento in tutte le parti del mondo ed in ogni fascia di età (anche negli adolescenti) per una serie di cause, tra cui la sedentarietà e l'aumento della prevalenza dell'obesità.

Si definisce IFG una glicemia compresa tra 110 e 126 mg/dl. Recentemente l'*American Diabetes Association*¹⁴ ha proposto di abbassare il limite per la diagnosi di IFG da 110 a 100 mg/dl. Questa proposta non è stata ancora recepita dall'associazione europea (EASD).

Si definisce con IGT un individuo che due ore dopo il carico orale di glucosio (OGTT con 75 g) presenta una glicemia compresa tra 140 e 200 mg/dl.

I soggetti con IFG o IGT possono essere euglicemici in molti momenti della loro giornata, come dimostrato da valori di emoglobina glicosilata sostanzialmente simili ai soggetti normali.

La diagnosi di diabete si basa su un valore (confermato) di glicemia a digiuno > 126 mg/dl e/o > 200 mg/dl dopo il carico orale di glucosio. I livelli di insulina circolante in questi pazienti sono spesso "normali", ma risultano inadeguati in riferimento ai livelli corrispondenti di glicemia. Questa forma di diabete si presenta spesso in maniera subdola e la diagnosi viene posta diversi anni dopo l'inizio dell'iperglicemia. Ancora oggi, al momento della diagnosi, circa il 50% dei pazienti mostra alcuni danni dovuti all'iperglicemia cronica e "asintomatica". Il diabete di tipo 2 si presenta spesso in soggetti obesi-sovrappeso e/o con familiarità per la malattia. Il rischio di sviluppare la malattia aumenta generalmente con l'età, con il grado di sovrappeso ed obesità e con l'inattività fisica.

IFG, IGT e diabete tipo 2 sono quasi sempre presenti nella SM e contribuiscono in modo determinante ed insieme agli altri fattori di rischio all'aumento del RCV.

Obesità

L'individuazione di una condizione di sovrappeso e/o di obesità si basa sul calcolo del rapporto tra il peso corporeo ed il quadrato dell'altezza (BMI) (normopeso: BMI < 25, obesità lieve: BMI tra 25 e 30, obesità moderata: BMI > 30-40, obesità severa: BMI > 40).

L'eccesso di peso esercita un effetto determinante sulla tolleranza glucidica: il rischio di diabete di tipo 2 aumenta progressivamente con l'aumentare del BMI, anche all'interno dell'intervallo di valori di BMI considerati normali. Malgrado ciò, in molti soggetti obesi la ridotta tolleranza al glucosio non evolve necessariamente in diabete. Ciò può essere spiegato da due fattori ugualmente decisivi: l'assetto genetico individuale e la distribuzione regionale del grasso corporeo.

Elevati valori di BMI si associano anche a maggiori livelli ematici di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi ed a bassi livelli di colesterolo HDL. È stato calcolato che l'aumento di un punto di BMI si associa a riduzione di 1,1 mg di colesterolo HDL nei ragazzi e di 0,69 mg negli adulti.

Un altro aspetto dell'obesità di grande impatto clinico è la distribuzione del grasso corporeo e gli indici ad essa correlati (rapporto vita-fianchi [WHR] e la circonferenza vita). In base ai valori di WHR, si definiscono obesi viscerali gli uomini con WHR $\geq 0,92$ o circonferenza vita ≥ 102 cm e le donne con WHR $\geq 0,81$ o circonferenza vita ≥ 88 cm, con piccole differenze legate all'età ed alla razza. L'obesità di tipo viscerale o centrale, indipendentemente dal metodo di misurazione impiegato, si associa ad un'aumentata incidenza di complicanze metaboliche (diabete e/o intolleranza agli idrati di carbonio, dislipidemie, iperuricemia), cardiovascolari (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco) o sistemiche (artrosi, cancro del colon, insufficienza respiratoria, colelitiasi, ecc.), mentre in quella sottocutanea o periferica l'incidenza di tali patologie è meno evidente^{15 16}.

Dislipidemia

Il potenziale aterogeno della particolare dislipidemia che si associa alla SM sembra essere correlato sia alla "quantità" di lipoproteine LDL, sia alla "qualità" delle stesse ed in particolare all'aumento delle LDL piccole e dense. L'evidenza clinica del maggior RCV connesso alle LDL piccole e dense proviene da diversi studi (STARS, MARS, FATS)^{17 18}.

L'altra componente aterogena associata alla SM è rappresentata dai bassi livelli di colesterolo HDL. Molti studi epidemiologici dimostrano una significativa relazione inversa tra i livelli di colesterolo HDL ed il RCV, anche se ancora mancano dati altrettanto significativi provenienti da studi di intervento, come è invece avvenuto per le statine relativamente alla frazione LDL.

Iperensione arteriosa

La misurazione della pressione in un soggetto con ipertensione, obesità e diabete può richiedere alcune attenzioni particolari, come la necessità di utilizzare un bracciale sfigmomanometrico adeguato nell'obesità importante (rischio di sovra-sottostima della pressione arteriosa) e di considerare la possibilità di un precoce danno neuropatico con ipotensione ortostatica ed ipertensione supina se presente diabete mellito complicato (misurazioni ripetute in clino e ortostatismo).

Tutte le componenti della pressione arteriosa hanno rilevanza nella determinazione del RCV anche nei soggetti con SM. In particolare, nei soggetti al di sotto dei cinquant'anni, l'aumento della pressione diastolica è il miglior predittore dell'aumento del rischio coronarico: ogni aumento di 10 mmHg aumenta il rischio del 40% circa. La pressione diastolica assume una rilevanza minore oltre i sessant'anni: in questa fascia d'età è invece la pressione sistolica ad essere dotata di un maggiore potere predittivo (l'aumento del rischio è di circa il 30% per ogni aumento di 10 mmHg). Relativamente recente, infine, è il concetto che anche l'ipertensione sistolica isolata rappresenta un importante fattore di rischio vascolare soprattutto tra i soggetti in età avanzata¹⁹.

Danno d'organo

Il danno d'organo rappresenta uno stadio intermedio nell'evoluzione dell'aterosclerosi, più avanzato rispetto alla semplice esposizione ai fattori di rischio, ma non ancora complicato da un evento clinico. Marker tipici di danno d'organo sono la microalbuminuria, l'ispessimento medio-intimale carotideo, le placche carotidiche non ostruttive e l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) che precedono lo sviluppo, nei distretti interessati, di eventi clinici come l'insufficienza cerebrovascolare, l'insufficienza renale, l'insufficienza cardiaca e l'ischemia miocardica.

La *prevalenza dell'IVS*, valutata con l'ecocardiografia, è più elevata in individui con SM²⁰ indipendentemente dall'ipertensione arteriosa. È molto importante valutare anche la massa del ventricolo sinistro in quanto è stato dimostrato che la regressione dell'IVS (valutata mediante la variazione nel tempo della massa del ventricolo sinistro) è associata ad una minor incidenza di eventi cardiovascolari ed a un miglioramento della prognosi²¹. L'ecocardiografia può valutare, inoltre, la geometria ventricolare che può variare in base al carico a cui è sottoposto il ventricolo sinistro (ipertrofia eccentrica = relativa crescita della sua cavità; ipertrofia concentrica = ispessimento delle pareti sproporzionatamente alle dimensioni della cavità; rimodellamento concentrico = inappropriato ispessimento delle pareti ventricolari senza un evidente aumento della massa ventricolare)²². In presenza d'ipertrofia

concentrica il RCV è particolarmente elevato.

Lo *spessore medio intinale* (IMT), determinato mediante l'eco-color-doppler dei vasi epiaortici, aorta ed arterie femorali, è la distanza tra le linee di separazione tra media ed adventizia e tra intima e corrente ematica. Esso aumenta progressivamente dopo i 45 anni d'età, con un incremento di circa 0,01 mm l'anno ed è un fattore di RCV indipendente dagli altri fattori di rischio tradizionali come l'ipertensione, il diabete, l'iperlipemia e l'età²³. *La presenza di un IMT > 0,9 mm è considerata attualmente come marker precoce di danno d'organo a livello delle grandi arterie.*

La misurazione della *microalbuminuria* è il metodo più semplice per determinare il danno d'organo renale. Livelli d'escrezione urinaria d'albumina persistentemente compresi tra i 30 ed i 300 mg nelle 24 h (o tra i 20 ed i 200 µg/min) sono generalmente definiti come microalbuminuria (MAU) e sono considerati un fattore di RCV indipendente. La MAU è stata messa in relazione con i valori di pressione arteriosa²⁴, con le dimensioni dell'atrio sinistro e l'insorgenza di fibrillazione atriale²⁵, ma anche con i principali marcatori di danno d'organo come l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'ispessimento medio-intimale carotideo e la retinopatia ipertensiva²⁶.

PREVENZIONE E TRATTAMENTO (Tab. II)

Il trattamento della SM deve sempre comprendere la modificazione positiva dello stile di vita. Tale intervento agisce in modo trasversale su tutti i fattori di RCV della SM. È importante sapere che un soggetto con circonferenza addominale normale ed attivo fisicamente ha altissime probabilità di non ammalarsi di diabete e di non sviluppare una SM.

È stato dimostrato, inoltre, che l'intervento sullo stile di vita in soggetti a rischio di ammalarsi per diabete mellito tipo 2 (riduzione superiore al 5% del peso corporeo, quota lipidica non superiore al 30% delle calorie totali, con restrizione dei grassi saturi, aumento del consumo di fibre e attività fisica superiore almeno a 4 ore la settimana) è efficace nel ridurre l'incidenza di diabete mellito tipo 2, con un effetto anche migliore rispetto ad alcuni farmaci (es. la metformina)^{27 28}.

L'approccio terapeutico farmacologico alla SM è stato proposto dall'*American Heart Association* con lo *statement* recentemente pubblicato³. L'obiettivo principale del trattamento è sempre quello di ridurre il RCV del paziente.

Trattamento del diabete mellito tipo 2

Una volta che il diabete di tipo 2 è clinicamente manifesto, l'intervento non farmacologico (comunque indispensabile) può non essere sufficiente.

L'UKPDS ha dimostrato, infatti, che il diabete di tipo

TABELLA II
Strumenti per raggiungere gli obiettivi del trattamento della SM.

CAMBIAMENTI NELLO STILE DI VITA	
•	Riduzione di circa il 7-10% del peso corporeo entro 12 mesi e possibilmente una continua riduzione del peso corporeo nei mesi successivi fino al raggiungimento di un BMI < 25 kg/m ²
•	Introduzione dell'esercizio fisico: 60 min. esercizio fisico aerobico continuo o intermittente (organizzato a sessioni di 10-15 min.) preferibilmente ogni giorno (treadmill, cyclette, vogatore, nonché jogging, nuoto, bicicletta, golf, giochi di squadra)
•	Intervento nutrizionale per ottenere la riduzione del peso corporeo e riduzione apporto di acidi grassi saturi, acidi grassi trans, colesterolo, sodio, zuccheri semplici; si incoraggia l'assunzione di frutta, verdura e pesce: lipidi 25-35% e carboidrati 40-45%
INTERVENTO FARMACOLOGICO	
•	Diabete: obiettivo emoglobina glicosilata < 7%
•	Dislipidemia: paziente in prevenzione secondaria, con diabete o con un rischio cardiovascolare a 10 anni > 20%, calcolato mediante le tabelle del rischio del Progetto Cuore proposte dall'ISS, secondo Linee Guida: obiettivo primario LDL-C < 100 mg/dl, obiettivo secondario HDL-C > 40-45 mg/dl, obiettivo terziario trigliceridi < 150 mg/dl
•	Iipertensione arteriosa; obiettivi terapeutici: paziente con SM e diabete di tipo 2, pressione sistolica < 130 e pressione diastolica < 80 mm Hg, e paziente con SM in assenza di diabete, pressione sistolica < 140 e pressione diastolica < 90 mmHg
•	Terapia antiaggregante: uso comune e largamente raccomandato in pazienti con diabete di tipo 2
•	Correzione dell'insulino-resistenza per un approccio completo alla SM

2 è una malattia progressiva e quindi inevitabilmente si dovrà far ricorso all'uso di farmaci (acarbiosio, metformina, orlistat, sibutramina, glitazoni e insulina). L'obiettivo terapeutico è il raggiungimento dell'emoglobina glicosilata < 7%. Particolarmente interessante è l'utilizzo dei farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina e glitazoni) nei soggetti diabetici con SM. L'effetto della metformina è legato ad un aumento significativo della sensibilità all'insulina. L'utilizzo della metformina in monoterapia o in combinazione alle sulfaniluree si è associato a ridotti tassi di mortalità cardiovascolare e/o per tutte le cause, rispetto alla sulfanilurea in monoterapia²⁹. Le controindicazioni per la metformina sono l'insufficienza renale, lo scompenso cardiaco congestizio trattato con farmaci e le malattie epatiche e polmonari croniche. I glitazoni o tiazolidinedioni sono una nuova classe di farmaci efficaci nel migliorare l'azione insulinica a livello di diversi organi e tessuti. Essi agiscono legandosi, con affinità variabile, ai recettori nucleari PPAR- γ e PPAR- α . In Italia è possibile somministrarli in associazione a sulfaniluree, metformina o in monoterapia. Oltre al miglioramento della glicemia i glitazoni sembrano avere anche altre potenzialità. In particolare il pioglitazone diminuisce le LDL piccole e dense, aumenta il diametro delle LDL³⁰, riduce i livelli circolanti di trigliceridi e aumenta quelli del colesterolo HDL³¹. All'ultimo convegno dell'*American Heart Association*, inoltre, sono stati presentati i risultati ottenuti in un sottogruppo di pazienti dello stu-

dio PROactive³², in cui pioglitazone ha ridotto del 37% il rischio di sindrome coronarica acuta in pazienti con pregresso infarto, mentre nel sottogruppo di diabetici con pregresso stroke ha ridotto del 47% la recidiva³³.

I principali effetti indesiderati dei glitazoni sono l'edema periferico e l'incremento ponderale che non va però a discapito del controllo glicemico e del profilo lipidico e che raramente rende necessaria la sospensione del trattamento. L'edema sarebbe da ricondurre principalmente a ritenzione idrica (meccanismo simile a quello dei calcio-antagonisti) o ad aumentata permeabilità microvascolare³⁴.

Obesità

Il trattamento dell'obesità³⁵ costituisce il primo obiettivo per ridurre il RCV nel paziente con SM. L'intervento efficace prevede una riduzione di circa il 7-10% del peso corporeo entro 12 mesi e possibilmente una continua riduzione del peso corporeo nei mesi successivi fino al raggiungimento di un BMI < 25 kg/m². Non bisogna dimenticare che anche piccole riduzioni del peso corporeo determinano un significativo beneficio sulla salute. Il *British Regional Heart Study*³⁶ ed il *Life Style Heart Trial*³⁷ hanno documentato una significativa riduzione della mortalità coronarica e della progressione delle lesioni coronariche angiograficamente documentate in soggetti obesi in cui si otteneva una riduzione significativa del peso corporeo.

La terapia dell'obesità si basa soprattutto sulla modificazione dello stile di vita (dieta ed attività fisica) poiché ad oggi non vi sono ancora sicure evidenze che particolari trattamenti farmacologici possano essere di reale ausilio nel raggiungimento di un decremento ponderale *stabile*. D'altro canto, invece, è noto che la chirurgia bariatrica, a cui si ricorre con crescente frequenza, soprattutto negli Stati Uniti, per il trattamento dell'obesità morbigena, è considerata una pratica sostanzialmente priva di rischi ed efficace nel far regredire la SM in circa il 95% dei casi ³⁸.

L'intervento nutrizionale, oltre al regime ipocalorico per ottenere la riduzione del peso corporeo, si prefigge di ridurre l'apporto di acidi grassi saturi, acidi grassi trans, colesterolo, sodio e zuccheri semplici. Bisogna incoraggiare l'assunzione di frutta, verdura e pesce. Si ricorda che una dieta ricca in carboidrati può esacerbare la dislipidemia tipica del paziente affetto da SM.

La quota di grassi nella dieta dovrebbe fornire il 25-35% delle calorie, in quanto se l'introito è > 35% è difficile mantenere ridotta la quota di acidi grassi saturi, e al contrario se è < 25% i trigliceridi possono aumentare (per l'eccesso di carboidrati) e il C-HDL può ridursi con un risultato netto che porta all'esacerbazione della dislipidemia tipica della SM. La riduzione dell'introito calorico dovrebbe essere di 500-1000 calorie al giorno, al fine di ottenere un decremento ponderale di circa 0,5-1,0 kg per settimana e, nell'arco di 6-12 mesi, un decremento ponderale pari a circa il 7-10% del peso di partenza. Successivamente, dovrà essere programmato un regime dietetico e di attività fisica che valga a mantenere, o a ridurre ulteriormente ma lentamente, il peso raggiunto.

Dislipidemia

Le indicazioni più dettagliate per il trattamento delle dislipidemie attualmente in uso provengono da due organismi principali: l'*Adult Treatment Panel del National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATP III) americano e la *Joint Task Force* europea delle società scientifiche attive in ambito cardiovascolare. Seppure con caratteristiche differenti, le Linee Guida da essi proposte individuano goal terapeutici in rapporto al RCV globale del paziente. L'NCEP-ATP III, per esempio, suggerisce d'iniziare una terapia farmacologica ipolipemizzante qualora il colesterolo LDL sia > 160 mg/dl (dopo terapia dietetica e se coesistono 2 o più fattori di rischio associati), con l'obiettivo di raggiungere livelli di C-LDL < 130 mg/dl; in presenza di 0-1 fattori di rischio associati, il trattamento farmacologico viene considerato opzionale per livelli di C-LDL compresi tra 160 e 189 mg/dl, ed è invece consigliato per livelli di C-LDL ≥ 190 mg/dl, con l'obiettivo di raggiungere livelli di C-LDL < 160 mg/dl; un trattamento ipolipemizzante intensivo è raccomandato nei soggetti in cui coesistano fattori multipli di RCV

e rischio a 10 anni > 20%, qualora il colesterolo LDL sia > 130 mg/dl, con l'obiettivo di raggiungere livelli di C-LDL < 100 mg/dl.

Per quel che riguarda il trattamento specifico della tipica dislipidemia aterogena della SM vengono raccomandati:

1. l'intervento dietetico-comportamentale, rivolto alla correzione dell'obesità, tramite dieta ipocalorica ed incremento dell'attività fisica, associati a consumo abituale di alimenti ricchi in acidi grassi poliinsaturi (pesce azzurro ecc.), e con azione antiossidante (vino rosso, agrumi ecc.);

2. l'uso di farmaci:

- gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) per abbassare il C-LDL;
- i fibrati e gli acidi grassi poliinsaturi sia nei pazienti in cui le statine da sole non consentono il raggiungimento del target del C-LDL, sia in quelli con trigliceridemia elevata e livelli di LDL-C già a target.

Si ricorda che in Italia in prevenzione primaria e nei soggetti non diabetici la "rimborsabilità" delle statine è regolata dalla nota 13 AIFA e che il calcolo del rischio si basa sulle carte del rischio elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del progetto CUORE (www.cuore.ISS.it).

Iperensione arteriosa

Nel caso in cui il paziente con SM sia affetto anche da diabete l'obiettivo terapeutico per la pressione arteriosa è < 130/80 mmHg; in assenza di diabete l'obiettivo è < 140/90 mmHg.

Il trattamento dell'iperensione oltre alle modificazioni dello stile di vita si basa sull'uso di tutte le classi di farmaci antiipertensivi oggi disponibili. Tuttavia, tenendo conto dei meccanismi fisiopatologici della SM e della frequente concomitanza di alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico, è meglio preferire molecole che hanno effetti favorevoli sul quadro metabolico o che perlomeno non abbiano effetti sfavorevoli sullo stesso. Non esistono ampi studi sul trattamento dell'iperensione arteriosa in presenza di SM, mentre maggiori sono i dati relativi alla terapia nei soggetti diabetici.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II sono attualmente le classi di farmaci che possiedono le maggiori evidenze di efficacia con contemporaneo rispetto del profilo metabolico del paziente con SM. Neutrali si sono dimostrati i calcio-antagonisti, mentre per gli alfa-bloccanti vi sono alcune evidenze di effetti favorevoli sulla sensibilità insulinica in studi, però, a breve termine.

Danno d'organo

a. *L'ipertrofia ventricolare sinistra* richiede un approccio intensivo perché il beneficio della regressione dell'IVS è stato documentato dall'osservazione che essa si accompagna a miglioramento della funzione sistolica

ventricolare sinistra³⁹, ma anche ad una riduzione degli eventi cardiovascolari⁴⁰⁻⁴¹. L'obiettivo principale è quello di ridurre stabilmente la pressione arteriosa preferibilmente a valori < 130/80 mmHg, utilizzando combinazione di diversi farmaci e, se occorre, tutte le classi di farmaci disponibili⁴².

- b. Relativamente all'alterato *spessore medio-intimale carotideo* alcuni studi hanno dimostrato una buona efficacia terapeutica (in termini di regressione) da parte dei calcio-antagonisti (lacidipina)⁴³.
- c. La *microalbuminuria* e la progressione della malattia renale sono sensibilmente ridotte dagli ACE-inibitori e dagli antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II, indipendentemente dal controllo pressorio raggiunto⁴⁴⁻⁴⁵.

CONCLUSIONI: IL SIGNIFICATO DELLA SINDROME METABOLICA PER IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

La SM offre un semplice concetto di salute pubblica ed un punto di partenza facilmente identificabile per interventi clinici capaci di ridurre il rischio della epidemia montante di diabete tipo 2 correlato all'obesità, patologia cardiovascolare e, forse, cancro⁴⁶. Questo è un aspetto di grande interesse per il Medico di famiglia. La possibilità di individuare soggetti ad alto rischio soltanto con un metro da sarto, i valori pressori e 3 esami di routine, ha dei vantaggi enormi. Un dato da nessuno contestato è la capacità della SM di predire lo sviluppo di diabete di tipo 2, infatti fino al 50% dei soggetti sviluppano il diabete nel giro di 3 anni. La possibilità di individuare il soggetto a rischio con una modalità ancora più semplice della curva da carico è un'opportunità che non va trascurata. Se da un lato ha poco senso utilizzare la SM nel diabete conclamato, dove non aggiunge nulla in termini di predizione cardiovascolare, è indiscutibile che il soggetto con SM è il principale bersaglio del Medico di famiglia sensibile alla prevenzione del diabete di tipo 2.

Bibliografia

- ¹ Sindrome metabolica oggi: che cosa c'è da sapere, cosa c'è da fare. Giornale Italiano di Medicina Interna 2006;5(Suppl 3).
- ² Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care. 2005;28:2289-304.
- ³ Grundy S, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. *Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: AHA/NHLBI Scientific Statement. Diagnosis and management of the metabolic syndrome*. Circulation 2005;112;2735-52.
- ⁴ Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. *Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults*. Circulation 2004;110:1245.
- ⁵ Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen, KPyorala K; DECODE Study Group. *Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women*. Arch Intern Med 2004;164:1066-76.
- ⁶ De Fronzo R, Ferrannini E. *Insulin Resistance*. Diabetes Care 1991;14:173-94.
- ⁷ Le Roith D, Zick J. *Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance*. Diabetes Care 2001;24:588-97.
- ⁸ Donath MY, Halban PA. *Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications*. Diabetologia 2004;47:581-9.
- ⁹ Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. *Beta cell deficit and increased beta-cell apoptosis in human with type 2 diabetes mellitus*. Diabetes 2003;52:102-10.
- ¹⁰ Garg A. *Insulin resistance in the pathogenesis of dyslipidemia*. Diabetes Care 1996;19:390-3.
- ¹¹ Wever RM, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. *Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase*. Circulation 1998;97:108-12.
- ¹² Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. *Small, dense low density lipoprotein particles as predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study*. Circulation 1997;94:69-75.
- ¹³ Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. *Insulin resistance in essential hypertension*. N Engl J Med 1987;317:350-56.
- ¹⁴ American Diabetes Association. *Clinical Practice Recommendations*. Diabetes Care 2006;29(Suppl 1).
- ¹⁵ Licata G, Corrao S, Parrinello G, Scaglione R. *Obesity and Cardiovascular diseases*. Excerpta Medica 1994;9:4-31.
- ¹⁶ Licata G, Di Chiara T, Licata A, Triolo G, Argano C, Parrinello G, et al. *Relationship between circulating E-selectin, DD genotype of angiotensin converting enzyme, and cardiovascular damage in central obese subjects*. Metabolism 2003;52:999-1004.
- ¹⁷ Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. *The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin resistance (AIR) study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2140-7.
- ¹⁸ Mack WJ, Krauss RM, Hodis HN. *Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Treatment effects and relation to coronary angiographic progression*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:697-704.
- ¹⁹ Kannel WB. *Aspects of therapeutics (4): office assessment of coronary candidates*. J Drug Dev 1992;5:49-58.
- ²⁰ Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, et al. *Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertension*. J Hypertens 2004;22:1991-8.
- ²¹ Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. *Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension*. Circulation 1998;97:48-54.
- ²² Ganau A, Devreux RB, Roman MJ, de Simone G, Saba PS, Vargiu P, et al. *Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol 1992;19:1550-8.
- ²³ Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien J-L, Levenson J. *Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk*. J Hypertens 2002;20:159-69.
- ²⁴ Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirota A, et al. *Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. Microalbuminuria: a Genoa Investigation on Complications*. Hypertension 1997;30:1135-43.

- ²⁵ Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Clausen P, Appleyard M, Jensen G. Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors. A population based study of 1254 hypertensive individuals. *J Hum Hypertens* 1997;11:727-32.
- ²⁶ Pontremoli R, Nicoletta C, Viazi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:430-8.
- ²⁷ Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- ²⁸ Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;348:393-403.
- ²⁹ Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2244-8.
- ³⁰ Winkler K, Konrad T, Fullert S, Friedrich I, Destani R, Baumstark MW, et al. Pioglitazone reduces atherogenic dense LDL particles in non diabetic patients with arterial hypertension. *Diabetes Care* 2003;26:2588-94.
- ³¹ Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547-54.
- ³² www.proactive-results.com
- ³³ J. Dormandy, M-G Bousser, Wilcox R on behalf of the PROactive Investigators. Pioglitazone in patients with or without a history of stroke: results from PROactive. *Diabetologia* 2006;49(Suppl 1):77.
- ³⁴ Patel P, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? *Diab Vasc Dis Res* 2005;2:61-6.
- ³⁵ The National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report*. NIH Obes Res 1998;6 (Suppl 2):51S-209S.
- ³⁶ Singh R, Rastogi SS, Verni R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S, et al. Randomized controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow-up. *BMJ* 1992;304:1015-9.
- ³⁷ Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can life style change reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990;336:129-33.
- ³⁸ Lee WJ, Huang MT, Wang W, Lin CM, Chen TC, Lai IR. Effects of obesity surgery on the metabolic syndrome. *Arch Surg* 2004;139:1088-92.
- ³⁹ Perlino S, Muiesan ML, Cuspidi C, Sampieri L, Trimarco B, Aurigemma GP, et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. *Circulation* 2001;103:678-83.
- ⁴⁰ Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.
- ⁴¹ Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001;104:1615-21.
- ⁴² Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *The Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure*. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- ⁴³ Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancina G, Dal Palù C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-7.
- ⁴⁴ Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005;54:2206-11.
- ⁴⁵ Erdmann E. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patient with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2006;107:152-8.
- ⁴⁶ Giorda C. Nuovo inquadramento della sindrome metabolica. Il dibattito in corso e le ricadute in medicina generale. *MeDia* 2005;4.